

Aus der Medizinischen Kleintierklinik
Lehrstuhl für Innere Medizin der kleinen Haustiere und Heimtiere
der Tierärztlichen Fakultät der Ludwig-Maximilians-Universität München

Vorstand: Univ.-Prof. Dr. med. vet. Dr. habil. Katrin Hartmann

**Tissue Velocity, Strain und Strain Rate
bei Hunden mit Mitralklappenendokardiose**

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der tiermedizinischen Doktorwürde
der Tierärztlichen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität München

vorgelegt von

Ana Javornik
aus München

München 2007

Meiner Familie

Inhaltsverzeichnis

INHALTSVERZEICHNIS.....	III
ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	VII
I EINLEITUNG.....	1
II LITERATURÜBERSICHT	3
1. Das Herz.....	3
1.1. Kardiale Anatomie	3
1.2. Kardiale Physiologie	4
1.3. Linksventrikuläre systolische Funktion	5
1.4. Linksventrikuläre diastolische Funktion	6
1.5. Kardiale Elektrophysiologie.....	7
2. Mitralklappe und Mitralklappenendokardiose	9
2.1. Anatomie des Mitralklappenapparates	9
2.1.1. Klappensegel	10
2.1.2. Mitralklappenannulus	11
2.1.3. Chordae tendineae	12
2.1.4. Papillarmuskeln	12
2.2. Funktion der Mitralklappe.....	13
2.3. Mitralklappenendokardiose	13
2.3.1. Allgemeines	14
2.3.2. Ätiologie	15
2.3.3. Pathophysiologie.....	16
2.3.4. Klinische Präsentation	20
2.3.5. Elektrokardiogramm	20
2.3.6. Radiographie.....	20
2.3.7. Echokardiogramm.....	21
2.3.8. Gestörte systolische und diastolische Funktion	25
2.3.9. Einteilung in die Schweregrade	27
2.3.10. Unterschiede zwischen kleinen und großen Hunderassen	28
2.3.11. Therapie	30
3. Gewebedoppler	31
3.1. Koordinatensystem	31
3.2. Dopplerverfahren	32
3.2.1. Spektraldoppler.....	33
3.2.2. Farbdoppler.....	34
3.2.3. Gewebedoppler.....	34
3.2.4. Nyquist Limit und Aliasing	36
3.3. Definition von Tissue Velocity, Strain und Strain Rate	37

3.3.1. Gewebesgeschwindigkeit (Tissue Velocity)	37
3.3.2. Verformung (Strain)	38
3.3.3. Verformungsrate (Strain Rate)	40
3.3.4. Bestimmung der Strain und Strain Rate.....	41
3.3.5. Kurvenverläufe der Gewebedopplerparameter	42
3.3.5.1. Tissue Velocity	43
3.3.5.2. Strain.....	44
3.3.5.3. Strain Rate.....	45
3.4. Regionale Myokardfunktion mittels Tissue Doppler Imaging	46
3.5. Fehlerquellen des Tissue Doppler Imaging.....	47
3.6. Goldstandardmethoden	50
3.7. Zweidimensionales Strain Rate Imaging	50
3.7.1. Speckles.....	51
3.7.2. Berechnung der Parameter.....	52
3.8. Vergleich von Tissue Doppler Imaging und Two-Dimensional Strain Rate Imaging	52
3.9. Klinische Anwendungsmöglichkeiten des Gewebedopplers in der Humanmedizin.....	55
3.10. Anwendungen in der Tiermedizin	57
III MATERIAL UND METHODE.....	59
1. Einschlusskriterien.....	59
2. Patientengut.....	59
3. Untersuchung.....	61
3.1. Klinisch Allgemeinuntersuchung	61
3.2. Elektrokardiogramm	61
3.3. Echokardiographische Untersuchung	62
3.3.1. Allgemeines	62
3.3.2. Durchführung.....	62
3.3.3. Messungen.....	63
3.3.4. Dopplerechokardiographie.....	64
3.3.5. Gewebedopplerechokardiographie	64
4. Einteilung der Patientengruppen.....	65
5. Auswertung.....	67
5.1. Beurteilung und Bearbeitung des Echoloops	67
5.2. Bestimmung der Herzfrequenz	68
5.3. Bestimmung der Zeitmarker	68
5.4. Verarbeitung der Loops.....	69
5.4.1. Auswahl des Bildes.....	69
5.4.2. Tracen	70
5.4.3. Tracken	70
5.4.4. Einteilung in die Segmente	71
5.4.5. Parameter-Bestimmung	71
5.4.6. Auswertung der Tissue-Velocity-, Strain- und Strain-Rate-Kurven.....	71

5.4.6.1. Tissue Velocity	71
5.4.6.2. Strain.....	72
5.4.6.3. Strain Rate.....	72
6. Statistische Auswertung.....	72
IV ERGEBNISSE.....	74
1. Patientendaten.....	74
1.1. Alter, Gewicht, Herzfrequenz und Geschlecht	74
1.2. Klappenmorphologie und Herzgeräusch	75
1.3. Dekompensationsstadium.....	76
2. Konventionelle echokardiographische Parameter	77
3. Einfluss physiologischer Faktoren	82
3.1. Einfluss des Geschlechts	83
3.2. Einfluss der Herzfrequenz.....	83
3.3. Einfluss des Alters	84
3.4. Einfluss des Krankheitsstadiums und der Gewichtsgruppe.....	84
3.4.1. Haupteffekte	84
3.4.2. Wechselseitiger Einfluss.....	85
4. Gewebedoppler- und Graubilddaten.....	86
4.1. Myokardgeschwindigkeit.....	86
4.1.1. Kurvenverlauf.....	86
4.1.2. Messwerte der Tissue Velocity im Septum.....	87
4.1.3. Messwerte der Tissue Velocity in der linken Wand	89
4.2. Myokardverformung	91
4.2.1. Kurvenverlauf.....	91
4.2.2. Messwerte der Strain	91
4.3. Myokardverformungsrate.....	93
4.3.1. Kurvenverlauf.....	93
4.3.2. Messwerte der Strain Rate im Septum.....	94
4.3.2.1. Systolische Peaks	94
4.3.2.2. Frühdiastolische Peaks.....	96
4.3.2.3. Spätdiastolische Peaks	98
4.3.3. Messwerte der Strain Rate in der linken Wand.....	100
4.3.3.1. Systolische Peaks.....	100
4.3.3.2. Frühdiastolische Peaks.....	102
4.3.3.3. Spätdiastolische Peaks	103
4.4. Kurvenverläufe unter Berücksichtigung des dekomensierten Stadium.....	103
4.5. Korrelationen.....	104
4.5.1. Korrelation zwischen endsystolischem, linksventrikulären Innendurchmesser und Strain bzw. systolischer Strain Rate	105
4.5.2. Korrelation zwischen Verkürzungsfraction und Strain bzw. systolischer Strain Rate	107

V. DISKUSSION	109
1. Limitationen	109
2. Einteilung der Patienten in die Schweregrade.....	110
3. Patientendaten.....	112
4. Konventionelle echokardiographische Parameter	114
5. Kurvenverlauf der Parameter.....	117
6. Einfluss verschiedener physiologischer Faktoren auf die Geschwindigkeits- und Verformungsparameter	117
6.1. Einfluss der Herzfrequenz.....	118
6.2. Einfluss des Alters	119
6.3. Einfluss von Gewicht und Schweregrad.....	120
6.3.1. Einfluss vom Gewicht.....	120
6.3.2. Einfluss des Schweregrades.....	122
6.3.3. Wechselseitiger Einfluss von Gewicht und Schweregrad.....	122
7. Korrelationen.....	127
8. Ausblick.....	128
VI. ZUSAMMENFASSUNG	131
VII. SUMMARY	133
VIII. LITERATURVERZEICHNIS	135
IX. ANHANG	149
1. Tissue Velocity im Septum	149
2. Tissue Velocity in der linken Wand.....	151
3. Strain im Septum und in der linken Wand	153
4. Strain Rate im Septum.....	155
5. Strain Rate in der linken Wand	157
DANKSAGUNG.....	159

Abkürzungsverzeichnis

ACE-I	Angiotensin-Converting-Enzyme-Inhibitor
Ao	Aorta
AVC	Aortenklappenschluss
AVO	Aortenklappenöffnung
bpm	Herzschläge pro Minute
bps	Bilder pro Sekunde
cAMP	Zyklisches Adenosin-Monophosphat
EF	Ejektionsfraktion
FS	Verkürzungsfraktion
ISACHC	International Small Animal Cardiac Health Council
IVC	Isovolumische Kontraktion
IVR	Isovolumische Relaxation
IVSd	Durchmesser interventrikuläres Septum diastolisch
IVSs	Durchmesser interventrikuläres Septum systolisch
kHz	Kilohertz
LA	Durchmesser linker Vorhof
LVIDd	Linksventrikulärer Innendurchmesser enddiastolisch
LVIDs	Linksventrikulärer Innendurchmesser endsystolisch
LVPWd	Durchmesser linke Wand diastolisch
LVPWs	Durchmesser linke Wand systolisch
LW	Linke Wand
LWg	Graubild der linken Wand
MDVD	Myxomatous degenerative valve disease
MVC	Mitralklappenschluss
MVO	Mitralklappenöffnung
NYHA	New York Heart Association
Peak A	Spätdiastolischer Peak der Velocity- bzw. Strain-Rate-Kurve
Peak E	Frühdiaastolischer Peak der Velocity- bzw. Strain-Rate-Kurve
Peak S	Systolischer Peak der Velocity- bzw. Strain-Rate-Kurve
PRF	Pulsrepetitionenfrequenz
ROI	Region of Interest

S/ ε	Strain
SR	Strain Rate
SRI	Strain Rate Imaging
TDI	Tissue Doppler Imaging
TVI	Tissue Velocity

I Einleitung

Die chronische myxomatöse degenerative Klappenerkrankung, auch Klappenendokardiose genannt, stellt beim Hund die am häufigsten diagnostizierte kardiale Erkrankung dar (BUCHANAN, 1977; THRUSFIELD, 1986; BUCHANAN, 1999).

In über 70 % der Fälle ist die Mitralklappe von den degenerativen Veränderungen betroffen, seltener die Trikuspidalklappe. Die Mitralklappenendokardiose tritt v. a. bei kleinen Hunderassen auf und zeigt eine zunehmende Prävalenz mit steigendem Alter (WHITNEY, 1974). Die Veränderungen an der Mitralklappe führen zur Klappeninsuffizienz mit konsekutiver Volumenüberladung der linken Herzhälfte und etwaigen supraventrikulären Herzrhythmusstörungen. Das kongestive Herzversagen stellt das Endstadium dar (SISSON et al., 1999).

Obwohl die Mitralklappenendokardiose weit verbreitet ist, bleiben bisher viele Fragen ungeklärt, wie etwa die genaue Ätiologie. Als Ursache wird eine erbliche Komponente vermutet, da die Krankheit bei gewissen Rassen gehäuft auftritt. So konnte bislang beim Cavalier King Charles Spaniel und beim Dackel gezeigt werden, dass eine genetische Veranlagung vorliegt (SWENSON et al., 1996; OLSEN et al., 1999).

Der Krankheitsverlauf zeigt bei kleinen und großen Hunderassen Unterschiede auf. Große Hunde neigen eher zu Herzrhythmusstörungen und Myokardschäden im Vergleich zu kleinen Rassen. Weiterhin lassen sich im Herzultraschall unterschiedliche Läsionen der Mitralklappe darstellen. Im Vergleich zu den großen Hunden scheint die systolische Funktion kleiner Hunde erhalten zu bleiben (KITTLESON & KIENLE, 1998).

Während die Diagnose der Mitralklappenendokardiose per se keine Schwierigkeit darstellt, ist die Einteilung in die Schweregrade gering-, mittel- und hochgradig problematisch, da in der Veterinärmedizin bisher noch keine definitiven Kriterien vorliegen. Zudem haben die meisten routinemäßig eingesetzten Parameter zur Bestimmung der systolischen und diastolischen Funktion wie z. B. Verkürzungsfraktion (FS = fractional shortening), Auswurffraktion (EF = ejection fraction) und transmitraler Blutfluss den Nachteil, dass sie abhängig sind vom hämodynamischen Zustand des Patienten. Dieses Problem betrifft sowohl die Tier- als auch die Humanmedizin.

Daher ist man auf der Suche nach neuen Messmethoden. Hier könnten das Tissue Doppler Imaging (TDI) und das Speckle Tracking mit den Parametern Tissue Velocity, Strain und Strain Rate viel versprechende Diagnostika sein, da sie zur Quantifizierung der regionalen Myokardfunktion herangezogen werden können. Diese Parameter werden in der Humanmedizin in vielen Bereichen bereits standardmäßig eingesetzt, z. B. zur frühzeitigen Diagnose von Kardiomyopathien oder in der Infarkt Diagnostik. Eine Anwendung im Rahmen von degenerativen Mitralklappenerkrankungen wurde bislang wenig beleuchtet. Auch in der Humanmedizin zählt die Mitralklappeninsuffizienz in Folge myxomatöser Umbauvorgänge zu den häufigsten Herz-Kreislaufkrankungen. Da der Trend zu immer früheren operativen Eingriffen führt (Klappenersatz und Klappenreparatur), wird die prä-operative Bestimmung der Myokardfunktion zunehmend wichtiger. Ist diese vor dem chirurgischen Eingriff beeinträchtigt, wirkt sich dies negativ auf die post-operative Überlebenszeit aus (ENRIQUEZ-SARANO et al., 1994a; b).

Diese Arbeit beschäftigt sich mit dem Vergleich von Tissue-Velocity-, Strain- und Strain-Rate-Daten herzgesunder Hunde und solcher mit Mitralklappenendokardiose. Zum einen sollen Unterschiede zwischen gesunden und kranken Tieren herausgearbeitet, zum anderen etwaige Unterschiede im Krankheitsverlauf großer und kleiner Hunderassen aufgezeigt werden. Ziel ist es, einen Beitrag zur Aufklärung der ungelösten Fragen zu leisten.

II Literaturübersicht

1. Das Herz

Das Herz fungiert als zentrales Organ des Herz-Kreislaufsystems. Es erfüllt die Aufgabe, das Blut in den Körperkreislauf zu pumpen und somit zum einen die Peripherie mit Sauerstoff und Nährstoffen zu versorgen und andererseits Abfallstoffe und Kohlendioxid ab zu transportieren (VON ENGELHARDT & BREVES, 2000).

1.1. Kardiale Anatomie

Das Herz findet seinen Ursprung in den embryonal paarig angelegten Angiothelschläuchen, welche sich aus der kardiogenen Zone des viszeralen Mesoderm entwickeln (KITTLESON & KIENLE, 1998). Diese vereinigen sich bei der Abfaltung des Embryos und mit deren Verschmelzung beginnt die Kontraktion des Herzens; beim Menschen erfolgt dies am 22. Gestationstag (MOORE, 1993).

Das Herz liegt im Thorax eingebettet zwischen Mediastinum, Lunge und knöchernen Strukturen und wird vom fibrösen Perikard, dem Herzbeutel, umgeben. Es ist unterteilt in vier Kammern, jeweils zwei Vorkammern (Atrien) und Hauptkammern (Ventrikel). Zwischen Atrium und Ventrikel befindet sich jeweils eine atrioventrikuläre Klappe (AV-Klappe). Die Trennung der Ventrikel erfolgt durch die Kammerscheidewand, die der Atrien mittels der Vorhofscheidewand (Abbildung 1). Die rechte Herzhälfte ist im Vergleich zur linken schwächer ausgeprägt, da dem rechten Ventrikel die Lungengefäße als Niederdrucksystem nach geschaltet sind, während die linke Kammer gegen den Körperkreislauf als Hochdrucksystem pumpen muss (KITTLESON & KIENLE, 1998).

Der Herzmuskel (Myokard) wird außen durch das Epikard überzogen und innen durch das Endokard ausgekleidet. Dem Myokard entspringen die Papillarmuskeln, welche wiederum die Ursprungsstelle der Sehnenfäden bilden (NICKEL et al., 1996).

Insgesamt vier Klappen sind am Herzen vorzufinden: je zwei AV- und Semilunarklappen; letztere liegen zwischen Ventrikel und Aorta bzw.

Pulmonalarterie und werden entsprechend als Aorten- bzw. Pulmonalklappe bezeichnet. Der Trikuspidalklappe im rechten Herzen steht die Mitral- oder Bikuspidalklappe als linksseitige AV-Klappe gegenüber. Herzklappen fungieren als Ventile, d. h. sie lassen den Blutstrom nur in eine Richtung zu (NICKEL et al., 1996). Das Öffnen und Schließen erfolgt ausschließlich passiv und folgt den Druckverhältnissen der angrenzenden Kammern (GUYTON & HALL, 1995). Der Klappenapparat der AV-Klappen entspricht einer funktionellen Einheit bestehend aus den Klappensegeln, dem Anulus, den Sehnenfäden und den Papillarmuskeln (LITTLE & LITTLE, 2000).

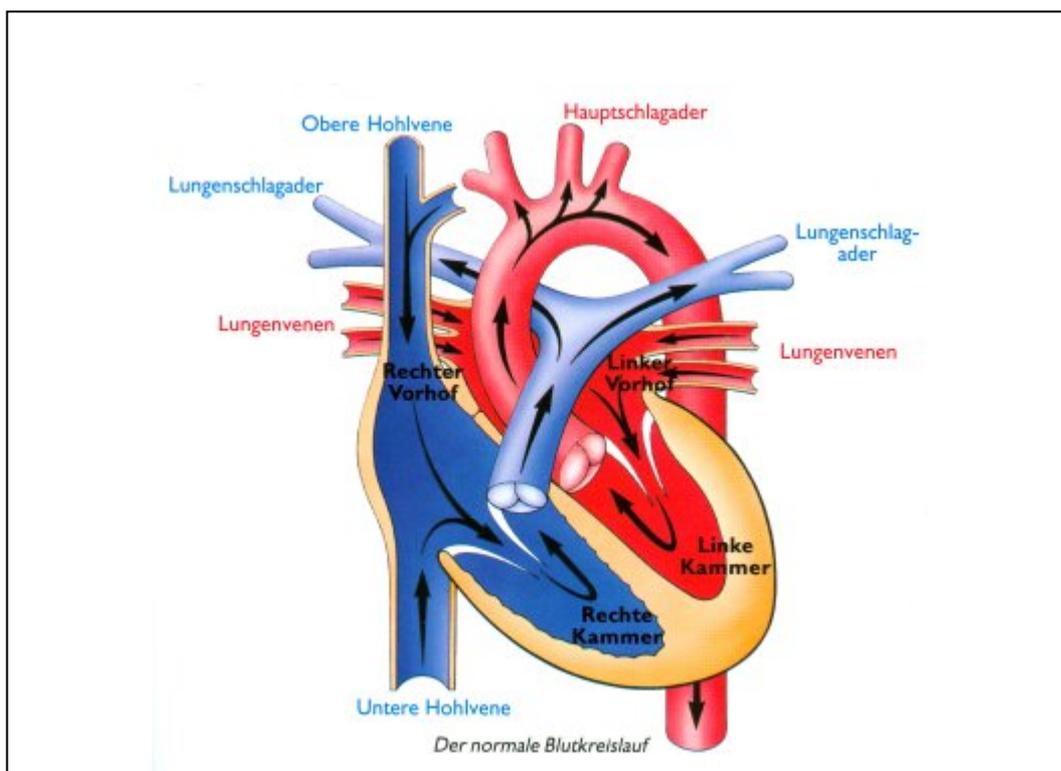


Abbildung 1: Anatomie des Herzens (WESS, 2004)

1.2. Kardiale Physiologie

Der Pumpmechanismus erfolgt ohne äußere Volumenverringern. Vielmehr wird das Blut durch eine apikal gerichtete Bewegung der AV-Klappenebene mit gleichzeitiger Myokardverdickung hinaus befördert (Abbildung 2). Dabei entsteht in den Vorhöfen ein Unterdruck wodurch das Blut während der Systole aus den Pulmonal- bzw. Hohlvenen hineinströmen kann. Das Herz arbeitet als reziproke Pumpe, wobei die Vorhöfe und Ventrikel abwechselnd expandieren und kontrahieren.

Der Herzzyklus unterteilt sich in vier Phasen. Während der Diastole, der Füllungsphase der Ventrikel, fließt Blut aus den Vorhöfen und Venen in die Hauptkammern. Dabei sind die AV-Klappen geöffnet und die Semilunarklappen geschlossen. Die Diastole kann noch weiter in die Frühdiastole (E = early diastole) und die Vorhofkontraktion (A = atrial contraction) unterteilt werden. Dazwischen liegt bei langsamen Herzfrequenzen die Diastase. Während der isovolumischen Kontraktion sind alle Klappen geschlossen und der Druck in den Ventrikeln steigt, wobei das Volumen unverändert bleibt. Dies dient der Generierung von Energie, welche das Blut in der darauf folgenden Auswurfphase in die Gefäße befördern soll. Durch Öffnen der Semilunarklappen wird die Systole eingeleitet. In der sich anschließenden isovolumischen Relaxation sind erneut alle Klappen geschlossen und der Druck in den Ventrikeln sinkt, während das Volumen gleich bleibt (KITTLESON & KIENLE, 1998).

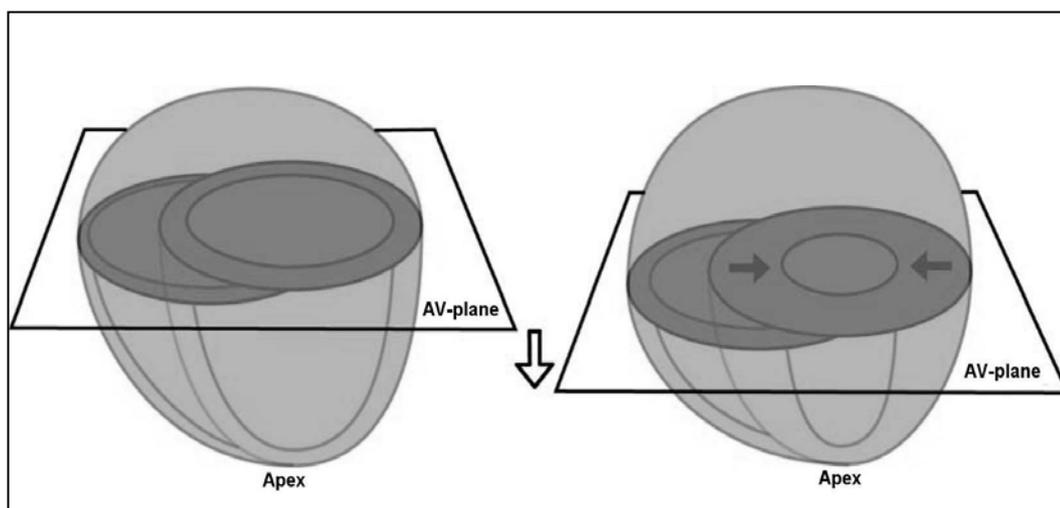


Abbildung 2: Pumpmechanismus am Herzen mittels apikal gerichteter Bewegung der AV-Klappenebene (AV-plane) bei gleichzeitiger Myokardverdickung der Ventrikel (STORAA, 2004)

1.3. Linksventrikuläre systolische Funktion

Die funktionelle Einheit der Kontraktion bildet das Sarkomer mit seinen kontraktilen Elementen Aktin und Myosin. Mittels der elektromechanischen Kopplung strömt Kalzium (Ca^{2+}) in die Herzmuskelzelle und löst somit die Kontraktion aus. Die zelluläre Kontraktilität wird beeinflusst durch die Menge und die Rate des freigesetzten Ca^{2+} aus dem sarkoplasmatischen Retikulum, die Phosphorylierung der Zellproteine und die ATP-Produktion. Die globale Kontraktion des Herzmuskels beruht neben der zellulären Kontraktilität zusätzlich

auf dem Volumenstatus sowie dem nach geschalteten Widerstand (BRAUNWALD, 2004).

Das Myokard ist anatomisch und physiologisch inhomogen (GREENBAUM et al., 1981). Es setzt sich aus longitudinalen sowie zirkulären Fasern zusammen. Während die longitudinalen Fasern v. a. subendo- und subepikardial sowie in den Papillarmuskeln vorkommen, dominieren die zirkulären Fasern zwischen den subendo- und subepikardialen Schichten. Während der Systole kontrahieren zunächst die erst genannten Fasern (RUSHMER, 1956; RANKIN et al., 1976). Daher unterliegt der Ventrikel während der isovolumischen Kontraktion einer geometrischen Verformung und nimmt eine sphärische Gestalt an. Durch die folgende Kontraktion der zirkulären Fasern wird der Ventrikel wieder zylindrisch (JONES et al., 1990).

Die longitudinalen Fasern sind im Rahmen einer systolischen Dysfunktion in Folge von Hypertrophie oder Ischämie frühzeitiger betroffen als die zirkulären, da Durchblutungsstörungen primär die subendo- und subepikardialen Schichten beeinträchtigen. Daher kann die Evaluierung der longitudinalen Myokardfunktion hilfreich sein in der Frühdiagnostik systolischer Funktionsstörungen (VINEREANU et al., 2001).

1.4. Linksventrikuläre diastolische Funktion

Die diastolische Funktion des linken Ventrikels basiert auf zwei Eigenschaften: zum einen der aktiven, Energie konsumierenden Relaxation (Lusitropie) und zum anderen der passiven Compliance oder anders ausgedrückt der Steifheit des Ventrikels. Erstgenannte spielt in der Frühdiastole eine Rolle, letztgenannte während der Spätdiastole (GILLEBERT et al., 1997).

Störungen der diastolischen Funktion spielen eine fundamentale Rolle im Rahmen des kongestiven Herzversagens. In der Humanmedizin liegt bei einem Großteil der Patienten im Herzversagen eine diastolische Dysfunktion zu Grunde (VASAN et al., 1995).

Gestörte Relaxationseigenschaften führen zu einer verzögerten oder fehlenden Rückkehr der Myofibrillen in ihre Ausgangslänge und -spannung. Mangelnde Compliance zieht eine verringerte Ausdehnung bzw. einen abnormal erhöhten Druckanstieg bei Volumenzunahme nach sich. Störungen der Ventrikelfüllung haben ein vermindertes enddiastolisches Volumen zur Folge. Weitere Faktoren,

welche die diastolische Füllungsphase beeinflussen, sind perikardialer Widerstand, rechtsventrikulärer Druck, Herzfrequenz und -rhythmus sowie die Vorhoffunktion (BRAUNWALD, 2004). Die lusitropen Eigenschaften werden durch eine Reihe von biochemischen, biomechanischen (aktive Relaxation) und biophysikalischen (Elastizität) Merkmalen geprägt. Die viskoelastischen Eigenschaften basieren auf denen der Extrazellulärmatrix, die biochemischen auf der Menge von zyklischem ATP. Die Frühdiastole trägt normalerweise 70 – 80 % des enddiastolischen Volumens bei, die Diastase ca. 5 % und die Vorhofkontraktion die restlichen 15 – 25 %. Im Falle von Tachykardien oder von Veränderungen, welche die Relaxationsfähigkeit des Ventrikels beeinflussen, wird die Vorhofkontraktion unabdingbar. (SCHOBER, 2005).

1.5. Kardiale Elektrophysiologie

Das Herz besitzt ein eigenes Erregungsleitungssystem, welches mittels eines Elektrokardiogramm (EKG) erfasst werden kann (Abbildung 3). Der Sinusknoten als primärer Impulsgeber erregt zunächst die Vorhöfe, was im EKG als P-Welle dargestellt wird. Die Überleitungszeit am AV-Knoten entspricht der Strecke vom Ende der P-Welle bis zu Beginn der Q-Zacke. Die Erregung über das His-Bündel, die Purkinjefasern und schließlich die Myozyten mit konsekutiver Ventrikelkontraktion entspricht dem QRS-Komplex, die Repolarisation des Ventrikels der T-Welle (GUYTON & HALL, 1995).

Die Frequenz des Sinusknoten wird durch das autonome Nervensystem beeinflusst. Aktivierung durch den parasympathischen Anteil führt zu einer reduzierten Depolarisationsrate, sowie verlängerter Überleitungszeit am AV-Knoten. Der Sympathikus bewirkt das Gegenteil. Die Aktivierung der β -adrenergen Rezeptoren am Herzen hebt die Herzfrequenz an und verkürzt die Überleitungszeit. Darüber hinaus erhöht die adrenerge Stimulation die Kontraktilität, was auf eine gesteigerte intrazelluläre Ca^{2+} -Konzentration zurück zu führen ist. Aber nicht nur die Kontraktilität verbessert sich sondern auch die Relaxation (KITTLESON & KIENLE, 1998).

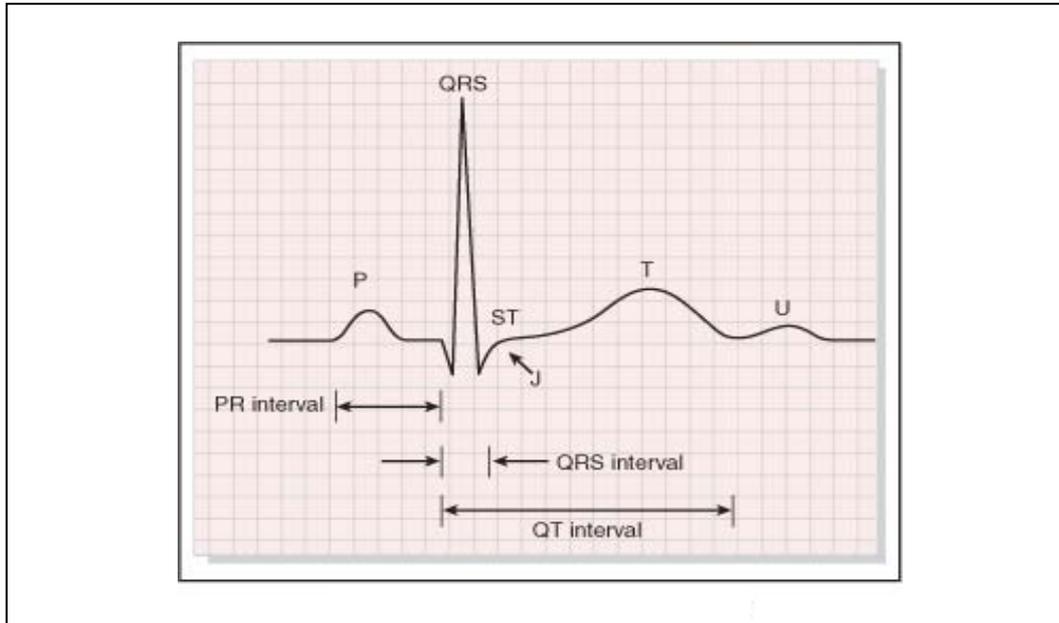


Abbildung 3: EKG-Auszug (ETTINGER & FELDMAN, 2005)

2. Mitralklappe und Mitralklappenendokardiose

Die Mitralklappe dient als eine der beiden AV-Klappen am Herzen der Trennung von linkem Atrium und linkem Ventrikel. Sie lässt den diastolischen Blutfluss aus dem Vorhof in den Ventrikel zu und unterbindet den Rückfluss während der Systole (BORGARELLI, 2003).

2.1. Anatomie des Mitralklappenapparates

Der Mitralklappenapparat stellt eine funktionelle Einheit dar und setzt sich aus mehreren Strukturen zusammen; Klappensegel, Anulus, *Chordae tendineae* sowie Papillarmuskeln (Abbildung 4). Herzklappen fungieren als Ventile. Veränderungen eines Bestandteiles des Klappenapparates können zu einer Dysfunktion führen und somit zur Insuffizienz oder Regurgitation (BORGARELLI, 2003).

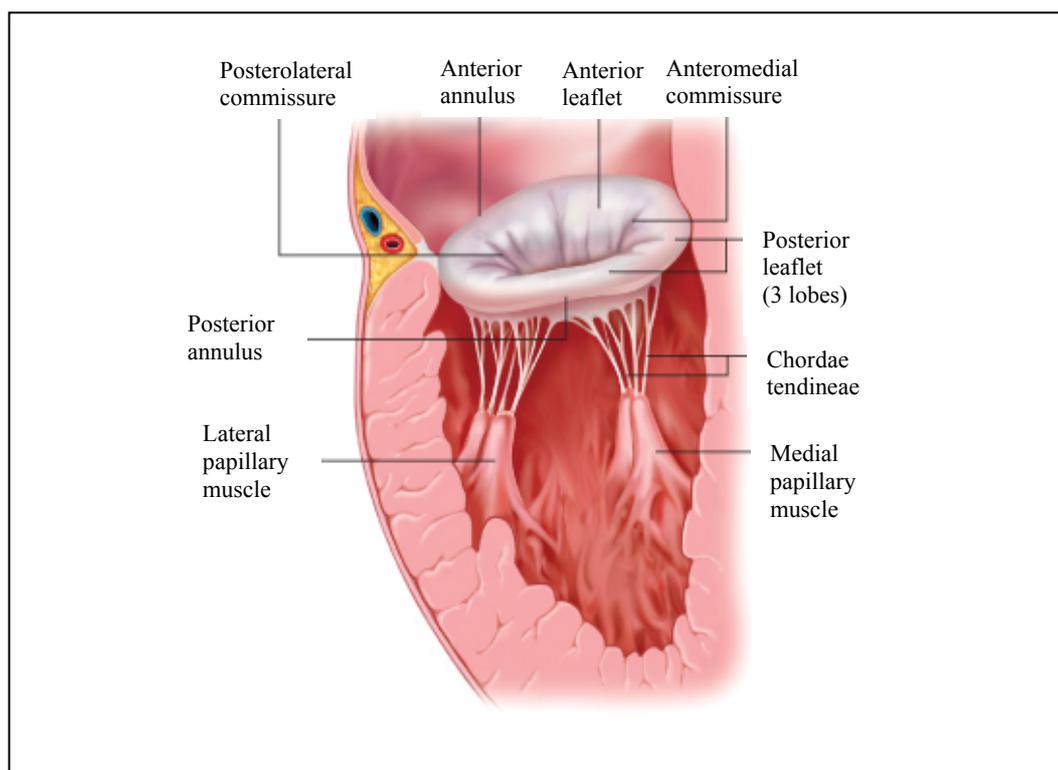


Abbildung 4: Schematische Darstellung des Mitralklappenapparates, bestehend aus den Klappensegeln, dem Klappenanulus, den Sehnenfäden und Papillarmuskeln (BRAUNWALD, 2004)

2.1.1. Klappensegel

Die Mitralklappe setzt sich aus zwei Klappensegeln zusammen, dem anterioren (Aortensegel) und dem posterioren (murales Segel). Der fibröse Anteil des anterioren Segels steht mit dem der Aortenklappe in Verbindung, d. h. sie bilden eine Einheit. Somit hat das anteriore Segel die Möglichkeit der Kontraktion und Relaxation. Das parietale Segel ist zweigeteilt um die Auseinanderbewegung der Klappen zu ermöglichen. (FRATER & ELLIS, 1961).

Die Oberfläche des posterioren Segel lässt sich in drei Bereiche untergliedern: die raue Zone zwischen Berührungslinie und freien Enden bietet Ansatzpunkt für die Sehnenfäden, ebenso wie die basale Zone; die freie Zone liegt dazwischen und stellt den Abschnitt dar, in dem keine *Chordae tendineae* münden. Dem anterioren Segel fehlt die basale Zone (BORGARELLI, 2003).

Histologisch können die Klappensegel in vier Schichten unterteilt werden (Abbildung 5). Die Fibrosa stellt die zentrale, kollagene Struktur dar und steht in Verbindung mit ähnlichem Gewebe des Anulus. Vorhofseitig davon liegt die Spongiosa, welche durch locker angeordnetes Bindegewebe gekennzeichnet ist. Die Außenseiten der Klappe werden jeweils von einer fibroelastischen Schicht überzogen, der so genannten Atrialis bzw. Ventrikularis. Diese sind als Fortsetzung des Myokards und der Blutgefäße anzusehen. Endothelzellen bedecken schließlich die fibroelastischen Schichten (FENOGLIO et al., 1972). Das posteriore Segel scheint aufgrund dieser vorhofseitigen Kontinuität prädisponiert zu sein, bei einer Vergrößerung des linken Atriums aus der normalen Position gedrängt zu werden und somit zur Insuffizienz beizutragen (LEVY & EDWARDS, 1962).

Altersbedingt kommt es an den Klappen zu mehreren Veränderungen: die fibroelastischen Schichten nehmen an Dicke zu, sowie deren Anteil an elastischen und kollagenen Fasern; die Spongiosa verdickt sich ebenfalls (SAHASAKUL et al., 1988). Die Kollagenbündel der Fibrosa verlieren ihre Quervernetzungen und Integration. Des Weiteren werden sie hyalinisiert und es lagern sich saure Mukopolysaccharide ein (Abbildung 6). Unklar ist, ob es sich bei diesen Vorgängen um myxomatöse Veränderungen oder um normale, altersbedingte Sklerosierungen handelt.

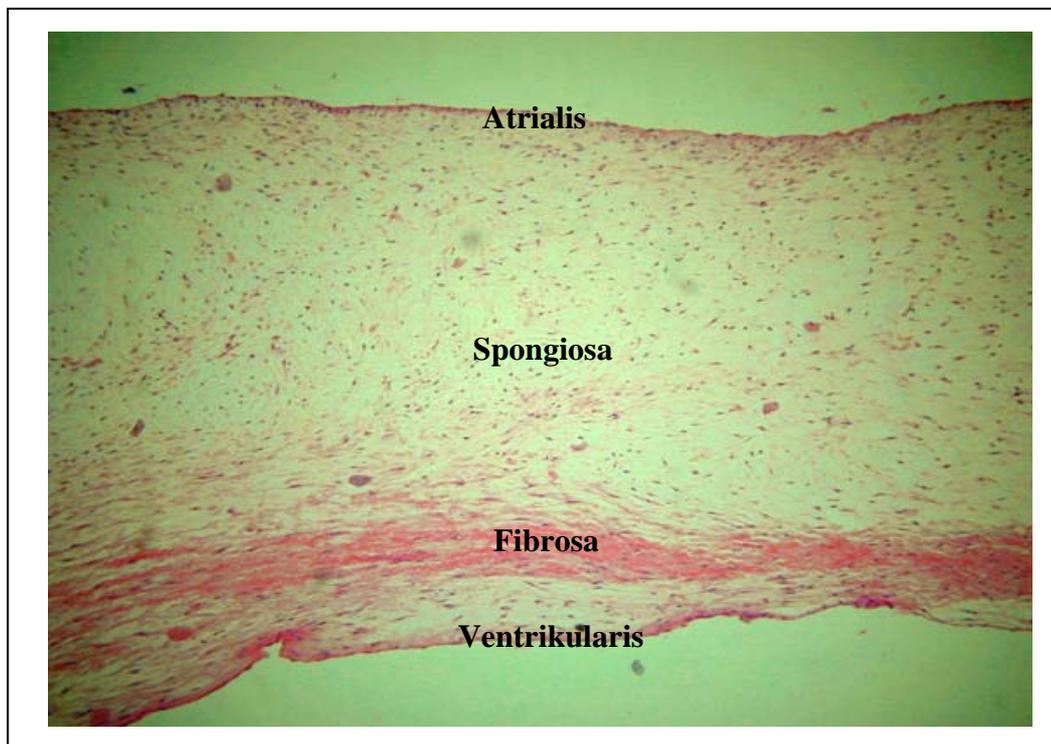


Abbildung 5: Histologischer Querschnitt der Mitralklappe des Menschen (CHANG GUNG UNIVERSITY, 2006)

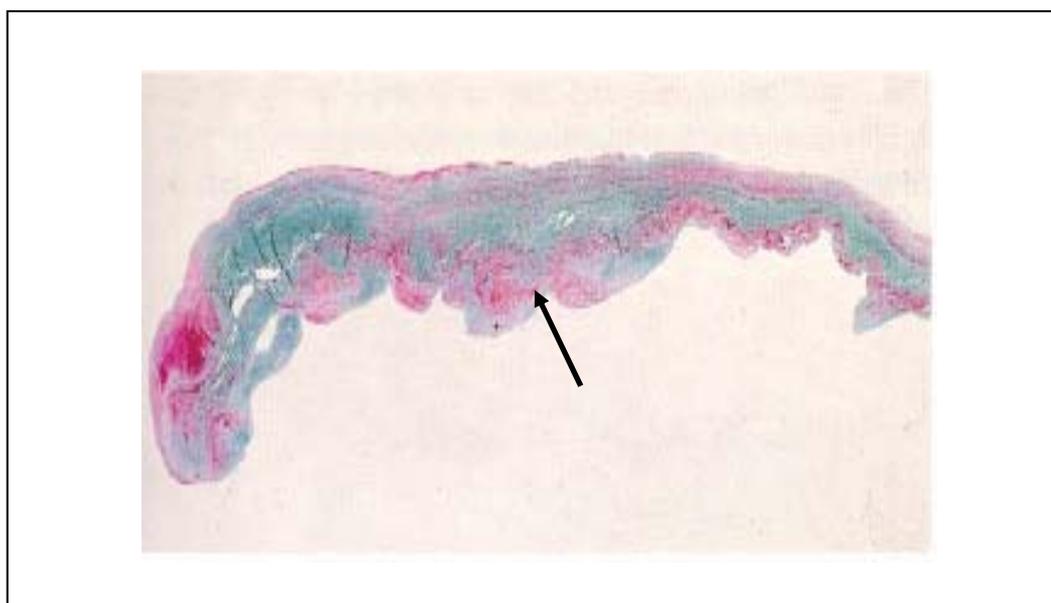


Abbildung 6: Histologischer Schnitt des posterioren Segels eines Menschen mit Mitralklappenprolaps; die Fibrosa und Atrialis werden durchbrochen von der Spongiosa (schwarzer Pfeil); die Mitralklappe ist verdickt und zeigt Einlagerungen von sauren Mukopolysacchariden (grün-blaue Färbung) in der Spongiosa, welche auch in die Fibrosa hineinreichen (BRAUNWALD, 2004)

2.1.2. Mitralklappenannulus

Der Annulus (Mitralklappenring) stellt eine ringähnliche, fibröse Struktur dar, an welcher die Klappensegel ansetzen. Dabei handelt es sich nicht wie üblicherweise vermutet um ein kontinuierliches Gebilde: so fehlt beispielsweise am Ansatzpunkt

des anterioren Segels eine dichte Ansammlung fibröser Strukturen. Der Anulus steht in Verbindung mit der Fibrosa der Klappensegel (HO, 2002).

2.1.3. Chordae tendineae

Die *Chordae tendineae*, zusammen mit den Papillarmuskeln, bilden den Aufhängeapparat der Bikuspidalklappe. Die Sehnenfäden entspringen den apikalen Anteilen der Papillarmuskeln, fächern sich in mehrere Stränge auf und setzen am freien Rand (Chordae ersten Grades) bzw. an der Ventrikularis (Chordae zweiten Grades) der Segel an. Die Chordae dritten Grades ziehen zum basalen Bereich. Der Verlauf und das Verteilungsmuster der *Chordae tendineae* variieren von Individuum zu Individuum und lassen ein breites Spektrum an Normalität zu. Es wird vermutet, dass individuelle Unterschiede in der Architektur der Sehnenfäden Ursache sein können für einen Mitralklappenprolaps (BECKER & DE WIT, 1979).

Als Teil des subvalvulären Apparates erfüllen die *Chordae tendineae* folgende Aufgaben: zum einen wirken die Sehnenfäden ersten Grades einem Prolaps entgegen, zum anderen dienen die Chordae zweiten Grades der valvulär-ventrikulären Interaktion (OBADIA et al., 1997).

2.1.4. Papillarmuskeln

Die Hauptaufgabe der Papillarmuskeln besteht darin, die Sehnenfäden unter entsprechendem Zug zu halten. Der linke Ventrikel beherbergt zwei Papillarmuskeln, den antero-lateralen und den postero-lateralen. Sie entspringen dem unteren Drittel der Kammerwand (ANGELINI et al., 2000).

Zur funktionellen Einheit des Aufhängeapparates gehört zudem ein Teil des angrenzenden Myokards, in dem die Papillarmuskeln verankert sind (ANGELINI et al., 2000). Abweichungen der Ventrikelgeometrie können zu einem mangelhaften Schluss der Klappensegel mit konsekutiver Insuffizienz führen (BURCH & GILES, 1972).

2.2. Funktion der Mitralklappe

Die Ventilfunktion der Herzklappen wurde erstmals im 17. Jahrhundert durch William Harvey beschrieben. Die Mitralklappe ist während der Systole geschlossen um einen Rückstrom ins linke Atrium zu verhindern und sie öffnet sich während der Diastole um den Blutfluss in den linken Ventrikel zu ermöglichen. Die Klappensegel schließen insgesamt zweimal im Verlauf eines Herzzyklus, genauer gesagt während der Dezelerationsphase der schnellen Ventrikelfüllung bzw. der Vorhofkontraktion (Abbildung 7). Der Schließmechanismus unterliegt einem komplexen Zusammenspiel von mechanischen und Strömungskraften (LITTLE & LITTLE, 2000).

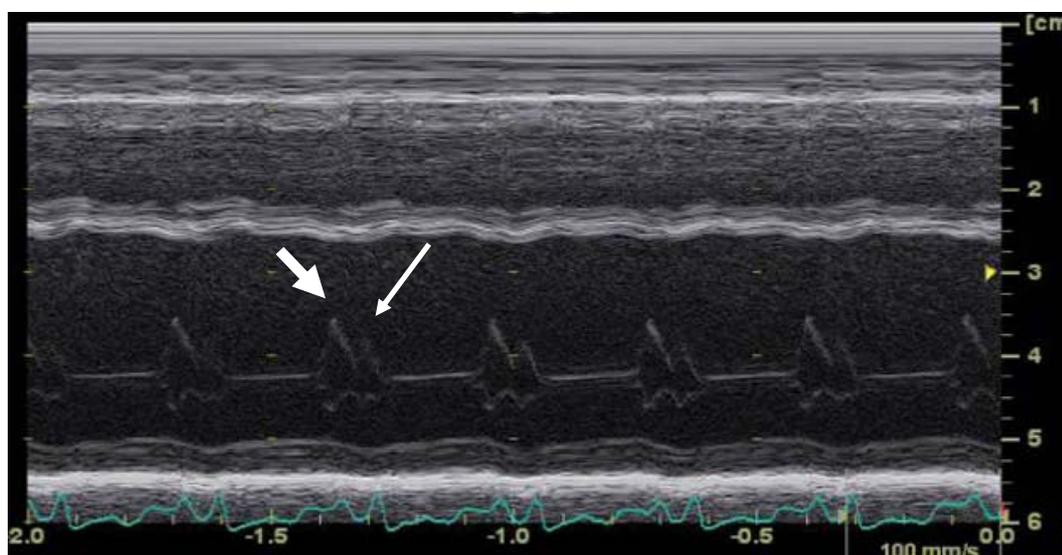


Abbildung 7: M-Mode-Darstellung des linken Ventrikels: Mitralklappenbewegung mit frühdiastolischer E-Welle (dicker Pfeil) und spätdiaastolischer A-Welle (dünner Pfeil)

2.3. Mitralklappenendokardiose

Die chronische myxomatöse degenerative Erkrankung der Mitralklappe („myxomatous degenerative valve disease“), auch Mitralklappenendokardiose genannt, stellt die am häufigsten diagnostizierte kardiale Erkrankung beim Hund dar. In älteren Studien belief sich der Anteil bis auf 75 %. Daten anderer Studien nannten Prävalenzen zwischen elf und 42 %, wobei die Werte in Abhängigkeit der Zusammensetzung der Hundepopulation und somit der jeweiligen Popularität verschiedener Rassen standen (DAS & TASHJIAN, 1965; DETWEILER & PATTERSON, 1965; BUCHANAN, 1977; THRUSFIELD, 1986; SISSON et al., 1999).

Myxomatöse Degeneration bedeutet, dass es aufgrund einer Ansammlung von Proteoglykanen und strukturveränderten Kollagenen zu einer Verdickung der Klappensegel, einer Elongation der Sehnenfäden und einer Dilatation des Mitralklappenannulus kommt (ETTINGER & FELDMAN, 2005).

2.3.1. Allgemeines

Das Auftreten der Mitralklappenendokardiose korreliert mit dem Alter und der Rasse. Während nur bei wenigen jungen Hunden die Veränderungen auftreten, sind von den über 16-Jährigen bis zu 75 % betroffen. Zudem sind kleine Hunderassen wie Dackel, Pudel, Chihuahua und Cavalier King Charles Spaniels prädisponiert (SISSON et al., 1999).

