

Die myokardiale systolische Funktion bei Hunden mit  
Pulmonalstenose unterschiedlicher Schweregrade und der  
Effekt der Ballonvalvuloplastie

Von Simone Veronica Keating



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

Die myokardiale systolische Funktion bei Hunden mit  
Pulmonalstenose unterschiedlicher Schweregrade und der Effekt  
der Ballonvalvuloplastie

von Simone Veronica Keating

aus London

München 2023



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

Lehrstuhl für Innere Medizin der Kleintiere

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



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

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

Berichterstatter: Prof. Dr. Gerhard Wess

Korreferent: Priv.-Doz. Dr. Sven Reese

Tag der Promotion: 22. Juli 2023





Meiner Familie gewidmet.



## INHALTSVERZEICHNIS

<b>I. EINLEITUNG.....</b>	<b>1</b>
<b>II. LITERATURÜBERSICHT.....</b>	<b>3</b>
<b>1. Die Canine Pulmonalstenose .....</b>	<b>3</b>
1.1. Prävalenz und Signalement .....	3
1.2. Ätiologie und Embryologie.....	4
1.3. Pathophysiologie .....	4
1.3.1. Pathologische Anatomie der Pulmonalstenose .....	4
1.3.2. Pathogenese - Diastolische und Systolische Dysfunktion.....	6
1.4. Krankheitsverlauf und Symptome.....	8
1.4.1. Allgemeine Symptomatik.....	8
1.4.2. Kongestives Herzversagen .....	9
1.4.3. Arrhythmien, Synkopen und Sekundentod .....	9
1.5. Diagnose.....	10
1.5.1. Klinische Untersuchung .....	10
1.5.2. Röntgen Thorax.....	10
1.5.3. Elektrokardiographie.....	11
1.5.4. Echokardiographie .....	11
1.5.5. Herzkatheteruntersuchungen.....	13
1.5.6. Laboruntersuchungen .....	14
1.6. Therapie.....	15
1.6.1. Medikamentöse Therapie .....	15
1.6.2. Interventionelle Therapie .....	16
1.6.2.1. Ballonvalvuloplastie.....	16
1.6.2.2. Stent Angioplastie .....	19
1.6.3. Chirurgische Therapie .....	19
1.7. Prognose .....	20
<b>2. Echokardiographische Evaluierung der rechtsventrikulären Herzfunktion .....</b>	<b>22</b>
2.1. Physiologie der Herzkontraktion.....	22
2.1.1. Herzzyklus.....	22
2.1.2. Herzmuskelarchitektur und Kontraktion.....	23
2.1.3. Besonderheiten des rechten Ventrikels .....	25

2.2.	Echokardiographische Beurteilung der systolischen Funktion .....	26
2.2.1.	Definition und Physiologie.....	26
2.2.2.	Systolische Dysfunktion.....	26
2.2.3.	Echokardiographische Darstellung des rechten Ventrikels.....	27
2.2.4.	Echokardiographische Beurteilung – Zweidimensionale Parameter .....	28
2.2.4.1.	Fractional Area Change.....	28
2.2.4.2.	Tricuspid Annular Plane Systolic Excursion .....	31
2.2.5.	Echokardiographische Beurteilung – Doppler .....	34
2.2.5.1.	Gewebedoppler.....	35
2.2.6.	Echokardiographische Beurteilung – Speckle Tracking .....	38
2.2.6.1.	Prinzipien und Technik .....	38
2.2.6.2.	Klinische Anwendung.....	43
<b>III.</b>	<b>PUBLIKATION .....</b>	<b>45</b>
<b>IV.</b>	<b>DISKUSSION .....</b>	<b>60</b>
<b>1.</b>	<b>Systolische Funktion .....</b>	<b>60</b>
<b>2.</b>	<b>Klassifikationsschema Pulmonalstenosen .....</b>	<b>61</b>
<b>3.</b>	<b>Symptome.....</b>	<b>62</b>
<b>4.</b>	<b>Einfluss der Ballonvalvuloplastie auf die systolische Funktion .....</b>	<b>64</b>
<b>5.</b>	<b>Limitationen.....</b>	<b>66</b>
<b>V.</b>	<b>ZUSAMMENFASSUNG .....</b>	<b>69</b>
<b>VI.</b>	<b>SUMMARY.....</b>	<b>71</b>
<b>VII.</b>	<b>LITERATURVERZEICHNIS .....</b>	<b>73</b>
<b>VIII.</b>	<b>DANKSAGUNG .....</b>	<b>99</b>

**ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS**

<b>2D</b>	zweidimensional	<b>NT-proBNP</b>	N-terminal pro-B-type natriuretic peptide
<b>3D</b>	dreidimensional	<b><math>\Delta p</math></b>	Druckgradient
<b>BL-LSt</b>	Baso-lateraler Peak endokardialer longitudinaler Strain	<b>PFO</b>	Persistierendes Foramen ovale
<b>BV</b>	Ballonvalvuloplastie	<b>PH</b>	Pulmonäre Hypertension
<b>CW-Doppler</b>	Kontinuierlicher Spektraldoppler (continuous-wave)	<b>PS</b>	Pulmonalstenose
<b>EF</b>	Ejection Fraction	<b>PW-TDI</b>	Pulsed-wave Tissue Doppler Imaging
<b>EKG</b>	Elektrokardiographie/elektrokardiographisch	<b>RA</b>	Rechtes Atrium bzw. rechtsatrial
<b>FAC</b>	Fractional Area Change	<b>RV</b>	Rechter Ventrikel bzw. rechtsventrikulär
<b>FW-LSt</b>	Peak endokardialer longitudinaler Strain der rechtsventrikulären freien Wand	<b>RVFW</b>	Rechtsventrikuläre freie Wand
<b>IVCT</b>	Isovolumetrische Kontraktionszeit	<b>RV-GLS</b>	Rechtsventrikulärer globaler longitudinaler Strain
<b>IVS</b>	Interventrikuläres Septum	<b>RVOT</b>	Rechtsventrikulärer Ausflusstrakt
<b>KGW</b>	Körpergewicht	<b>SAS</b>	Subaortenstenose
<b>LSt</b>	Longitudinaler Strain	<b>ST</b>	Strain
<b>LV</b>	Linker Ventrikel bzw. linksventrikulär	<b>STE</b>	Speckle Tracking Echokardiographie
<b>mmHg</b>	Millimeter Quecksilbersäule	<b>SR</b>	Strain Rate
<b>N-RVAd</b>	Enddiastolische rechtsventrikuläre Fläche normalisiert auf Körpergewicht	<b>SyD</b>	Systolische Dysfunktion
<b>N-RVAs</b>	Endsystolische rechtsventrikuläre Fläche normalisiert auf Körpergewicht	<b>TAPSE</b>	Tricuspid Annular Plane Systolic Excursion
<b>N-RVFWd</b>	Enddiastolische rechtsventrikuläre Wanddicke normalisiert auf Körpergewicht	<b>TD</b>	Trikuspidalklappendysplasie
<b>N-RVFW-S'</b>	Maximale Geschwindigkeit der systolischen Wandbewegung der rechtsventrikulären freien Wand normalisiert auf Körpergewicht	<b>TDI</b>	Tissue Doppler Imaging
<b>N-TAPSE</b>	Tricuspid annular plane systolic excursion normalisiert auf Körpergewicht (in kg)	<b>TI</b>	Trikuspidalklappeninsuffizienz
		<b>VSD</b>	Ventrikelseptumdefekt

## I. EINLEITUNG

Die Stenose der Pulmonalklappensegel stellt eine der häufigsten kongenitalen Herzmissbildungen beim Hund dar (TIDHOLM, 1997; OLIVEIRA et al., 2011; BRAMBILLA et al., 2020). Mit steigendem Druckgradienten ( $\Delta p$ ) über der Stenose steigt auch das Maß an Hypertrophie des rechtsventrikulären (RV) Kammermyokards und folglich auch das Risiko für die Entwicklung von Symptomen wie Leistungsschwäche, Aszites und Synkopen (JOHNSON und MARTIN, 2004; FRANCIS et al., 2011; LOCATELLI et al., 2013). Obwohl es sich bei der Pulmonalstenose (PS) und deren Folgen auf das Myokard primär um eine diastolische Funktionsstörung handelt, beschreiben einige Autoren, dass das Auftreten von Symptomen möglicherweise multifaktorielle Ursachen hat. Demnach spielt unter anderen die Entwicklung einer systolischen Dysfunktion (SyD) infolge der Minderperfusion des hochgradig hypertrophierten Myokards ebenfalls eine Rolle in der Entstehung des klinischen Bildes und langfristig gesehen auch in der Mortalität (SELZER und GERBODE, 1948; FEDERMANN und HESS, 1994; KITTLESON M.D., 1998a). Zur Beurteilung der systolischen Funktion des rechten Ventrikels (RV) werden laut humanmedizinischen Leitlinien multiple echokardiographische Messungen empfohlen, unter anderem konventionelle Messungen wie *tricuspid annular plane systolic excursion* (TAPSE), *fractional area change* (FAC) und die systolische Gewebeschwindigkeit am lateralen Trikuspidalklappenannulus gemessen mittels gepulstem Gewebedoppler (PW-TDI) (RUDSKI et al., 2010). In den letzten Jahren rückte jedoch eine neuere Methode zur Ermittlung der globalen systolischen Funktion – sog. *speckle tracking echocardiography* (STE) – in den Fokus von veterinär- und humanmedizinischen Studien und zeigte bereits mehrfach gute Ergebnisse in der Detektion einer SyD in Hunden mit pulmonärer Hypertension (PH) und Katzen mit hypertropher (obstruktiver) Kardiomyopathie (MORITA et al., 2019; SUZUKI et al., 2019; SUZUKI et al., 2021a; FELDHÜTTER et al., 2022). Zur Beurteilung der systolischen Funktion bei Hunden mit PS existiert bisher eine veterinärmedizinische Studie, welche zeigen konnte, dass TAPSE der einzige Indikator war, der die Entstehung von Symptomen vorhersagen konnte (VISSER et al., 2019b). Allerdings wurden dabei mittels STE ermittelte Parameter zur Beurteilung der systolischen Funktion nicht berücksichtigt. Ziel unserer Studie war

es demnach zum einen, die systolische Funktion des RV von Hunden mit PS mittels konventionellen echokardiographischen Parametern und zweidimensionalem (2D) STE zu beurteilen und mögliche Korrelationen mit Alter, Ausmaß der Stenose, dem Auftreten von Symptomen und dem Vorliegen einer zusätzlichen Trikuspidalklappendysplasie (TD) zu ermitteln. Zum Anderen war es Ziel, die ermittelten Werte mit denen einer gesunden Kontrollpopulation zu vergleichen. Da zum aktuellen Zeitpunkt die Ballonvalvuloplastie (BV) der Goldstandard zur Therapie der hochgradigen PS ist (JOHNSON und MARTIN, 2004; JOHNSON et al., 2004) war die Beurteilung der systolischen Funktion bei Hunden mit hochgradiger PS vor und nach BV ein sekundäres Ziel der Studie.

Hierfür wurden insgesamt 72 Hunde mit einer PS unterschiedlicher Schweregrade prospektiv evaluiert und mit einer gesunden, hinsichtlich Gewicht, Alter und Geschlecht an die erkrankte Gruppe angepassten Kontrollgruppe aus 86 Hunden verglichen. Alle Tiere erhielten eine vollständige klinische und echokardiographische Untersuchung und eine Subgruppe aus der Population der erkrankten Tiere erhielt eine zusätzliche, zweite Untersuchung fünf bis sieben Stunden nach erfolgreicher BV.

## II. LITERATURÜBERSICHT

### 1. Die Canine Pulmonalstenose

#### 1.1. Prävalenz und Signalement

Die PS ist mit einem Anteil von 20,0 – 34,1 % eine der häufigsten kongenitalen, kardialen Missbildungen bei Hunden (TIDHOLM, 1997; OLIVEIRA et al., 2011; SCHROPE, 2015; BRAMBILLA et al., 2020). In amerikanischen retrospektiven Studien wurde eine gesamte Hundepopulation auf das Vorkommen verschiedener kongenitaler Erkrankungen untersucht, wobei die PS eine Prävalenz von 0,56 – 0,67 % aufwies (KIRK, 1992). Auch unter den Mischlingshunden ist die PS mit 31 % die häufigste angeborene Herzerkrankung, wobei die allgemeine Prävalenz mit 0,13 % der kardialen Missbildungen in der Mischlingspopulation deutlich niedriger zu sein scheint (SCHROPE, 2015). Zu den am häufigsten betroffenen Rassen gehören Boxer, Mischlinge, Englische und Französische Bulldogge, Mastiff, Pinscher, Deutscher Schäferhund, Beagle, West Highland White Terrier, American Staffordshire Terrier, Chihuahua, Samojede, Miniatur Schnauzer und Cocker (KITTLESON M.D., 1998a; OLIVEIRA et al., 2011). In einer Studie von Brambilla et al. waren brachycephale Hunde in der Liste der betroffenen Rassen weit vorne und über die letzten Jahre konnte ein weiterer Trend in Richtung steigender Prävalenzen beobachtet werden. Es konnte außerdem ein deutlich akkumuliertes Vorkommen bei Cocker Spaniel (59,3 %), American Staffordshire Terriern (86,2 %) und Miniatur Pinschern (96,4 %) festgestellt werden (BRAMBILLA et al., 2020). Die Erkrankung tritt gehäuft in Kombination mit anderen kongenitalen Defekten auf, wie beispielsweise der TD, der Subaortenstenose (SAS), dem Ventrikel Septum Defekt (VSD), der Fallot'sche Tetralogie, dem persistierenden *Ductus arteriosus botalli* und dem persistierenden *Foramen ovale* (PFO) (TIDHOLM, 1997; OLIVEIRA et al., 2011; BRAMBILLA et al., 2020). In zwei retrospektiven Studien wiesen insgesamt 6,7 % bzw. 15 % der Tiere mehr als einen kongenitalen Herzdefekt auf, wobei die zwei häufigsten Kombinationen folgende waren: PS plus (Sub-)Aortenstenose (26,4 % bzw. 36,3 %) bzw. PS plus VSD (16,7 % bzw. 18,2 %) (TIDHOLM, 1997; OLIVEIRA et al., 2011). Der Anteil an Hunden, die zusätzlich zu einer PS ein PFO mit Rechts-Links-Shunt aufweisen, schwankt in der Literatur und liegt Studien zufolge zwischen 17



– 39 % (FUJII et al., 2012; VISSER et al., 2019b). Bezüglich der Geschlechterverteilung sind in der Literatur unterschiedliche Angaben zu finden. Einige Studien konnten – ähnlich wie in der humanmedizinischen Literatur beschrieben (ALMEDA et al., 2003) – ein gehäuftes Auftreten bei männlichen Tieren erkennen (PATTERSON, 1968; TIDHOLM, 1997; BUSSADORI et al., 2001a; RISTIC et al., 2001; BRAMBILLA et al., 2020). Andere Studien wiederum lassen keine geschlechtliche Prädisposition erahnen (OLIVEIRA et al., 2011).

## 1.2. Ätiologie und Embryologie

Bisher konnte eine erbliche Komponente für die Existenz der kongenitalen PS bei Beagle und Wolfsspitz nachgewiesen werden (PATTERSON et al., 1974; VAN MIEROP et al., 1977; PATTERSON et al., 1981). Aufgrund des gehäufteten Auftretens bei anderen prädisponierten Rassen geht man allerdings auch hier von einem hereditären Einfluss aus. Eine Studie zur Analyse von Stammbäumen prädisponierter Rassen ermittelte einen autosomal rezessiven Erbgang für die PS bei Französischen und Englischen Bulldoggen (ONTIVEROS et al., 2019).

Embryologisch entstehen die Semilunarklappen aus einer Proliferation von subepitheliale Mesenchym aus dem Endokardkissen in der Aorta und dem *Truncus pulmonalis*. Durch den kontinuierlichen Blutfluss im embryologischen Kreislauf formen sich mit der Zeit die typischen, taschenartigen Segel (KITTLESON M.D., 1998c). Zeitgleich entsteht das RV Infundibulum aus dem proximalen Anteil des *Bulbus cordis* (ALMEDA et al., 2003). Pulmonalklappenfehlbildungen treten meist während der eigentlichen Bildung der Pulmonalklappensegel oder spät in der embryonalen bzw. fetalen Entwicklung auf. Grundursache ist eine unvollständige/fehlerhafte Entstehung des Endokardkissens, doch auch abnorme hämodynamische Prozesse sind ätiologisch denkbar (SHANER, 1963; MOORE et al., 1980). Ebenso kann eine mangelnde Resorption des *Bulbus cordis* zu einer infundibulären Hypertrophie mit nachfolgender dynamischer Obstruktion des rechtsventrikulären Ausflusstraktes (*right ventricular outflow tract*, RVOT) führen (ALMEDA et al., 2003; JOHNSON et al., 2004).

## 1.3. Pathophysiologie

### 1.3.1. Pathologische Anatomie der Pulmonalstenose

Als PS wird eine Einengung des RVOT bzw. des *Truncus pulmonalis* bezeichnet.

Die Obstruktion kann anhand der anatomischen Lokalisation in 3 Typen eingeteilt werden: subvalvulär, valvulär und supra-valvulär. In vereinzelt Fällen treten Obstruktionen an mehreren Lokalisationen auf (KITTLESON M.D., 1998a).

Die valvuläre PS ist mit Abstand die häufigste Form bei Hunden mit einem Anteil von ca. 88 % (FINGLAND et al., 1986; OLIVEIRA et al., 2011) und ist charakterisiert durch eine von den Klappensegeln ausgehende Obstruktion des RVOT. Dabei erfolgt in Abhängigkeit der Klappenmorphologie eine Einteilung in zwei Subtypen A und B. Typ A entspricht der „klassischen“ valvulären PS und ist gekennzeichnet durch eine Fusion der Klappenkommissuren mit schmaler, zentraler Öffnung. Diese Verschmelzung der Klappensegelränder führt zu einem sogenannten „valve-doming“, das heißt einem systolischen Vorwölben der fusionierten Klappensegel in den *Truncus pulmonalis* (PATTERSON et al., 1981; PERLOFF J., 2012). Je nach Schweregrad der Stenose ist infolge des turbulenten Jets eine poststenotische Dilatation sichtbar (PATTERSON et al., 1981; BUSSADORI et al., 2001a). Die Typ B Stenose entspricht einer echten Dysplasie der Pulmonalklappe, welche durch verdickte, immobile Klappensegel ohne Fusion der Klappenkommissuren gekennzeichnet ist. Dies führt zu einer deutlichen Verkleinerung der effektiven Klappenöffnung. Außerdem geht dieser Typ oft mit einer Hypoplasie des Klappenannulus oder der gesamten Pulmonalarterie einher und kann im Extremfall bis hin zu einer Pulmonalklappenatresie gehen (PATTERSON et al., 1981; PERLOFF J., 2012). In Studien ist der Typ B verglichen mit dem Typ A der meist seltenere Typ mit 17 – 40 %, doch auch ein intermediärer Typ (Mischtyp A/B) mit sowohl verdickten als auch fusionierten Klappensegeln wird in vereinzelt Fällen beschrieben (3,9 – 7,0 %) (BUSSADORI et al., 2001a; LOCATELLI et al., 2011; OLIVEIRA et al., 2011; LOCATELLI et al., 2013). Lediglich die französischen und englischen Bulldoggen scheinen gehäuft einen Typ B (60 %) bzw. einen intermediären Typ (25 %) aufzuweisen (LOCATELLI et al., 2013; CHETBOUL et al., 2018b; BRAMBILLA et al., 2020).

Subvalvuläre PS sind in der Veterinärmedizin deutlich seltener. Studien zufolge liegt die Häufigkeit in Hundepopulationen mit kongenitalen Herzerkrankungen bei 1,2 – 1,7 % (OLIVEIRA et al., 2011; LOCATELLI et al., 2013). Die subvalvuläre PS lässt sich anhand ihrer Lokalisation in die zwei Subtypen infundibulär und subinfundibulär unterteilen. Die infundibulären Stenosen liegen im RVOT

unterhalb der Pulmonalklappe. Dazu gehören auch die sogenannten dynamischen Stenosen, welche durch eine hochgradige infundibuläre RV Hypertrophie zustande kommen und – ähnlich wie beim „dynamic right ventricular outflow tract obstruction“ der Katze – ein dynamisches Flussprofil erzeugen (JOHNSON et al., 2004; LOCATELLI et al., 2013). Von einer subinfundibulären Stenose spricht man beim Vorliegen einer lokalen Obstruktion durch eine fibröse/fibromuskuläre Membran oder einen abnormalen Muskelstrang (JOHNSON et al., 2004; MINORS et al., 2006). Die subinfundibuläre PS entspricht dem Bild eines „double chamber right ventricle“, das heißt einer abnormalen, meist muskulären Verbindung zwischen der rechtsventrikulären freien Wand (RVFW) und dem interventrikulärem Septum (IVS), welche den RV in eine distale und eine proximale Kammer teilt (KOFFAS et al., 2007). Als eine Art Sonderform der subvalvulären Stenose gilt die R2A-Anomalie der linken Koronararterie. Dabei entspringt die linke Koronararterie nicht wie üblich aus dem linken Sinus des *Bulbus aortae*, sondern aus der rechten Koronararterie, welche aus dem kranialen Sinus hervorgeht. Dieser abnormale Verlauf der linken Koronararterie geht häufig mit einer Einengung des *Truncus pulmonalis* auf subvalvulärer Höhe einher (BUCHANAN, 2001; KÖNIG H.E. , 2009).

Die supra-valvuläre Stenose ist bei Hunden die seltenste Form mit einer Häufigkeit von ca. 0,3 % (OLIVEIRA et al., 2011). Die Obstruktion kommt meist durch eine Verengung des *Truncus pulmonalis* distal der Pulmonalklappe oder seiner beiden Hauptäste (periphere PS, Pulmonalarterienstenose) zustande, wobei diese Obstruktion sowohl angeboren als auch erworben (intrathorakale Umfangsvermehrung mit Druck auf die Pulmonalarterie) sein kann (JOHNSON und MARTIN, 2004; GRIFFITHS et al., 2006; MACGREGOR et al., 2006; SCHROPE, 2015). Bisher sind in der Literatur meist nur einzelne Fallberichte zu finden, wohingegen die supra-valvuläre/periphere Stenose bei Katzen verhältnismäßig häufiger vorzukommen scheint (MACGREGOR et al., 2006; SCHROPE und KELCH, 2007; AOKI et al., 2015; SCHROPE, 2015; SCHROPE et al., 2017).

### 1.3.2. Pathogenese - Diastolische und Systolische Dysfunktion

Der systolische Druck im RV und der Pulmonalarterie entspricht einem geschätzten Pauschalwert von 20 Millimeter Quecksilbersäule (mmHg) (BOON, 2011). Bei Vorhandensein einer Obstruktion im RVOT steigt der systolische Druck im RV, da

das Blutvolumen gegen einen erhöhten Widerstand aus dem Herzen und in die Lunge transportiert werden muss. Der systolische Druck in der Pulmonalarterie bleibt in der Regel erhalten oder ist etwas erniedrigt, wodurch sich der  $\Delta p$  über der Pulmonalklappe (= systolischer Druck im RV minus systolischer Druck in der Pulmonalarterie) erhöht. Dieser  $\Delta p$  ist zum einen vom Blutvolumen und der Flussrate abhängig und zum anderen von der Größe der Öffnung der stenotischen Pulmonalklappe. Der  $\Delta p$  wird darum häufig zur Schweregradbeurteilung der Erkrankung (geringgradig, mittelgradig, hochgradig) herangezogen (siehe Kapitel 1.5.4) (KITTLESON M.D., 1998a).

Infolge des erhöhten systolischen Drucks (Drucküberladung) im RV kommt es – in Abhängigkeit des Schweregrades der Stenose – zu einem gesteigerten myokardialen Wandstress, einer erhöhten Nachlast und damit zu einer kompensatorischen, konzentrischen Hypertrophie des RV Kammermyokards (FOX et al., 1999b; BOGAARD et al., 2009; SHIMIZU und MINAMINO, 2016; KILLICH, 2019). Diese Hypertrophie führt vorübergehend zu einer Aufrechterhaltung der systolischen Funktion. Bei weiterem Fortschreiten resultiert sie allerdings in einer Verkleinerung des enddiastolischen Volumens, einer reduzierten Compliance (Dehnbarkeit) des Ventrikels (diastolische Dysfunktion) und damit in einem reduzierten Herzauswurf mit dementsprechenden Symptomen (siehe Kapitel 1.4.1). Sekundär zu dem nun systolisch und diastolisch erhöhten intrakavitären Druck kann es in schwerwiegenden Fällen zu einer Trikuspidalklappeninsuffizienz (TI) mit Rückfluss von Blut in das rechte Atrium (RA) kommen (sekundäre Insuffizienz) oder eine bereits vorhandene Insuffizienz ausgelöst durch eine TD vergrößert sich (FOX et al., 1999b). Sobald der Druck im RA und in den herznahen Venen einen Grenzwert von ca. 15 mmHg übersteigt, kommt es zum Rückwärtsversagen bzw. diastolischen Herzversagen mit klinischen Symptomen wie Hepatomegalie, Aszites, Pleuralerguss etc. (siehe Kapitel 1.4.2).

In einigen schwerwiegenden Fällen ist eine Dilatation des RV mit deutlicher, echokardiographisch sichtbarer SyD beschrieben. Dieses Phänomen ist vermutlich eine Konsequenz der chronisch erhöhten Nachlast und der daraus resultierenden hochgradigen Hypertrophie des Kammermyokards, welche die Entstehung von ischämischen Herden durch Minderperfusion des sehr dicken Herzmuskels begünstigt (FEDERMANN und HESS, 1994; GUARRACINO et al., 2005; CHETBOUL et al., 2016a; HILDEBRANDT et al., 2019; VISSER et al., 2019b).

Ein Autor stellt die Hypothese auf, dass der sich langsam dilatierende Ventrikel aufgrund des weiter steigenden Wandstress vermehrt Sauerstoff verbraucht. Somit entsteht ein sich selbst verstärkender Effekt aus erhöhtem Sauerstoffbedarf, zunehmender Minderperfusion, Dilatation des Ventrikels, steigender Vorlast und letztlich sinkender systolischer Funktion (BOGAARD et al., 2009). Die Hypothese dieses Autors wurde jedoch in Bezug auf die Pathogenese der PH erstellt. Ob sich diese Theorie auf die PS übertragen lässt, ist unklar.

#### **1.4. Krankheitsverlauf und Symptome**

##### **1.4.1. Allgemeine Symptomatik**

Das Auftreten von Symptomen ist multifaktoriell und hängt von einer Kombination verschiedener Einflüsse ab, wie zum Beispiel dem  $\Delta p$  über der Pulmonalklappe, der Existenz zusätzlicher kardialer Missbildungen (TD, VSD, SAS, PFO), dem Ausmaß der RV Hypertrophie, dem Auftreten von Arrhythmien oder der Entstehung einer SyD infolge des hochgradig hypertrophierten Ventrikels (JOHNSON und MARTIN, 2004; FRANCIS et al., 2011; LOCATELLI et al., 2013). Viele der Symptome, die bei Tieren mit einer PS auftreten, sind bedingt durch den reduzierten Herzauswurf (Vorwärtsversagen). Dabei treten diese Symptome vor allem belastungsassoziiert oder bei Aufregung auf, im Besonderen dann, wenn durch die gesteigerte Herzfrequenz der Herzauswurf reduziert ist (HILDEBRANDT et al., 2019).

Der Anteil an asymptomatischen Tieren schwankt in der Literatur je nach Einschlusskriterien und Studiendesign deutlich und liegt zwischen 42 – 74 % bzw. bei 14 – 22 %, wenn nur Hunde mit hochgradiger PS berücksichtigt werden. Zu den am häufigsten beschriebenen Symptomen gehören Leistungsinsuffizienz (13 – 41 % bzw. 33 – 48 % bei hochgradiger PS), Synkopen (6 – 23 % bzw. 21 – 58 % bei hochgradiger PS) und Aszites (2 – 10 % bzw. 14 – 46 % bei hochgradiger PS) (BUSSADORI et al., 2001a; RISTIC et al., 2001; JOHNSON und MARTIN, 2004; FRANCIS et al., 2011; LOCATELLI et al., 2011; FUJII et al., 2012; LOCATELLI et al., 2013; CHETBOUL et al., 2018b; VISSER et al., 2019b). Bei dem gleichzeitigen Auftreten eines interatrialen Shunts (z.B. Atrialer Septum Defekt, PFO) kann es, je nach Größe des Shunts, bei Anstrengung auch zu Zyanosen kommen. Gleiches gilt bei Patienten mit Fallot'scher Tetralogie oder einem Pseudotruncus arteriosus (Atresie der Pulmonalarterie mit VSD) (KITTLESON

M.D., 1998b; FOX et al., 1999b; FUJII et al., 2012; FUKUSHIMA et al., 2013; MARKOVIC et al., 2017).

#### **1.4.2. Kongestives Herzversagen**

Im fortgeschrittenen Stadium der Erkrankung kann es zu einem Rückstau von Blut in das RA und die Körperhöhlvenen kommen (sog. Rückwärtsversagen bzw. diastolisches Herzversagen). Dabei ist physiologischerweise der zentrale Venendruck dem Druck im RA gleichzusetzen und liegt zwischen 0 – 6 mmHg. Sobald der Druck einen Wert von 10 – 15 mmHg überschreitet, kommt es zur Extravasation von Flüssigkeit in das umliegende Gewebe (GOOKIN und ATKINS, 1999). Anzeichen einer Kongestion (Rückwärtsstau) sind Aszites, Hepatomegalie, gestaute Portalvenen und seltener Thoraxerguss. Kongestives Herzversagen ist bei Hunden mit PS mehrfach beschrieben, wobei das in der Literatur angegebene Vorkommen innerhalb einer erkrankten Population mit 2 – 46 % stark variiert (siehe Kapitel 1.4.1). Einige Autoren sind der Meinung, dass Fälle von kongestivem Herzversagen vor allem in Kombination mit dem Vorliegen einer hämodynamisch signifikanten TD auftreten und bei Tieren mit alleiniger PS (ohne weitere kardiale Missbildungen) verhältnismäßig selten sind (KITTLESON M.D., 1998a; JOHNSON und MARTIN, 2004; LOCATELLI et al., 2011; KILLICH, 2019).

#### **1.4.3. Arrhythmien, Synkopen und Sekudentod**

Für das Auftreten von Synkopen bei Hunden mit PS werden verschiedene Mechanismen vermutet: ventrikuläre Arrhythmien infolge myokardialer Fibrosierung und Störung der Erregungsleitungsbahnen sowie mangelnder Herzauswurf und paradoxe reflex-medierte Ohnmachtsanfälle (HILDEBRANDT et al., 2019). Auch hier variieren die Häufigkeiten je nach Studie, dabei werden Werte zwischen 6 – 58 % dokumentiert (siehe Kapitel 1.4.1). Intermittierend werden Hunde mit meist hochgradiger PS vorgestellt, welche ventrikuläre Extrasystolen in der elektrokardiographischen (EKG) Untersuchung aufweisen und damit theoretisch das Potential zur Entwicklung von ventrikulären Tachykardien und Kammerflimmern hätten (BUSSADORI et al., 2001a; FRANCIS et al., 2011; RUCKDESCHEL et al., 2016). Auch AV-Blöcke 3. Grades sind beschrieben (TIDHOLM, 1997). Der plötzliche Herztod (sog. Sekudentod) aufgrund maligner, ventrikulärer Arrhythmien ist eine der häufigsten Todesursachen bei Tieren mit hochgradiger PS (siehe Kapitel 1.7) (BUSSADORI et al., 2001a; JOHNSON und

MARTIN, 2004).

## 1.5. Diagnose

### 1.5.1. Klinische Untersuchung

In der klinischen Untersuchung kann, basierend auf der Levine Klassifizierung, in den meisten Fällen ein systolisches Herzgeräusch von Crescendo-Decrescendo Qualität über der linken Herzbasis auskultiert werden, wobei bei gleichzeitigem Auftreten einer TI rechts ein apikales, systolisches Herzgeräusch hörbar sein kann (RISTIC et al., 2001; SILVERMAN und WOOLEY, 2008; CHETBOUL et al., 2018b; HILDEBRANDT et al., 2019). Mit zunehmendem  $\Delta p$  über der Pulmonalklappe wird das Herzgeräusch lauter (CAIVANO et al., 2018). Die Pulsqualität ist normal, in einigen Fällen kann allerdings beim Vorhandensein von Arrhythmien ein unregelmäßiger Puls mit oder ohne Pulsdefizit befundet werden (ETTINGER et al., 2017a; HILDEBRANDT et al., 2019). Besteht gleichzeitig eine ausgeprägte TI, so kann häufig ein Jugularvenenpuls bis in das obere Drittel des Halses beobachtet werden (KITTLESON M.D., 1998a; GOUTAL et al., 2010; ETTINGER et al., 2017a). Unter Umständen kann eine Zyanose sichtbar sein bei Tieren mit zusätzlichem kardialen Shunt (PFO, VSD) (LOMBARD et al., 1989; FUJII et al., 2012). In fortgeschrittenen Stadien der Erkrankung ist ein pralles, undulierendes Abdomen hinweisend auf das Vorliegen eines Rechtsherzversagens (ETTINGER et al., 2017b; HILDEBRANDT et al., 2019).

### 1.5.2. Röntgen Thorax

Zu den häufigsten röntgenologischen Befunden bei Hunden mit PS gehören eine Kardiomegalie der rechten Herzseite sowie die Dilatation des *Truncus pulmonalis*. In der Literatur wird die Prävalenz einer rechtsseitigen Kardiomegalie mit 92 – 100 % beschrieben, wobei die Wahrscheinlichkeit bei höherem  $\Delta p$  über der Pulmonalklappe steigt (BUSSADORI et al., 2001a; RISTIC et al., 2001; JOHNSON und MARTIN, 2004). Eine Dilatation des *Truncus pulmonalis* kann in 63 – 83 % der Fälle befundet werden, wobei die Häufigkeit davon abhängt, wie viele Hunde in der untersuchten Population eine PS vom Typ A aufweisen (BUSSADORI et al., 2001a; RISTIC et al., 2001; JOHNSON und MARTIN, 2004). In seltenen Fällen können eine Hypoperfusion der Bronchialgefäße (2 %) und Hinweise auf Rechtsherzkongestion (4 %), wie eine dilatierte *Vena cava caudalis*, Hepatomegalie, Aszites oder Thoraxerguss vorliegen (RISTIC et al., 2001;



JOHNSON und MARTIN, 2004; HILDEBRANDT et al., 2019).

### 1.5.3. Elektrokardiographie

Hunde mit gering- bis mittelgradiger PS weisen in aller Regel keine oder nur milde EKG Veränderungen auf. Die wohl häufigste EKG Diagnose ist ein Sinusrhythmus mit Abweichung der mittleren elektrischen Herzachse nach rechts (sog. Rechtsachsenabweichung), die bei 90 – 100 % aller Hunde mit hochgradiger PS beschrieben wird. Diese Achsenabweichung geht mit EKG-Kriterien einher, welche auf eine Rechtsherzvergrößerung (tiefe S-Zacke in Ableitungen I, II, III und aVF) bzw. einen Rechtsschenkelblock hinweisend sind (BUSSADORI et al., 2001a; RISTIC et al., 2001; JOHNSON und MARTIN, 2004; HILDEBRANDT et al., 2019). Seltener werden AV-Blöcke 3. Grades, Vorhofflimmern, supraventrikuläre und ventrikuläre Extrasystolen sowie eine überhöhte P-Welle (P-pulmonale) beschrieben (TIDHOLM, 1997; BUSSADORI et al., 2001a; JOHNSON und MARTIN, 2004; FRANCIS et al., 2011).