OLSEN und Mitarbeiter konnten für eine Population von Dackeln zeigen, dass das mittlere Alter, in dem 50 % der Tiere ein Herzgeräusch aufwiesen, 9,4 Jahre betrug (1999). Der Cavalier King Charles präsentierte sich anders: in einer Studie wiesen ca. 10 % der Tiere unter einem Jahr ein Herzgeräusch auf, welches auf eine Mitralklappeninsuffizienz schließen lässt (BEARDOW & BUCHANAN, 1993). Ähnliches konnten auch PEDERSEN und Mitarbeiter dokumentieren: 10 % der Tiere zwischen einem und zwei Jahren hatten ein Herzgeräusch und von den über Neunjährigen waren alle Tiere betroffen (1999). In der gleichen Studie konnten diese Veränderungen auch echokardiographisch nachvollzogen werden. 82 % der Hunde unter drei Jahren zeigten einen Mitralklappenprolaps und von den über Dreijährigen waren es 97 %. Das Auftreten eines Prolapses war dabei unabhängig vom Geschlecht, korrelierte allerdings positiv mit dem Alter und negativ mit dem Gewicht. Weiterhin stand der Schweregrad des Prolapses mit dem späteren Auftreten von Herzgeräuschen, der Zunahme des linksventrikulären Innendurchmessers und der Größe des Regurgitationsjets in Zusammenhang.

Für Hunderassen (exklusive dem Cavalier King Charles Spaniel) konnten folgende Prävalenzen klinischer Anzeichen einer Mitralklappenendokardiose gefunden werden: 10 % für die Fünf- bis Achtjährigen, 25 % der Neun- bis Zwölfjährigen und 35 % darüber hinaus (DETWEILER & PATTERSON, 1965). In einer Untersuchung waren neun Prozent aller an einem veterinärmedizinischen Klinikum vorgestellten Patienten von einer Mitralklappenendokardiose betroffen (BUCHANAN, 1999).

Laut der Ergebnisse pathologischer Untersuchungen einer weiteren Studie, wiesen alle der über zwölf Jahre alten Tiere leichte bis hochgradige Veränderungen des Mitralklappenapparates auf. Berücksichtigte man nur die schweren myxomatösen Degenerationen, so belief sich der Anteil der über neunjährigen Hunde auf 58 % (WHITNEY, 1974).

Das Fortschreiten der Erkrankung von der milden zur moderaten und schließlich hochgradigen Form erfolgt i. d. R. langsam, zeigt dabei allerdings eine Abhängigkeit vom Geschlecht: männliche Tiere sind in jüngeren Jahren betroffen und weisen einen progressiveren Verlauf auf (BUCHANAN, 1977; SWENSON et al., 1996; OLSEN et al., 1999). OLSEN und Mitarbeiter kamen des Weiteren zu dem Schluss, dass die Erkrankung bei Dackeln langsamer voranschreitet als beim Cavalier King Charles Spaniel (2003). Nicht alle betroffenen Hunde entwickeln zeitlebens klinische Symptome, allerdings beläuft sich der Anteil mitralinsuffizienter Tiere im dekompenzierten Stadium auf drei Viertel aller im Herzversagen vorgestellter Patienten (DETWEILER & PATTERSON, 1965; BUCHANAN, 1977).

Mit fortschreitender Erkrankung treten mehrere Veränderungen am Herzen auf. Der vermehrte venöse Rückstrom führt zu einer exzentrischen Hypertrophie und damit zu einem vergrößerten, d. h. volumenüberladenen linken Ventrikel. Aufgrund des Regurgitationsstroms nimmt die Größe des linken Atriums zu. Dieser Sachverhalt kann in der Folge ursächlich sein für gestörte elektrophysiologische Eigenschaften wie z. B. Vorhofflimmern (KITTLESON & KIENLE, 1998).

Die Einteilung in die Schweregrade gering-, mittel- und hochgradig erfolgt bislang auf der subjektiven Beurteilung des jeweiligen Untersuchers und damit auf dem Grad der Erfahrung. Definitive Kriterien liegen nicht vor. Zwar nehmen Parameter wie Ventrikel- oder Vorhofgröße, sowie die Ausbreitung des Regurgitationsjets mit zunehmendem Schweregrad zu, jedoch existieren keine Messungen, die eine eindeutige Zuordnung ermöglichen.

2.3.2. Ätiologie

Die Ätiologie der Erkrankung ist nicht vollständig geklärt. Es wird eine erbliche, polygenetische Komponente vermutet, da gewisse Hunderassen ein gehäuftes Auftreten der Mitralklappenendokardiose zeigen. Für den Dackel und Cavalier

King Charles Spaniel konnte bislang gezeigt werden, dass genetische Faktoren einen wesentlichen Beitrag zur Entstehung leisten (SWENSON et al., 1996; OLSEN et al., 1999). Weitere Faktoren wie Ernährungszustand, Bewegungsgrad und Futterzusammensetzung scheinen von untergeordneter Rolle zu sein, allerdings gibt es hierzu keine gesicherten Daten (KITTLESON & KIENLE, 1998).

Störungen im Kollagenmetabolismus werden verantwortlich gemacht für die Mitralklappenendokardiose, v. a. aufgrund der Tatsache, dass chondrodystrophe Tiere vermehrt betroffen sind. Ob dabei eine verminderte Kollagensynthese, eine gestörte Zusammensetzung, eine veränderte Anordnung der Fasern oder eine erhöhte Kollagenase-Aktivität verantwortlich ist, bleibt unklar (SISSON et al., 1999).

2.3.3. Pathophysiologie

Aufgrund der insuffizienten Mitralklappe kommt es zum Rückstrom von Blut in den linken Vorhof. In Folge des „Blutverlustes“ durch den Regurgitationsstrom verringert sich das Herzauswurfvolumen. Dies bewirkt die Aktivierung verschiedener neurohumoraler, renaler und vaskulärer Kompensationsmechanismen. Ziel ist die Aufrechterhaltung des Blutdrucks und der Perfusion. Diesen Kompensationsmechanismen folgen mikro- und makroskopische Veränderungen an den Myozyten bzw. am Herzen (KITTLESON & KIENLE, 1998).

Ein akuter Abfall des Auswurfvolumens wird mit Hilfe der Barorezeptoren im Aortenbogen und im Karotissinus registriert und führt zu einer gesteigerten Sympathikus-Aktivität mit konsekutiv erhöhter Kontraktilität und Herzfrequenz (KITTLESON & KIENLE, 1998). Dies hilft der temporären Aufrechterhaltung des Auswurfvolumens. Hält der verminderte Herzauswurf jedoch an, treten weitere Kompensationsmechanismen ein. Das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System (RAAS) führt zu einer vermehrten Natrium- und Wasserretention in den Nierentubuli und somit zu einer erhöhten Vorlast, d. h. zu einem gesteigerten venösen Rückfluss. Veränderungen am Herzmuskel bzw. auf zellulärer Ebene im Sinne einer exzentrischen Hypertrophie sind die Folge (SISSON et al., 1999). Des Weiteren bewirkt die größere Vorlast eine gesteigerte Verkürzung der

myokardialen Fasern – ein Phänomen, welches mittels des Frank-Starling-Mechanismus zu erklären ist (KOMAMURA et al., 1993). Zu der makroskopischen Hyperkinetik des linken Ventrikels trägt neben des erhöhten venösen Rückflusses ferner die verringerte Nachlast bei, da zu Beginn der Ejektionsphase Blut zusätzlich in den linken Vorhof fließen kann. Der myokardiale Sauerstoffverbrauch ist zunächst nicht erhöht, da dieser v. a. durch die Herzfrequenz, Kontraktilität und Wandspannung beeinflusst wird, weniger durch eine zunehmende Faserverkürzung (GRAHAM et al., 1968).

Zudem vermitteln die Hormone Angiotensin und Aldosteron noch weitere Veränderungen wie Vasokonstriktion, Fibrosierung und Hypertrophie des Herzmuskels und der Blutgefäße sowie den Abbau von Bradykinin. Dies bewirken sie nicht alleine, sondern im Zusammenspiel mit weiteren neurohumoralen Faktoren (ETTINGER & FELDMAN, 2005).

Anfangs dienen diese Veränderungen der Aufrechterhaltung des Auswurfvolumens. Allerdings tragen sie im weiteren Verlauf zum Fortschreiten der Erkrankung bei, da sie zu gestörten Eigenschaften der Funktion und Zusammensetzung des Myokards führen (COHN et al., 2000). Aufgrund der chronischen Volumenüberladung und dem damit verbundenen pathologischen Remodeling sinkt die Kontraktilität im Laufe der Erkrankung, und zwar bereits im kompensierten Stadium (URABE et al., 1992). Den Remodeling-Prozessen unterliegen der linke Ventrikel sowie der linke Vorhof.

Remodeling beschreibt die Veränderungen am Herzen hinsichtlich Größe, Form und Funktion in Folge einer Schadeinwirkung, in diesem Fall der Volumenüberladung. Diese Veränderungen liegen auf molekularer, zellulärer und interstitieller Ebene und betreffen zudem die Genexpression. Der Prozess des Remodeling unterliegt hämodynamischen und neurohumoralen Einflüssen. Die Myozyten sind die primär beeinträchtigten Zellen (Abbildung 8), jedoch sind auch weitere Komponenten involviert wie Interstitium, Kollagen, Fibroblasten und Koronargefäße. Pathologische Folgeerscheinungen sind Ischämien, Nekrosen und Apoptosen (COHN et al., 2000).

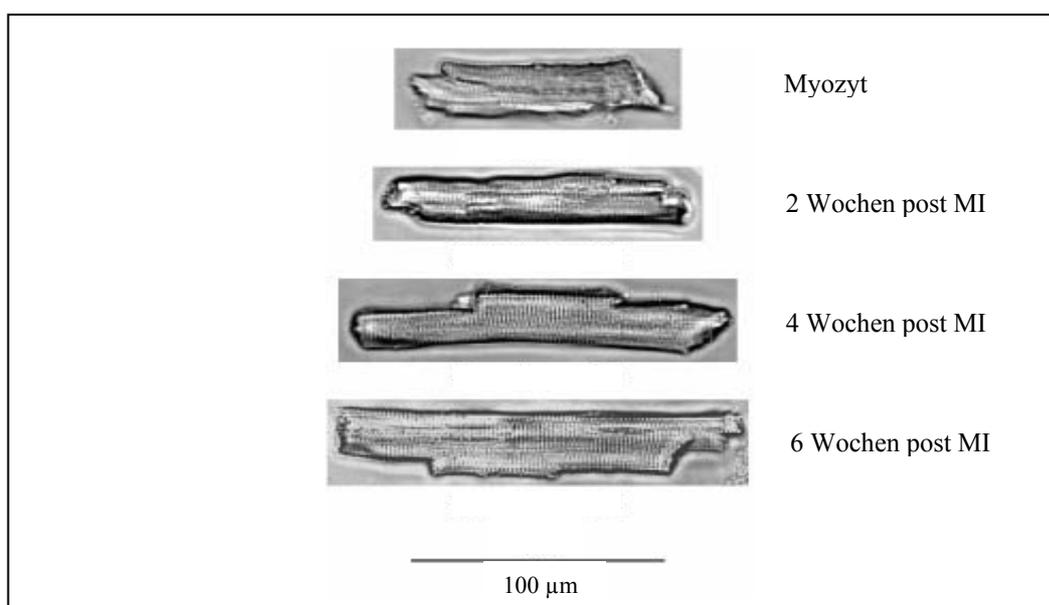


Abbildung 8: Remodeling der Myozyten in einem Infarktmodell an Ratten; 2, 4 und 6 Wochen nach dem Infarkt nehmen die Myozyten v. a. an Länge zu; die Längenzunahme stellt den Hauptanteil der Hypertrophie im Rahmen der Volumenüberladung dar; MI = Myokardinfarkt; (BRAUNWALD, 2004)

Neben der Beeinträchtigung der Myozyten führen die erhöhte Vorlast und die damit verbundene erhöhte diastolische Wandspannung im Zuge der exzentrischen Hypertrophie zu Veränderungen der Extrazellulärmatrix (EZM). Eine erhöhte Konzentration von Mastzellen und Matrix-Metalloproteinasen (MMP), sowie eine verminderte Anzahl von Tissue-Inhibiting-Matrix-Metalloproteinasen (TIMP) bewirken den Verlust der EZM, eine verringerte myokardiale Compliance, myofiber slippage (verminderte Interaktion der Myozyten) und eine reduzierte globale Kontraktilität (Abbildung 9). Die zelluläre Kontraktilität bleibt von diesen Vorgängen unbeeinflusst. MMP degradieren Proteine, während TIMP diese Funktion hemmen. Die Expression und Aktivierung der MMP werden durch Myozytendehnung, Mastzell-Chymasen und lokale, kardiale Chymasen beeinflusst, wobei eine erhöhte Konzentration der Mastzell-Chymase auch zu einer vermehrten Reninfreisetzung beiträgt. Dadurch wird auf lokaler Ebene das RAAS aktiviert, welches zu den oben genannten pathologischen Folgeerscheinungen führt (DILLON, 2004).

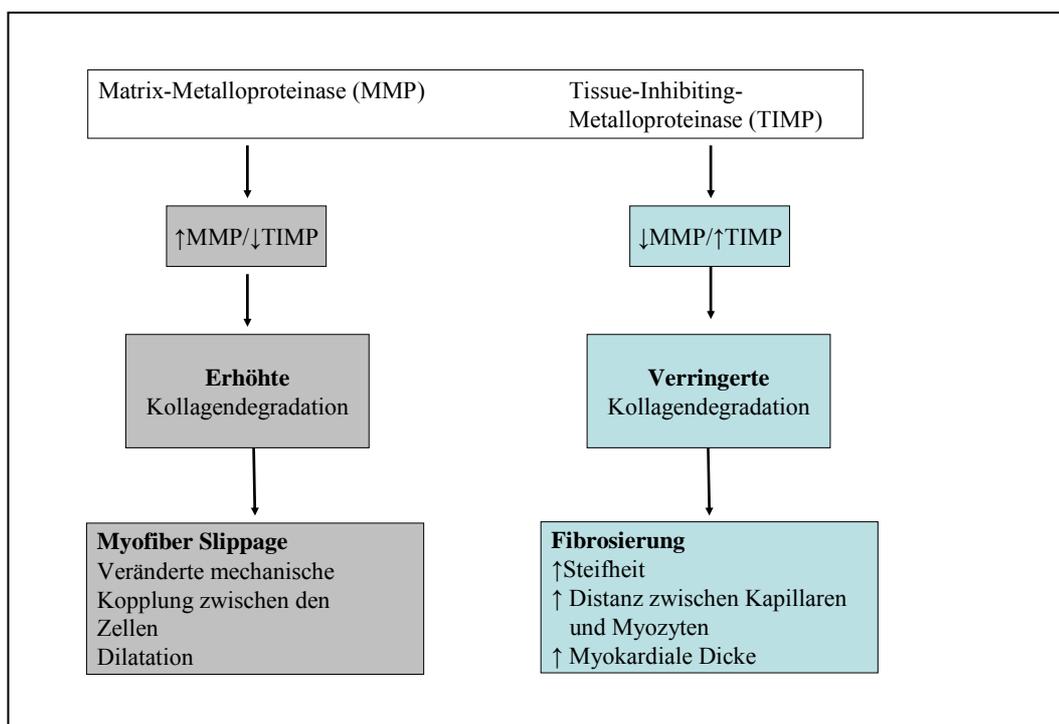


Abbildung 9: Einfluss der Matrix-Metalloproteinasen (MMP) und Tissue-Inhibiting-Metalloproteinasen (TIMP) auf die Extrazellulärmatrix (BRAUNWALD, 2004)

In Folge der Kompensationsmechanismen und der zellulären Veränderungen nehmen die Dimensionen des linken Ventrikels und des linken Vorhofs zu. Das Atrium muss während des progressiven Krankheitsverlaufes das zunehmende Regurgitationsvolumen aufnehmen und somit verhindern, dass es in den Lungengefäßen zur Hypertonie kommt. Steigt der Druck im linken Atrium an, kommt es schließlich zur Kongestion und zum Lungenödem. Der Einfluss des Regurgitationsvolumens auf den linksatrialen Druck und das linksatriale Volumen hängt von der Größe und der Compliance des linken Vorhofs ab (SISSON et al., 1999). Das Regurgitationsvolumen wiederum ist abhängig vom Grad der myxomatösen Klappenveränderungen. In einer Studie wurde gezeigt, dass bei geringgradig betroffenen Hunden zwischen 22 und 41 % des Schlagvolumens in den linken Vorhof zurückflossen, während sich der Anteil im hochgradigen Krankheitsstadium auf über 75 % erhöhte (KITTLESON & BROWN, 2003).

Mehrere Komponenten – Vor- und Nachlast sowie Kontraktilität – bestimmen die Größe der Mitralklappenöffnung (EROA = effective regurgitant orifice area) und somit das Regurgitationsvolumen. Ein verringerter venöser Rückstrom oder ein reduzierter Widerstand in den arteriellen Gefäßen dezimieren das Regurgitationsvolumen. Eine verbesserte Kontraktilität trägt ebenfalls zu diesem Effekt bei (SISSON et al., 1999).

2.3.4. Klinische Präsentation

In vielen Fällen ist ein auskultiertes Herzgeräusch einziger Hinweis auf eine Mitralklappenendokardiose. Dieses ist typischerweise apikal an der linken Brustwand zu hören. Es handelt sich um ein holosystolisches Herzgeräusch unterschiedlicher Intensität (KITTLESON & KIENLE, 1998).

Die Hunde sind i. d. R. symptomfrei und entwickeln erst im dekompenzierten Stadium klinische Anzeichen einer kardialen Erkrankung. Dazu gehören Atemnot und Husten. Letzterer wird einerseits durch das Lungenödem hervorgerufen, andererseits durch den vergrößerten linken Vorhof, welcher auf den linken Stammbronchus drückt. Daneben treten Leistungsschwäche und eventuell Synkopen auf, bedingt durch das verringerte Herzauswurfvolumen (SISSON et al., 1999).

2.3.5. Elektrokardiogramm

Ein Elektrokardiogramm (EKG) kann Hinweise geben auf einen volumenüberladenen linken Vorhof bzw. linken Ventrikel: dies stellt sich mittels einer verbreiterten P-Welle, dem so genannten „P mitrale“, bzw. einer erhöhten R-Zacke (Hypervoltage) dar. Kleine Rassen präsentieren sich zumeist im Sinusrhythmus, während große Rassen zu Arrhythmien wie Vorhofflimmern neigen. Die Herzachse ist zumeist im Referenzbereich (KITTLESON & KIENLE, 1998).

2.3.6. Radiographie

Die Anfertigung eines Röntgenbildes dient der Diagnosestellung des dekompenzierten Stadiums. Typische Veränderungen sind ein vergrößerter Herzschatten, welcher mittels der Vertebral Heart Scale (VHS) gemessen werden kann (BUCHANAN & BUCHELER, 1995), eine nach dorsal deviierte Trachea, gestaute Pulmonalvenen und alveoläre Verschattungen des Lungenfeldes. Während die ersten beiden Kriterien als Anzeichen einer vergrößerten linken Herzhälfte anzusehen sind, deuten letztere auf einen Blutrückstau hin mit konsekutiver Lungenödembildung (SISSON et al., 1999).

2.3.7. Echokardiogramm

Der Herzultraschall liefert die eindeutige Diagnose der Mitralklappenendokardiose. Mittels des Farbdopplers kann ein systolischer, turbulenter Jet über der Mitralklappe dargestellt werden, welcher ins linke Atrium zieht (Abbildung 10). Dieser verläuft normalerweise exzentrisch, d. h. Richtung Vorhofwand. Dagegen findet man bei einer funktionellen, d. h. sekundären Mitralinsuffizienz in Folge eines dilatierten Mitralklappenanulus einen zentralen Strahl; dies tritt z. B. im Rahmen einer Dilatativen Kardiomyopathie (DCM) auf (KITTLESON & KIENLE, 1998).

Die Größe des Jets zeigt eine Abhängigkeit von vielen Einflussfaktoren: Zeitpunkt während der Systole, Größe der Regurgitationsöffnung, Schallebene, Einstellungsmodalitäten des Ultraschallgerätes wie Puls-Repitions-Frequenz (PRF) oder Ultraschallfrequenz, Größe des linken Vorhofs, Jetverlauf sowie Vor- und Nachlast. Daher kann die Jetgröße allenfalls zur semiquantitativen Beurteilung des Schweregrads herangezogen werden (ZOGHBI et al., 2003).

Der CW-Doppler misst zusätzlich die Geschwindigkeit des Jets, allerdings können daraus keine Rückschlüsse auf den Schweregrad der Erkrankung gezogen werden, sondern nur auf die Druckverhältnisse zwischen linkem Vorhof und linker Kammer (BOON, 1998).

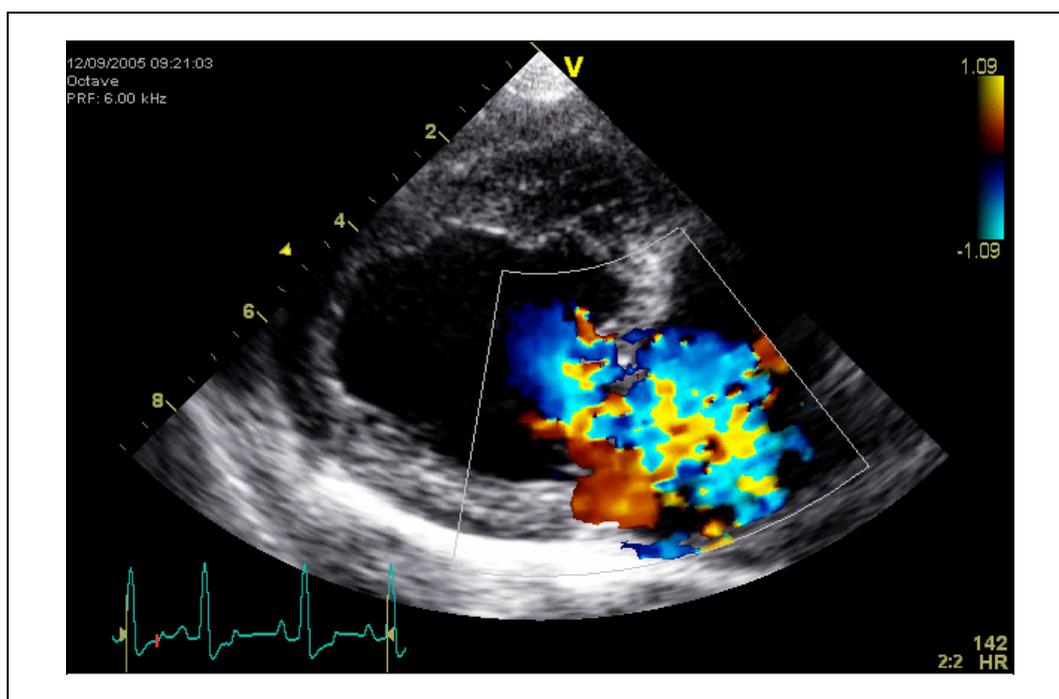


Abbildung 10: Darstellung der Mitralinsuffizienz in der rechts parasternalen Längsachse mittels Farbdoppler; helle Farben deuten auf hohe Geschwindigkeiten hin, welche im Zuge einer turbulenten Strömung auftreten

M-Mode und 2D-Echokardiographie geben in vielen Fällen Anhaltspunkte auf eine Volumenüberladung von linkem Ventrikel und linkem Atrium. Zu den Hinweisen zählen ein vergrößerter enddiastolischer linksventrikulärer Innendurchmesser (LVIDd), Hyperkinetik von Septum und linker freier Wand und ein vergrößertes Verhältnis zwischen linkem Atrium und Aorta. Anzeichen für eine gestörte systolische Funktion des Myokards liefert ein vergrößerter endsystolischer linksventrikulärer Innendurchmesser (LVIDs). YOKUSOGLU und Mitarbeiter zeigten in ihrer Arbeit, dass der linke Ventrikel im Zuge der Volumenüberladung eine zunehmend sphärische Gestalt annimmt (2005). Ein sphärischer Ventrikel dient der optimalen Generierung von Energie, um das Blut in die Aorta pumpen zu können.

Neben den Dimensionen kann die Klappenmorphologie beurteilt werden: noduläre Verdickungen der freien Klappenränder, Klappenprolaps sowie Klappenflail und abgerissene Sehnenfäden sind gängige Erscheinungen im Zuge der Erkrankung. Ein Klappenprolaps stellt sich als vorhofwärts gewölbtes Klappensegel dar (Abbildung 11), während bei einem Flail die Klappe in den Vorhof durchschlägt (Abbildung 12).

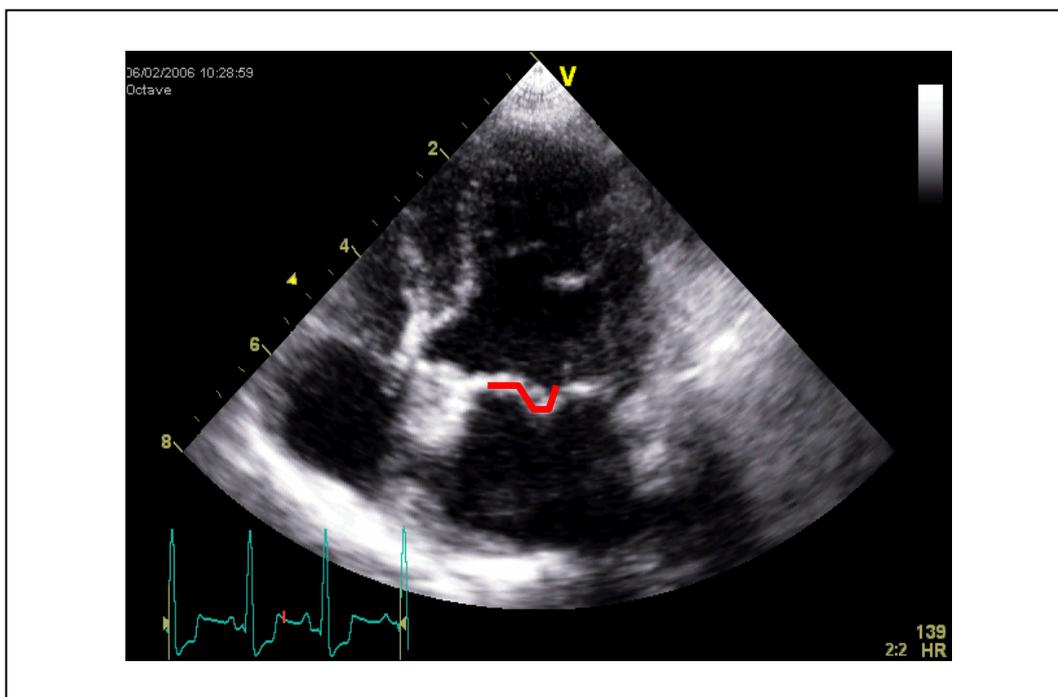


Abbildung 11: Mitralklappenprolaps bei einem Cavalier King Charles mit Mitralklappenendokardiose; die rote Linie zeichnet den Prolaps schematisch nach

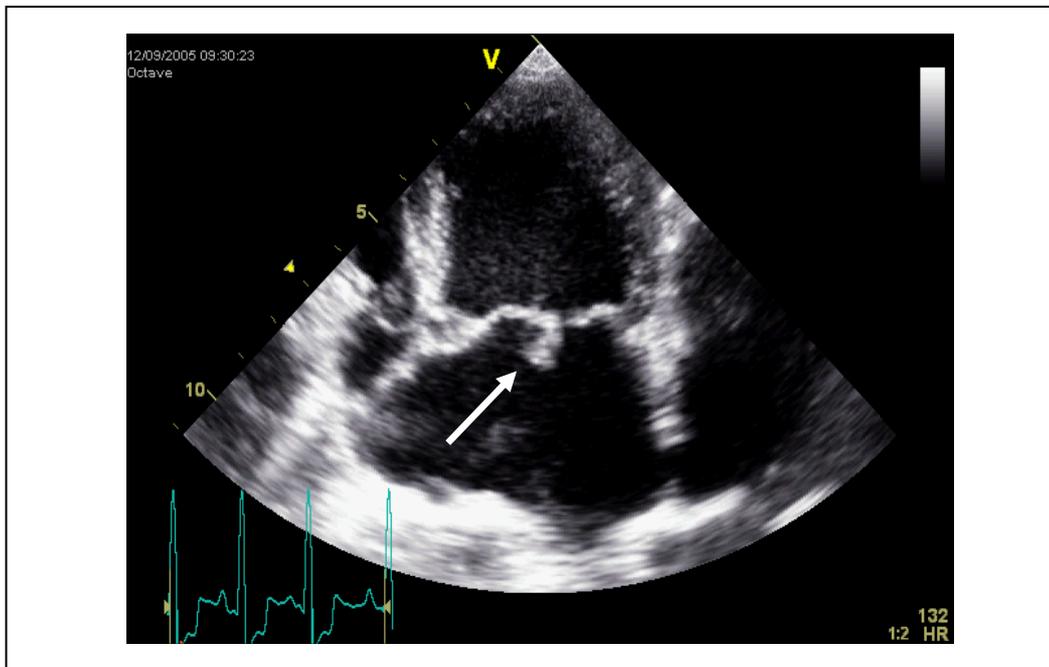


Abbildung 12: Mitralklappenflail bei einem Pudeln mit Mitralklappenendokardiose (weißer Pfeil)

Die Klappenveränderungen treten typischerweise bei kleinen Hunden auf (Abbildung 13). Große Rassen zeigen vergleichsweise milde Veränderungen, auch in fortgeschrittenen Krankheitsstadien (KITTLESON & KIENLE, 1998). In einer Studie am Deutschen Schäferhund betrafen die nodulären Verdickungen i. d. R. lediglich die freien Klappenränder (Abbildung 14). Daraus ergab sich die Vermutung, dass die Verdickung eher als Folgeerscheinung der dauerhaften Schädigung durch die Insuffizienz anzusehen ist, als eine primäre Veränderung der Klappe (BORGARELLI, 2003).

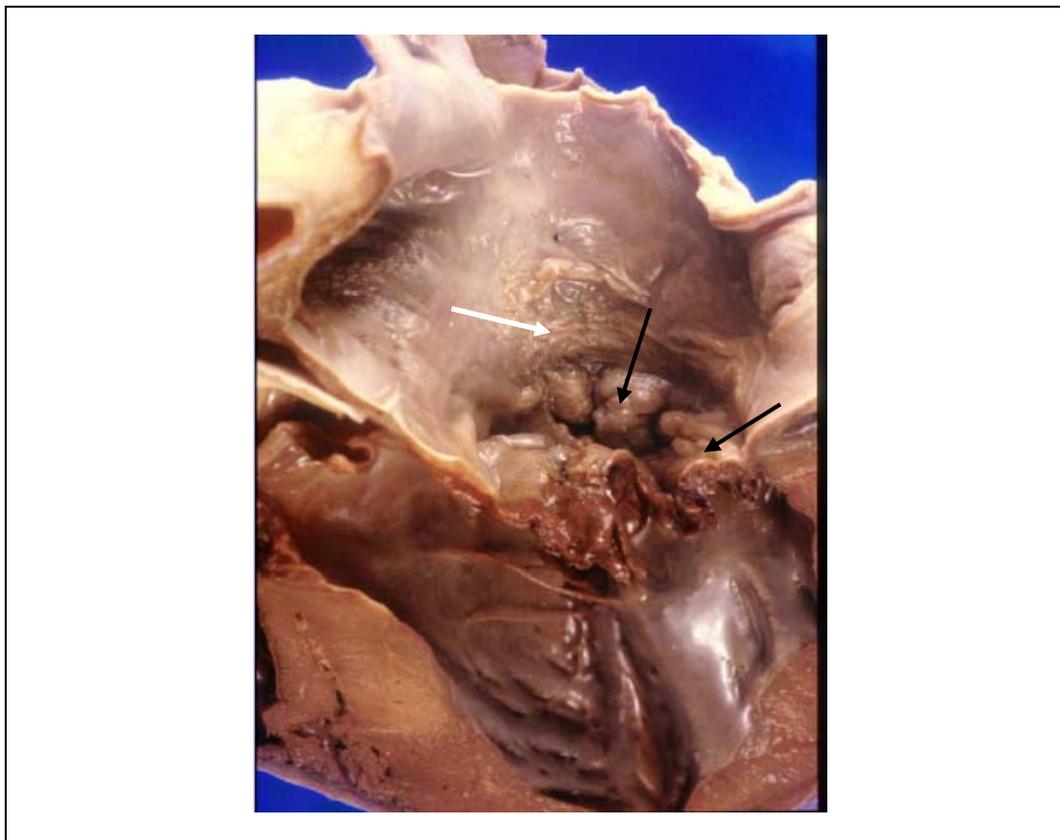


Abbildung 13: Mitralklappe eines Pudels mit Mitralklappenendokardiose; hochgradige, noduläre Klappenverdickungen (schwarze Pfeile) und Jet-Läsionen des Vorhofendothels (weißer Pfeil); BORGARELLI et al., 2004

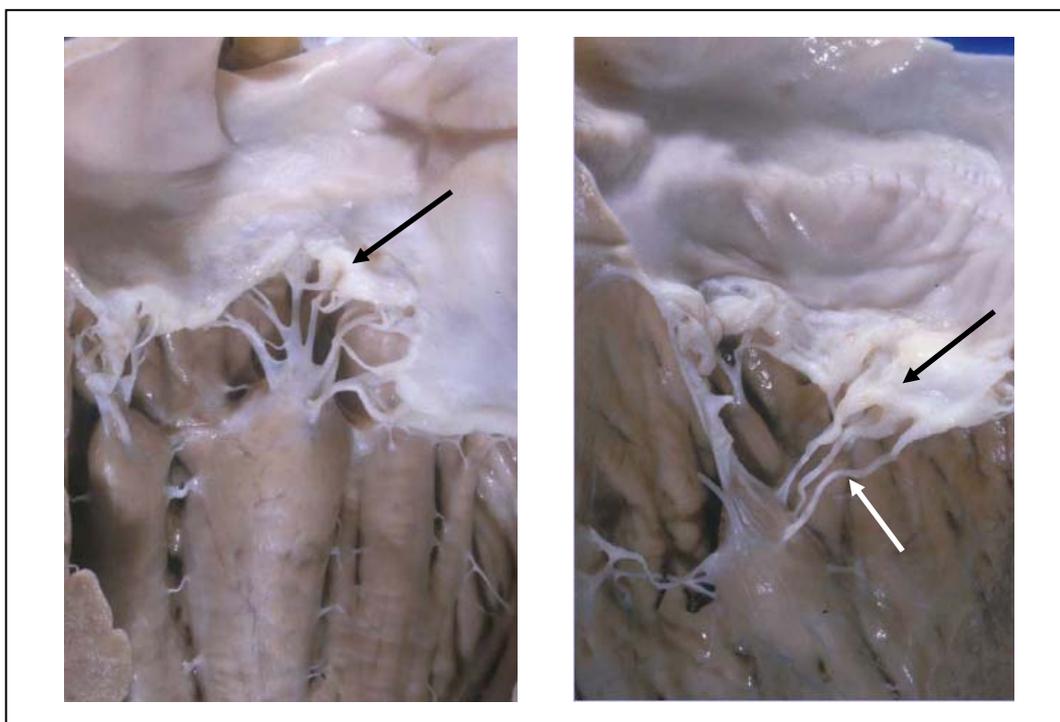


Abbildung 14: Mitralklappe zweier Schäferhunde mit Mitralklappenendokardiose; im linken Bild beschränken sich die Läsionen auf die freien Klappenränder (schwarzer Pfeil), während der Mitralklappenapparat im rechten Bild hochgradige Läsionen aufweist: verlängerte *Chordae tendineae* (weißer Pfeil), verdickte und aufgerollte Klappensegel (schwarzer Pfeil); BORGARELLI. 2003

Die Verkürzungsfraction (FS = fractional shortening) berechnet sich aus der Differenz von LVIDd und LVIDs, bezogen auf den LVIDd und wird in Prozent angegeben. Diese gibt Hinweise über die Kontraktion des Myokards. Bei kleinen Hunden steigt sie typischerweise über den Referenzbereich hinaus an, bei großen Rassen sinkt sie meist (BOON, 1998). Der endsystolische Innendurchmesser liegt während des Krankheitsverlaufs bei kleinen Hunden normalerweise im Referenzbereich und steigt erst im Endstadium darüber hinaus (KITTLESON et al., 1984; KITTLESON & KIENLE, 1998). Indessen steigt der enddiastolische Durchmesser im Rahmen der Volumenüberladung stärker an; daher nimmt die FS zunächst supranormale Werte von i. d. R. über 50 % an. Erst im Endstadium fällt sie auf Werte im Referenzbereich zurück. Dagegen liegt die FS großer Hunde während des Krankheitsverlaufs normalerweise im unteren Referenzbereich (KITTLESON & KIENLE, 1998).

Aus den Innendurchmessern lassen sich mit Hilfe der Teichholz-Formel zudem die endsystolischen bzw. enddiastolischen Volumina berechnen, sowie die Ejektionsfraction. Nachteilig erweisen sich dabei folgende Punkte: zum einen werden Variablen verwendet, welche abhängig sind vom Volumenstatus des Patienten, wodurch hämodynamische Veränderungen zu verfälschten Werten führen können. Zum anderen geht die Berechnung von einem idealen, geometrischen Modell aus, welches natürlicherweise nicht vorkommt (KITTLESON & KIENLE, 1998).

2.3.8. Gestörte systolische und diastolische Funktion

Die Mitralklappenendokardiose geht in vielen Fällen mit einer systolischen und diastolischen Dysfunktion einher. Mehrere Studien lieferten eine Reihe von Hinweisen über mögliche Ursachen der myokardialen, systolischen Dysfunktion. Eine Möglichkeit für die gestörte Pumpfunktion könnte eine verringerte Ca^{2+} -Freisetzung mit konsekutiv gestörter elektromechanischer Kopplung sein. So wurde an humanen Myozyten gezeigt, dass die Applikation von Forskolin, einem Medikament zur Steigerung der cAMP-Konzentration, zu einer Normalisierung der ventrikulären Funktion führte (MULIERI et al., 1993). cAMP dient der Phosphorylierung verschiedener Zellproteine und damit der Freisetzung von Ca^{2+} . Weitere Hinweise einer Dysfunktion auf zellulärer Ebene entdeckten URABE und Mitarbeiter in ihrer experimentellen Studie am Hund: die Ergebnisse ließen auf

eine reduzierte Sarkomerverkürzung und Verkürzungsgeschwindigkeit schließen; d. h. die Dysfunktion betraf primär die Myozyten und korrelierte mit der globalen Funktionsstörung (1992). Zudem konnten in dieser Studie reduzierte Mengen kontraktiler Elemente gemessen werden.

Um den veränderten Anforderungen im Zuge der Volumenüberladung gerecht zu werden und die Aufrechterhaltung des Blutdrucks und der Perfusion zu gewährleisten, muss der Ventrikel hypertrophieren. Allerdings liegen Anhaltspunkte für eine unzureichende Hypertrophie vor. Hypertrophie entsteht in Folge einer erhöhten Proteinsynthese oder einer verminderten Degradation vorhandener kontraktiler Elemente. Ersteres erfolgt im Rahmen einer konzentrischen, letzteres bei exzentrischen Hypertrophien (IMAMURA et al., 1994; MATSUO et al., 1998). Vermutungen bestehen, dass der Ventrikel aufgrund der reduzierten Nachlast weniger Kraft entwickeln muss zur Hinausbeförderung des Blutes, v. a. während der isovolumischen Kontraktion. Somit fehlt der aktive Stimulus für eine entsprechende Proteinsynthese, d. h. für eine adäquate Hypertrophie. Die Hypertrophie ist unabdingbar für die Bewältigung des erhöhten Blutvolumens (URABE et al., 1992). Ist diese nur unzureichend ausgeprägt, kann es kompensatorisch zu einer erhöhten Aktivität des Sympathikus kommen. Allerdings übt die übermäßige Stimulation einen negativen Einfluss auf die kardiale Leistung aus. β -Rezeptoren verlieren ihre Sensitivität und ihre Zahl verringert sich im Laufe des progressiven Krankheitsverlaufs. Zudem wirkt eine erhöhte intrazelluläre Ca^{2+} -Konzentration zytotoxisch (BRISTOW, 1993).

Nicht nur die systolische Funktion ist beeinträchtigt, sondern auch die diastolische. In einer durchgeführten Studie erwiesen sich die Parameter der myokardialen Steifheit als physiologisch. Dagegen nahm die Kammerelastizität supranormale Werte an. Diese Tatsache ist vermutlich auf die reduzierte Wanddicke im Vergleich zum Kammerdurchmesser zurück zu führen. Im Rahmen der exzentrischen Hypertrophie nimmt LVIDd relativ gesehen stärker zu als die Wanddicke. Die gesteigerte Kammerelastizität erlaubt eine sehr schnelle frühdiastolische Füllungsphase und die Anpassung an das erhöhte Volumen. Im Rahmen einer experimentellen Arbeit an Hunden normalisierte sich die Elastizität nach Klappenreparatur (ZILE et al., 1993). Dies führte zu der Schlussfolgerung, dass die Mitralklappenendokardiose im Herzversagen mit einer reduzierten systolischen Funktion bei supranormaler diastolischer Leistung einhergeht.

Nachteilig wirkt sich eine normale diastolische Funktion aus (CARABELLO, 1998).

2.3.9. Einteilung in die Schweregrade

Die Einteilung der Mitralklappenendokardiose in die Schweregrade gering-, mittel- und hochgradig gestaltet sich in der Tiermedizin als schwierig, da es keinen definitiven Konsens gibt. Selbst der Humanmedizin fehlt ein absolutes Kriterium, welches über die Zuordnung entscheidet; daher wird ein Vorgehen empfohlen, im Zuge dessen mehrere Parameter in die Beurteilung mit einfließen (ZOGHBI et al., 2003). Die Einstufung ist bedeutsam für die Prognose und Therapieplanung. So war in einer Studie die präoperative linksventrikuläre Ejektionsfraktion von entscheidender Wichtigkeit für die postoperative Überlebensrate (ENRIQUEZ-SARANO et al., 1994b). Trotz erfolgreicher chirurgischer Intervention können in der postoperativen Phase unerwartete systolische Dysfunktionen auftreten. Dies ist ein weiteres Indiz dafür, dass die Ventrikelgröße und Auswurffraktion nur bedingt geeignet sind für die frühzeitige Diagnose von Myokardschäden (THOMSON & ENRIQUEZ-SARANO, 2001).

In der Humanmedizin bedient man sich so genannter Scoringsysteme, welche verschiedene Faktoren in die Schweregradbeurteilung mit einbeziehen (BUCK et al., 2006). Neben der klinischen Präsentation gehören dazu die Jet-Größe, Jet-Breite, Klappenmorphologie und Vorhofgröße. Die Größe des Regurgitationsstroms kann quantitativ mittels der „proximal isovelocity surface area“ (PISA), „effective regurgitant orifice area“ (EROA) oder Vena contracta berechnet werden (CARABELLO, 1998).

Die Tiermedizin steht vor ähnlichen Problemen. Der Einsatz der PISA-Methode war bislang eingeschränkt, da die Methode mit mehreren praktischen und technischen Einschränkungen verbunden ist (KITTLESON & BROWN, 2003). Die Einteilung erfolgt vorwiegend anhand der subjektiven Beurteilung des jeweiligen Untersuchers und steht in Abhängigkeit mit dem Grad der klinischen Erfahrung.

2.3.10. Unterschiede zwischen kleinen und großen Hunderassen

Kleine und große Hunderassen weisen im Rahmen der Mitralklappenendokardiose eine Reihe von Unterschieden auf. Beim Menschen stellen degenerative Klappenveränderungen die häufigste Ursache für eine Mitralklappeninsuffizienz dar (LEVY & SAVAGE, 1987). Diese myxomatösen Umbauvorgänge spiegeln sich primär in einem Mitralklappenprolaps wieder. Für große Hunde trifft diese Tatsache nicht zu, während bei kleinen Rassen in den meisten Fällen ein Mitralklappenprolaps in Verbindung mit myxomatösen degenerativen Veränderungen vorliegt. Die Klappenveränderungen sind bei letzteren viel ausgeprägter. Bei großen Rassen beschränken sich die Läsionen meist auf die Berührungsflächen der Klappensegel (BORGARELLI, 2004).

Myokardschäden sind bei kleinen Hunderassen ungewöhnlich. Wenn sie auftreten, handelt es sich normalerweise um Patienten im Endstadium oder es liegen zusätzliche erschwerende Faktoren vor wie intramurale Myokardinfarkte (KITTLESON & KIENLE, 1998). Bei großen Hunden scheinen Myokardschäden vergleichsweise häufiger und frühzeitiger aufzutreten (DE MADRON, 1992; 1998; KITTLESON & KIENLE, 1998). In mehreren experimentellen Studien, welche an Hunden über 20 kg durchgeführt wurden, zeigten die mitralinsuffizienten Versuchstiere verminderte Werte der Kontraktilität (NAGATSU et al., 1994; TSUTSUI et al., 1994). Systolische Dysfunktionen im kompensierten Krankheitsstadium treten ebenfalls bei Menschen mit Mitralklappenendokardiose auf (ECKBERG et al., 1973; SCHULER et al., 1979; BOROW et al., 1980; CARABELLO et al., 1981). BORGARELLI und Mitarbeiter erhielten bei Deutschen Schäferhunden mit Mitralklappenendokardiose niedrigere Werte für die FS sowie höhere endsystolische Volumina im Vergleich zu kleinen Hunderassen (2004). Dies führte zu der Schlussfolgerung, dass die systolische Funktion bei erstgenannten reduziert war. Die veränderten Werte lagen bei vielen Tieren in Abwesenheit klinischer Symptome vor, d. h. im kompensierten Stadium. In einer weiteren Arbeit von BORGARELLI konnten nicht nur für den Deutschen Schäferhund Unterschiede gemessen werden (2003): andere große Hunderassen zeigten ebenfalls geringere Werte für die FS und höhere endsystolische Volumina auf als kleine Hunde. Dagegen unterschieden sich die enddiastolischen Volumina nicht; d. h. kleine als auch große Rassen waren gleichermaßen von der Volumenüberladung betroffen. Der Vergleich gesunder und mitralinsuffizienter

Hunde ließ bei letzteren höhere Werte der FS und der enddiastolischen Volumina erkennen, sowie erhöhte endsystolische Werte. Dies traf sowohl für große als auch für kleine Hunde zu. Diese Tatsache wurde als Hinweis einer milden, systolischen Dysfunktion bei kleinen Hunden gewertet (BORGARELLI, 2003). Der Anstieg der endsystolischen Volumina fiel bei leichtgewichtigen Hunden vergleichsweise geringer aus als bei großen. Die Studie zeigte weiterhin, dass große Hunde ein erhöhtes Risiko verringerter FS und erhöhter endsystolischer Volumina aufweisen. Bei all diesen Beobachtungen muss bedacht werden, dass die Einteilung der erkrankten Patienten mit Hilfe der ISACHC-Klassifizierung erfolgte. Dabei werden klinische Symptome beurteilt und nicht echokardiographische Veränderungen.

In Folge der Mitralklappenendokardiose treten bei großen Hunden häufig Herzrhythmusstörungen wie z. B. Vorhofflimmern auf. Veröffentlichungen nennen Prävalenzen von bis zu 50 % (DE MADRON, 1992). Auch BORGARELLI und Mitarbeiter konnten in ihrer Arbeit an Hunden mit Mitralklappenendokardiose ein erhöhtes Risiko für Vorhofflimmern bei Tieren über 20 kg Körpergewicht im Vergleich zu kleinen Hunden belegen (2004). Bei leichtgewichtigen Tieren sind Arrhythmien selten und sprechen im Falle eines Vorliegens für einen Patienten im Endstadium und eine schlechte Prognose. Das vermehrte Auftreten und erhöhte Risiko bei größeren Tieren erklärt sich aus der Ätiologie des Vorhofflimmerns. Zur Entstehung ektopter Foci müssen die atriale Oberfläche und Masse eine bestimmte Mindestgröße erlangen, um gestörte elektrophysiologische Eigenschaften herbei zu führen. Dies ist bei größeren Hunden, bei denen das Herz per se größeren Ausmaßes ist, eher der Fall (GUGLIELMINI et al., 2000). Schnelle Herzfrequenzen im Zuge des Vorhofflimmerns bewirken zum einen, dass sich der Vorhof während der Diastole nicht vollständig leeren kann, was wiederum zu einem erhöhten intravasalen Druck in den Lungengefäßen, sprich zur pulmonalen Hypertension führt. Zudem kann es in Folge einer länger andauernden Tachykardie zu einer so genannten „Tachykardie-induzierten Kardiomyopathie“, d. h. zu Myokardschäden kommen. Allerdings konnte BORGARELLI zeigen, dass das Auftreten von Vorhofflimmern nicht mit der verringerten Verkürzungsfraction und dem erhöhten endsystolischen Volumen in Verbindung steht, d. h. mit den Parametern, welche bei großen Rassen typischerweise verändert sind (2003).

2.3.11. Therapie

Eine eindeutige Therapieempfehlung ist zurzeit nicht vorhanden. Der frühzeitige Therapie mit ACE-Hemmern, d. h. im kompensierten Stadium, ist nicht indiziert, da Studien gezeigt haben, dass sie zu keiner Verlängerung der Zeitspanne bis zum Eintreten der klinischen Symptome führt (ATKINS, 2002; KVART et al., 2002). Sobald die Tiere ins dekompenzierte Stadium übergehen, ist der Einsatz von Furosemid zur Behandlung des Lungenödems erforderlich. Der zusätzliche Einsatz von ACE-Hemmern macht bei Patienten im Herzversagen aus pathophysiologischer Sicht Sinn: durch die verstärkte Diurese mittels Furosemid kommt es wiederum zu einer gesteigerten Aktivität des RAAS, was der Diurese entgegenwirkt. ACE-Hemmer können diesem Mechanismus entgegensteuern. Es erfolgten Studien über die Wirkung der ACE-Hemmer an Hunden mit Mitralklappenendokardiose im Herzversagen. Der Einsatz von ACE-Hemmern führte in der COVE- und der IMPROVE-Studie zu einer verbesserten Lebensqualität und in der LIVE-Studie zu längeren Überlebenszeiten im Vergleich zu Hunden, welche Placebo erhielten (COVE, 1995; IMPROVE, 1995; ETTINGER et al., 1998).

Im dekompenzierten Stadium der Erkrankung ist zusätzlich zum Furosemid der Einsatz von Pimobendan, einem Phosphodiesterase-Hemmer, vorteilhaft. In der VetSCOPE-Studie konnte gezeigt werden, dass sich Pimobendan im Vergleich zu dem ACE-Hemmer Benazepril durch eine längere Überlebenszeit auszeichnete, sowie durch ein verbessertes klinisches Bild der Patienten (LOMBARD et al., 2006). Darüber hinaus konnten signifikante Unterschiede im Hinblick auf echokardiographische Parameter wie LVIDd, LVIDs und LA/Ao erkannt werden. Vergleichsstudien mit Pimobendan und der Kombination von Pimobendan und ACE-Hemmern im dekompenzierten Stadium liegen bislang nicht vor. Ebenso wenig ist bekannt, wie sich Pimobendan im kompensierten Stadium auswirkt.

Wenn die Wirkung von Furosemid im Herzversagen nicht ausreicht, kann zusätzlich der Einsatz von Hydralazin erwogen werden, einem potenten arteriellen Vasodilatator (KITTLESON & KIENLE, 1998). Die gleiche Wirkung zeigt auch Amlodipin, ein vasoselektiver Ca^{2+} -Kanal-Blocker. OYAMA und Mitarbeiter konnten zeigen, dass der Einsatz von Amlodipin zu einem verringerten Regurgitationsvolumen im Rahmen der Mitralklappenendokardiose führte (2003).

3. Gewebedoppler

Die bisherige, nicht invasive Quantifizierung der Herzmuskelfunktion beherbergt viele Limitationen und ist größtenteils nur subjektiv möglich. Der Gewebedoppler (Tissue Doppler Imaging, TDI) stellt eine neue Methode zur objektiven, quantitativen Bestimmung der Myokardbewegung und kardialer Strukturen dar. Er basiert auf der gleichen Methode wie der Blutflussdoppler, wobei veränderte Filtereinstellungen die Erfassung der Tissue Velocity (Herzmuskelgeschwindigkeit) ermöglichen. Der Herzmuskel bewegt sich mit einer langsameren Geschwindigkeit und höheren Amplitude im Vergleich zum Blut. Sowohl Spektral- als auch Farbdopplermodalitäten können angewendet werden (GARCIA et al., 1998).

Aus der Tissue Velocity leiten sich zudem neue Parameter ab: Strain (Verformung) und Strain Rate (Verformungsrate). Während die Geschwindigkeit durch die globale Myokardbewegung sowie Rotation und Kontraktion benachbarter Segmente beeinflusst wird, überkommen die Verformungsparameter diese Einschränkungen (SUTHERLAND et al., 2004b).

In den folgenden Kapiteln soll ein Überblick über die Prinzipien des Gewebedopplers geliefert werden.

3.1. Koordinatensystem

Jeder Punkt in einem dreidimensionalen Raum kann mit Hilfe eines Koordinatensystems mit drei Vektoren beschrieben werden. Da sich das Herz in drei Dimensionen kontrahiert und relaxiert, kann auch dessen Bewegung mittels Vektoren erfasst werden. Anstelle eines Kartesischen Koordinatensystems wird in der Echokardiographie ein lokales geschaffen, welches dem Herzen angepasst ist und die Bewegungserfassung ermöglicht (D'HOOGHE et al., 2000b). Die drei Achsen des Koordinatensystems werden folgendermaßen bezeichnet: radial, longitudinal und zirkumferenziell. Die radiale Komponente verläuft senkrecht zum Epikard, die longitudinale senkrecht zur radialen Achse und tangential zum Epikard und die zirkumferenzielle senkrecht zu den beiden anderen Achsen (Abbildung 15). Die Vektorspitze der longitudinalen Achse zeigt von der Herzspitze in Richtung Herzbasis. In Bezug auf den Schallkopf ergeben sich folgende Bezeichnungen: die axiale Achse entspricht der longitudinalen und

verläuft entlang des Schallstrahls; die laterale verläuft senkrecht dazu und ersetzt den radialen Anteil und die Höhenachse beschreibt die senkrechte Bewegung zum zweidimensionalen Ultraschallbild (D'HOOGHE et al., 2000b).

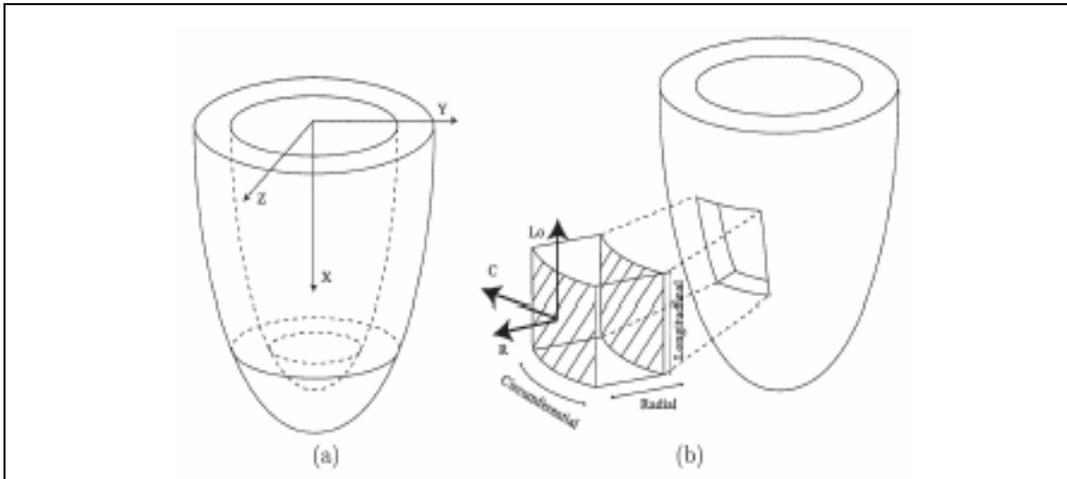


Abbildung 15: sowohl ein globales, kartesisches Koordinatensystem (a) als auch ein lokales Herzkoordinatensystem (b) kann am Herzen definiert werden; L_0 = longitudinale Achse, R = radiale Achse; C = zirkumferentielle Achse ((D'HOOGHE et al., 2000b))

3.2. Dopplerverfahren

Das Dopplerprinzip fundiert auf der physikalischen Tatsache, dass Schallwellen ihre Frequenz ändern, wenn sie von einem bewegten Objekt reflektiert werden. Das Phänomen ist nach dem Physiker Christian Doppler (1803 – 1853) benannt, welcher dieses im Jahre 1842 erstmals anhand der Farben von Sternen erkannte.

Bewegungen zur Schallquelle hin führen zur Frequenzerhöhung und sind definitionsgemäß positiv. Bewegungen weg davon sind negativ und gehen mit einer Reduktion der Frequenz einher. Die Differenz zwischen gesendeter und reflektierter Frequenz ist der so genannte „Dopplershift“. Diese liegt im hörbaren Bereich zwischen null und 16 KHz (POULSEN NAUTRUP & TOBIAS, 1998). Der Dopplershift kann zur Berechnung der Objektgeschwindigkeit herangezogen werden (SUTHERLAND et al., 2004a). Da in die Berechnungsformel u. a. der Kosinus des Winkels zwischen gesendeter und reflektierter Welle eingeht, können die höchsten Geschwindigkeiten dann gemessen werden, wenn die Schallwellen parallel zueinander verlaufen. Im Falle von senkrecht zu einander gerichteten Schallstrahlen, ist die Geschwindigkeit gleich Null. Die gemessenen Geschwindigkeiten können in Kurvenform oder farbcodiert dargestellt werden (SUTHERLAND et al., 2004a).

3.2.1. Spektraldoppler

Der Spektraldoppler umfasst zwei Varianten zur Bestimmung von Geschwindigkeiten: den kontinuierlichen (CW-Doppler = Continuous Wave Doppler) und den gepulsten (PW-Doppler = Pulsed Wave Doppler) Doppler.

Die Datenverarbeitung des Spektraldopplers geschieht mit der rechenaufwändigen Fast Fourier Transformation (SUTHERLAND et al., 2004a).

Der CW-Doppler ermöglicht die Messung von Geschwindigkeiten entlang des gesamten Schallstrahls. Dabei werden kontinuierlich Ultraschallwellen ausgesendet und empfangen (POULSEN NAUTRUP & TOBIAS, 1998). Das entstehende Spektrogramm zeigt die Verteilung der Dopplerfrequenzen als Funktion der Zeit und repräsentiert unterschiedliche Geschwindigkeiten zum gleichen Zeitpunkt. Der CW-Doppler kann somit hohe Geschwindigkeiten messen, allerdings ohne eine räumliche Differenzierung (BOON, 1998).

Beim PW-Doppler hingegen wird eine Messzelle ins 2D-Bild gelegt, d. h. die gemessene Geschwindigkeit entstammt diesem einen Punkt. Dafür wird pro ausgesendete Schallwelle ein reflektiertes Signal zu einer bestimmten Zeit ausgewertet. Die Rate der ausgesendeten Signale entspricht der Puls-Repitions-Frequenz (PRF). Je höher die PRF ist, umso kürzer ist die Zeitspanne, in welcher reflektierte Wellen empfangen werden können. Die Geschwindigkeit des bewegten Objektes ergibt sich aus der zurückgelegten Strecke im Gewebe, der ausgesendeten Schallfrequenz und der Ausbreitungsgeschwindigkeit von Schallwellen im Gewebe (SUTHERLAND et al., 2004a).

Der PW-Doppler kann neben der Blutflussbestimmung auch zur Bewegungserkennung des Myokards eingesetzt werden. Dafür wird eine Messzelle ins Myokard gelegt (ROI = Region of Interest). Vorteil dieser Methode ist die hervorragende zeitliche Auflösung, die die Erkennung der isovolumischen Phasen des Herzzyklus erlaubt (TRAMBALIOLO et al., 2001). Die Darstellung der Messwerte erfolgt dabei in Echtzeit. Nachteile dieses Verfahrens sind einerseits die Erfassung lediglich eines Myokardbereiches sowie andererseits die der Dopplermethode allgemein zugrunde liegenden Fehlerquellen. Zudem kann nur die Tissue Velocity bestimmt werden; Strain und Strain Rate werden auf diese Weise nicht berechnet (TRAMBALIOLO et al., 2001).

KUKULSKI und Mitarbeiter zeigten in einer Studie, dass die mittels PW-Doppler gemessenen Geschwindigkeiten deutlich höher waren als die mittels Farbdoppler bestimmten (2000b). Diese Tatsache konnte auch veterinärmedizinisch untermauert wurde (KILLICH et al., 2005; WESS et al., 2006b). Der Unterschied liegt in der Datenverwertung: der PW-Doppler misst Maximalgeschwindigkeiten, während der Farbgewebedoppler Mittelwerte berechnet (HATLE & SUTHERLAND, 2000). Dabei liegen die gemittelten Werte ca. 15 – 20 % unterhalb der Maximalwerte (KUKULSKI et al., 2000a).

3.2.2. Farbdoppler

Mit Hilfe des Farbdopplers werden die Geschwindigkeitsinformationen in Farbdaten umgewandelt. Standardmäßig wird der Farbdoppler zur Darstellung des Blutflusses eingesetzt. Dabei werden Turbulenzen aufgrund von eingeeengten oder insuffizienten Klappen erfasst. Je heller dabei die Farben, umso höher sind die Geschwindigkeiten (BOON, 1998).

Daneben können mittels Farbdoppler Geschwindigkeitsinformationen für das Myokard erlangt werden; dies ist für das gesamte 2D-Bild gleichzeitig möglich. Aufgrund der immensen Rechenleistung bedient sich der Farbdoppler im Gegensatz zum Spektraldoppler der Auto-Korrelationsmethode, welche auf der Phasenverschiebung der sinusoidalen Schallwelle beruht. Aufgrund der Phasenverschiebung können Rückschlüsse auf die Geschwindigkeiten gezogen werden (BOON, 1998; FLACHSKAMPF, 2002). Da der Farbdoppler analog dem gepulsten Doppler funktioniert, kann er nur langsame Geschwindigkeiten exakt erkennen und zudem unterliegt er dem Problem des Aliasing. Definitionsgemäß werden Geschwindigkeiten auf den Schallkopf zu mit rot kodiert, Geschwindigkeiten vom Schallkopf weg mit blau. Hellere Farben sind mit höheren Geschwindigkeiten assoziiert (TRAMBALIOLO et al., 2001).

3.2.3. Gewebedoppler

Zur Darstellung der Myokardbewegung existieren zwei Varianten des Farbdopplers: zum einen der Farb-M-Mode, zum anderen der 2D-Gewebefarbdoppler. Erstgenannter stellt eine Kombination aus konventionellem M-Mode und Farbgewebedoppler dar. Dabei wird die Myokardbewegung entlang

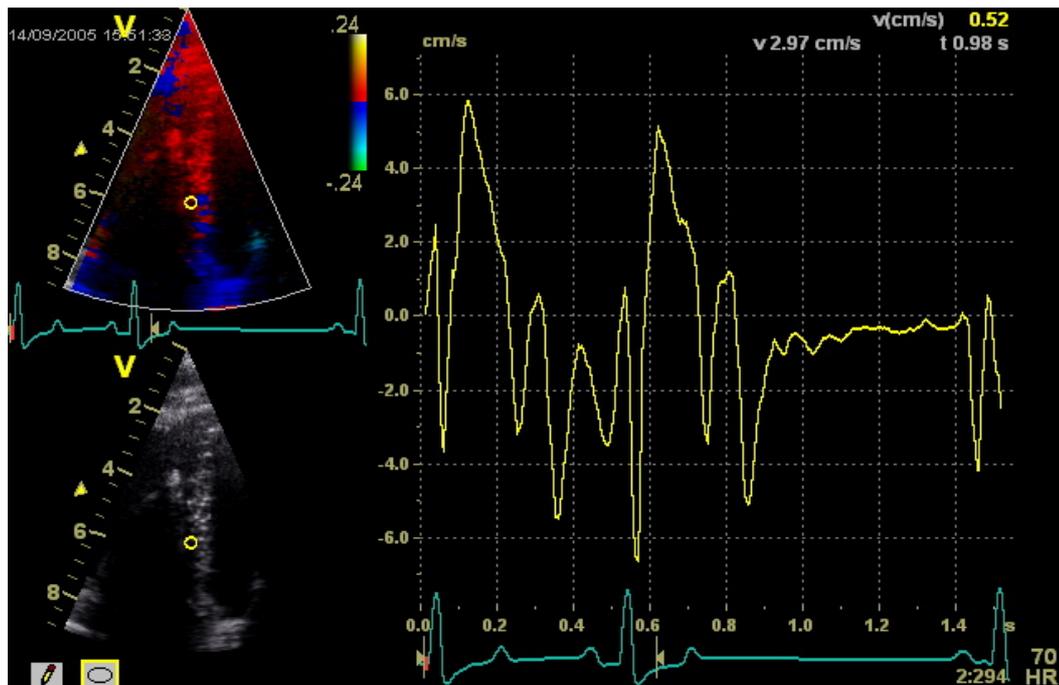


Abbildung 17: Tissue-Velocity-Kurve mittels Farbgewebedoppler (Software Q-Analyse, GE Medical Systems, Horten, Norway)

3.2.4. Nyquist Limit und Aliasing

Der PW- und der Farbdoppler können Geschwindigkeiten nur bis zu einem bestimmten Wert messen, da sie abhängig sind von der PRF. Diese ist aufgrund physikalischer Gesetzmäßigkeiten limitiert. Die maximale PRF errechnet sich aus der Eindringtiefe und der Ausbreitungsgeschwindigkeit der Schallwellen. Die maximal zu messende Geschwindigkeit wird durch die Entfernung der Messzelle und die gesendete Schallfrequenz bestimmt und ist überschritten, wenn die PRF kleiner der zweifachen Dopplershift ist. Das Nyquist Limit entspricht definitionsgemäß der halben PRF. Anders ausgedrückt: der Dopplershift muss mindestens mit der doppelten Frequenz abgetastet werden, damit die Auswertung fehlerfrei erfolgt (BOON, 1998).

Um die Richtung und Geschwindigkeit des bewegten Objektes zu erfassen, müssen im Rahmen der Auto-Korrelationsmethode zwei Messungen im Abstand einer Viertel Wellenlänge durchgeführt werden. Ist die Phasenverschiebung zwischen den zwei Messungen größer als eine halbe Wellenlänge, so kann das Dopplersystem nicht mehr unterscheiden, ob es sich um eine niedrige oder hohe Geschwindigkeit handelt. Dieses Phänomen wird als Aliasing bezeichnet (SUTHERLAND et al., 2004a).

3.3. Definition von Tissue Velocity, Strain und Strain Rate

Tissue Velocity, Strain und Strain Rate sind Parameter, welche im Rahmen des TDI gewonnen werden. Abbildung 18 zeigt die gegenseitige Abhängigkeit der Parameter. Die entsprechenden physikalischen Grundlagen dieser Parameter sollen hier erläutert werden.

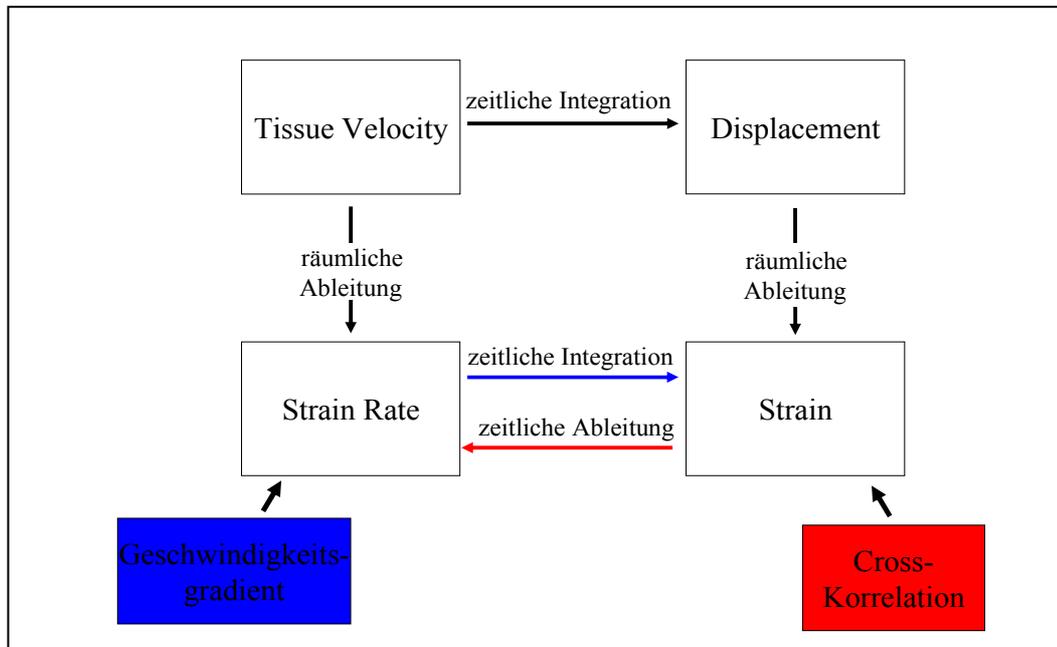


Abbildung 18: gegenseitige Abhängigkeit von Tissue Velocity, Displacement, Strain und Strain Rate; der Geschwindigkeitsgradient berechnet zunächst die Strain Rate, während die Cross-Korrelations-Methode erst die Strain bestimmt (D'HOOGHE et al., 2000b; SUTHERLAND et al., 2004a)

3.3.1. Gewebegeschwindigkeit (Tissue Velocity)

Die Tissue Velocity ist die Geschwindigkeit $v(t)$, mit der sich der Herzmuskel im Verlauf des Herzzyklus bewegt. Sie ist definiert als Ortsänderung Δx /Zeiteinheit Δt und wird in cm/s ausgedrückt:

$$v(t) = \frac{\Delta x}{\Delta t}$$

Formel 1

Wird die Zeit in infinitesimal kleine Abschnitte unterteilt, so ergibt sich die Geschwindigkeit als Funktion der Zeit. Die TVI-Kurve kann direkt aus den Dopplerdaten erstellt werden. Definitionsgemäß sind Geschwindigkeiten, welche auf den Schallkopf zu gemessen werden positiv und Geschwindigkeiten, die sich vom Schallkopf entfernen, negativ.

Mittels zeitlicher Integration errechnet sich aus der Tissue Velocity ein weiterer Parameter, das Displacement. Dieser beschreibt die zurückgelegte Strecke des Myokards.

3.3.2. Verformung (Strain)

Der Begriff „Strain“ wurde im Zusammenhang mit dem Herzen erstmals von MIRSKY und PARMLEY beschrieben (1973). Die Strain gibt die Verformung eines Objektes an, bezogen auf die Ausgangsform. Ein eindimensionales Objekt kann sich nur verlängern oder verkürzen. Die relative Längenänderung beschreibt die Strain. Eine Verlängerung bzw. Dehnung wird durch eine positive, eine Verkürzung bzw. Kompression durch eine negative Strain ausgedrückt.

Mathematisch kann die Strain ε durch folgende Formel ausgedrückt werden (D'HOOGHE et al., 2000b; PISLARU et al., 2002; SUN et al., 2004; SUTHERLAND et al., 2004b):

$$\varepsilon = \frac{L_1 - L_0}{L_0}$$

Formel 2

Dabei gibt L_0 die Ausgangslänge an, L_1 die Länge nach der Deformation. Da es sich um eine relative Längenänderung handelt, wird diese in Prozent angegeben. Nimmt man infinitesimal kleine Längenänderungen als Grundlage, so kann die Verformung als Funktion der Zeit bestimmt werden. Dies erfolgt rechnerisch mittels der Formel (HEIMDAL et al., 1998; D'HOOGHE et al., 2000b; PISLARU et al., 2002):

$$\varepsilon(t) = \frac{L(t) - L(t_0)}{L(t_0)}$$

Formel 3

Mit Hilfe dieser Gleichung wird die Länge L zum Zeitpunkt t in Bezug auf die Ausgangslänge $L(t_0)$ bestimmt und wird als so genannte Lagrangian Strain bezeichnet. Bezieht sich die Messung $L(t + dt)$ dagegen auf die Länge zum Zeitpunkt der vorherigen Messung $L(t)$, ermittelt man die Natural oder Eulerian Strain ε_N welche mittels Integration als Funktion angeführt werden kann (D'HOOGHE et al., 2000b; PISLARU et al., 2002).

$$d\varepsilon_N(t) = \frac{L(t+dt) - L(t)}{L(t)}$$

$$\varepsilon_N(t) = \int_{t_0}^t d\varepsilon_N(t)$$

$$\varepsilon_N = \frac{L_1 - L}{L}$$

Formel 4

Die Lagrangian und die Natural Strain können ineinander umgerechnet werden, da sie mittels des natürlichen Logarithmus miteinander in Beziehung stehen (D'HOOGHE et al., 2000b; SUTHERLAND et al., 2004b). Lagrangian und Natural Strain differieren kaum bei niedrigen Strain-Werten. Je größer jedoch die Verformungswerte werden, umso mehr unterscheiden sich die Ergebnisse. Dies trifft v. a. auf die kardiale Anwendung der beiden Strain-Modalitäten zu, da es hier während Systole und Diastole zu starken Verformungen kommt. Deshalb muss immer bekannt sein, welche der beiden Strain – Lagrangian oder Eulerian – berechnet wurde. In der Echokardiographie wird wie in der Magnetresonanztomographie die Lagrangian Strain gemessen. Eine weitere Möglichkeit der Berechnung der Strain ergibt sich aus der mathematischen Integration der Strain Rate über der Zeit (SUTHERLAND et al., 2004a).

Die bisherige Annahme, dass die Verformung nur in einer Richtung erfolgt, kann am Herzen nicht angewendet werden. Zur vollständigen Beschreibung im dreidimensionalen Raum müssen drei „Normal Strain“ und sechs „Shear Strain“ Komponenten berücksichtigt werden (D'HOOGHE et al., 2000b). Da das Myokard nicht komprimierbar ist, zieht die Kompression in einer Richtung eine ausgleichende Bewegung in einer anderen nach sich. So verkürzt sich der Herzmuskel während der Systole in der longitudinalen und zirkumferenziellen Richtung, während gleichzeitig eine radiale Verdickung erfolgt.

Zur Vereinfachung wird in der Kardiologie v. a. die longitudinale Verformung des Herzmuskels beurteilt. Diese steht stellvertretend für alle drei Dimensionen und stellt einen sensitiven Marker für die Früherkennung von myokardialen Dysfunktionen dar, da die longitudinalen Fasern, welche subendo- und subepikardial verlaufen, primär betroffen sind von den Veränderungen im Rahmen von Hypertrophie und Ischämie (NIKITIN & WITTE, 2004).

3.3.3. Verformungsrate (Strain Rate)

Die Strain Rate errechnet sich aus der mathematischen Ableitung der Strain ε über der Zeit und kann sowohl aus der Lagrangian als auch der Natural Strain berechnet werden. Sie gibt an, mit welcher Geschwindigkeit die Verformung erfolgt und erhält die Einheit s^{-1} (D'HOOGHE et al., 2000b). Anders ausgedrückt: die Strain Rate SR entspricht der Steigung der Strain-Kurve zum jeweiligen Zeitpunkt (t).

$$SR = \frac{\Delta\varepsilon}{\Delta t}$$

Formel 5

Die unmittelbare Strain Rate kann zu jedem Zeitpunkt mittels folgender Formel errechnet werden (D'HOOGHE et al., 2000b; SUTHERLAND et al., 2004a)

$$\frac{dL}{dT * L(t)} = \frac{L'(t)}{L(t)} = SR = \dot{\varepsilon}(t)$$

Formel 6

Dabei gibt $L'(t)$ die Deformationsrate in cm/s und $L(t)$ die unmittelbare Objektlänge in cm zum Zeitpunkt t an. Die Deformationsrate drückt aus, mit welcher mittleren Rate sich das Objekt über einen Zeitraum verformt. Dafür wird nicht die unmittelbare Objektlänge herangezogen, sondern der Längenunterschied von Anfang bis Ende.

Die Strain Rate kann zudem als Geschwindigkeitsgradient Δv ($v_2 - v_1$) zweier Punkte im Myokard im Verhältnis zu ihrer Distanz r ausgedrückt werden (Abbildung 19).

$$\frac{dL}{L} = \frac{(v_2 - v_1)}{L} dt$$

$$\frac{dL}{L} \approx \frac{v(r) - v(r + \Delta r)}{\Delta r} dt = SR dt$$

$$\log \frac{L}{L_0} = \int_{t_0}^t SR dt$$

Formel 7

Dieses Prinzip wurde erstmals durch FLEMING und Mitarbeiter geschildert (1994) und durch UEMATSU und Mitarbeiter weiterverfolgt (1995; 1999; 2004). Da sich die Herzbasis während der Systole auf die Herzspitze zu bewegt und während der Diastole von ihr weg, steigt die Myokardgeschwindigkeit von der Apex zur Basis an, d. h. es liegt ein Geschwindigkeitsgradient vor (WILKENSHOFF et al., 1998).

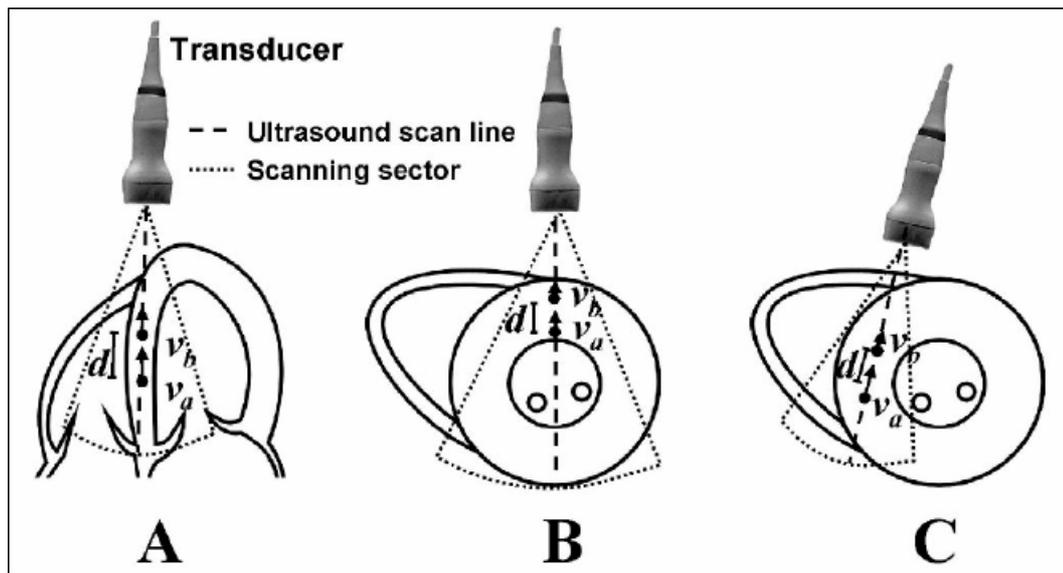


Abbildung 19: Schematische Darstellung der Strain-Rate-Bestimmung mittels eines Geschwindigkeitsgradienten; v_a und v_b stellen lokale Geschwindigkeiten dar, d die Distanz zwischen den Messpunkten; A) Analyse der septalen, longitudinalen Strain Rate im linksapikalen Vierkammerblick; B) septale, radiale Strain Rate in der rechts parasternalen Kurzachse; C) linksventrikuläre, zirkumferenzielle Strain Rate in der rechts parasternalen Kurzachse (PISLARU et al., 2002)

3.3.4. Bestimmung der Strain und Strain Rate

Die Berechnung der Strain kann mittels zwei Methoden erfolgen. Zum einen mit Hilfe der Auto-Korrelationsmethode, des Weiteren mit Hilfe der Cross-Korrelationsmethode (SUTHERLAND et al., 2004a).

Auto-Korrelation

Wie bereits oben erwähnt, kann der Geschwindigkeitsgradient Δv zweier Punkte mit einem definierten Abstand L zur Berechnung der Natural Strain Rate herangezogen werden. Dafür können Gewebedopplerdaten verwendet werden, was mit den gängigen Nachteilen Doppler-basierter Verfahren einhergeht. Aus der Strain Rate kann mittels zeitlicher Integration die Strain errechnet werden (D'HOOGHE et al., 2000b). Allerdings lassen sich mit dieser Methode nur die

axiale Strain und Strain Rate berechnen. Die Auto-Korrelation ist die Methode, welche im Rahmen des TDI angewandt wird.

Cross-Korrelation

In diesem Fall werden „Fingerabdrücke“ von einem Bild zum nächsten verfolgt und aus der Zeit und der zurückgelegten Distanz kann die Geschwindigkeit berechnet werden. Die „Fingerabdrücke“ entsprechen einzelnen Sequenzen oder Mustern von Ultraschallfrequenzen. Aus der Bewegung der Sequenzen kann mittels räumlicher Ableitung die Strain berechnet werden und hieraus mittels zeitlicher Ableitung die Strain Rate. Diese Methode implementiert, dass sich der Fingerabdruck von Bild zu Bild nicht ändert. Daher muss der Zeitabstand möglichst kurz gewählt werden. D. h. eine hohe zeitliche Auflösung ist erforderlich (SUTHERLAND et al., 2004a).

Die Cross-Korrelation bietet im Vergleich zur Auto-Korrelation Vorteile: zum einen läuft sie nicht Gefahr, aufgrund von Aliasing verfälschte Werte zu liefern. Des Weiteren bietet sie eine bessere intrinsische axiale Auflösung und kann auch die laterale Bewegung erfassen. Allerdings verlangt sie eine immense Computerrechenleistung. Die Anwendung der Cross-Korrelation erfolgte ursprünglich im M-Mode (KANAI, 1999).

3.3.5. Kurvenverläufe der Gewebedopplerparameter

Die Parameter der Gewebegeschwindigkeit liefern für den gesunden Herzmuskel typische Kurvenverläufe, welche mit Hilfe des EKG in den globalen Herzzyklus integriert werden können. Da sich die Richtung der Peaks für die longitudinalen, radialen und zirkumferenziellen Parameter unterscheiden, muss bekannt sein, welche Bewegungsrichtung betrachtet wird (FLACHSKAMPF, 2002). Die folgenden Abschnitte beziehen sich auf die longitudinalen Kurvenverläufe von Septum und rechter bzw. linker Wand. Die Bestimmung der radialen und zirkumferenziellen Bewegung ist zurzeit noch mit technischen Limitationen versehen und der jeweilige Kurvenverlauf wird nur der Vollständigkeit halber im entsprechenden Kapitel erwähnt. Die longitudinalen Kurvenverläufe können Abbildung 20 entnommen werden.

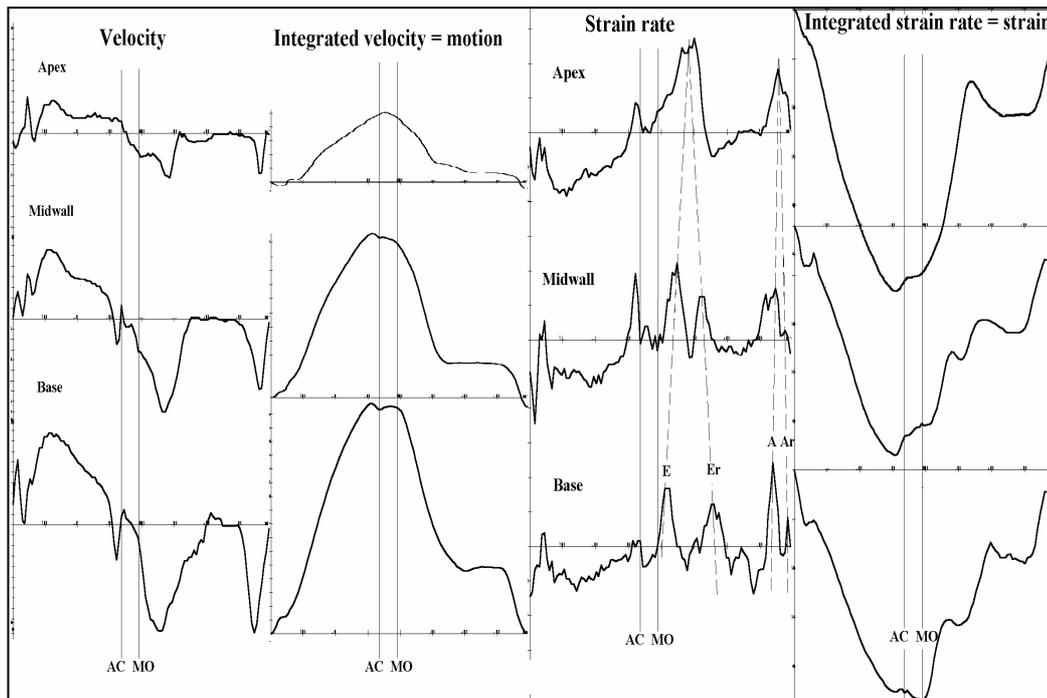


Abbildung 20: Kurvenverläufe von Tissue Velocity (Gewebe­geschwindigkeit), Motion, Strain Rate (Verformungsrate) und Strain (Verformung) in den drei Segmenten apikal, mittig und basal (STOYLEN, 2005); AC = Aortenklappenschluss; MO = Mitralklappenöffnung

3.3.5.1. Tissue Velocity

Die longitudinale Tissue Velocity zeigt typischerweise einen positiven systolischen Peak S und zwei negative diastolische, welche als Peak E und A bezeichnet werden (ISAAZ et al., 1989; MIYATAKE et al., 1995; SUTHERLAND, 1995). Zusätzlich können noch Ausschläge während der isovolumischen Phasen auftreten (Abbildung 21). Die Richtung der Ausschläge ergibt sich aus der Bewegung des Myokards in Bezug auf den Schallkopf: eine Bewegung auf den Schallkopf zu, wie sie während der Systole erfolgt, wird mit positiven Werten angegeben. Eine Bewegung weg von der Schallquelle wird mit negativen Werten ausgedrückt. Dies ist der Fall während der Füllungsphase des Herzens. Die radiale Geschwindigkeitskurve verläuft äquivalent der longitudinalen mit einem positiven systolischen und zwei negativen diastolischen Peaks (SUTHERLAND et al., 2004a).

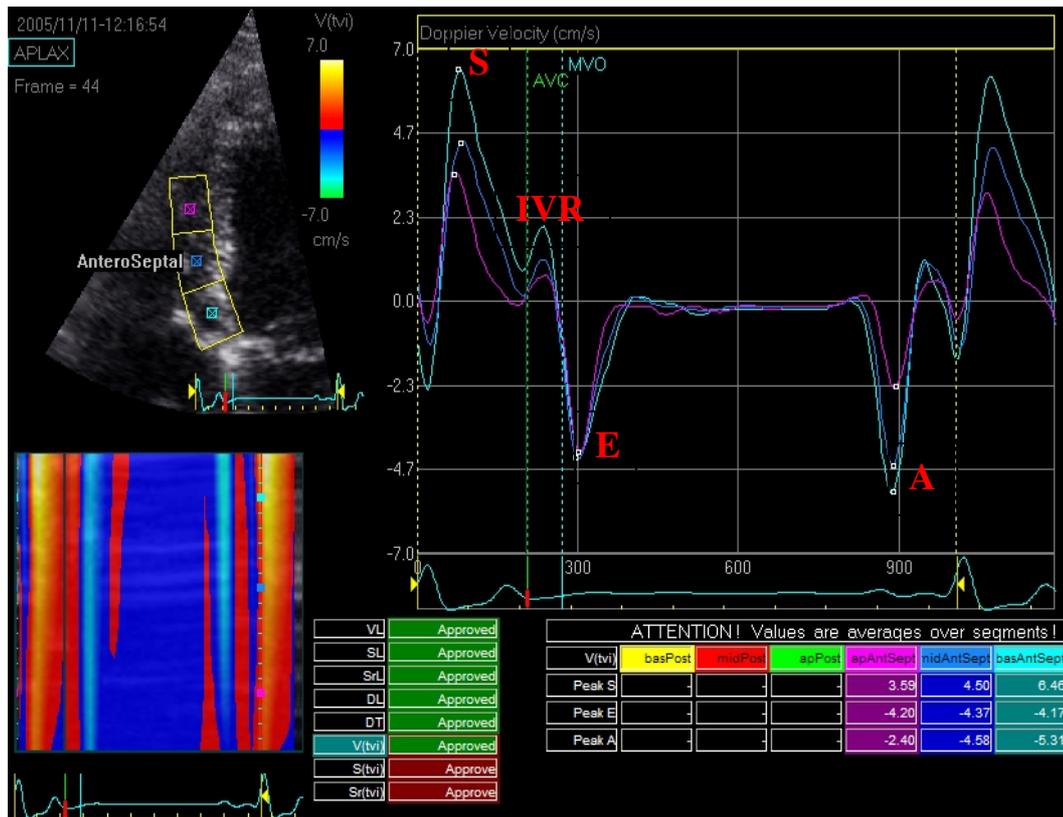


Abbildung 21: septale Tissue-Velocity-Kurven mittels 2D-Strain-Auswertung, angegeben in cm/s; AVC = Aortenklappenverschluss; MVO = Mitralklappenöffnung; S = systolischer Peak; E = frühdiastolischer Peak; A = spätdiastolischer Peak; IVR = isovolumische Relaxation zwischen Aortenklappenverschluss und Mitralklappenöffnung

3.3.5.2. Strain

Die longitudinale Strain weist einen einzigen negativen Peak auf, welcher in der späten Systole erreicht wird (Abbildung 22). Bis zum Ende der Diastole erreicht die Kurve wieder die Nulllinie. Die Strain gibt die Verformung an und ist im Falle einer Verkürzung negativ bzw. im Falle einer Verlängerung positiv (D'HOOGE et al., 2000b; URHEIM et al., 2000). Da sich der Ventrikel während der Systole verkürzt und während der Diastole wieder auf die Ausgangslänge dehnt, ist die Strain während des gesamten Herzzyklus negativ. Als Ausgangslänge wird bei der Strain immer die enddiastolische Myokardlänge verwendet, weshalb die Kurve in der Diastole zum Nullwert zurückkehrt. Die radiale Strain verhält sich spiegelbildlich, denn der Herzmuskel verdickt sich während der Systole (SUTHERLAND et al., 2004a).

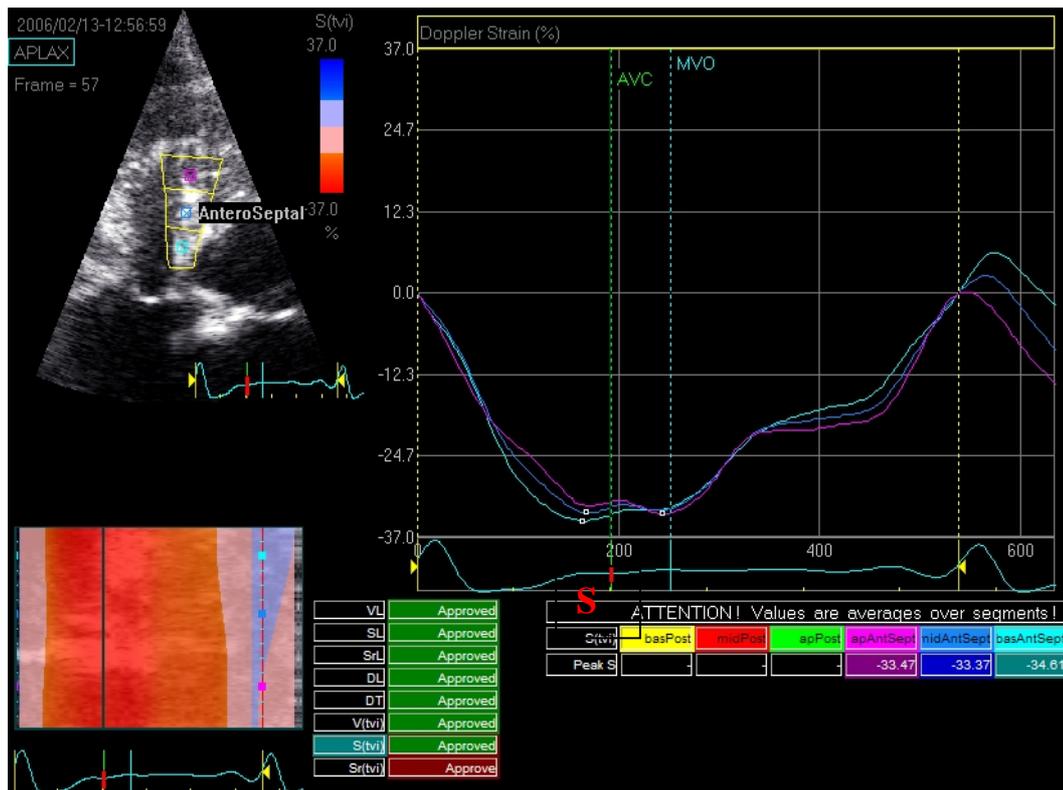


Abbildung 22: septale Strain-Kurve mittels 2D-Strain-Auswertung, angegeben in %; S = systolischer Peak; AVC = Aortenklappenschluss; MVO = Mitralklappenöffnung

3.3.5.3. Strain Rate

Die longitudinale Strain Rate weist neben einer systolischen (Peak S) und zwei diastolischen Wellen (Peak E und A) noch je ein bis zwei Ausschläge während der isovolumischen Relaxation und Kontraktion auf (Abbildung 23). Die Strain-Rate-Kurve verläuft spiegelbildlich zur Tissue-Velocity-Kurve. Der systolische Peak erhält aufgrund der Herzmuskelverkürzung ein negatives Vorzeichen, die zwei diastolischen aufgrund der Dehnung jeweils ein positives (VOIGT et al., 2000; KOWALSKI et al., 2001). Der radiale Kurvenverlauf gleicht dem der Tissue Velocity, d. h. ein positiver systolischer Peak wird von zwei negativen diastolischen gefolgt (SUTHERLAND et al., 2004a).

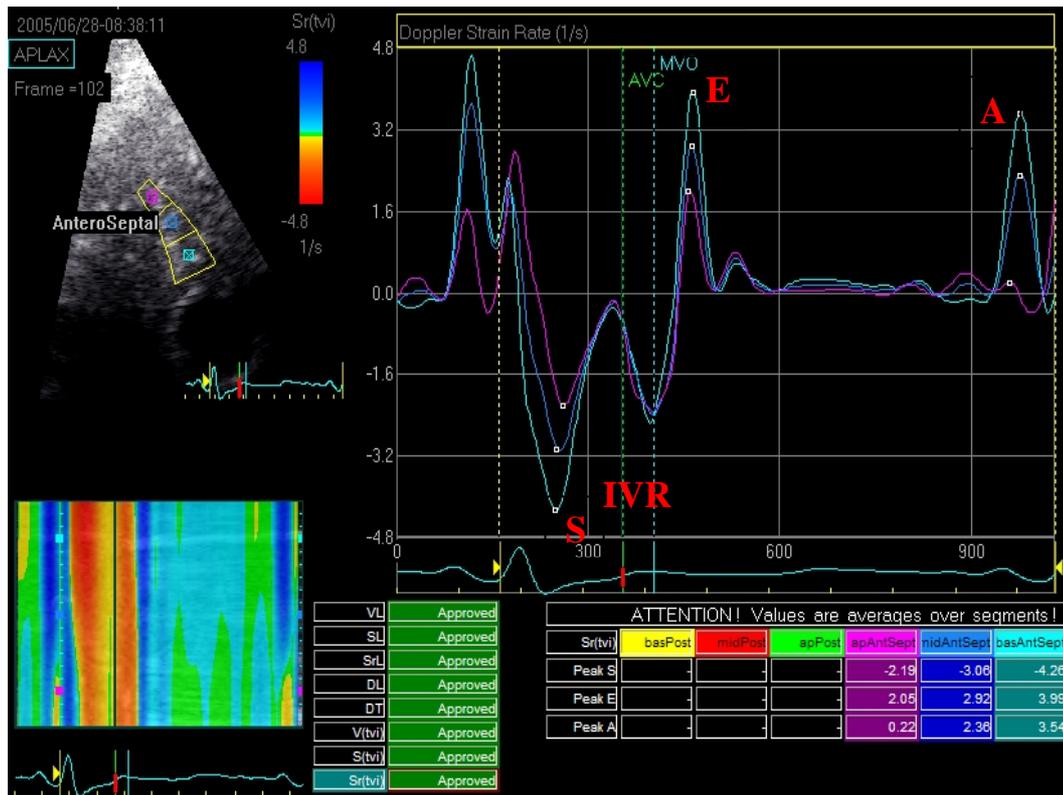


Abbildung 23: Strain-Rate-Kurve der linken Wand, angegeben in s^{-1} ; AVC = Aortenklappenverschluss; MVO = Mitralklappenöffnung; S = systolischer Peak; E = frühsystolischer Peak; A = spätdiastolischer Peak; IVR = isovolumische Relaxation zwischen Aortenklappenverschluss und Mitralklappenöffnung)

3.4. Regionale Myokardfunktion mittels Tissue Doppler Imaging

Alle drei Parameter, welche sich mit Hilfe des Gewebedopplers bestimmen lassen, können zur Beurteilung der regionalen Myokardfunktion herangezogen werden und ihre diagnostische Aussage ähnelt sich zu einem gewissen Grad. URHEIM und Mitarbeiter konnten in einer Studie zeigen, dass alle drei Methoden eine regionale Dyskinesie in Folge eines Koronararterienverschluss detektierten (2000). Nachteil der Tissue Velocity ist ihre Abhängigkeit von der Globalbewegung des Herzens und von benachbarten Myokardsegmenten (SUN et al., 2004). Sie kann nicht unterscheiden, ob es sich dabei um die aktive Bewegung des entsprechenden Abschnittes handelt oder um passive Bewegungen, so genannte „Tethering-Effekte“. So kann es passieren, dass ein dys- oder akinetischer Abschnitt des Myokards normale Geschwindigkeiten aufweist, weil er durch das benachbarte Gewebe mitbewegt wird (HEIMDAL et al., 1998).