### 1.5.4. Echokardiographie

Die Echokardiographie ist heutzutage der Goldstandard zur Diagnose der PS. Dabei wird mittels kontinuierlichem Spektraldoppler (*continuous wave doppler*; CW-Doppler) die Flussgeschwindigkeit über der stenotischen Pulmonalklappe gemessen und anhand der modifizierten Bernoulli-Gleichung ein dazugehöriger  $\Delta p$  in mmHg bestimmt (STAMM und MARTIN, 1983; SMITH et al., 1985). In der Regel wird eine Flussgeschwindigkeit von bis zu 1,6 m/s als physiologisch angesehen, wobei einige Autoren einen Grenzbereich zwischen 1,6 – 2,0 m/s bzw. – 2,25 m/s beschreiben, in dem eine PS weder eindeutig ein- noch ausgeschlossen werden kann (BUSSADORI et al., 2000; HILDEBRANDT et al., 2019). In den Leitlinien zur echokardiographischen Diagnose von PS und SAS ist die Einteilung in verschiedene Schweregrade anhand der transvalvulären Flussgeschwindigkeit wie folgt beschrieben (BUSSADORI et al., 2000):

Schweregrad	Flussgeschwindigkeit (m/s)	Druckgradient (mmHg)
Geringgradig	2,25 – 3,5	20 – 49
Mittelgradig	3,5 – 4,5	50 – 80
Hochgradig	> 4,5	> 80



Der Nachteil der PS Klassifizierung mittels CW-Doppler liegt darin, dass eine gute Schallqualität benötigt wird und der Cursor des Dopplers möglichst parallel zur Gefäßwand des *Truncus pulmonalis* platziert werden muss. Bei obliquen Anschallung oder schlechter Bildqualität unterschätzt der CW-Doppler die Flussgeschwindigkeit der Stenose. Des Weiteren ist bei tunnelförmigen stenotischen Läsionen (beispielsweise aufgrund des Vorhandenseins einer sub- und/oder supralvalvulären Komponente zusätzlich zur valvulären Stenose) die Bernoulli-Gleichung nicht mehr anwendbar (TEIRSTEIN et al., 1985; YOGANATHAN et al., 1987; HILDEBRANDT et al., 2019). Einige Autoren beschreiben die Bestimmung der Klappenöffnung als alternative Methode zur Evaluierung der Stenose (pulmonary valve area), wobei es sich hierbei um einen errechneten Parameter handelt, welcher weniger vom Blutfluss abhängig ist, aber eine schlechtere Reproduzierbarkeit aufweist (BROWN und SMITH, 2002; NISHIMURA et al., 2018; VISSER et al., 2019b; WINTER et al., 2023). Wie bereits in Kapitel 1.3.1 beschrieben erfolgt auch die Einteilung in die verschiedenen PS Typen (valvulär, sub-/supralvalvulär bzw. Typ A/B/AB) anhand der Befunde der echokardiographischen Untersuchung.

In einigen Fällen kann aufgrund der dysplastischen Klappensegel zusätzlich zur PS auch eine Pulmonalinsuffizienz befundet werden (13 – 88 %), jedoch ist diese meist ohne hämodynamische Signifikanz (TIDHOLM, 1997; RISTIC et al., 2001; JOHNSON und MARTIN, 2004). Das Vorkommen einer TI kann auf zwei verschiedene Ursachen zurückzuführen sein: a) Das gleichzeitige Vorliegen einer TD oder b) das Vorhandensein einer sekundären Undichtigkeit der Trikuspidalklappe aufgrund reduzierter Compliance des RV infolge der Rechtsherzhypertrophie. Diese Unterscheidung ist echokardiographisch nicht immer eindeutig, allerdings legt das Vorliegen einer hochgradigen rechtsatrialen (RA) Dilatation, die Existenz einer zusätzlichen TD nahe (KITTLESON M.D., 1998a). Eine Studie beschreibt, dass ungefähr 17 % der Tiere mit PS eine TI ohne anatomische Hinweise auf eine TD aufweisen (TIDHOLM, 1997). Andere Studien haben nicht explizit die Existenz einer TD als Ursache der beschriebenen TI untersucht, jedoch werden Häufigkeiten zwischen 33 – 36 % beschrieben (RISTIC et al., 2001; JOHNSON und MARTIN, 2004; FRANCIS et al., 2011).

Infolge des erhöhten myokardialen Wandstress bei Tieren mit PS kommt es zu einer echokardiographisch sichtbaren, meist konzentrischen RV Hypertrophie,

wobei das Ausmaß der Hypertrophie mit dem Schweregrad der PS korreliert (JOHNSON und MARTIN, 2004). Bei Hunden mit einem  $\Delta p > 80$  mmHg liegt die Wahrscheinlichkeit einer Hypertrophie bei 97 – 100 % (JOHNSON und MARTIN, 2004; VISSER et al., 2019b). Weitere Studien beschreiben eine Häufigkeit von 64 – 97 % bei Hunden unterschiedlicher Schweregrade (TIDHOLM, 1997; RISTIC et al., 2001; FRANCIS et al., 2011; VISSER et al., 2019b). Eine RV Volumenüberladung wird selten befundet bzw. tritt nur dann auf, wenn gleichzeitig eine hochgradige TD vorliegt und wird bei alleiniger PS in der Regel nicht beobachtet (TIDHOLM, 1997; VISSER et al., 2019b). Wegen der fortschreitenden Fibrosierung und myokardialen Minderperfusion bei steigendem  $\Delta p$  und zunehmender RV Hypertrophie wird bei einigen Hunden ein hyperechogenes Endokard als Hinweis auf ischämische Areale beschrieben. Ebenso kann bei einem sehr hohen systolischen RV Druck eine Abflachung des IVS in der Systole mit daraus resultierender paradoxer Septumbewegung beobachtet werden (ESTRADA und MAISENBACHER, 2014; RAMOS et al., 2014). Die Häufigkeit einer RA Dilatation variiert in der Literatur ebenfalls deutlich und liegt im Bereich zwischen 11 – 81 % in Abhängigkeit davon, ob nur Tiere mit hochgradiger PS eingeschlossen wurden und ob Hunde mit gleichzeitiger TD ausgeschlossen wurden (TIDHOLM, 1997; FRANCIS et al., 2011; VISSER et al., 2019b). Ursachen für die RA Dilatation sind vielfältig und reichen von einer hochgradigen TD über eine gestörte RV Compliance infolge der Hypertrophie des Kammermyokards und damit einhergehend einem erhöhten diastolischen Druck, bis hin zu einem reduzierten Herzauswurf mit kompensatorischer Retention von Wasser und Natrium (FOX et al., 1999a). Im Trikuspidalklappeneinflussprofil, ein Marker für die diastolische Funktion des Ventrikels bzw. für die RA Druckverhältnisse, kann in einigen Fällen infolge der nachlassenden ventrikulären Compliance eine gestörte Relaxation (Klasse 1 diastolische Dysfunktion) mit erhöhter A-Welle befundet werden (FOX et al., 1999a).

#### **1.5.5. Herzkatheteruntersuchungen**

Mittels kathetergestützter invasiver Druckmessung lassen sich echokardiographisch klassifizierte PS in Bezug auf ihren Schweregrad evaluieren bzw. bestätigen. Dabei ist jedoch zu beachten, dass der  $\Delta p$  – je nach Art der Narkose – während des Kathetereingriffes signifikant reduziert sein kann (bis zu 59 %) im Vergleich zu den mittels Doppler akquirierten Werten (MARTIN et al., 1992; FOX

et al., 1999a). Während in der Studie von Martin et al. eine reine Halothan-Narkose verwendet worden war (MARTIN et al., 1992), beschreibt eine weitere Studie eine gute Korrelation zwischen den mittels Doppler und Katheter ermittelten Werten (RISTIC et al., 2001). Hierbei war jedoch ein schonenderes Narkoseprotokoll gewählt worden und die Narkose wurde mit Isofluran aufrechterhalten.

Die kontrastmittelgestützte Angiographie stellt eine weitere Methode zur Darstellung der stenotischen Klappe, der Pulmonalarterie und weiterer Engstellen, welche den RVOT betreffen, dar. In einigen Fällen kann auch der Verdacht einer Anomalie der linken Koronararterie mit nachfolgender subvalvulärer PS mittels einer selektiven koronaren Angiographie bestätigt werden (BUCHANAN, 1990; HILDEBRANDT et al., 2019).

### **1.5.6. Laboruntersuchungen**

Die Untersuchung von kardialen Biomarkern ist für den Kardiologen nur eingeschränkt zur Diagnose der PS geeignet. Die praktische Relevanz ist vermutlich eher für den allgemein praktizierenden Tierarzt gegeben. In einer Studie von 2014 konnte gezeigt werden, dass die Plasma NT-proBNP (*N-terminal pro-B-type natriuretic peptide*) Konzentration bei Hunden mit hochgradiger PS und klinischen Symptomen signifikant höher war im Vergleich zu asymptomatischen Hunden und einer gesunden Kontrollgruppe. Dabei wurde ein NT-proBNP Cut-off von  $> 746$  pmol/L berechnet, um eine hochgradige PS vorherzusagen (Sensitivität 76,2 %, Spezifität 81,8 %). Außerdem korrelierte der gemessene NT-proBNP Wert mit dem echokardiographisch bestimmten  $\Delta p$  der PS (KOBAYASHI et al., 2014). In einer weiteren Studie war der im Plasma bestimmte kardiale Troponin I Wert bei 30,4 % der Tiere mit hochgradiger PS erhöht (d.h. über 0,5 ng/ml). Ähnlich zeigten 34,8 % der Hunde erhöhte Werte des C-reaktiven Proteins (d.h. über dem Referenzbereich von 1 – 5  $\mu\text{g/ml}$ ). Ein deutlicher Anstieg beider Werte konnte 18 – 24 Stunden nach erfolgter BV befundet werden (SAUNDERS et al., 2009). Bei Hunden mit gleichzeitigem Vorliegen eines Rechts-Links-Shunts (VSD, PFO) und Zyanose, kann infolge der Hypoxämie eine reaktive Polyzythämie im Blutbild sichtbar sein (FUJII et al., 2012; HILDEBRANDT et al., 2019; VISSER et al., 2019a).

## 1.6. Therapie

### 1.6.1. Medikamentöse Therapie

Ziel der medikamentösen Therapie ist es, die klinischen Symptome und das Risiko von Synkopen (und damit auch Sekudentod) zu reduzieren, vor allem bei solchen Tieren, bei denen eine BV aufgrund diverser Einschränkungen (finanzielle Restriktion der Halter, koronare Anomalien, weitere kongenitale Erkrankungen) nicht möglich oder sinnvoll ist. Über den Einsatz von  $\beta$ -Blockern – allen voran Atenolol – herrscht Uneinigkeit in der Literatur. Von einem theoretischen Standpunkt aus betrachtet, ist der Einsatz von  $\beta$ -Blockern aufgrund ihrer negativ chrono- und inotropen Wirkung indiziert. Dies führt zu einer Absenkung der Herzfrequenz und damit zur Reduktion des myokardialen Sauerstoffbedarfs bei gleichzeitig verbesserter Koronarperfusion durch die verlängerte Diastole (WADWORTH et al., 1991; HILDEBRANDT et al., 2019). Allerdings konnte bisher keine Studie einen positiven Effekt auf die Überlebenszeit bei Hunden mit PS unter Atenolol beweisen. In einer Studie aus dem Jahr 2018 konnte gezeigt werden, dass der mittlere und maximale  $\Delta p$  über der PS nach der Gabe von Atenolol reduziert war. Allerdings waren andere Messungen zur Beurteilung der PS – welche weniger flussabhängig sind, wie beispielsweise die maximale Klappenöffnung o.ä. – unverändert geblieben (NISHIMURA et al., 2018). Andere setzen Atenolol als vorübergehendes Medikament bis zum Zeitpunkt der BV ein (LOCATELLI et al., 2013). Weitere Gründe  $\beta$ -Blocker zu verabreichen sind unter anderem, das Risiko von Arrhythmien, Synkopen und Sekudentod zu reduzieren und dynamische Gradienten über infundibulären Obstruktionen des Ausflusstraktes zu senken. Für alle genannten Effekte gibt es nach Wissensstands der Autorin aktuell keine Beweise und Autoren aus der Literatur beschreiben den Einsatz von Atenolol vor allem auf Basis von persönlichen Erfahrungen (KITTLESON M.D., 1998a; ESTRADA und MAISENBACHER, 2014; HILDEBRANDT et al., 2019). In einer kürzlich veröffentlichten Studie wurde der Effekt von Atenolol auf die Häufigkeit des Auftretens von ventrikulären Extrasystolen während eines interventionellen Eingriffes bei Hunden mit hochgradiger PS untersucht. Dabei konnte kein Unterschied in der Anzahl an ventrikulären Arrhythmien zwischen den Hunden festgestellt werden, die Atenolol erhalten hatten im Vergleich zu denen, die nicht unter dem Einfluss von Atenolol standen (GOMART et al., 2022).

Im fortgeschrittenen Stadium der hochgradigen PS kann es zur Entwicklung eines

Thoraxergusses oder Aszites kommen. Sobald ein Rechtsherzversagen vorliegt, ist die Therapie mit Diuretika indiziert, um die begleitenden Symptome (Polypnoe, Dyspnoe, Unwohlsein, abdominale Druckdolenz) zu lindern. Am häufigsten kommen dabei Schleifendiuretika wie Furosemid oder Torasemid zum Einsatz, welche zu einer Hemmung des  $\text{Na}^+/\text{K}^+/\text{2Cl}^-$  - Cotransporters führen und die Gruppe der potentesten Diuretika darstellen (BONAGURA und TWEDT, 2014; LLEWELLYN und GLAUS, 2019). Durch Gabe von zwei oder mehr Diuretika kann eine sequenzielle Nephron-Blockade induziert und der entwässernde Effekt erhöht werden. Dabei kommen häufig Aldosteron-Antagonisten (z.B. Spironolacton), welche kaliumsparende und kardioprotektive Eigenschaften haben, oder Thiazid Diuretika (z.B. Hydrochlorothiazid) zum Einsatz (KRAFT und EMMERICH, 2015; LLEWELLYN und GLAUS, 2019).

Beim Auftreten von Vorhofflimmern kann die Therapie mit einem Antiarrhythmikum sinnvoll sein, um den pathologischen Rhythmus zu einem normalen Sinusrhythmus zu konvertieren oder zumindest die Frequenz des Flimmerns zu senken. Hierfür wird Diltiazem als Monotherapie oder in Kombination mit Metildigoxin empfohlen, wobei der positiv inotrope Effekt des Digoxins zu berücksichtigen ist, welcher eine Kontraindikation in der Therapie der PS darstellt (FOX et al., 1999a; PARIAUT, 2017; HILDEBRANDT et al., 2019).

## **1.6.2. Interventionelle Therapie**

### **1.6.2.1. Ballonvalvuloplastie**

Die BV zur Behandlung der kongenitalen PS beim Hund wurde erstmals 1988 beschrieben und gehört heutzutage zum Standardrepertoire der therapeutischen Optionen (SISSON und MACCOY, 1988). Dabei wird über einen venösen Zugang (*Vena femoralis* oder *Vena jugularis*) als erstes ein sogenannter *guidewire* („Führungsdraht“) in die *Vena cava cranialis*, im RA, RV und letztlich in der Pulmonalarterie platziert. Über diesen *guidewire* wird nun ein Angiographie-Katheter eingeführt, vorgeschoben und ebenfalls im RV platziert. Das anschließende Angiogramm (Kontrastmittelstudie) gibt Aufschluss über die genaue Lokalisation der stenotischen Engstelle, den Durchmesser der Pulmonalarterie und der Größe der Klappenöffnung und ermöglicht so die Auswahl eines passenden Ballonkatheters. Empfohlen wird ein Ballon mit einem 1,3 – 1,5-fachen Durchmesser der Pulmonalarterie. Anschließend wird der Angiographie-Katheter

gegen den eigentlichen Ballonkatheter ausgetauscht. Sobald der Ballonkatheter über der Stenose platziert ist, wird dieser mittels Kontrastmittellösung möglichst schnell dilatiert und die Klappensegel aufgesprengt, bevor die Lösung dann wieder abgezogen wird. Typischerweise wird dieser Prozess zwei- bis dreimal wiederholt, um einen maximalen Effekt zu erzielen. Zum Schluss werden alle Katheter entfernt und das entsprechende Zugangsgefäß legiert (LOCK et al., 1983; SISSON und MACCOY, 1988; MARTIN et al., 1992; SCHROPE, 2005; HILDEBRANDT et al., 2019).

Bisher bestehen keine evidenzbasierten Leitkriterien, welche den Patientenpool beschreiben der einer BV unterzogen werden sollte. Dennoch haben sich einige Kriterien basierend auf den Erfahrungen vieler Autoren etabliert und es herrscht weitestgehend Einigkeit darüber, welche Patienten für eine BV in Betracht gezogen werden sollten bzw. mit hoher Wahrscheinlichkeit von dem Eingriff profitieren werden (SCHROPE, 2005; TOBIAS und STAUTHAMMER, 2010; HILDEBRANDT et al., 2019):

- Vorhandensein von Symptomen, die mit der PS in Verbindung zu bringen sind (unabhängig davon, ob der  $\Delta p$  mittel- oder hochgradig ist)
- ventrikulärer oder atrialer Septumdefekt (VSD, PFO) mit signifikantem Rechts-Links-Shunt, vor allem, wenn eine Zyanose vorliegt
- jede PS mit  $\Delta p > 80$  mmHg
- Vorliegen einer signifikanten RV Hypertrophie oder subendokardialer/myokardialer Hyperechogenität als Anzeichen von Fibrosen/Ischämie (unabhängig vom Schweregrad)
- signifikante Trikuspidalklappeninsuffizienz (TD / sekundäre Insuffizienz)
- kongestives Rechtsherzversagen
- Existenz weiterer kongenitaler Defekte, deren Auswirkungen durch die Senkung des pulmonalen  $\Delta p$  reduziert werden können

Letztlich ist bei jedem Individuum kritisch zu evaluieren, ob der interventionelle Eingriff Vorteile für die Lebensqualität und Überlebenszeit mit sich bringt. Weitere hochgradige kongenitale Herzmissbildungen, schwere systemische Erkrankungen und das Vorhandensein einer R2A-Anomalie stellen in der Regel eine Kontraindikation für die BV dar. Außerdem ist zu beachten, dass bei Hunden mit Typ B PS die Ballonierung meist weniger erfolgreich ist, diese häufiger re-

stenosieren und auch die intraoperative Mortalitätsrate höher ist im Vergleich zur Typ A Stenose (BUSSADORI et al., 2001a; JOHNSON und MARTIN, 2004; LOCATELLI et al., 2013). Laut einer neueren Studie an einer kleinen Hundepopulation (n = 20) mit PS aus dem Jahr 2021 ist die Erfolgsrate bei Hunden mit Typ A und Typ B Stenose allerdings identisch (GUNASEKARAN et al., 2021).

Peri-operative Komplikationen sind vielseitig und beinhalten unter anderem katheterinduzierte, im EKG sichtbare ventrikuläre Arrhythmien bis hin zu Kammerflimmern (v.a. bei hochgradiger Hypertrophie des RV), Sinusarrest, Hypotension, Bradykardie, Tachykardie, Abfall der Sauerstoffsättigung, Hypothermie, Ruptur des Ballonkatheters und Perforation von anderen kardialen Strukturen oder Gefäßen. In einer Studie wurde eine allgemeine Komplikationsrate von 87 % aufgezeigt, wobei ein Großteil der Komplikationen entweder selbstlimitierend waren oder medikamentös therapiert werden konnten (TOBIAS und STAUTHAMMER, 2010; RAMOS et al., 2014; VISCASILLAS et al., 2015). Post-OP Komplikationen sind selten und belaufen sich vor allem auf Wundheilungsstörungen, Hämatome um das ligierte Gefäß und echokardiographisch sichtbare Schädigungen der Trikuspidalklappe (KITTLESON M.D., 1998a; SCHROPE, 2005; HILDEBRANDT et al., 2019).

Ziel der BV ist es, den transpulmonalen  $\Delta p$  so weit wie möglich zu senken. Eine erfolgreiche Ballonierung reduziert den Gradienten um 50 %, optimalerweise wird jedoch eine Absenkung auf unter  $< 80$  oder sogar 50 mmHg erreicht (BUSSADORI et al., 2001b; RISTIC et al., 2001). Da die Klappensegel nach dem Eingriff häufig noch verdickt und ödematös sind, sollte eine endgültige Evaluierung des  $\Delta p$  drei bis sechs Monate nach der Ballonierung erfolgen (HILDEBRANDT et al., 2019). Über einen Zeitraum von sechs bis zwölf Monaten konnte eine langfristige Reduktion des  $\Delta p$  um 54 – 66 % im Vergleich zu vor der Ballonierung erreicht werden (MARTIN et al., 1992; BUSSADORI et al., 2001a; RISTIC et al., 2001; LOCATELLI et al., 2011; NISHIMURA et al., 2018). Ein Absinken des Gradienten in den geringgradigen Bereich (d.h.  $< 50$  mmHg) konnte in einer Studie bei 58 % der Hunde erreicht werden. Der einzige Indikator dafür, ob der  $\Delta p$  nach Ballonierung unter 50 mmHg sinken würde, war die initiale Höhe des Gradienten vor BV. Der Typ der PS (A oder B) war nicht entscheidend (LOCATELLI et al., 2011). In einer aktuellen Studie aus dem Jahr 2023 konnte bei Betrachtung eines längeren Überwachungszeitraums (im Median 504 Tage nach Durchführung der



BV) eine Restenosierung mit steigendem transpulmonalem Druckgradienten bei 18 – 38 % der Hunde im Verlauf nachgewiesen werden, wobei weder der Druckgradient vor Ballonierung noch der PS Typ einen signifikanten Einfluss hatten (WINTER et al., 2023).

Im Allgemeinen ist die BV sehr gut und komplikationsarm durchführbar und tödliche Komplikationen sind selten. Je nach Schweregrad der PS, Anteil an Hunden mit Typ B Stenose, Anästhesieprotokoll und Erfahrung des Operateurs werden intraoperative Mortalitätsraten zwischen null und elf Prozent beschrieben (BUSSADORI et al., 2001a; RISTIC et al., 2001; SAUNDERS et al., 2009; TOBIAS und STAUTHAMMER, 2010; LOCATELLI et al., 2013; VISCASILLAS et al., 2015).

#### **1.6.2.2. Stent Angioplastie**

Die Stent Angioplastie ist in der Humanmedizin die Methode der Wahl zur Therapie der peripheren PS, wobei auch einige Berichte zum Stenting der valvulären PS vorliegen. Dabei wird eine gitterartige, röhrenförmige Schiene mit Hilfe eines Ballonkatheters an die luminale Seite der Gefäßwand über die stenotische Engstelle geschoben. Im besten Fall führt dies zu einer vollständigen Aufhebung der Stenose und es bleibt lediglich eine meist hochgradige Pulmonalinsuffizienz zurück, welche allerdings selten zu hämodynamisch signifikanten Komplikationen führt (BALFOUR und RAO, 2000; NAKANISHI, 2001; YILMAZ, 2016). Auch beim Hund existieren vereinzelte Fallberichte, in welchen – nach meist erfolgloser BV oder bei hochgradig hypoplastischen Pulmonalarterien – ein Stent eingesetzt wurde, sowohl bei valvulären als auch bei supralvalvulären PS. Die Erfolgsrate war zumeist initial relativ hoch, wobei die Komplikationsrate während bzw. nach dem Eingriff (Bruch des Stents, Thrombosen) ebenfalls zu berücksichtigen ist. Auch liegen Fallberichte über Stents bei subvalvulären PS bei Hunden mit R2A-Anomalie vor (BUCHANAN, 1990; GRIFFITHS et al., 2006; SCANSEN et al., 2014; SOSA et al., 2019).

#### **1.6.3. Chirurgische Therapie**

Aufgrund der hohen Erfolgsrate der BV bei der Reduktion des  $\Delta p$  wird ein operativer Eingriff in der Regel nur dann in Erwägung gezogen, wenn eine BV z.B. aufgrund der Größe des Hundes nicht möglich ist oder eine vorangegangene BV erfolglos war. Dies wäre zum Beispiel der Fall beim Vorliegen einer hochgradig



dysplastischen Klappe, ausgeprägter Hypoplasie der Pulmonalarterie oder signifikanter infundibulärer Komponente (BROCKMAN, 2012). Die chirurgische Korrektur der PS ist in der Veterinärmedizin einigen wenigen, gut ausgestatteten Zentren vorbehalten, da eine der Grundvoraussetzungen der Besitz eines kardio-pulmonalen Bypasses ist (HILDEBRANDT et al., 2019). Dennoch liegen einige Fallberichte und kleinere Fallserien bei Hunden vor. Am häufigsten ist zum aktuellen Zeitpunkt die patch-grafting Technik beschrieben worden, das heißt die Eröffnung und Erweiterung des RVOT mit Hilfe eines biologischen oder synthetischen Gewebes. Dieser Eingriff wurde bereits mehrfach bei Hunden und Katzen durchgeführt und führt zu einer deutlichen Reduktion des  $\Delta p$ , vorausgesetzt die Tiere überleben den Eingriff (BREZNOCK und WOOD, 1976; BUCHANAN, 1990; ORTON et al., 1990; HUNT et al., 1993; STAUDTE et al., 2004; TANAKA et al., 2009; FUJIWARA et al., 2012). Weitere Methoden beinhalten die Valvulotomie, die partielle Valvulotomie, den Einbau einer künstlichen Verbindung zwischen dem RV und der Pulmonalarterie (apico-arterial conduit) und die Kombination aus mehreren Techniken (SODA et al., 2009; FUJIWARA et al., 2012; FUNAYAMA et al., 2015).

### 1.7. Prognose

Der Verlauf und die Überlebenszeit bei Hunden mit PS wurden mehrfach in Studien mit unterschiedlich großen Populationen untersucht. Zu den häufigsten Todesursachen zählen der kardiale Sekudentod und die Euthanasie infolge rezidivierendem kongestiven Rechtsherzversagen. Es wurden bis dato verschiedene Kriterien evaluiert, für welche ein signifikanter, negativer Einfluss auf die Überlebenszeit nachgewiesen werden konnte (FOX et al., 1999b; JOHNSON und MARTIN, 2004; JOHNSON et al., 2004; FRANCIS et al., 2011; LOCATELLI et al., 2013):

- junges Alter bei Erstvorstellung
- Vorhandensein von Symptomen bei Erstvorstellung
- kongestives Herzversagen
- PS Typ B
- hochgradige PS
- hochgradige PS gekoppelt mit TI
- keine Durchführung einer BV (bei hochgradiger PS)

- hoher  $\Delta p$  bei Erstvorstellung
- Vorhofflimmern

Bei Tieren mit mittelgradiger PS scheint nur das Vorhandensein von Symptomen das Risiko zu versterben zu erhöhen (Hazard ratio 9,91), wobei die Mortalitätsrate in dieser Gruppe prinzipiell als niedrig einzustufen ist (12 % innerhalb von ein bis vier Jahren) und zwar unabhängig davon, ob eine BV durchgeführt wurde oder nicht (LOCATELLI et al., 2013). Liegt nur eine geringgradige PS vor, ist von einer normalen Lebensqualität und -erwartung auszugehen (HILDEBRANDT et al., 2019). Eine Studie ermittelte einen durchschnittlichen  $\Delta p$  von 150 mmHg (Range 140 – 200 mmHg) bei Hunden, welche letztlich am Sekudentod verstarben (JOHNSON et al., 2004). Ein anderer Autor wiederum beschreibt, dass der plötzliche Herztod in der untersuchten Population nur bei zwei Tieren aufgetreten war, wovon beide eine Typ B Stenose aufwiesen (BUSSADORI et al., 2001a). Der Effekt der BV auf die Überlebenszeit wurde in zwei Studien untersucht. Die Studie von Ristic et al. verglich retrospektiv zwei Gruppen mit PS miteinander, wovon eine Gruppe einer BV unterzogen wurde und die andere nicht. Dabei gaben die Autoren an, dass 66 % der Hunde, welche eine BV erhalten hatten, neun Jahre nach dem Eingriff noch am Leben waren. Vier Jahre nach initialer Diagnosestellung unterschied sich der prozentuale Anteil an noch lebenden Tieren zwischen den beiden Gruppen nicht. Hierbei muss jedoch berücksichtigt werden, dass die Gruppe, welche keine BV erhielt, niedrigere  $\Delta p$  aufwies im Vergleich zur anderen Studiengruppe (RISTIC et al., 2001). Die zweite Studie von Johnson et al. hatte ein ähnliches Studiendesign, allerdings waren diesmal nur Hunde mit hochgradiger PS eingeschlossen worden. Dabei wurde festgestellt, dass die Durchführung einer BV die Wahrscheinlichkeit des kardialen Todes (d.h. das Risiko infolge der PS zu versterben oder euthanasiert zu werden) um 53 % reduzierte (JOHNSON et al., 2004). Hunde mit PS, die nicht einer BV unterzogen werden, können – in Abhängigkeit vom  $\Delta p$  – eine gute mittel- bis langfristige Überlebenszeit aufweisen. Hingegen weisen Hunde mit hochgradiger PS, die nicht balloniert werden, eine Mortalität von bis zu 50 % innerhalb der nächsten 3 Jahre auf (FRANCIS et al., 2011). Es ist jedoch zu beachten, dass Hunde auch nach initial erfolgreicher BV noch bis zu acht Jahre später kongestives Herzversagen entwickeln können (JOHNSON et al., 2004).

## **2. Echokardiographische Evaluierung der rechtsventrikulären Herzfunktion**

### **2.1. Physiologie der Herzkontraktion**

#### **2.1.1. Herzzyklus**

Der Herzzyklus beschreibt die sich wiederholenden Prozesse der Füllung (Diastole) und Austreibung (Systole) des Herzens, welche zu einer adäquaten Versorgung des Myokards, des Körper- und Lungenkreislaufes mit Blut führen. Für eine vereinfachte Darstellung bezieht sich nachfolgende Beschreibung auf den linken Ventrikel (LV), die Besonderheiten des RV werden in einem gesonderten Kapitel diskutiert (siehe Kapitel 2.1.3).

Der Herzzyklus lässt sich grob in vier Phasen einteilen: die Anspannungsphase, Austreibungsphase, Entspannungsphase und Füllungsphase. In der ersten Phase kontrahiert das Myokard des Ventrikels bei initial geschlossenen Klappen (das heißt sowohl Mitralklappen- als auch Aortenklappen), wodurch das intrakavitäre Blutvolumen sich zunächst nicht ändert. Diese Phase wird auch als isovolumetrische Kontraktion (IVCT) bezeichnet. Sobald der linksventrikuläre (LV) Druck den Aortendruck übersteigt, öffnen sich die Aortenklappen und Blut strömt in den Körperkreislauf (Austreibungsphase, Phase 2). Zeitgleich führt die Kontraktion des Ventrikels zu einer Vergrößerung des linken Atriums, da sich die Klappenebene auf die Herzspitze zu bewegt. Diese Vergrößerung führt zu einer passiven Füllung des linken Atriums aus den Lungenvenen während der ventrikulären Systole. Gegen Ende der Austreibung entspannt sich das Myokard und der Druck im LV fällt ab, wodurch es zum Schluss der Aortenklappen kommt. Die Zeitspanne (Entspannungsphase, Phase 3), in welcher sich der Herzmuskel weiter entspannt und das LV Volumen sich nicht ändert, wird als isovolumetrische Relaxation bezeichnet und stellt die erste Phase der Diastole dar. Der Druck im LV sinkt bis in den negativen Bereich ab (unterhalb des Druckes im linken Atrium) und erzeugt einen Unterdruck, welcher wiederum zur Öffnung der Mitralklappen führt (Füllungsphase, Phase 4). Der LV füllt sich zunächst rapide und anschließend langsamer, bis das Atrium kontrahiert und damit zu einer weiteren Füllung des LV beiträgt. Sobald der Ventrikel sein elastisches Limit erreicht hat und der Druck am physiologischen Maximum ist, schließen sich die Mitralklappen und der Zyklus beginnt von Neuem (FOX et al., 1999a; LIN und OH, 2008; STOHRER,

2019).

Als Vorlast bezeichnet man das quantitative Blutvolumen, welches in den LV fließt und entspricht damit dem enddiastolischen Volumen. Es bestimmt damit die Länge der Sarkomere in Ruhe und ist Ausdruck des Wandstress in der Enddiastole. Die Nachlast hingegen wird vom Wandzustand (Dilatation vs. Konstriktion) der glatten Muskulatur der Arterien und Arteriolen im Körperkreislauf bestimmt. Es handelt sich dabei um die Spannung bzw. den Wandstress, dem die ventrikulären Myozyten im Rahmen der Kontraktion ausgesetzt sind, um Blut in den systemischen Körperkreislauf zu pumpen (KITTLESON M.D. und R.D., 1998; FOX et al., 1999a).

Die ventrikuläre Systole wird von einer Vielzahl an Faktoren beeinflusst. Zum einen ist diese deutlich vom intrakavitären Blutvolumen geprägt, das heißt vom maximalen Volumen in der Enddiastole (Vorlast) und den Kräften, welche dem Herzauswurf entgegenwirken (Nachlast). Zusammen mit der Kontraktilität des Herzens sind die Vor- und Nachlast entscheidend für einen physiologischen und situationsgerechten Herzauswurf und prägen die Stärke der Herzkontraktion. Das Zusammenspiel aus diesen drei Faktoren wird mit Hilfe des Frank-Starling-Mechanismus beschrieben und erläutert. Grundprinzip ist die Anpassung des während der IVCT erzeugten intraventrikulären Druckes mit zunehmendem LV Volumen. Das heißt, je größer das enddiastolische Volumen ist desto höher ist der erzeugte LV Druck und damit auch das Schlagvolumen. Ähnlich wird bei einer Erhöhung der Nachlast das Herz einen höheren Druck erzeugen, um ein gleichbleibendes Schlagvolumen aufrechtzuerhalten (KITTLESON M.D., 1998c; FOX et al., 1999a; STOHRER, 2019).

Die Lage beider Ventrikel innerhalb des Perikards und das gemeinsame IVS führen zu einer sogenannten ventrikulären Wechselbeziehung. Das heißt, dass bei der Kontraktion das intrakavitäre Blutvolumen, die Kontraktilität und die Compliance eines Ventrikels jeweils auch vom Füllungszustand des konterlateralen Ventrikels abhängig ist (VISNER et al., 1983; FOX et al., 1999a; MEBAZAA et al., 2004).

### **2.1.2. Herzmuskelarchitektur und Kontraktion**

Die Muskulatur der Herzkammern besteht aus insgesamt drei Schichten mit unterschiedlichem Faserverlauf. Diese Schichten sind intermittierend durch Anastomosen der Myofibrillen miteinander verwoben und sind nicht strikt



(ARTS et al., 1984; LEGRICE et al., 1995; CHETBOUL et al., 2008; CHETBOUL et al., 2016b).

### **2.1.3. Besonderheiten des rechten Ventrikels**

Aufgrund der komplexen, asymmetrischen Geometrie des RV ist dessen echokardiographische Beurteilung schwierig und nicht mit der des LV zu vergleichen. Während der LV eine zylindrische Form aufweist, ist der RV dreieckig und schmiegt sich sichelförmig an den LV an. Da er nicht gegen den systemischen, sondern lediglich gegen den pulmonalen Gefäßwiderstand arbeiten muss, ist die freie Wand des RV deutlich dünner als die der linken Wand (ARTS et al., 1982; DELL'ITALIA, 1991; KITTLESON M.D., 1998c; HADDAD et al., 2008). Im Gegensatz zum LV sind im RV keine radialen Muskelfasern bzw. keine mittlere Muskelschicht vorhanden. Die subepikardiale Muskelschicht besteht aus zirkumferentiell angeordneten Fasern, welche fast parallel zum atrioventrikulären Sulcus verlaufen und in die äußere Schicht des LV übergehen. Hingegen besteht die innere (subendokardiale) Schicht aus longitudinalen Fasern, die von der Herzbasis zur -spitze ziehen. Das heißt, die RV Kontraktion basiert lediglich auf helikal angeordneten Fasern, dementsprechend ist die longitudinale Verkürzung deutlich ausgeprägter, als die radiale Verkürzung der Muskelfasern (HO und NIHOYANNOPOULOS, 2006). Folglich unterscheidet sich auch die Kontraktion des RV von der des LV und lässt sich in drei Phasen unterteilen: zuerst kontrahieren die Papillarmuskeln und die rechte freie Wand bewegt sich in Richtung des IVS. Danach ziehen sich die longitudinalen Fasern zusammen, was zu einer Verkürzung der Längsachse und einer Verschiebung des Trikuspidalklappenannulus in Richtung Apex führt. Anschließend kommt es zu einem sekundären „Auswringen“ des RV infolge der Kontraktion des LV, welche die RVFW noch näher an das IVS heranzieht. Dabei beginnt die Kontraktion apical und endet an der Herzbasis (WEYMAN, 1994; MEBAZAA et al., 2004; HO und NIHOYANNOPOULOS, 2006; HADDAD et al., 2008; BOON, 2011).

In den folgenden Kapiteln soll in Anlehnung an die in diesem Manuskript beschriebene Studie die echokardiographische Beurteilung der RV systolischen Funktion anhand ausgewählter Parameter beschrieben werden.

## **2.2. Echokardiographische Beurteilung der systolischen Funktion**

### **2.2.1. Definition und Physiologie**

Die Phase der ventrikulären oder atrialen Kontraktion wird als Systole bezeichnet, wobei im allgemeinen Sprachgebrauch die Systole sich meist auf den Ventrikel bezieht. Die Fähigkeit des Herzens, eine adäquate Menge an Blut durch das Gefäßsystem zu pumpen, ist von vier bzw. sechs Faktoren abhängig: den vier physiologischen Faktoren Vorlast, Nachlast, Kontraktilität und Herzfrequenz (bzw. Herzrhythmus) sowie von zwei Faktoren, die im Falle von Herzerkrankungen eine Rolle spielen, nämlich kardiale Hypertrophie und „Undichtigkeiten“ im kardiovaskulären System (z.B. Klappeninsuffizienzen, intrakardiale Shunts) (LITTLE, 2001; HADDAD et al., 2008; STRICKLAND, 2016). Dabei darf die Kontraktion nicht mit myokardialer Kontraktilität gleichgesetzt werden, da sich die Herzkontraktion aus der Kontraktilität, der Vorlast und der Nachlast zusammensetzt. Die Kontraktilität wiederum beschreibt die myokardiale Performanz, das heißt die Gesamtheit der Stärke, der Geschwindigkeit und des Ausmaßes der Kontraktionskraft der Myozyten unabhängig von Vor- und Nachlast, und wird geprägt durch den intrazellulären Kalzium-Influx (KITTLESON M.D. und R.D., 1998; LITTLE, 2001; OPIE, 2001; STRICKLAND, 2016). Auch die systolische Funktion des RV wird durch eben diese Faktoren beeinflusst, wobei hier einige Autoren noch die Synchronität der ventrikulären Kontraktion sowie die interventrikuläre Wechselbeziehung als weitere wichtige Einflussfaktoren nennen (FENELEY et al., 1985; DELL'ITALIA, 1990; SANTAMORE und DELL'ITALIA, 1998). Die physiologische Systole beginnt mit der IVCT und endet mit dem Peak der Auswurfphase (d.h. Peak des Aorten- bzw. Pulmonalflusses) (OPIE, 2001).

### **2.2.2. Systolische Dysfunktion**

Die eingeschränkte Fähigkeit des Ventrikels, einen adäquaten Herzauswurf zu gewährleisten, wird als SyD bezeichnet. Es werden drei Mechanismen unterschieden, welche zu einem reduzierten Schlagvolumen führen können: a) myokardiale Insuffizienz (z.B. Dilatative Kardiomyopathie) b) chronische Volumenüberladung (z.B. Mitralklappenendokardiose) und c) chronisch erhöhter Druck (Ausflusstraktobstruktionen wie z.B. SAS, PS oder systemische Hypertension) (FOX et al., 1999a; LITTLE, 2001; STRICKLAND, 2016). Im



klinischen Alltag wird allerdings meist eine mangelhafte Kontraktilität als SyD bezeichnet, welche sich dann echokardiographisch als eine reduzierte Beweglichkeit einer oder mehrerer Herzwände und mit einem vergrößerten endsystolischen Kammerdiameter darstellt (FEDERMANN und HESS, 1994; KITTLESON M.D. und R.D., 1998). Schreitet die SyD weiter fort, so kann es zum systolischen Herzversagen (sog. Vorwärtsversagen) kommen. Der reduzierte Herzauswurf führt mittel- bis langfristig zu einem Abfall des systemischen Blutdrucks mit reduzierter Gewebepfusion. Das heißt, die venöse Sauerstoffspannung sinkt und der Metabolismus muss auf anaerobe Mechanismen umgestellt werden (vor allem unter Belastung). Die Folgen sind Azidose und Hyperlaktatämie. Bei vielen Patienten im fortgeschrittenem systolischen Herzversagen liegt jedoch zu einem gewissen Grad auch eine diastolische Dysfunktion vor (FEDERMANN und HESS, 1994; KILLICH, 2019). Während es beim diastolischen Herzversagen zu einer Kongestion in den vorangestellten Gefäßen kommt, mit Symptomen wie Aszites, Thoraxerguss oder Lungenödem (siehe Kapitel 1.4.2), führt ein systolisches Herzversagen zu einem anaeroben Stoffwechszustand und Akkumulation von Laktat in der Muskulatur. Bei Hunden äußert sich dies meist in Leistungsschwäche und/oder Synkopen (NISHIMURA und TAJIK, 1997).

### 2.2.3. Echokardiographische Darstellung des rechten Ventrikels

Echokardiographisch kann eine initial subjektive Betrachtung von Herzgröße und Pumpkraft vorgenommen werden, welche dann durch objektive Messungen ergänzt wird zur Quantifizierung der systolischen Funktion (HADDAD et al., 2008; LANG et al., 2015). Bei der Beurteilung der systolischen Funktion wird zur Berücksichtigung multipler Parameter geraten, da zum aktuellen Zeitpunkt kein universaler Einzelparameter zur Evaluation der Globalfunktion des RV existiert (SMOLAREK et al., 2017). In der Humanmedizin etablierte Leitlinien zur Evaluierung der RV systolischen Funktion enthalten folgende systolische Parameter, welche routinemäßig im klinischen Alltag Anwendung finden: *fractional area change* (FAC), die mittels Gewebedoppler ermittelte systolische myokardiale Geschwindigkeit des lateralen Trikuspidalklappenannulus (RVFW-S'), *tricuspid annular plane systolic excursion* (TAPSE) und den RV myokardialen *performance index*. Neuere Parameter wie beispielsweise 2D und 3D STE Strain (ST) bzw. Strain Rate (SR), 3D Evaluierung des ventrikulären Volumens und des



Auswurfes, befanden sich zum Zeitpunkt der Veröffentlichung der Guidelines (2010 bzw. 2015) noch in der Forschungsphase und waren Gegenstand von klinischen Studien (RUDSKI et al., 2010; LANG et al., 2015). Für die meisten RV Parameter erfolgt die Akquisition der Ultraschallbilder im links apikalen 4-Kammer-Blick mit Optimierung für den RV, indem die Ultraschallsonde um einen Interkostalraum nach kranial mit Blick nach kaudal platziert wird. Dabei ist darauf zu achten, dass der RV nicht unterschätzt wird - der Ventrikel folglich in seiner vollen Länge dargestellt ist – und der linksventrikuläre Ausflusstrakt nicht sichtbar ist (RUDSKI et al., 2010; LANG et al., 2015).

## 2.2.4. Echokardiographische Beurteilung – Zweidimensionale Parameter

### 2.2.4.1. Fractional Area Change

Die FAC stellt die prozentuale Verkleinerung der RV Fläche von Enddiastole zur Endsystole dar (SMOLAREK et al., 2017; WESS, 2019). Dabei wird im echokardiographischen Standbild sowohl in der Diastole als auch in der Systole die endokardiale Grenze des RV umfahren, woraus sich die enddiastolische Fläche (*right ventricular area in diastole*) und die endsystolische Fläche (*right ventricular area in systole*) ergeben (siehe Abbildung 2). Die Errechnung der FAC erfolgt dann mittels folgender Formel (KAUL et al., 1984; RUDSKI et al., 2010; LANG et al., 2015):

$$FAC (\%) = \left( \frac{RVAd - RVAs}{RVAd} \right) \times 100$$

#### Gleichung 1

*FAC: Fractional Area Change; RVAd: rechtsventrikuläre Fläche in der Enddiastole in cm<sup>2</sup>; RVAs: rechtsventrikuläre Fläche in der Endsystole in cm<sup>2</sup>.*

Der Vorteil der FAC besteht zum einen darin, dass es sowohl die longitudinale als auch die radiale Komponente der RV Funktion berücksichtigt (LANG et al., 2015; SMOLAREK et al., 2017; WESS, 2019). Außerdem korreliert FAC laut Studien gut mit dem mittels Magnetresonanztomographie bzw. Radionuklid Angiographie ermittelten Herzauswurf (*ejection fraction, EF*) (KAUL et al., 1984; ANAVEKAR et al., 2007). Doch der Parameter weist auch Nachteile auf. Zum einen wird bei der Messung bzw. Berechnung der FAC die Beteiligung des RVOT an der Kontraktion und somit am Herzauswurf nicht berücksichtigt. Des Weiteren wird für die

Messung eine sehr gute Ultraschallqualität benötigt, um die Sichtbarkeit des Endokards gewährleisten zu können. Vor allem die ausgeprägten, intrakavitär liegenden Trabekel des RV machen eine eindeutige Nachvollziehbarkeit des Endokards schwierig, weshalb die FAC auch nur eine moderate Reproduzierbarkeit aufweist (vor allem zwischen verschiedenen Untersuchern). Es ist weiterhin zu berücksichtigen, dass bei der FAC eine gewisse Abhängigkeit von der Vor- und Nachlast besteht, die bei der Interpretation des Parameters berücksichtigt werden muss (PINEDO et al., 2010; LANG et al., 2015; PORTNOY und RUDSKI, 2015; SMOLAREK et al., 2017). Die meisten veterinärmedizinischen Studien sind sich darin einig, dass keine Korrelation zwischen FAC und Körpergewicht (KGW) des Hundes besteht (GENTILE-SOLOMON und ABBOTT, 2016; FELDHÜTTER et al., 2021). Lediglich eine Studie von Visser et al. beschreibt eine schwache Korrelation und berechnet daraus einen auf das KGW normalisierten FAC Wert. Dabei lag der untere Grenzwert für normalisiertes FAC bei 46,3 % und zeigte, im Gegensatz zur Humanmedizin, eine sehr gute Reproduzierbarkeit zwischen den Untersuchern bzw. bei wiederholten Messungen eines Untersuchers (Variabilität von 4,9 % bzw. 6,4 %) (VISSER et al., 2015b). Andere Studien ermittelten eine eher moderate Reproduzierbarkeit mit Werten um die 11 – 17 % (GENTILE-SOLOMON und ABBOTT, 2016; CHAPEL et al., 2018; FELDHÜTTER et al., 2021). Eine im Jahr 2021 veröffentlichte Studie an über 200 echokardiographisch gesunden Hunden ermittelte eine normale FAC von > 30 % bzw. im Umkehrschluss eine SyD des RV bei Werten  $\leq$  30 % und außerdem eine positive Korrelation von FAC mit der Herzfrequenz (FELDHÜTTER et al., 2021). Bisher wurde in der Tiermedizin FAC vor allem im Zusammenhang mit PH (VISSER et al., 2016; FELDHÜTTER et al., 2022), Mitralklappenendokardiose (CHAPEL et al., 2018) und Katzen mit hypertropher Kardiomyopathie untersucht (VISSER et al., 2017). Eine Studie aus dem Jahr 2019 untersucht die FAC bei Hunden mit PS und fand dabei keinen Zusammenhang mit dem Schweregrad ( $\Delta p$ ) der PS (VISSER et al., 2019b).

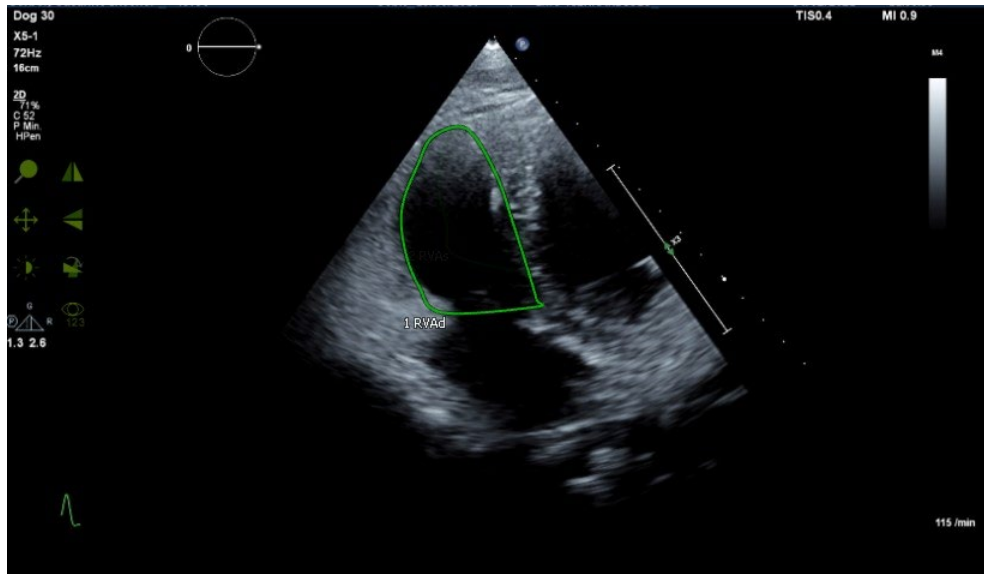


Abb. 2A

FAC	
RVAd	19,63 cm <sup>2</sup>
RVAs	12,33 cm <sup>2</sup>
RV FAC	37,18 %

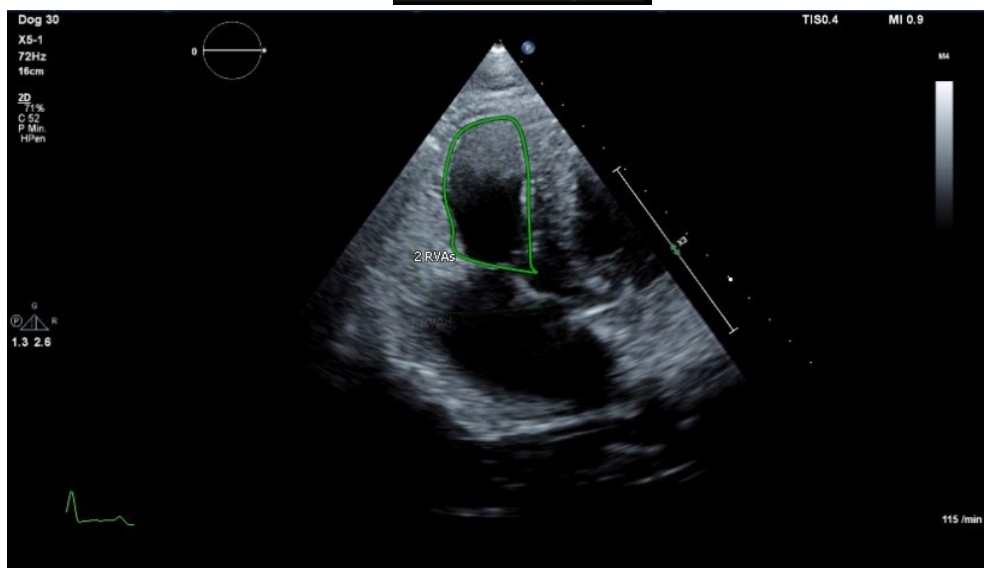


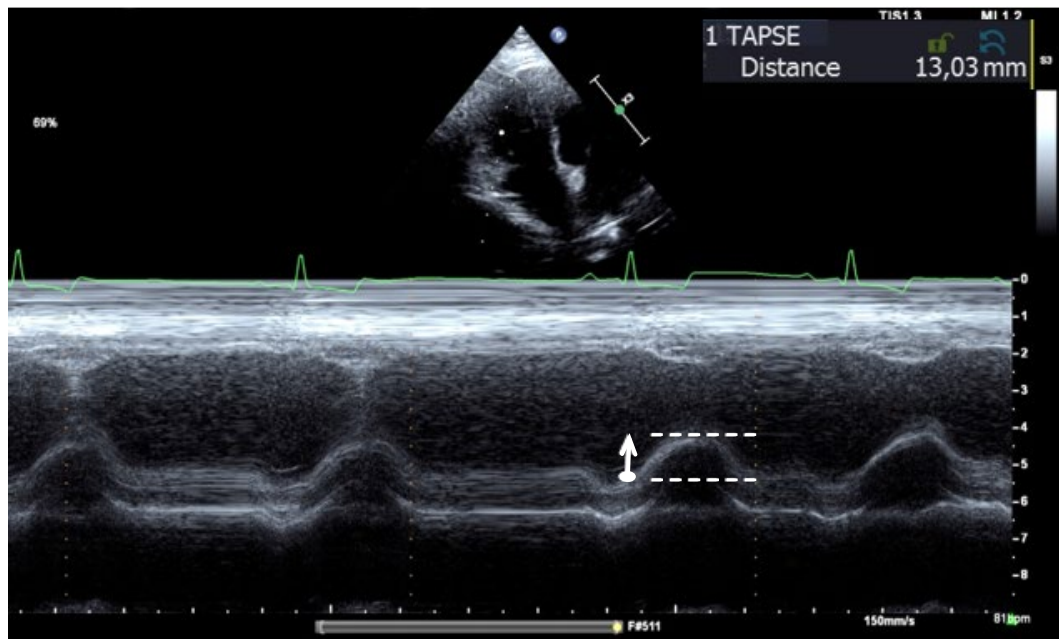
Abb. 2B

**Abbildung 2:** Echokardiographischer links-apikaler 4-Kammerblick modifiziert für den RV; A = Umrandung des RV Endokards in der Enddiastole zur Bestimmung der rechtsventrikulären Fläche in cm<sup>2</sup> (RVAd); B = Umrandung des RV Endokards in der Endsystole zur Bestimmung der rechtsventrikulären Fläche in cm<sup>2</sup> (RVAs); Automatische Berechnung der FAC durch die Software (*TOMTEC Imaging Systems*); FAC: Fractional Area Change (%), RV: rechter Ventrikel, RVAd: rechtsventrikuläre Fläche in der Enddiastole (cm<sup>2</sup>), RVAs: rechtsventrikuläre Fläche in der Endsystole (cm<sup>2</sup>).

#### 2.2.4.2. Tricuspid Annular Plane Systolic Excursion

*Tricuspid annular plane systolic excursion* wurde erstmals 1984 von Kaul et al. beschrieben und gehört heute zu den Standardparametern zur Beurteilung der RV systolischen Funktion. Die Messung erfolgt ebenfalls im für den RV modifizierten links-apikalen 4-Kammerblick. Dabei beschreibt TAPSE die maximale Auslenkung der Trikuspidalklappenebene in Richtung Apex während der Systole. Für die Messung wird der M-Mode Cursor möglichst parallel zur RVFW durch den lateralen Trikuspidalklappenannulus gelegt. Dann erfolgt die Bestimmung der Distanz in mm zwischen dem niedrigsten Punkt (Enddiastole, Beginn QRS-Komplex) und dem höchsten Ausschlag (Endsystole). Die Distanz wird als TAPSE bezeichnet (siehe Abbildung 3) (KAUL et al., 1984; RUDSKI et al., 2010; LANG et al., 2015). Diese einfache und schnell zu ermittelnde Messung bringt noch weitere Vorteile mit sich: sie benötigt im Vergleich zu anderen Parametern nicht zwingend eine optimale Bildqualität, weist in humanmedizinischen Studien eine gute Reproduzierbarkeit auf und benötigt zur weiteren Auswertung keine kostspielige zusätzliche Software (KAUL et al., 1984; PINEDO et al., 2010; RUDSKI et al., 2010; SMOLAREK et al., 2017). Nachteile bestehen darin, dass TAPSE nur die longitudinale Funktion des RV beschreibt und außerdem – ähnlich wie FAC – den Einfluss des RVOT auf die Kontraktion vernachlässigt. Außerdem wird bei der Interpretation von TAPSE impliziert, dass die Funktion eines einzelnen (basalen) Segmentes die globale Funktion des gesamten RV Kammermyokards widerspiegelt, was beispielsweise bei regionaler Hypokinesie infolge Ischämie nicht der Fall ist. Außerdem ist TAPSE sowohl volumen- (Vor- und Nachlast) als auch winkelabhängig, das heißt bei schräg angelegtem M-Mode Cursor durch den Klappenannulus kommt es zu einer Unterschätzung der maximalen Auslenkung. Als letzter Punkt ist noch zu erwähnen, dass TAPSE durch translationale Bewegungen des Herzens beeinflusst wird und gegebenenfalls in Patienten mit Perikard- bzw. Thoraxerguss nicht beurteilbar ist (KAUL et al., 1984; RUDSKI et al., 2010; PARIAUT et al., 2012; LANG et al., 2015; PORTNOY und RUDSKI, 2015; SMOLAREK et al., 2017). Es gibt Hinweise darauf, dass der prognostische Wert von TAPSE stark von der Ätiologie des Herzversagens abhängig ist. Laut einigen Autoren ist es denkbar, dass aufgrund der sehr guten Korrelation von TAPSE mit der RV EF die Diagnosestellung einer möglichen SyD auf Basis eines reduzierten TAPSE Wertes bei Patienten mit einer erhaltenen/normalen RV EF nicht möglich ist (UETI, 2002; KJAERGAARD et al., 2006; KJAERGAARD et

al., 2009).



**Abbildung 3: Messung der Tricuspid Annular Plane Systolic Excursion am lateralen Trikuspidalklappenannulus im links-apikalen 4-Kammerblick modifiziert für den rechten Ventrikel.**

Im Gegensatz zum Menschen existiert für TAPSE beim Hund kein eindeutig festgelegter Referenzbereich. Das liegt daran, dass TAPSE eine enge Korrelation mit dem KGW aufweist und somit das große Spektrum an Hundegrößen und -rassen nicht die Etablierung eines engen Referenzbereiches ermöglicht. In einer Studie wiesen Hunde mit einem Gewicht zwischen 6 – 40 kg einen TAPSE Wert zwischen 6 – 21 mm auf (VISSER et al., 2015b; GENTILE-SOLOMON und ABBOTT, 2016). Andere Autoren teilten Hunde in Gewichtsklassen ein und wiesen diesen Klassen spezifische Referenzwerte zu: 0 – 10 kg: TAPSE 1 – 1,5 cm; 10 – 20 kg: TAPSE 1,5 cm; 20 – 40 kg: 1,5 – 2,0 cm (PARIAUT et al., 2012). Um spezifischere Referenzwerte festzulegen, wurden in den letzten Jahren körperrgewichtabhängige Normalisierungen für TAPSE ermittelt. Sowohl Visser et al. als auch Cornell et al. errechneten Exponenten zur Normalisierung von TAPSE bzw. linearen Parametern auf das KGW von Hunden (CORNELL et al., 2004; VISSER et al., 2015b). Kürzlich ermittelten Feldhütter et al. an einer der bisher größten Studien zur Beurteilung des RV an über 200 echokardiographisch gesunden Hunden einen neuen Exponenten, welcher auch in der hier durchgeführten Studie (siehe Kapitel III) Verwendung fand (FELDHÜTTER et al., 2021):

$$N - TAPSE (mm/kg) = \frac{TAPSE(mm)}{KGW(kg)^{0,285}}$$

## Gleichung 2

*KGW: Körpergewicht in Kilogramm; N-TAPSE: Normalisierung von TAPSE auf Körpergewicht; TAPSE: Tricuspid annular plane systolic excursion in Millimetern.*

Die Autoren dieser Studie errechneten außerdem Cut-off Werte für die Diagnose einer SyD basierend auf N-TAPSE: N-TAPSE < 4,5 mm / kg<sup>0,285</sup> bzw. N-TAPSE < 4,4 mm / kg<sup>0,285</sup> für Hunde mit einem KGW von > 30 kg.

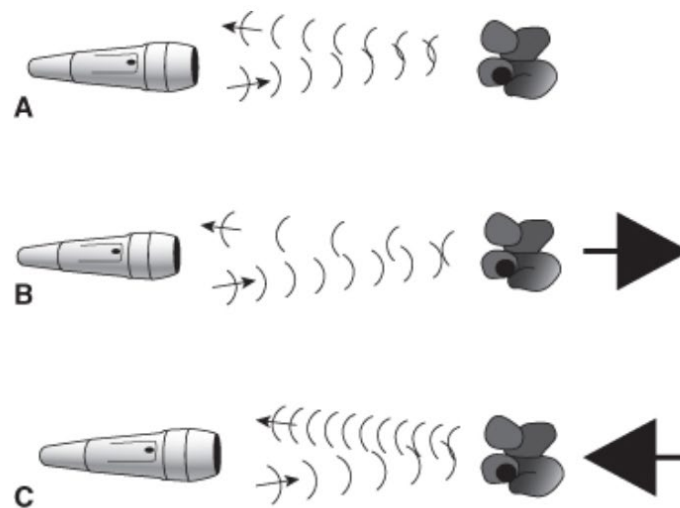
In der Regel weist TAPSE in der Veterinärmedizin eine gute Reproduzierbarkeit auf und die Messvariabilität bei einem Untersucher bzw. zwischen mehreren Untersuchern liegt zwischen 3,3 – 12,7 % (PARIAUT et al., 2012; VISSER et al., 2015b; VISSER et al., 2019b; FELDHÜTTER et al., 2021). In Boxern mit arrhythmogener rechtsventrikulärer Kardiomyopathie konnte ein Zusammenhang zwischen einem reduzierten TAPSE Wert und einer verkürzten Überlebenszeit ermittelt werden (KAYE et al., 2015). Pariaut et al. fanden heraus, dass Hunde mit hochgradiger PH niedrigere TAPSE Werte aufwiesen, im Vergleich zu Hunden mit gering- bis mittelgradiger PH und einer gesunden Kontrollgruppe (PARIAUT et al., 2012). Des Weiteren ist TAPSE bei Hunden mit post-kapillärer PH, das heißt mit einer Linksherzerkrankung als Ursache für den Lungenhochdruck, deutlich höher im Vergleich zu einer gesunden Kontrollgruppe und solchen mit prä-kapillärer PH (FELDHÜTTER et al., 2022). Weitere Studien haben den Zusammenhang zwischen TAPSE und post-kapillärer PH infolge einer myxomatösen, degenerativen Mitralklappenerkrankung untersucht. Dabei konnte meist keine Assoziation zwischen dem  $\Delta p$  über der Trikuspidalklappe (als Marker für den Schweregrad der PH) und TAPSE hergestellt werden (TIDHOLM et al., 2015; POSER et al., 2017). Auch bei Katzen mit feliner Kardiomyopathie wurde TAPSE mehrfach untersucht. Hierbei konnte festgestellt werden, dass TAPSE bei Katzen im kongestiven Herzversagen infolge einer hypertrophen Kardiomyopathie signifikant reduziert ist im Vergleich zu gesunden und asymptomatischen Katzen. Außerdem zeigen subklinisch erkrankte Katzen niedrigere Werte als herzgesunde Katzen (SPALLA et al., 2017; VISSER et al., 2017). Abschließend konnte in einer kürzlich veröffentlichten Studie an Hunden mit PS ein signifikant erniedrigter TAPSE Wert bei Hunden mit einem hochgradigen  $\Delta p$  von > 80 mmHg festgestellt



werden im Vergleich zu Hunden mit gering- und mittelgradiger PS. Des Weiteren war N-TAPSE in der multivariaten Analyse der einzige Parameter, der mit dem Auftreten von klinischen Symptomen (Leistungsschwäche, Synkopen, Rechtsherzversagen) assoziiert war, mit einem Cut-off von  $N\text{-TAPSE} \leq 3,28 \text{ mm / kg}^{0,297}$  (VISSER et al., 2019b).

### 2.2.5. Echokardiographische Beurteilung – Doppler

Im Jahr 1842 beschrieb der österreichische Physiker und Mathematiker Christian Johan Doppler erstmals den Doppler Effekt, welches später nach ihm benannt werden sollte. Dieses Prinzip basiert auf der Veränderung der Frequenz einer an einem bewegten Objekt (hier rote Blutkörperchen) reflektierten Schallwelle. Ultraschallwellen werden in einer festgelegten, bekannten Frequenz von der Ultraschallsonde abgegeben und anschließend von roten Blutkörperchen (im Herzen) reflektiert. Bewegen sich die Erythrozyten auf die Sonde zu, so wird die Frequenz der Schallwelle größer, bewegen sie sich von der Sonde weg, so wird die Frequenz geringer (siehe Abbildung 4).



**Abbildung 4: Veränderung der reflektierten Frequenz je nach Bewegungsrichtung des reflektierenden Objektes (BOON, 2011).**

Die Differenz zwischen der ausgesandten und der empfangenen (reflektieren) Frequenz bezeichnet man als „Doppler shift“. Die Gleichung zur Berechnung der Geschwindigkeit des Blutflusses basierend auf dem Doppler Prinzip setzt sich aus folgenden Parameter zusammen (GOLDBERG et al., 1985; BONAGURA et al., 1998):

$$V = \frac{(\Delta f) \times C}{2 \times (f_0) \times \cos \theta}$$

### Gleichung 3

$\theta$ : Winkel zwischen Richtung des Blutflusses und Ultraschallsonde; C: Geschwindigkeit von Ultraschallwellen in Weichteilgewebe (1540 Meter/Sekunde);  $\Delta f$ : Doppler shift;  $f_0$ : ausgesandte Frequenz; V: Geschwindigkeit des Blutflusses in Meter/Sekunde.

In der Veterinärmedizin finden insgesamt vier verschiedene Dopplerverfahren Anwendung: der gepulste Spektraldoppler (sog. PW-Doppler), der kontinuierliche Spektraldoppler (sog. CW-Doppler), der Farbdoppler (sog. Color-Doppler), und der Gewebedoppler (sog. Tissue Doppler Imaging, TDI). Im Folgenden soll nur auf den TDI eingegangen werden, da diese Technik auch im Rahmen der von der Autorin durchgeführten Studie Anwendung fand und zur Beurteilung der systolischen Funktion herangezogen wurde.

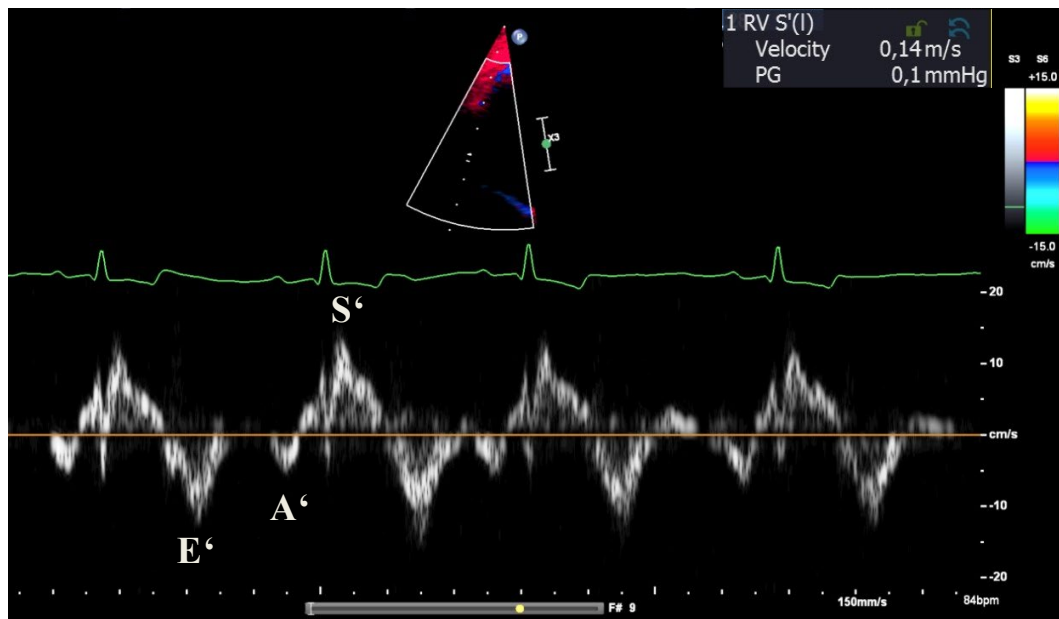
#### 2.2.5.1. Gewebedoppler

Der TDI ermöglicht die Darstellung der myokardialen Wandbewegung über die Zeit. Karl Isaaq versuchte 1989 erstmals mittels konventionellen Doppler die myokardiale Wandbewegung darzustellen, indem er die Filtereinstellungen und die Geschwindigkeitsskala des herkömmlichen Dopplers veränderte. Seine Ergebnisse zeigten außerdem die Verbindung zwischen Myokardbewegung und der Physiologie des Herzzyklus (ISAAQ et al., 1989). Damit legte er den Grundstein für die technische Weiterentwicklung von Geräten und Systemen, welche die funktionelle Evaluierung der Herzwand ermöglichten. Dabei unterscheidet man heutzutage den gepulsten TDI (PW-TDI), den 2D Farbgewebedoppler und den M-Mode Farbgewebedoppler (CHETBOUL, 2002). Letztere beiden Techniken eignen sich nicht nur zur Messung der Gewebegeschwindigkeit, sondern auch zur Berechnung der Deformation des Herzmuskels (ST und SR). Jede der Techniken kommt mit eigenen Vor- und Nachteilen, wobei die Limitation des 2D und M-Mode Farbgewebedopplers vor allem darin besteht, dass für eine genaue Quantifizierung der Gewebegeschwindigkeit eine Offline-Analyse mittels einer separaten Software notwendig ist, was sich im klinischen Alltag als impraktikabel erwies (HATLE und SUTHERLAND, 2000; TRAMBALIOLO et al., 2001; CHETBOUL, 2002; WESS, 2019). Der Fokus soll deshalb im folgenden Abschnitt auf der Beschreibung des



PW-TDI liegen.