Im Vergleich dazu gelten die Verformungsparameter Strain und Strain Rate als sensitivere Marker hinsichtlich der myokardialen Dysfunktion (EDVARDBSEN et al., 2001; ABRAHAM et al., 2002; KUKULSKI et al., 2003). Sie werden nicht

durch die Globalbewegung oder durch Tethering beeinflusst. Die Ursache hierfür liegt darin, dass sich die Verformungsparameter aus zwei Punkten berechnen, welche in einem definierten Abstand liegen. Dabei wird ihre Bewegung zueinander erfasst und nicht die in Bezug auf den Schallkopf. Die Strain Rate korreliert am besten mit der Kontraktilität, während die Strain v. a. mit der Ejektionsfraktion in Zusammenhang steht (VOIGT & FLACHSKAMPF, 2004). WEIDEMANN und Mitarbeiter konnten in ihrer Studie zeigen, dass sich veränderte inotrope Zustände in der Strain Rate widerspiegeln, während die Strain mit dem Schlagvolumen in Zusammenhang stand (2002). Ähnliche Ergebnisse können der Studie von GREENBERG und Mitarbeitern entnommen werden (2002).

In mehreren Studien wurde gezeigt, dass die Tissue Velocity in allen Wänden einen Gradienten von basal nach apikal aufweist, d. h. dass die Werte von basal nach apikal abnehmen (KUKULSKI et al., 2000b; TRAMBALIOLO et al., 2001; LEITMAN et al., 2004; KILLICH et al., 2005). Die Erklärung liegt in der mehr oder weniger anatomisch fixierten Position der Herzspitze, während sich die Herzbasis in der Systole in Richtung Herzspitze bewegt und während der Diastole weg davon (VON ENGELHARDT & BREVES, 2000). Dabei liefert die linke Wand höhere Geschwindigkeiten als das Septum (WILKENSHOFF et al., 1998). Dagegen sind die Strain und Strain Rate homogen verteilt (KOWALSKI et al., 2001; STORAA et al., 2004; SUTHERLAND et al., 2004b). Allerdings weichen Daten aus einigen echokardiographischen Studien und aus Untersuchungen mittels MRI davon ab und weisen ebenfalls eine inhomogene Verteilung auf (MOORE et al., 2000; SUN et al., 2004). Diese Tatsache wird auf eine erhöhte Anfälligkeit der Verformungsparameter gegenüber Winkelfehlern zurückgeführt (CASTRO et al., 2000). Veterinärmedizinische Arbeiten zeigten eine teilweise inhomogene Verteilung von Strain und Strain Rate auf (WAGNER, 2005; KILLICH, 2006). Dies könnte durch die Winkelabhängigkeit der verwendeten Gewebedopplermethoden erklärt werden.

3.5. Fehlerquellen des Tissue Doppler Imaging

Die Bestimmung der Gewebegeschwindigkeit und der daraus abgeleiteten Verformungsparameter erfolgt mittels der Dopplermethode. Daher sind diese anfällig für eine Reihe von Fehlerquellen.

Um die höchsten Geschwindigkeiten erzielen zu können, muss das zu untersuchende Segment so parallel wie möglich zum Schallstrahl verlaufen (STORAA et al., 2003; LANGELAND et al., 2005). Abweichungen davon, d. h. Winkelfehler, führen zu verringerten Messungen (Abbildung 24). Auch die Verformung wird stark davon beeinflusst und kann zu Unterschieden im Vergleich von Segmenten führen, welche nicht im gleichen Winkel angeschallt werden (VOIGT & FLACHSKAMPF, 2004). Während die Messwerte unterschätzt werden, hat die Fehlerquelle allerdings keinen Einfluss auf das zeitliche Auftreten der Peaks und auf den Kurvenverlauf (SUTHERLAND et al., 2004a). Ein Winkelfehler von 25° führt zu einer Reduktion der Parameter um 50 % (PISLARU et al., 2002). Problematisch erweist sich die Tatsache, dass die Wände nicht gerade sondern gebogen sind, während die Schallstrahlen gerade verlaufen und mit zunehmender Eindringtiefe fächerartig divergieren. Zudem kann sich der Winkel zwischen dem Schallstrahl und der Ventrikelwand im Laufe des Herzzyklus ändern (STOYLEN, 2004).

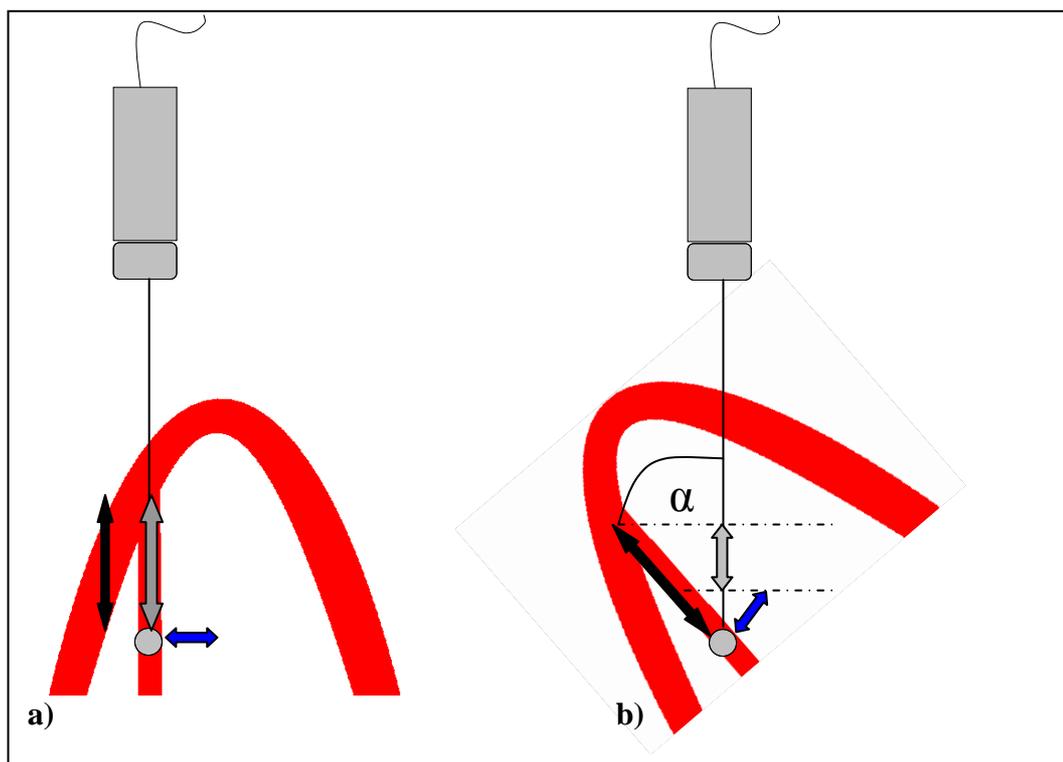


Abbildung 24: Prinzip des Winkelfehlers; bei nicht parallel verlaufenden gesendeten und reflektierten Schallstrahlen verringert sich der jeweilige Messwert um den Kosinus des Winkels α (KILLICH, 2006)

Die Gefahr des Aliasing besteht bei der Bestimmung der Verformungsparameter in jenen Fällen, in denen die Auto-Korrelationsmethode zur Berechnung verwendet wird. Allerdings hebt sich der Messfehler wieder auf, wenn beide Messpunkte durch das Aliasing verfälscht sind (STOYLEN, 2004).

Des Weiteren können nur Parameter in einer Richtung gemessen werden, während sich das Herz in drei Ebenen verformt. Es wird angenommen, dass die Messung in einer Richtung stellvertretend steht für alle drei Richtungen. Allerdings konnte diese Annahme bisher nicht objektiv untermauert werden (VOIGT & FLACHSKAMPF, 2004).

Da die Verformungsrate mit Hilfe von zwei eng aneinander liegenden Punkten berechnet wird, ist sie anfälliger für Rauschartefakte als die Geschwindigkeitsmessungen. Die Strain scheint davon in geringerem Ausmaß betroffen zu sein, da sie mittels Integration aus der Strain Rate berechnet wird. Allerdings geht die Integration mit einem Verlust an zeitlicher Auflösung einher. Weitere Faktoren wie z. B. Interferenzen können die Daten beeinträchtigen (VOIGT & FLACHSKAMPF, 2004).

Auch die Bildrate übt einen Einfluss auf die Messwerte aus. Zu niedrige Bildraten können dazu führen, dass schnelle Bewegungen eventuell nicht erfasst oder Maximalwerte nicht in das Zeitfenster fallen und somit nicht gemessen werden (STOYLEN, 2004).

Zusätzliche zeitliche Filter führen zu glatteren Kurven, allerdings mit der Gefahr des Informationsverlustes. Durch die Bestimmung eines Mittelwerts werden Ausreißer möglicherweise herausgefiltert und die Werte unterschätzt. Die isovolumischen Phasen des Herzzyklus laufen am ehesten Gefahr, durch die Filtereinstellungen verloren zu gehen. Mit Hilfe der räumlichen Glättung werden alle Pixel innerhalb einer ROI in die Messwertbestimmung miteinbezogen; dies führt zur Glättung der Kurven und zum Verlust der axialen, d.h. räumlichen Auflösung (GUNNES et al., 2004).

Zeitliche Integration der Strain Rate zur Strain kann zum so genannten Driften führen. Die genauen Ursachen sind bislang nicht bekannt, aber es werden mehrere Faktoren in Betracht gezogen. Winkeländerungen während des Herzzyklus, Atembewegungen, inhomogene Verteilung der Strain, systematische Fehler in der Berechnung der Strain Rate und zu niedrige Bildraten. Diesem Phänomen kann mit neueren Softwareprogrammen begegnet werden, welche den Fehler automatisch korrigieren (D'HOOGHE et al., 2000b).

Reverberationsartefakte, welche aufgrund von stationären Strukturen entstehen, können die Strain Rate verfälschen. Die Gefahr, dass diese Artefakte mit in die Berechnung einbezogen werden, steigt mit zunehmendem Abstand der zwei

Messpunkte. Kleinere Abstände sind andererseits anfällig für Rauschartefakte (D'HOOGHE et al., 2000b).

Aus technischen Gründen ist die Methode für die longitudinale Achse besser geeignet als für die radiale oder zirkumferenzielle. Zum einen steigt das Nutzsignal-Rausch-Verhältnis wenn der Abstand der zwei Punkte sinkt. Um eine ausreichende räumliche Auflösung zu gewährleisten, liegt der untere Grenzwert für den Abstand der beiden Punkte bei 5 – 10 mm. Des Weiteren werden falsche Ergebnisse erzielt, wenn sich die Messpunkte aus der Bildebene bewegen; die radiale Komponente ist anfälliger für diese Fehlerquelle als die longitudinale (STOYLEN et al., 1999).

3.6. Goldstandardmethoden

Zur Evaluierung der Herzmuskelfunktion bestehen neben dem echokardiographischen Gewebedoppler weitere nichtinvasive und invasive Möglichkeiten. Zu den invasiven Methoden zählt die Sonomikrometrie, zu den nichtinvasiven die Magnetresonanztomographie (MRI), die Computertomographie und nukleartechnische Methoden. Die Validierung der mittels Gewebedoppler ermittelten Daten erfolgte mit Hilfe der Sonomikrometrie oder des MRI. Mehrere Studien konnten für die Tissue-Velocity-Daten sowie für die Verformungsparameter eine gute Übereinstimmung zeigen, sowohl in vitro als auch in vivo (GORCSAN et al., 1997; URHEIM et al., 2000; EDVARSEN et al., 2002; KORINEK et al., 2005; KJAERGAARD et al., 2006).

3.7. Zweidimensionales Strain Rate Imaging

Zusätzlich zum Gewebedoppler hat sich in den letzten Jahren eine weitere Möglichkeit zur Bestimmung der Strain und Strain Rate entwickelt, das zweidimensionale Strain Rate Imaging (2D-SRI = Two-Dimensional Strain Rate Imaging) oder Speckle Tracking genannt. Diese Technik bedient sich so genannter „Speckles“ im 2D-Graubild welche über den Herzzyklus hinweg verfolgt werden. Sie bietet der Doppler-basierten Methode gegenüber Vorteile wie Winkelunabhängigkeit und die Möglichkeit, Geschwindigkeit und Deformation in zwei Richtungen gleichzeitig messen zu können (LEITMAN et al., 2004; LANGELAND et al., 2005).

Eine Studie von D'HOOGHE und Mitarbeitern zeigte, dass die Methode am normalen Herzen in vivo angewendet werden konnte (2002). Nach einer Reihe von Simulationen wurde die Technik am Phantom getestet und validiert. Ebenso wurde diese Methode einer Überprüfung mittels einer der Goldstandardmethoden unterzogen: LANGELAND und Mitarbeiter fanden in einer Studie vergleichbare Messwerte zwischen 2D-SRI und Sonomikrometrie (2005).

3.7.1. Speckles

Speckles sind natürliche akustische Marker des 2D-Graubildes (Abbildung 25). Diese bleiben über den Herzzyklus hinweg stabil und sind innerhalb des Myokards gleichmäßig verteilt (LEITMAN et al., 2004; REISNER et al., 2004; KORINEK et al., 2005). Jeder Marker besteht aus 20 – 40 Pixels (LEITMAN et al., 2004). Räumliche und zeitliche Algorithmen zur Bildprozessierung werden angewendet um diese Marker zu erkennen und zu verfolgen. Das Tracken basiert darauf, dass diese Marker im Folgebild gesucht werden. Dies erfolgt mit Hilfe der „sum of absolute differences“ (SAD). Diese Methode basiert wie die Cross-Korrelationsmethode auf Radiofrequenzdaten und ist daher winkelunabhängig (STOYLEN, 2005a). Zudem zeigte sie eine gute Übereinstimmung der Radiofrequenzmethode mit etablierten eindimensionalen Messmethoden, sowohl für die axiale als auch für die laterale Bewegung (D'HOOGHE et al., 2002).

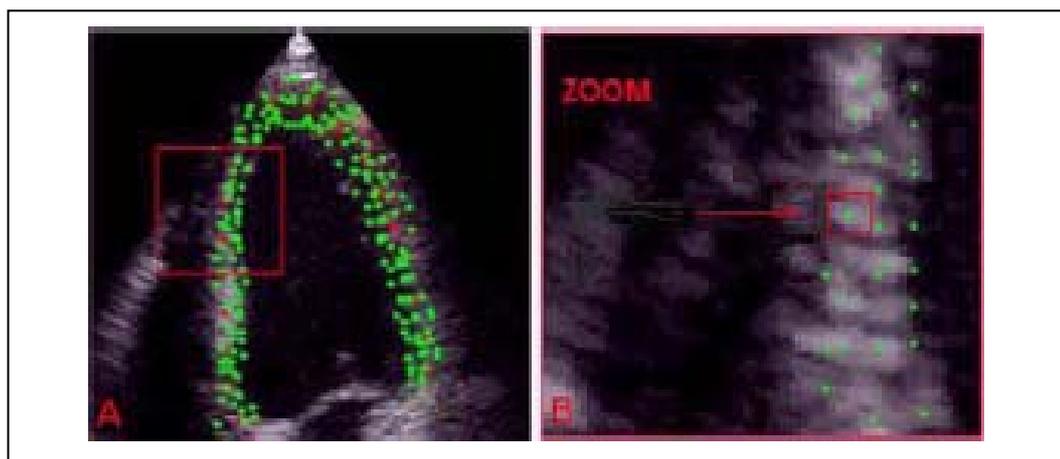


Abbildung 25: Die 2D Strain software identifiziert die natürlichen akustischen Marker im Myokard in der aktuellen Größe (A) und im Zoom (B) (nach LEITMANN et al., 2004)

3.7.2. Berechnung der Parameter

Die Gewebegeschwindigkeit berechnet sich aus der zurückgelegten Distanz eines Speckles zwischen zwei Folgebildern und der dafür benötigten Zeit (Abbildung 26). Relative Veränderungen von zwei benachbarten Speckles zueinander – d. h. Strain und Strain Rate – können zudem zur Bestimmung von Kontraktion und Relaxation verwendet werden (LEITMAN et al., 2004; KORINEK et al., 2005).

Dabei besteht für die Wände im links apikalen Blick die Möglichkeit der simultanen Erfassung von longitudinaler und transversaler Bewegung; im Falle von Ultraschallbildern, welche in der Kurzachse aufgenommen wurden, sind dies die radiale und zirkumferenzielle Myokardgeschwindigkeit und -deformation.

Um akkurate Ergebnisse zu erlangen, muss die Bildfrequenz entsprechend gewählt werden. Zu niedrige Bildraten beherbergen das Risiko, dass die Korrelation zwischen den Folgesequenzen verloren geht, weil die zurück gelegten Strecken zu groß sind; folglich können die erzielten Werte zu niedrig sein. Zu hohe Bildraten führen zu einer verminderten Dichte an Schallstrahlen und somit zu einer reduzierten lateralen Auflösung (STOYLEN, 2004; INGUL et al., 2005). In verschiedenen Studien haben sich Bildfrequenzen von 50 – 80/s bewährt (LEITMAN et al., 2004; INGUL et al., 2005; KORINEK et al., 2005).

Kurzlebige Bewegungen wie die isovolumische Relaxation und Kontraktion können durch geringe Bildraten verloren gehen und Maxima können zu gering ausfallen; v. a. die diastolische Tissue Velocity und Strain Rate sind davon betroffen. Die systolische Strain Rate ist weniger anfällig für diesen Einflussfaktor und die Strain erweist sich am unabhängigsten von der Bildfrequenz (STOYLEN, 2005b).

3.8. Vergleich von Tissue Doppler Imaging und Two-Dimensional Strain Rate Imaging

In Kap. II. 3.5. wurde bereits auf die Fehlerquellen des Gewebedopplers eingegangen und im vorangehenden Absatz auf die Nachteile des zweidimensionalen Speckle-Tracking. Ebenso wurde bereits erwähnt, dass der zweidimensionalen Methode kein Winkelfehler anhaftet.

Da sich die Strain und Strain Rate beider Methoden durch mathematische Ableitung bzw. Integration bestimmen lassen, unterliegen sie zwei Problemen: zum einen sind sie anfällig für Rauschartefakte und bedürfen Filtern, welche die

Kurven glätten. Dies führt jedoch wiederum zu einer schlechteren räumlichen Auflösung (D'HOOGHE et al., 2000b).

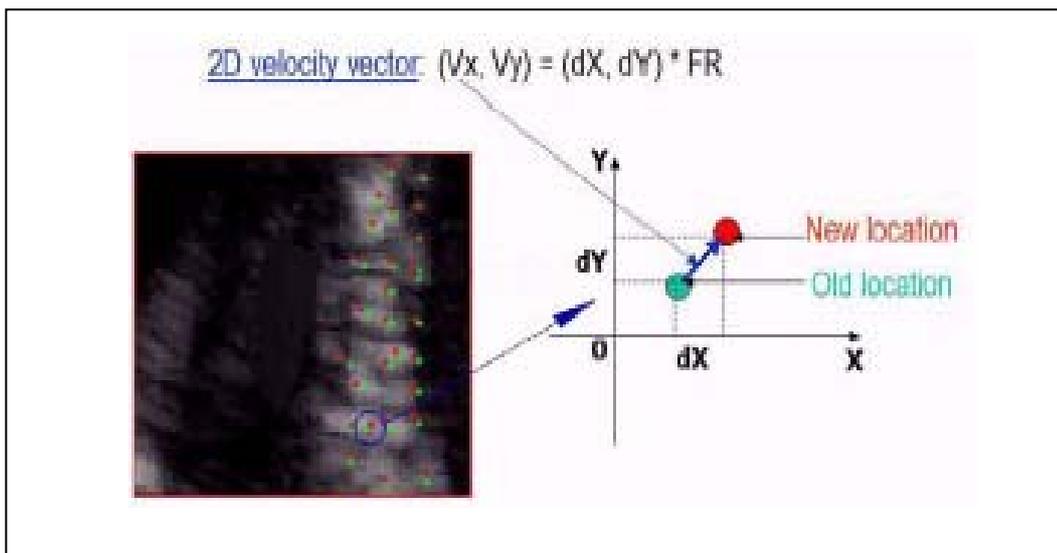


Abbildung 26: Tracking von akustischen Markern in zwei Folgebildern mittels zweidimensionaler Speckle-Tracking-Methode (LEITMAN et al., 2004)

Während die 2D-Methode die Lagrangian Strain berechnet, erhält man im Rahmen der Dopplermethode die Natural Strain (MARWICK, 2006). LEITMAN und Mitarbeiter sowie MODESTO und Mitarbeiter konnten in ihren Studien belegen, dass die Verformungsparameter gut miteinander korrelieren wenn man Doppler-basierte und nicht-Doppler-basierte Messungen miteinander vergleicht (2005).

2D-SRI bietet die Möglichkeit der zweidimensionalen Bewegungserfassung, also der axialen und lateralen Komponenten. Der dreidimensionalen Bewegung des Herzens wird man somit gerechter. Neben der Erfassung der longitudinalen Bewegung erlaubt sie die Bestimmung der radialen Kontraktion und Relaxation, was eine akkuratere Messung bietet als der M-Mode. Zudem liefert sie einen neuen Ansatzpunkt zur Berechnung der myokardialen Torsion, welche sich aus der zirkumferenziellen Strain unterschiedlicher Schnittebenen ergibt (HELLEVALLE et al., 2005; NOTOMI et al., 2005a; b).

Die Bildauswertung der Dopplerdaten kann auf zwei verschiedene Arten erfolgen. Bei der einen werden „Regions of Interest“ (ROI) manuell gesetzt und über den Herzzyklus hinweg verfolgt. Die entsprechende Herzwand wird dafür in drei Segmente unterteilt – basal, mittig, apikal – und pro Segment wird mittig eine ROI platziert. Die Bewegung der ROI mit dem Myokard wird Bild für Bild verfolgt und wenn sich eine ROI zu einem Zeitpunkt aus dem Myokard

herausbewegt, muss sie manuell umgesetzt werden. „Tracken“ bezeichnet den Vorgang der Verfolgung der ROI im Myokard und die Sicherstellung, dass diese der Herzmuskelbewegung akkurat folgen. Diese Methode ist zeitintensiv. Dagegen liefert die zweite Auswertungsmöglichkeit den Vorteil des semi-quantitativen Tracken. Dafür wird die Herzwand entlang des Endokards markiert (= „tracen“). Der Computer definiert dann automatisch die ROI, trackt diese und unterteilt sie in Segmente (INGUL et al., 2005).

Häufig werden zur Auswertung der Daten die von General Electrics Medical Systems (GE, Horten, Norway) betriebenen Software Programme EchoPac Q-Analyse[®] bzw. EchoPac 2D Strain[®] verwendet. Ersteres bedient sich des manuellen Tracking, letzteres der automatisierten Methode. Die automatisierte Methode hat zudem die Möglichkeit, Einzelpunkt- oder Segmentmessungen durchzuführen. 2D Strain[®] bietet außerdem die Option, sowohl Doppler- als auch Graubild- und Segmentdaten zu verwenden. Des Weiteren liefert diese Software den Vorteil, dass sie nur winkeltreue Daten verwendet. INGUL und Mitarbeiter zeigten in ihrer Studie, dass der Vergleich zwischen manuellem, Doppler-basierten Tracking und den automatisierten Methoden – sowohl Doppler- als auch Graubild-basiert – vergleichbare Werte lieferte, wobei die Speckle-Tracking-Methode geringere Werte aufwies als die Dopplermethode. (2005). Zudem erwiesen sich die automatisierten Methoden als zeitsparend. Ähnliche Ergebnisse erzielten KELLER und Mitarbeiter in ihrer Arbeit an herzgesunden Hunden (KELLER et al., 2006). Darüber hinaus ließen Daten einer Studie erkennen, dass die Messwerte von Einzelpunkt- und Segmentmessungen vergleichbar sind (WESS et al., 2006a). Neuere Software-Programme verbinden das Speckle-Tracking mit den Doppler-Informationen. Dabei können Graubilder mit einer ausreichenden Bildrate von 40 – 50/s und guter räumlicher Auflösung aufgenommen werden. Simultan dazu werden die Dopplerinformationen mit einer BPS von über 150/s gespeichert. Dies eröffnet die Möglichkeit, die longitudinale Bewegung entlang des Schallstrahls zu tracken und die lateralen Informationen dem Graubild zu entnehmen. Dadurch vereinfacht und beschleunigt sich der Suchalgorithmus, da der zu untersuchende Bereich auf einen Sektor in radialer Richtung begrenzt wird (AMUNDSEN et al., 2006).

Zusammenfassend können drei verschiedene Methoden der Strain-Rate-Analyse angewendet werden (INGUL et al., 2005; STOYLEN, 2005b):

1. Eine Möglichkeit ist die enddiastolische Platzierung einer stationären ROI in der Mitte eines Segments. Die Strain Rate berechnet sich aus dem Geschwindigkeitsgradienten entlang des Schallstrahls an einem fixen Punkt. Diese Methode bedient sich nicht des Tracking.
2. Eine dynamische ROI wird automatisch in die Mitte des Segments gesetzt und dieser Punkt über den Herzzyklus hinweg verfolgt. Strain und Strain Rate berechnen sich axial aus den Dopplerdaten, lateral aus den Graubildinformationen.
3. Die Strain berechnet sich aus der Längenänderung des Segments. Da sich hieraus die Lagrangian Strain ableitet, muss diese in die Natural Strain umgerechnet werden. Diese Methode ist winkelunabhängig.

3.9. Klinische Anwendungsmöglichkeiten des Gewebedopplers in der Humanmedizin

In der Humanmedizin sind eine Reihe von Anwendungsmöglichkeiten des TDI bzw. 2D-SRI bekannt. Die Tissue Velocity sowie Strain und Strain Rate zeigen sich gegenüber konventionellen Parametern vorteilhaft im Zuge der Evaluierung von systolischer und diastolischer Funktion. Sie sind unabhängiger vom hämodynamischen Zustand des Patienten im Vergleich zu Ejektionsfraktion, Blutflussprofilen und M-Mode-Messungen (NAGUEH et al., 1997; SOHN et al., 1997; GALDERISI et al., 2006). Ein weiterer Vorteil ist die Erkennung von Dysfunktionen zu einem Zeitpunkt, zu dem die konventionellen Parameter noch unverändert sind (SUTHERLAND et al., 2004b).

Die systolische Funktion kann mittels systolischer Tissue Velocity und Time-to-Peak-S beurteilt werden, da gezeigt werden konnte, dass sie gut mit der invasiv ermittelten Auswurfraction korrelieren, sowie Peak dP/dt (YAMADA et al., 1998). Die Verformungsparameter ergänzen mittlerweile die Diagnostik (LEE et al., 2004).

Der Anteil von diastolischen Funktionsstörungen bei Patienten im Herzversagen nimmt immer mehr zu. Hinweise für solche Dysfunktionen sind eine verlängerte isovolumische Relaxationszeit sowie reduzierte systolische und frühdiaastolische Peaks (GARCIA et al., 2006). GARCIA und Mitarbeiter konnten in der gleichen

Studie zeigen, dass die diastolische Dysfunktion mit einer systolischen einhergeht (2006). Aber nicht nur die Höhe der Ausschläge verändert sich im Zuge von myokardialen Erkrankungen sondern auch das zeitliche Auftreten (RIVAS-GOTZ et al., 2003; STOYLEN et al., 2003).

Ischämie

In der Infarkt Diagnostik werden Strain- und Strain-Rate-Messungen standardmäßig eingesetzt. Ischämische Bereiche weisen geringere Werte der Verformungsparameter auf. Daneben kommt es zum postsystolic shortening, d. h. der Maximalwert der Strain wird erst nach dem Aortenklappenschluss erreicht (URHEIM et al., 2003; YIP et al., 2003). Allerdings tritt dieses Phänomen nicht ausschließlich im Rahmen von Ischämien auf, sondern kann zum gewissen Grad im gesundem Myokard erkannt werden (VOIGT et al., 2003). Auch in Tierexperimenten konnten die Veränderungen, welche mit einer Ischämie einhergehen, nachvollzogen werden. Mit Hilfe eines Dobutamin-Stimulationstests kann die Unterscheidung zwischen lebenden Gewebe und Narbengewebe erfolgen (HOFFMANN, 2006).

Kardiomyopathien

Zur Unterscheidung der pathologischen Form der Hypertrophen Kardiomyopathie (HCM) von der physiologischen Hypertrophie eines „Sportler-Herzens“ können diastolische Strain-Rate-Parameter weiterhelfen (PALKA et al., 1997; DERUMEAUX et al., 2002; NAGUEH et al., 2003). Ebenso kann die HCM mittels systolischer Parameter von anderen, sekundären Ursachen einer konzentrischen Hypertrophie getrennt werden sowie eine restriktive Kardiomyopathie (RCM) von einer konstriktiven Perikarditis (GARCIA et al., 1996; PALKA et al., 2000; HA et al., 2004). Auch zeigen Patienten mit einer Amyloidose veränderte Strain- und Strain-Rate-Werte (KOYAMA et al., 2003) bei ansonsten unveränderten echokardiographischen Parametern. Weiteres Beispiel für den Nutzen des Gewebedopplers ist die Diagnose der Friedrich's Kardiomyopathie (DUTKA et al., 2000).

Mitralklappenprolaps

Im Rahmen des Mitralklappenprolapses konnte gezeigt werden, dass die systolische Funktion der wichtigste prädiktive Faktor ist zur Bestimmung des

richtigen Zeitpunkts eines operativen Eingriffs (ENRIQUEZ-SARANO et al., 1994a; b). Bislang wurde dafür v. a. die Ejektionsfraktion benutzt, wobei diese auch in weit fortgeschrittenen Krankheitsstadien im Referenzbereich liegen und somit eine systolische Dysfunktion maskieren kann (AGRICOLA et al., 2004). In der gleichen Studie konnten Tissue-Velocity-Parameter das Auftreten einer linksventrikulären Dysfunktion vorhersagen. Dabei war die systolische Gewebegeschwindigkeit reduziert. NAZLI und Mitarbeiter kamen in ihrer Studie zu dem Ergebnis, dass ein Abfall der systolischen Tissue Velocity bei asymptomatischen Patienten mit einer Verschlechterung der Herzmuskelfunktion einher geht (2003). Als Nachteil dieser Methode wurden die wiederholt durchzuführenden Messungen angesehen.

Weitere Anwendungsmöglichkeiten

Der Gewebedoppler hilft in der Diagnosestellung von Abstoßungsreaktionen transplanterter Organe. Des Weiteren kann er hilfreich sein im Rahmen der Resynchronisationstherapie. Ein weiterer großer Vorteil der Verformungsparameter ist die Evaluierung des rechten Ventrikels z. B. im Zuge von angeborenen Herzerkrankungen. Die Beurteilung des rechten Ventrikels ist mit herkömmlichen echokardiographischen Methoden schwierig (SUTHERLAND et al., 2004b; VOIGT & FLACHSKAMPF, 2004).

3.10. Anwendungen in der Tiermedizin

Auch in der Veterinärmedizin sind bereits mehrere Studien zur Anwendung des TDI durchgeführt worden. Zum einen wurden Arbeiten zur Erstellung von Referenzwerten der Tissue Velocity durchgeführt (CHETBOUL et al., 2004a; CHETBOUL et al., 2005d; CHETBOUL et al., 2006a), wobei in der letzten der hier erwähnten Studien ein Geschwindigkeitsgradient von basal nach apikal und von endo- nach epikardial beobachtet werden konnte.

Zum anderen konnten bei Golden Retrievern mit Muskeldystrophie, welche auch zur DCM führt, signifikant reduzierte longitudinale Geschwindigkeiten bei unveränderten konventionellen echokardiographischen Parametern festgestellt werden (CHETBOUL et al., 2004c).

Im Rahmen der felines Kardiomyopathien dient das TDI der Diagnosestellung der Restriktiven Kardiomyopathie (RCM). Diese ist gekennzeichnet durch verringerte

frühdiaastolische Myokardgeschwindigkeiten (GAVAGHAN et al., 1999). Studien lassen darüber hinaus den Einsatz des Gewebedopplers in der Früherkennung der Hypertrophen Kardiomyopathie (HCM) möglich erscheinen (CHETBOUL et al., 2006b; CHETBOUL et al., 2006c).

Weiterhin wurden erste Studien zur Evaluierung der Verformungsparameter durchgeführt: es wurden Referenzwerte für herzgesunde Katzen und Hunde erstellt (WAGNER, 2005; CHETBOUL et al., 2006d; KILLICH, 2006; WESS et al., 2006c).

Bei herzkranken Patienten spielt die Höhe des linksatrialen Druckes eine wichtige Rolle, sowohl für prognostische Aussagen als auch für therapeutische Entscheidungen. Die Messung des Druckes konnte bisher nur invasiv durchgeführt werden. Ergebnisse aus der Humanmedizin, die eine Abschätzung des linksatrialen Druckes mit Hilfe des Quotienten aus frühdiaastolischer Mitralblutflussgeschwindigkeit und frühdiaastolischer Gewebegeschwindigkeit (E/E_a) des Mitralklappenannulus zeigen, konnten experimentell bei Tieren nachvollzogen werden (OYAMA et al., 2004). Auch eine Korrelation des Quotienten mit dem linksventrikulären Druck konnte erfasst werden (SCHOBER et al., 2003). TESHIMA und Mitarbeiter führten eine Studie an einer Population von Hunden durch, in welcher der Quotient mit dem Schweregrad des Herzversagens korrelierte; dabei war das Herzversagen auf eine Mitralklappenendokardiose zurück zu führen (2005). Des Weiteren beschäftigte sich diese Arbeit mit dem Vergleich der Gewebedopplerdaten gesunder und mitralinsuffizienter Tiere. Die erkrankten Tiere wurden weitergehend mittels des NYHA-Klassifizierungsschemas unterteilt. Während die systolische Tissue Velocity unabhängig war von der Klassifizierung, nahmen die Messwerte der frühdiaastolischen Gewebegeschwindigkeit ab.

III Material und Methode

1. Einschlusskriterien

Folgende Einschlusskriterien für die Aufnahme in die Studie wurden gefordert:

- Der Herzschlag und der Puls der Patienten waren regelmäßig und es lag kein Pulsdefizit vor. Arrhythmien wie z. B. gehäufte ventrikuläre Extrasystolen führten zum Ausschluss aus der Studie.
- Mittels der konventionellen echokardiographischen Untersuchung wurden weitere Herzerkrankungen wie Aortenklappenstenose oder -insuffizienz oder angeborene Veränderungen ausgeschlossen.
- Die Beurteilung des Blutflusses an den Herzklappen erfolgte mittels Farbdoppler und zeigte bei allen Patienten eine systolische Turbulenz über der Bikuspidalklappe auf.
- Bei der Mitralklappeninsuffizienz handelt es sich um eine primäre Klappenveränderung im Sinne einer Endokardiose. Weitere Ursachen wie Endokarditis oder DCM wurden ausgeschlossen.
- Die Hunde der herzgesunden Kontrollgruppe waren klinisch und echokardiographisch unauffällig.

2. Patientengut

Die Hunde waren allesamt Patienten der Medizinischen Kleintierklinik der Ludwig-Maximilians-Universität München, Abteilung für Tierkardiologie. Sie wurden im Zeitraum von November 2004 bis August 2006 während der kardiovaskulären Sprechstunde vorgestellt. Vorberichtlich lagen klinische Symptome wie Dyspnoe, Husten und Leistungsschwäche vor oder ein im Vorfeld diagnostiziertes Herzgeräusch sollte weiter abgeklärt werden.

Im Rahmen dieser Studie wurden 110 Hunde untersucht, bei welchen klinisch und echokardiographisch eine Mitralklappenendokardiose diagnostiziert werden konnte. Davon waren 39 weiblich und 71 männlich. Dies entsprach einem Anteil von 35,5 % bzw. 64,5 %. Anteilig davon waren 33,3 bzw. 26,8 % der Tiere kastriert. Das Alter lag bei vier bis 17 Jahren mit einem Mean von 10,5 Jahren

und einem Medianwert von elf Jahren. Das Gewicht betrug zwischen 2,4 und 42 kg (Mean 16,4 kg, Median 13 kg).

Die Herzfrequenz erreichte während der klinischen Untersuchung Werte zwischen 60 und 200 bpm (Mean 119,2 bpm).

Bei den Hunden handelte es sich um 82 Rassehunde und 28 Mischlinge. In der ersten Gruppe konnte folgende Rasseverteilung erkannt werden: jeweils 17 Dackel und Terrier, fünf Pudel, vier Spaniel, je drei Beagles, Dobermann Pinscher, Schnauzer und Whippets, je zwei Border Collies, Dalmatiner, Dt. Kurzhaar, Labrador Retriever, Malteser, Pinscher und Vizsla und je ein Hund weiterer Rassen.

Neben den mitralinsuffizienten Hunden schloss die Arbeit eine Gruppe herzgesunder Hunde ein, welche im selben Zeitraum untersucht wurden. Die Auswertung der Patienten erfolgte im Rahmen der Studie von KELLER und die Daten wurden für diese Arbeit zur Verfügung gestellt (2007). 116 Patienten umfasste die Vergleichsgruppe, wovon 63 männlich (54,3 %) und 53 weiblich (45,7 %) waren. Das Alter lag zwischen eins und 15 Jahren (Mean 5,4 Jahre, Median fünf Jahre) und das Gewicht zeigte eine Verteilung von zwei bis 72 kg (Mean 26,6 kg, Median 28 kg). Die Population bestand aus 98 Rassehunden und 18 Mischlingen. Erstere setzten sich aus 38 Dobermann Pinschern, 11 Terriern, acht Golden Retrievern, fünf Schäferhunden, drei Schnauzern, je zwei Dackel, Spaniel und Deutsche Doggen, sowie Hunden weiterer Rassen zusammen.

Die Herzfrequenz der untersuchten Patienten wurde für jede echokardiographische Sequenz im mitlaufenden EKG separat bestimmt (Tabelle 1). Somit war für jede Bildeinstellung die entsprechende Herzfrequenz zum Zeitpunkt der Datenakquirierung gegeben.

Tabelle 1: Herzfrequenz in bpm, aufgeteilt nach den untersuchten Wänden (Min = minimale gemessene Herzfrequenz; Max = maximale gemessene Herzfrequenz; Mean = Mittelwert)

	krank			herzgesund		
	Min	Max	Mean	Min	Max	Mean
Septum (Doppler)	55	181	114,9	42	166	97,0
Linke Wand (Doppler)	55	206	116,5	40	209	96,6
Septum (Graubild)	58	194	114,1	42	177	100,1
Linke Wand (Graubild)	67	187	115,4	40	174	98,3

3. Untersuchung

Vor der klinischen Untersuchung wurde von jedem Patienten das Signalement erhoben. Dazu gehörten Alter, Geschlecht, Gewicht und Rasse.

3.1. Klinisch Allgemeinuntersuchung

Während der klinischen Untersuchung wurde v. a. Wert auf das kardiovaskuläre Organsystem gelegt. Neben der Bewertung der Schleimhäute und der Auskultation des Herzens wurde der Puls palpatorisch beurteilt. Zu den Auskultationsbefunden gehörten Herzfrequenz, Rhythmus und Bestimmung des Herzgeräusches, wobei letzteres weiterhin nach Grad, Lokalisation und Zeitpunkt eingestuft wurde. Das Herzgeräusch war im hinteren Bereich der linken Brustwand am lautesten zu hören und trat während der Systole auf. Die Gradeinteilung des Herzgeräusches erfolgte auf einer Skala von I bis VI/VI, wobei Grad I/VI ein sehr leises Geräusch darstellte, welches nur in einer sehr ruhigen Umgebung gehört werden konnte; Grad VI/VI war so laut, dass es auskultierbar war, ohne dass das Stethoskop an der Brustwand anlag. Ab Grad V/VI war an der Brustwand zudem ein so genanntes „Schwirren“ fühlbar, wenn man die Hände auf den Thorax legte (KITTLESON & KIENLE, 1998).

3.2. Elektrokardiogramm

Von allen Patienten wurde ein EKG in den Ableitungen I, II, III nach Eindhoven und aVF, aVL, aVR nach Goldberg erstellt. Die Patienten wiesen einen Sinusrhythmus auf. Arrhythmien mit Ausnahme der respiratorischen Sinusarrhythmie führten zum Ausschluss aus der Studie. Die elektrische Herzachse lag im Normbereich zwischen 40° und 100°.

Die Ausmessung der QRS-Komplexe ergab bei einigen Patienten eine Hypervoltage, was für eine Vergrößerung des linken Ventrikels spricht. Ebenso war teilweise ein so genanntes „P mitrale“ erkennbar, d. h. eine verbreiterte P-Welle. Dies stellt einen Hinweis für ein vergrößertes linkes Atrium dar.

3.3. Echokardiographische Untersuchung

Die echokardiographische Untersuchung diente der Datenakquirierung eines jeden Patienten. Sie erfolgte ohne Sedation am wachen Tier.

3.3.1. Allgemeines

Die Untersuchung fand am liegenden Patienten, sowohl in rechter als auch in linker Seitenlage statt. Für die Durchführung wurde ein spezieller Ultraschalltisch genutzt, welcher zur Erleichterung des Schallvorganges eine Aussparung auf Höhe des Herzens aufwies. Durch die Anwendung von 70%-igem Alkohol und Kontaktgel konnte das Ausscheren an der seitlichen Brustwand umgangen werden. Simultan zur Ultraschalluntersuchung wurde ein einkanaliges EKG (Ableitung III) aufgezeichnet. Die echokardiographische Untersuchung erfolgte durch erfahrene Ultrasonographen.

3.3.2. Durchführung

Alle Herzultraschalluntersuchungen erfolgten mit Hilfe des Gerätes Vivid 7[®] (GE Medical Systems, Horten, Norway). Die Frequenz des Schallkopfes betrug je nach Körpergröße 3,5/8 MHz oder 2,0/3,5 MHz. Die Harmonic Einstellungen konnten zwischen 3,5/6,9 und 2,0/4,3 MHz gewählt werden. Aufgrund des erhöhten Nutzsinal-Rausch-Verhältnisses führte dies zu einer verbesserten Abbildungsqualität. Die Bildeinstellungen wurden folgendermaßen angepasst, um ein optimales Graubild zu erreichen: der Fokus wurde auf den zu untersuchenden Bereich positioniert und der Kontrast soweit verändert, bis die Endokardgrenzen deutlich zu erkennen waren.

Die Untersuchung wurde in Anlehnung an die Empfehlungen des amerikanischen kardiologischen Expertenkomitees des American College of Veterinary Internal Medicine durchgeführt (THOMAS et al., 1993). Zunächst erfolgte die Beurteilung der Größen des linken Ventrikels und des linken Atriums. Weiterhin wurden die Kontraktion, die Kontinuität der Kammerscheidewand und die Morphologie und Funktion der Mitralklappe in der rechts parasternalen Längsachse bewertet. Dies war für die rechte Herzhälfte nicht immer möglich, da sie in diesem Blick z. T. nicht einsehbar ist. Nach Betrachtung der Aorta, ebenfalls in der Längsachse, folgte die Einstellung der rechts parasternalen Kurzachse, zum einen auf der Höhe

der Herzspitze und der Papillarmuskeln, zum anderen auf Höhe der Mitralklappe bzw. der Herzbasis mit Darstellung des rechtsventrikulären Ausflustraktes. Um die Diagnostik zu vervollständigen folgte der links apikale Vierkammerblick, in dem sowohl die subjektive Interpretation der Kammern ermöglicht wurde wie auch eine akkuratere Messung der Blutflussprofile, da in diesem Blick der Blutfluss über allen vier Herzklappen mehr oder weniger parallel zum Schallstrahl verläuft. Auf die Messungen wird im nächsten Kapitel genauer eingegangen.

3.3.3. Messungen

Für die Quantifizierung einzelner Strukturen konnten folgende Parameter herangezogen werden: zum einen die M-Mode-Messung zur Bestimmung der linksventrikulären Dimensionen und des Weiteren das Verhältnis des Durchmessers von linkem Atrium und Aorta im B-Mode. Für letzteres wurden in der rechts parasternalen Kurzachse auf Höhe der Herzbasis – dabei mussten die Kommissuren der Aortenklappe erkennbar sein - der Durchmesser des linken Vorhofs und der Aorta nach Ende der ventrikulären Systole gemessen und ins Verhältnis gesetzt (HANSSON et al., 2002). Das Verhältnis wird ausgedrückt durch die dimensionslose Formel LA/Ao.

Der M-Mode, welcher in der rechts parasternalen Kurzachse auf Höhe der Papillarmuskeln dem B-Mode zugeschaltet wurde, ermöglichte die Bestimmung der systolischen und diastolischen Dicken des interventrikulären Septums (IVS) und der linksventrikulären freien Wand (LVPW), sowie des endsystolischen (LVIDs) und enddiastolischen (LVIDd) linksventrikulären Innendurchmessers. Aus den letzten zwei Parametern ließ sich zusätzlich die Verkürzungsfraction bestimmen (FS = fractional shortening), welche ein Maß für die Kontraktion darstellt (BOON, 1998). Die Formel lautet:

$$FS(\%) = \frac{(LVIDd - LVIDs)}{LVIDd} * 100$$

Formel 8

3.3.4. Dopplerechokardiographie

Mit Hilfe der Farbdopplerechokardiographie wurden alle Klappen auf Regurgitationen bzw. Stenosen untersucht. Veränderungen an der Aortenklappe führten zum Ausschluss aus der Studie. Triviale bzw. geringgradige Trikuspidal- und Pulmonalinsuffizienzen wurden im Rahmen dieser Studie toleriert. Die Ergebnisse des Farbdopplers wurden mit Hilfe des Spektraldopplers (PW-/CW-Doppler) verifiziert. Die maximale Geschwindigkeit der Mitralregurgitation wurde mit dem CW-Doppler gemessen.

Bei allen kranken Tieren stellte sich im Farbdoppler eine Verwirbelung über der Mitralklappe dar, welche während der Systole aus dem linken Ventrikel exzentrisch in den linken Vorhof zog.

3.3.5. Gewebedopplerechokardiographie

Den Graubildern wurden die Dopplerinformationen zugeschaltet, so dass die Dopplerdaten für den gesamten Ausschnitt simultan erfasst werden konnten. Für die offline Bearbeitung wurden jeweils drei aufeinander folgende Herzzyklen gespeichert.

Standardmäßig wurden von links apikal folgende Abschnitte gespeichert: das Septum und die linke freie Wand jeweils als Doppler- und Graubild. Die zu untersuchende Wand sollte dabei so parallel wie möglich zum Schallstrahl verlaufen um Winkelfehler zu minimieren. Die entsprechende Wand wurde als Einzelwand dargestellt.

Vor der Aufzeichnung der Echoloops wurde die Qualität der Bilder optimiert: Reverberationsartefakte konnten durch Veränderung der Schallebene weitgehend umgangen werden. Unter anderem wurde auch die PRF unter Vermeidung von Aliasing so niedrig wie möglich eingestellt und die Bildrate (BPS) der Doppler-Bilder betrug idealerweise mindestens 150/sec. Eine höhere Bildrate wurde durch Verkleinerung der Sektorgröße erzielt. Die Bildraten der Graubilder lagen zwischen 50 und 90/sec. Die voreingestellten Filtermodalitäten des Ultraschallgerätes wurden nicht verändert.

Aliasing im Farbgewebedoppler codierten Echoloop konnte ausgeschlossen werden, wenn beim langsamen Durchlauf keine grünen oder gelben Myokardbereiche zu erkennen waren. Grüne Bereiche der Klappen und im Ventrikellumen konnten ignoriert werden.

4. Einteilung der Patientengruppen

Die Einteilung der Patienten erfolgte zunächst anhand des Gewichtes. Kleine Hunde bis 15 kg und große über 15 kg (Tabelle 2).

Tabelle 2: Verteilung der Patienten nach Gewichtsgruppen

	krank	herzgesund	gesamt
Gewichtsgruppe 1 (≤ 15 kg)	58	33	91
Gewichtsgruppe 2 (> 15 kg)	52	83	135
gesamt	110	116	226

Zudem wurden drei Altersgruppen angelegt: von eins bis fünf Jahren, von sechs bis zehn und von elf bis 16 Jahren. Die daraus folgende Verteilung kann Tabelle 3 entnommen werden

Tabelle 3: Verteilung der Patienten nach Altersgruppen

	krank	herzgesund	gesamt
Altersgruppe 1 (1 – 5 Jahre)	5	67	72
Altersgruppe 2 (6 – 10 Jahre)	42	40	82
Altersgruppe 3 (11 – 16 Jahre)	63	9	72
gesamt	110	116	226

Zudem erfolgte die Zuordnung in verschiedene Gruppen, welche auf der Herzfrequenz basierten. Zu diesem Zweck wurden für jeden Patienten die Herzfrequenzen der ausgewerteten Loops gemittelt.