Zur Bestimmung der systolischen und diastolischen Gewebegeschwindigkeit an einer selektiven Stelle im Myokard wird der PW-TDI verwendet. Dabei wird das Gate (Messzelle) des PW-Dopplers im TDI Modus im links apikalen 4-Kammerblick auf Höhe des lateralen oder septalen Mitral- bzw. Trikuspidalklappenannulus gelegt (siehe Abbildung 5). Daraus resultieren drei Wellen, deren maximale Geschwindigkeit gemessen werden kann: eine positive S' Welle (Systole) und zwei negative Wellen, eine E' (Frühdiastole) und eine A' Welle (Spätdiastole). Außerdem ist sowohl die isovolumetrische Relaxationszeit als auch die IVCT darstellbar (ISAAZ et al., 1989; TRAMBAIOLO et al., 2001; BOON, 2011). Die maximale Geschwindigkeit der S' Welle reflektiert die Funktion der longitudinalen Myokardfasern. Die Geschwindigkeiten am IVS sind am niedrigsten, gefolgt von denen der LV freien Wand, während die RVFW die höchsten Geschwindigkeiten aufweist (KILLICH, 2006; KELLER, 2007; WESS et al., 2011). Vorteile der PW-TDI Messung bestehen in einer hohen zeitlichen Auflösung, der Auswertung direkt am Patienten (ohne weitere Offline Software), einer guten Reproduzierbarkeit und der Simplizität der Anwendung. Zu beachten ist jedoch, dass aufgrund der zeitlich und lokal begrenzten Messung nur ein kurzer Augenblick eingefangen wird und das Ergebnis nicht auf das gesamte Myokard übertragen werden kann. Außerdem beinhaltet die gemessene Geschwindigkeit nicht nur die eigentliche Myokardbewegung (Kontraktion und Relaxation), sondern wird auch durch Translation und Rotation beeinflusst. Des Weiteren spiegelt PW-TDI nur die longitudinale Myokardfunktion wider und das auch nur an einem Wandsegment, der Beitrag des RVOT zur Kontraktion wird vernachlässigt und die Messung ist sowohl winkel- als auch volumenabhängig (ISAAZ et al., 1993; GARCIA et al., 1998; TRAMBAIOLO et al., 2001; PORTNOY und RUDSKI, 2015; SMOLAREK et al., 2017).



**Abbildung 5:** Mittels PW-Gewebedoppler gemessene maximale Geschwindigkeit der systolischen Myokardbewegung (S'); E': Früh-diastolische Welle; A': Spät-diastolische Welle.

Beim Hund korreliert die Höhe der S' Welle mit dem KGW (bzw. der Körperlänge =  $KGW^{1/3}$ ) und der Herzfrequenz, und weist außerdem eine gute Reproduzierbarkeit auf (VISSER et al., 2015b; FELDHÜTTER et al., 2021). Auch hier wurden Exponenten zur Normalisierung der systolischen Myokardgeschwindigkeit auf das KGW berechnet (VISSER et al., 2015b), wobei die Studie von Feldhütter et al. die mit der größten untersuchten Studienpopulation darstellt:

$$N - RVFW - S' (cm/s/kg) = \frac{RVFW - S' (cm/s)}{KGW(kg)^{0,186}}$$

#### **Gleichung 4 (FELDHÜTTER et al., 2021)**

*KGW: Körpergewicht; RVFW-S': systolische Myokardgeschwindigkeit am lateralen Trikuspidalklappenannulus; N-RVFW-S' systolische Myokardgeschwindigkeit normalisiert auf Körpergewicht in Kilogramm.*

Basierend auf dieser Formel beschreibt ein N-RVFW-S' Wert von  $< 5,6$  cm/s/kg eine RV SyD. Bei Hunden über 30 kg liegt der Cut-off bei 5,2 cm/s/kg (FELDHÜTTER et al., 2021).

Laut humanmedizinischen Studien zeigt die mittels PW-TDI akquirierte RVFW-S' eine größere Korrelation mit der durch Magnetresonanztomographie ermittelten EF

im Vergleich zu herkömmlichen Parametern (TAPSE, FAC) (RUDSKI et al., 2010; WANG et al., 2014; LANG et al., 2015). Auch in der Veterinärmedizin wurde die S' Welle beider Ventrikel mehrfach untersucht. In einer experimentellen Studie an Schweinen war es mittels PW-TDI möglich, eine regionale SyD innerhalb weniger Sekunden nach dem iatrogenen Verschluss der Koronararterie zu ermitteln (DERUMEAUX et al., 1998). Eine weitere Studie konnte zeigen, dass S' in Hunden mit overter (symptomatischer) dilatativer Kardiomyopathie niedriger war als in solchen mit okkulten (asymptomatischer) Erkrankung und diese wiederum auch niedrigere S' Werte aufwiesen im Vergleich zu gesunden Tieren (O'SULLIVAN et al., 2007). Bei Hunden mit PH konnte bisher keine Veränderung der RVFW-S' beschrieben werden, unabhängig davon, ob es sich um einen prä- oder postkapillären Lungenhochdruck handelte (FELDHÜTTER et al., 2022).

### **2.2.6. Echokardiographische Beurteilung – Speckle Tracking**

Beim Speckle Tracking (*speckle tracking echocardiography*, STE) handelt es sich um eine in den 2000er Jahren neu entwickelte Ultraschalltechnik zur Quantifizierung der regionalen und globalen Myokardfunktion in multiplen Segmenten und Ebenen (PERK et al., 2007). Zu den Parametern, die dabei berechnet werden, gehören die ST und die SR.

#### **2.2.6.1. Prinzipien und Technik**

Speckles sind sogenannte akustische Marker im 2D Ultraschall Graustufenbild. Diese sind statistisch gesehen gleichmäßig auf das gesamte Myokard verteilt (PERK et al., 2007). Ursprünglich von Friedman und Lysyansky entwickelt, basiert STE auf der Verfolgung (*Englisch: Tracking*) charakteristischer Speckle Muster (*kernels*) innerhalb des Myokards (BOHS und TRAHEY, 1991). Jedes Speckle kann identifiziert und über eine bestimmte Anzahl von Bildern (*frames*) verfolgt werden. Die Verfolgung dieser akustischen Marker ermöglicht die Berechnung der Lageveränderung von Bild zu Bild über einen Algorithmus, der die Summe der absoluten Differenzen abbildet, wie in Abbildung 6 veranschaulicht (PERK et al., 2007). Aus dieser Technik heraus ergibt sich die Bestimmung der ST und SR, welche ein quantitatives Maß zur Abschätzung der myokardialen Funktion darstellen (RUDSKI et al., 2010; LANG et al., 2015). Strain ist ein dimensionsloser Parameter und beschreibt die prozentuale Veränderung der Myokarddeformation, das heißt die Deformationen des Herzmuskels im Vergleich zum Original- bzw.

Ausgangszustand:

$$ST = \frac{\Delta L}{L_0} = \frac{L - L_0}{L_0}$$

### Gleichung 5

*ST: Strain;  $\Delta L$ : absolute Veränderung der Länge;  $L_0$ : Ausgangslänge;  $L$ : Länge nach Kontraktion (Endsystole)*

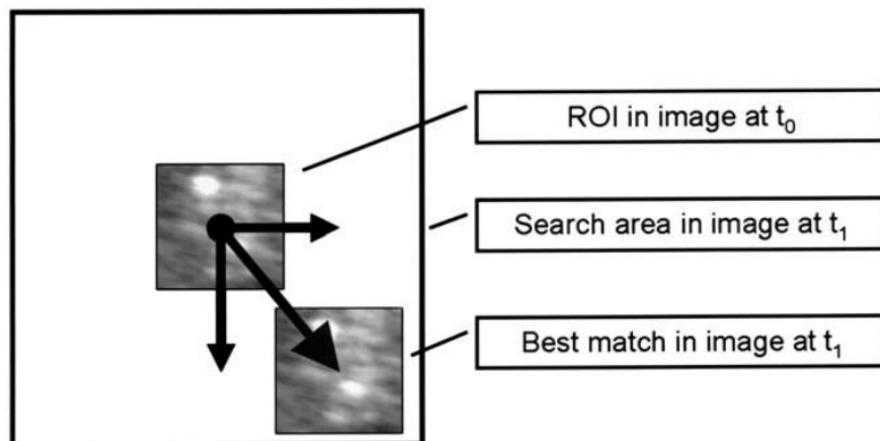
Da die Muskelfasern sich bei der Herzkontraktion verkürzen, wird die Deformation als negativer Prozentwert angegeben. Dahingegen beschreibt die SR die Rate der Deformation bzw. die ST pro Zeiteinheit:

$$SR (1/s) = \frac{(\Delta L/L_0)}{\Delta t} = \frac{(\Delta L/\Delta t)}{L_0} = \frac{\Delta V}{L_0}$$

### Gleichung 6

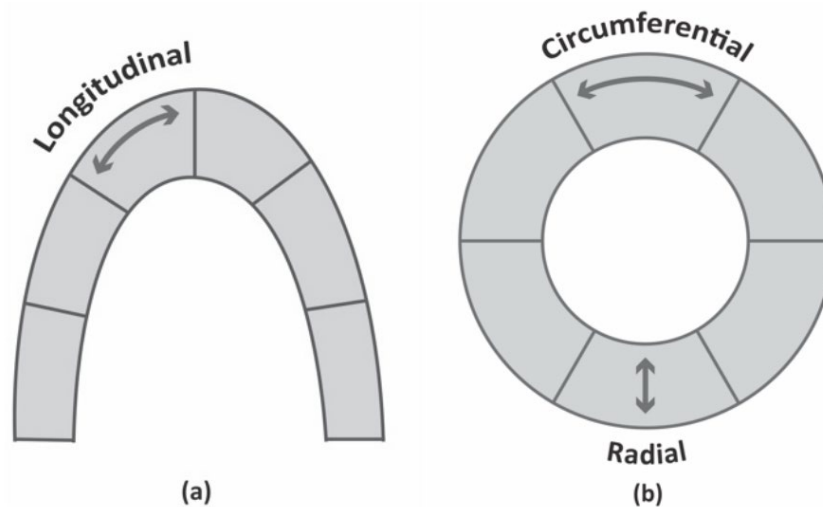
*$\Delta t$ : Zeitdifferenz;  $\Delta V$ : Geschwindigkeitsgradient*

Die Geschwindigkeit des Myokards liegt deutlich unter der des Blutflusses und beträgt meist weniger als 15 cm/s. Die Einheit der SR ist  $s^{-1}$  (PERK et al., 2007; ARTIS et al., 2008; LANG et al., 2015).



**Abbildung 6: Echtzeit Verfolgung der akustischen Marker in zwei aufeinanderfolgenden 2D Ultraschallbildern (AMUNDSEN et al., 2006); ROI: region of interest,  $t$  = Zeit,  $t_0$  = Zeitpunkt Null (Ausgangsposition des Speckles),  $t_1$  = Zeitpunkt des nächsten Bildausschnittes mit Speckle in neuer Position.**

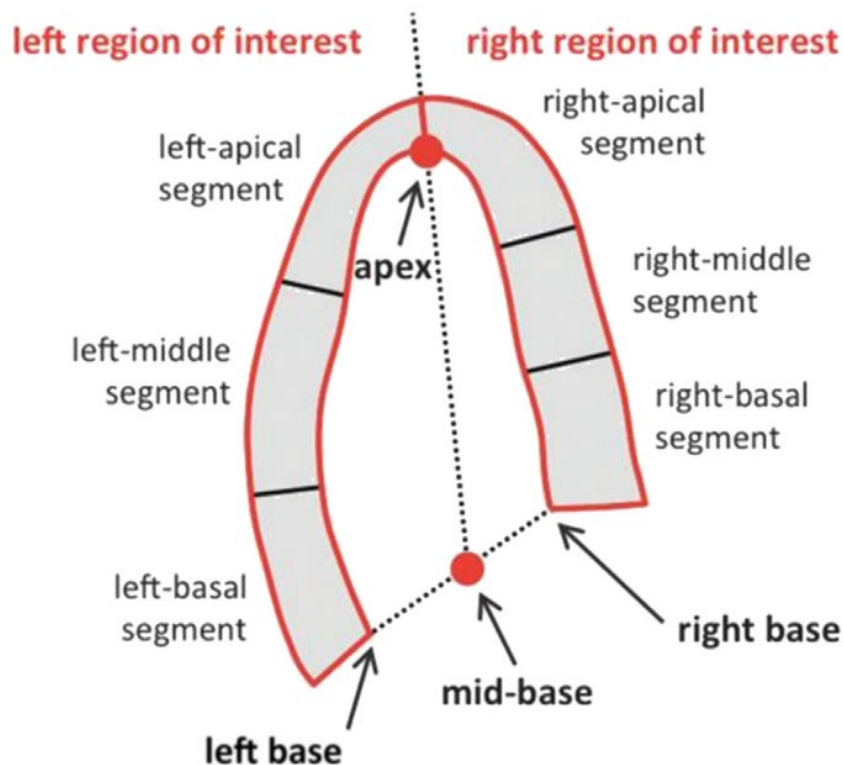
Gegenüber anderen Methoden zur Bestimmung der ST bzw. SR, birgt STE den großen Vorteil der Winkelunabhängigkeit. Daher lässt sich die Deformation des Myokards in drei verschiedenen Richtungen verfolgen, welche an den Faserverläufen des Herzmuskels orientiert sind (siehe Kapitel 2.1.2), d.h. es können Angaben zur longitudinalen, zirkumferenziellen und radialen ST bzw. SR getätigt werden (siehe Abbildung 7) (HELLE-VALLE et al., 2005; ARTIS et al., 2008; NESSER und WINTER, 2009; MONDILLO et al., 2011; SMOLAREK et al., 2017).



**Abbildung 7: Darstellung der mittels Speckle Tracking Echokardiographie messbaren Myokardbewegung entsprechend der Faserverläufe im Herzen (a) Längssachse, (b) Querschnitt bzw. Kurzsachse (HAMABE et al., 2021).**

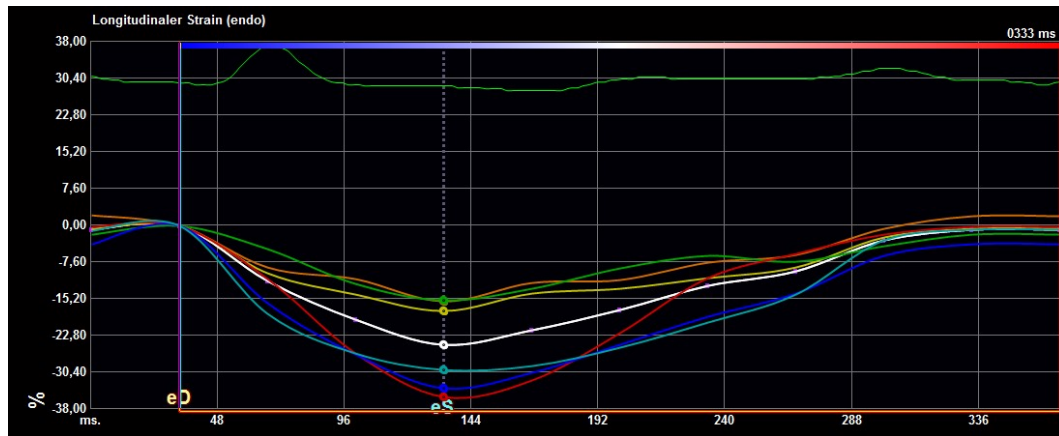
Ein weiterer Vorteil besteht darin, dass nur ein Herzzyklus zur Berechnung der ST und SR benötigt wird und das Signal-Rausch-Verhältnis besser ist im Vergleich zu anderen Messmethoden. Außerdem ist die ST weniger volumenabhängig (JAMAL et al., 2003). Während für den LV durch die multiplen Möglichkeiten der Anschallung (links apikaler 2-, 3-, 4-Kammerblick) 16 bis 18 regionale Segmente analysiert werden, kann der RV nur in einer Ebene dargestellt werden (links-apikaler 4-Kammerblick modifiziert für den RV), wodurch die STE Software auf maximal sechs Segmenten (siehe Abbildung 8) Anwendung findet (VOIGT et al., 2015; SMOLAREK et al., 2017). Sobald die Verarbeitung und Prozessierung der 2D Ultraschallbilder stattgefunden hat, können sowohl Rückschlüsse auf regionale myokardiale Dysfunktionen (segmentaler ST/SR), die Deformationen einzelner Herzwände (linke bzw. rechte freie Wand, IVS) und auf die Globalfunktion der jeweiligen Herzkammern gezogen werden (siehe Abbildung 9) (RUDSKI et al.,

2010; VOIGT et al., 2015; SMOLAREK et al., 2017).

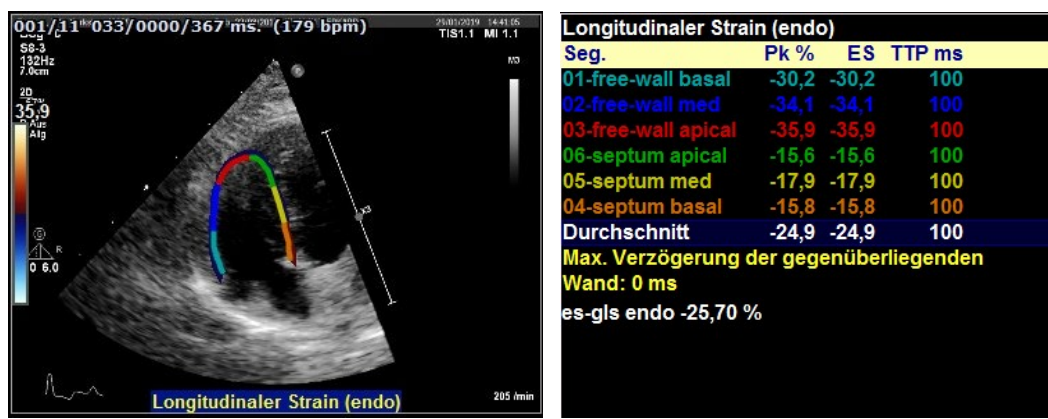


**Abbildung 8: Region of Interest (ROI) im links apikalen 4-Kammerblick modifiziert für den rechten Ventrikel (VOIGT et al., 2015).**

Außerdem lässt sich die Deformation nicht nur für einzelne Segmente darstellen, sondern auch für die drei Schichten des Myokards (endokardial, myokardial, epikardial) (VOIGT et al., 2015). Nachteile von STE bestehen vor allem darin, dass für die Analyse und Auswertung eine externe Software notwendig ist. Hinzu kommt, dass verschiedene Softwareanbieter auf dem Markt zu Verfügung stehen, deren Definitionen, Anwendung und Algorithmen zur Berechnung der ST bzw. SR nicht einheitlich sind. Dementsprechend sind die ermittelten Werte jeweils spezifisch für die dahinterstehende Software und allgemeingültige Referenzwerte sind bis dato nicht vorhanden (BANSAL et al., 2008; NAGATA et al., 2015; SANTARELLI et al., 2019). Ein weiterer Nachteil besteht darin, dass für STE eine gute Ultraschallqualität benötigt wird, damit die Software die Speckles über mehrere Bilder hinweg verfolgen kann.



9A



9B

9C

Abbildung 9A-C: Speckle Tracking Echokardiographie zur Ermittlung des endokardialen, longitudinalen Strains des rechten Ventrikels bei einem gesunden Hund; (A) Darstellung der sechs Strain Kurven, jede Farbe repräsentiert ein Segment. Entscheidend ist der Peak Strain zum Zeitpunkt der Endsystole (eS); (B) Farbliche Darstellung der sechs Segmente des rechten Ventrikels; (C) Aufschlüsselung der Peak Strain Werte für jedes Segment (Pk %) und Berechnung des Durchschnittswertes durch die Software. Ähnlich wie beim Gewebedoppler erreicht die rechtsventrikuläre freie Wand höhere (mehr negative) Strain Werte als das interventrikuläre Septum; es-gls endo: endsystolischer globaler longitudinaler Strain der endokardialen Myokardschicht.

Weiterhin gilt zu berücksichtigen, dass die Speckles sich auch außerhalb einer Ebene bewegen können und damit die Nachverfolgung nicht mehr möglich ist. Dies ist meist bei Rotation oder Translation des Herzens beispielsweise durch die Atmung der Fall (AMUNDSEN et al., 2006; PERK et al., 2007; SURKOVA et al.,



2016). In Bezug auf den RV liegt die Hauptlimitation von STE darin, dass nur ein kleiner Ausschnitt (sechs Segmente) des Myokards beurteilt wird, während die restlichen Abschnitte und der RVOT nicht in die Beurteilung der systolischen Funktion mit einfließen. Es besteht auch noch keine genaue Übereinkunft darüber, ob für die Berechnung der Globalfunktion des RV nur die Segmente der RVFW (drei Segmente) oder auch zusätzlich die des IVS (sechs Segmente) berücksichtigt werden (RUDSKI et al., 2010; PORTNOY und RUDSKI, 2015; SURKOVA et al., 2016).

#### **2.2.6.2. Klinische Anwendung**

In der Humanmedizin wird seit einigen Jahren Forschung auf dem Gebiet der STE betrieben und es sind bereits diverse klinische Studien publiziert worden, welche eine Überlegenheit von mittels STE ermittelten ST und SR gegenüber konventionellen Parametern zur Evaluierung der systolischen Funktion implizieren. So konnten Studien zeigen, dass der rechtsventrikuläre globale longitudinale Strain (RV-GLS) stärker mit der mittels Magnetresonanztomographie ermittelten EF korreliert als andere, herkömmliche RV Parameter (LEITMAN et al., 2004; AMUNDSEN et al., 2006; FOCARDI et al., 2015). Gleiches gilt für die Korrelation von radialem und zirkumferentiellm ST (BECKER, 2006). In Bezug auf Menschen mit PS sind nur wenige Publikationen bekannt, welche sich eingehend mit der mittels STE messbaren systolischen Funktion beschäftigt haben. Zwei Studien konnten zeigen, dass die longitudinale ST und SR sechs Monate nach chirurgischem Klappenersatz der stenotischen Pulmonalklappe verbessert war im Vergleich vor dem Eingriff (CHOWDHURY et al., 2015b; CHOWDHURY et al., 2015a).

Auch in der Veterinärmedizin wurden vielfältige Versuche unternommen mittels STE die systolische Funktion bei gesunden und erkrankten Tieren zu beurteilen und zu quantifizieren. Die meisten Studien berichten von einer guten Reproduzierbarkeit der ST. Dabei besitzt der RV meist geringgradig höhere Variabilitätskoeffizienten als der LV (CHETBOUL et al., 2007; VISSER et al., 2015b; DICKSON et al., 2017; MORITA et al., 2017; CHETBOUL et al., 2018a; FELDHÜTTER et al., 2021; SUZUKI et al., 2021b). Korrelationen konnten bisher gefunden werden für ST mit KGW (VISSER et al., 2015b; MORITA et al., 2017) und mit der Herzfrequenz (CHETBOUL et al., 2007; SMITH et al., 2012). Die bisher größte Studie, welche den RV longitudinalen Strain (LSt) bei gesunden



Hunden untersuchte, fand keine Korrelationen mit der Herzfrequenz, dem KGW oder dem Alter der Tiere (FELDHÜTTER et al., 2021). Feldhütter et al. ermittelten in einer Studie an gesunden Hunden einen Cut-off Wert von -20,8 % für den LSt der RVFW (FW-LSt) und -18,3 % für den RV-GLS (FELDHÜTTER et al., 2021), um gesunde Tiere von denen mit einer SyD zu unterscheiden. Aktuell beziehen sich die meisten veterinärmedizinischen STE Studien auf den LV. Hierbei wurde die Veränderung der ST im Zusammenhang mit der myxomatösen Mitralklappenerkrankung (SMITH et al., 2012), LV Herzversagen (ZOIS et al., 2012; ZOIS et al., 2013), Caniner dilatativer Kardiomyopathie (PEDRO et al., 2017), persistierendem Ductus arteriosus botalli (HAMABE et al., 2015; SPALLA et al., 2016), systemic inflammatory response syndrome (CORDA et al., 2019), Hyperadrenokortizismus (TAKANO et al., 2015) und Parvovirose (DE ABREU et al., 2021) untersucht. Eine weitere Studie untersuchte den RV bei Hunden mit Mitralklappenendokardiose und ermittelten, dass Hunde mit LV Kardiomegalie mit/ohne kongestivem Herzversagen höhere (mehr negative) ST Werte an der RVFW aufwiesen als Hunde mit Mitralklappeninsuffizienz ohne Kardiomegalie (CHAPEL et al., 2018). Zum aktuellen Zeitpunkt liegen zwei Studien vor, welche STE in Hunden mit Rechtsherzerkrankung evaluierten und beide legten ihr Augenmerk auf erkrankte Tiere mit PH. Dabei wurde gezeigt, dass die radiale RV ST und SR (CAIVANO et al., 2020) bzw. der RV endokardiale LSt (FELDHÜTTER et al., 2022) niedriger wurde mit steigendem Schweregrad der PH. Veterinärmedizinische Publikationen, welche den RV im Rahmen der PS näher mittels STE untersuchten, sind nach Wissensstand der Autorin aktuell nicht gegeben.

### III. PUBLIKATION

Journal of Veterinary Cardiology (2023) 46, 40–54



[www.elsevier.com/locate/jvc](http://www.elsevier.com/locate/jvc)

## Systolic function in dogs with pulmonic stenosis of different severities and the effect of balloon valvuloplasty



S. Keating, DVM, J. Eberhard, DVM, J. Friederich, DVM,  
G. Wess, DVM\*

*Clinic for Small Animal Medicine, Department of Veterinary Medicine, Ludwig-Maximilians-Universität Munich, Veterinärstrasse 13, 80469 Munich, Germany*

Received 20 December 2021; received in revised form 10 March 2023; accepted 15 March 2023

#### KEYWORDS

Tricuspid annular plane systolic excursion;  
Strain;  
Tricuspid dysplasia;  
Myocardial velocity;  
Compensatory hyperkinesis

**Abstract** *Introduction/objectives:* Pulmonic stenosis (PS) is one of the most common congenital heart diseases in dogs leading to right ventricular (RV) pressure overload, myocardial remodeling, and potential RV dysfunction. Our objectives were to investigate the extent of RV systolic dysfunction in canine PS and to examine the immediate influence of balloon valvuloplasty (BV) on systolic function.

*Animals, materials and methods:* This prospective study evaluated 72 dogs with PS and 86 healthy dogs. Echocardiographic parameters of systolic function included normalized tricuspid annular plane systolic excursion (N-TAPSE), normalized systolic myocardial tissue Doppler velocity of the lateral tricuspid annulus (N-RVFW-S'), fractional area change, and speckle-tracking longitudinal endocardial RV strain. Forty-four dogs underwent BV and were re-examined after surgery.

*Results:* Systolic function at the basal segment of the RV was significantly lower in the PS group when compared to healthy dogs (mean N-TAPSE  $4.29 \pm$  standard deviation  $1.18 \text{ mm/kg}^{0.285}$  vs.  $5.60 \pm 1.29 \text{ mm/kg}^{0.285}$ ; median N-RVFW-S'  $5.28$  [lower-upper 25% quantile  $4.35\text{--}6.43 \text{ cm/s/kg}^{0.186}$ ] vs.  $7.82$  [ $6.73\text{--}8.79 \text{ cm/s/kg}^{0.186}$ ]; all  $P < 0.001$ ). Global longitudinal RV endocardial strain showed no significant difference between the two groups ( $-28.50 \pm 6.23\%$  vs.  $28.61 \pm 4.64\%$ ;  $P = 0.886$ ), but segmental strain analyses revealed basal hypo- and potential compensatory hyperkinesis of the apical RVFW. Furthermore, BV affected most parameters of systolic function, but not the segmental strain values and N-TAPSE.

\* Corresponding author.

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

**Conclusions:** Right ventricular basal longitudinal systolic function is decreased in dogs with PS in comparison to a healthy cohort. Regional and global function does not necessarily coincide.

© 2023 Elsevier B.V. All rights reserved.

#### Abbreviations

$\Delta p$	pressure gradient
2D	2-dimensional
BV	balloon valvuloplasty
BW	body weight
FAC	fractional area change
fTR	functional (secondary) tricuspid regurgitation
FW-LSt	right ventricular free wall peak endocardial longitudinal strain
IQR	interquartile range
LSt	longitudinal strain
N-RVAd	end-diastolic right ventricular area normalized to body weight
N-RVAs	end-systolic right ventricular area normalized to body weight
N-RVFWd	end-diastolic right ventricular wall thickness normalized to body weight
N-RVFW-S'	peak velocity of systolic lateral tricuspid annular motion as determined by pulsed wave tissue Doppler normalized to body weight
N-TAPSE	tricuspid annular plane systolic excursion normalized to body weight
PS	pulmonic stenosis
RV	right ventricle or right ventricular
RVFW	right ventricular free wall
RV-GLS	right ventricular peak global endocardial longitudinal strain
STE	speckle-tracking echocardiography
TAPSE	tricuspid annular plane systolic excursion
TD	tricuspid dysplasia
TDV	tissue Doppler velocity
TR	tricuspid regurgitation

#### Introduction

Stenosis of the pulmonary valve leaflets is one of the most common congenital heart defects described in dogs [1,2]. With rising transpulmonic pressure gradients ( $\Delta p$ ), right ventricular (RV) concentric hypertrophy also increases. In severe cases, ischemia and fibrosis are suspected when hyperechogenic myocardium is visible in the sub-endocardial regions of the RV on echocardiography [3–7]. While the primary consequence of pulmonic stenosis (PS) is considered to be diastolic cardiac dysfunction, cases have been described in which a dilated RV and distinct systolic dysfunction are present on echocardiography in dogs with PS. This phenomenon is assumed to be a consequence of a chronic and severe increase in afterload and is exacerbated by the development of secondary (functional) tricuspid regurgitation (fTR) [3,7–9]. It seems, the RV is sensitive to increased pressure loading and afterload, but this has most commonly been described in the context of acquired pulmonary hypertension [8,10]. Currently, there is one veterinary study that evaluated RV systolic function in dogs with PS with conventional echocardiographic parameters [11]. The authors of that study demonstrated that reduced tricuspid annular plane systolic excursion (TAPSE) as a variable of regional RV systolic dysfunction was associated with adverse clinical findings. The current human guidelines mention the evaluation of multiple echocardiographic indices for the assessment of RV systolic function, including TAPSE, fractional area change (FAC), and pulsed wave systolic myocardial tissue Doppler velocity (TDV), among others [12]. Additionally, in recent years, speckle-tracking echocardiography (STE) has been applied to the RV for the determination of strain and strain rate [13,14]. Analyses of the longitudinal strain (LSt) using two-dimensional (2D) STE can evaluate regional as well as global systolic dysfunction and has been applied to dogs with precapillary pulmonary hypertension [15], cats with obstructive hypertrophic cardiomyopathy [16], and to dogs with myxomatous mitral valve disease for the



assessment of RV function [17,18]. Inasmuch as further information on systolic dysfunction in the context of hypertrophied RV myocardium canine PS is lacking and considering that congenital pressure overload might be different from that of acquired (i.e. in the context of pulmonary hypertension), our primary objectives were to (1) determine the RV systolic function in dogs with PS using 2D STE and conventional echocardiographic parameters of RV systolic function (e.g. TAPSE, FAC, lateral tricuspid systolic TDV) and (2) to compare RV systolic function to a cohort of healthy dogs.

Minimally invasive balloon valvuloplasty (BV) is the current standard of care for the treatment of severe PS [4,19]. A secondary objective was to compare the systolic function parameters acquired before and after ballooning of those cases with severe PS undergoing BV in order to evaluate the immediate effect of reduction in afterload on systolic function.

Canine studies have shown that the presence of TR is a risk factor for cardiac-related mortality in dogs with PS [19,20]. Therefore, our last objective was to assess the differences in systolic function among the dogs with combined PS and TR—thought to be secondary to tricuspid dysplasia (TD)—against those with PS only. Because TD is a commonly observed comorbidity in dogs with PS, we felt that studying the similarities and differences concerning systolic function especially in those dogs with two diseases, as their RV is exposed to both increased before and afterload should not be neglected.

We hypothesized that (a) systolic function deteriorates with increasing max PS  $\Delta p$  and (b) echocardiographic parameters of systolic function would be altered after BV depending on the individual load dependency of the parameter.

## Animals, material, and methods

### Animals

The study was conducted as a prospective observational study and included dogs recruited between May 1, 2018, and June 30, 2020. The ethics committee's approval was given before initiation of the study (protocol no. 163-25-03-2019). All animals underwent a complete physical examination, conventional echocardiography of the left and right heart based on a standardized examination protocol (i.e. 2D, M-Mode and Doppler methods) [21] and 2D STE. Collected data included signalment (age, sex, body weight [BW], breed),

drugs being administered, patient history (presence of systemic disease), clinical signs (exercise intolerance, syncope, increased abdominal girth, cyanosis), evidence of congestion (ascites), and echocardiographic findings. Right-sided congestive heart failure was diagnosed by sonographic evidence of ascites with subjectively dilated caudal vena cava and hepatic veins.

The healthy control group consisted of privately owned dogs that were scheduled for cardiac examination at our department of cardiology, for example, as part of examinations for breeding. In order to generate an optimally matched control group (concerning breed, age, and BW), some dogs were recruited from colleagues or as part of an offer for a voluntary cardiac examination. For these dogs, written owner consent was obtained before enrollment in the study. Dogs were considered healthy on the grounds of an unremarkable physical examination, normal BW (based on body condition score scale, e.g. <4/9 or >6/9), the absence of any systemic disease (based on history), and subjectively normal echocardiographic examination with quantitative measurements within the upper 97.5 percentile of values for left ventricular internal dimensions in diastole and systole [22] and normal left atrial size (left atrial to aortic root ratio <1.6) [23]. Trivial valvular regurgitations without hemodynamic significance and with physiological valve morphology were deemed clinically irrelevant and were therefore not excluded from the study.

Dogs with PS were collected from a convenience sample of dogs presented to the clinic for workup of a heart murmur or from those referred for BV of a previously diagnosed severe PS. Inclusion criteria for our study were transpulmonic  $\Delta p > 30$  mmHg with morphological abnormalities of the pulmonic valve leaflets and pulmonary trunk (thickened, fused, immobile leaflets, hypoplastic pulmonary artery, post-stenotic dilatation), respectively [24]. Dogs with PS were excluded from the study if they had any additional cardiovascular disease, systemic disease, or sustained pathological arrhythmia. Tricuspid valve dysplasia (excluding Ebstein anomaly), fTR, patent foramen ovale, coronary artery anomalies, and trivial valvular insufficiencies (with normal valve morphology) are common echocardiographic findings in dogs with PS and were not exclusion criteria for this study. Dogs that were being administered furosemide, torsemide, spironolactone, thiazide diuretics, pimobendan, angiotensin converting enzyme inhibitors, or antiarrhythmics at the time of the examination were excluded. However, dogs

receiving atenolol at the time of presentation remained in the study. Those dogs scheduled for BV for treatment of severe PS received an echocardiographic examination before and after surgery, with the post-BV echocardiography being performed 5–7 h after anesthesia.

### Echocardiographic examination

Echocardiographic studies were performed by a board-certified veterinary cardiologist or a cardiology resident under the supervision of the board-certified cardiologist. Recordings were accompanied by simultaneous electrocardiography, and the captured images were transferred to an external workstation<sup>a</sup> for further offline analysis. A single investigator (SK) trained by the cardiologist performed all measurements. A complete routine transthoracic echocardiographic examination (2D, M-Mode, color, spectral, and tissue Doppler studies) was performed in every dog without use of sedation in both right and left lateral recumbency, whereby attention was paid to a stress-free handling and environment [21]. Images were acquired with an ultrasonographic unit<sup>b</sup> and one to 12 MHz transducers. The pulmonic valve was pictured in the right parasternal short-axis basilar view optimized for the RV outflow tract. Maximum transpulmonic velocity was acquired using a continuous wave Doppler, and the modified Bernoulli equation was applied to calculate the corresponding  $\Delta p$  ( $\Delta p = 4 \times \text{velocity}^2$ ). Two-dimensional imaging was evaluated with regard to the morphology of the pulmonic valve leaflets, the presence of a hypoplastic pulmonary annulus and poststenotic dilation for the differentiation of the types of PS (type A, B and AB) [24,25]. Unlike the usual classification scheme for the maximum PS  $\Delta p$  [24], we subdivided the dogs into three arbitrary classes, depending on their measured  $\Delta p$ : class 1: <80 mmHg, class 2: 81–130 mmHg, and class 3: >130 mmHg. Background for this decision was the study published by Visser and colleagues [11] in 2019, and their results showing that TAPSE was reduced in dogs with a maximum PS  $\Delta p > 80$  mmHg. This led us to hypothesis that systolic function might deteriorate further with even higher  $\Delta p$ , which is why the third class of dogs with extremely increased  $\Delta p$  was included. The tricuspid valve leaflets were examined carefully for the presence of dysplasia. Echocardiographic hallmarks of TD were defined as

morphological abnormalities of the tricuspid valve apparatus including dysplastic valve leaflets (thickened, shortened, elongated, fused), valvular tethering of the septal leaflet to the interventricular septum, dysplastic chordae tendineae and papillary muscles (thickened, shortened, elongated), respectively [26,27]. Tricuspid regurgitation in the absence of morphological changes of the tricuspid valve was interpreted as fTR. Anomalies to the coronary artery were suspected in the presence of a linear structure with hypoechoic filling crossing the RV outflow tract [28].

A left apical four-chamber view optimized for the RV was used for the acquisition of images from which the following parameters were measured: RV area at end-diastole and end-systole by tracing the endocardial border of the RV and RV free wall (RVFW) thickness in end-diastole as described previously [29]. The M-Mode TAPSE measurement was also acquired from the same modified apical four-chamber view, whereby efforts were made place the M-Mode cursor perpendicular to the lateral tricuspid annulus [30]. Additionally, pulsed wave tissue Doppler imaging of the RVFW was acquired for the evaluation of systolic myocardial velocity of the lateral tricuspid annulus [31]. During image acquisition, efforts were made not to underestimate the longitudinal dimension of the RV and to keep the aorta out of the image for full visibility of the interventricular septum.

Speckle-tracking RV endocardial peak LSt was measured offline in a separate workstation<sup>a</sup> with a special software package ('Cardiac Performance Analyses'). After defining the cardiac cycle (R–R), the border of the endocardium was traced manually at end-systole. The software then provided the endocardial border at end-diastole, which was only adapted manually if the software seemed to be tracking the endocardium incompletely. Finally, the software automatically divided the RV into six segments, and a strain curve was obtained. Values provided by the software included the peak segmental LSt (basal lateral, mid lateral, apical lateral, basal septal, mid septal, apical septal), which were then extracted to an Excel data sheet.

A saline contrast study to evaluate the presence of a right-to-left shunting patent foramen ovale was performed in each dog that underwent general anesthesia for BV.

### Calculations and indexing

Values for each echocardiographic parameter consisted of the average of three to five consecutive measurements. Strain measurements were the exception and were only measured from one

<sup>a</sup> TOMTEC Imaging Systems GmbH, Unterschleissheim, Germany.

<sup>b</sup> EPIQ 7, Philips GmbH Market DACH, Hamburg, Germany.



recorded echocardiographic cycle. Normalized RV area at end-diastole (N-RVAd) and end-systole (N-RVAs) were indexed to BW using the following equations [32]:  $N\text{-RVAd} = \text{cm}^2/\text{kg}^{0.665}$  and  $N\text{-RVAs} = \text{cm}^2/\text{kg}^{0.695}$ . Fractional area change was calculated as:  $\text{FAC} (\%) = ([\text{RV area at end-diastole} - \text{RV area at end-systole}]/\text{RV area at end-diastole}) \times 100$ . Further equations were used for the indexing of TAPSE (N-TAPSE) and RVFW systolic myocardial velocity (N-RVFW-S') to BW [32]:  $N\text{-TAPSE} = \text{mm}/\text{kg}^{0.285}$ ,  $N\text{-RVFW-S}' = \text{cm}/\text{s}/\text{kg}^{0.186}$ . The thickness of the RVFW in diastole was also indexed:  $N\text{-RVFWd} = \text{mm}/\text{kg}^{0.25}$  [29]. The data acquired from STE segmental LSt analysis were used to calculate RVFW longitudinal strain (FW-LSt; arithmetic average of the three free wall segments) and septal strain (arithmetic average of the three septal segments) and RV global longitudinal endocardial strain (RV-GLS, arithmetic average of the RVFW and septal longitudinal strain).

#### Cutoffs for right ventricular systolic dysfunction

Values  $<4.5 \text{ mm}/\text{kg}^{0.285}$  for N-TAPSE,  $<5.6 \text{ cm}/\text{s}/\text{kg}^{0.186}$  for N-RVFW-S',  $<30.0\%$  for FAC,  $> -20.8\%$  for FW-LSt and  $> -18.3\%$  for RV-GLS were considered as cutoffs for indicating RV systolic dysfunction [32].

#### Statistical analysis

Statistical analyses were performed using commercially available computer software.<sup>c,d</sup> Normality distribution was assessed using the Shapiro–Wilk test and visual inspection via quantile–quantile plots. Continuous, parametric data are presented as mean  $\pm$  standard deviation and non-parametric data as median and range (i.e. upper and lower 25% quantile). Potential outliers were identified using visual inspection and Tukey's fence method. Between-group analysis (non-paired groups) was performed using two-sample *t*-test for continuous parametric data, Mann–Whitney U-test for non-parametric data and chi-squared test for categorical variables. For the analyses of echocardiographic variables between the different classes (classes 1–3 plus control group), a one-way ANOVA was conducted for parametric data followed by post-hoc pairwise analyses using Student's *t*-test for homogenous

data or Welch test for inhomogeneous data (variance testing via Levene test). For non-parametric parameters, Kruskal–Wallis test followed by Dunn's test was used for the comparison of variables across the classes of PS (R package 'ggstatsplot'). For the adjustment of P-values, Holm's method was used. In order to compare the echocardiographic variables before and after BV, a linear fixed effect model for paired groups was performed. Univariable linear regression was analyzed to identify possible associations between the individual systolic parameters and epidemiological and echocardiographic data (age, heart rate, PS maximum  $\Delta p$ , N-RVFWd, N-RVAd, presence of TD, and type of PS). Beforehand, the residuals were tested for normality distribution in order to meet the requirements for linear regression. Parameters yielding a  $P < 0.20$  were entered into a multivariate linear regression in a backward stepwise manner. Also, for univariable logistic regression, the parameters N-TAPSE, N-RVFW-S', FW-LSt, RV-GLS, and FAC were dichotomized (above vs. below the set cutoff value) and entered into a model with the dichotomized parameter 'symptoms' (yes/no) to determine the strength of association between each individual parameter of systolic function and the presence of clinical symptoms. Multicollinearity was tested, and parameters with a variance inflation factor  $< 2$  were added to the model. Statistical significance was set at  $P < 0.05$ .

## Results

### Study groups

A total of 83 dogs with PS were examined during the study period. Of these dogs, 11 were excluded; six because of concomitant cardiac diseases (two dogs with persistent ductus arteriosus Botalli, two with cor triatriatum dexter, two with myxomatous mitral valve degeneration, and one dog each with tetralogy of Fallot and double chamber right ventricle, respectively); two were excluded because of unapproved medication at the time of examination (pimobendan and butorphanol for sedation), and one dog for incomplete image acquisition. Therefore, our final sample consisted of 72 dogs with PS and 86 healthy dogs, which served as the control group. A summary of the demographic data of the two groups is presented in Table 1. Forty-one breeds were included in the PS group, with the French Bulldog being the most common ( $n = 16$ , 22.2%). The sample of healthy dogs included 42 different breeds with nine French Bulldogs (10.5%).

<sup>c</sup> MedCalc Software Ltd, Ostend, Belgium.

<sup>d</sup> R Studio, Boston, Massachusetts, USA.

**Table 1** Demographic data of 72 dogs with pulmonic stenosis and 86 healthy control dogs.

Variable	Pulmonic stenosis	Controls	P-value
Number of dogs	72	86	
Age (years)	1.73 (0.61–3.48)	2.40 (1.10–3.91)	0.035
Body weight (kg)	13.15 (8.82–22.60)	13.25 (8.75–25.28)	0.990
Sex (M/F) (%)	55.5/44.4	45.3/55.7	0.007
Functional TR (number (%))	24/72 (33.3%)	–	
Tricuspid dysplasia (number (%))	18/72 (25.0%)	–	
PFO <sup>a</sup> (number (%))	8/44 (18.2%)	–	
CA Anomaly (number (%))	3/72 (4.2%)	–	
Symptoms (number (%))	18/72 (25.0%)	–	
Exercise intolerance (number (%))	16/72 (22.2%)	–	
Syncope (number (%))	5/72 (6.9%)	–	
Ascites (number (%))	2/72 (2.8%)	–	
Cyanosis (number (%))	1/72 (1.4%)	–	

Abbreviations: CA: coronary artery; F: female; M: male; PFO: patent foramen ovale; TR: tricuspid regurgitation.

Continuous data reported as mean ( $\pm$  standard deviation) if normally distributed and median (range lower – upper 25% quantile) if non-normally distributed.

Bolded values denote statistical significance.

<sup>a</sup> Not evaluated in 28 dogs.

In the PS group, dogs were classified based on the current study criteria as follows: 22 dogs in class 1 ( $\Delta p \leq 80$  mmHg); 24 dogs in class 2 ( $\Delta p = 81$ –130 mmHg); and 26 dogs in class 3 ( $\Delta p > 130$  mmHg). At the time of presentation and on the day of the BV procedure, 37/72 dogs were receiving atenolol (median dose 1.56 mg/kg/day, range 1.06–2.2). Suspected TD in addition to PS was observed in 18/72 dogs (25.0%). Eighteen dogs (25.0%) showed symptoms, with five dogs experiencing more than one symptom (five dogs with two symptoms and one dog with three symptoms, respectively) (Table 1). The two dogs presenting with ascites both had concomitant TD in addition to PS. Of the 72 dogs with PS, 33 dogs (45.8%) had type A PS, 13 dogs (18.1%) type B, and 26 dogs were considered an intermediate type (A/B) (36.1%).

#### Echocardiographic data

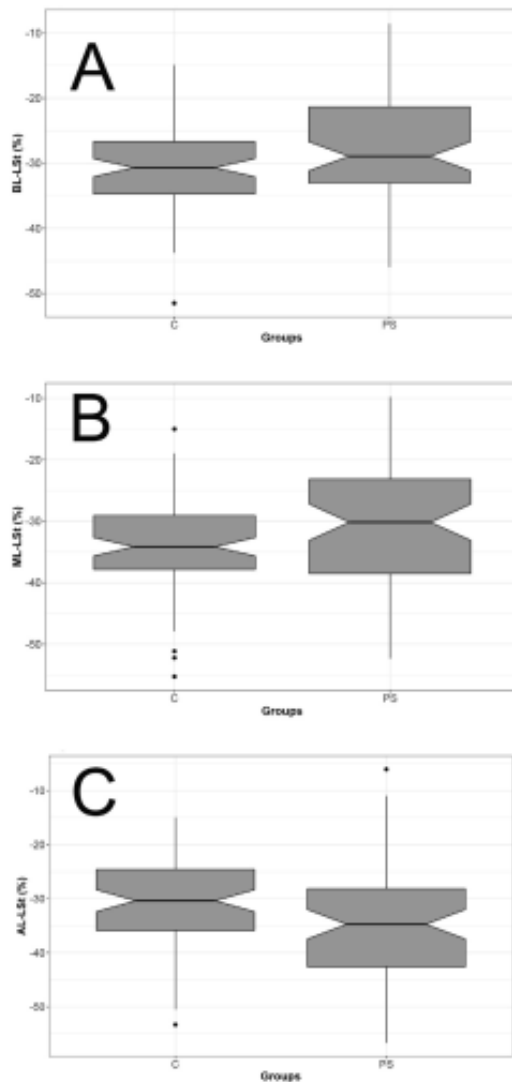
Individual parameters of systolic function, including N-TAPSE ( $4.29 \pm 1.18$  mm/kg<sup>0.285</sup> [standard deviation] vs.  $5.60 \pm 1.29$  mm/kg<sup>0.285</sup>) and N-RVFW-S' ( $5.28$  range 4.35–6.43 cm/s/kg<sup>0.186</sup> vs.  $7.82$  range 6.73–8.79 cm/s/kg<sup>0.186</sup>), were all significantly lower in the PS group in comparison to the healthy group (all  $P \leq 0.001$ ). While peak RV-GLS demonstrated no significant difference between the two groups ( $-28.50 \pm 6.23\%$  vs.  $-28.61 \pm 4.64\%$ ,  $P=0.889$ ), differences became apparent in the segmental analyses (Fig. 1A–C). Baso-lateral and mid-lateral LSt were significantly reduced in the PS group ( $P=0.007$  and  $P=0.016$ ),

whereas the apico-lateral LSt value was significantly higher (more negative) in the PS group in comparison to the healthy cohort ( $P=0.013$ ). However, FW-LSt remained without statistically significant difference ( $-30.67 \pm 7.60\%$  vs.  $-31.47 \pm 6.02\%$ ;  $P=0.474$ ). Other RV parameters including N-RVFWd ( $5.13 \pm 1.78$  mm/kg<sup>0.25</sup> vs.  $2.09 \pm 0.47$  mm/kg<sup>0.25</sup>), N-RVAs (0.41 range 0.33–0.55 cm<sup>2</sup>/kg<sup>0.695</sup> vs. 0.51 range 0.44–0.64 cm<sup>2</sup>/kg<sup>0.695</sup>), and, in consequence, FAC ( $49.42 \pm 12.92\%$  vs.  $39.99 \pm 10.21\%$ ) were significantly different in the PS group in comparison to the control group (all  $P < 0.001$ ). Table 2 shows that there were no significant differences in age, BW, transpulmonic  $\Delta p$ , or any parameters of systolic function when comparing the dogs with both TD and PS with those only presenting with PS. Only the N-RVAd was significantly larger in the TD group in comparison to the non-TD group ( $P=0.042$ ).

#### Subgroup analyses

Results of the subgroup analyses and pairwise comparisons are presented in Table 3. Figures 2A–D present box-violin plots showing the inter-group comparison for N-TAPSE, N-RVFW-S', basal lateral LSt, and RV-GLS. With increasing maximum PS  $\Delta p$ , the N-RVFWd became significantly thicker ( $P < 0.042$  in all pairwise comparisons). In those dogs with class 2 and 3 PS, N-RVAs showed a significant decrease in comparison to the healthy cohort ( $P < 0.023$ ), leading to significantly increased FAC values ( $P < 0.001$ ).





**Figure 1** Boxplots reflecting segmental longitudinal strain analyses of the three segments of the right ventricular free wall (A–C). While the baso-lateral (A) and mid-lateral (B) strain segments display lower strain values in the PS group, apico-lateral (C) presents greater (more negative) values in comparison to the healthy control group. Abbreviations: AL-LSt: apical lateral peak endocardial longitudinal strain; BL-LSt: basal lateral peak endocardial longitudinal strain; ML-LSt: mid-lateral peak endocardial longitudinal strain; PS: pulmonic stenosis.

#### Linear regression

Table 4 presents the results of linear regression and shows low coefficients of determination,

overall for the tested variables. The only parameters showing statistical significance for N-TAPSE and N-RVFW-S' were the maximum transpulmonic  $\Delta p$  and the RV wall thickness (N-RVFWd) with coefficients of determination between 0.11 and 0.22. The only variable associated with FW-LSt and RV-GLS was the N-RVAd with a coefficient of determination of 0.05.

#### Logistic regression

The results of univariable and multiple logistic regression analyses for the dichotomized variables N-TAPSE, N-RVFW-S', FW-LSt, RV-GLS, FAC (below and above cutoff), and TR (presence yes/no) are presented in Table 5. Univariable logistic regression revealed that an FW-LSt value greater (e.g. less negative) than  $-20.8\%$  and an RV-GLS greater than  $-18.3\%$ , and a FAC value of less than 30% (odds ratio 7.14,  $P=0.032$ ), respectively, were each individually associated with the presence of symptoms. However, when all three parameters were entered into multiple regression analyses, none of them remained statistically significant.

#### Balloon valvuloplasty

A total of 44 dogs with PS underwent BV and were considered for before and after BV analyses. Mean PS maximum  $\Delta p$  decreased from initially 138.61 mmHg ( $\pm 47.52$  mmHg) to 63.79 mmHg ( $\pm 27.21$  mmHg;  $P<0.001$ ). Table 6 contains the descriptive data of the echocardiographic parameters before and after surgery. While N-TAPSE, N-RVFWd, and all segmental LSt parameters remained unchanged after BV, N-RVFW-S' was significantly increased after surgery (all  $P\leq 0.01$ ). Also, N-RVAs significantly was smaller in comparison to the values acquired before surgery, while FAC was significantly increased (all  $P<0.003$ ).

#### Discussion

This investigation represents one of the first studies to evaluate the acute effects of BV on systolic function in dogs with PS and assessed both conventional parameters of RV systolic function, such as TAPSE, FAC and tricuspid systolic TDV, and STE LSt. Data show that dogs with PS had significantly reduced systolic function represented by N-TAPSE and N-RVFW-S' in comparison to a control group of healthy dogs. These results are similar to a study published by Visser and colleagues [11], in which TAPSE was significantly decreased in dogs with PS with a max PS  $\Delta p > 80$  mmHg. Although



**Table 2** Descriptive statistics for echocardiographic data of dogs with pulmonic stenosis with and without tricuspid dysplasia.

Variable	Tricuspid dysplasia (n = 18)	No tricuspid dysplasia (n = 54)	P-value
Age (years)	1.23 (0.34–3.05)	1.85 (0.65–3.57)	0.301
Weight (kg)	18.0 (9.05–23.95)	13.0 (9.09–21.45)	0.435
PS max $\Delta p$ (mmHg)	140.84 ( $\pm 68.22$ )	110.76 ( $\pm 47.82$ )	0.096
N-TAPSE (mm/kg <sup>0.285</sup> )	4.35 ( $\pm 1.32$ )	4.10 ( $\pm 1.12$ )	0.465
N-RVFW-S' (cm/s/kg <sup>0.186</sup> )	4.26 ( $\pm 0.96$ )	4.99 ( $\pm 1.30$ )	0.110
BL-LSt (%)	-25.93 ( $\pm 9.43$ )	-27.75 ( $\pm 7.49$ )	0.465
ML-LSt (%)	-29.15 ( $\pm 13.22$ )	-30.64 ( $\pm 8.85$ )	0.678
AL-LSt (%)	-32.10 ( $\pm 11.78$ )	-35.40 ( $\pm 10.92$ )	0.284
FW-LSt (%)	-29.01 ( $\pm 10.22$ )	-31.24 ( $\pm 6.50$ )	0.395
BS-LSt (%)	-22.42 ( $\pm 7.38$ )	-25.22 ( $\pm 8.38$ )	0.192
MS-LSt (%)	-23.18 ( $\pm 6.55$ )	-25.41 ( $\pm 6.98$ )	0.262
AS-LSt (%)	-26.70 ( $\pm 10.27$ )	-30.80 ( $\pm 10.43$ )	0.158
Sep-LSt (%)	-24.10 ( $\pm 7.10$ )	-27.09 ( $\pm 7.18$ )	0.131
RV-GLS (%)	-26.55 ( $\pm 7.34$ )	-29.16 ( $\pm 5.73$ )	0.182
N-RVFWd (mm/kg <sup>0.25</sup> )	5.77 ( $\pm 2.27$ )	4.86 ( $\pm 1.50$ )	0.157
N-RVAd (cm <sup>2</sup> /kg <sup>0.665</sup> )	1.21 ( $\pm 0.36$ )	1.01 ( $\pm 0.20$ )	0.042
N-RVAs (cm <sup>2</sup> /kg <sup>0.695</sup> )	0.68 ( $\pm 0.38$ )	0.50 ( $\pm 0.17$ )	0.075
FAC (%)	48.22 (40.98–58.48)	52.25 (43.6–58.90)	0.620

Abbreviations: AL-LSt: apico-lateral endocardial longitudinal strain; AS-LSt: apico-septal endocardial longitudinal strain; BL-LSt: baso-lateral endocardial longitudinal strain; BS-LSt: baso-septal endocardial longitudinal strain; FAC: fractional area change; FW-LSt: endocardial longitudinal strain of the right ventricular free wall; max  $\Delta p$ : maximum pressure gradient; ML-LSt: medio-lateral endocardial longitudinal strain; MS-LSt: medio-septal endocardial longitudinal strain; N-RVAd: right ventricular area in diastole normalized to body weight (kg); N-RVAs: right ventricular area in systole normalized to body weight (kg); N-RVFWd: right ventricular free wall thickness in diastole normalized to body weight (kg); N-RVFW-S': systolic myocardial velocity of the right ventricular free wall normalized to body weight (kg); N-TAPSE: tricuspid annular plane systolic excursion normalized to body weight (kg); PS: pulmonic stenosis; RV-GLS: right ventricular global endocardial longitudinal strain; Sep-LSt: septal endocardial longitudinal strain.

Continuous data reported as mean ( $\pm$  standard deviation) if normally distributed and median (range lower – upper 25% quantile) if non-normally distributed.

**Bolded values denote statistical significance.**

the RV-GLS in our study remained unchanged between the two groups, differences became apparent in the segmental analyses. Basal- and mid-lateral strain was reduced in the PS group, supporting the findings represented by the echocardiographic parameters measured at the lateral tricuspid annulus (N-TAPSE, N-RVFW-S'). However, the apico-lateral LSt showed more negative values in the diseased group when compared to the healthy population, suggesting that the apical segment may help to compensate for the reduced systolic function of the basal and medial segment, leading to an overall preservation of RVFW and global longitudinal function. Another explanation for preserved global systolic function could be an increased radial and transverse motion, which is partially reflected in our data with the parameters that are not solely dependent on longitudinal deformation, namely N-RVAs and FAC [12,33]. Both mechanisms would involve intersegmental or interlayer compensatory hyperkinesis, a phenomenon that has been infrequently described in experimental studies and requires further

elaboration in clinical patients for confirmation [34–36].

Regarding the classification scheme used for categorization of PS, dogs with a maximum  $\Delta p > 130$  mmHg (class 3) had the lowest N-TAPSE, N-RVFW-S', basal lateral LSt, FW-LSt, and RV-GLS values although statistical significance was often only reached for the direct comparison with the control group (Fig. 2, Table 2). Although dogs with class 3 PS had reduced systolic function in comparison to the other subgroups, regression analysis did not reveal any association between echocardiographic data (maximum PS  $\Delta p$ , N-RVFWd, N-RVAd) with different parameters of systolic function (Table 3). This could be explained by the fact that most dogs in our study did not display systolic dysfunction in consequence to PS. Although the majority of systolic function parameters were lower in the PS group in comparison to the healthy group, a greater proportion of dogs still displayed values within the reference interval and above the set cutoff values, respectively. This leads us to believe that the development of systolic

**Table 3** Results of subgroup analyses and pairwise comparisons between the classes of pulmonic stenosis and the healthy control population.

Variable	Class 1 (<80 mmHg) n = 22	Class 2 (81–130 mmHg) n = 24	Class 3 (>130 mmHg) n = 26	Control n = 86	P-value*
Age (years)	3.17 (1.97–6.90)	1.05 (0.46–3.01)	1.08 (0.48–2.13) <sup>a,b</sup>	2.40 (1.10–3.91)	< 0.001
Weight (kg)	20.77 (10.80–30.98)	15.15 (11.05–24.10)	11.00 (7.93–17.20)	13.25 (8.75–25.28)	0.087
PS max PG (mmHg)	57.82 (±18.40)	109.91 (±13.07)	177.17 (±34.20)	–	–
Presence of TD (n (%))	3 (13.64%)	4 (16.67%)	11 (42.31%)	–	–
N-TAPSE (mm/kg <sup>0.285</sup> )	4.68 (±1.30) <sup>a</sup>	4.28 (±1.01) <sup>a</sup>	3.89 (±1.12) <sup>a</sup>	5.60 (±1.29)	< 0.001
N-RVFW-S' (cm/s/ kg <sup>0.186</sup> )	5.93 (4.39–7.13) <sup>a</sup>	5.50 (4.89–6.09) <sup>a</sup>	4.53 (3.82–5.28) <sup>a</sup>	6.91 (6.03–7.70)	< 0.001
BL-LSt (%)	–28.74 (±8.55)	–28.58 (±6.90)	–24.56 (±8.24) <sup>a</sup>	–30.54 (±6.43)	0.006
ML-LSt (%)	–33.67 (±8.26)	–29.94 (±10.67)	–27.37 (±10.20)	–33.82 (±7.27)	0.031
AL-LSt (%)	–31.41 (±9.51)	–37.70 (±13.09) <sup>a</sup>	–34.12 (±9.93)	–30.47 (±8.00)	0.011
FW-LSt (%)	–31.28 (±7.47)	–32.26 (±7.76)	–28.62 (±7.38)	–31.47 (±6.02)	0.230
BS-LSt (%)	–24.45 (±7.79)	–27.37 (±8.15)	–21.86 (±7.94) <sup>a,c</sup>	–26.24 (±5.64)	0.020
MS-LSt (%)	–24.18 (±6.69)	–27.96 (±6.63)	–22.59 (±6.54) <sup>c</sup>	–26.03 (±5.48)	0.015
AS-LSt (%)	–26.64 (±7.85)	–34.35 (±12.18)	–28.46 (±9.59)	–25.25 (±6.54)	0.016
Sep-LSt (%)	–24.98 (±6.27)	–29.71 (±7.47)	–24.27 (±6.87)	–25.78 (±4.77)	0.060
RV-GLS (%)	–28.13 (±5.55)	–30.98 (±6.71)	–26.44 (±5.69) <sup>c</sup>	–28.63 (±4.62)	0.030
N-RVFWd (mm/kg <sup>0.25</sup> )	4.01 (±1.47) <sup>a</sup>	4.81 (±1.40) <sup>a</sup>	6.41 (±1.57) <sup>a,b,c</sup>	2.09 (±0.47)	< 0.001
N-RVAd (cm <sup>2</sup> /kg <sup>0.665</sup> )	0.96 (0.85–1.13)	0.82 (0.74–0.94)	0.96 (0.80–1.04)	1.10 (0.94–1.24)	0.070
N-RVAs (cm <sup>2</sup> /kg <sup>0.695</sup> )	0.51 (0.36–0.57)	0.37 (0.29–0.48) <sup>a</sup>	0.40 (0.32–0.58) <sup>a</sup>	0.63 (0.52–0.76)	< 0.001
FAC (%)	48.13 (±9.81) <sup>a</sup>	51.08 (±11.87) <sup>a</sup>	48.95 (±16.35) <sup>a</sup>	39.99 (±10.21)	< 0.001

Abbreviations: AL-LSt: apico-lateral endocardial longitudinal strain; AS-LSt: apico-septal endocardial longitudinal strain; BL-LSt: baso-lateral endocardial longitudinal strain; BS-LSt: baso-septal endocardial longitudinal strain; FAC: fractional area change; FW-LSt: longitudinal endocardial strain of the right ventricular free wall; max PG: maximum transpulmonic pressure gradient; ML-LSt: medio-lateral endocardial longitudinal strain; MS-LSt: medio-septal endocardial longitudinal strain; N-RVAd: right ventricular area in diastole normalized to body weight (kg); N-RVAs: right ventricular area in systole normalized to body weight (kg); N-RVFWd: right ventricular free wall thickness in diastole normalized to body weight (kg); N-RVFW-S': systolic myocardial velocity of the right ventricular free wall normalized to body weight (kg); N-TAPSE: tricuspid annular plane systolic excursion normalized to body weight (kg); PS: pulmonic stenosis; RV-GLS: right ventricular global endocardial longitudinal strain; Sep-LSt: septal endocardial longitudinal strain; TD: tricuspid dysplasia.

Continuous data reported as mean (± standard deviation) if normally distributed and median (range lower – upper 25% quantile) if non-normally distributed.

Bolded values denote statistical significance.

\* Omnibus P-value between all groups (ANOVA or Kruskal–Wallis test).

<sup>a</sup> P < 0.02 compared to control group.

<sup>b</sup> P < 0.005 compared to Class 1 (adjusted P-values).

<sup>c</sup> P < 0.036 compared to Class 2 (adjusted P-values).

dysfunction is not only dependent on the maximum PS  $\Delta p$  but might be multifactorial [37]. Another explanation for the lack of correlation could be that PS  $\Delta p$  tends to decrease with profound systolic dysfunction, which can also be observed in our results. The two dogs in our study that presented with congestive heart failure (ascites) both had suspected concomitant TD, and both had abnormal FW-LSt and RV-GLS values. Their PS peak  $\Delta p$  was measured to be 92 and 151 mmHg, respectively; however, maximum PS  $\Delta p$  might have been lower due to systolic dysfunction [37,38]. Seeing as TD and PS are frequently diagnosed together, we chose not to exclude those dogs with

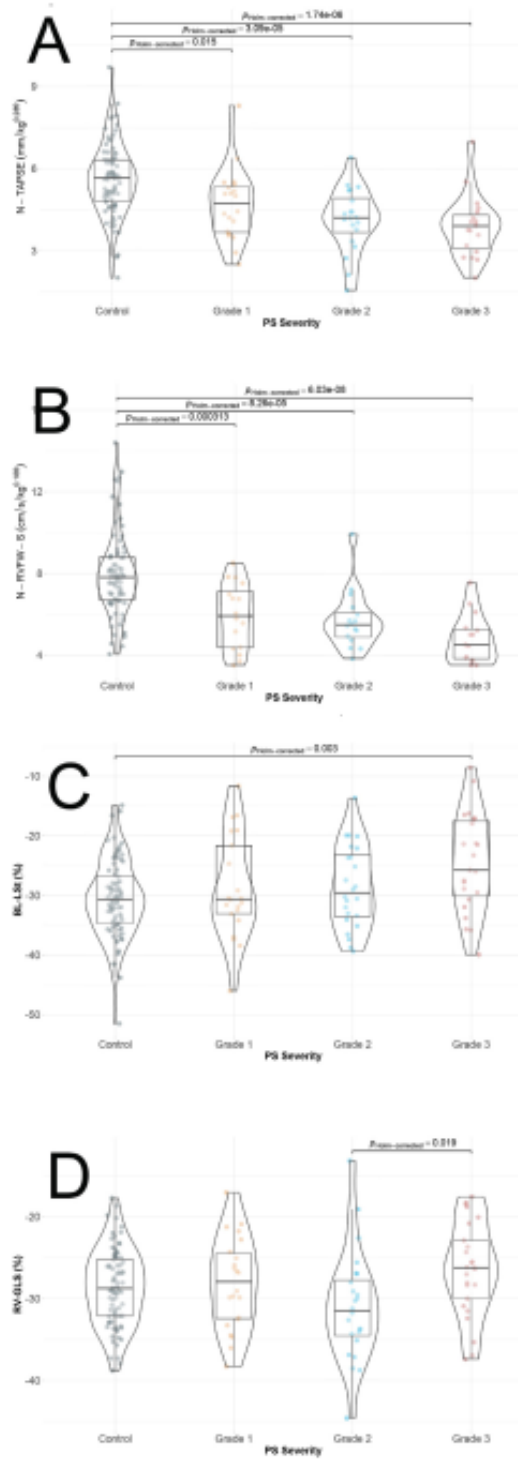
TD in order to maintain a realistic sample from the population of PS dogs seen in everyday clinical practice.

Many authors describe that congestion in dogs with PS is rare and mainly occurs when TD is also present [3,4,20,39]. Interestingly, when looking at the conventional echocardiographic parameters N-TAPSE and N-RVFW-S', 54.2% and 38.9% of dogs with PS, respectively, showed abnormal values when considering the cutoffs determined in a recent study [32]. But when filtering those dogs with PS in which the FW-LSt, RV-GLS, and FAC values were abnormal (cutoff values –20.8%, –18.3%, and 30%, respectively), only 8.3%/5.6%/



## Systolic function in pulmonic stenosis

49



**Figure 2** Box-violin plots of selected echocardiographic parameters of systolic function (A–D) and their variation across an increasing transpulmonic pressure gradients in comparison to a healthy control group. The violin plot resembles a Probability Density Function (or density plot), meaning that the width of the plot correlates with the frequency at which a certain value occurs. In the center of the graph lies a classical box-plot, with the length of the box representing the interquartile range and the horizontal line in the middle reflecting the median value. The length of the line that extends out of the box is equal to the range. Holm-corrected P-values are only presented for those groups displaying statistical significance in the pairwise comparison. Class 1:  $\leq 80$  mmHg; class 2: 81–130 mmHg; class 3:  $>130$  mmHg; Normalized TAPSE (Fig. 2A) and N-RVFW-S' (Fig. 2B) values decreased across the three classes and significance was reached for each of the diseased group in comparison to the control group (all  $P < 0.002$ ). However, BL-LSt (Fig. 2C) only decreased in those dogs with the highest  $\Delta p$  (class 3) while RV-GLS (Fig. 2D) remained unchanged except for significant differences between class 2 and class 3 ( $P = 0.019$ ). Abbreviations: BL-LSt: basal lateral peak endocardial longitudinal strain; N-RVFW-S': systolic myocardial velocity of the right ventricular free wall normalized to body weight; N-TAPSE: tricuspid annular plane systolic excursion normalized to body weight; PS: pulmonic stenosis; RV-GLS: right ventricular peak global endocardial longitudinal strain.

8.3% of dogs were detected. These results emphasize the importance of differentiating between regional and global systolic dysfunction, highlighting that regional hypokinesia (in the case of N-TAPSE and N-RVFW-S') does not necessarily coincide with global dysfunction.

When comparing our results to the study published by Visser et al. [11] with regard to echocardiographic parameters associated with clinical signs, we found that FW-LSt, RV-GLS, and FAC were each individually associated with the presence of clinical signs, while in the aforementioned publication, normalized TAPSE was the only independent predictor of clinical symptoms with a cutoff value of  $\leq 3.28$  mm/kg<sup>0.297</sup>. Also, the detection of TR (irrespective of fTR or TD) was not associated with the presence of clinical signs. An explanation for this result could be that only 25% of our patients displayed exercise intolerance, syncope, or ascites (vs. 35% in study by Visser et al.), and out of these, only 2/72 dogs (2.7% vs. 10% in study by Visser et al.) were in congestive heart failure at the time of presentation. Therefore, our overall number of animals with PS and signs of congestion was smaller. Another difference to the study of Visser and colleagues is the

**Table 4** Results of linear univariate regression analyses of parameters of systolic right ventricular function and their association with patient data and selected echocardiographic parameters.

Variable	N-TAPSE		N-RVFW-S'		FW-LSt		RV-GLS	
	R <sup>2</sup>	P-value	R <sup>2</sup>	P-value	R <sup>2</sup>	P-value	R <sup>2</sup>	P-value
Age (years)	<0.001	0.680	<0.001	0.751	<0.001	0.475	<0.001	0.224
HR (bpm)	<0.001	0.702	0.04	0.020	<0.001	0.656	<0.001	0.584
TD (yes/no)	<0.001	0.864	0.04	0.159	0.02	0.285	0.03	0.126
PS max PG	0.12	0.007	0.11	0.021	0.03	0.167	0.03	0.160
N-RVAd	0.04	0.021	0.02	0.165	0.05	0.009	0.05	0.006
N-RVFWd	0.19	<0.001	0.22	<0.001	<0.001	0.330	<0.001	0.578
PS Type (A/B/AB)	0.08	0.091	<0.001	0.817	<0.001	0.752	<0.001	0.745

After entering the statistically significant variables into a multivariate regression model, none of the parameters remained statistically significant.