Anhand der Höhe der Herzfrequenz erfolgte die Einteilung in verschiedene Gruppen. Dies ist Tabelle 4 zu entnehmen:

Tabelle 4: Verteilung der Patienten nach Herzfrequenzgruppen (bpm = beats per minute)

Herzfrequenz-Gruppe	Herzfrequenz in bpm	Anzahl der Tiere	
		krank	herzgesund
1	< 100	34	69
2	100 – 150	63	43
3	> 150	11	2

Anhand des Schweregrades der Mitralklappenendokardiose wurden die Patienten des Weiteren in drei Gruppen untergliedert. Die Bestimmung des Schweregrades erfolgt mit Hilfe eines eigens dafür entworfenen Punktesystems. Dafür wurden das Verhältnis LA/Ao, die Größe des Regurgitationsjets im links apikalen Vierkammerblick und der linksventrikuläre enddiastolische Innendurchmesser mit einbezogen (Tabelle 5). Der entsprechende Referenzwert für den enddiastolischen linksventrikulären Innendurchmesser berechnete sich aus dem jeweiligen Körpergewicht (BOON, 1998).

Tabelle 5: Punkteverteilung zur Schweregradbestimmung der Mitralklappenendokardiose (LA = linkes Atrium; Ao = Aortendurchmesser; LA/Ao = Verhältnis Durchmesser linkes Atrium zu Aortendurchmesser; LVIDd = linksventrikulärer enddiastolischer Innendurchmesser)

Parameter	gemessener Wert	Punkte
LA/Ao	< 1,6	0
	1,6 – 1,9	1
	> 1,9	2
Jetgröße (im Verhältnis zu LA)	< 1/3	0
	1/3 – 1/2	1
	> 1/2	2
LVIDd	≤ Referenzbereich	0
	> Referenzbereich	1

Mit Hilfe der drei Parameter erreichte jeder Patient eine Gesamtpunktzahl mit konsekutiver Einteilung in die Schweregrade (Tabelle 6). Daraus ergab sich für die Patientengruppe der mitralinsuffizienten Tiere folgende Verteilung der Schweregrade (Tabelle 7):

Tabelle 6: Einteilung der Patienten nach Punktezahl in verschiedene Schweregrade

Gesamtpunkte	Schweregrad
0 – 1	geringgradig
2 – 3	mittelgradig
4 - 5	hochgradig

Tabelle 7: Verteilung der erkrankten Patienten nach Einteilung in die Schweregrade; Gewichtsgruppe 1 = 1 – 15 kg, Gewichtsgruppe 2 = 16 – 72 kg

Schweregrad	Gewichtsgruppe 1	Gewichtsgruppe 2	gesamt
geringgradig	19	28	47
mittelgradig	14	14	28
hochgradig	25	10	35
gesamt	58	52	110

Für die weiteren Auswertungen wurden die Krankheitsstadien folgendermaßen bezeichnet: Schweregrad 0 = herzgesund; Schweregrad 1 = geringgradig erkrankt; Schweregrad 2 = mittelgradig erkrankt; Schweregrad 3 = hochgradig erkrankt.

5. Auswertung

Den nächsten Schritt nach der Datenakquirierung stellte die Auswertung der gespeicherten Rohdaten dar. Zu diesem Zweck wurde die Software EchoPac 2D Strain[®] von General Electrics (GE Medical Systems, Horten, Norway) verwendet.

5.1. Beurteilung und Bearbeitung des Echoloops

Vor der Auswertung der Bildsequenz wurde deren Qualität evaluiert. Neben der Beurteilung des Aufnahmewinkels wurde die Bildrate überprüft, welche im Dopplerbild für die Einzelwände mindestens 150/sec und im Graubild 50/sec bis 90/sec betragen sollte, sowie die Aufnahmequalität bewertet. Das Graubild ließ eine zuverlässige Erkennung der Myokardgrenzen und möglichst vieler Pixel zu. Dies konnte nachträglich durch Anpassung der Kompression und des

Graubildfilters erreicht werden. Eine Reduktion der Kompression und des Filters führte zu einem härteren Graubild.

Zudem wurde das mitlaufende EKG beurteilt. Nur solche Sequenzen wurden ausgewählt, die eine schöne EKG-Spur aufwiesen, d. h. bei welcher die einzelnen Zacken und Wellen gut abgrenzbar waren.

5.2. Bestimmung der Herzfrequenz

Vor der Bearbeitung durch die Software EchoPac 2D Strain[®] (GE Medical Systems, Horten, Norway) wurde von den drei aufgenommenen Herzzyklen (so genannte „Loops“) einer ausgewählt. Die Bestimmung der Herzfrequenz für den entsprechenden Zyklus erfolgte durch Messung des R-R-Abstandes. Dieser entsprach dem Abstand der beiden R-Zacken, welche den jeweiligen Loop begrenzten.

5.3. Bestimmung der Zeitmarker

Zeitmarker dienen der Integration der Geschwindigkeits- und Verformungskurven in den globalen Herzzyklus (Abbildung 27). Um diese setzen zu können, was mit der EchoPac 2D Strain[®] Software nicht möglich ist, bediente man sich der EchoPac Q-Analyse[®] (GE Medical Systems, Horten, Norway). Dafür wurde basal im Myokard eine Region of Interest (ROI) gesetzt. Die daraus resultierende Geschwindigkeitskurve erlaubte die Positionierung der Zeitmarker Aortenklappenöffnung (AVO = Aortic Valve Opening), Aortenklappenschluss (AVC = Aortic Valve Closure), Mitralklappenöffnung (MVO = Mitral Valve Opening), Mitralklappenschluss (MVC = Mitral Valve Closure) und der P-Welle (P). Mittels der Zeitmarker erfolgte die Einteilung in die einzelnen Phasen: Systole, isovolumische Relaxation (IVR), Diastole und isovolumische Kontraktion (IVC). Da das zeitliche Auftreten der Zeitmarker abhängig ist von der Herzfrequenz, mussten diese für jeden Loop individuell gesetzt werden.

Dazu wurde eine Methode verwendet, bei der der Zeitpunkt des jeweiligen Zeitmarkers definiert ist durch die Nulldurchgänge der Tissue-Velocity-Kurve und durch das mitlaufende EKG (LIND et al., 2002):

- AVO: Nulldurchgang des aufsteigenden Astes der Geschwindigkeitskurve, frühestens nach dem QRS-Komplex
- AVC: erster Nulldurchgang des absteigenden Schenkels der Geschwindigkeitskurve bzw. nach dem Ende der T-Welle
- MVO: letzter Nulldurchgang des absteigenden Schenkels der Geschwindigkeitskurve, der zur E-Welle führt
- MVC: Nulldurchgang des aufsteigenden Astes der A-Welle der Geschwindigkeitskurve; frühestens nach Beginn der P-Welle

Die Systole ist definiert durch AVO und AVC, IVR durch AVC und MVO, die Diastole durch MVO und MVC, die IVC durch MVC und AVO. Die Bestimmung von P, welche der Zeitmessung von der Q-Zacke des vorangehenden QRS-Komplex bis zur P-Welle entsprach, unterteilte die Diastole noch weiter in E- und A-Welle, d. h. in die Phasen „early diastole“ und „atrial contraction“. Die A-Welle kann definitionsgemäß frühestens nach Beginn der P-Welle erfolgen. Die Diastase, welche bei niedrigen Herzfrequenzen zwischen E- und A-Welle zum Ausdruck kommt, spielte für diese Auswertung keine Rolle. Die Zeitmarker wurden für die anschließende Auswertung mittels EchoPac 2D Strain[®] (GE Medical Systems, Horten, Norway) übernommen.

5.4. Verarbeitung der Loops

Die Verarbeitung der Loops erfolgte mit der Software EchoPac 2D Strain[®]. Diese Software erlaubt ein halbautomatisches Tracking der Bildsequenzen.

5.4.1. Auswahl des Bildes

Im Auswertungsprogramm EchoPac 2D Strain[®] konnte durch langsamen Durchlauf des vorher ausgewählten Herzzyklus die Bildsequenz bestimmt werden, welche die beste Möglichkeit zur Erkennung der Endokardgrenzen bot. Idealerweise wurde eine Sequenz am Ende der Systole gewählt.

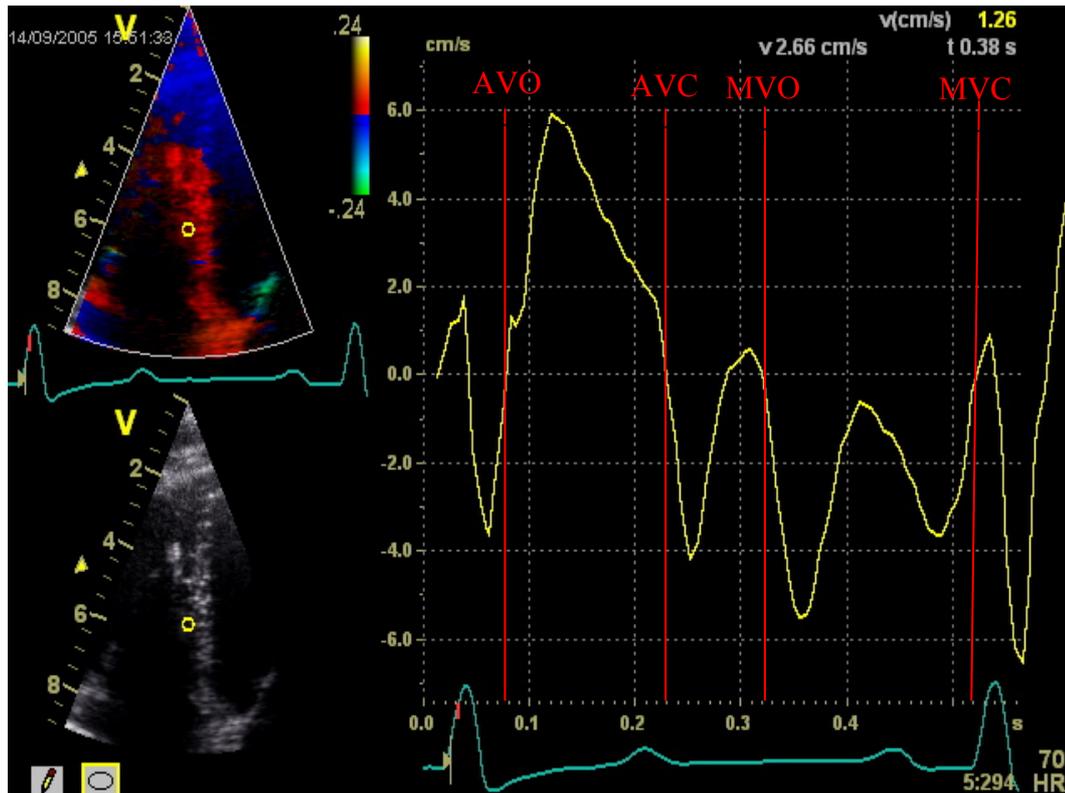


Abbildung 27: Setzen der Zeitmarker zur Eingliederung der Tissue Velocity in den globalen Herzzyklus (AVO = Aortenklappenöffnung; AVC = Aortenklappenschluss; MVO = Mitralklappenöffnung; MVC = Mitralklappenschluss)

5.4.2. Tracen

Das Tracen des Segments verläuft mit dieser Methode halbautomatisch. Zunächst setzt man manuell einzelne Punkte entlang des Endokards. Diese werden verbunden und die Breite der ROI automatisch vorgegeben. Die Breite kann manuell noch angepasst und einzelne Punkte in ihrer Position verändert werden. Je größer die ROI ist, umso mehr Daten fließen in die Auswertung mit ein.

5.4.3. Tracken

Im anschließenden Tracken wird die richtige Positionierung der ROI während der Herzbewegung beurteilt. Sollte die ROI nicht während des gesamten Zyklus dem Myokard folgen, muss diese so lange verändert werden, bis ein zufriedenstellendes Ergebnis vorliegt. Zudem enthält die Software ein eigenes Programm zur Beurteilung der Tracking-Qualität: die Note 3,0 wird bei mäßiger Qualität angezeigt; kleinere Werte sprechen für ein besseres Ergebnis. Zur weiteren Auswertung ist mindestens die Note 2,0 erforderlich.

5.4.4. Einteilung in die Segmente

Nach dem Tracken der longitudinal geschallten Wand wird die ROI automatisch in drei Segmente – basal, mittig, apikal – unterteilt. Von jedem Segment werden Mittelwerte berechnet, so genannte „averages over segments“.

5.4.5. Parameter-Bestimmung

Für jedes einzelne Segment einer aufgenommenen Wand wurden folgende Parameter ausgewertet: Tissue Velocity, Strain und Strain Rate. Die Dopplercodierten Bilder konnten mittels zweier unterschiedlicher Algorithmen ausgewertet werden. Zum einen wurden Kurven erstellt, welchen nur die Dopplerinformationen (D) zu Grunde liegen. Zum anderen erhielt man Graphen, welche aus der Kombination (K) von Doppler- und Graubildinformationen entstanden. Folglich ergab jedes Segment sechs Kurven, welche der weiteren Auswertung unterzogen wurden.

Im Falle der Speckle-Tracking-Methode entstand pro Segment jeweils eine Kurve für die Tissue Velocity, Strain und Strain Rate. Diese basierten auf den Graubildinformation (G).

Diese Studie beschäftigt sich ausschließlich mit den longitudinalen Gewebegeschwindigkeiten und Verformungsparametern.

5.4.6. Auswertung der Tissue-Velocity-, Strain- und Strain-Rate-Kurven

Mit Beginn der Systole traten die Maxima und Minima je nach Parameter in nachstehender Reihenfolge auf, welche in den folgenden Abschnitten einzeln abgehandelt werden. Die Maxima wurden automatisch gesetzt, konnten zudem aber noch manuell verändert werden, wenn sie durch die Software nicht richtig erkannt wurden. Die Kurvenverläufe unterschieden sich nicht zwischen den einzelnen Methoden.

5.4.6.1. Tissue Velocity

In der Geschwindigkeitskurve wies der longitudinale systolische Peak (S) einen positiven Wert auf, die zwei diastolischen Peaks (E) und (A) jeweils einen negativen. Es wurde darauf geachtet, dass diese Peaks gut erkennbar waren und

dass sie zeitlich mit dem EKG korrelierten um Verwechslungen der Kurvenmaxima auszuschließen. Die richtige Lage der Maxima wurde kontrolliert.

5.4.6.2. Strain

Die Strain zeigte einen negativen Peak (S) in der späten Systole. Auf die richtige Positionierung der Peaks wurde geachtet.

5.4.6.3. Strain Rate

Die Strain Rate zeichnete sich wie die Geschwindigkeitskurve durch drei Peaks aus: (S), (E) und (A). Der longitudinale Wert für (S) war negativ, für (E) und (A) positiv. Die Beurteilung der Strain-Rate-Kurven erfolgte analog der Tissue Velocity.

6. Statistische Auswertung

Zur statistischen Verarbeitung der Daten wurde die Software SPSS 13.0[®] (Statistical Package for the Social Science) für Windows herangezogen.

Um die Werte einzelner Segmente von mitralinsuffizienten Hunden mit denen von herzgesunden Tieren vergleichen zu können, kam der ungepaarte T-Test zur Anwendung. Die Gegenüberstellung der Segmente innerhalb der Individuen erfolgte mittels des gepaarten T-Tests. Hierfür wurde für jedes Segment und für jeden einzelnen Maximalwert eines Parameters ein Mittelwert aus der entsprechenden Patientenpopulation gebildet und dieser für die Berechnungen verwendet. Auf einen Test zur Normalverteilung konnte aufgrund der großen Patientenanzahl verzichtet werden.

Um der unterschiedlichen Geometrie des linken Ventrikels bei den verschiedenen Hunderassen gerecht zu werden, wurden die ermittelten Werte mittels des linksventrikulären, enddiastolischen Innendurchmessers normalisiert. Beispiele für die unterschiedlichen Ventrikelformen sind Abbildung 28 zu entnehmen. Des Weiteren wurde mittels der Standardisierung der Parameter ein möglicher Einfluss des Volumens auf die Werte ausgeschlossen.

Der Einfluss von Geschlecht, Herzfrequenz, Alter, Körpergewicht, und Krankheitsstadium auf die Parameter wurde mittels ANOVA getestet. Zu diesem Zweck mussten die Patienten in verschiedene Untergruppen aufgliedert werden. Auf die Einteilung in die Gewichts-, Alters-, und Herzfrequenzgruppen sowie in die unterschiedlichen Schweregrade der Erkrankung, wurde bereits in Kap. III. 4. eingegangen. Der Einfluss der verschiedenen Faktoren wurde auf zwei Arten getestet: zum einen der Haupteffekt jedes einzelnen, zum anderen der wechselseitige Einfluss zweier Unabhängigen. Die erzielten Graphiken, so genannte Parameterschätzer-Kurven, stellen die Mittelwerte der jeweiligen Parameter dar, welche zum Zwecke der besseren bildlichen Darstellung verbunden werden. Um die univariate Varianzanalyse durchführen zu können, wurde zunächst auf die Homogenität der Varianzen getestet.

Für die statistische Auswertung wurde ein Signifikanzniveau von 0,05 angenommen. Die Messwerte werden als Mittelwert \pm Standardabweichung (MW \pm SD) angegeben.

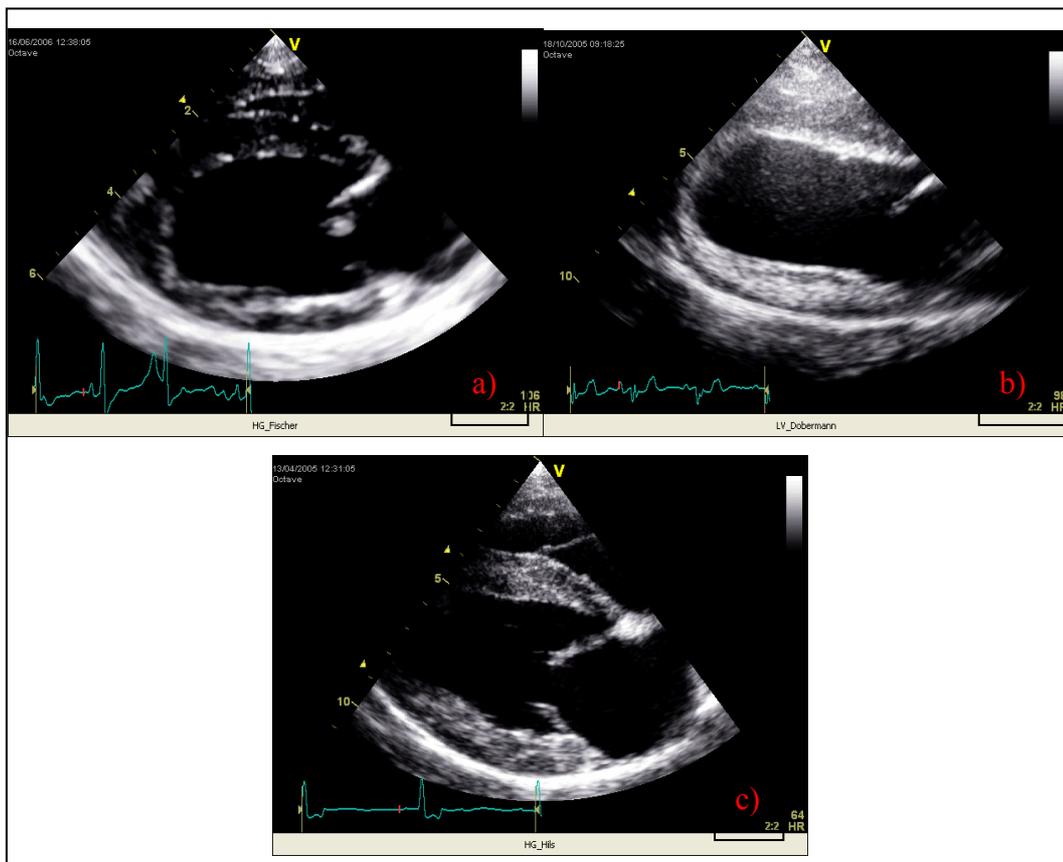


Abbildung 28: Beispiele für die rassebedingten Unterschiede hinsichtlich der Ventrikelgeometrie: a) linker Ventrikel eines Terrier; b) linker Ventrikel eines Dobermann Pinschers; c) linker Ventrikel eines Golden Retrievers

IV Ergebnisse

1. Patientendaten

Zunächst erfolgte die Evaluierung der Patientendaten. Neben den Angaben bezüglich Alter, Gewicht etc. stand die Erfassung von Veränderungen im Vordergrund, welche im Rahmen einer Mitralklappenendokardiose typischerweise auftreten.

1.1. Alter, Gewicht, Herzfrequenz und Geschlecht

Der Vergleich des Alters, Gewichts und der Herzfrequenz ergab für die unterschiedlichen Schweregrade und Gewichtsgruppen folgende Verteilung (Tabelle 8):

Tabelle 8: Vergleich von Alter, Gewicht und Herzfrequenz von herzgesunden und kranken Tieren; Werte als Mittelwert \pm Standardabweichung (Schweregrad 0 = herzgesund, 1 = geringgradig erkrankt, 2 = mittelgradig erkrankt, 3 = hochgradig erkrankt; GG = Gewichtsgruppe; GG 1 = 1 – 15 kg; GG 2 = 16 – 72 kg); bpm = beats per minute; * = sign. Alters- bzw. Gewichtsunterschied zwischen herzgesund und jeweiligem Krankheitsstadium; ‡ = sign. Altersunterschied zwischen SG 1 und 3; † = sign. Unterschied der Herzfrequenz zwischen SG 0 und 3 bzw. 1 und 3; ° = sign. Unterschied der Herzfrequenz zwischen SG 0 und 3 bzw. 1 und 3 bzw. 2 und 3; Signifikanzen gelten jeweils nur innerhalb einer Gewichtsgruppe; ° = sign. Unterschied zwischen GG1 und GG2 innerhalb eines Schweregrades

Schweregrad	GG	Alter in Jahren	Gewicht in kg	Herzfrequenz in bpm
0	1	5,6 \pm 3,7	8,6 \pm 3,9	113,6 \pm 21,8
	2	5,2 \pm 3,2	33,8 \pm 9,9	92,6 \pm 19,5°
1	1	10,7 \pm 1,7*	8,3 \pm 3,5	109,2 \pm 24,1
	2	8,8 \pm 2,5*°	26,4 \pm 7,2*	100,0 \pm 15,6
2	1	11,0 \pm 2,7*	8,4 \pm 2,6	124,3 \pm 25,9
	2	10,6 \pm 3,0*	22,9 \pm 6,2*	101,2 \pm 24,7°
3	1	11,6 \pm 2,4*	8,5 \pm 2,9	132,5 \pm 22,7†
	2	11,5 \pm 1,8*‡	25,1 \pm 10,3*	128,3 \pm 23,5 ^a

In der Gewichtgruppe der kleinen Hunde traten hinsichtlich des Alters signifikante Unterschiede zwischen den herzgesunden Patienten und allen drei Gruppen der erkrankten Tiere auf. Das Gewicht wies keine Differenzen zwischen

den Schweregradgruppen auf. Die Herzfrequenz hochgradiger erkrankter Tiere war signifikant höher als die der herzgesunden bzw. geringgradig erkrankten.

Für die zweite Gewichtsgruppe war das Alter signifikant verschieden zwischen den gering- und hochgradig erkrankten und jeweils zwischen der Gruppe der herzgesunden und den drei Krankheitsstadien. Hinsichtlich des Gewichts wiesen herzgesunde Patienten höhere Werte auf als Hunde der einzelnen Krankheitsstadien. Die Herzfrequenz erreichte bei hochgradig betroffenen Tieren höhere Werte als bei herzgesunden, sowie gering- und mittelgradig erkrankten Hunden.

Der Vergleich von Tieren unterschiedlicher Gewichtsgruppen, welche sich im gleichen Krankheitsstadium befanden, zeigte bei den geringgradig betroffenen Tieren signifikante Unterschiede hinsichtlich des Alters, während die Herzfrequenz bei herzgesunden und mittelgradig erkrankten Patienten differierte.

Die Geschlechtsverteilung zeigte folgendes Bild: von den Patienten im Krankheitsstadium 1 waren 61,7 % männlich und 38,3 % weiblich, im Stadium 2 71,4 % männlich und 28,6 % weiblich, im Stadium 3 62,9 % männlich und 37,1 % weiblich und die Verteilung der herzgesunden Tiere war 55,2 zu 44,8 %.

1.2. Klappenmorphologie und Herzgeräusch

Die echokardiographischen Sequenzen wurden hinsichtlich morphologischer Klappenveränderungen betrachtet. Tabelle 9 zeigt die Veränderungen in Abhängigkeit vom Schweregrad und vom Gewicht.

Tabelle 9: Veränderungen an der Mitralklappe in Abhängigkeit von Gewicht und Schweregrad (GG 1 = Gewichtsgruppe 1 – 15 kg; GG 2 = Gewichtsgruppe 16 – 72 kg)

Schweregrad	GG	Prolaps	Chorda-abriss	Klappenverdickung		
				gering	moderat	hochgradig
geringgradig	1	5	1	12	4	0
	2	4	0	13	1	0
mittelgradig	1	7	2	3	7	2
	2	5	2	3	5	2
hochgradig	1	10	11	0	7	17
	2	2	2	5	1	1
gesamt		33	18	36	25	22

Bei sechs kleinen und 21 großen Hunden waren keine Klappenverdickungen erkennbar. 18 Patienten zeigten im Herzultraschall einen Abriss der Sehnenfäden, was einem Anteil von 16,4 % der erkrankten Tiere entsprach. Zudem wiesen 22 kleine und 11 große Hunde einen Mitralklappenprolaps auf, also insgesamt 30 % der erkrankten Tiere.

Weiterhin wurde die Intensität des Herzgeräusches genauer beleuchtet. In Abhängigkeit vom Erkrankungsstadium und vom Gewicht zeigte sich folgende Verteilung (Tabelle 10):

Tabelle 10: Intensität des Herzgeräusches in Abhängigkeit vom Schweregrad der Erkrankung; Anzahl der Patienten (Anzahl kleine Hunde / Anzahl große Hunde)

Intensität des Herzgeräusches	Erkrankungsstadium		
	geringgradig	mittelgradig	hochgradig
I/VI	3 (3/0)	0	0
II/VI	9 (3/6)	0	0
III/VI	16 (5/11)	12 (5/7)	4 (2/2)
IV/VI	6 (5/1)	16 (8/8)	16 (12/4)
V/VI	0	0	13 (11/2)
VI/VI	0	0	0

Bei 15 erkrankten Patienten wurde kein Herzgeräusch notiert. Der Grund lag in extremer Unruhe der Tiere oder verstärkter Atmung bzw. Hecheln, was die Auskultation erschwerte.

1.3. Dekompensationsstadium

Von den hochgradig erkrankten Tieren befanden sich 24 bereits im dekompensierten Stadium, d. h. bei 68,6 % konnte der röntgenologische Befund eines Lungenödems gestellt werden. Anteilig davon entfielen 19 Patienten in die Gewichtsgruppe 1 und fünf in die Gewichtsgruppe 2. Somit zeigten 76 % der kleinen, hochgradig erkrankten Tiere Anzeichen von kongestivem Herzversagen und 50 % der großen Hunde.

2. Konventionelle echokardiographische Parameter

Die Ergebnisse der konventionellen echokardiographischen Untersuchung sind in folgender Tabelle zusammengefasst (Tabelle 11). Hierbei erfolgte eine Trennung der Patienten nach krank und herzgesund, sowie nach Gewichtsgruppen.

Tabelle 11: Ergebnisse der LV-Studie als Mittelwerte \pm Standardabweichung, nach Gewichtsgruppen unterteilt; (Gewichtsgruppe 1 = 1 – 15 kg; Gewichtsgruppe 2 = 16 – 72 kg; IVS = interventrikuläres Septum; LVID = linksventrikulärer Innendurchmesser; LVPW = linke Wand; FS = Verkürzungsfraktion; LA = Durchmesser des linken Atriums; Ao = Aortendurchmesser; LA/Ao = Verhältnis LA/Ao; d = enddiastolisch; s = endsystolisch; * = sign. Unterschied zwischen krank und herzgesund für die jeweilige Gewichtsgruppe)

Parameter	Gewichtsgruppe 1		Gewichtsgruppe 2	
	krank	herzgesund	krank	herzgesund
IVSd in cm	0,76 \pm 0,13	0,79 \pm 0,18	1,05 \pm 0,20*	1,13 \pm 0,21
LVIDd in cm	3,39 \pm 0,79*	2,83 \pm 0,67	4,68 \pm 0,81*	4,37 \pm 0,49
LVPWd in cm	0,76 \pm 0,12	0,75 \pm 0,17	1,05 \pm 0,17	1,05 \pm 0,16
IVSs in cm	1,07 \pm 0,24	1,04 \pm 0,23	1,38 \pm 0,23	1,40 \pm 0,24
LVIDs in cm	1,94 \pm 0,62	1,79 \pm 0,50	3,12 \pm 0,66	3,03 \pm 0,44
LVPWs in cm	1,11 \pm 0,21*	1,01 \pm 0,19	1,37 \pm 0,20	1,36 \pm 0,24
FS in %	42,9 \pm 8,35*	37,3 \pm 7,14	34,05 \pm 7,14*	30,87 \pm 5,63
LA in cm	3,00 \pm 0,82*	1,94 \pm 0,36	3,71 \pm 0,86*	3,14 \pm 0,59
Ao in cm	1,49 \pm 0,28	1,52 \pm 0,28	2,24 \pm 0,35*	2,41 \pm 0,40
LA/Ao	2,06 \pm 0,66*	1,28 \pm 0,14	1,68 \pm 0,38*	1,31 \pm 0,20

In beiden Gewichtsgruppen unterschieden sich kranke und herzgesunde Hunde signifikant im enddiastolischen Innendurchmesser, in der FS, der Größe des linken Atriums und dem Quotienten LA/Ao.

Betrachtete man weitergehend die linksventrikulären Innendurchmesser, nachdem sie mittels der Körperoberfläche (BSA) bzw. dem Aortendurchmesser (Ao) normalisiert wurden, so ergaben sich für die einzelnen Krankheitsstadien folgende Werte (Tabelle 12):

Tabelle 12: linksventrikulärer Innendurchmesser, normalisiert mittels BSA (body surface area) oder Ao (Aortendurchmesser); angegeben als Mittelwert ± Standardabweichung; (SG = Schweregrad der Erkrankung: 0 = herzgesund, 1 = geringgradig erkrankt, 2 = mittelgradig erkrankt, 3 = hochgradig erkrankt; GG = Gewichtsgruppe: GG 1 = 1 – 15 kg, GG 2 = 16 – 72 kg; LVIDd = linksventrikulärer Innendurchmesser enddiastolisch; LVIDs = linksventrikulärer Innendurchmesser endsystolisch; ° = sign. Unterschied zwischen den Gewichtsgruppen innerhalb eines Schweregrades; ‡ = sign. Unterschied zwischen SG 0 und 1; ⁿ = sign. Unterschied zwischen SG 0 und 2; ^a = sign. Unterschied zwischen SG 0 und 3; † = sign. Unterschied zwischen SG 1 und 3; ² = sign. Unterschied zwischen 2 und 3)

SG	GG	LVIDd/BSA	LVIDd/Ao	LVIDs/BSA	LVIDs/Ao	FS
0	1	7,19 ± 1,42	1,87 ± 0,36	4,52 ± 1,07	1,18 ± 0,27	37,2 ± 7,3
	2	4,36 ± 0,74°	1,86 ± 0,46	3,02 ± 0,58°	1,29 ± 0,33	30,7 ± 5,4°
1	1	7,65 ± 1,80	1,86 ± 0,18	4,57 ± 0,98	1,12 ± 0,20	39,7 ± 6,9
	2	5,08 ± 0,79°‡	1,94 ± 0,29	3,47 ± 0,56°‡	1,33 ± 0,22°	31,9 ± 6,6°
2	1	7,98 ± 1,58	2,15 ± 0,36 ⁿ	4,39 ± 0,95	1,17 ± 0,15	44,7 ± 8,2 ⁿ
	2	6,08 ± 0,77° ⁿ	2,10 ± 0,27 ⁿ	3,91 ± 0,45 ⁿ	1,35 ± 0,16°	35,5 ± 4,2° ⁿ
3	1	9,37 ± 1,80 ^a	2,74 ± 0,59 ^a	5,21 ± 1,25	1,55 ± 0,48 ^{a†2}	45,2 ± 7,5 ^{a†}
	2	6,70 ± 0,97° ^{aa}	2,70 ± 0,43 ^a	4,39 ± 0,59° ^{aa†}	1,78 ± 0,39 ^{a†2}	34,1 ± 11,4°

Der Vergleich kleiner und großer Hunderassen ergab folgende Ergebnisse. Der enddiastolische Innendurchmesser, welcher mittels BSA standardisiert wurde, erreichte bei kleinen Hunden höhere Messungen als bei großen, sowohl bei gesunden als auch bei kranken. Keine signifikanten Unterschiede ergaben sich für die Aorten-normierten Werte.

Der endsystolische Durchmesser – mittels BSA standardisiert – war, mit Ausnahme des mittelgradigen Stadiums, ebenfalls größer bei kleinen Hunden. Dagegen fielen die Aorten-normierten Werte im gering- und mittelgradigen Stadium kleiner aus, während sie sich bei herzgesunden und hochgradig erkrankten Tieren nicht unterschieden.

Innerhalb einer Gewichtsgruppe zeigten die Parameter nachstehende Unterschiede:

Die enddiastolischen Innendurchmesser fielen bei kleinen und großen erkrankten Tieren höher aus als die der herzgesunden. Die BSA-normierten Parameter erreichten bei kleinen Hunden im hochgradigen Stadium – verglichen mit herzgesunden Tieren – höhere Werte. Große Hunde wiesen in allen drei Krankheitsstadien größere Innendurchmesser auf als die herzgesunden. Die

Aorten-standardisierten Werte fielen in beiden Gewichtsgruppen jeweils im mittel- und hochgradigen Stadium höher aus als die der herzgesunden.

Die endsystolischen Parameter kleiner und großer Hunde ließen beim Vergleich der Aorten-normalisierten Werte erkennen, dass hochgradig betroffene Hunde jeweils größere Innendurchmesser aufwiesen als herzgesunde, gering- und mittelgradig erkrankte. Kleine Hunde unterschieden sich nicht hinsichtlich der BSA-standardisierten Werte. Große, hochgradig erkrankte Hunde wiesen hinsichtlich der BSA-normalisierten Parameter höhere Werte auf als herzgesunde und geringgradig erkrankte Patienten. Zusätzlich erzielten gering- und mittelgradig erkrankte Tiere hinsichtlich der BSA-normierten Parameter höhere Werte als herzgesunde Hunde.

Mit Hilfe der in Tabelle 12 angegebenen Mittelwerte für die herzgesunden Tiere, kann für die endsystolischen Parameter der jeweiligen Gewichtsgruppe ein Intervall angegeben werden, in welchem die Werte herzgesunder Tiere mit 95-prozentiger Wahrscheinlichkeit liegen. Rechnerisch ergibt sich das Intervall aus dem Mittelwert \pm zweifacher Standardabweichung. Der obere Grenzwert kann als cut-off-Wert zwischen herzgesund und krank angesehen werden. Dieser nahm folgende Werte an: für kleine Hunde 6,66 und 1,72, für große Hunde 4,18 und 1,95. Der erste Wert steht jeweils für die BSA-normierten Parameter, der zweite für die Aorten-normierten. Die Betrachtung der endsystolischen Parameter in Bezug auf den cut-off-Wert – die Werte liegen unter- oder oberhalb des Grenzwertes – konnte für die einzelnen Stadien folgende Ergebnisse erzielen. Der normierte LVIDs kleiner Hunde lag mit wenigen Ausnahmen unterhalb des Grenzwertes, d. h. die Werte fielen meist in den Referenzbereich gesunder Tiere (Abbildung 29 und Abbildung 30). Während im Rahmen der BSA-normierten Werte drei Patienten im hochgradigen Stadium den Referenzbereich überschritten, erwiesen sich mit der Aorten-basierten Methode acht hochgradig erkrankte Patienten mit erhöhten Werten.

Der LVIDs großer Hunde lag mit beiden Standardisierungs-Methoden größtenteils unterhalb des Grenzwertes (Abbildung 31 und Abbildung 32). Ausnahmen fanden sich hauptsächlich bei hochgradig erkrankten Tieren.

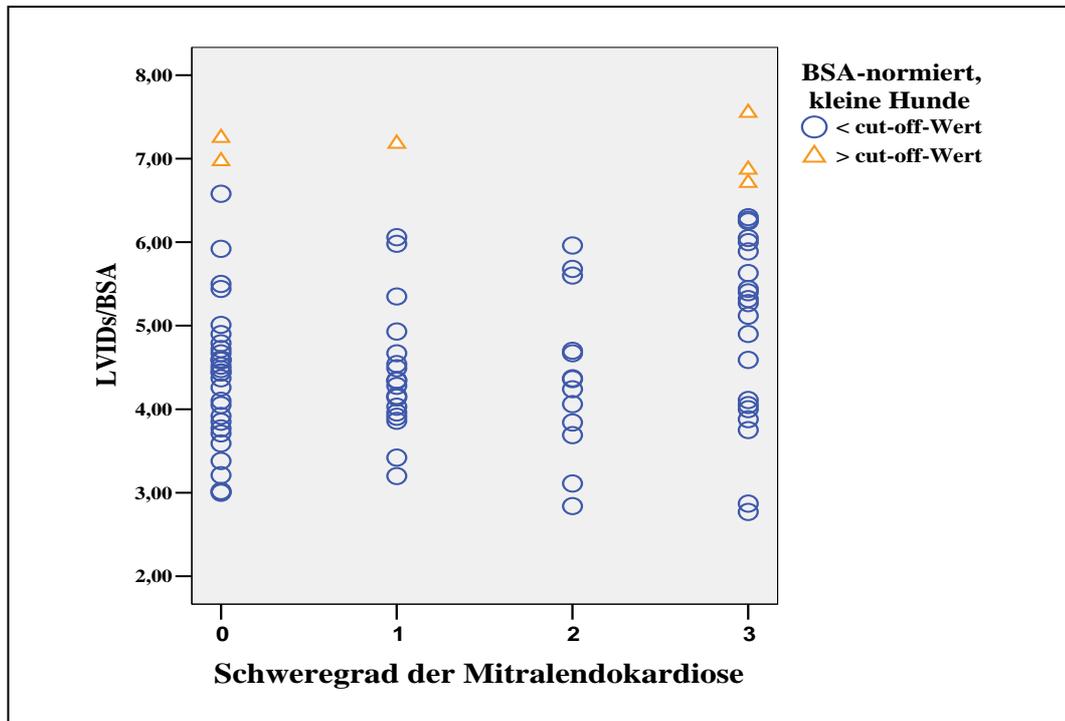


Abbildung 29: linksventrikulärer, endsystolischer Innendurchmesser kleiner Hunde, mittels BSA (body surface area) normiert und in Abhängigkeit vom Schweregrad der Erkrankung; blaue Kreise markieren Messwerte, die unterhalb des cut-off-Wertes (Grenzwert gesund – krank) liegen; orange Dreiecke stehen für Messwerte oberhalb des cut-off-Wertes; Schweregrad 0 = herzgesund; Schweregrad 1 = geringgradig erkrankt; Schweregrad 2 = mittelgradig erkrankt; Schweregrad 3 = hochgradig erkrankt

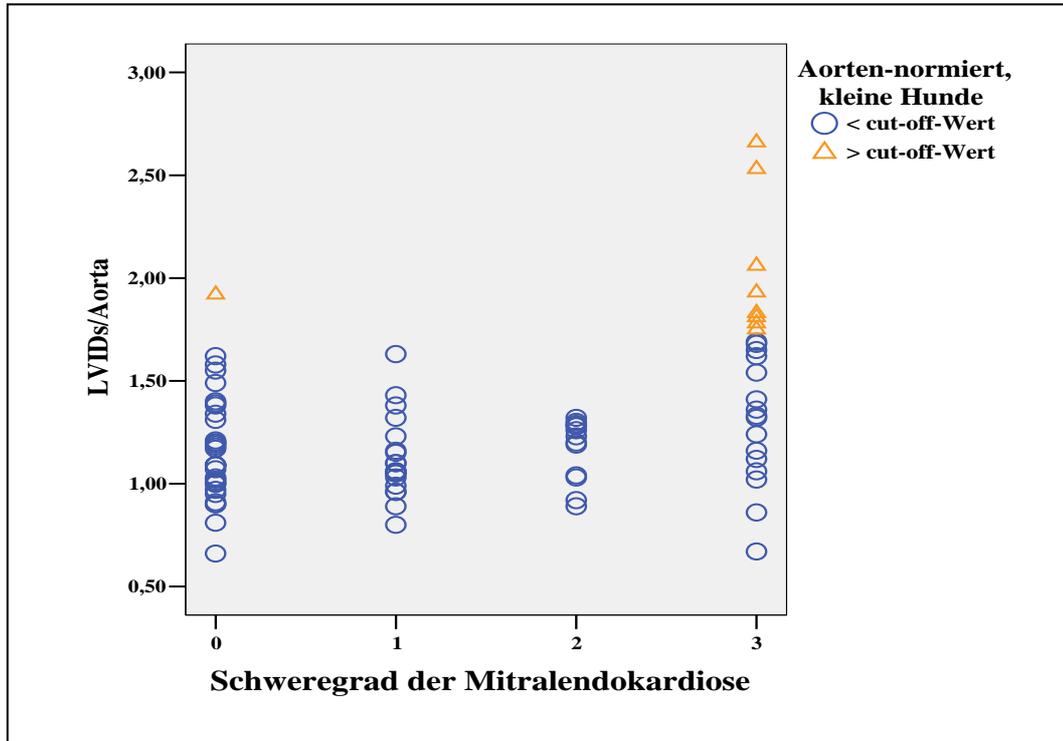


Abbildung 30: linksventrikulärer, endsystolischer Innendurchmesser kleiner Hunde, mittels Ao (Aortendurchmesser) normiert und in Abhängigkeit vom Schweregrad der Erkrankung; blaue Kreise markieren Messwerte, die unterhalb des cut-off-Wertes (Grenzwert gesund – krank) liegen; orange Dreiecke stehen für Messwerte oberhalb des cut-off-Wertes; Schweregrad 0 = herzgesund; Schweregrad 1 = geringgradig erkrankt; Schweregrad 2 = mittelgradig erkrankt; Schweregrad 3 = hochgradig erkrankt

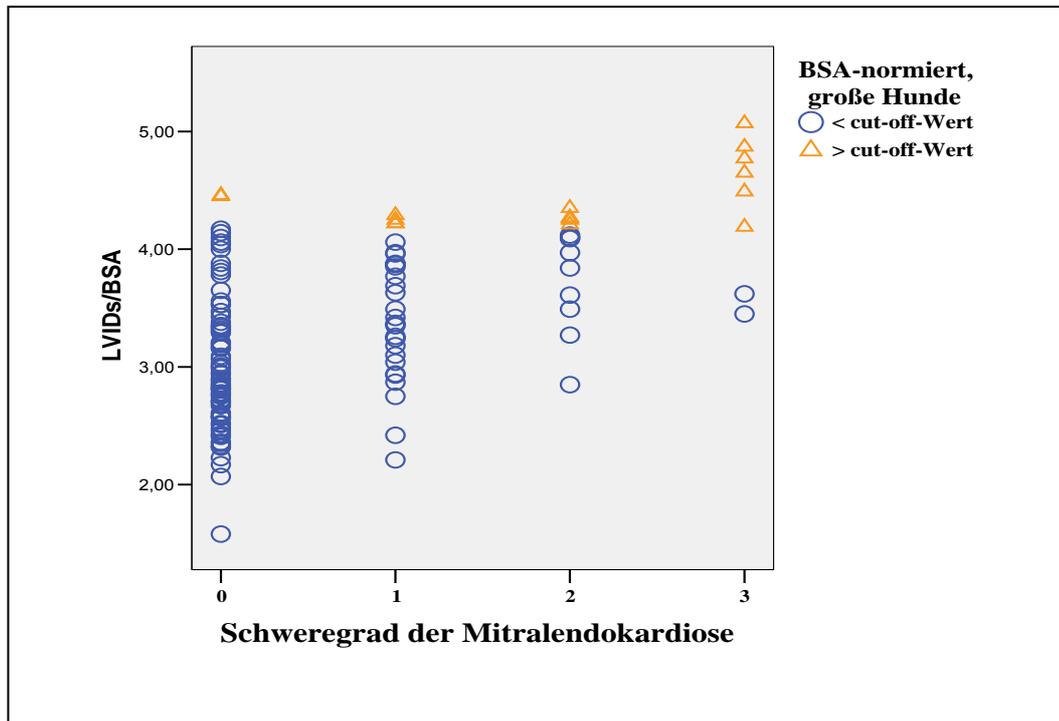


Abbildung 31: linksventrikulärer, endsystolischer Innendurchmesser großer Hunde, mittels BSA (body surface area) normiert und in Abhängigkeit vom Schweregrad der Erkrankung; blaue Kreise markieren Messwerte, die unterhalb des cut-off-Wertes (Grenzwert gesund – krank) liegen; orange Dreiecke stehen für Messwerte oberhalb des cut-off-Wertes; Schweregrad 0 = herzgesund; Schweregrad 1 = geringgradig erkrankt; Schweregrad 2 = mittelgradig erkrankt; Schweregrad 3 = hochgradig erkrankt

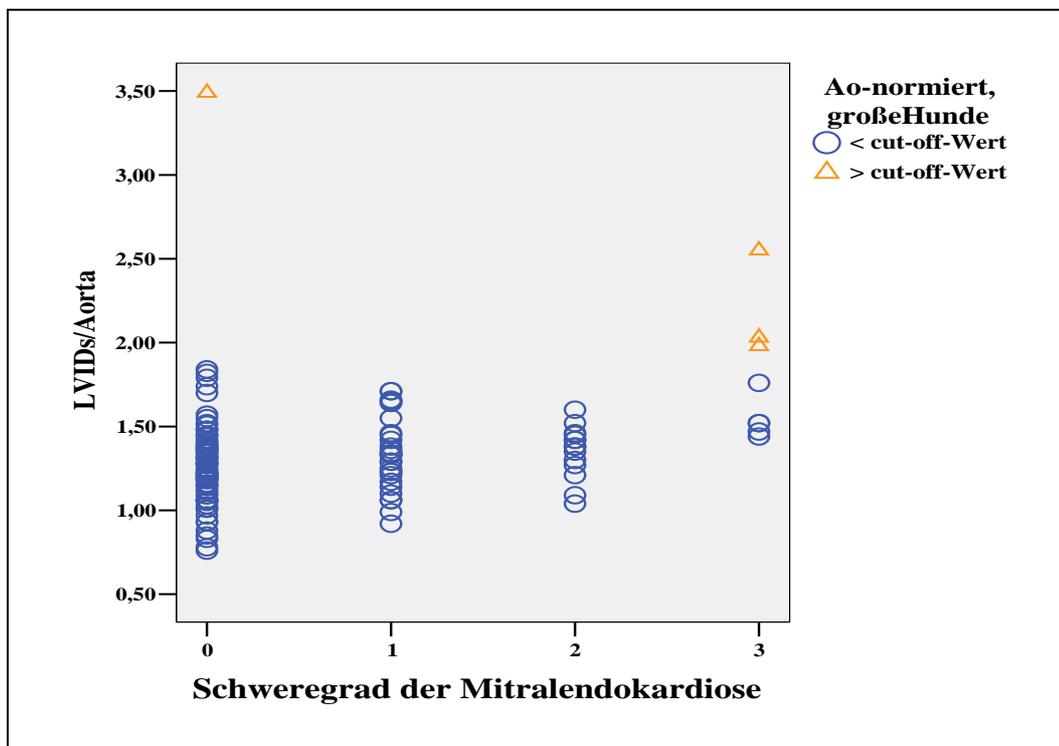


Abbildung 32: linksventrikulärer, endsystolischer Innendurchmesser großer Hunde, mittels Ao (Aortendurchmesser) normiert und in Abhängigkeit vom Schweregrad der Erkrankung; blaue Kreise markieren Messwerte, die unterhalb des cut-off-Wertes (Grenzwert gesund – krank) liegen; orange Dreiecke stehen für Messwerte oberhalb des cut-off-Wertes; Schweregrad 0 = herzgesund; Schweregrad 1 = geringgradig erkrankt; Schweregrad 2 = mittelgradig erkrankt; Schweregrad 3 = hochgradig erkrankt

Die FS fiel bei kleinen Hunden höher aus als bei großen, sowohl bei herzgesunden als auch bei mitralinsuffizienten Patienten. Große Hunde erreichten im mittelgradigen Stadium höhere Werte als herzgesunde. Kleine Tiere wiesen im mittel- und hochgradigen Stadium höhere Werte auf als herzgesunde und zudem war die FS bei hochgradig erkrankten Patienten größer als bei geringgradig betroffenen. Dies kann graphisch folgender Abbildung entnommen werden (Abbildung 33):

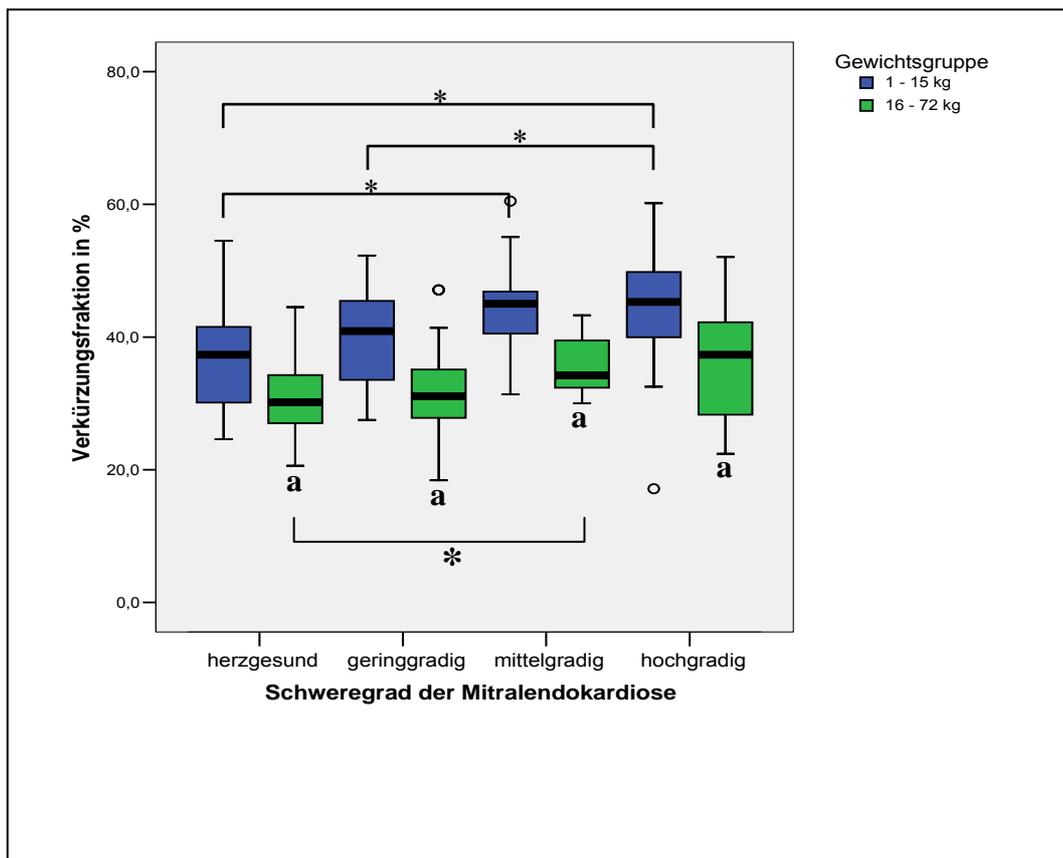


Abbildung 33: Verkleinerungsfraction (FS) in Abhängigkeit vom Schweregrad der Mitralklappenendokardiose und von der Gewichtsguppe; * = sign. Unterschiede zwischen den Schweregraden; a = sign. Unterschiede zwischen den beiden Gewichtsguppen; ° = Ausreißer

3. Einfluss physiologischer Faktoren

In den folgenden Kapiteln soll ein Überblick gegeben werden über die Einflüsse verschiedener physiologischer Faktoren auf die Geschwindigkeits- und Verformungsparameter. Zu diesem Zweck wurden die Daten mittels LVIDd standardisiert und die somit ermittelten Werte für die Auswertung berücksichtigt. Die Standardisierung berücksichtigte die unterschiedliche Ventrikelgeometrie verschiedener Hunderassen und schloss einen möglichen Einfluss des Volumens

auf die Parameter aus. Die Voraussetzung, dass für die Anwendung der ANOVA eine Homogenität der Varianzen vorliegen muss, wurde erfüllt.

3.1. Einfluss des Geschlechts

Alle Parameter wurden auf eine Abhängigkeit vom Geschlecht getestet. Bei keinem der Parameter konnte ein signifikanter Einfluss ermittelt werden.

3.2. Einfluss der Herzfrequenz

Mehrere Parameter ließen eine Abhängigkeit von der Herzfrequenz erkennen, wobei sich der Zusammenhang auf die spätdiastolischen Peaks beschränkte.

Der Peak A der Tissue Velocity stieg im Septum im Zuge aller drei Methoden mit zunehmender Herzfrequenz an. Für die Strain Rate reduzierte sich die Abhängigkeit auf die zwei Doppler-basierten Methoden (Abbildung 34).

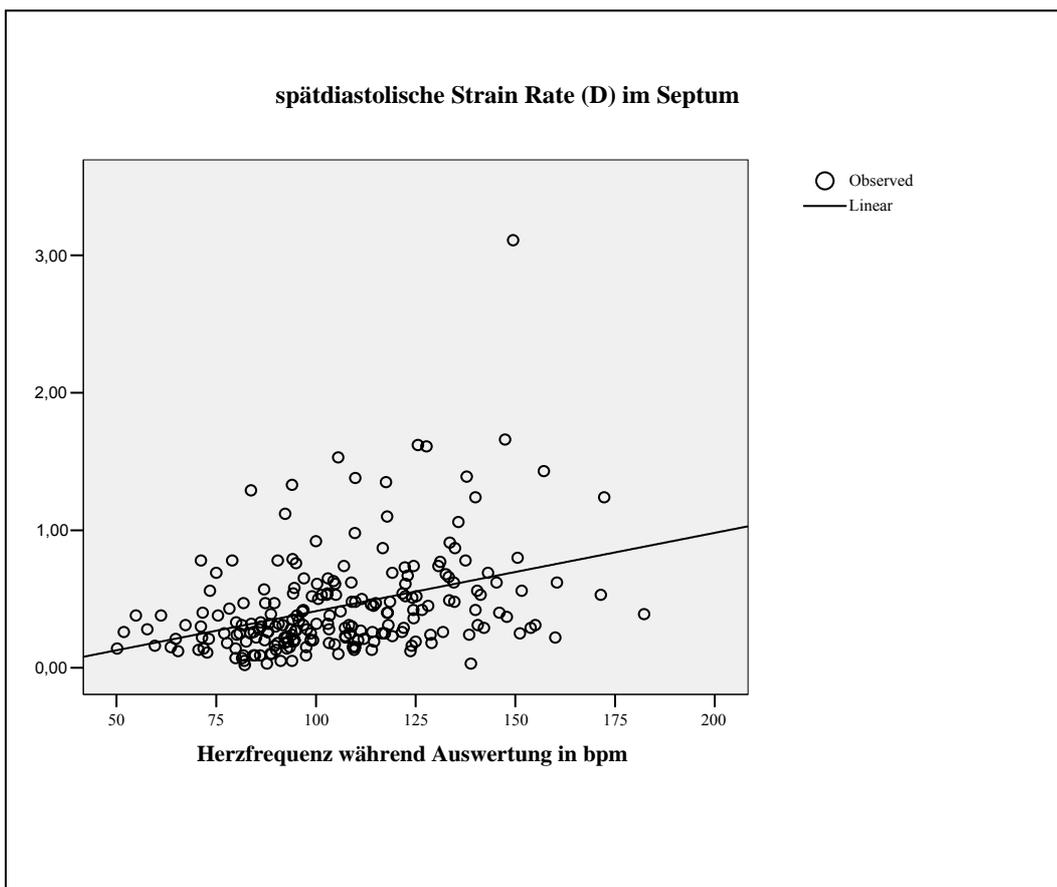


Abbildung 34: Abhängigkeit der spätdiastolischen Strain Rate im Septum von der Herzfrequenz (D = Doppler-Methode; bpm = Herzschläge pro Minute)

3.3. Einfluss des Alters

Das Alter der Patienten spielte für die Höhe der Maximalwerte bei den nachstehenden Variablen eine Rolle. Die systolische Tissue Velocity zeigte eine negative Abhängigkeit im Graubild des Septum. Ebenso nahm mit zunehmendem Alter die frühdiastolische Geschwindigkeit im Graubild von Septum und linker Wand, sowie im Septum mittels kombinierter Methode und in der linken Wand mittels Doppler-basierter Methode ab. Dagegen stieg die spätdiastolische Tissue Velocity im Septum, sowohl mit der Doppler- als auch mit der Doppler-Graubildmethode, an.

Die Strain erreichte im Septum mittels kombinierter Methode und in der linken Wand im Rahmen der Doppler-Methode größere Werte mit höherem Alter.

Für die Strain Rate ergab sich lediglich für die spätdiastolische Welle im Septum eine positive Korrelation. Davon waren alle drei Methoden betroffen.

3.4. Einfluss des Krankheitsstadiums und der Gewichtsgruppe

Die Abhängigkeit der Parameter vom Krankheitsstadium und von der Gewichtsgruppe wurde auf zwei Arten getestet. Zum einen wurde der alleinige Einfluss betrachtet, zum anderen der wechselseitige der beiden Faktoren.

3.4.1. Haupteffekte

Die Durchführung der univariaten Varianzanalyse zeigte, dass das Körpergewicht, bei Betrachtung des alleinigen Haupteffekts, auf alle Geschwindigkeitsparameter einen Einfluss ausübte, außer auf nachstehende. Die septale, apikale S- und E-Welle waren mit der Doppler-Methode unabhängig vom Gewicht. Gleiches galt mit dieser Methode für alle systolischen Parameter und zudem für den mittleren frühdiastolischen Peak, sowie die apikale A-Welle der linken Wand. Die kombinierte Methode konnte für die apikale E-Welle und die A-Welle aller drei Segmente der linken Wand keinen Einfluss berechnen. Mit der Graubildmethode waren die septalen, systolischen Parameter, des Weiteren die septale, apikale E-Welle, sowie alle Parameter in allen Segmenten der linken Wand unabhängig.

Das Körpergewicht spielte eine Rolle hinsichtlich der Strain und der Strain Rate. Dabei korrelierten diese zwei Parameter negativ mit dem Körpergewicht; d. h. zunehmendes Körpergewicht führte zu geringeren Verformungsparametern.

Der Schweregrad der Erkrankung wirkte sich auf multiple Variablen aus, wie Tabelle 13 und Tabelle 14 entnommen werden kann. Dabei wurde nur der alleinige Effekt des Schweregrades betrachtet.

Tabelle 13: Abhängigkeit der Strain vom Schweregrad (Peak S = systolischer Peak; D = Doppler-Methode; K = kombinierte Doppler-Graubild-Methode; G = Graubildmethode; 1 = Abhängigkeit der Gewichtsgruppe 1 – 15 kg; 2 = Abhängigkeit der Gewichtsgruppe 16 – 72 kg)

Peak	Segment	Septum			Linke Wand		
		D	K	G	D	K	G
S	apikal		2	1	1	1	
	mittig	1,2	2	1	2		1
	basal	1	2	1	2		

Tabelle 14: Abhängigkeit der Tissue Velocity und der Strain Rate vom Schweregrad (Peak S = systolischer Peak; Peak E = frühdiastolischer Peak; Peak A = spätdiastolischer Peak; D = Doppler-Methode; K = kombinierte Doppler-Graubild-Methode; G = Graubildmethode; 1 = Abhängigkeit der Gewichtsgruppe 1 – 15 kg; 2 = Abhängigkeit der Gewichtsgruppe 16 – 72 kg)

Peak	Segment	Septum						Linke Wand						
		Tissue Velocity			Strain Rate			Tissue Velocity			Strain Rate			
		D	K	G	D	K	G	D	K	G	D	K	G	
S	apikal					1			2			1		1
	mittig		1	2	1	1								1
	basal		1		2	1				2	1,2			
E	apikal	1,2				2		2	2	2		1		
	mittig					2		2	2	2				1
	basal			1	1	2		2	1,2	1,2				
A	apikal		1	2			2	1	1		1	1		
	mittig	1,2	1,2	1,2	2	1,2	1,2	1	1	2	1,2	1	1	
	basal	1,2	1	1		1	2	1	1		2	1		

3.4.2. Wechselseitiger Einfluss

Der Test auf wechselseitigen Einfluss von Körpergewicht und Schweregrad der Erkrankung ließ bei nachstehenden Parametern kein signifikantes Ergebnis erkennen. Mit der Doppler-Methode erwiesen sich die systolische, septale Tissue

Velocity im apikalen und mittleren Segment und darüber hinaus die systolische Tissue Velocity in allen Segmenten sowie der apikale Peak A der linken Wand unabhängig. Die kombinierte Methode war in der linken Wand einflusslos auf die systolische, mittlere Gewebegeschwindigkeit und die apikale A-Welle. Im Zuge der Graubildmethode waren die septale, systolische Tissue Velocity im apikalen und basalen Segment unabhängig. In der linken Wand betraf dies die systolische, apikale und mittlere und die spätdiastolische, apikale und basale Gewebegeschwindigkeit.

Strain und Strain Rate waren in allen Fällen abhängig von der Interaktion von Körpergewicht und Krankheitsstadium. Aufgrund dieser Abhängigkeit der Parameter wurden die in den nächsten Kapiteln notierten Ergebnisse nach Körpergewicht und Krankheitsstadium getrennt gelistet.

4. Gewebedoppler- und Graubilddaten

Dieser Abschnitt beschäftigt sich mit den Gewebedoppler- und Graubildparametern, welche im Zuge der Auswertung ermittelt wurden. Dabei werden die Parameter Tissue Velocity, Strain und Strain Rate getrennt betrachtet.

4.1. Myokardgeschwindigkeit

Die Tissue Velocity beschreibt die Geschwindigkeit der Herzmuskelbewegung. Die Bewegungsrichtung bezieht sich auf den Ultraschallkopf.

4.1.1. Kurvenverlauf

Der Kurvenverlauf der Gewebegeschwindigkeit wies drei Maximalwerte auf: einen positiven, systolischen und zwei negative, diastolische. Dies traf sowohl für beide Wände als auch für alle Messmethoden zu. Die Maximalwerte wurden auch als S-, E- und A-Welle oder Peak S, Peak E und Peak A bezeichnet. Zwischen systolischem und frühdiastolischem Maximum lag die isovolumische Relaxationsphase, welche höchstens zwei Ausschläge zeigte. Gleiches galt für die isovolumische Kontraktion, welche zwischen spätdiastolischer und systolischer Welle identifiziert werden konnte

4.1.2. Messwerte der Tissue Velocity im Septum

Für alle drei Methoden sind die Mittelwerte der Gewebegeschwindigkeit für die einzelnen Peaks Tabelle 15 im Anhang zu entnehmen.

Die Gruppe der kleinen Hunde zeigte bei folgenden Vergleichen signifikante Unterschiede der Tissue Velocity. Die systolischen, Doppler-Graubild-kombinierten Daten differierten zwischen Schweregrad 0/3 und 2 im mittleren Segment und basal zwischen Schweregrad 0/1/3 und 2. Dabei lieferte der Schweregrad 2 die höchsten Werte (Abbildung 35).

Der frühdiastolische Peak erreichte hinsichtlich der Doppler-Methode apikal für Schweregrad 2 höhere Peaks als für Schweregrad 0 und im Zuge der Graubildmethode hatten hochgradig erkrankte Tiere geringere Werte als mittelgradig betroffene.

Die A-Welle unterschied sich unter Anwendung der Doppler-Methode im basalen Segment zwischen gering- bzw. mittelgradig erkrankten und herzgesunden Tieren und im mittleren Segment wiesen Hunde im Stadium 2 höhere Werte auf als gesunde (Abbildung 36). Mit der kombinierten Methode differierten die Schweregrade 0 und 2 bezüglich aller drei Segmente, sowie die Schweregrade 1 und 2 im apikalen Segment. Das mittelgradige Stadium erreichte jeweils die höchsten Werte. Diese fielen zum hochgradigen Stadium hin wieder ab. Im mittleren und basalen Segment des Graubildes waren die Werte der hochgradig betroffenen Tiere signifikant geringer als die der mittelgradig erkrankten.

Große Hunde unterschieden sich lediglich hinsichtlich der apikalen A-Welle: mit der Doppler-Methode hatten Tiere im Stadium 3 höhere Werte als herzgesunde.

Der Vergleich großer und kleiner Hunde ergab für eine Reihe von Parametern Unterschiede innerhalb der Schweregrade. Mittels der kombinierten Methode zeigte die systolische, basale Tissue Velocity für kleine Hunde im mittelgradigen Krankheitsstadium höhere Werte. Für das gleiche Krankheitsstadium wies die Doppler-basierte frühdiastolische Welle im basalen und mittleren Segmente höhere Werte auf, sowie basal im geringgradigen Stadium.

Mit beiden Methoden, welche sich der Dopplerdaten bedienen, erzielten kleine Hunde basal für die Stadien 0,1 und 2 höhere A-Wellen. Gleiches ergab sich mit der reinen Doppler-Methode für das mittelgradige Stadium im mittleren Segment und mit der Kombinationsmethode im apikalen Segment.

Im Rahmen der Graubildmethode waren die Werte der spätdiastolischen Tissue Velocity herzgesunder Tiere in allen Segmenten höher für die leichtgewichtigen Tiere. Ebenso verhielt es sich im mittleren und basalen Segment der mittelgradig erkrankten.

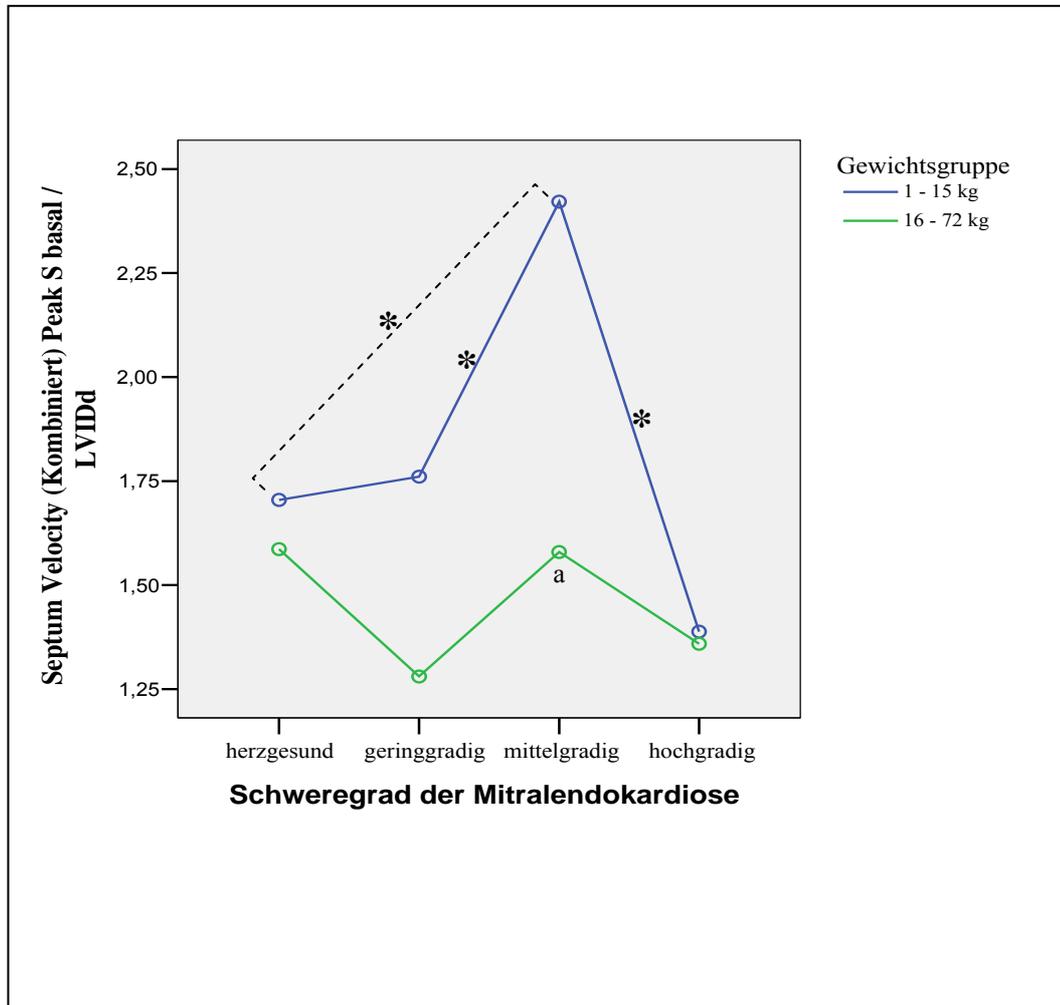


Abbildung 35: basale, systolische Gewebegeschwindigkeit im Septum mittels Doppler-Graubildkombination in Abhängigkeit von Gewicht und Schweregrad; Werte mittels LVIDd (linksventrikulärer enddiastolischer Innendurchmesser) normiert; * = sign. Unterschied zwischen den Schweregraden; a = Hunde der Gewichtsgruppe 1 – 15 kg erreichen bei mittelgradig erkrankten Tieren signifikant höhere Werte als Tiere der Gewichtsgruppe 16 – 72

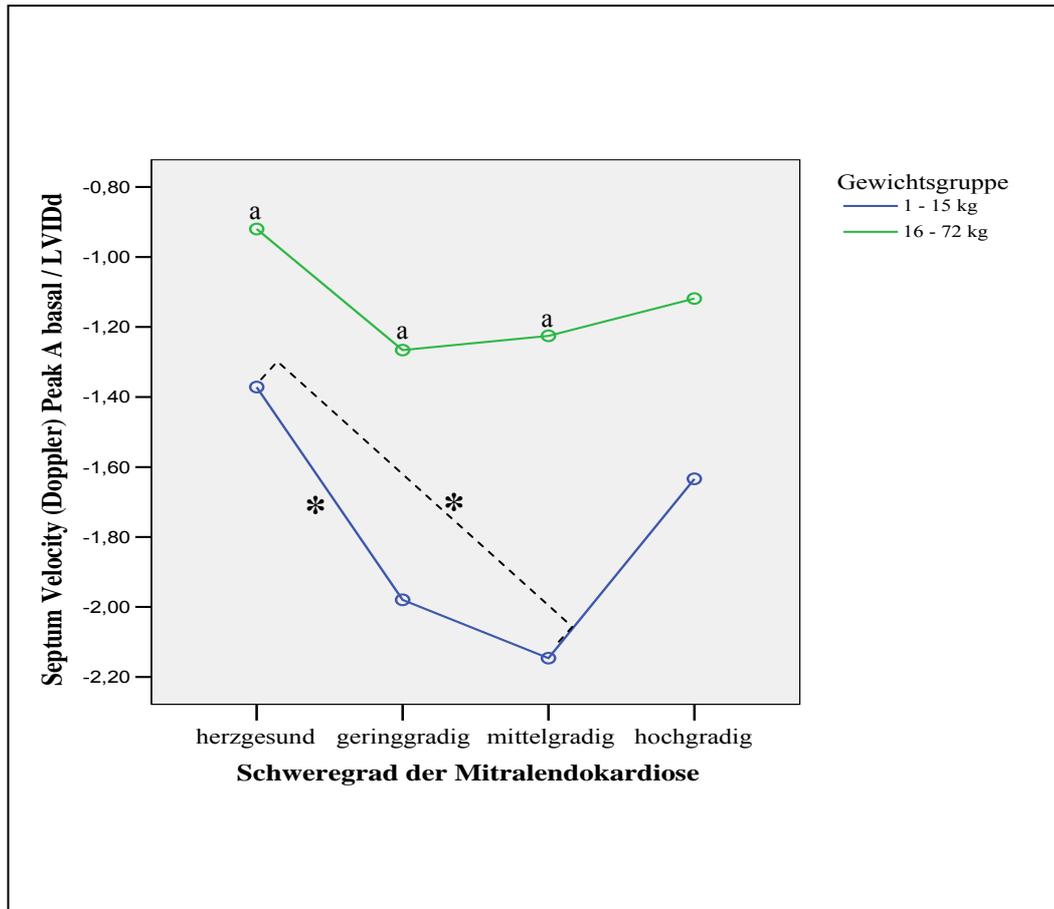


Abbildung 36: septale spätdiastolische Gewebegeschwindigkeit im Septum mittels Doppler-Methode in Abhängigkeit von Gewicht und Schweregrad; Werte mittels LVIDd (linksventrikulärer enddiastolischer Innendurchmesser) normiert; * = sign. Unterschied zwischen den Schweregraden; a = Hunde der Gewichtsgruppe 1 – 15 kg erreichen bei herzgesunden, gering- und mittelgradig erkrankten Tieren signifikant höhere Werte als Tiere der Gewichtsgruppe 16 – 72 kg

4.1.3. Messwerte der Tissue Velocity in der linken Wand

Die ermittelten Gewebegeschwindigkeiten für die linke Wand sind im Anhang in Tabelle 16 aufgelistet.

Signifikante Unterschiede ergaben sich für die Gruppe der kleinen Hunde lediglich für den Peak A. Unter Anwendung der Doppler-Methode waren die Werte im mittleren und basalen Segment der hochgradig erkrankten Patienten signifikant geringer als die der anderen Stadien (Abbildung 37). Die kombinierte Methode lieferte im mittleren und basalen Segment für die hochgradig erkrankten Tiere geringere Werte als für Hunde im Stadium 2. Gleiches galt im mittleren Segment beim Vergleich mit Stadium 1. Die Auswertung der Graubilder zeigte basal einen Abfall der Werte von den herzgesunden hin zu den hochgradig betroffenen Tieren.

In der Gruppe der großen Hunde verringerten sich die frühdiastolischen, mittels Doppler-Methode erzielten Daten im apikalen und mittleren Segment von den herzgesunden Tieren hin zum Stadium 1. Gleiches galt für die kombinierte Methode im basalen Segment sowie für alle drei Segmente in der Graubildmethode.

Unterschiede zwischen leichten und schweren Hunden wurden nicht ermittelt.

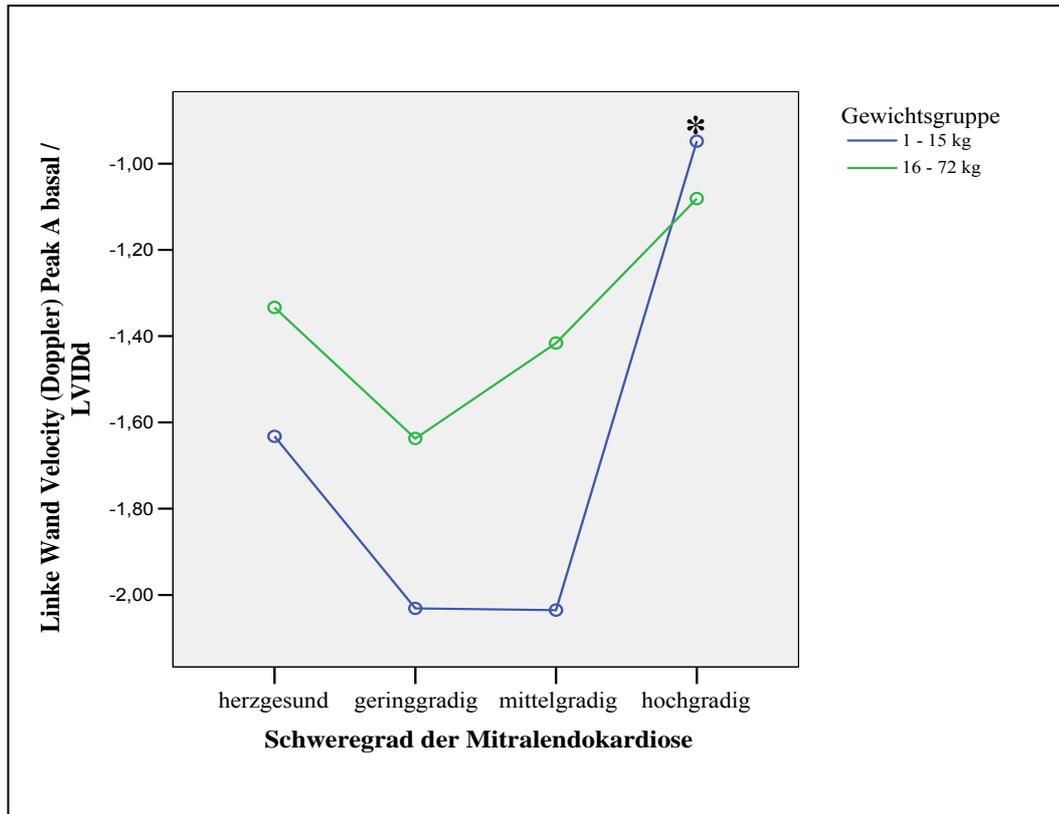


Abbildung 37: basale, spätdiastolische Gewebegeschwindigkeit in der linken Wand mittels Doppler-Methode in Abhängigkeit von Gewicht und Schweregrad; Werte mittels LVIDd (linksventrikulärer enddiastolischer Innendurchmesser) normiert; * = sign. geringere Werte kleiner Hunde im hochgradigen Stadium im Vergleich zu kleinen herzgesunden, gering- und mittelgradig erkrankten Tieren

4.2. Myokardverformung

Die Strain beschreibt die relative Verformung zweier Punkte zueinander. Sie wird in Prozent angegeben.

4.2.1. Kurvenverlauf

Die Strain-Kurve wies einen negativen Maximalwert während der Systole auf, welcher als Peak S bzw. S-Welle benannt wurde. Die Strain war zu Beginn der Systole bei Null, nahm dann während der Auswurfphase zunehmend negative Werte an, um nach dem Peak S wieder in Richtung Nulllinie zu ziehen, welche am Ende der Diastole erreicht wurde.

4.2.2. Messwerte der Strain

Zusammenfassend lieferte die Auswertung der Echoloops die in Tabelle 17 aufgeführten Werte für die Myokardverformung.

Die Doppler-Methode zeigte bei kleinen Hunden im Septum signifikante Unterschiede zwischen mittel- und hochgradig erkrankten Tieren in allen drei Segmenten auf, sowie mittig und basal zwischen gering- und hochgradig (Abbildung 38). Dabei hatten Patienten im hochgradigen Stadium geringere Werte. Die kombinierte Methode wies für das Septum keine Differenzen auf. Große Hunde unterschieden sich nicht hinsichtlich ihrer septalen Strain.

In der linken Wand verhielt es sich mit den Daten der Doppler-Methode folgendermaßen. Die Werte kleiner Hunde fielen apikal im hochgradigen Stadium geringer aus als die herzgesunder und geringgradig betroffener Patienten. Die Doppler-Graubild-Kombination errechnete apikal geringere Peaks für Tiere im hochgradigen Stadium als für geringgradig erkrankte. Die Strain großer Hunde war unbeeinträchtigt in der linken Wand.

Im Graubild stellten sich im Septum drei Differenzen für die kleinen Hunde heraus: mittig und basal zwischen gering- und hochgradig (Abbildung 39), sowie mittig zwischen mittel- und hochgradig erkrankten Tieren. Dabei war ein Abfall der Werte hin zum hochgradigen Stadium erkennbar.

Bei der Auswertung des Graubildes der linken Wand kleiner Hunde ergaben sich apikal und mittig Abweichungen zwischen gesunden und hochgradig erkrankten

Tieren, wobei letzte geringere Werte erzielten. Weiterhin unterschieden sich im mittleren Segment geringgradig erkrankte von mittelgradig betroffenen und herzgesunden Patienten.

Die Strain-Daten mittels Dopplermethode waren im Septum bis auf das basale Segment hochgradig erkrankter Tiere durchweg höher für kleine Tiere. Im Rahmen der kombinierten Methode weitete sich die Ausnahme auf alle Segmente hochgradig betroffener Tiere aus. Gleiches ergab die Dopplermethode in der linken Wand (Abbildung 40). Für diese Wand zeigte die kombinierte Methode keine Unterschiede bis auf das apikale und mittlere Segment: kleine, geringgradig betroffene Tiere erzielten dabei höhere Werte.

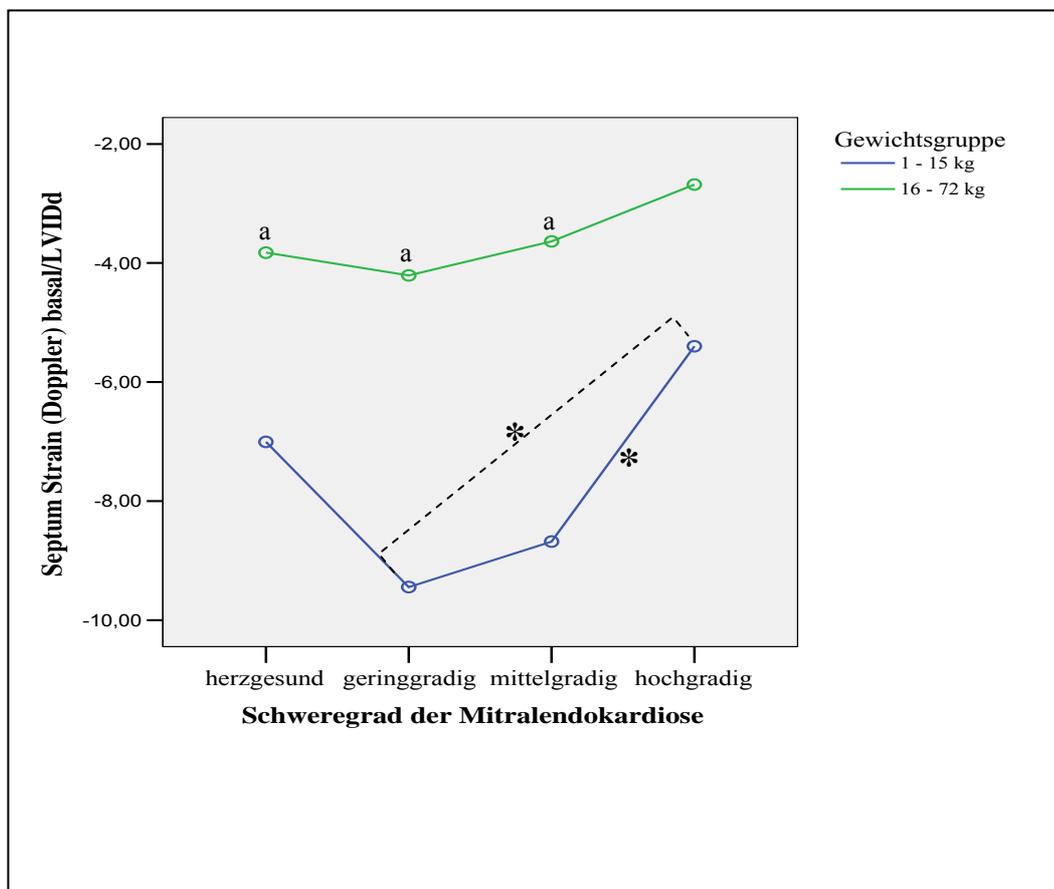


Abbildung 38: basale Strain im Septum mittels Doppler-Methode in Abhängigkeit von Gewicht und Schweregrad; Werte mittels LVIDd (linksventrikulärer enddiastolischer Innendurchmesser) normiert; * = sign. Unterschied zwischen den Schweregraden; a = Hunde der Gewichtsgruppe 1 – 15 kg erreichen bei herzgesunden, gering- und mittelgradig erkrankten Tieren signifikant höhere Werte als Tiere der Gewichtsgruppe 16 – 72 kg

Im Graubild des Septum waren die Werte kleiner Hunde mit Ausnahme des mittleren und basalen Segmentes hochgradig erkrankter Tiere ebenfalls höher. Die

Ergebnisse des Graubildes der linken Wand ließen lediglich für große, herzgesunde Hunde geringere Werte erkennen.

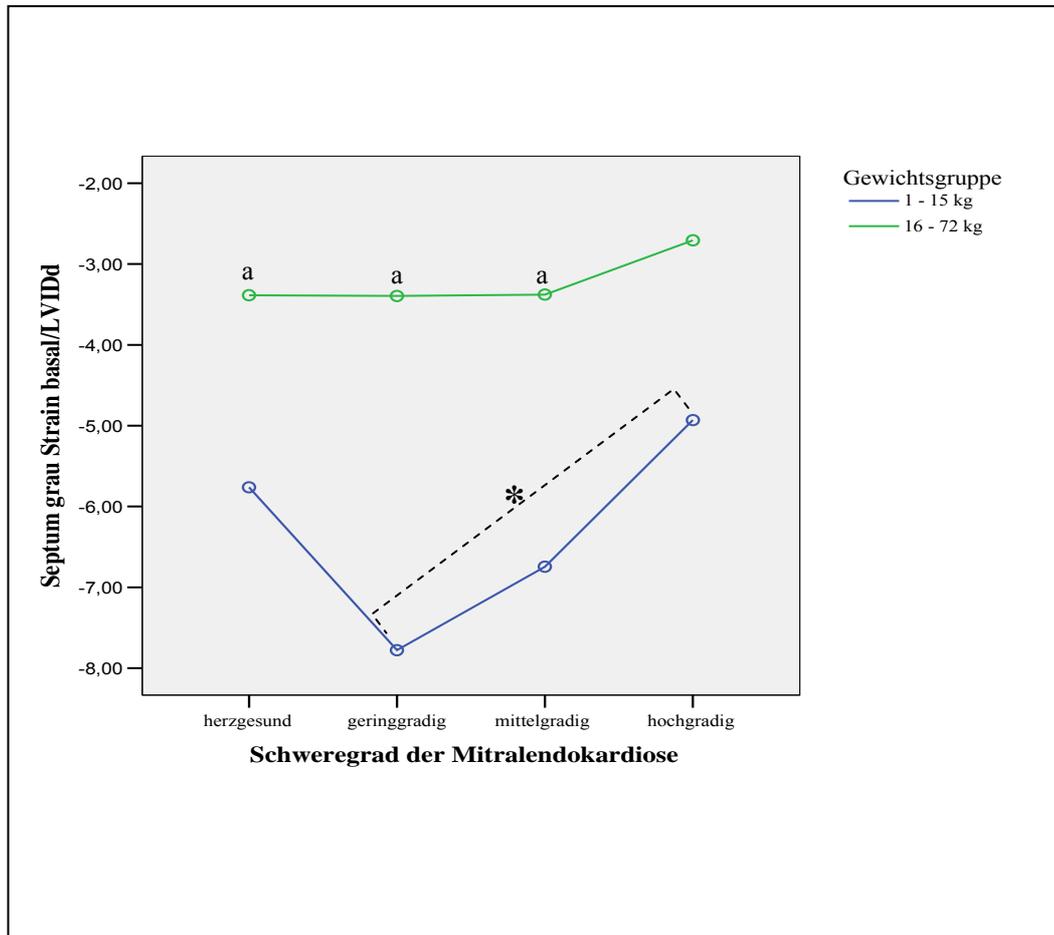


Abbildung 39: basale Strain im Septum mittels Graubild-Methode in Abhängigkeit von Gewicht und Schweregrad; Werte mittels LVIDd (linksventrikulärer enddiastolischer Innendurchmesser) normiert; * = sign. Unterschied zwischen den Schweregraden; a = Hunde der Gewichtsgruppe 1 – 15 kg erreichen bei herzigesunden, gering- und mittelgradig erkrankten Tieren signifikant höhere Werte als Tiere der Gewichtsgruppe 16 – 72 kg

4.3. Myokardverformungsrate

Die Strain Rate beschreibt die Geschwindigkeit der Verformung. Die Einheit lautet s^{-1} .

4.3.1. Kurvenverlauf

Die Strain-Rate-Kurve zeichnete sich durch drei Maxima aus: ein negatives, systolisches und zwei positive, diastolische. Erster Peak wurde als S-Welle oder Peak S bezeichnet, die diastolischen als E-Welle oder Peak E bzw. als A-Welle oder Peak A. Der S-Welle folgte die isovolumische Relaxation mit maximal zwei

Ausschlägen, bevor der Graph die Nulllinie kreuzte um zur E-Welle anzusteigen. Die isovolumische Kontraktion stellte die Phase zwischen spätdiastolischer A-Welle und Abfall zur S-Welle dar, welche ebenfalls höchstens zwei Ausschläge aufwies.

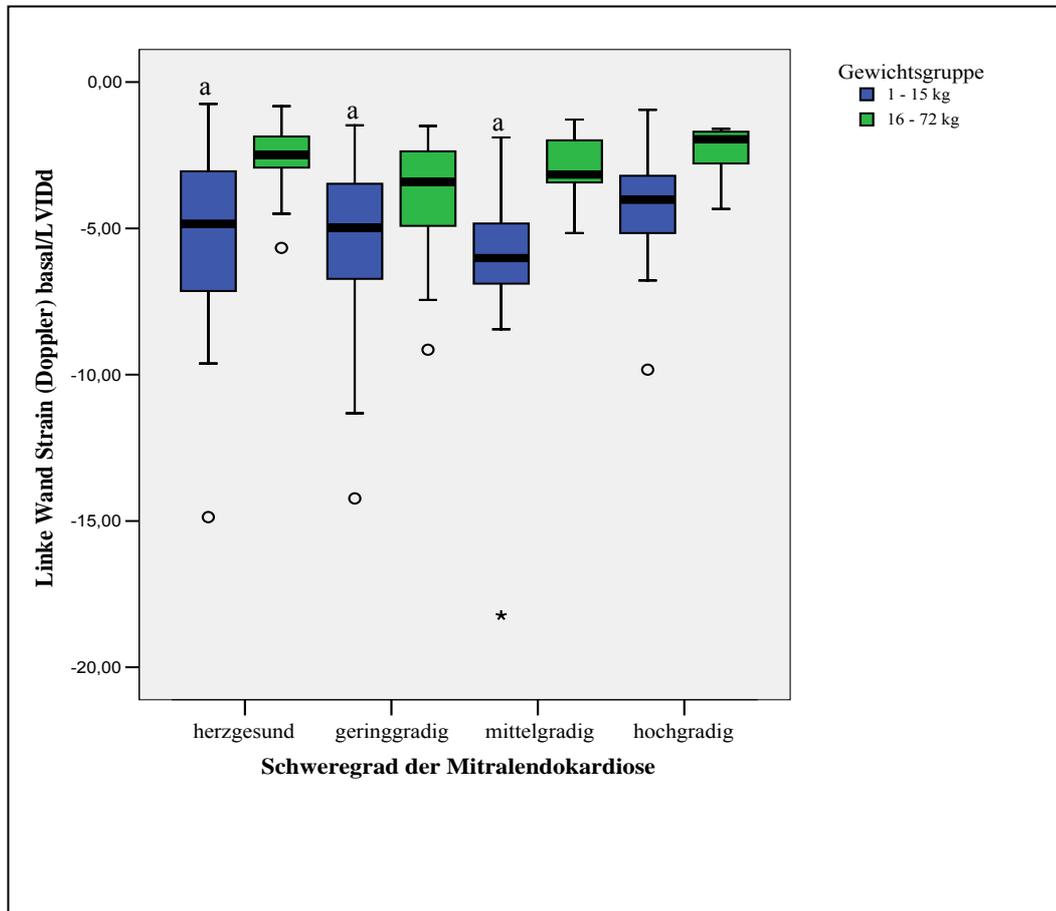


Abbildung 40: basale Strain in der linken Wand mittels Doppler-Methode in Abhängigkeit von Gewicht und Schweregrad; Werte mittels LVIDd (linksventrikulärer enddiastolischer Innendurchmesser) normiert; a = Hunde der Gewichtsgruppe 1 – 15 kg erreichen bei herzgesunden, gering- und mittelgradig erkrankten Tieren signifikant höhere Werte als Tiere der Gewichtsgruppe 16 – 72 kg; ° = Ausreißer; * = Extremwert

4.3.2. Messwerte der Strain Rate im Septum

Die Ergebnisse der Strain Rate sind Tabelle 18 im Anhang zu entnehmen. Diese sind nach Schweregrad und Gewichtsgruppe unterteilt.

4.3.2.1. Systolische Peaks

Die S-Welle zeigte im Rahmen der Graubildmethode keine Differenzen zwischen den Krankheitsstadien auf, weder für große noch für kleine Hunde.

Die kombinierte Methode ergab folgende Ergebnisse. In der Gruppe der kleinen Hunde unterschieden sich die mittelgradig erkrankten Hunde im apikalen und mittleren Segment jeweils von den herzgesunden und den geringgradig betroffenen Tieren, wobei die erstgenannte Gruppe die jeweils höchsten Werte erzielte. Patienten im Stadium 3 wiesen in allen Segmenten geringere Werte auf als Tiere im Stadium 2 (Abbildung 41).

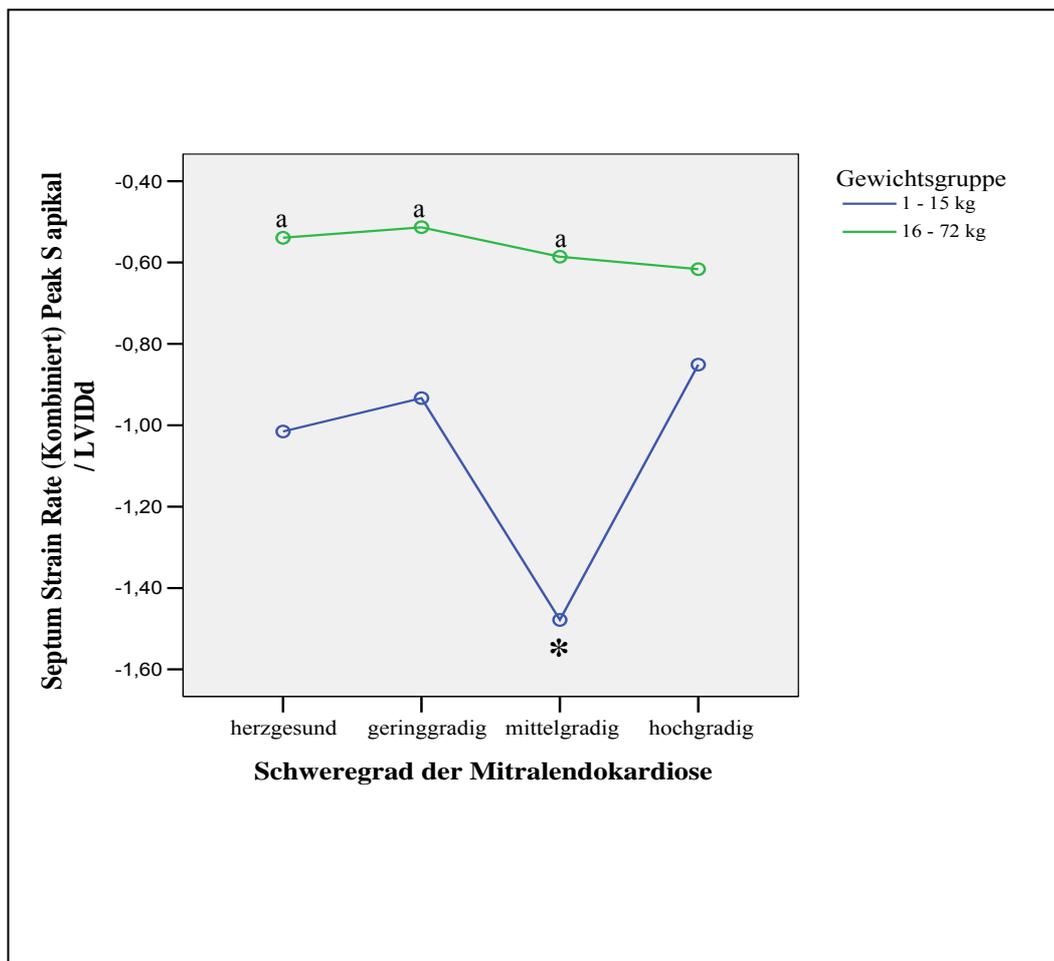


Abbildung 41 apikale, systolische Strain Rate im Septum mittels kombinierter Methode in Abhängigkeit von Gewicht und Schweregrad; Werte mittels LVIDd (linksventrikulärer enddiastolischer Innendurchmesser) normiert; * = sign. Unterschied zwischen mittelgradig erkrankten und den anderen Krankheitsstadien bzw. herzgesunden Tieren; a = Hunde der Gewichtsgruppe 1 – 15 kg erreichen bei herzgesunden, gering- und mittelgradig erkrankten Tieren signifikant höhere Werte als Tiere der Gewichtsgruppe 16 – 72 kg

Die Anwendung der Doppler-Methode lieferte dagegen im mittleren und basalen Segment kleiner, hochgradig erkrankter Tiere signifikant niedrigere Werte als bei den herzgesunden Hunden (Abbildung 42). Bei großen Hunden wichen die Werte der verschiedenen Krankheitsstadien nicht von einander ab.

Beim Vergleich großer und kleiner Hunde konnten bei hochgradig erkrankten Tieren in keinem Fall Unterschiede berechnet werden. Dies traf weiterhin im Zuge der Doppler-Methode für das basale Segment mittelgradig betroffener Hunde zu. Ebenso verhielt es sich bei der Graubildmethode für das apikale Segment von Hunden im mittelgradigen Krankheitsstadium. In allen anderen Segmenten waren die Peaks kleiner Tiere höher.