Abbreviations: FW-LSt: right ventricular free wall endocardial longitudinal strain; HR: heart rate; max PG: maximum transpulmonary pressure gradient; N-RVAd: right ventricular area in diastole normalized to body weight (kg); N-RVFWd: right ventricular free wall thickness in diastole normalized to body weight (kg); N-RVFW-S': systolic myocardial velocity of the right ventricular free wall normalized to body weight (kg); N-TAPSE: tricuspid annular plane systolic excursion normalized to body weight (kg); PS: pulmonic stenosis; R<sup>2</sup>: coefficient of determination; RV-GLS: right ventricular global endocardial longitudinal strain; TD: tricuspid dysplasia.

Bolded values denote statistical significance.

different equations used for normalizing TAPSE to BW, meaning that the results of these two studies are not directly comparable.

Our second hypothesis stated that BV would have a certain immediate effect on variables of systolic function depending on their individual load dependency. In theory the ballooning of the PS should lead to a significant afterload reduction and thus have an impact on RV systolic function. While N-RVFW-S', N-RVAs, and FAC were significantly improved after the BV, N-TAPSE, FW-LSt, and almost all segmental LSt values remained roughly unchanged. RV peak global endocardial longitudinal strain showed a statistically significant but minimal increase after the catheter intervention. A recently published study by Nishimura et al. [40] also evaluated the effect of BV on dogs with severe PS; however, these dogs were reevaluated 24 h after surgery as opposed to the shorter interval used in this study. They found that normalized TAPSE and RV tricuspid TDV (not normalized) were significantly increased 24 h after BV. However, the study consisted of a smaller number of patients in comparison to our study (21 vs. 44 dogs), and STE was not evaluated.

The alterations in N-RVFW-S', N-RVAs, and FAC in our study seem to reflect the afterload reduction. However, the reasons for N-TAPSE and LSt values not (or barely) changing in response to the declining afterload are speculative. Experimental studies have stated that 20–40% of RV function and stroke volume are a result of left ventricular

contraction and that the interventricular septum should not be interpreted when evaluating RV systolic function because of the experimentally proven systolic and diastolic interdependence of the two ventricles [33,41]. Therefore, the unaltered septal LSt might be caused by the 'stabilizing' effect of the left ventricle. Some authors claim that LSt in general is less load-dependent than conventional parameters of systolic function [42], while others state that strain is influenced by loading conditions similarly to conventional echocardiographic parameters, and only strain rate is less load-dependent [12,43]. If the latter were the case, then our study results after BV might not reflect superiority of 2D STE over conventional parameters but might be a coincidental result based on the disadvantages of STE analyses, for instance, the need for good image quality and the neglect of the RV outflow tract and other walls of the RV [12,44]. Similarly, N-TAPSE has been described as being load-dependent, meaning that its value should increase after BV. One reason for this not being the case in our study could be the presence of TR in some of our patients, which itself influences not only afterload but also pre-load. Another might have been residual effects of sedation or anesthesia or other intraoperative events that might affect myocardial function. It seems TAPSE is adequately stable in the presence of mild and moderate TR but shows alterations in patients with severe TR, which was only present in one dog within our sample [45]. Further veterinary



**Table 5** Logistic regression analyses of the dichotomized variables of systolic function and tricuspid regurgitation and their association with the development of clinical signs in dogs with pulmonic stenosis.

Variables	Univariable logistic regression		Multiple logistic regression
	OR (95% CI)	P-value	P-value
N-TAPSE (cut-off < 4.5 mm/kg <sup>0.285</sup> )	1.03 (0.31–3.82)	0.957	
Number of dogs (%)	39 (54.2)		
N-RVFW-S' (cut-off < 5.6 cm/s/kg <sup>0.186</sup> )	0.93 (0.25–3.71)	0.919	
Number of dogs (%)	28 (38.9)		
FW-LSt (cut-off > <b>-20.8%</b> )	7.29 (1.29–56.62)	<b>0.030</b>	0.291
Number of dogs (%)	6 (8.3)		
RV-GLS (cut-off > <b>-18.3%</b> )	10.40 (1.23–219.93)	<b>0.049</b>	0.616
Number of dogs (%)	4 (5.6)		
FAC (cut-off < 30.0%)	7.14 (1.26–55.53)	<b>0.032</b>	0.291
Number of dogs (%)	6 (8.3)		
TR (yes/no)	1.36 (0.45–4.45)	0.594	
Number of dogs (%)	42 (58.3)		

Abbreviations: CI: Confidence Interval; FAC: fractional area change; FW-LSt: right ventricular free wall endocardial longitudinal strain; N-RVFW-S': systolic myocardial velocity of the right ventricular free wall normalized to body weight (kg); N-TAPSE: tricuspid annular plane systolic excursion normalized to body weight (kg); OR: Odds Ratio; RV-GLS: right ventricular global longitudinal strain; TR: tricuspid regurgitation (including tricuspid dysplasia and functional tricuspid regurgitation). Bolded values denote statistical significance.

studies are needed to quantify the true extent of load dependency of all RV parameters in order to further interpret these results.

We recognize that our study has several limitations. First, it would have been interesting to perform long-term follow-up examinations after BV to further evaluate the development of systolic function. As our clinic is a referral center, follow-up examinations are usually performed by the referring veterinarian and not the investigators. A further limitation might lie in the measurement of endocardial LSt instead of all three myocardial layers, thereby generating 'real' global LSt values. By investigating dogs with partially severely thickened RVFW, visualization of the epicardial border was sparse, and the obtained strain curves did not seem to realistically reflect myocardial deformation. Therefore, we chose to measure only endocardial strain values, especially when considering the anatomical distinctiveness of the RV with the longitudinal myocardial fibers lying in the subendocardial layer and those fibers known to contribute to the greatest proportion of RV contractility [46]. Human studies have shown that the endocardium is the biggest contributor to hypertrophy and uses more oxygen than the subepicardial layer, meaning that when myocardial blood flow decreases (due to hypertrophy), the subendocardium is affected to a greater degree than the subepicardium [47,48]. We also measured only one cardiac cycle for longitudinal strain, and

interobserver or intraobserver repeatability testing was not performed although we did standardize our technique between investigators prior to this study. Whether these results can be generalized to other laboratories or vendor-specific strain algorithms was not addressed.

A further limitation could lie in the time interval between BV and post-BV echocardiographic examination. The chosen duration of 5–7 h might have been too short for dogs to recover from anesthesia, and one might speculate that some of the results seen are actually residual effects of the administered drugs/sedatives or the interventional procedure itself. Results might have been different if a longer time interval had been elected between surgery and post-BV follow-up.

Finally, including dogs with PS that were receiving atenolol at the time of presentation might have altered our results regarding systolic function. We chose to do so, as for one, it is a frequently used drug in canine PS prescribed by many veterinarians even before the final echocardiographic examination has taken place at our facility despite the lack of evidence for benefit [3,6,40,49]. A study conducted in 2015 showed that reduced RV function reflected by TAPSE, FAC, RVFW myocardial TDV, strain, and strain rate was detectable in dogs receiving a single dose of atenolol [50]. However, we conducted complete statistical analyses comparing the dogs with PS

**Table 6** Descriptive statistics of echocardiographic data in 44 dogs with pulmonic stenosis before and after balloon valvuloplasty.

Variable	Before balloon valvuloplasty	After balloon valvuloplasty	P-value
PS max PG (mmHg)	138.61 ( $\pm 42.57$ )	63.79 ( $\pm 27.21$ )	< 0.001
N-TAPSE (mm/kg <sup>0.285</sup> )	4.13 ( $\pm 1.09$ )	4.48 ( $\pm 1.01$ )	0.068
N-RVFW-S' (cm/s/kg <sup>0.186</sup> )	5.23 (4.18–6.06)	6.04 (5.10–7.05)	< 0.001
BL-LSt (%)	-26.65 ( $\pm 6.99$ )	-28.22 ( $\pm 7.77$ )	0.266
ML-LSt (%)	-29.11 ( $\pm 10.09$ )	-30.67 ( $\pm 9.13$ )	0.468
AL-LSt (%)	-36.36 ( $\pm 10.75$ )	-37.34 ( $\pm 11.22$ )	0.548
FW-LSt (%)	-30.77 ( $\pm 6.68$ )	-32.47 ( $\pm 6.47$ )	0.144
BS-LSt (%)	-24.53 ( $\pm 8.74$ )	-27.90 ( $\pm 7.27$ )	0.038
MS-LSt (%)	-25.48 ( $\pm 7.94$ )	-28.06 ( $\pm 8.03$ )	0.086
AS-LSt (%)	-30.10 ( $\pm 11.16$ )	-32.96 ( $\pm 11.41$ )	0.198
Sep-LSt (%)	-26.65 ( $\pm 8.14$ )	-29.35 ( $\pm 6.92$ )	0.074
RV-GLS (%)	-28.71 ( $\pm 6.37$ )	-30.91 ( $\pm 5.51$ )	0.045
N-RVFWd (mm/kg <sup>0.25</sup> )	5.47 ( $\pm 1.83$ )	5.50 ( $\pm 1.82$ )	0.108
N-RVAd (cm <sup>2</sup> /kg <sup>0.665</sup> )	0.93 ( $\pm 0.22$ )	0.91 ( $\pm 0.25$ )	0.690
N-RVAs (cm <sup>2</sup> /kg <sup>0.695</sup> )	0.39 (0.33–0.53)	0.33 (0.26–0.42)	0.003
FAC (%)	49.30 (44.41–58.54)	58.21 (50.36–65.88)	0.001

Abbreviations: AL-LSt: apico-lateral endocardial longitudinal strain; AS-LSt: apico-septal endocardial longitudinal strain; BL-LSt: baso-lateral endocardial longitudinal strain; BS-LSt: baso-septal endocardial longitudinal strain; FAC: fractional area change; FW-LSt: endocardial longitudinal strain of the right ventricular free wall; max PG: maximum transpulmonic pressure gradient; ML-LSt: medio-lateral endocardial longitudinal strain; MS-LSt: medio-septal endocardial longitudinal strain; N-RVAd: right ventricular area in diastole normalized to body weight (kg); N-RVAs: right ventricular area in systole normalized to body weight (kg); N-RVFWd: right ventricular free wall thickness in diastole normalized to body weight (kg); N-RVFW-S': systolic myocardial velocity of the right ventricular free wall normalized to body weight (kg); N-TAPSE: tricuspid annular plane systolic excursion normalized to body weight (kg); PS: pulmonic stenosis; RV-GLS: right ventricular global endocardial longitudinal strain; Sep-LSt: septal endocardial longitudinal strain.

Continuous data reported as mean ( $\pm$  standard deviation) if normally distributed and median (range lower – upper 25% quantile) if non-normally distributed.

Bolded values denote statistical significance.

that were receiving atenolol against those that were not receiving atenolol and found no statistically significant differences.

### Conclusion

This study reflects the importance of using multiple echocardiographic parameters for the evaluation of RV systolic function and demonstrates the potential value of quantitating RV function using regional and global indices. Our results support the need for further investigations concerning systolic function and its long-term influence on the development of adverse cardiac events and outcome in dogs with PS.

### Conflict of Interest Statement

The authors do not have any conflicts of interest to disclose.

### Acknowledgments

The authors wish to thank Dr. Yury Zablotzki for his advice and support during statistical analysis.

### References

- [1] Tidholm A. Retrospective study of congenital heart defects in 151 dogs. *J Small Anim Pract* 1997;38:94–8.
- [2] Schroppe DP. Prevalence of congenital heart disease in 76,301 mixed-breed dogs and 57,025 mixed-breed cats. *J Vet Cardiol* 2015;17:192–202.
- [3] Kittleson MD. Pulmonic stenosis. In: *Small animal cardiovascular medicine*. Oxford: Elsevier Ltd; 1998.
- [4] Johnson MS, Martin M. Results of balloon valvuloplasty in 40 dogs with pulmonic stenosis. *J Small Anim Pract* 2004; 45:148–53.
- [5] Ramos RV, Monteiro-Steagall BP, Steagall PVM. Management and complications of anaesthesia during balloon valvuloplasty for pulmonic stenosis in dogs: 39 cases (2000 to 2012). *J Small Anim Pract* 2014;55:207–12.
- [6] Estrada A, Maisenbacher HW. Pulmonic stenosis. Bonagura, J D and Twedt, D C Kirk's current veterinary Therapy XV. 15 ed. Missouri, USA: Elsevier Saunders; 2014. p. 1757–63.
- [7] Prieto LR, Latson LA. Pulmonary stenosis. In: Hugh D Allen's: Moss and Adams' heart disease in infants, children,



- and adolescents. 1. 9th ed. ed. Lippincott Williams & Wilkins; 2016.
- [8] Guarracino F, Cariello C, Danella A, Doroni L, Lapolla F, Vullo C, Pasquini C, Stefani M. Right ventricular failure: physiology and assessment. *Minerva Anestesiol* 2005;71:307–12.
- [9] Congenital cardiopathies. In: Chetboul V, Bussadori C, Madron, editors. *Clinical echocardiography of the dog and cat*. Missouri: Elsevier; 2016. p. 291–8.
- [10] Friedberg MK, Redington AN. Right versus left ventricular failure. *Circulation* 2014;129:1033–44.
- [11] Visser LC, Nishimura S, Oldach MS, Belanger C, Gunther-Harrington CT, Stern JA, Hsue W. Echocardiographic assessment of right heart size and function in dogs with pulmonary valve stenosis. *J Vet Cardiol* 2019;26:19–28.
- [12] Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, Afilalo J, Armstrong A, Ernande L, Flachskampf FA, Foster E, Goldstein SA, Kuznetsov T, Lancellotti P, Muraru D, Picard MH, Rietzschel ER, Rudski L, Spencer KT, Tsang W, Voigt JU. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2015;16:233–70.
- [13] Lee J-H, Park J-H. Strain analysis of the right ventricle using two-dimensional echocardiography. *J Cardiovasc Imaging* 2018;26:111.
- [14] Longobardo L, Suma V, Jain R, Carerj S, Zito C, Zwicke DL, Khandheria BK. Role of two-dimensional speckle-tracking echocardiography strain in the assessment of right ventricular systolic function and comparison with conventional parameters. *J Am Soc Echocardiogr* 2017;30:937–46. e6.
- [15] Morita T, Nakamura K, Osuga T, Morishita K, Sasaki N, Ohta H, Takiguchi M. Right ventricular function and dyssynchrony measured by echocardiography in dogs with precapillary pulmonary hypertension. *J Vet Cardiol* 2019;23:1–14.
- [16] Suzuki R, Mochizuki Y, Yoshimatsu H, Niina A, Teshima T, Matsumoto H, Koyama H. Layer-specific myocardial function in asymptomatic cats with obstructive hypertrophic cardiomyopathy assessed using 2-dimensional speckle-tracking echocardiography. *J Vet Intern Med* 2019;33:37–45.
- [17] Chapel EH, Scansen BA, Schober KE, Bonagura JD. Echocardiographic estimates of right ventricular systolic function in dogs with myxomatous mitral valve disease. *J Vet Intern Med* 2018;32:64–71.
- [18] Morita T, Nakamura K, Osuga T, Takiguchi M. Incremental predictive value of echocardiographic indices of right ventricular function in the assessment of long-term prognosis in dogs with myxomatous mitral valve disease. *J Vet Cardiol* 2022;39:51–62.
- [19] Johnson MS, Martin M, Edwards D, French A, Henley W. Pulmonic stenosis in dogs: balloon dilation improves clinical outcome. *J Vet Intern Med* 2004;18:656–62.
- [20] Francis AJ, Johnson MJ, Culshaw GC, Corcoran BM, Martin MW, French AT. Outcome in 55 dogs with pulmonic stenosis that did not undergo balloon valvuloplasty or surgery. *J Small Anim Pract* 2011;52:282–8.
- [21] Thomas WP, Gaber CE, Jacobs GJ, Kaplan PM, Lombard CW, Vet M, Moise NS, Moses BL. Recommendations for standards in transthoracic two-dimensional echocardiography in the dog and cat. *J Vet Intern Med* 1993;7:247–52.
- [22] Cornell CC, Kittleson MD, Della Torre P, Haggstrom J, Lombard CW, Pedersen HD, Vollmar A, Wey A. Allometric scaling of M-mode cardiac measurements in normal adult dogs. *J Vet Intern Med* 2004;18:311–21.
- [23] 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.
- [24] Bussadori C, Amberger C, Le Bobinnec G, Lombard CW. Guidelines for the echocardiographic studies of suspected subaortic and pulmonic stenosis. *J Vet Cardiol* 2000;2:15–22.
- [25] Locatelli C, Domenech O, Silva J, Oliveira P, Sala E, Brambilla PG, Bussadori C. Independent predictors of immediate and long-term results after pulmonary balloon valvuloplasty in dogs. *J Vet Cardiol* 2011;13:21–30.
- [26] Navarro-Cubas X, Palermo V, French A, Sanchis-Mora S, Culshaw G. Tricuspid valve dysplasia: a retrospective study of clinical features and outcome in dogs in the UK. *Open Vet J* 2017;7:349.
- [27] Liu SK, Tilley LP. Dysplasia of the tricuspid valve in the dog and cat. *J Am Vet Med Assoc* 1976;169:623–30.
- [28] Fonfara S, Martinez Pereira Y, Swift S, Copeland H, Lopez-Alvarez J, Summerfield N, Cripps P, Dukes-McEwan J. Balloon valvuloplasty for treatment of pulmonic stenosis in English Bulldogs with an aberrant coronary artery. *J Vet Intern Med* 2010;24:354–9.
- [29] Gentile-Solomon JM, Abbott JA. Conventional echocardiographic assessment of the canine right heart: reference intervals and repeatability. *J Vet Cardiol* 2016;18:234–47.
- [30] Pariaut R, Saelinger C, Strickland KN, Beaufriere H, Reynolds CA, Vila J. Tricuspid annular plane systolic excursion (TAPSE) in dogs: reference values and impact of pulmonary hypertension. *J Vet Intern Med* 2012;26:1148–54.
- [31] Visser LC, Scansen BA, Schober KE, Bonagura JD. Echocardiographic assessment of right ventricular systolic function in conscious healthy dogs: repeatability and reference intervals. *J Vet Cardiol* 2015;17:83–96.
- [32] Feldhütter EK, Domenech O, Vezzosi T, Sauter N, Bauer A, Eberhard J, Friederich J, Wess G. Echocardiographic evaluation of right ventricular indices, including 3D volume and strain measurements derived by speckle tracking echocardiography in healthy dogs. 2021.
- [33] Smolarek D, Gruchala M, Sobiczewski W. Echocardiographic evaluation of right ventricular systolic function: the traditional and innovative approach. *Cardiol J* 2017;24:563–72.
- [34] Birkeland S, Westby J, Hexeberg E, Grong K, Lekven J. Compensatory regional contraction following coronary artery occlusion depends on subendocardial hyperaemia and hyperkinesis. *Eur Heart J* 1992;13:1207–16.
- [35] Birkeland S, Westby J, Matre K, Faerstrand S, Grong K. Myocardial contraction patterns in non-ischaemic and ischaemic regions during acute coronary insufficiency. *Eur Heart J* 1994;15:424–33.
- [36] Birkeland S, Westby J, Hessevik I, Grong K, Hexeberg E, Lekven J. Compensatory subendocardial hyperkinesis in the cat is abolished during coronary insufficiency outside an acutely ischaemic region. *Cardiovasc Res* 1992;26:285–91.
- [37] Brown DJ, Smith FWK. Stenosis hemodynamics: from physical principles to clinical indices. *J Vet Intern Med* 2002;16:650–7.
- [38] Connolly HM, Oh JK, Schaff HV, Roger VL, Osborn SL, Hodge DO, Tajik AJ. Severe aortic stenosis with low

- transvalvular gradient and severe left ventricular dysfunction. *Circulation* 2000;101:1940–6.
- [39] Fujii Y, Nishimoto Y, Sunahara H, Takano H, Aoki T. Prevalence of patent foramen ovale with right-to-left shunting in dogs with pulmonic stenosis. *J Vet Intern Med* 2012;26:183–5.
- [40] Nishimura S, Visser LC, Belanger C, Oldach MS, Gunther-Harrington CT, Stern JA. Echocardiographic evaluation of velocity ratio, velocity time integral ratio, and pulmonary valve area in dogs with pulmonary valve stenosis. *J Vet Intern Med* 2018;32:1570–8.
- [41] Santamore WP, Dell'Italia LJ. Ventricular interdependence: significant left ventricular contributions to right ventricular systolic function. *Prog Cardiovasc Dis* 1998;40:289–308.
- [42] Jamal F, Bergerot C, Argaud L, Loufouat J, Ovize M. Longitudinal strain quantitates regional right ventricular contractile function. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2003;285:H2842–7.
- [43] Dahle GO, Stangeland L, Moen CA, Salminen PR, Haaverstad R, Matre K, Grong K. The influence of acute unloading on left ventricular strain and strain rate by speckle tracking echocardiography in a porcine model. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2016;310:H1330–9.
- [44] Surkova E, Peluso D, Kasprzak JD, Badano LP. Use of novel echocardiographic techniques to assess right ventricular geometry and function. *Kardiol Pol* 2016;74:507–22.
- [45] Hsiao SH, Lin SK, Wang WC, Yang SH, Gin PL, Liu CP. Severe tricuspid regurgitation shows significant impact in the relationship among peak systolic tricuspid annular velocity, tricuspid annular plane systolic excursion, and right ventricular ejection fraction. *J Am Soc Echocardiogr* 2006;19:902–10.
- [46] Ho SY, Nihoyannopoulos P. Anatomy, echocardiography, and normal right ventricular dimensions. *Heart* 2006;92(Suppl. 1):i2–13.
- [47] Hyodo E, Arai K, Koczo A, Shimada YJ, Fujimoto K, Di Tullio MR, Homma S, Gillam LD, Hahn RT. Alteration in sub-endocardial and subepicardial myocardial strain in patients with aortic valve stenosis: an early marker of left ventricular dysfunction? *J Am Soc Echocardiogr* 2012;25:153–9.
- [48] Sutherland GR, Di Salvo G, Claus P, D'Hooge J, Bijnsens B. Strain and strain rate imaging: a new clinical approach to quantifying regional myocardial function. *J Am Soc Echocardiogr* 2004;17:788–802.
- [49] Hildebrandt N, Höpfner R, Killich M, Wiedemann N. *Kongenitale Herzerkrankungen*. Killich, M. *Kleintierkardiologie*. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2019. p. 466–73.
- [50] Visser LC, Scansen BA, Brown NV, Schober KE, Bonagura JD. Echocardiographic assessment of right ventricular systolic function in conscious healthy dogs following a single dose of pimobendan versus atenolol. *J Vet Cardiol* 2015;17:161–72.

Available online at [www.sciencedirect.com](http://www.sciencedirect.com)

**ScienceDirect**



## IV. DISKUSSION

Diese Publikation stellt eine der ersten Studien dar, welche die Effekte der BV auf die systolische Funktion von Hunden mit PS untersucht. Dabei werden erstmals nicht nur konventionelle Parameter der systolischen RV Funktion evaluiert, wie beispielsweise TAPSE oder PW-TDI, sondern auch neuere Techniken wie mittels STE ermittelter LSt.

### 1. Systolische Funktion

Hunde mit PS weisen in den Parametern N-TAPSE und N-RVFW-S' eine signifikant reduzierte systolische Funktion auf im Vergleich zu einer gesunden Kontrollpopulation. Diese Ergebnisse sind vergleichbar mit einer Studie von Visser et al. aus dem Jahr 2019, welche zeigte, dass TAPSE in Hunden mit PS und einem  $\Delta p > 80$  mmHg signifikant reduziert ist (VISSER et al., 2019b). Obwohl der RV-GLS in unserer Studie zwischen den beiden Gruppen unverändert war, wurden Unterschiede in der segmentalen Analyse sichtbar. Die PS Gruppe zeigt einen reduzierteren LSt im RV baso- und medio-lateralen Segment. Dieses Ergebnis wird auch in den anderen konventionellen Parametern reflektiert, die in ähnlicher Weise am lateralen Trikuspidalklappenannulus gemessen werden (N-TAPSE, N-RVFW-S'). Allerdings weist der apiko-laterale LSt der erkrankten Gruppe höhere (mehr negative) Werte auf, als die der gesunden Kontrollgruppe. Dies impliziert, dass das apikale Segment möglicherweise dazu in der Lage ist, die reduzierte systolische Funktion der anderen beiden Segmente zu kompensieren und damit zu einer Aufrechterhaltung der globalen RV Funktion beiträgt. Im Hinblick auf regionale, myokardiale, kompensatorische Hyperkinesie liegt aktuell eine Studie vor, welche diese Theorie unterstützt. Es handelt sich dabei um eine experimentelle Studie am Hundemodell, in welcher die Koronararterien iatrogen okkludiert wurden und anschließend mittels TDI die Gewebegeschwindigkeit, ST und SR ermittelt wurden. Dabei fanden die Autoren heraus, dass die ischämischen Regionen signifikant niedrigere ST Werte aufwiesen im Vergleich zu den Ausgangswerten, während in den nicht-ischämischen Regionen höhere Werte zu finden waren. Diese Veränderungen ließen eine regional kontraktile Kompensation vermuten (ARMSTRONG et al., 2000). Eine weitere Erklärung für die Erhaltung der globalen systolischen Funktion könnte auch in einer vermehrten radialen und transversalen

Deformation des Ventrikels liegen. Unsere Daten unterstreichen diese Theorie bei Betrachtung der Parameter, welche nicht nur ein Maß für die longitudinale, sondern auch für die radiale Funktion darstellen, nämlich N-RVAs und FAC (LANG et al., 2015; SMOLAREK et al., 2017). Bisherige Studien, welche die systolische Funktion bei Erkrankungen mit hypertrophiertem Myokard untersuchten, konzentrierten sich meist auf die Beurteilung von TAPSE (oder im Falle des LV, MAPSE (*mitral annular plane systolic excursion*)), die systolische myokardiale Gewebegeschwindigkeit oder den globalen LSt (DINH et al., 2010; DOESCH et al., 2015; SPALLA et al., 2017; HUANG et al., 2019; SPALLA et al., 2019). Doch der segmentalen Dysfunktion und der Bedeutung der kompensatorischen Hyperkinesie wurde bisher nach Wissen der Autorin keine Aufmerksamkeit geschenkt. Bisher wurde sowohl die kompensatorische Deformation zwischen einzelnen Segmenten als auch zwischen myokardialen Faserschichten vereinzelt in experimentellen Studien beschrieben. Weitere Studien sind in Zukunft notwendig, um diese Theorie zu bestätigen (BIRKELAND et al., 1992a; BIRKELAND et al., 1992b; BIRKELAND et al., 1993; BIRKELAND et al., 1994).

In der in Kapitel III beschriebenen Studie kann bei Betrachtung der konventionellen Parameter N-TAPSE und N-RVFW-S' interessanterweise festgestellt werden, dass 54,2 % bzw. 38,9 % der Hunde mit PS abnormale Werte zeigen, das heißt Werte unterhalb des von Feldhütter et al. ermittelten Cut-offs (FELDHÜTTER et al., 2021). Werden allerdings die Hunde mit abnormalen FW-LSt, RV-GLS oder FAC Werten herausgefiltert (Cut-off Werte -20,8 %, -18,3 % bzw. 30 %) so betrifft dies nur 8,3 % / 5,6 % / 8,3 % aller erkrankten Tiere. Diese Ergebnisse betonen die Relevanz in der Interpretation einer regionalen gegenüber einer globalen SyD bzw. zeigen auf, dass eine fokale Dysfunktion nicht zwangsweise mit einer globalen Dysfunktion einhergeht.

## 2. Klassifikationsschema Pulmonalstenosen

In Bezug auf unser unkonventionelles Schema zur Klassifikation der PS anhand des  $\Delta p$  zeigt die statistische Analyse, dass Hunde mit einem maximalen  $\Delta p$  von  $> 130$  mmHg (Klasse 3) die niedrigsten N-TAPSE, N-RVFW-S', BL-LSt, FW-LSt und RV-GLS Werte aufweisen, auch wenn statistische Signifikanz nur für den Vergleich mit der Kontrollgruppe erreicht wird. Die Ausnahme bildet dabei der RV-GLS, welcher ebenfalls in den Klasse 3 Hunden die niedrigsten Werte aufzeigt

und dabei auch statistisch deutlich niedriger ist im Vergleich zu Hunden mit einer Klasse 2 PS. Diese Ergebnisse stehen in Kongruenz mit unserer Hypothese, welche besagt, dass die systolische Funktion mit steigendem  $\Delta p$  über der Pulmonalklappe sinkt. Obwohl bei Hunden mit Klasse 3 PS im Vergleich zu den anderen Subgruppen eine reduzierte systolische Funktion festgestellt werden kann, stellt die lineare Regression keinen Zusammenhang zwischen echokardiographischen Parametern (d.h. maximaler  $\Delta p$  der PS, Vorhandensein einer TI, N-RVFWd, N-RVAd, PS Typ) und der systolischen Funktion dar. Dies ist vermutlich darauf zurückzuführen, dass nur bei einer kleinen Anzahl an Hunden eine SyD infolge ihrer PS nachweisbar ist. Obwohl die meisten erkrankten Tiere eine reduzierte systolische Funktion aufweisen im Vergleich zur gesunden Kontrollpopulation, so liegt ein Großteil der Hunde dennoch innerhalb des Referenzintervalls bzw. oberhalb der gesetzten Cut-off Werte. Dies impliziert, dass die Entwicklung einer SyD möglicherweise nicht nur von dem PS  $\Delta p$  abhängig ist, sondern eine multifaktorielle und komplexe Pathogenese der Entstehung zugrunde liegt (BROWN und SMITH, 2002). Eine weitere Erklärung für die fehlende Korrelation könnte das Absinken des  $\Delta p$  über der Pulmonalklappe infolge einer deutlichen SyD sein. Am Beispiel der vorliegenden Studie lässt sich verdeutlichen, dass die zwei Hunde im kongestiven Herzversagen (Aszites) beide zum Zeitpunkt der Vorstellung an einer zusätzlichen TD leiden und abnormale FW-LSt und RV-GLS Werte unterhalb des Cut-offs aufweisen. Der gemessene  $\Delta p$  über der PS liegt bei diesen beiden Hunden bei 92 bzw. 151 mmHg, jedoch war dieser  $\Delta p$  vermutlich deutlich niedriger aufgrund der hochgradigen - auch subjektiv erkennbaren - Kontraktilität (CONNOLLY et al., 2000; BROWN und SMITH, 2002).

### 3. Symptome

Im Vergleich zu einer ähnlichen Studie von Visser et al. zeigt die vorliegende Studie, dass FW-LSt, RV-GLS und FAC jeweils individuell mit dem Vorhandensein von Symptomen assoziiert sind, während die Existenz einer TI – unabhängig davon, ob es sich dabei um eine TD oder um eine funktionelle Insuffizienz handelte – nicht mit klinischen Symptomen korreliert. Hingegen beschreiben Visser et al., dass TAPSE (normalisiert auf KGW) der einzige Indikator für die Entwicklung von Symptomen (Leistungsschwäche, Synkopen, Aszites) mit einem Cut-off Wert von  $\leq 3,28 \text{ mm/kg}^{0,297}$  ist (VISSER et al., 2019b).

Eine Erklärung für diese Diskrepanz könnte sein, dass in unserer Studie zum Zeitpunkt der Vorstellung 25% der Hunde Symptome aufwiesen (vs. 35% der Hunde bei Visser et al.) und nur 2/72 Hunden im kongestiven Herzversagen waren (2,7 % vs. 10 % bei Visser et al.). Daher ist es denkbar, dass die Anzahl an symptomatischen Hunden in der hier vorliegenden Studie zu gering ist, um statistische Signifikanz zu erreichen. Weiterhin benutzen Visser et al. eine andere Indexierung zur Normalisierung von TAPSE auf das KGW, weshalb die Ergebnisse nicht gänzlich vergleichbar sind. Eine weitere Erklärung für den mangelnden Zusammenhang zwischen der Entwicklung von Symptomen und der systolischen Funktion könnte sein, dass Leistungsschwäche ein subjektives Symptom ist, welches von den Haltern beschrieben wird. Es ist vorstellbar, dass einigen Patientenbesitzern die mangelnde Leistungsfähigkeit erst bewusst wird, nachdem der maximale  $\Delta p$  über der PS durch eine Ballonierung der Klappe gesenkt wurde und der Hund daraufhin eine gesteigerte körperliche Fitness zeigt. Eine Studie aus dem Jahr 2011 (FRANCIS et al., 2011) konnte mittels multivariater Regressionsanalyse zeigen, dass das Auftreten von Symptomen (Leistungsschwäche, Synkopen, Aszites) die Wahrscheinlichkeit des kardialbedingten Todes nicht vorhersagen konnte, relevant hierfür blieb lediglich das Vorhandensein einer hochgradigen PS und einer TI. Diese Studie legte zwar keinen Fokus auf die Effekte der systolischen Funktion, aber sie demonstriert, dass das Auftreten von Symptomen keine Rückschlüsse auf die Langzeitprognose zulässt. Weitere prospektive Studien sind in Zukunft notwendig, um den genauen Zusammenhang zwischen dem Auftreten von Symptomen, Langzeitprognose und systolischer Funktion bei Hunden mit PS näher zu evaluieren.

Die Anzahl an Hunden mit PS im kongestiven Herzversagen bei Eintritt in die Studie ist überraschend gering, vor allem in Anbetracht dessen, dass 50/72 Hunde mit einer hochgradigen Stenose vorgestellt wurden (bei Betrachtung des herkömmlichen Klassifikationsschemas) mit  $\Delta p$  bis hin zu 264 mmHg. Da das durchschnittliche Alter und KGW in der hier vorgestellten und der von Visser et al. veröffentlichten Studie (VISSER et al., 2019b) annähernd identisch ist, könnte eine mögliche Erklärung für die unterschiedlichen Kongestionsraten in den verschiedenen Hunderassen liegen. Möglicherweise weisen einige Rassen – im Falle der hier beschriebenen Studie Französische und Englische Bulldoggen (25 % aller Hunde) – kardiale Strukturen auf, welche widerstandsfähiger gegenüber

Dekompensation sind im Vergleich zu anderen Rassen (Visser et al. 21 % Pit Bulls). Diese Theorie wird bekräftigt von einer von Chetboul et al. publizierten Studie (CHETBOUL et al., 2018b), in der ausschließlich Französische Bulldoggen mit PS hinsichtlich der klinischen und echokardiographischen Charakteristika untersucht wurden. Dabei waren nur 6 % der Tiere (4/66) bei Erstvorstellung im kongestiven Rechts Herzversagen und das bei 62 Hunden mit hochgradiger PS (durchschnittlicher  $\Delta p$  170 mmHg). Zur Bestätigung dieser Theorie bedarf es jedoch weiterer, rassespezifischer Untersuchungen. Eine weitere Hypothese für die niedrige Anzahl an Tieren mit PS in kardialer Dekompensation beinhaltet die variable Zahl an Hunden mit zusätzlicher TD. Da diese beiden kongenitalen Erkrankungen gehäuft zusammen auftreten, wurde die TD in der Studie der Autorin nicht als Ausschlusskriterium gewählt, um somit eine realistische Population aus dem klinischen Alltag widerzuspiegeln. Einige Autoren beschreiben, dass Kongestion mit Ausbildung von Aszites (und Thoraxerguss) bei alleiniger PS selten ist und meist bei Hunden mit zusätzlicher TD auftritt (KITTLESON M.D., 1998a; JOHNSON et al., 2004; FRANCIS et al., 2011; FUJII et al., 2012). Bei unseren Untersuchungen wiesen 25 % der Hunde beide kongenitalen Erkrankungen auf, hingegen war möglicherweise die Zahl an Hunden mit TD in der Studie von Visser et al. größer, wodurch in Konsequenz auch mehr Tiere im Herzversagen vorstellig wurden.