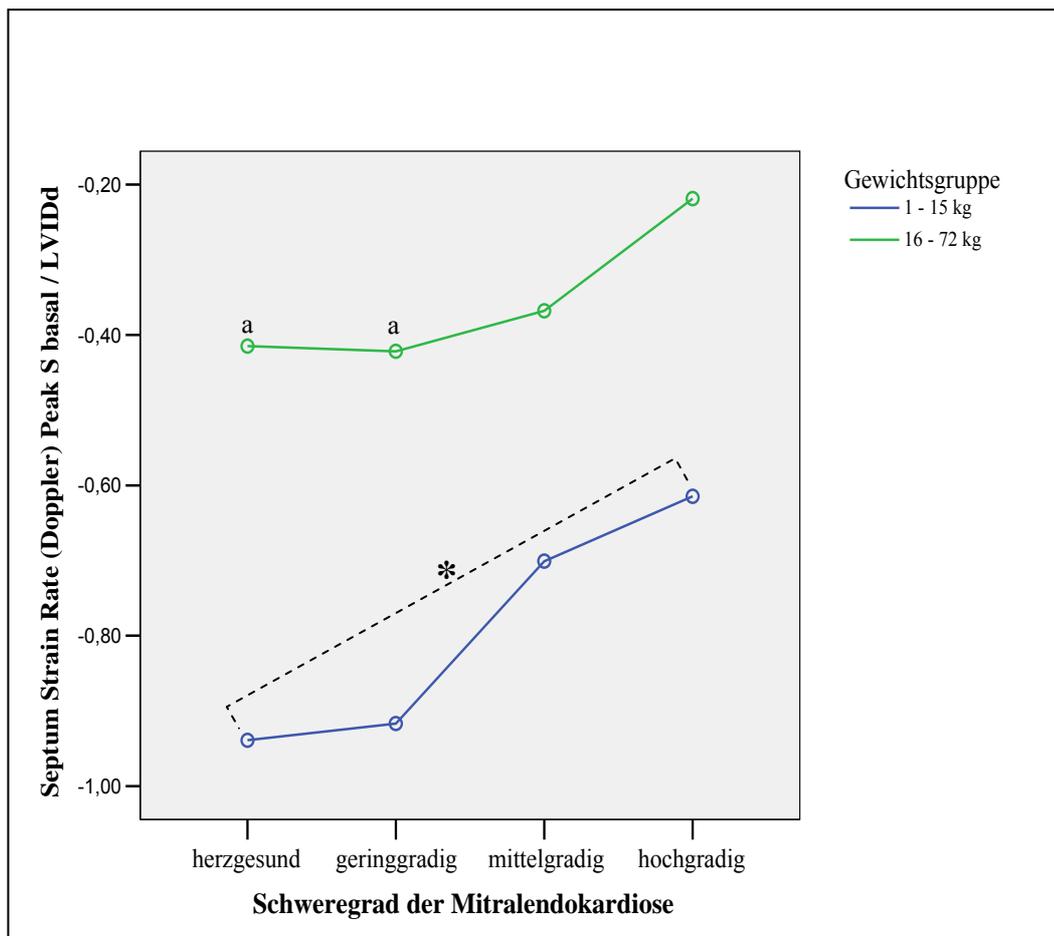


Abbildung 42: basale, systolische Strain Rate im Septum mittels Doppler-Methode in Abhängigkeit von Gewicht und Schweregrad; Werte mittels LVIDd (linksventrikulärer enddiastolischer Innendurchmesser) normiert; * = sign. Unterschied zwischen den Schweregraden; a = Hunde der Gewichtsguppe 1 – 15 kg erreichen bei herzgesunden und geringgradig erkrankten Tieren signifikant höhere Werte als Tiere der Gewichtsguppe 16 – 72 kg

4.3.2.2. Frühdiastolische Peaks

Der frühdiastolische Peak unterschied sich bei kleinen Hunden im Rahmen der Doppler-Methode im mittleren und basalen Segment beim Vergleich gering- und hochgradig betroffener Tiere. Zudem erreichten geringgradig erkrankte Hunde im basalen Abschnitt höhere Werte als herzgesunde (Abbildung 43). Hunde, welche

mit ihrer Erkrankung am weitesten fortgeschritten waren, erreichten vergleichsweise die geringsten Werte.

Die E-Welle des mittelgradigen Stadiums war im Graubild signifikant höher als die der Vergleichsgruppen.

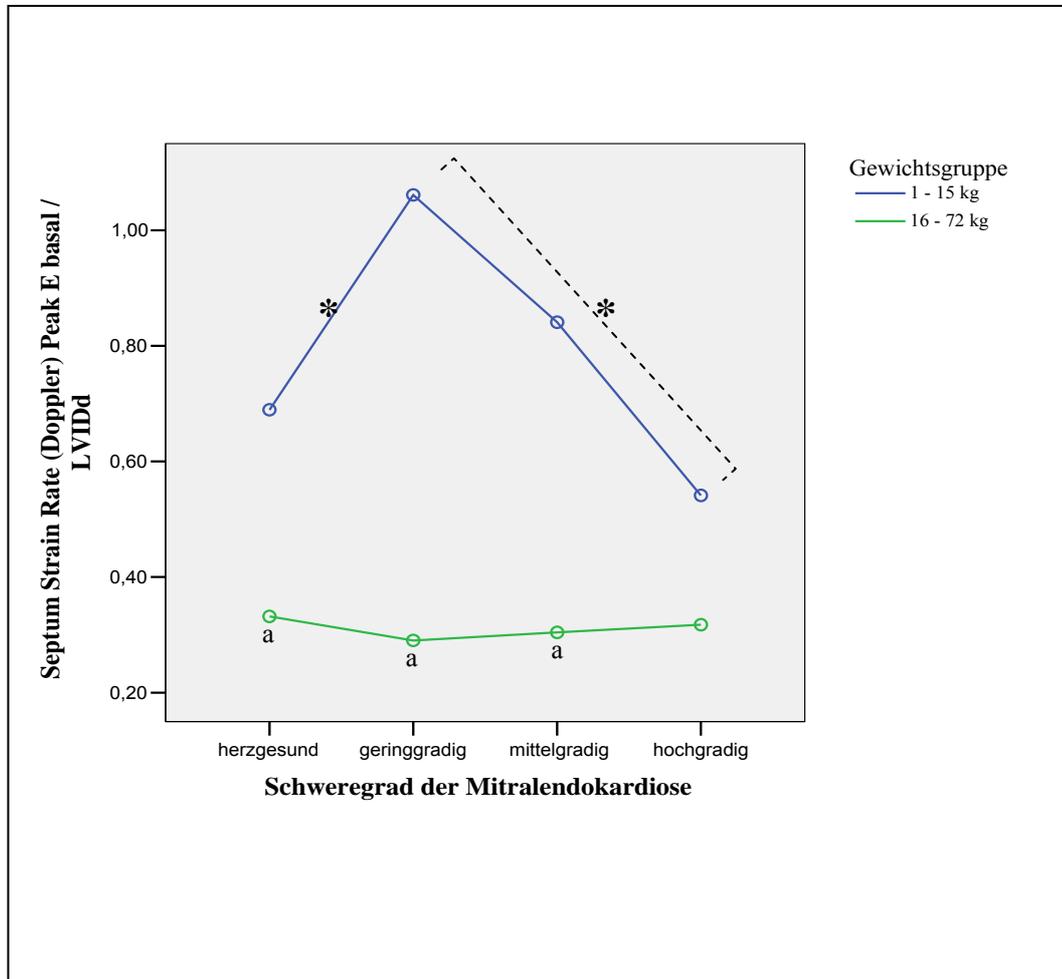


Abbildung 43: basale, frühdiastolische Strain Rate im Septum mittels Doppler-Methode in Abhängigkeit von Gewicht und Schweregrad; Werte mittels LVIDd (linksventrikulärer enddiastolischer Innendurchmesser) normiert; * = sign. Unterschied zwischen den Schweregraden; Hunde der Gewichtsgruppe 1 – 15 kg erreichen bei herzgesunden, gering- und mittelgradig erkrankten Tieren signifikant höhere Werte als Tiere der Gewichtsgruppe 16 – 72 kg

Die frühdiastolischen Peaks großer Hunde waren unberührt von den verschiedenen Schweregraden. Sie zeigten keine Unterschiede zwischen den Krankheitsstadien.

In den meisten Segmenten erreichten leichtgewichtige Tiere höhere Werte als große (Abbildung 44). Ausnahmen waren die frühdiastolischen Peaks im hochgradigen Stadium mit allen drei Methoden. Weiterhin das mittlere und basale Segment geringgradig betroffener Hunde mit der Kombinationsmethode, sowie das basale Segment geringgradig erkrankter Hunde mit der Graubildmethode.

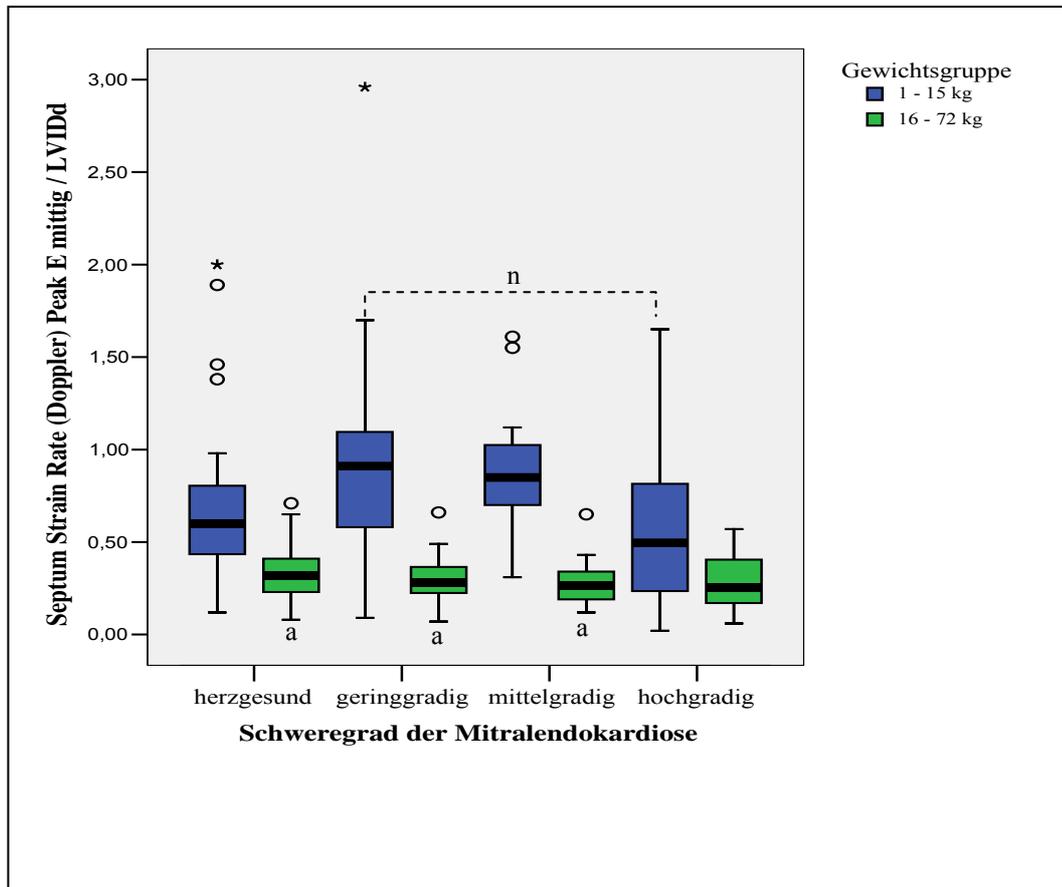


Abbildung 44: mittlere, frühdiastolische Strain Rate im Septum mittels Doppler-Methode in Abhängigkeit von Gewicht und Schweregrad; Werte mittels LVIDd (linksventrikulärer enddiastolischer Innendurchmesser) normiert; * = Extremwert; ° = Ausreißer; a = Hunde der Gewichtsgruppe 1 – 15 kg erreichen bei herzgesunden, gering- und mittelgradig erkrankten Tieren signifikant höhere Werte als Tiere der Gewichtsgruppe 16 – 72 kg; n = sign. Unterschied zwischen den Schweregraden

4.3.2.3. Spätdiastolische Peaks

Mit der Graubildmethode fielen die Werte kleiner, hochgradig erkrankter Tiere niedriger aus als die der geringgradig betroffenen. Die Doppler-Graubild-Kombination erzielte beim Vergleich kleiner mittel- und hochgradig erkrankter Tiere höhere Werte für die erste Gruppe (Abbildung 45). Im Zuge der reinen Doppler-Methode wiesen kleine Hunde im apikalen und basalen Segment des geringgradigen Stadium höhere Werte auf als die herzgesunden, und Patienten im hochgradigen Stadium dazu vergleichsweise geringere. Letzte Aussage konnte auf alle drei Segmente erweitert werden (Abbildung 46).

Bei den großen Hunden traten keine Differenzen auf. Die Werte der verschiedenen Krankheitsstadien unterschieden sich nicht, auch nicht von den herzgesunden.

Neben dem hochgradigen Stadium aller Segmente und Parameter unterschied sich lediglich das apikale Segment mittelgradig erkrankter Tiere mittels

Graubildmethode nicht zwischen den beiden Gewichtsgruppen. Abgesehen davon waren die Peaks kleiner Tiere höher als die der großen.

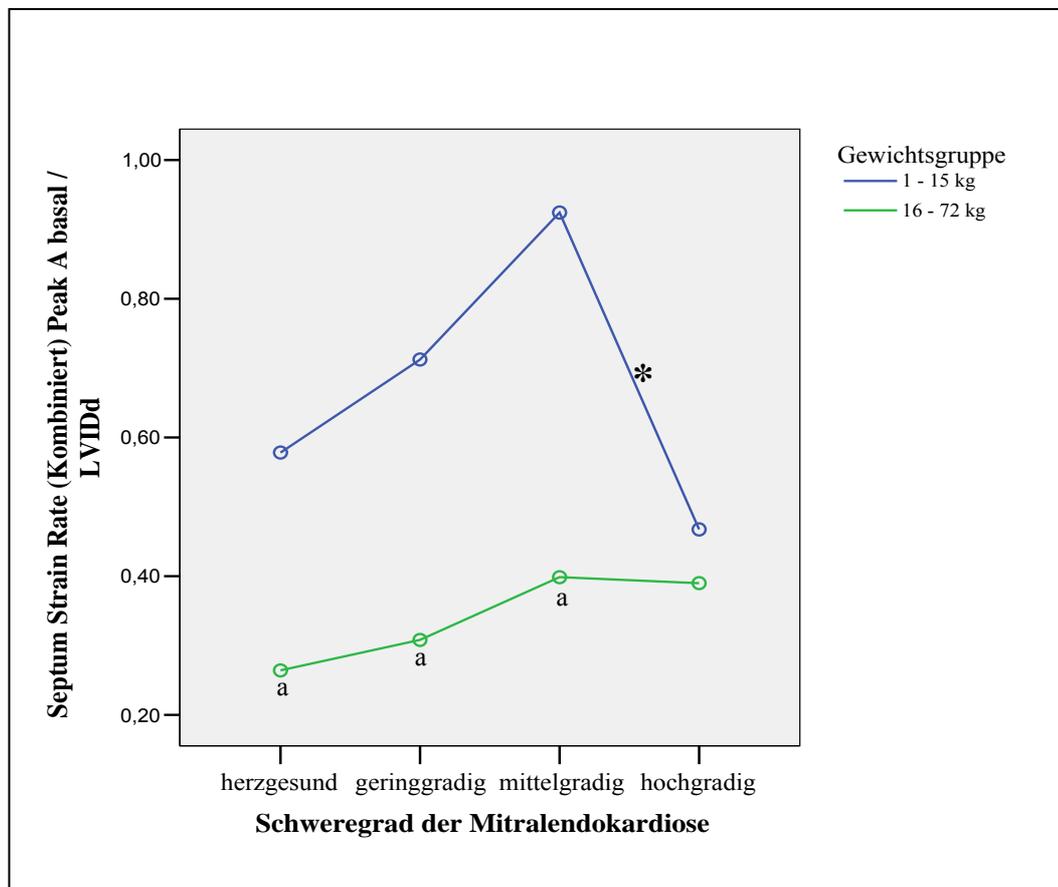


Abbildung 45: basale, spätdiastolische Strain Rate im Septum mittels Doppler-Graubildkombination in Abhängigkeit von Gewicht und Schweregrad; Werte mittels LVIDd (linksventrikulärer enddiastolischer Innendurchmesser) normiert; * = sign. Unterschied zwischen den Schweregraden; a = Hunde der Gewichtsgruppe 1 – 15 kg erreichen bei herzgesunden, gering- und mittelgradig erkrankten Tieren signifikant höhere Werte als Tiere der Gewichtsgruppe 16 – 72 kg

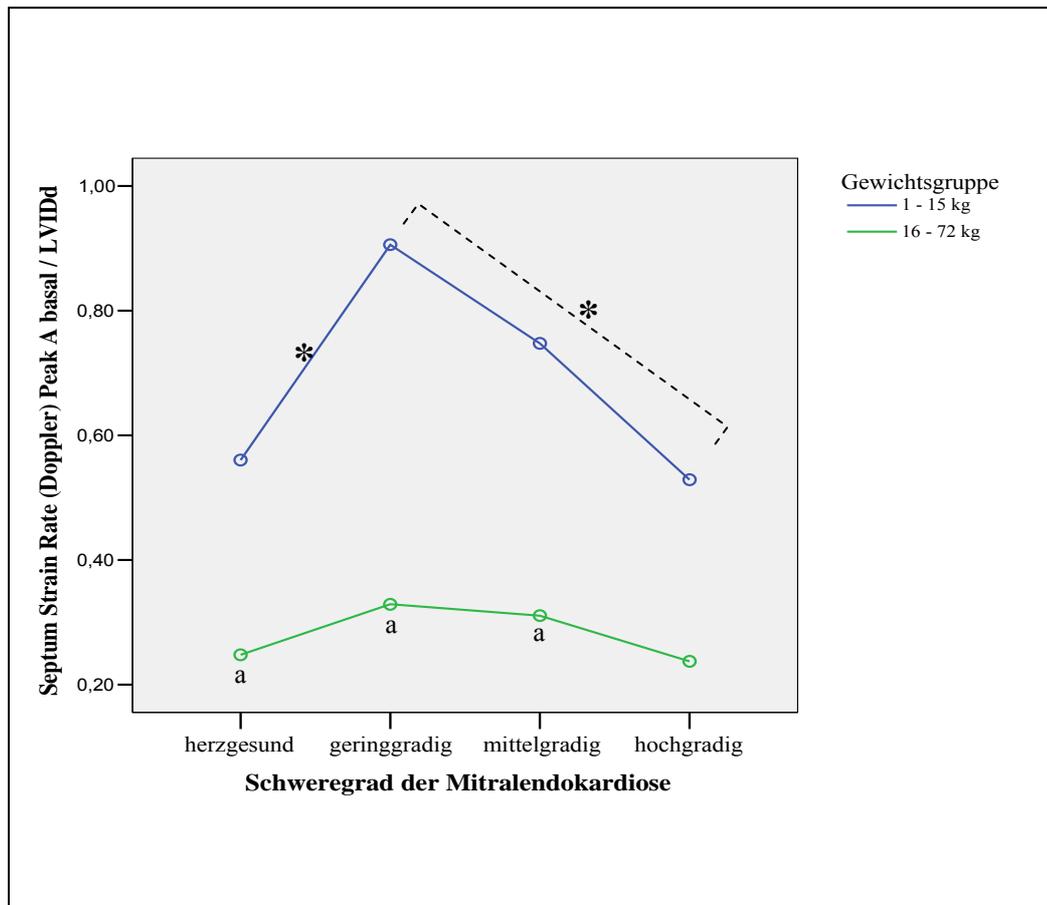


Abbildung 46: basale, spätdiastolische Strain Rate im Septum mittels Doppler-Methode in Abhängigkeit von Gewicht und Schweregrad; Werte mittels LVIDd (linksventrikulärer enddiastolischer Innendurchmesser) normiert; * = sign. Unterschied zwischen den Schweregraden; a = Hunde der Gewichtsgruppe 1 – 15 kg erreichen bei herzgesunden, gering- und mittelgradig erkrankten Tieren signifikant höhere Werte als Tiere der Gewichtsgruppe 16 – 72 kg

4.3.3. Messwerte der Strain Rate in der linken Wand

Für die linke Wand ergaben sich hinsichtlich der Strain Rate die aus Tabelle 19 ersichtlichen Daten. Für große Hunde konnten in keinem Segment und für keinen Maximalwert Differenzen errechnet werden.

4.3.3.1. Systolische Peaks

Mit Hilfe der Doppler-Methode unterschieden sich leichtgewichtige, hochgradig erkrankte Hunde basal von den mittelgradig betroffenen und im apikalen Segment von den geringgradig betroffenen Tieren (Abbildung 47). Die kombinierte Methode berechnete keine Abweichungen.

Im Graubild ergaben sich apikal und mittig für hochgradig betroffene Tiere geringere Werte im Vergleich zu den herzgesunden. Apikal waren die Zahlen zudem niedriger als im geringgradigen Stadium.

Erneut waren die Peaks hochgradig betroffener Tiere unbeeinflusst von den Gewichtsgruppen. Für die restlichen Wellen ergaben sich bei folgenden Krankheitsstadien und Parametern höhere Werte für die kleinen Tiere:

- Dopplermethode: herzgesund in allen drei Segmenten
geringgradig apikal und basal
mittelgradig mittig und basal
- kombinierte Methode: herzgesund apikal und mittig
geringgradig apikal und mittig
mittelgradig basal
- Graubildmethode: herzgesund apikal und mittig
mittelgradig mittig und basal

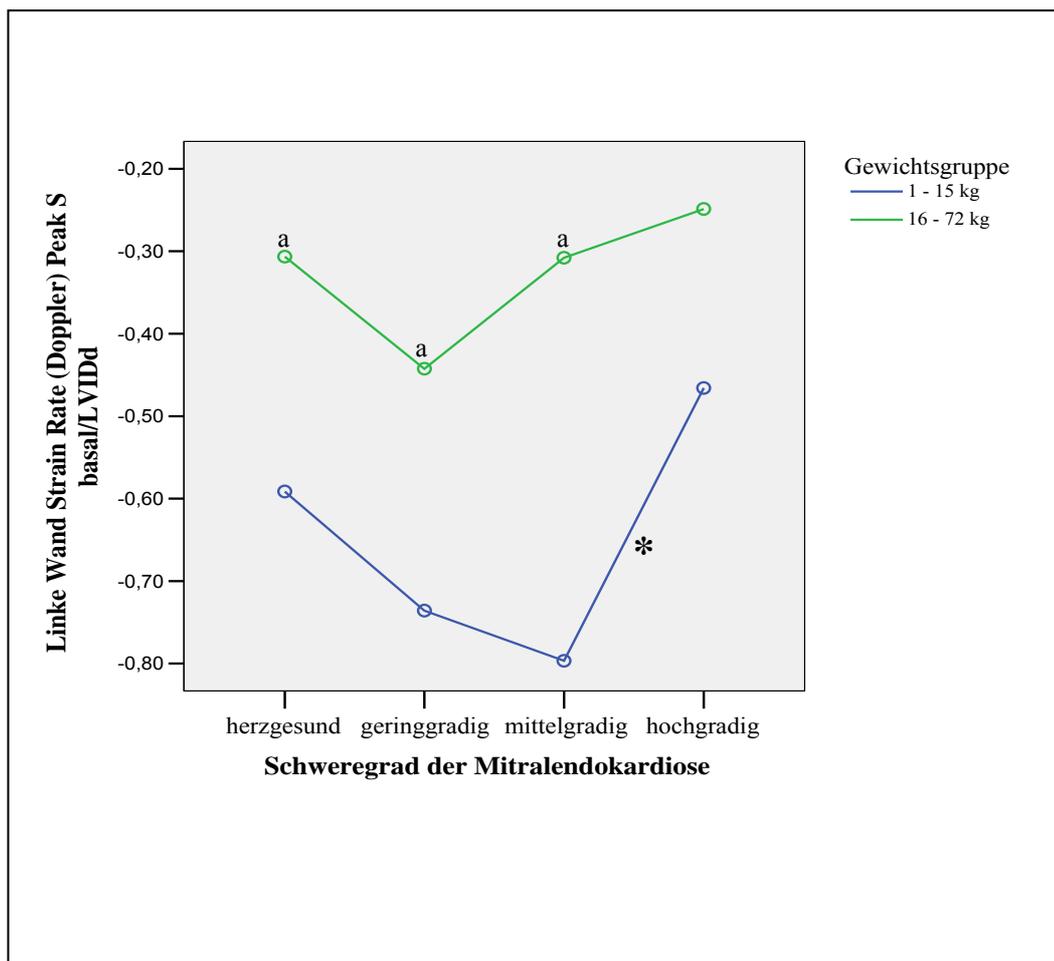


Abbildung 47: basale, systolische Strain Rate in der linken Wand mittels Doppler-Methode in Abhängigkeit von Gewicht und Schweregrad; Werte mittels LVIDd (linksventrikulärer enddiastolischer Innendurchmesser) normiert; * = sign. Unterschied zwischen den Schweregraden; a = Hunde der Gewichtsgruppe 1 – 15 kg erreichen bei herzgesunden, gering- und mittelgradig erkrankten Tieren signifikant höhere Werte als Tiere der Gewichtsgruppe 16 – 72 kg

4.3.3.2. Frühdiastolische Peaks

Die kombinierte und reine Doppler-Methode erzielten bei kleinen Hunden apikal signifikante Unterschiede zwischen gering- und hochgradig erkrankten Tieren (Abbildung 48). Patienten im hochgradigen Stadium wiesen geringere Werte auf.

Die Graubildmethode errechnete im apikalen und mittleren Segment einen Abfall von den herzgesunden Hunden hin zu den hochgradig betroffenen Tieren. Große Hunde zeigten keine Unterschiede zwischen den Schweregraden auf.

Unterschiede zwischen kleinen und großen Hunden ergaben sich folgendermaßen:

- Dopplermethode: herzgesund in allen drei Segmenten
geringgradig apikal und mittig
mittelgradig mittig und basal
- kombinierte Methode: geringgradig im mittleren Segment
mittelgradig im basalen Segment

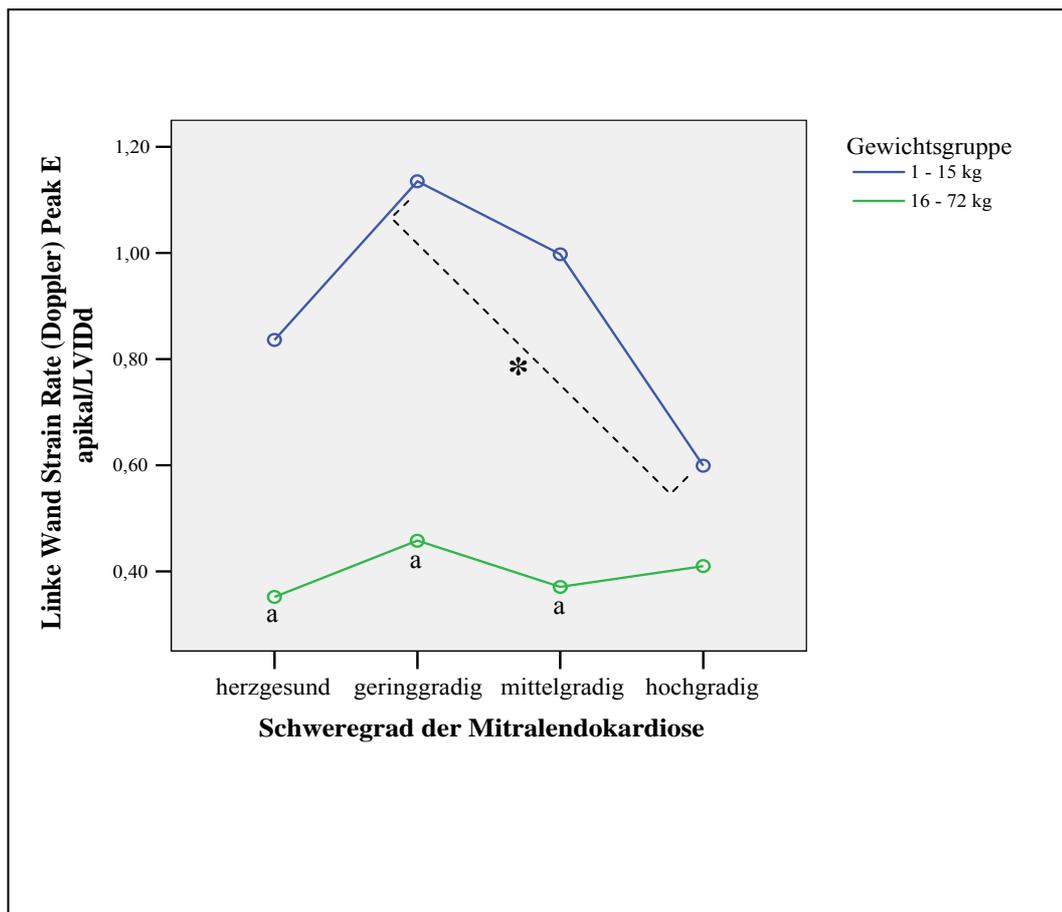


Abbildung 48: apikale, frühdiastolische Strain Rate in der linken Wand mittels Doppler-Methode in Abhängigkeit von Gewicht und Schweregrad; Werte mittels LVIDd (linksventrikulärer enddiastolischer Innendurchmesser) normiert; * = sign. Unterschied zwischen den Schweregraden; a = Hunde der Gewichtsgruppe 1 – 15 kg erreichen bei herzgesunden, gering- und mittelgradig erkrankten Tieren signifikant höhere Werte als Tiere der Gewichtsgruppe 16 – 72 kg

4.3.3.3. Spätdiastolische Peaks

Unterschiede traten hinsichtlich des spätdiastolischen Peaks nur bei kleinen Hunden auf. Während sich im Zuge der Doppler-Methode die hochgradig erkrankten Tiere im apikalen und mittleren Segment jeweils von den anderen drei Stadien unterschieden, beschränkte sich der Unterschied basal auf den Vergleich mit den herzgesunden. Die erstgenannten Tiere erzielten die geringsten Werte.

Mit Hilfe der Doppler-Graubild-Kombination erreichten hochgradig erkrankte Tiere im apikalen und mittleren Segment geringere Werte als die Tiere im gering- und mittelgradigen Krankheitsstadium. Basal waren die Werte der mittelgradig erkrankten Tiere vergleichsweise am höchsten (Abbildung 49).

Die Auswertung der Graubilder zeigte im mittleren Segment für die gesunden Tiere die höchsten Werte. Apikal unterschieden sich die herzgesunden von den hochgradig erkrankten.

Der spätdiastolische Peak zeigte teilweise signifikante Unterschiede zwischen den Gewichtsgruppen, wobei kleine Hunde die höheren Werte erzielten.

- Dopplermethode: herzgesund in allen Segmenten
geringgradig apikal und mittig
mittelgradig apikal und mittig
- kombinierte Methode: herzgesund mittig und basal
geringgradig apikal und mittig
mittelgradig in allen Segmenten
- Graubildmethode: herzgesund in allen Segmenten

4.4. Kurvenverläufe unter Berücksichtigung des dekomensierten Stadium

Die Tissue-Velocity-, Strain- und Strain-Rate-Kurven wurden weitergehend betrachtet. Dafür erfolgte die Unterteilung der Patienten des hochgradigen Krankheitsstadiums nach kompensiert und dekomensiert.

Einige der Parameter ließen erkennen, dass der Abfall der Werte bereits im kompensierten Stadium erfolgte. So zeigten sich signifikante Unterschiede der septalen, apikalen Strain mit Hilfe der Graubild-Methode (Abbildung 50), sowie der septalen, systolischen Strain Rate mittels der Doppler-Graubild-Kombination.

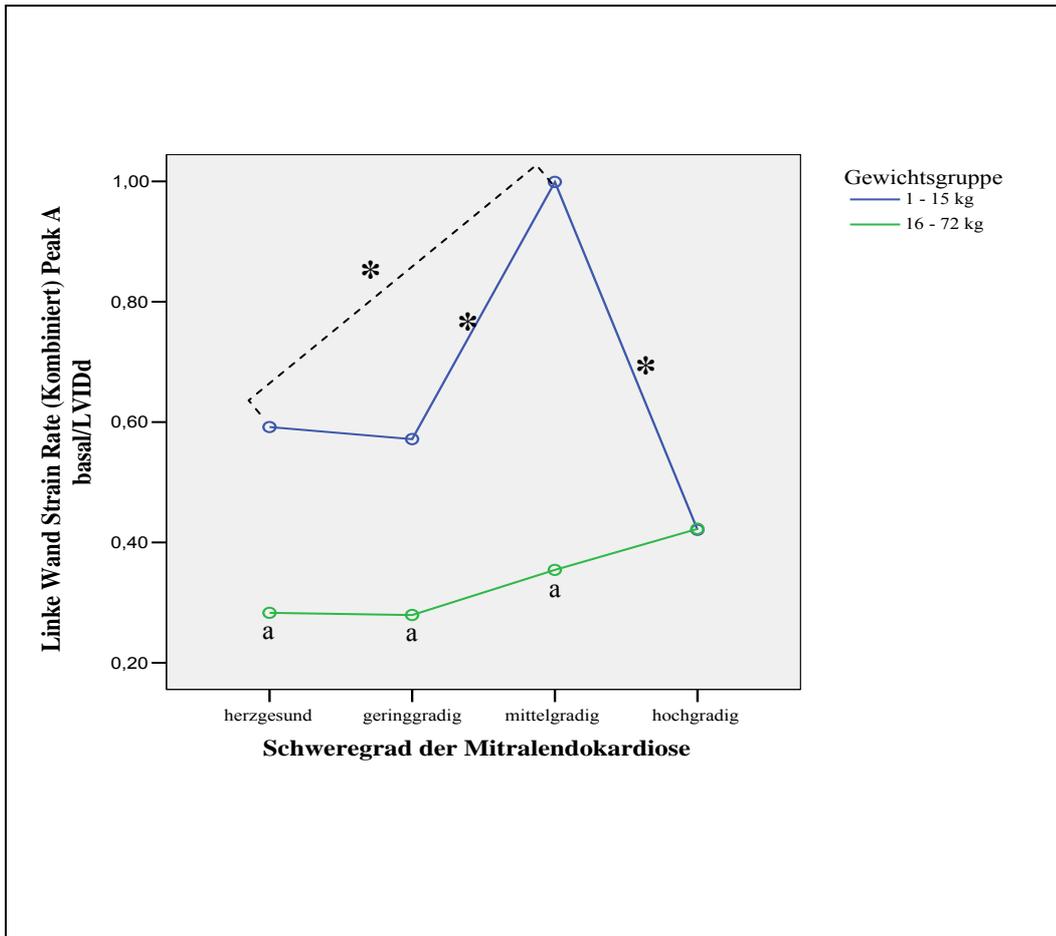


Abbildung 49: basale, spät-diastolische Strain Rate in der linken Wand mittels Doppler-Graubildmethode in Abhängigkeit von Gewicht und Schweregrad; Werte mittels LVIDd (linksventrikulärer enddiastolischer Innendurchmesser) normiert; * = sign. Unterschied zwischen den Schweregraden; Hunde der Gewichtsgruppe 1 – 15 kg erreichen bei herzgesunden und mittelgradig erkrankten Tieren signifikant höhere Werte als Tiere der Gewichtsgruppe 16 – 72 kg

4.5. Korrelationen

Im Rahmen dieser Untersuchungen wurde die gegenseitige Abhängigkeit zweier Parameter getestet. Dabei wurde jeweils ein konventioneller mit einem der hier untersuchten Parameter gegenübergestellt.

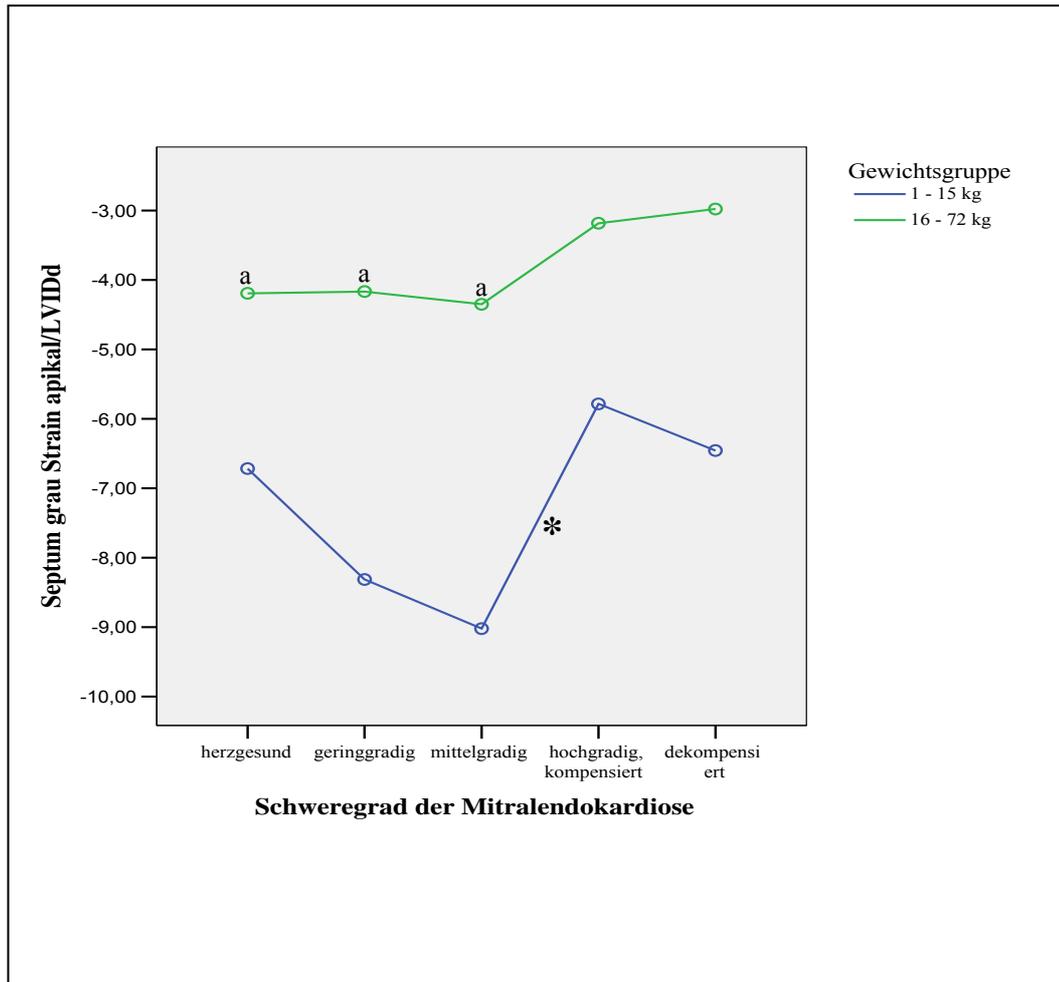


Abbildung 50: septale, apikale Strain mittels Graubild-Methode nach weiterer Unterteilung des hochgradigen Stadium nach kompensiert und dekompensiert; Werte in Abhängigkeit von Gewicht und Schweregrad; * = sign. Unterschied zwischen den Schweregraden; a = Hunde der Gewichtsgruppe 1 – 15 kg erreichen bei herzgesunden, gering- und mittelgradig erkrankten Tieren signifikant höhere Werte als Tiere der Gewichtsgruppe 16 – 72 kg

4.5.1. Korrelation zwischen endsystolischem, linksventrikulären Innendurchmesser und Strain bzw. systolischer Strain Rate

Die wechselseitige Beziehung von LVIDs und der Strain war für alle Variablen vorhanden. Der Korrelationskoeffizient nahm Werte an, welche für das Septum in einem Bereich von 0,525 bis 0,712 lagen und in der linken Wand zwischen 0,297 und 613. Wie im folgenden Scatterplot erkennbar, verringerte sich die Strain mit steigendem LVIDs, d. h. sie nahm weniger negative Werte an (Abbildung 51).

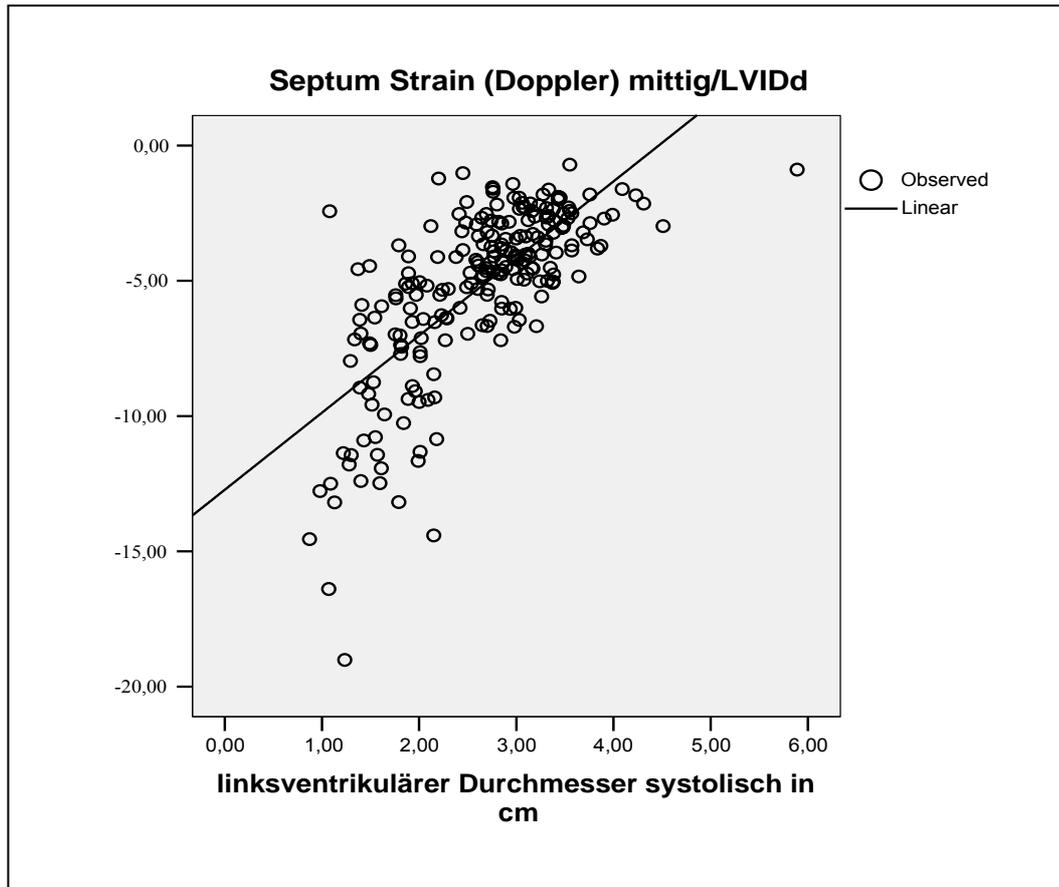


Abbildung 51: Korrelation des linksventrikulären endsystolischen Innendurchmessers und der septalen Strain im mittleren Segment; Daten mittels Doppler-Methode erzielt; Strain mittels LVIDd (linksventrikulärer enddiastolischer Innendurchmesser) normiert

LVIDs und systolische Strain Rate korrelierten ebenfalls. Die Korrelationskoeffizienten lagen für das Septum zwischen 0,524 und 0,736, für die linke Wand zwischen 0,338 und 0,573. Die systolische Strain Rate nahm mit zunehmendem endsystolischen Innendurchmesser ab (Abbildung 52).

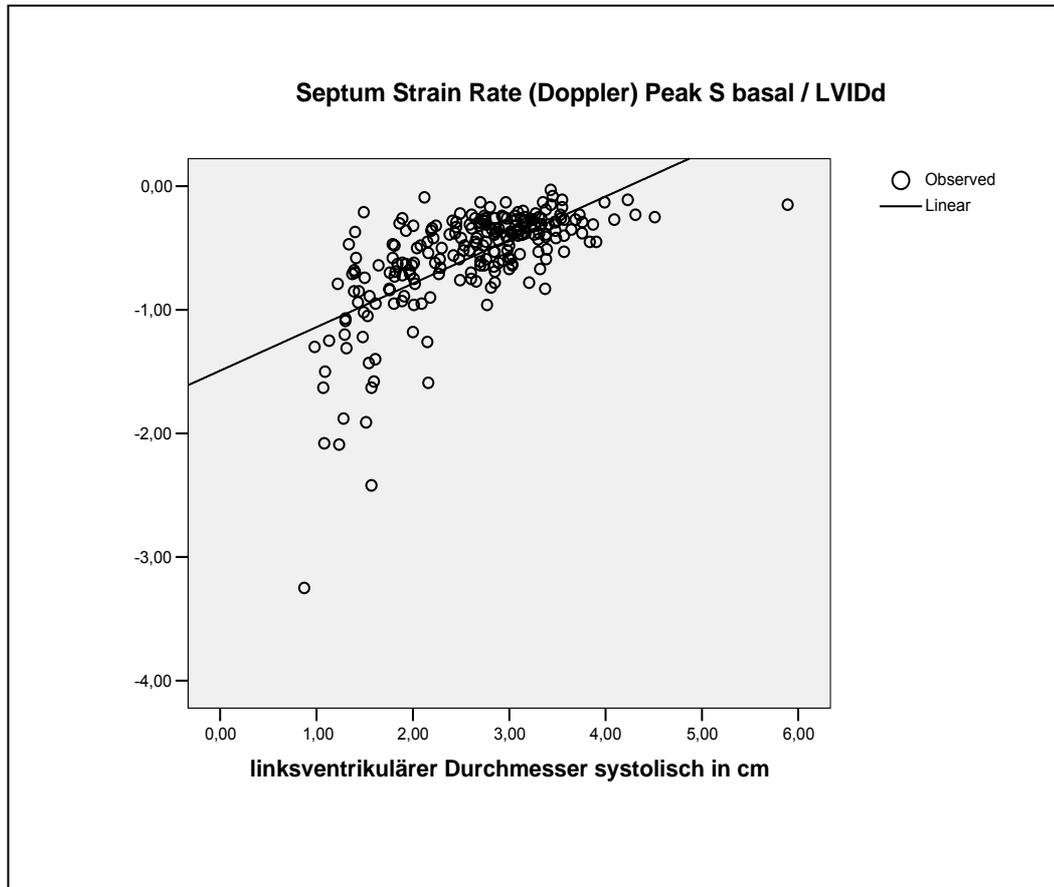


Abbildung 52: Korrelation des linksventrikulären endsystolischen Innendurchmessers und der septalen, systolischen Strain Rate im basalen Segment; Daten mittels Doppler-Methode ermittelt; Strain Rate mittels LVIDd (linksventrikulärer enddiastolischer Innendurchmesser) normiert

4.5.2. Korrelation zwischen Verkürzungsfraction und Strain bzw. systolischer Strain Rate

Die Korrelation der Verkürzungsfraction und der Strain war in allen Segmenten von Septum und linker Wand vorhanden, mit Ausnahme der Graubilddaten der linken Wand. Die Korrelationskoeffizienten erreichten im Septum Beträge zwischen 0,397 und 0,459, in der linken Wand zwischen 0,154 und 0,427. Steigende Werte der FS gingen mit einer erhöhten Strain einher.

Der Test auf gegenseitige Abhängigkeit der Verkürzungsfraction und der systolischen Strain Rate zeigte bei den Doppler-basierten Daten eine positive Beziehung (Abbildung 53). Mit steigender Verkürzungsfraction nahm auch die Verformungsrate zu. Die Korrelationskoeffizienten erreichten Beträge von 0,206 bis 0,407. Dagegen korrelierten die Graubilddaten nicht mit der FS.