#### **4. Einfluss der Ballonvalvuloplastie auf die systolische Funktion**

Unsere zweite Hypothese besagt, dass die BV einen direkten Effekt auf die Parameter der systolischen Funktion haben wird, je nach Ausmaß der Volumenabhängigkeit. In der Theorie sollte die BV der PS zu einer signifikanten Reduktion der Nachlast führen und somit einen Einfluss auf die systolische Funktion haben. Während in unserer Studie Parameter wie N-RVFW-S', N-RVAs und FAC nach Ballonierung deutlich verändert waren, blieben N-TAPSE, FW-LSt und fast alle segmentalen LSt Werte weitestgehend unverändert. Der RV-GLS zeigte einen statistisch signifikanten, jedoch minimalen Anstieg nach der chirurgischen Intervention. In einer kürzlich veröffentlichten Studie wurde ebenfalls der Effekt der BV auf Hunde mit hochgradiger PS untersucht. Hierbei erfolgte die post-OP Untersuchung allerdings 24 Stunden nach dem

interventionellen Eingriff. Die Autoren ermittelten, dass TAPSE und die systolische Myokardgeschwindigkeit (PW-TDI) nach dem Eingriff signifikant höher waren als zuvor (NISHIMURA et al., 2018). Bei der Bewertung ist jedoch zu beachten, dass in besagter Publikation die Studienpopulation deutlich kleiner war im Vergleich zu der hier aufgeführten Studie (21 vs. 44 Hunde) und STE nicht evaluiert wurde. Die veränderten N-RVFW-S', N-RVAs und FAC Werte post BV scheinen die Nachlastreduktion der hier vorliegenden Arbeit widerzuspiegeln. Verschiedene Erklärungsansätze kommen für die stabilen N-TAPSE und segmentalen LSt Werte in Frage.

*Tricuspid annular plane systolic excursion* ist bisher als volumenabhängiger Parameter beschrieben worden, somit müsste auch dieser Wert nach BV verändert sein. Ein Grund für das Fehlen dieser Veränderung könnte die Existenz einer TI in manchen Hunden sein, welche ebenfalls die Vor- und Nachlast am Herzen beeinflusst. Allerdings scheint TAPSE eine gute Stabilität in der Anwesenheit von gering- und mittelgradigen Insuffizienzen aufzuweisen und weist vor allem bei der Präsenz einer hochgradigen Klappenundichtigkeit Veränderungen auf (HSIAO et al., 2006). Eine hochgradige Insuffizienz konnte in unserer Studie nur bei einem Hund festgestellt werden.

Experimentelle Studien konnten zeigen, dass 20 – 40 % des RV Herzauswurfes auf die Kontraktion des LV zurückzuführen ist. Aufgrund dieser systolischen (und auch diastolischen) interventrikulären Wechselbeziehung der beiden Kammern plädieren einige Autoren darauf, dass das IVS bei der Beurteilung der RV systolischen Funktion nicht berücksichtigt werden sollte (SANTAMORE und DELL'ITALIA, 1998; SMOLAREK et al., 2017). Dementsprechend könnten die gleichbleibenden segmentalen LSt Werte im IVS Folge des „stabilisierenden“ Einflusses des LV sein (TAMBORINI et al., 2009). Einige Autoren behaupten, dass 2D STE ST generell weniger volumenabhängig ist als konventionelle Parameter der systolischen Funktion (JAMAL et al., 2003). Andere Autoren dementieren dies und beschreiben, dass ST ähnlich von der Vor- und Nachlast abhängig ist wie andere echokardiographische Parameter und lediglich die SR eine gewisse Stabilität aufweist (LANG et al., 2015; DAHLE et al., 2016). Wenn letzteres der Fall ist, dann reflektieren unsere Ergebnisse nach BV keine Überlegenheit von 2D STE über konventionelle Parameter, sondern sind möglicherweise Zufallswerte, welche aus den Nachteilen von STE resultieren. Dazu gehören beispielsweise die

Notwendigkeit einer guten Bildqualität und die Vernachlässigung der Beteiligung des RVOT und anderer Wandabschnitte des RV an der systolischen Funktion (LANG et al., 2015; SURKOVA et al., 2016). Weiterhin ist es denkbar, dass der kurze Untersuchungszeitraum in der hier vorliegenden Studie (sieben Stunden post BV) nicht ausreichend war für eine adäquate Erholung des Myokards. Eine Verbesserung der systolischen Funktion wäre möglicherweise bei einer Folgeuntersuchung mit größerem zeitlichen Abstand zur Ballonierung deutlich geworden. In Zukunft sind weitere Langzeitstudien notwendig, um die wahre Vor- und Nachlastabhängigkeit verschiedener RV echokardiographischer Parameter zu quantifizieren.

## 5. Limitationen

Trotz aller Sorgfalt beim Erstellen des Studienkonzeptes weist die vorliegende Studie Limitationen auf. Zum einen wäre es interessant gewesen, die untersuchte Hundepopulation über einen längeren Zeitraum hinweg zu untersuchen und den Einfluss der systolischen Funktion auf die Langzeit Prognose hin zu betrachten. Da es sich bei der Medizinischen Kleintierklinik um ein Überweisungszentrum handelt, kommen ein Großteil der Hunde, welche zur BV vorstellig werden, nicht aus der nahegelegenen Umgebung und die Halter nehmen zum Teil weite Anreisen auf sich. Dementsprechend finden viele der Kontrolluntersuchungen bei den ursprünglich überweisenden Tierärzten/Tierärztinnen statt und nicht in unserer Abteilung. Vor allem die Langzeiteffekte einer potenziellen SyD auf die Überlebenszeit der Hunde wäre von relevanter klinischer Bedeutung und ist definitiv ein Motivator für weiterführende Studien.

Des Weiteren sind wir uns der Limitation bewusst, die mit der Messung eines reinen endokardialen ST einhergeht (unter Ausschluss der anderen beiden Myokardschichten), woraus wiederum kein „echter“ globaler LSt ermittelt wurde. Da Hunde mit zum Teil schwerwiegender Hypertrophie der RVFW untersucht wurden, war eine angemessene Visualisierung der epikardialen Grenze oft nicht gegeben und die anfänglich ermittelten ST Kurven stellten keine realistische myokardiale Deformation dar. Daher wurden die Messungen auf die endokardiale Schicht begrenzt. Dies erscheint vor allem in Hinblick auf den anatomischen Aufbau des RV Myokards, mit den subendokardial gelegenen longitudinalen Fasern und der Kontraktilität des RV, welche vor allem durch longitudinale

Kontraktion geprägt ist, schlüssig (HO und NIHOYANNOPOULOS, 2006). Außerdem konnten humanmedizinische Studien zeigen, dass das Endokard den größten Anteil zur Hypertrophie des gesamten Myokards beiträgt und mehr Sauerstoff verbraucht im Vergleich zu der subepikardialen Schicht. Das bedeutet, dass bei einer Reduktion des myokardialen Blutflusses (aufgrund von Hypertrophie) der subendokardiale Bereich – und damit auch die longitudinalen Fasern – stärker betroffen ist als das Subepikard (SUTHERLAND et al., 2004; HYODO et al., 2012).

Eine weitere Limitation könnte in dem Zeitintervall zwischen der BV und der echokardiographischen Untersuchung nach der BV liegen. Die gewählte Dauer von fünf bis sieben Stunden könnte zu kurz gewesen sein, um den Hunden die Möglichkeit zur Erholung von der Narkose zu geben, und man könnte spekulieren, dass einige der beobachteten Ergebnisse tatsächlich Restwirkungen der verabreichten Medikamente/Sedativa oder des Eingriffes selbst sind. Wenn zwischen dem Eingriff und der Nachuntersuchung nach der Narkose ein längeres Zeitintervall gewählt worden wäre, wären möglicherweise andere Ergebnisse dokumentiert worden.

Zum Schluss bleibt zu erwähnen, dass das Inkludieren von Hunden, welche unter Atenolol standen zum Zeitpunkt der initialen Vorstellung möglicherweise unsere Ergebnisse in Bezug auf die systolische Funktion verfälscht haben könnte. Unsere Entscheidung basierte darauf, dass zum einen Atenolol ein häufig eingesetztes Arzneimittel bei Hunden mit PS ist und meist von dem/der überweisenden Tierarzt/Tierärztin bereits verschrieben wurde, bevor das Tier in der Medizinischen Kleintierklinik vorstellig wird. Zum anderen gibt es zum aktuellen Zeitpunkt keine Evidenz dafür, dass Atenolol einen Einfluss auf die Überlebenszeit bzw. die Verlangsamung des Krankheitsverlaufes hat. Eine Vielzahl der Tierärzte/Tierärztinnen setzen Atenolol basierend auf ihrer eigenen persönlichen Präferenzen und Erfahrungen ein. Auch wenn eine Studie aus dem Jahr 2015 zeigen konnte, dass nach einer einmaligen Gabe von Atenolol die RV systolische Funktion (reflektiert durch TAPSE, FAC, systolische Gewebeschwindigkeit der RVFW, ST und SR) reduziert war (VISSER et al., 2015a), untersuchten die Autoren nicht den Langzeit Effekt von Atenolol auf die systolische Funktion des RV. Hinzukommt, dass wir im Rahmen unserer statistischen Auswertung die Hunde mit PS unter Atenolol bei Erstvorstellung mit den Hunden ohne Atenolol verglichen



---

haben und keinerlei statistische signifikanten Unterschiede festgestellt werden konnten.

## V. ZUSAMMENFASSUNG

Mit einer Prävalenz von 20 – 34,1 % unter den kongenitalen Herzerkrankungen gehört die Pulmonalstenose (PS) zu einer der häufigsten kardialen Missbildungen beim Hund. Als PS bezeichnet man die Einengung des rechtsventrikulären Ausflusstraktes (RVOT) bzw. des *Truncus pulmonalis*, wobei die valvuläre PS die mit Abstand am häufigsten vorkommende Form darstellt. Durch diese Obstruktion des RVOT kommt es zu einer Erhöhung des systolischen Drucks im rechten Ventrikel (RV) und kompensatorischer Hypertrophie des Kammermyokards. Bei Hunden mit sehr hohem Druckgradienten ( $\Delta p$ ) über der Pulmonalklappe kann es in Folge der ausgeprägten Kammerhypertrophie zu einer Minderperfusion des verdickten Herzmuskels kommen, mit nachfolgender Ischämie und Fibrosierung. In schwerwiegenden Fällen kann bei einigen Hunden im kongestiven Herzversagen eine massive systolische Dysfunktion (SyD) mit dilatiertem Ventrikel als Folge des langfristig hochgradig erhöhten  $\Delta p$  beobachtet werden. Aktuell ist bei hochgradigen PS ( $\Delta p > 80$  mmHg) die minimalinvasive Ballonvalvuloplastie (BV) der Goldstandard zur Therapie der PS des Hundes.

Das Ziel unserer Studie war es zum einen die RV systolische Funktion bei Hunden mit PS unterschiedlicher Schweregrade mittels konventioneller Ultraschallparameter (*Tricuspid Annular Plane Systolic Excursion* (TAPSE), *Fractional Area Change* (FAC), systolische Gewebegeschwindigkeit des lateralen Trikuspidalklappenannulus (RVFW-S')) sowie neueren, bisher noch nicht im Kontext der PS beurteilten Quantifizierungsmethoden (mittels *Speckle Tracking Echocardiographie* (STE) ermittelter longitudinaler Strain (LSt)) zu untersuchen. Zum anderen sollten die ermittelten Ergebnisse mit einer gesunden Kontrollpopulation verglichen werden. Ein weiterer Bestandteil der Studie war die Untersuchung der systolischen Funktion vor und nach BV.

Für diesen Zweck wurden in einer prospektiven Studie insgesamt 72 Hunde mit PS mit einer Kohorte von 86 gesunden Hunden verglichen. Dabei wurde eine Unterteilung der PS Gruppe in drei Schweregrade unternommen: Klasse 1 ( $\Delta p \leq 80$  mmHg, n = 22), Klasse 2 ( $\Delta p = 81 - 130$  mmHg, n = 24) und Klasse 3 ( $\Delta p > 130$  mmHg, n = 26). Die Hunde, die eine BV aufgrund ihrer PS erhielten (n = 44), wurden einer zusätzlichen Echokardiographie fünf bis sieben Stunden nach dem

Eingriff unterzogen. Wir konnten feststellen, dass Hunde mit PS gegenüber der Kontrollgruppe eine signifikant reduzierte systolische Funktion in den meisten Parametern aufwiesen. Die Gruppe mit dem schwerwiegendsten Defekt (Klasse 3) wies zudem die niedrigsten Werte auf. Im Hinblick auf den LSt konnte für die Gesamtheit des RV Myokards (RV-GLS) kein Unterschied zwischen der gesunden und der erkrankten Gruppe festgestellt werden, allerdings wurden segmentale Unterschiede deutlich. Der BL-LSt war in der PS Gruppe deutlich niedriger ( $-27,27\% \pm 8,02$ ) als in der gesunden Gruppe ( $-30,54\% \pm 6,43$ ;  $p = 0,007$ ), wohingegen der apiko-laterale LSt genau gegenteiliges zeigte, nämlich höhere Werte in der erkrankten im Vergleich zur gesunden Population ( $34,54\% \pm 11,16$  vs.  $30,47\% \pm 8,0$ ;  $p = 0,013$ ). Die Nachlastsenkung nach BV hatte einen volumenabhängigen Effekt auf die meisten Parameter der systolischen Funktion.

Die vorliegende Studie demonstriert, dass eine globale SyD nur bei einem kleinen Anteil an PS erkrankter Hunde mittels STE RV-GLS detektierbar ist. Die Auswertung der segmentalen Analyse zeigt eine regionale (apikale) Hyperkinesie bei lokaler reduzierter systolischer Funktion im basalen Segment, möglicherweise als kompensatorischer Mechanismus zur Aufrechterhaltung der Globalfunktion. Daraus ergibt sich die Notwendigkeit zur Differenzierung zwischen regionaler und globaler SyD. In Hinblick auf zukünftige Studien liefert diese Publikation Anreize zur Evaluierung der Assoziation einer SyD bei Hunden mit PS und der Langzeitprognose im Hinblick auf die Entwicklung von Symptomen und die Mortalität.

## VI. SUMMARY

Among the canine congenital heart diseases, pulmonic stenosis (PS) belongs to one of the most commonly diagnosed cardiac diseases, with a prevalence of 20 – 34.1 %. Pulmonic stenosis describes the narrowing of the right ventricular outflow tract (RVOT) and the pulmonary trunk, respectively, with valvular PS being the most frequently found type of stenosis. This obstruction of the RVOT leads to an increase in systolic pressure within the right ventricle (RV) and compensatory hypertrophy of the chamber's myocardium. During the course of the disease, increasing hypertrophy is followed by reduced elasticity and compliance of the ventricle (diastolic dysfunction). In dogs with very high pressure gradients ( $\Delta p$ ) across the pulmonic valve, ischemia and fibrosis as a consequence of the reduced perfusion within the severely hypertrophied myocardium have been reported. In rare and extreme cases presenting with congestive heart failure, a dilated RV with significantly diminished systolic performance can be observed. Currently, minimally invasive balloon valvuloplasty (BV) is considered the standard of care for the treatment of severe PS (pressure gradient  $> 80$  mmHg).

The aim of this study was to evaluate the systolic function in dogs with PS of varying severities by using conventional echocardiographic parameters (Tricuspid Annular Plane Systolic Excursion (TAPSE), Fractional Area Change (FAC), systolic myocardial velocity of the lateral tricuspid annulus (RVFW-S')) as well as newer technical modalities (speckle tracking echocardiography (STE) acquired longitudinal strain (LSt)) that have not yet been assessed in the context of PS. Another objective was to compare the acquired results with a healthy cohort of dogs. Furthermore, systolic function was measured before and after treatment of PS with BV.

The study was conducted as a prospective comparison of 72 dogs with PS and a cohort of 86 healthy dogs. Thereby, dogs with PS were further divided into subpopulations on the basis of their PS  $\Delta p$ : Class 1 ( $\Delta p \leq 80$  mmHg,  $n = 22$ ), Class 2 ( $\Delta p = 81 - 130$  mmHg,  $n = 24$ ) and Class 3 ( $\Delta p > 130$  mmHg,  $n = 26$ ). Dogs that received interventional surgery (BV) for the treatment of their PS ( $n = 44$ ) received an additional echocardiographic examination five to seven hours after BV. Results revealed that dogs with PS had significantly reduced systolic function, as reflected

by most echocardiographic parameters, in comparison to the control group. Also, the group of dogs with the highest  $\Delta p$  (Class 3) showed the lowest values in regard to their systolic parameters. Although there was no considerable difference in the global LSt of the RV (RV-GLS) between the diseased and the healthy group, differences became apparent in the segmental analysis. Baso-lateral LSt in the PS group was significantly lower ( $-27.27 \% \pm 8.02$ ) than in the healthy control group ( $-30.54 \% \pm 6.43$ ;  $p = 0.007$ ). However, the apico-lateral LSt showed the exact opposite, meaning that the diseased group showed higher values in comparison to the healthy population ( $35.54 \% \pm 11.16$  vs.  $30.47 \% \pm 8.0$ ;  $p = 0.013$ ). Balloon valvuloplasty had a significant effect on most parameters of systolic function as a consequence of the afterload reduction after BV.

This data demonstrates that global SyD – detectable via STE RV-GLS – is only present in a very small number of dogs with PS. Segmental analysis revealed that regional (apical) hyperkinesia and reduced systolic function of the basal segment might reflect a compensatory mechanism for preservation of global systolic function. These results emphasize the importance of differentiating between regional and global SyD. In regard to future studies, our publication is a motivator for further evaluation of the association between SyD in dogs with PS and long-term outcomes, especially concerning the development of clinical symptoms and mortality.

## VII. LITERATURVERZEICHNIS

Almeda FQ, Kavinsky CJ, Pophal SG, Klein LW. Pulmonic valvular stenosis in adults: diagnosis and treatment. *Catheter Cardiovasc Interv* 2003; 60: 546-57.

Amundsen BH, Helle-Valle T, Edvardsen T, Torp H, Crosby J, Lyseggen E, Støylen A, Ihlen H, Lima JAC, Smiseth OA, Slørdahl SA. Noninvasive Myocardial Strain Measurement by Speckle Tracking Echocardiography. *Journal of the American College of Cardiology* 2006; 47: 789-93.

Anavekar NS, Gerson D, Skali H, Kwong RY, Kent Yucel E, Solomon SD. Two-Dimensional Assessment of Right Ventricular Function: An Echocardiographic?MRI Correlative Study. *Echocardiography* 2007; 24: 452-6.

Aoki T, Sunahara H, Sugimoto K, Ito T, Kanai E, Fujii Y. Peripheral pulmonary artery stenosis in three cats. *J Vet Med Sci* 2015; 77: 487-91.

Armstrong G, Pasquet A, Fukamachi K, Cardon L, Olstad B, Marwick T. Use of peak systolic strain as an index of regional left ventricular function: comparison with tissue Doppler velocity during dobutamine stress and myocardial ischemia. *J Am Soc Echocardiogr* 2000; 13: 731-7.

Artis NJ, Oxborough DL, Williams G, Pepper CB, Tan LB. Two-dimensional strain imaging: a new echocardiographic advance with research and clinical applications. *Int J Cardiol* 2008; 123: 240-8.

Arts T, Veenstra PC, Reneman RS. Epicardial deformation and left ventricular wall mechanisms during ejection in the dog. *Am J Physiol* 1982; 243: H379-90.

Arts T, Meerbaum S, Reneman RS, Corday E. Torsion of the left ventricle during the ejection phase in the intact dog. *Cardiovasc Res* 1984; 18: 183-93.

Balfour IC, Rao PS. Pulmonary stenosis. Current Treatment Options in

Cardiovascular Medicine 2000; 2: 489-98.

Bansal M, Cho G-Y, Chan J, Leano R, Haluska BA, Marwick TH. Feasibility and Accuracy of Different Techniques of Two-Dimensional Speckle Based Strain and Validation With Harmonic Phase Magnetic Resonance Imaging. *Journal of the American Society of Echocardiography* 2008; 21: 1318-25.

Becker M. Analysis of myocardial deformation based on pixel tracking in two dimensional echocardiographic images enables quantitative assessment of regional left ventricular function. *Heart* 2006; 92: 1102-8.

Birkeland S, Westby J, Hessevik I, Grong K, Hexeberg E, Lekven J. Compensatory subendocardial hyperkinesis in the cat is abolished during coronary insufficiency outside an acutely ischaemic region. *Cardiovasc Res* 1992a; 26: 285-91.

Birkeland S, Westby J, Hexeberg E, Grong K, Lekven J. Compensatory regional contraction following coronary artery occlusion depends on subendocardial hyperaemia and hyperkinesis. *Eur Heart J* 1992b; 13: 1207-16.

Birkeland S, Westby J, Faerstrand S, Grong K. Changes in myocardial contraction patterns in response to regional ischemia and sympathetic nerve stimulation. *Am J Physiol* 1993; 264: H533-40.

Birkeland S, Westby J, Matre K, Faerstrand S, Grong K. Myocardial contraction patterns in non-ischaemic and ischaemic regions during acute coronary insufficiency. *Eur Heart J* 1994; 15: 424-33.

Bogaard HJ, Abe K, Vonk Noordegraaf A, Voelkel NF. The Right Ventricle Under Pressure. *Chest* 2009; 135: 794-804.

Bohs LN, Trahey GE. Novel Method for Angle Independent Ultrasonic Imaging of Blood Flow and Tissue Motion. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering* 1991; 38: 280-6.

Bonagura J, Twedt D. Management of Heart Failure in Dogs. In: Kirk's Current Veterinary Therapy 15 edn Missouri, USA Elsevier Saunders 2014: 1715 - 29.

Bonagura JD, Miller MW, Darke PGG. Doppler Echocardiography I. Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice 1998; 28: 1325-59.

Boon JA (2011) Veterinary Echocardiography, 2 edn. Wiley-Blackwell, West Sussex, UK

Brambilla PG, Polli M, Pradelli D, Papa M, Rizzi R, Bagardi M, Bussadori C. Epidemiological study of congenital heart diseases in dogs: Prevalence, popularity, and volatility throughout twenty years of clinical practice. PLoS One 2020; 15: e0230160.

Breznock EM, Wood GL. A patch-graft technique for correction of pulmonic stenosis in dogs. J Am Vet Med Assoc 1976; 169: 1090-4.

Brockman DJ. Surgical therapy for canine congenital valvular pulmonic stenosis: when and how? J Small Anim Pract 2012; 53: 87-8.

Brown DJ, Smith FWK. Stenosis Hemodynamics: From Physical Principles to Clinical Indices. Journal of Veterinary Internal Medicine 2002; 16: 650-7.

Buchanan JW. Pulmonic stenosis caused by single coronary artery in dogs: four cases (1965-1984). J Am Vet Med Assoc 1990; 196: 115-20.

Buchanan JW. Pathogenesis of Single Right Coronary Artery and Pulmonic Stenosis in English Bulldogs. 2001; 15: 101.

Bussadori C, Amberger C, Le Bobinnec G, Lombard CW. Guidelines for the echocardiographic studies of suspected subaortic and pulmonic stenosis. 2000; 2: 15-22.



Bussadori C, Demadron E, Santilli RA, Borgarelli M. Balloon Valvuloplasty in 30 Dogs with Pulmonic Stenosis: Effect of Valve Morphology and Annular Size on Initial and 1-Year Outcome. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 2001a; 15: 553-8.

Bussadori C, Quintavalla C, Capelli A. Prevalence of congenital heart disease in boxers in Italy. *J Vet Cardiol* 2001b; 3: 7-11.

Caivano D, Dickson D, Martin M, Rishniw M. Murmur intensity in adult dogs with pulmonic and subaortic stenosis reflects disease severity. *J Small Anim Pract* 2018; 59: 161-6.

Caivano D, Rishniw M, Biretoni F, Petrescu VF, Porciello F. Transverse Right Ventricle Strain and Strain Rate Assessed by 2-Dimensional Speckle Tracking Echocardiography in Dogs with Pulmonary Hypertension. *Vet Sci* 2020; 7

Chapel EH, Scansen BA, Schober KE, Bonagura JD. Echocardiographic Estimates of Right Ventricular Systolic Function in Dogs with Myxomatous Mitral Valve Disease. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 2018; 32: 64-71.

Chetboul V. Tissue Doppler Imaging: a promising technique for quantifying regional myocardial function. *Journal of Veterinary Cardiology* 2002; 4: 7-12.

Chetboul V, Serres F, Gouni V, Tissier R, Pouchelon JL. Radial strain and strain rate by two-dimensional speckle tracking echocardiography and the tissue velocity based technique in the dog. *J Vet Cardiol* 2007; 9: 69-81.

Chetboul V, Serres F, Gouni V, Tissier R, Pouchelon JL. Noninvasive assessment of systolic left ventricular torsion by 2-dimensional speckle tracking imaging in the awake dog: repeatability, reproducibility, and comparison with tissue Doppler imaging variables. *J Vet Intern Med* 2008; 22: 342-50.

Chetboul V, Bussadori C, Madron Ed. Congenital Cardiopathies. In: *Clinical*

Echocardiography of the Dog and Cat Missouri: Elsevier 2016a: 291-8.

Chetboul V, Bussadori C, Madron E (2016b) Clinical Echocardiography of the Dog and Cat, 2 edn. Elsevier, Missouri

Chetboul V, Damoiseaux C, Lefebvre HP, Concordet D, Desquilbet L, Gouni V, Poissonnier C, Pouchelon J-L, Tissier R. Quantitative assessment of systolic and diastolic right ventricular function by echocardiography and speckle-tracking imaging: a prospective study in 104 dogs. *Journal of Veterinary Science* 2018a; 19: 683.

Chetboul V, Damoiseaux C, Poissonnier C, Lavennes M, Bertrand S, Borenstein N, Behr L, Pouchelon J-L, Gouni V, Desquilbet L. Specific features and survival of French bulldogs with congenital pulmonic stenosis: a prospective cohort study of 66 cases. *Journal of Veterinary Cardiology* 2018b; 20: 405-14.

Chowdhury SM, Hijazi ZM, Rhodes JF, Kar S, Makkar R, Mullen M, Cao Q-L, Mandinov L, Buckley J, Pietris NP, Shirali GS. Changes in Speckle Tracking Echocardiography Measures of Ventricular Function after Percutaneous Implantation of the Edwards SAPIEN Transcatheter Heart Valve in the Pulmonary Position. *Echocardiography* 2015a; 32: 461-9.

Chowdhury SM, Hijazi ZM, Fahey JT, Rhodes JF, Kar S, Makkar R, Mullen M, Cao Q-L, Shirali GS. Speckle-Tracking Echocardiographic Measures of Right Ventricular Function Correlate With Improvement in Exercise Function After Percutaneous Pulmonary Valve Implantation. *Journal of the American Society of Echocardiography* 2015b; 28: 1036-44.

Connolly HM, Oh JK, Schaff HV, Roger VL, Osborn SL, Hodge DO, Tajik AJ. Severe Aortic Stenosis With Low Transvalvular Gradient and Severe Left Ventricular Dysfunction. *Circulation* 2000; 101: 1940-6.

Corda A, Pinna Parpaglia ML, Sotgiu G, Zobba R, Gomez Ochoa P, Prieto Ramos J, French A. Use of 2-dimensional speckle-tracking echocardiography to assess left

ventricular systolic function in dogs with systemic inflammatory response syndrome. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 2019; 33: 423-31.

Cornell CC, Kittleson MD, Della Torre P, Haggstrom J, Lombard CW, Pedersen HD, Vollmar A, Wey A. Allometric scaling of M-mode cardiac measurements in normal adult dogs. *J Vet Intern Med* 2004; 18: 311-21.

Dahle GO, Stangeland L, Moen CA, Salminen PR, Haaverstad R, Matre K, Grong K. The influence of acute unloading on left ventricular strain and strain rate by speckle tracking echocardiography in a porcine model. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2016; 310: H1330-9.

de Abreu CB, Muzzi RAL, de Oliveira LED, Schulien T, Coelho MR, Alves LA, Hirsch C, Dorneles EMS, Pinto A, Barreto MSO, Muzzi LAL, Nogueira RB. Systolic dysfunction by two-dimensional speckle tracking echocardiography in dogs with parvoviral enteritis. *J Vet Cardiol* 2021; 34: 93-104.

Dell'Italia LJ. Mechanism of Postextrasystolic Potentiation in the Right Ventricle. *The American Journal of Cardiology* 1990; 65: 736-41.

Dell'Italia LJ. The right ventricle: anatomy, physiology, and clinical importance. *Current Problems in Cardiology* 1991; 16: 658-720.

Derumeaux GV, Ovize M, Loufoua J, André-Fouet X, Minaire Y, Cribier A, Letac B. Doppler Tissue Imaging Quantitates Regional Wall Motion During Myocardial Ischemia and Reperfusion. *Circulation* 1998; 97: 1970-7.

Dickson D, Shave R, Rishniw M, Patteson M. Echocardiographic assessments of longitudinal left ventricular function in healthy English Springer spaniels. *Journal of Veterinary Cardiology* 2017; 19: 339-50.

Dinh W, Nickl W, Smettan J, Kramer F, Krahn T, Scheffold T, Barroso MC, Brinkmann H, Koehler T, Lankisch M, Futh R. Reduced global longitudinal strain

in association to increased left ventricular mass in patients with aortic valve stenosis and normal ejection fraction: a hybrid study combining echocardiography and magnetic resonance imaging. *Cardiovasc Ultrasound* 2010; 8: 29.

Doesch C, Sperb A, Sudarski S, Lossnitzer D, Rudic B, Tulumen E, Heggemann F, Schimpf R, Schoenberg SO, Borggrefe M, Papavassiliu T. Mitral annular plane systolic excursion is an easy tool for fibrosis detection by late gadolinium enhancement cardiovascular magnetic resonance imaging in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Arch Cardiovasc Dis* 2015; 108: 356-66.

Estrada A, Maisenbacher HW. Pulmonic Stenosis. In: Bonagura, J. D. and Twedt, D C. *Kirk's Current Veterinary Therapy XV*, 15 edn Missouri, USA: Elsevier Saunders 2014: 1757 - 63.

Ettinger SJ, Feldman EC, Cote E, Little C. Pulse Alterations. In: *Textbook of Veterinary Internal Medicine Oxford: Elsevier LTD 2017a*: 733 - 6.

Ettinger SJ, Feldman EC, Cote E, J. W. Abdominal Enlargement In: *Textbook of Veterinary Internal Medicine Oxford: Elsevier LTD 2017b*: 450 - 5.

Federmann M, Hess OM. Differentiation between Systolic and Diastolic Dysfunction. *European Heart Journal* 1994; 15: 2-6.

Feldhütter EK, Domenech O, Vezzosi T, Tognetti R, Sauter N, Bauer A, Eberhard J, Friederich J, Wess G. Echocardiographic reference intervals for right ventricular indices, including 3-dimensional volume and 2-dimensional strain measurements in healthy dogs. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 2021;

Feldhütter EK, Domenech O, Vezzosi T, Tognetti R, Eberhard J, Friederich J, Wess G. Right ventricular size and function evaluated by various echocardiographic indices in dogs with pulmonary hypertension. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 2022;

Feneley MP, Gavaghan TP, Baron DW, Branson JA, Roy PR, Morgan JJ. Contribution of left ventricular contraction to the generation of right ventricular systolic pressure in the human heart. *Circulation* 1985; 71: 473-80.

Fingland RB, Bonagura JD, Myer CW. Pulmonic stenosis in the dog: 29 cases (1975-1984). *J Am Vet Med Assoc* 1986; 189: 218-26.

Focardi M, Cameli M, Carbone SF, Massoni A, De Vito R, Lisi M, Mondillo S. Traditional and innovative echocardiographic parameters for the analysis of right ventricular performance in comparison with cardiac magnetic resonance. *European Heart Journal - Cardiovascular Imaging* 2015; 16: 47-52.

Fox P, D. S, Moise N (1999a) *Textbook of Canine and Feline Cardiology* Second edn. W.B. Saunders Company Pennsylvania

Fox PR, Sisson D, Moise NS. Congenital Heart Disease. In: *Textbook of Canine and Feline Cardiology* 2edn Philadelphia: Saunders 1999b:

Francis AJ, Johnson MJ, Culshaw GC, Corcoran BM, Martin MW, French AT. Outcome in 55 dogs with pulmonic stenosis that did not undergo balloon valvuloplasty or surgery. *J Small Anim Pract* 2011; 52: 282-8.

Fujii Y, Nishimoto Y, Sunahara H, Takano H, Aoki T. Prevalence of patent foramen ovale with right-to-left shunting in dogs with pulmonic stenosis. *J Vet Intern Med* 2012; 26: 183-5.

Fujiwara M, Harada K, Mizuno T, Nishida M, Mizukoshi T, Mizuno M, Uechi M. Surgical treatment of severe pulmonic stenosis under cardiopulmonary bypass in small dogs. *J Small Anim Pract* 2012; 53: 89-94.

Fukushima R, Yoshiyuki R, Machida N, Matsumoto H, Kim S, Hamabe L, Huai-Che H, Fukayama T, Suzuki S, Aytemiz D, Tanaka R, Yamane Y. Extreme Tetralogy of Fallot in a Dog. *Journal of Veterinary Medical Science* 2013; 75: 1111-

4.

Funayama M, Matsui Y, Tajikawa T, Sasagawa T, Saito Y, Sagishima S, Mizuno T, Mizuno M, Harada K, Uchida S, Shinoda A, Iwai R, Nakayama Y, Uechi M. Successful implantation of autologous valved conduits with self-expanding stent (stent-biovalve) within the pulmonary artery in beagle dogs. *Journal of Veterinary Cardiology* 2015; 17: 54-61.

Garcia MJ, Thomas JD, Klein AL. New Doppler echocardiographic applications for the study of diastolic function. *J Am Coll Cardiol* 1998; 32: 865-75.

Gentile-Solomon JM, Abbott JA. Conventional echocardiographic assessment of the canine right heart: reference intervals and repeatability. *Journal of Veterinary Cardiology* 2016; 18: 234-47.

Goldberg S, Allen C, Marx Gea (1985) *Doppler Echocardiography*. Lea & Febiger Philadelphia

Gomart S, Macfarlane P, Payne JR, Hezzell MJ, Borgeat K. Effect of preoperative administration of atenolol to dogs with pulmonic stenosis undergoing interventional procedures. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 2022; 36: 877-85.

Gookin JL, Atkins CE. Evaluation of the Effect of Pleural Effusion on Central Venous Pressure in Cats. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 1999; 13: 561-3.

Goutal CM, Keir I, Kenney S, Rush JE, Freeman LM. Evaluation of acute congestive heart failure in dogs and cats: 145 cases (2007-2008). *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care* 2010; 20: 330-7.

Griffiths LG, Bright JM, Chan KC. Transcatheter intravascular stent placement to relieve supra-avalvular pulmonic stenosis. *J Vet Cardiol* 2006; 8: 145-55.

Guarracino F, Cariello C, Danella A, Daroni L, Lapolla F, Vullo C, Pasquini C,

Stefani M. Right ventricular failure: physiology and assessment. *Minerva Anesthesiol* 2005; 71: 307-12.

Gunasekaran T, Javery E, Sanders RA. Immediate outcomes of low-pressure balloon valvuloplasty for severe pulmonary valve stenosis in 20 dogs: a retrospective, single-center case series. *J Vet Cardiol* 2021; 36: 99-104.

Haddad FO, Hunt SA, Rosenthal DN, Murphy DJ. Right Ventricular Function in Cardiovascular Disease, Part I. *Circulation* 2008; 117: 1436-48.

Hamabe L, Kim S, Yoshiyuki R, Fukayama T, Nakata TM, Fukushima R, Tanaka R. Echocardiographic Evaluation of Myocardial Changes Observed After Closure of Patent Ductus Arteriosus in Dogs. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 2015; 29: 126-31.

Hamabe L, Mandour AS, Shimada K, Uemura A, Yilmaz Z, Nagaoka K, Tanaka R. Role of Two-Dimensional Speckle-Tracking Echocardiography in Early Detection of Left Ventricular Dysfunction in Dogs. *Animals* 2021; 11: 2361.

Hatle L, Sutherland GR. Regional myocardial function--a new approach. *Eur Heart J* 2000; 21: 1337-57.

Helle-Valle T, Crosby J, Edvardsen T, Lyseggen E, Amundsen BH, Smith H-J, Rosen BD, Lima JOAC, Torp H, Ihlen H, Smiseth OA. New Noninvasive Method for Assessment of Left Ventricular Rotation. *Circulation* 2005; 112: 3149-56.

Hildebrandt N, Höpfner R, Killich M, Wiedemann N. Kongenitale Herzerkrankungen. In: Killich, M. *Kleintierkardiologie* Stuttgart: Georg Thieme Verlag 2019: 466-73.

Ho SY, Nihoyannopoulos P. Anatomy, echocardiography, and normal right ventricular dimensions. *Heart* 2006; 92 Suppl 1: i2-13.

Hsiao SH, Lin SK, Wang WC, Yang SH, Gin PL, Liu CP. Severe tricuspid regurgitation shows significant impact in the relationship among peak systolic tricuspid annular velocity, tricuspid annular plane systolic excursion, and right ventricular ejection fraction. *J Am Soc Echocardiogr* 2006; 19: 902-10.

Huang MS, Lee WH, Tsai HR, Liu YW, Liu PY, Tsai WC. Value of layer-specific strain distribution patterns in hypertrophied myocardium from different etiologies. *Int J Cardiol* 2019; 281: 69-75.

Hunt GB, Pearson MR, Bellenger CR, Malik R. Use of a modified open patch-graft technique and valvectomy for correction of severe pulmonic stenosis in dogs: eight consecutive cases. *Aust Vet J* 1993; 70: 244-8.

Hyodo E, Arai K, Koczo A, Shimada YJ, Fujimoto K, Di Tullio MR, Homma S, Gillam LD, Hahn RT. Alteration in subendocardial and subepicardial myocardial strain in patients with aortic valve stenosis: an early marker of left ventricular dysfunction? *J Am Soc Echocardiogr* 2012; 25: 153-9.

Isaaz K, Thompson A, Ethevenot G, Cloez JL, Brembilla B, Pernot C. Doppler echocardiographic measurement of low velocity motion of the left ventricular posterior wall. *The American Journal of Cardiology* 1989; 64: 66-75.

Isaaz K, Munoz del Romeral L, Lee E, Schiller NB. Quantitation of the motion of the cardiac base in normal subjects by Doppler echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 1993; 6: 166-76.

Jamal F, Bergerot C, Argaud L, Loufouat J, Ovize M. Longitudinal strain quantitates regional right ventricular contractile function. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2003; 285: H2842-7.

Jeung MY, Germain P, Croisille P, El ghannudi S, Roy C, Gangi A. Myocardial tagging with MR imaging: overview of normal and pathologic findings. *RadioGraphics* 2012; 32: 1381-98.



Johnson MS, Martin M. Results of balloon valvuloplasty in 40 dogs with pulmonic stenosis. *J Small Anim Pract* 2004; 45: 148-53.

Johnson MS, Martin M, Edwards D, French A, Henley W. Pulmonic stenosis in dogs: balloon dilation improves clinical outcome. *J Vet Intern Med* 2004; 18: 656-62.

Kaul S, Tei C, Hopkinsm J, Shah P. Assessment of right ventricular function using two-dimensional echocardiography. *American Heart Journal* 1984; 107: 526-31.

Kaye BM, Borgeat K, Motskula PF, Luis Fuentes V, Connolly DJ. Association of tricuspid annular plane systolic excursion with survival time in Boxer dogs with ventricular arrhythmias. *J Vet Intern Med* 2015; 29: 582-8.

Keller LJM. Zweidimensionales Speckle Tracking im Vergleich zu dopplerbasierten Ultraschallmethoden zur Bestimmung der myokardialen Funktionsparameter Tissue Velocity, Strain Rate und Strain beim Hund. Diss. med. vet. 2007. Ludwig-Maximilians-Universität München.

Killich M. Tissue Doppler Imaging: Erstellung von Referenzwerten für Tissue Velocity Imaging, Strain und Strain Rate beim Hund. Diss. med. vet. 2006. Ludwig-Maximilians-Universität.

Killich M. Herzversagen. In: *Kleintierkardiologie* Stuttgart: Georg Thieme Verlag 2019: 57-77.

Kirk RW, Buchanan, J.W. Causes and Prevalence of cardiovascular disease. In: *Current veterinary therapy XI: small animal practice* Philadelphia Saunders 1992:

Kittleson M.D., R.D. K. Normal Clinical Cardiovascular Physiology In: Kittleson M. D., *Small Animal Cardiovascular Medicine*: Mosby 1998: Pages 21-55.

Kittleson M.D. KRD. Pulmonic Stenosis In: *Small Animal Cardiovascular*

Medicine Elsevier Ltd, Oxford 1998a:

Kittleson M.D. KR.D. Other Congenital Cardiovascular Abnormalities. In: Small Animal Cardiovascular Medicine Oxford: Elsevier Ltd 1998b:

Kittleson M.D. KR.D. Cardiac Embryology & Anatomy - Intro. & Cardiac Embryology. In: Small Animal Cardiovascular Medicine Oxford: Elsevier Ltd 1998c:

Kjaergaard J, Petersen C, Kjaer A, Schaadt B, Oh J, Hassager C. Evaluation of right ventricular volume and function by 2D and 3D echocardiography compared to MRI. *European Journal of Echocardiography* 2006; 7: 430-8.

Kjaergaard J, Iversen KK, Akkan D, Moller JE, Kober LV, Torp-Pedersen C, Hassager C. Predictors of right ventricular function as measured by tricuspid annular plane systolic excursion in heart failure. *Cardiovasc Ultrasound* 2009; 7: 51.

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.

Koffas H, Luis Fuentes V, Boswood A, Connolly DJ, Brockman DJ, Bonagura JD, Meurs KM, Koplitz S, Baumwart R. Double Chambered Right Ventricle in 9 Cats. 2007; 21: 76.

König H.E. LHG. Gefäße des Herzens. In: *Anatomie der Haussäugetiere* 4edn Stuttgart, Germany: Schattauer 2009: 445-8.

Kraft W, Emmerich I (2015) *Dosierungsvorschläge für Arzneimittel bei Hund und Katze* 6edn. Schattauer, Stuttgart, Deutschland

Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, Afilalo J, Armstrong A, Ernande L, Flachskampf FA, Foster E, Goldstein SA, Kuznetsova T, Lancellotti P, Muraru D,

Picard MH, Rietzschel ER, Rudski L, Spencer KT, Tsang W, Voigt JU. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2015; 16: 233-70.

LeGrice IJ, Smaill BH, Chai LZ, Edgar SG, Gavin JB, Hunter PJ. Laminar structure of the heart: ventricular myocyte arrangement and connective tissue architecture in the dog. *Am J Physiol* 1995; 269: H571-82.

Leitman M, Lysyansky P, Sidenko S, Shir V, Peleg E, Binenbaum M, Kaluski E, Krakover R, Vered Z. Two-dimensional strain—a novel software for real-time quantitative echocardiographic assessment of myocardial function. *Journal of the American Society of Echocardiography* 2004; 17: 1021-9.

Lin G, Oh JK. Echocardiographic Assessment of Diastolic Function and Diagnosis of Diastolic Heart Failure. In: *Diastolic Heart Failure*: Springer London 2008: 149-62.

Little WC. Assessment of Normal and Abnormal Cardiac Function. In: Braunwald E., Zipes D., Libby P., *Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine* 6th edn Philadelphia W. B. Saunders Company 2001: Pages 479-502.

Llewellyn J, Glaus T. Medikamentöse Therapie des Herzversagens In: Killich, M. *Kleintierkardiologie* Stuttgart, New York Thieme 2019: 209 - 24.

Locatelli C, Domenech O, Silva J, Oliveira P, Sala E, Brambilla PG, Bussadori C. Independent predictors of immediate and long-term results after pulmonary balloon valvuloplasty in dogs. *Journal of Veterinary Cardiology* 2011; 13: 21-30.

Locatelli C, Spalla I, Domenech O, Sala E, Brambilla PG, Bussadori C. Pulmonic stenosis in dogs: survival and risk factors in a retrospective cohort of patients. *J Small Anim Pract* 2013; 54: 445-52.

Lock JE, Castaneda-Zuniga WR, Fuhrman BP, Bass JL. Balloon dilation angioplasty of hypoplastic and stenotic pulmonary arteries. *Circulation* 1983; 67: 962-7.

Lombard CW, Ackerman N, Berry CR, King RR, Buergelt CD. Pulmonic stenosis and right-to-left atrial shunt in three dogs. *J Am Vet Med Assoc* 1989; 194: 71-5.

Macgregor JM, Winter MD, Keating J, Tidwell AS, Brown DJ. Peripheral Pulmonary Artery Stenosis in a four-month old West Highland White Terrier. *Veterinary Radiology* 2006; 47: 345-50.

Markovic LE, Scansen BA, Potter BM. Role of computed tomography angiography in the differentiation of feline truncus arteriosus communis from pulmonary atresia with ventricular septal defect. *J Vet Cardiol* 2017; 19: 514-22.

Martin MWS, Godman M, Luis Fuentes V, Clutton RE, Haigh A, Darke PGG. Assessment of balloon pulmonary valvuloplasty in six dogs. *Journal of Small Animal Practice* 1992; 33: 443 - 9.

Mebazaa A, Karpati P, Renaud E, Algotsson L. Acute right ventricular failure--from pathophysiology to new treatments. *Intensive Care Med* 2004; 30: 185-96.

Minors SL, O'Grady MR, Williams RM, O'Sullivan ML. Clinical and Echocardiographic Features of Primary Infundibular Stenosis with Intact Ventricular Septum in Dogs. 2006; 20: 1344.

Mondillo S, Galderisi M, Mele D, Cameli M, Lomoriello VS, Zacà V, Ballo P, D'Andrea A, Muraru D, Losi M, Agricola E, D'Errico A, Buralli S, Sciomer S, Nistri S, Badano L. Speckle-Tracking Echocardiography. *Journal of Ultrasound in Medicine* 2011; 30: 71-83.

Moore G, Hutchins G, Brito J, Kang H. Congenital malformations of the semilunar valves. *Human Pathology* 1980; 11: 367-72.

Morita T, Nakamura K, Osuga T, Yokoyama N, Khoirun N, Morishita K, Sasaki N, Ohta H, Takiguchi M. The repeatability and characteristics of right ventricular longitudinal strain imaging by speckle-tracking echocardiography in healthy dogs. *J Vet Cardiol* 2017; 19: 351-62.

Morita T, Nakamura K, Osuga T, Morishita K, Sasaki N, Ohta H, Takiguchi M. Right ventricular function and dyssynchrony measured by echocardiography in dogs with precapillary pulmonary hypertension. *J Vet Cardiol* 2019; 23: 1-14.

Nagata Y, Takeuchi M, Mizukoshi K, Wu VC-C, Lin F-C, Negishi K, Nakatani S, Otsuji Y. Intervendor Variability of Two-Dimensional Strain Using Vendor-Specific and Vendor-Independent Software. *Journal of the American Society of Echocardiography* 2015; 28: 630-41.

Nakanishi T. Balloon dilatation and stent implantation for vascular stenosis. *Pediatrics International* 2001; 43: 548-52.

Nesser H-J, Winter S. Speckle Tracking in the Evaluation of Left Ventricular Dyssynchrony. *Echocardiography* 2009; 26: 324-36.

Nishimura RA, Tajik AJ. Evaluation of Diastolic Filling of Left Ventricle in Health and Disease: Doppler Echocardiography Is the Clinician's Rosetta Stone. *Journal of the American College of Cardiology* 1997; 30: 8-18.

Nishimura S, Visser LC, Belanger C, Oldach MS, Gunther-Harrington CT, Stern JA. Echocardiographic evaluation of velocity ratio, velocity time integral ratio, and pulmonary valve area in dogs with pulmonary valve stenosis. *J Vet Intern Med* 2018; 32: 1570-8.

O'Sullivan ML, O'Grady MR, Minors SL. Assessment of Diastolic Function by Doppler Echocardiography in Normal Doberman Pinschers and Doberman Pinschers with Dilated Cardiomyopathy. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 2007; 21: 81-91.

Oliveira P, Domenech O, Silva J, Vannini S, Bussadori R, Bussadori C. Retrospective review of congenital heart disease in 976 dogs. *J Vet Intern Med* 2011; 25: 477-83.

Ontiveros ES, Fousse SL, Crofton AE, Hodge TE, Gunther-Harrington CT, Visser LC, Stern JA. Congenital Cardiac Outflow Tract Abnormalities in Dogs: Prevalence and Pattern of Inheritance From 2008 to 2017. *Front Vet Sci* 2019; 6: 52.

Opie LH. Mechanisms of Cardiac Contraction and Relaxation. In: Braunwald E., Zipes D., Libby P. *Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine* 6th edn Philadelphia: W.B. Saunders Company 2001: Pages 443-78.

Orton EC, Bruecker KA, McCracken TO. An open patch-graft technique for correction of pulmonic stenosis in the dog. *Vet Surg* 1990; 19: 148-54.

Pariaut R, Saelinger C, Strickland KN, Beaufriere H, Reynolds CA, Vila J. Tricuspid annular plane systolic excursion (TAPSE) in dogs: reference values and impact of pulmonary hypertension. *J Vet Intern Med* 2012; 26: 1148-54.

Pariaut R. Atrial Fibrillation: Current Therapies. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 2017; 47: 977-88.

Patterson DF. Epidemiologic and Genetic Studies of Congenital Heart Disease in the Dog. *Circulation Research* 1968; 23: 171-202.

Patterson DF, Pyle RL, Van Mierop L, Melbin J, Olson M. Hereditary defects of the conotruncal septum in Keeshond dogs: pathologic and genetic studies. *Am J Cardiol* 1974; 34: 187-205.

Patterson DF, Haskins ME, Schnarr WR. Hereditary dysplasia of the pulmonary valve in beagle dogs. Pathologic and genetic studies. *Am J Cardiol* 1981; 47: 631-41.

Pedro B, Stephenson H, Linney C, Cripps P, Dukes-Mcewan J. Assessment of left ventricular function in healthy Great Danes and in Great Danes with dilated cardiomyopathy using speckle tracking echocardiography. *Journal of Veterinary Cardiology* 2017; 19: 363-75.

Perk G, Tunick PA, Kronzon I. Non-Doppler two-dimensional strain imaging by echocardiography--from technical considerations to clinical applications. *J Am Soc Echocardiogr* 2007; 20: 234-43.

Perloff J. MA. Congenital Pulmonary Stenosis In: Perloff's Clinical Recognition of Congenital Heart Disease 6th edn: Elsevier 2012:

Pinedo M, Villacorta E, Tapia C, Arnold R, López J, Revilla A, Gómez I, Fulquet E, San Román JA. Inter- and Intra-Observer Variability in the Echocardiographic Evaluation of Right Ventricular Function. *Revista Española de Cardiología (English Edition)* 2010; 63: 802-9.

Portnoy SG, Rudski LG. Echocardiographic evaluation of the right ventricle: a 2014 perspective. *Curr Cardiol Rep* 2015; 17: 21.

Poser H, Berlanda M, Monacoli M, Contiero B, Coltro A, Guglielmini C. Tricuspid annular plane systolic excursion in dogs with myxomatous mitral valve disease with and without pulmonary hypertension. *J Vet Cardiol* 2017; 19: 228-39.

Ramos RV, Monteiro-Steagall BP, Steagall PVM. Management and complications of anaesthesia during balloon valvuloplasty for pulmonic stenosis in dogs: 39 cases (2000 to 2012). *Journal of Small Animal Practice* 2014; 55: 207-12.

Reese S, Weber S, Wölfel I, Zandt E. Embryologie und Anatomie des Herz-Kreislauf-Systems In: Killich, M. - Kleintierkardiologie Stuttgart: Georg Thieme Verlag 2019: 12-34.

Ristic JM, Marin CJ, Baines EA, Herrtage ME. Congenital Pulmonic Stenosis a

Retrospective study of 24 cases seen between 1990-1999. *J Vet Cardiol* 2001; 3: 13-9.

Ruckdeschel ES, Schuller J, Nguyen DT. Ventricular Tachycardia in Congenital Pulmonary Stenosis. *Cardiac Electrophysiology Clinics* 2016; 8: 205-9.

Rudski LG, Lai WW, Afilalo J, Hua L, Handschumacher MD, Chandrasekaran K, Solomon SD, Louie EK, Schiller NB. Guidelines for the echocardiographic assessment of the right heart in adults: a report from the American Society of Echocardiography endorsed by the European Association of Echocardiography, a registered branch of the European Society of Cardiology, and the Canadian Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 2010; 23: 685-713; quiz 86-8.

Santamore WP, Dell'Italia LJ. Ventricular interdependence: significant left ventricular contributions to right ventricular systolic function. *Prog Cardiovasc Dis* 1998; 40: 289-308.

Santarelli G, Toaldo MB, Bouvard J, Glaus T, Fernandez Del Palacio J. Variability among strain variables derived from two-dimensional speckle tracking echocardiography in dogs by use of various software. *American Journal of Veterinary Research* 2019; 80: 347-57.

Saunders AB, Smith BE, Fosgate GT, Suchodolski JS, Steiner JM. Cardiac troponin I and C-reactive protein concentrations in dogs with severe pulmonic stenosis before and after balloon valvuloplasty. *J Vet Cardiol* 2009; 11: 9-16.

Scansen BA, Kent AM, Cheatham SL, Cheatham JD. Stenting of the right ventricular outflow tract in 2 dogs for palliation of dysplastic pulmonary valve stenosis and right-to-left intracardiac shunting defects. *Journal of Veterinary Cardiology* 2014; 16: 205-14.

Schrope DP. Balloon Valvuloplasty of Valvular Pulmonic Stenosis in the Dog. *Clinical Techniques in Small Animal Practice* 2005; 20: 182-95.



Schrope DP, Kelch WJ. Clinical and echocardiographic findings of pulmonary artery stenosis in seven cats. *J Vet Cardiol* 2007; 9: 83-9.

Schrope DP. Prevalence of congenital heart disease in 76,301 mixed-breed dogs and 57,025 mixed-breed cats. *J Vet Cardiol* 2015; 17: 192-202.

Schrope DP, Tyrrell WD, Jacob KA. Successful balloon angioplasty of pulmonary artery stenosis in two cats and associated complications. *J Vet Cardiol* 2017; 19: 530-7.

Selzer A, Gerbode F. Experimental cardiac hypertrophy: the acute effects of pulmonary and aortic stenosis. *The American Journal of Medicine* 1948; 4: 620-1.

Shaner RF. Abnormal pulmonary and aortic semilunar valves in embryos. *The Anatomical Record* 1963; 147: 5-13.

Shimizu I, Minamino T. Physiological and pathological cardiac hypertrophy. *Journal of Molecular and Cellular Cardiology* 2016; 97: 245-62.

Silverman ME, Wooley CF, Samuel A. Levine and the History of Grading Systolic Murmurs. *The American Journal of Cardiology* 2008; 102: 1107-10.

Sisson DD, MacCoy DM. Treatment of congenital pulmonic stenosis in two dogs by balloon valvuloplasty. *J Vet Intern Med* 1988; 2: 92-9.

Smith DN, Bonagura JD, Culwell NM, Schober KE. Left ventricular function quantified by myocardial strain imaging in small-breed dogs with chronic mitral regurgitation. *Journal of Veterinary Cardiology* 2012; 14: 231-42.

Smith MD, Dawson PL, Elion JL, Booth DC, Handshoe R, Kwan OL, Earle GF, DeMaria AN. Correlation of Continuous Wave Doppler Velocities With Cardiac Catheterization Gradients: An Experimental Model of Aortic Stenosis. *Journal of the American College of Cardiology* 1985; 6: 1306 - 14.

Smolarek D, Gruchala M, Sobiczewski W. Echocardiographic evaluation of right ventricular systolic function: The traditional and innovative approach. *Cardiol J* 2017; 24: 563-72.

Soda A, Tanaka R, Saida Y, Yamane Y. Successful surgical correction of supra-valvular pulmonary stenosis under beating heart using a cardiopulmonary bypass system in a dog. *J Vet Med Sci* 2009; 71: 203-6.

Sosa I, Swift ST, Jones AE, Estrada AH, Fudge JC. Stent angioplasty for treatment of canine valvular pulmonic stenosis. *J Vet Cardiol* 2019; 21: 41-8.

Spalla I, Locatelli C, Zanaboni AM, Brambilla P, Bussadori C. Speckle-Tracking Echocardiography in Dogs With Patent Ductus Arteriosus: Effect of Percutaneous Closure on Cardiac Mechanics. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 2016; 30: 714-21.

Spalla I, Payne JR, Borgeat K, Pope A, Fuentes VL, Connolly DJ. Mitral Annular Plane Systolic Excursion and Tricuspid Annular Plane Systolic Excursion in Cats with Hypertrophic Cardiomyopathy. *J Vet Intern Med* 2017; 31: 691-9.

Spalla I, Boswood A, Connolly DJ, Luis Fuentes V. Speckle tracking echocardiography in cats with preclinical hypertrophic cardiomyopathy. *J Vet Intern Med* 2019; 33: 1232-41.

Stamm RB, Martin RP. Quantification of Pressure Gradients Across Stenotic Valves by Doppler Ultrasound. *Journal of the American College of Cardiology* 1983; 2: 707 - 18.

Staudte KL, Gibson NR, Read RA, Edwards GA. Evaluation of closed pericardial patch grafting for management of severe pulmonic stenosis. *Aust Vet J* 2004; 82: 33-7.

Stohrer M. Physiologie. In: Killich, M.; Kleintierkardiologie Stuttgart: Georg

Thieme Verlag 2019: 35 - 56.

Streeter DD, Jr., Hanna WT. Engineering mechanics for successive states in canine left ventricular myocardium. II. Fiber angle and sarcomere length. *Circ Res* 1973; 33: 656-64.

Strickland KN. Pathophysiology and Therapy of Heart Failure In: Smith F., Tilley L., Oyama M., Sleeper M. *Manual of Canine and Feline Cardiology* 5th edn Missouri: Elsevier 2016: Pages 287-312.

Surkova E, Peluso D, Kasprzak JD, Badano LP. Use of novel echocardiographic techniques to assess right ventricular geometry and function. *Kardiologia Polska* 2016; 74: 507-22.

Sutherland GR, Di Salvo G, Claus P, D'Hooge J, Bijnen B. Strain and strain rate imaging: a new clinical approach to quantifying regional myocardial function. *J Am Soc Echocardiogr* 2004; 17: 788-802.

Suzuki R, Mochizuki Y, Yoshimatsu H, Niina A, Teshima T, Matsumoto H, Koyama H. Layer-specific myocardial function in asymptomatic cats with obstructive hypertrophic cardiomyopathy assessed using 2-dimensional speckle-tracking echocardiography. *J Vet Intern Med* 2019; 33: 37-45.

Suzuki R, Saito T, Yuchi Y, Kanno H, Teshima T, Matsumoto H, Koyama H. Detection of Congestive Heart Failure and Myocardial Dysfunction in Cats With Cardiomyopathy by Using Two-Dimensional Speckle-Tracking Echocardiography. *Front Vet Sci* 2021a; 8: 771244.

Suzuki R, Yuchi Y, Kanno H, Teshima T, Matsumoto H, Koyama H. Left and Right Myocardial Functionality Assessed by Two-Dimensional Speckle-Tracking Echocardiography in Cats with Restrictive Cardiomyopathy. *Animals (Basel)* 2021b; 11

Takano H, Kokubu A, Sugimoto K, Sunahara H, Aoki T, Fijii Y. Left ventricular structural and functional abnormalities in dogs with hyperadrenocorticism. *J Vet Cardiol* 2015; 17: 173-81.

Tamborini G, Muratori M, Brusoni D, Celeste F, Maffessanti F, Caiani EG, Alamanni F, Pepi M. Is right ventricular systolic function reduced after cardiac surgery? A two- and three-dimensional echocardiographic study. *European Journal of Echocardiography* 2009; 10: 630-4.

Tanaka R, Shimizu M, Hoshi K, Soda A, Saida Y, Takashima K, Yamane Y. Efficacy of open patch-grafting under cardiopulmonary bypass for pulmonic stenosis in small dogs. *Australian Veterinary Journal* 2009; 87: 88-93.

Teirstein PS, Yock PG, Popp RL. The accuracy of Doppler ultrasound measurement of pressure gradients across irregular, dual, and tunnellike obstructions to blood flow. *Circulation* 1985; 72: 577-84.

Tidholm A. Retrospective study of congenital heart defects in 151 dogs. *J Small Anim Pract* 1997; 38: 94-8.

Tidholm A, Höglund K, Häggström J, Ljungvall I. Diagnostic Value of Selected Echocardiographic Variables to Identify Pulmonary Hypertension in Dogs with Myxomatous Mitral Valve Disease. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 2015; 29: 1510-7.

Tobias AH, Stauthammer CD. Minimally invasive per-catheter occlusion and dilation procedures for congenital cardiovascular abnormalities in dogs. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 2010; 40: 581-603.

Trambaiolo P, Tonti G, Salustri A, Fedele F, Sutherland G. New insights into regional systolic and diastolic left ventricular function with tissue Doppler echocardiography: from qualitative analysis to a quantitative approach. *J Am Soc Echocardiogr* 2001; 14: 85-96.

Ueti OM. Assessment of right ventricular function with Doppler echocardiographic indices derived from tricuspid annular motion: comparison with radionuclide angiography. *Heart* 2002; 88: 244-8.

Van Mierop LH, Patterson DF, Schnarr WR. Hereditary conotruncal septal defects in Keeshond dogs: embryologic studies. *Am J Cardiol* 1977; 40: 936-50.

Viscasillas J, Sanchis-Mora S, Palacios C, Mathis A, Alibhai H, Brodbelt DC. Anaesthetic management and complications of balloon valvuloplasty for pulmonic stenosis in dogs. *Veterinary Record* 2015; 177: 340-.

Visner MS, Arentzen CE, O'Connor MJ, Larson EV, Anderson RW. Alterations in Left Ventricular Three-dimensional Dynamic Geometry and Systolic Function During Acute Right Ventricular Hypertension in the Conscious Dog. *Circulation* 1983; 67: 353-65.

Visser LC, Scansen BA, Brown NV, Schober KE, Bonagura JD. Echocardiographic assessment of right ventricular systolic function in conscious healthy dogs following a single dose of pimobendan versus atenolol. *Journal of Veterinary Cardiology* 2015a; 17: 161-72.

Visser LC, Scansen BA, Schober KE, Bonagura JD. Echocardiographic assessment of right ventricular systolic function in conscious healthy dogs: repeatability and reference intervals. *J Vet Cardiol* 2015b; 17: 83-96.

Visser LC, Im MK, Johnson LR, Stern JA. Diagnostic Value of Right Pulmonary Artery Distensibility Index in Dogs with Pulmonary Hypertension: Comparison with Doppler Echocardiographic Estimates of Pulmonary Arterial Pressure. *J Vet Intern Med* 2016; 30: 543-52.

Visser LC, Sloan CQ, Stern JA. Echocardiographic Assessment of Right Ventricular Size and Function in Cats With Hypertrophic Cardiomyopathy. *J Vet Intern Med* 2017; 31: 668-77.

Visser LC, Ciccozzi MM, Sintov DJ, Sharpe AN. Echocardiographic quantitation of left heart size and function in 122 healthy dogs: A prospective study proposing reference intervals and assessing repeatability. *J Vet Intern Med* 2019a; 33: 1909-20.

Visser LC, Nishimura S, Oldach MS, Belanger C, Gunther-Harrington CT, Stern JA, Hsue W. Echocardiographic assessment of right heart size and function in dogs with pulmonary valve stenosis. *J Vet Cardiol* 2019b; 26: 19-28.

Voigt JU, Pedrizzetti G, Lysyansky P, Marwick TH, Houle H, Baumann R, Pedri S, Ito Y, Abe Y, Metz S, Song JH, Hamilton J, Sengupta PP, Kolias TJ, d'Hooge J, Aurigemma GP, Thomas JD, Badano LP. Definitions for a common standard for 2D speckle tracking echocardiography: consensus document of the EACVI/ASE/Industry Task Force to standardize deformation imaging. *J Am Soc Echocardiogr* 2015; 28: 183-93.

Wadworth AN, Murdoch D, Brogden RN. Atenolol - A Reappraisal of its Pharmacological Properties and Therapeutic Use in Cardiovascular Disorders. *Drugs* 1991; 42: 468-510.

Wang Z, Yang Z, Wan Z, Yu T, Jia L, Du X, Huang C. Association between echocardiography derived right ventricular function parameters with cardiac magnetic resonance derived right ventricular ejection fraction and 6-minute walk distance in pulmonary hypertension patients. *Zhonghua Xin Xue Guan Bing Za Zhi* 2014; 42: 748-52.

Wess G, Keller LJ, Klausnitzer M, Killich M, Hartmann K. Comparison of longitudinal myocardial tissue velocity, strain, and strain rate measured by two-dimensional speckle tracking and by color tissue Doppler imaging in healthy dogs. *J Vet Cardiol* 2011; 13: 31-43.

Wess G. Bildgebende Verfahren - Echokardiographie. In: Killich M. *Kleintierkardiologie* Stuttgart, New York: Georg Thieme Verlag 2019: 118-57.

Weyman A (1994) Principles and Practice of Echocardiography 2nd edn. Lea & Febiger. 1335

Winter RL, Clark WA, Cutchin E, Rhinehart JD. Integrative echocardiographic assessment of post-operative obstruction severity and restenosis after balloon valvuloplasty in 81 dogs with pulmonary stenosis. *J Vet Cardiol* 2023; 45: 71-8.

Yilmaz S. Therapie der Pulmonalarterienstenosen mittels Stentimplantation - Langzeitergebnisse implantierter Stents von 1992 bis 2007 am DHZB Diss. med. vet. 2016. Charite Berlin.

Yoganathan AP, Valdes-Cruz LM, Schmidt-Dohna J, Jimoh A, Berry C, Tamura T, Sahn DJ. Continuous-wave Doppler velocities and gradients across fixed tunnel obstructions: studies in vitro and in vivo. *Circulation* 1987; 76: 657-66.

Zois NE, Tidholm A, Nägga KM, Moesgaard SG, Rasmussen CE, Falk T, Häggström J, Pedersen HD, Åblad B, Nilsen HY, Olsen LH. Radial and Longitudinal Strain and Strain Rate Assessed by Speckle-Tracking Echocardiography in Dogs with Myxomatous Mitral Valve Disease. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 2012; 26: 1309-19.

Zois NE, Olsen NT, Moesgaard SG, Rasmussen CE, Falk T, Häggström J, Pedersen HD, Møller JE, Olsen LH. Left Ventricular Twist and Circumferential Strain in Dogs with Myxomatous Mitral Valve Disease. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 2013; 27: 875-83.

## VIII. DANKSAGUNG

Abschließend möchte ich meinen Dank aussprechen gegenüber einigen vielgeschätzten Personen, ohne die diese Arbeit nicht möglich gewesen wäre.

Allen voran geht mein besonderer Dank an meinen Doktorvater und Betreuer Gerhard Wess, der es mir ermöglicht hat diese Dissertation zu schreiben und unter dessen wertvollen Anleitung ich lernen durfte. Gerhard, ich danke dir für deine Ratschläge, deine Geduld, deine Souveränität und deine Erfahrung im Umgang mit dem Publikationsprozess und den damit verbundenen, für mich scheinbar unüberwindbaren, Hürden. Ich danke dir auch für die stets konstruktive Kritik, die es mir möglich gemacht hat, das Beste aus mir herauszuholen und mich für weitere spannende Herausforderungen in der Zukunft motiviert.

Ein riesiges Dankeschön geht an das kardiologische Team der MTK. Diese Zeit wäre ohne euch nicht vorstellbar gewesen und ich werde auf diese Phase meines Lebens stets mit einem Lächeln zurückblicken. Allen voran möchte ich Lisa, Julia, Kim, Kathi, Doris, Jessy und Jill danken für die tägliche Unterstützung, für teils lange Mittagsspaziergänge, feucht-fröhliche Abende und der Gewissheit, dass man in der Sache nie ganz allein ist. Ganz besonders möchte ich dabei Lisa, aka Lisl, hervorheben. Du warst und bist für mich immer wieder eine Quelle der Inspiration und Motivation und ich weiß nicht was ich ohne deine vielen Ratschläge und unterstützenden Worte getan hätte! Und nicht zu vergessen, es geht natürlich ein großer Dank an die Residents Lena, Sabine, Jana und Jenny, die mir stets mit Rat und Tat, aufmunternden Worten und ihrem großen Wissensschatz beiseite standen. Auch möchte ich unseren tatkräftigen Kardio-Helfern Amelie und Flo danken, die jedes noch so widerspenstige Tier für den Ultraschall gebändigt und mir somit die Möglichkeit zur fachlichen Weiterentwicklung gegeben haben.

Ein weiterer Dank gilt meiner Familie, insbesondere meinen Eltern und Geschwistern. Ohne euch, eurem grenzenlosen Glauben, euren unterstützenden Worten und der Bereitschaft alles Korrektur zu lesen und auch Spätabends mit mir meine Statistik zu überarbeiten (Thanks Tom!) wäre dieses Elefantenprojekt niemals zustande gekommen.

Danke auch an zwei liebevolle Freunde und Mitbewohner, Anni und Max. Eure



Kapazität, Toleranz und unglaubliche Bereitschaft euch auf fast täglicher Basis meine Verzweiflung anzuhören, ist für mich nie eine Selbstverständlichkeit gewesen. Es gab keine Zweifel oder Ängste, die nicht im Rahmen eines guten Abendessens im Kreis von engen Freunden hätten beseitigt werden können.

Und zu guter Letzt: Dave. Diese Zeit war auch für dich nicht leicht. Danke für die unendliche Geduld, den nie endenden Strom an positiven und aufmunternden Worten und deinen unerschütterlichen Glauben daran, dass ich das schaffen kann. Danke für deine unglaubliche Gabe, dich in jedes Themengebiet einarbeiten zu können und selbst als medizinischer Laie genau zu verstehen, wovon ich rede. Danke, dass du jedes Hoch und Tief, jede Träne empathisch mitgetragen und mir so viele Stunden mit deinem Input zur Seite gestanden hast. Deine Geduld ist grenzenlos und meine Dankbarkeit kaum in Worte zu fassen.

Und als wirklich letzte Abschlussworte: Wurstkind, du hast mich durch die vielen Stunden am Schreibtisch begleitet und immer wieder (in deinen Augen erfolgreich) abgelenkt. Du bist der beste und witzigste Hund der Welt. Danke, dass ich dein Mensch sein darf!