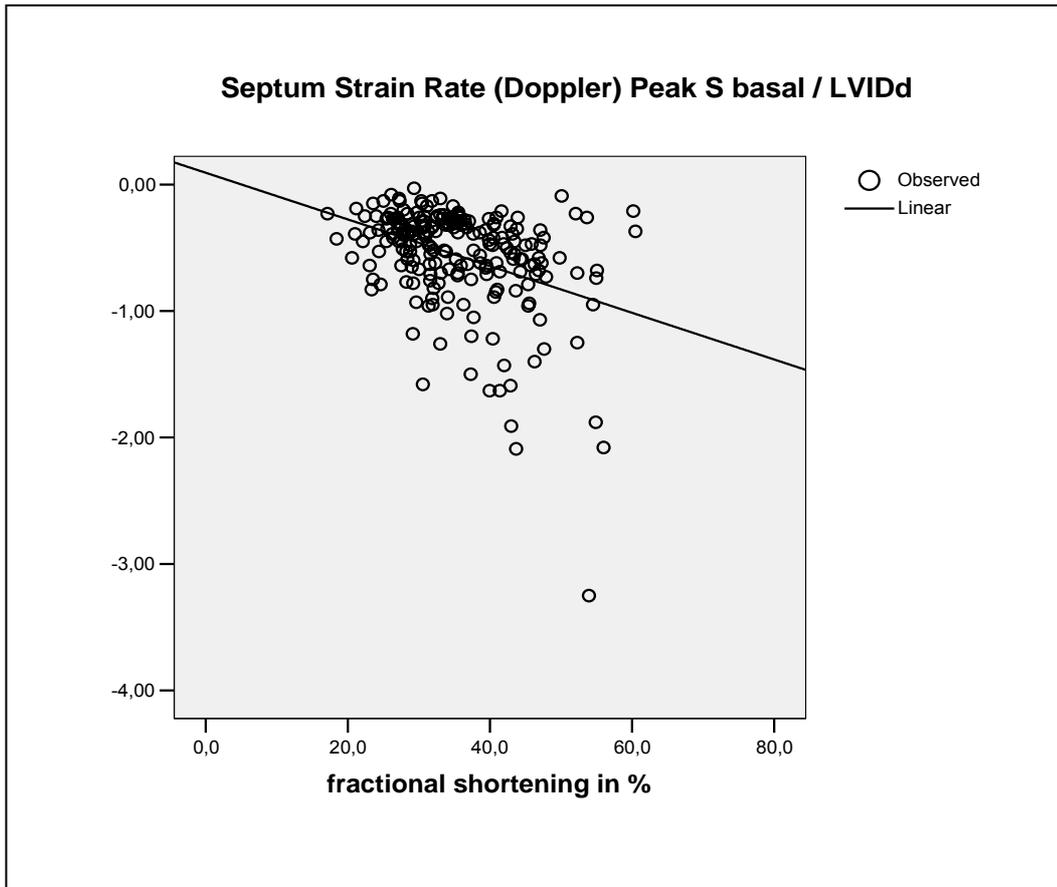


Abbildung 53: Korrelation von systolischer Strain Rate im basalen Segment des Septum und der Verkürzungsfraction (fractional shortening); Daten mittels Doppler-Methode; Strain mittels LVIDd (linksventrikulärer enddiastolischer Innendurchmesser) normiert

V. Diskussion

Bisher liegt nur eine limitierte Anzahl veterinärmedizinischer Arbeiten zum Thema Tissue Doppler und Strain Rate Imaging vor; v. a. Verformungsparameter wurden bislang kaum beleuchtet. Neuere Arbeiten beschäftigten sich mit der Erstellung von Referenzwerten herzgesunder Tiere bezüglich Geschwindigkeits- und Verformungsparametern, sowohl bei der Katze als auch beim Hund (WAGNER, 2005; KILLICH, 2006). WESS und Mitarbeiter konnten zudem zeigen, dass Einzelpunkt- und Segmentmessungen an herzgesunden Hunden gut vergleichbar waren (2006a). Es existieren Arbeiten zur Tissue Velocity, wobei die Studienpopulation in manchen Fällen nur eine kleine Anzahl von Tieren umfasste (BALOI, 2003; CHETBOUL et al., 2004b; CHETBOUL et al., 2004c; CHETBOUL et al., 2005c; CHETBOUL et al., 2005d; CHETBOUL et al., 2006b).

In der vorliegenden Studie wurden die Parameter Tissue Velocity, Strain und Strain Rate von Hunden mit Mitralklappenendokardiose mit denen herzgesunder Tiere verglichen. Zudem sollten anhand dieser Daten gewichtsabhängige Unterschiede im Verlauf der Erkrankung aufgezeigt werden, welche aus der klinischen Erfahrung vermutet werden.

1. Limitationen

Die im Rahmen dieser Studie ausgewerteten Kammerwände wurden als Einzelwände gespeichert. Dies erfolgte zum Zweck der Vermeidung von Winkelfehlern und zur Erlangung möglichst hoher Bildraten. Artefaktbehaftete Echoloops wurden von der Auswertung ausgeschlossen, ebenso wie Sequenzen, die kein adäquates Tracking erlaubten.

Die Datenakquirierung war mit limitierenden Faktoren behaftet, welchen eine echokardiographische Untersuchung in der Veterinärmedizin ausgesetzt ist, namentlich Unruhe und Atmung der Tiere. Die in der Humanmedizin gängige endexpiratorische Datenaufnahme ist bei nicht sedierten Tieren praktisch nicht möglich und Bewegungsartefakte nicht immer vermeidbar. Lungenareale können daher Myokardbereiche überlagern. Dies war besonders bei Patienten, welche sich bereits im dekompensierten Stadium befanden und Dyspnoe aufwiesen, der Fall. Weiterhin gestaltete sich die artefaktfreie Aufnahme der linken Wand schwieriger

als die des Septum. Auf die Probleme veterinärmedizinischer Untersuchungen wurde bereits in anderen Studien hingewiesen (BALOI, 2003; ZACHERL, 2004). Der Auswertung mittels EchoPac 2D Strain[®] widerfahren zusätzliche Einschränkungen. Bei der Datenakquirierung müssen bestimmte Geräteeinstellungen an die Herzfrequenz angepasst werden: steigende Herzfrequenzen erfordern eine entsprechende Anhebung der Bildrate. Dies ist technisch nicht immer möglich. Auf die Folgen von zu hohen bzw. zu niedrigen Bildraten und die damit verbundenen Limitationen der Auswertungsmethoden wurde bereits in früheren Abschnitten hingewiesen (INGUL et al., 2005; STOYLEN, 2005b).

Zudem kann die Thorax- und Herzform sehr unterschiedlich ausfallen und sich als ungünstig erweisen, z. B. wenn es um die Vermeidung von Winkelfehlern in der Datenerfassung geht. Allen voran das apikale Segment ist anfällig für Winkelfehler. Auf den Einfluss der Wandkrümmung auf Strain und Strain Rate wurde bereits in früheren Studien hingewiesen. In zwei Arbeiten zeigten Strain und Strain Rate unterschiedliche Verteilungsmuster innerhalb einer Wand, je nachdem ob eine stark gekrümmte oder sehr flache linke Wand vorlag (DEANDA et al., 1998; SUN et al., 2004). Weitere limitierende Faktoren sind Adipositas und die Lage des Herzens im Brustkorb. Diese können zu einer schlechteren Aufnahmequalität führen.

Daneben sind die Auswertungsalgorithmen handelsüblicher Softwareprogramme für die Humanmedizin ausgelegt. Dies kann sich negativ auf die erzielten Daten auswirken.

2. Einteilung der Patienten in die Schweregrade

Eine weitere Anforderung dieser Arbeit war die Unterteilung der kranken Hunde in die einzelnen Schweregrade. Es liegt in der Tiermedizin kein definitiver Konsens für die Zuordnung in die Stadien gering-, mittel- und hochgradig vor. Selbiges gilt für die Humanmedizin, welche sich hauptsächlich so genannter „Scoring-Systeme“ bedient (BUCK et al., 2006). Die Zuordnung erfolgt veterinärmedizinisch größtenteils subjektiv und unterliegt daher dem Grad der klinischen Erfahrung des jeweiligen Betrachters.

Aufgrund dieser Tatsache wurde im Rahmen dieser Arbeit ebenfalls ein Punktesystem entwickelt, welches die Einteilung der Patienten erlaubte. Dafür

wurden drei Parameter verwendet, welche sich typischerweise im Krankheitsverlauf progressiv verändern: zum einen der mittels Aortendurchmesser normalisierte linke Vorhof, welcher ein Kriterium für die Chronizität einer kardialen Erkrankung darstellt. Zudem wurde der enddiastolische Durchmesser des linken Ventrikels herangezogen, da dieser im Zuge der Volumenüberladung zunimmt. Dabei war nicht der absolute Wert von Bedeutung, sondern die Tatsache, ob der Innendurchmesser für das jeweilige Körpergewicht im Referenzbereich lag oder diesen überschritt.

Den dritten Parameter stellte der Regurgitationsjet („Colour flow mapping“) im links apikalen Vierkammerblick dar. Dessen Ausbreitung unterliegt mehreren Einflussfaktoren wie Druckverhältnisse von linkem Ventrikel und linkem Atrium, Einstellungsmodalitäten des Ultraschallgerätes, Schallebene usw. Der Schweregrad kann dabei sowohl über- als auch unterschätzt werden. Ersteres ist möglich, da der Farbdoppler Geschwindigkeiten bewegter Objekte widerspiegelt, nicht den eigentlichen Blutfluss (CARABELLO, 1998). Unterschätzte Werte entstehen, wenn der Jet exzentrisch verläuft und gegen die Vorhofwand prallt. Dieser Nachteil konnte allerdings in dieser Studie vernachlässigt werden, da der Jet bei allen Patienten exzentrisch verlief. Dies stellt ein Merkmal primärer Insuffizienzen dar, im Gegensatz zu sekundären Regurgitationen in Folge eines volumenüberladenen Ventrikels. In der Humanmedizin wird die Jetgröße allenfalls als semiquantitatives Kriterium verwendet und diese Tatsache wurde im Rahmen dieses Punkteschemas berücksichtigt.

Die endgültige Einteilung wurde mittels eines diplomierten Kardiologen überprüft, welcher die Einstufung aufgrund seiner Erfahrung vornahm. Dieser war geblindet, was das Ergebnis des „Scoring-Systems“ anbelangte.

In der Humanmedizin liegen quantitative Messmethoden vor, die bislang in der Veterinärmedizin keinen verbreiteten klinischen Einsatz fanden: PISA, Vena contracta und quantitativer Doppler-Blutfluss. Ersteres dient der Bestimmung des Regurgitationsvolumens und wurde in der Tiermedizin bereits angewendet (KITTLESON & BROWN, 2003). Allerdings fehlen bislang Daten zur Reproduzierbarkeit der Methode. Diese Technik unterliegt einigen Limitationen. Zum einen geht die Berechnung von ventrikelseitigen hemisphärischen Halbkreisen aus, welche in den seltensten Fällen ausgemacht werden können. Oftmals haben die Halbkreise eine mehr elliptische Form. Die Halbkreise stellen

Zonen gleicher Geschwindigkeiten dar, welche durch die Blutflussbeschleunigung in Richtung der Regurgitationsöffnung entstehen (KITTLESON & BROWN, 2003). Die Geschwindigkeiten sind erforderlich zur Berechnung des Regurgitationsvolumens. Zum anderen wird mittels PISA nur ein momentaner Blutfluss gemessen, wobei dieser nicht zwingend konstant ist während der gesamten Systole. Die aus der PISA-Methode abgeleitete Berechnung der Öffnungsfläche der Mitralklappe zeigt sich darüber hinaus nur akkurat, wenn der Jet zentral verläuft; eine Prämisse, die bei einer Mitralklappenendokardiose nicht erfüllt wird (PU et al., 1995). Erschwerend kommt beim Kleintier die verminderte Herzgröße im Vergleich zum Menschen hinzu, welche in kleineren Radien der Hemisphären resultiert. Daher wirken sich Messfehler viel stärker auf das Endergebnis aus.

Die Vena contracta entspricht der Jetbreite an der Mitralklappenöffnung. Dieser Methode inhärent ist ebenfalls der Nachteil der kleinen Messgrößen und den damit verbundenen relativ gesehen größeren Messfehlern. Der Durchmesser der Vena contracta steigt mit zunehmendem Schweregrad (HALL et al., 1997). Veterinärmedizinisch liegen noch keine Studien vor.

Die quantitative Doppler-Blutflussmethode vergleicht das diastolische Blutvolumen über der Mitralklappe mit dem systolischen Aortenfluss und berechnet daraus den Anteil des Regurgitationsvolumens. Dafür benötigt werden die PW-Doppleraufnahmen über diesen beiden Klappen. Diese Methode ist sehr akkurat, jedoch zeitaufwändig (CARABELLO, 1998). Als Limitation für die Tiermedizin kann die Schwankung der Herzfrequenz angesehen werden, die im Rahmen einer physiologischen, respiratorischen Sinusarrhythmie auftritt. Unterschiedliche Herzfrequenzen sind mit unterschiedlichen Schlagvolumina verbunden. Da beide Flussprofile nicht zeitgleich akquiriert werden, muss dieser Einwand bedacht werden.

3. Patientendaten

Das Alter der Patienten nahm innerhalb beider Gewichtsgruppen mit steigendem Schweregrad zu. Dies stimmt mit der Tatsache überein, dass es sich bei der Mitralklappenendokardiose um eine fortschreitende Erkrankung handelt. Während von den fünf- bis achtjährigen Tieren 10 % ein Herzgeräusch aufweisen, steigt der Anteil bei den neun- bis zwölfjährigen auf 20 bis 25 %, und darüber hinaus auf 30

bis 35 % an (DETWEILER & PATTERSON, 1965). Der Cavalier King Charles, der als Ausnahme gilt, da bei dieser Rasse die Mitralklappenendokardiose bereits in verhältnismäßig jungen Jahren auftritt, war im Rahmen dieser Studie nur sehr begrenzt vertreten.

Betrachtete man die Altersverteilung der Patienten, so war diese für die mittelalten Tiere ausgewogen zwischen kleinen und großen Hunden, während sich erstere in der ältesten Gruppe übermäßig präsentierten, letztere in der Gruppe der Hunde bis fünf Jahre. Der Grund hierfür ist in dem bereits erwähnten progredienten Verlauf und in der Rasseprädisposition der Erkrankung zu sehen, wonach v. a. kleine Hunde von den degenerativen Veränderungen an der Mitralklappe betroffen sind (WHITNEY, 1974).

Bei den Patienten konnte mit zunehmendem Schweregrad der Erkrankung ein Anstieg der Herzfrequenz beobachtet werden. Dieser Anstieg stellt einen kompensatorischen Mechanismus dar, um das mangelnde Volumen auszugleichen, welches aufgrund der Insuffizienz verloren geht. Die erhöhte Herzfrequenz ist auf eine erhöhte Katecholaminausschüttung, d. h. auf eine erhöhte Sympathikusaktivität zurück zu führen. V. a. Patienten im Herzversagen präsentieren sich während der klinischen Untersuchung tachykard (KITTLESON & KIENLE, 1998).

Während sich die Geschlechtsverteilung bei den herzgesunden Tieren relativ ausgeglichen darstellte, waren von den kranken Hunden überwiegend männliche Tiere betroffen. Dies stimmt mit anderen Studien überein, wonach männliche Tiere häufiger und in geringerem Alter betroffen sind als weibliche. Zudem ist deren Krankheitsverlauf progredienter (SISSON et al., 1999).

In Hinblick auf das Gewicht überwogen schwergewichtige Hunde in der Gruppe der gesunden Tiere mit 71,6 %, während sich ihr Anteil an den kranken Tieren mit 47,3 % ausgeglichener gestaltete. Die Aufteilung der kranken Patienten nach Schweregraden zeigte, dass große Hunde im geringgradigen Stadium zahlenmäßig überlegen waren (59,6 %), während es sich im mittelgradigen Stadium egalisierte und im hochgradigen Stadium sank ihr Anteil auf 28,2 %. Auch hierfür liegt der Grund in der Rasseprädisposition.

Die morphologischen Klappenveränderungen waren bei kleinen Hunden ausgeprägter als bei großen. Dies steht in Übereinstimmung mit der Literatur (KITTLESON & KIENLE, 1998; BORGARELLI, 2004). Während bei großen

Hunden die Hälfte der hochgradig erkrankten Tiere nur leichte Veränderungen aufwiesen, verzeichneten ca. 75 % der kleinen Hunde schwere myxomatöse Degenerationen. Abrisse der Sehnenfäden waren überwiegend bei den leichtgewichtigen Tieren zu erkennen und auch Anzeichen eines Mitralklappenprolaps traten bei diesen gehäuft auf.

4. Konventionelle echokardiographische Parameter

Die M-Mode-Messungen wurden getrennt nach Gewichtgruppen beurteilt. Dabei war der LVIDd für die kranken Tiere jeweils signifikant höher als für die herzgesunden. Dies stellt ein Anzeichen der Volumenüberladung dar, welche im Rahmen der Mitralklappenendokardiose auftritt. Gleiches gilt für den steigenden Durchmesser des linken Vorhofs bzw. das Verhältnis LA/Ao bzw. die FS (KITTLESON & KIENLE, 1998). Die erhöhte FS beruht v. a. auf der vermehrten Vorlast des linken Ventrikels und der damit verbundenen Hyperkinetik der Kammerwand. Die anderen beiden Parameter spiegeln die Tatsache wieder, dass sich der linke Vorhof im Laufe der Erkrankung vergrößert. Das linke Atrium muss das zusätzliche Regurgitationsvolumen aufnehmen und seine Ausdehnung stellt ein Maß für das Fortschreiten der Erkrankung dar.

Keine Unterschiede traten hinsichtlich der Wanddicken von linker Wand und Septum auf. Dies könnte mit der Beobachtung in Zusammenhang stehen, dass der Ventrikel in Folge der Volumenüberladung nur unzureichend hypertrophiert (CARABELLO, 1998). BORGARELLI und Mitarbeiter machten die Beobachtung, dass sich die Wanddicken mitralinsuffizienter Hunde im Herzversagen nicht von denen herzgesunder unterschieden; dies war sowohl bei kleinen als auch bei großen Hunden der Fall und wurde als Hinweis von mangelnder Hypertrophie angesehen (2007).

Weiterhin war der LVIDs in der vorliegenden Studie unverändert. Er lieferte keine Hinweise für eine gestörte systolische Funktion.

Eine weitergehende Unterteilung der Innendurchmesser nach Schweregrad der Erkrankung mit zusätzlicher Standardisierung mittels BSA bzw. Aortendurchmesser wies wiederum ein anderes Bild auf. Die hier erhaltenen Mittelwerte fielen im Vergleich zu einer anderen Studie höher aus, sowohl die enddiastolischen, als auch die endsystolischen normierten Werte (BROWN et al.,

2003). Ein Grund könnte in der geringeren Patientenzahl der erwähnten Studie liegen. Bereits frühere Studien haben gezeigt, dass die Standardisierung von M-Mode-Parametern von Vorteil ist, da sich die Streuungen der Referenzbereiche verringern (BROWN et al., 2003; OYAMA, 2004; BROWN et al., 2005). Dabei unterliegen gewichtsabhängige Indizierungen einigen Limitationen. Zum einen wird eine lineare Regression der Parameter angenommen, was die statistische Voraussetzung der Normalverteilung mit homogenen Varianzen impliziert. Zum anderen können verfälschte Werte herangezogen werden, wenn der Patient zur Kachexie bzw. Adipositas neigt. Zudem tendieren Regressionsgleichungen dazu, Messwerte nahe dem Mittelwert zu unterschätzen, Extremwerte dagegen zu überschätzen (BROWN et al., 2003). Normalisiert man die Innendurchmesser dagegen mittels einer Struktur außerhalb des Herzens, können diese Limitationen teilweise umgangen werden. Hier bietet sich die Aorta an, da sie im Rahmen der echokardiographischen Untersuchung leicht zugänglich und gut messbar ist und in Folge der meisten kardialen Erkrankungen kaum Veränderungen widerfährt.

Mittels BSA indiziert wiesen kleine, herzgesunde Hunde jeweils höhere Werte für LVIDd und LVIDs auf als große, gesunde Tiere. Keine Unterschiede traten bei den Aorten-normalisierten Werten auf. Dies spricht dafür, letztere Werte zu verwenden, da sie sich unabhängig vom Gewicht präsentierten.

Der enddiastolische, Aorten-standardisierte Innendurchmesser stieg mit zunehmendem Krankheitsstadium an und erreichte bei den mittel- und hochgradig erkrankten Tieren jeweils höhere Werte als bei den gesunden. Keine Unterschiede wurden zwischen kleinen und großen Rassen innerhalb eines Schweregrades verzeichnet. Dies deutet einen parallelen Verlauf hinsichtlich der Volumenüberladung des linken Ventrikels an.

Dagegen präsentierten sich die endsystolischen Aorten-normierten Werte mit einem differenten Bild: große, kranke Hunde verzeichneten im gering- und mittelgradigen Stadium höhere Werte als kleine Rassen, während die Werte im hochgradigen Krankheitsstadium nicht voneinander abwichen. Große und kleine Hunde erreichten im hochgradigen Krankheitsstadium jeweils höhere Werte als die herzgesunden Tiere. Des Weiteren fielen die Werte hochgradig betroffener Tiere in beiden Gewichtgruppen höher aus als die gering- und mittelgradig erkrankter Tiere. Somit ließ diese Berechnungsweise abfallende Werte im hochgradigen Stadium erkennen, d. h. Hinweise auf eine systolische Dysfunktion,

während sich gering- und mittelgradig erkrankte nicht von denen herzgesunder Hunde unterschieden.

Mittels BSA normalisiert, zeigte sich die systolische Dysfunktion in dieser Studie noch in einer anderen Art und Weise. Bei großen Hunden konnten in allen Krankheitsstadien höhere Werte des LVIDs verzeichnet werden als bei herzgesunden Tieren. Dies traf nicht für kleine Hunderassen zu. Zudem erreichten große, hochgradig betroffene Hunde höhere Werte als geringgradig erkrankte. Da sich der Parameter bei großen Hunderassen bereits im geringgradigen Krankheitsstadium verändert, könnte dies als Hinweis gewertet werden, dass die systolische Dysfunktion frühzeitig im Krankheitsverlauf eintritt. Allerdings ließen die Abbildungen 29 – 32 erkennen, dass die Werte des normierten LVIDs bei kranken Hunden in den meisten Fällen unterhalb des Grenzwertes lagen; d. h. in den Referenzbereich herzgesunder Tiere fielen. Somit würde man bei erkrankten Tieren – bei alleiniger Betrachtung des LVIDs – in den meisten Fällen eine systolische Dysfunktion übersehen. Dies zeigt, wie wenig spezifisch dieser Parameter in der Beurteilung der Myokardfunktion ist und bestärkt die Notwendigkeit neuer, akkurater Methoden.

Der BSA-normalisierte LVIDs erreichte bei kleinen Hunden i. d. R. vergleichsweise höhere Werte als bei großen. Diese kontroverse Aussage beruht wohl auf der mathematischen Herleitung. Der Innendurchmesser wurde mittels der Körperoberfläche dividiert, welche bis zu einem Körpergewicht von ca. 30 kg Werte kleiner eins annimmt. Ein Quotient, dessen Nenner kleiner eins ist, führt zu einem Ergebnis, welches höher ausfällt als der ursprüngliche Zähler.

Die hier gemachten Beobachtungen stimmen mit den Ergebnissen einer anderen Studie nicht überein: BORGARELLI und Mitarbeiter konnten in ihrer Arbeit an Hunden mit Mitralklappenendokardiose höhere endsystolische Volumina beim Deutschen Schäferhund messen als bei kleinen Hunden bis 15 kg (2004). Dabei wurden die Parameter mittels BSA normalisiert. Das enddiastolische Volumen zeigte keine Unterschiede. Dies stimmt mit den hier gemachten Beobachtungen überein, dass die Volumenüberladung beide Gewichtsgruppen gleichermaßen betrifft. Allerdings lag in der Studie von BORGARELLI und Mitarbeitern keine weitere Unterteilung nach Schweregraden vor (2004). Weiterhin untersuchten die Autoren, ob das erhöhte Risiko großer Rassen, Myokardschäden zu entwickeln, mit dem vermehrten Auftreten von Tachyarrhythmien, v. a. Vorhofflimmern, in

Zusammenhang steht. Diese Hypothese konnte nicht bestätigt werden. In einer weiteren Arbeit von BORGARELLI fielen die endsystolischen Volumina sowohl bei kleinen als auch bei großen Hunden mit Mitralklappenendokardiose größer aus als die herzgesunder (2003). Die Zunahme war bei kleinen Hunden allerdings geringer ausgeprägt als bei großen.

Ein weiterer Parameter wurde in Abhängigkeit der Schweregrade und der Gewichtsgruppe untersucht: die FS. Dabei erreichten kleine Hunde in allen Krankheitsstadien höhere Werte als große. Dies stimmt mit anderen Beobachtungen überein (KITTLESON & KIENLE, 1998). Kleine Hunde wiesen weitergehend höhere Werte im mittel- und hochgradigen Krankheitsstadium auf als herzgesunde. Dies muss die Aussagekraft der FS in Frage stellen und die Tatsache berücksichtigen, dass die FS abhängig ist von hämodynamischen Veränderungen. Sie berechnet sich, wie bereits oben erwähnt, aus LVIDd und LVIDs. Daher kann es sein, dass die FS im Rahmen der Mitralklappenendokardiose Werte im Referenzbereich annimmt, obwohl bereits eine systolische Dysfunktion vorliegt. Wie bereits im Zuge des LVIDs angeführt, machen die hier gemachten Beobachtungen deutlich, dass der Einsatz neuer Parameter erforderlich ist welche eine bessere Aussagekraft hinsichtlich der systolischen Funktion aufweisen.

5. Kurvenverlauf der Parameter

Die Kurvenverläufe mit ihren Maxima und Minima entsprachen den in der Human- und Veterinärmedizin beschriebenen (D'HOOGHE et al., 2000b; KUKULSKI et al., 2000a; BALOI, 2003; EICHENLAUB, 2003; WAGNER, 2005; CHETBOUL et al., 2006d). Neben einem systolischen Peak wiesen die Tissue-Velocity- und Strain-Rate-Kurven jeweils zwei diastolische Peaks auf. Die Strain-Kurve zeichnete sich durch ein spätsystolisches Maximum aus.

6. Einfluss verschiedener physiologischer Faktoren auf die Geschwindigkeits- und Verformungsparameter

Zur Betrachtung der Einflussfaktoren Geschlecht, Herzfrequenz, Alter, Gewicht und Schweregrad bezüglich der Geschwindigkeits- und Verformungsparameter,

wurden die ermittelten Werte zunächst mit Hilfe des enddiastolischen Innendurchmessers normiert. Dies erfolgte zum Zweck der Standardisierung der Parameter, da die Ventrikelgeometrie je nach Körpergewicht und Rasse innerartlich verschiedene Ausmaße annimmt. Humanmedizinisch wurde dieses Vorgehen ebenso eingesetzt (MARCINIAK et al., 2006).

6.1. Einfluss der Herzfrequenz

Die Zunahme der spätdiastolischen Peaks von Geschwindigkeit und Strain Rate mit steigender Herzfrequenz konnte ebenfalls in weiteren Studien gezeigt werden (BOETTLER et al., 2005; KILLICH, 2006). Die Erhöhung der Messwerte spricht für eine gesteigerte linksatriale Aktivität, welche im Zuge höherer Herzfrequenzen zum Tragen kommt.

Eine Studie an Kindern konnte eine positive Korrelation von Herzfrequenz und spätdiastolischer Strain Rate zeigen, bei unveränderten systolischen und frühdiaastolischen Verformungsraten (BOETTLER et al., 2005). Die unveränderten systolischen Parameter erscheinen sinnvoll, da sie mit der Kontraktilität korrelieren, welche wiederum unabhängig ist von der Herzfrequenz. Auch WEIDEMANN und Mitarbeiter zeigten, dass die Strain Rate vom inotropen Status abhängt, weniger von der Herzfrequenz (2002). Die Beobachtung der gleichen Untersuchung, dass die Strain mit steigender Herzfrequenz sank, konnte hier nicht nachvollzogen werden. Da die Patientenpopulation der vorliegenden Studie sowohl herzgesunde als auch Hunde mit Mitralklappenendokardiose beinhaltete, kann die Volumenüberladung letzterer ursächlich sein für die unveränderte Strain. Wie bereits oben aufgeführt korreliert die Strain am besten mit der Ejektionsfraktion. Aufgrund des Frank-Starling-Mechanismus führt eine erhöhte Vorlast zu einem vermehrten Herzauswurf. Dies kommt bei Hunden mit Mitralklappenendokardiose zum Tragen. In einer weiteren Studie am Menschen stieg die Strain unter Belastung zunächst an um unter Maximalbedingungen wieder abzufallen. Als ursächlich für diese Tatsache wurde der verringerte venöse Rückfluss angesehen: mit steigender Herzfrequenz nimmt die Zeit der Diastole ab und somit das Füllungsvolumen des Venrikels (PIERRE-JUSTIN et al., 2005).

Tiermedizinisch konnte in einer Arbeit die Erfahrung gemacht werden, dass die Tissue Velocity gesunder Hunde unabhängig war von der Herzfrequenz (TESHIMA et al., 2005). In zwei weiteren veterinärmedizinischen Studien an

Jack Russel Terriern und Retrievern stiegen die Gewebegeschwindigkeiten mit zunehmender Tachykardie an, allerdings wurde der Anstieg als nicht klinisch relevant beurteilt (EICHENLAUB, 2003; ZACHERL, 2004).

6.2. Einfluss des Alters

Im Rahmen dieser Arbeit wurde der alleinige Einfluss des Alters getestet, ohne Berücksichtigung weiterer Faktoren. Testete man den Alterseinfluss separat für die beiden Gewichtsgruppen, ergaben sich keine wesentlich differierenden Ergebnisse.

Während die systolische und frühdiastolische Tissue Velocity mit zunehmendem Alter abnahm, stieg die spät-diastolische Gewebegeschwindigkeit an. KILLICH erzielte bei herzgesunden Hunden ähnlich Ergebnisse (2006) und die noch unveröffentlichten Daten einer bereits eingereichten Dissertation von KELLER stützen die Beobachtung (2007). Gleiches konnte in einer weiteren Studie an Hunden gezeigt werden (CHETBOUL et al., 2005d), während die gleiche Gruppe von Untersuchern bei Katzen keinen Einfluss beobachtete (CHETBOUL et al., 2006a).

Zunehmendes Alter führte zu einer erhöhten Strain im Septum mittels kombinierter Methode und in der linken Wand mittels Doppler-Methode. Während die Strain in anderen Arbeiten unbeeinflusst war, kann auch hier mit der zunehmenden Vorlast der erkrankten Tiere argumentiert werden, da diese in der Gruppe der ältesten Hunde zahlenmäßig überwogen.

Bei der Strain Rate war lediglich der spät-diastolische Peak verändert. Dies korreliert mit der Erfahrung von SUN und Mitarbeitern (2004). Dass hierbei nicht auch systolische und frühdiastolische Parameter betroffen waren, kann Folge der höheren Anfälligkeit der Strain Rate für Rauschartefakte sein, wodurch die Effekte des Alters maskiert worden sind. Eine Studie an einer Hundepopulation konnte keinen Einfluss des Alters auf die Verformungsrate aufzeigen, allerdings umfasste die Population nur eine relativ geringe Anzahl an Patienten (CHETBOUL et al., 2006d). Die Daten der Studie von KILLICH lassen erkennen, dass das Alter negativ mit den systolischen und frühdiastolischen Verformungsraten korreliert und positiv mit der spät-diastolischen (2006).

Die hier beobachteten Veränderungen gleichen denen humanmedizinischer Studien (YAMADA et al., 1999; KUKULSKI et al., 2000b; WILKENSCHOFF et

al., 2001), sowie tiermedizinischen Arbeiten (WAGNER, 2005; KILLICH, 2006). Die abnehmende E-Welle bei gleichzeitig zunehmendem Peak A spricht mit der altersbedingt reduzierten globalen, diastolischen Funktion überein. Im Rahmen dieser Umbauvorgänge ist auch die systolische Funktion beeinträchtigt. Weiterhin konnten TAKEMOTO und Mitarbeiter zeigen, dass nicht nur die frühdiastolische Verformungsrate abnahm, sondern auch die Anzahl von Segmenten anstieg, welche abnormale Werte aufwiesen (2005). Diese Erfahrung machten auch andere Untersucher für die Gewebegeschwindigkeit (WILKENSHOFF et al., 2001). Bei den hier erzielten Ergebnissen muss allerdings die Tatsache bedacht werden, dass die Altersverteilung inhomogen war. Während die jungen Tiere hauptsächlich durch große, herzgesunde Hunde vertreten wurden, waren in der Gruppe der ältesten Tiere v. a. kleine, mitralinsuffiziente Hunde vorzufinden. Dies könnte einen Einfluss genommen haben auf die Parameter.

6.3. Einfluss von Gewicht und Schweregrad

Die Untersuchungen hinsichtlich der Einflussfaktoren Körpergewicht und Schweregrad der Erkrankung bildeten einen wesentlichen Teil dieser Arbeit. Sie erlaubten einen Einblick in die unterschiedlichen Krankheitsverläufe kleiner und großer Hunde.

6.3.1. Einfluss vom Gewicht

Die meisten Parameter zeigten eine Abhängigkeit vom Gewicht, wenn dieses als alleinige Einflussgröße betrachtet wurde. Ausnahmen stellten v. a. die Geschwindigkeitsmesswerte der apikalen Segmente und jene, welche mittels der Graubildmethode erzielt wurden. Dies beruht, wie bereits erwähnt, auf Limitationen der Auswertungsalgorithmen. Das apikale Segment ist anfällig für Winkelfehler, v. a. in Anbetracht der Tatsache, dass sich die Ventrikelform im Zuge der Volumenüberladung ändert und eine sphärische Gestalt annimmt (YOKUSOGLU et al., 2005).

Der fehlende Einfluss im Zuge der Graubildmethode kann auf die geringere Patientenzahl zurückgeführt werden. Aufgrund mangelnder Aufnahmequalität wurden mehrere Bildsequenzen von der Studie ausgeschlossen.

KILLICH ermittelte in seiner Studie signifikante Unterschiede hinsichtlich des Körpergewichtes (2006); in jener Arbeit konnte gezeigt werden, dass Differenzen hauptsächlich zwischen leichten und mittelschweren bzw. leichten und schweren Tieren auftraten. Zwischen den mittelschweren und schweren gab es kaum Abweichungen. Dabei wiesen schwergewichtige Hunde höhere Gewebegeschwindigkeiten auf. Die Verformungsparameter Strain und Strain Rate fielen niedriger aus. KELLER gelangte in ihrer Studie zu dem gleichen Schluss; diese Daten einer bereits eingereichten Dissertation sind noch unveröffentlicht (2007).

Ein entsprechendes Bild würde die Auswertung der hier verwendeten Daten bezüglich der Tissue Velocity liefern. Da allerdings die Parameter mittels des linksventrikulären Innendurchmessers standardisiert wurden, wichen die Ergebnisse davon ab. Während sich die beiden Gewichtgruppen in der linken Wand nicht unterschieden, lagen im Septum einige wenige Abweichungen vor. Im Falle eines signifikanten Unterschiedes erreichten leichtgewichtige Hunde höhere Werte für die Tissue Velocity als schwere Hunde. Die Begründung der höheren Werte bei großen Hunden beruhte in den anderen Arbeiten auf den längeren zurück zu legenden Wegstrecken; dies entfällt durch die Normalisierung der Messergebnisse.

Dagegen verhielt es sich mit den Verformungsparametern äquivalent den Daten von KILLICH (2006): kleine Hunde erreichten stets die höheren Werte. Diese Feststellungen können mit der Theorie des eben genannten Autors begründet sein, dass kleine Tiere einem schnelleren Stoffwechsel unterliegen als große, d. h. das Herzauswurfvolumen pro Kilogramm Körpergewicht muss höher ausfallen.

Aufgrund einer relativ gesehen größeren Körperoberfläche und des damit einhergehenden höheren Wärmeverlustes an die Umgebung, sowie aufgrund des höheren Anteils stoffwechselintensiver Organe am Gesamtgewicht, resultiert dies in einer gesteigerten Umsatzrate bei kleinen Tieren (VON ENGELHARDT & BREVES, 2000). Daher muss das Herz höhere Leistungen erbringen, um den Anforderungen gerecht zu werden. Auch die Ruhfrequenz kleiner Tiere ist von Grund auf höher als bei großen, eine Tatsache, die diese Theorie stützt.

6.3.2. Einfluss des Schweregrades

Der Einfluss des Schweregrades wurde unseres Wissens in diesem Rahmen bislang nicht getestet; es liegen keine vergleichbaren Arbeiten vor, welche Patienten mit Mitralklappenendokardiose nach Krankheitsstadien aufgeteilt untersucht hat. Zwar haben TESHIMA und Mitarbeiter die Mitralklappenendokardiose mit Hilfe von Tissue-Velovity-Daten untersucht (2005), allerdings stützte sich die Klassifizierung der Patienten auf das NYHA-System (New York Heart Association). Dieses wird neben dem ISACHC-System (International Small Animal Cardiac Health Council) normalerweise in veterinärmedizinischen Arbeiten angewendet, um die Patienten in Schweregrade einzuteilen. Dabei werden allerdings klinische Symptome berücksichtigt, d. h. subjektiv beurteilte Merkmale, weniger die echokardiographischen Parameter. Dieses Einteilungsschema empfiehlt sich nicht bei der Mitralklappenendokardiose, da Anzeichen einer Herzerkrankung für die Hundebesitzer meist erst im dekompensierten Stadium deutlich werden, d. h. zu einem Zeitpunkt zu dem die Erkrankung schon sehr weit fortgeschritten ist.

6.3.3. Wechselseitiger Einfluss von Gewicht und Schweregrad

Die Interaktion von Schweregrad und Gewicht zeigte erneut für die meisten Segmente einen Einfluss auf die zu erwartenden Messwerte. Die Graphen, welche die Tissue Velocity, Strain und Strain Rate der verschiedenen Krankheitsstadien widerspiegeln, entsprachen sich bei den kleinen Hunden weitgehend (siehe Abbildungen 35 – 50). Zunächst erfolgte ein Anstieg der Parameter von den herzgesunden hin zu den gering- bis mittelgradig erkrankten Tieren, gefolgt von einem Abfall im hochgradigen Stadium. Die maximalen Werte wurden überwiegend im mittelgradigen Stadium erreicht, wobei in manchen Fällen der Peak im geringgradigen Stadium verzeichnet werden konnte. Waren die Differenzen nicht statistisch signifikant, so zeigten sie doch die gleiche Tendenz. Dagegen lagen bei großen Hunden im Verlauf der Krankheitsstadien keine Unterschiede zwischen den Schweregraden vor. Die Werte verliefen relativ konstant.

Die Tissue Velocity erreichte im Septum in den meisten Fällen höhere Werte für die Gruppe der kleinen Hunde. War dies nicht statistisch signifikant, so galt diese

Beobachtung dennoch tendenziell für fast alle Parameter und Segmente. Die Begründung der fehlenden Signifikanz liegt wohl in der großen Streuung der Messwerte, welche z. T. zu erheblichen Überlappungen zwischen den beiden Gewichtgruppen führte. Die linke Wand verhielt sich äquivalent, wobei hier keine statistischen Differenzen verbucht werden konnten, sondern ebenfalls nur Tendenzen.

Den septalen, höchsten Wert im Krankheitsverlauf verzeichneten kleine Hunde im mittelgradigen Stadium. In der linken Wand konnte überwiegend die gleiche Feststellung gemacht werden, wobei in manchen Fällen der Tissue Velocity der Messwert geringgradig erkrankter Tiere das Maximum im Krankheitsverlauf darstellte.

Das Auftreten großer Referenzbereiche bezüglich der Gewebedopplerparameter ist vielfach beschrieben, sowohl human- als auch veterinärmedizinisch (VOIGT et al., 2000; WAGNER, 2005; CHETBOUL et al., 2006d; KILLICH, 2006). Diese Tatsache findet ihre Ursache in technischen Gegebenheiten sowie starken interindividuellen Schwankungen und muss sicherlich als Nachteil der Methode angesehen werden. Die breite Streuung der Parameter kommt in der Tiermedizin mit Sicherheit auch durch die breite Streuung der Rassen zustande. Bereits mehrere Arbeiten konnten zeigen, dass sich die Standardabweichungen verringern, wenn die Daten nach Rassen aufgeteilt betrachtet werden (CHETBOUL et al., 2005a; CHETBOUL et al., 2005b; CHETBOUL et al., 2005d; CHETBOUL et al., 2006d; KILLICH, 2006). Daher erscheint es sinnvoll, für die einzelnen Rassen eigene Referenzwerte zu erstellen.

Die alleinige Betrachtung des Einflussfaktors Gewicht zeigte bereits Differenzen der Verformungsparameter zwischen den beiden Gewichtgruppen. Der wechselseitige Einfluss mit dem Krankheitsstadium ergänzte diese Tatsache: kleine Hunde erreichten höhere Werte. Ausnahmen bezüglich der Verformung konnten hauptsächlich dem hochgradigen Stadium zugeschrieben werden. Hier glichen sich die Werte an jene großer Hunde wieder an. Somit wird ersichtlich, dass die Strain kleiner Hunde bis zum mittelgradigen Stadium höher ausfiel als die der großen, und im Endstadium schwand dieser Unterschied. Der ungleiche Verlauf wird graphisch noch deutlicher, wie Abbildung 39 zu entnehmen war. Die eben beschriebenen Eigenschaften der Strain-Kurven leichtgewichtiger Hunde konnten auch in den meisten Fällen auf die Strain Rate übertragen werden.

Aus diesen Beobachtungen kann ein unterschiedlicher Verlauf der Mitralklappenendokardiose in Abhängigkeit vom Körpergewicht gefolgert werden. Diese empirisch bekannte Tatsache erfährt durch die erhaltenen Daten eine objektive Grundlage.

Große Hunde zeigten relativ stetige Werte im Krankheitsverlauf und keine Anpassung der systolischen und diastolischen Funktion an die veränderten Gegebenheiten. In Folge der Volumenüberladung wäre ein Anstieg der Strain zu erwarten gewesen, da diese mit dem hämodynamischen Zustand korreliert (SUTHERLAND et al., 2004b). Um einen Einfluss der Volumenüberladung auf die Parameter auszugleichen, wurden die Ergebnisse mittels LVIDd indiziert. Wie in einem früheren Abschnitt erwähnt, unterschieden sich die enddiastolischen Innendurchmesser in den einzelnen Krankheitsstadien nicht zwischen kleinen und großen Hunden, d. h. die Volumenüberladung betraf beide Gruppen gleichermaßen. Trotzdem stiegen die Werte kleiner Tiere an, während die der großen Hunde unverändert blieben. Bei großen Hunderassen muss somit der Grund der fehlenden Zunahme auf einen mangelnden kontraktile Zustand zurück zu führen sein, denn die Volumenüberladung stellt den eigentlichen auslösenden Anstoß für die Umbauvorgänge im Rahmen der exzentrischen Hypertrophie dar.

Ein weiterer Grund für den Anstieg wäre die gesteigerte Sympathikusaktivität welche als eine der neurohumoralen Kompensationsmechanismen zum Tragen kommt. Hinweise für diese zeigten sich im Rahmen dieser Studie durch die gesteigerte Herzfrequenz hochgradig betroffener Tiere, wie Tabelle 8 entnommen werden konnte. Eine vermehrte Katecholaminausschüttung führt neben einer positiv chronotropen Wirkung zunächst auch zu einer verbesserten Kontraktilität, bevor diese im weit fortgeschrittenen Stadium wieder absinkt, da es zu einer Down-Regulation der β -Rezeptoren kommt. Ein verbesserter inotroper Status zieht auch eine verbesserte Relaxation nach sich. Zudem wäre nach früheren Untersuchungen eine supranormale Kammerelastizität zu erwarten (CARABELLO, 1998). Jedoch zeigten weder die systolischen noch die diastolischen Parameter einen Anstieg der Messwerte. Von all den zu erwartenden Veränderungen, war bei großen Hunden nichts zu verzeichnen. Dies kann als objektive Bestätigung der systolischen und diastolischen Dysfunktion großer Hunde betrachtet werden, welche aus der klinischen Erfahrung heraus bereits vermutet wird.

Kleine Hunde verhielten sich different zu dem eben diskutierten Krankheitsverlauf: bei ihnen war zunächst ein Anstieg aller systolischen und diastolischen Parameter vorzufinden. Somit erfolgte anfangs ein adäquater Anpassungsmechanismus mit konsekutiv gesteigerter Kontraktilität, Relaxation und Kammerelastizität. Die Strain nahm aufgrund der erhöhten Vorlast und der gesteigerten Sympathikusaktivität zu. Letztere spiegelte sich auch in erhöhten systolischen und frühdiastolischen Strain-Rate-Werten wieder, d. h. in einer verbesserten Kontraktilität und Relaxation: durch die vermehrte Bildung von cAMP wird einerseits die systolische Ca^{2+} -Konzentration erhöht und gleichzeitig die Wiederaufnahme in das sarkoplasmatische Retikulum gefördert (SHAN et al., 2000). Die Zunahme der spätdiastolischen Peaks, d. h. der Compliance steht in Übereinstimmung mit den Daten von ZILE und Mitarbeitern (1993), die von einer supranormalen Elastizität im Rahmen der Mitralklappeninsuffizienz sprechen.

Aber nicht nur große, sondern auch kleine Hunde zeigten im hochgradigen Krankheitsstadium Anzeichen einer Kontraktilitäts- und Relaxationsstörung, was an dem Abfall der Parameter deutlich wurde. Bei genauerer Betrachtung der Daten konnte des Weiteren erkannt werden, dass sowohl dekompensierte Patienten als auch Hunde im noch kompensierten Stadium von der systolischen Dysfunktion betroffen waren, d. h. der Abfall der Parameter erfolgte vom mittel- zum hochgradigen Stadium. Zwar war der Unterschied zwischen mittel- und hochgradigen Patienten in nur wenigen Fällen statistisch signifikant, allerdings zeigten die restlichen Parameter die gleiche Tendenz. Die fehlende Signifikanz muss auch in diesem Fall auf die hohen Standardabweichungen zurückgeführt werden. Aus den Ergebnissen konnte gefolgert werden, dass Myokardschäden nicht nur bei Patienten im Endstadium auftraten, sondern auch bei Hunden, die noch keine Anzeichen einer Dekompensation erkennen ließen. Dies lässt die Vermutung nahe, dass der Abfall der systolischen Funktion dem kongestiven Herzversagen vorausgeht.

Die Kontraktilitätsstörung kleiner Hunde ist klinisch in den meisten Fällen schwer nachvollziehbar. Die FS leichtgewichtiger Tiere stieg im Rahmen dieser Arbeit im Krankheitsverlauf an – hochgradig erkrankte Tiere wiesen höhere Werte auf als herzgesunde und geringgradig betroffene. Die indizierten LVIDs ließen ebenfalls keine Unterscheidung kranker und gesunder Tiere zu. Die Ergebnisse waren Tabelle 12 zu entnehmen. Diese Tatsachen verdeutlichen die Notwendigkeit neuer

Parameter, welche die systolische Funktion bei kleinen Hunden mit Mitralklappenendokardiose akkurater beurteilen können, denn die konventionellen Messgrößen werden allesamt durch den Volumenstatus des Patienten beeinflusst. Die Ergebnisse dieser Arbeit lassen erkennen, dass der Gewebedoppler und das zweidimensionale Speckle-Tracking diese Limitationen umgehen könnten. Sie ermöglichten den Beweis, dass systolische Dysfunktionen auch bei kleinen Hunden auftreten, und zwar nicht erst im absoluten Endstadium der Erkrankung. Alle drei Methoden, sowie alle drei untersuchten Parameter erzielten in dieser Studie tendenziell die gleichen Ergebnisse. Die Vorteile von Strain und Strain Rate gegenüber der Tissue Velocity wurden bereits in Kap. II. 3.4. beschrieben. Die Überlegenheit spiegelte sich hier durch zahlreichere Signifikanzen erstgenannter Parameter wider, sowohl hinsichtlich des Vergleichs kleiner und großer Rassen, als auch bei Betrachtung des Krankheitsverlaufs. Während die Tissue Velocity in nur wenigen Fällen Unterschiede zwischen leicht- und schwergewichtigen Patienten aufwies, weiteten sich die Differenzen auf fast alle Segmente herzgesunder, gering- und mittelgradig erkrankter Tiere aus.

Die eintretende Dysfunktion kann auf der Tatsache beruhen, dass eine so genannte „Down-Regulation“ der β -Rezeptoren erfolgt, d. h. die Anzahl der Rezeptoren sinkt, ebenso wie ihre Sensitivität gegenüber einer Stimulation mit Katecholaminen. Des Weiteren konnten SHAN und Mitarbeiter zeigen, dass die systolische und frühdiastolische Tissue Velocity mit der Rezeptordichte positiv korreliert, d. h. abnehmende Rezeptordichte führt zu sinkender Tissue Velocity (2000). Der Abfall der Tissue Velocity im hochgradigen Stadium kann durch diese Feststellung begründet sein. Zudem wirkt die permanente Erhöhung der intrazellulären Ca^{2+} -Konzentration zytotoxisch und kann damit zum Verlust der Kontraktilität führen.

Mehrere Studien konnten belegen, dass eine β -Blocker-Therapie der im Endeffekt schädlichen Wirkung der übermäßigen Sympathikusaktivität entgegenwirkt. In einer experimentellen Studie an Hunden mit chronischer Mitralklappeninsuffizienz und einer vorliegenden systolischen Dysfunktion verbesserten sich die Kontraktilität sowie die Dichte der Myofibrillen nach β -Blocker-Gabe (TSUTSUI et al., 1994). In der Humanmedizin weiß man um positive Wirkung von β -Blockern bei dekompensierten Patienten mit sekundären Mitralinsuffizienzen, jedoch ist deren Effekt bei primären Regurgitationen

unbekannt. In der Tiermedizin liegen bislang keine gesicherten Daten vor, welche die positive Wirkung dieser Medikamentengruppe an Hunden mit chronischer Mitralklappenendokardiose belegen konnten.

In der Vergangenheit wurden immer wieder Meinungen laut, dass es sich bei der Mitralklappenendokardiose großer und kleiner Hunde um primär unterschiedliche Erkrankungen handelt (KITTLESON & KIENLE, 1998; BORGARELLI, 2003). Eine Reihe von Faktoren lassen dies vermuten. Zum einen zeigt die Klappenmorphologie deutliche Unterschiede im Zuge der degenerativen Umbauvorgänge. Weiterhin sind die myokardialen Anpassungsmechanismen nicht gleich ausgeprägt und das Risiko für Herzrhythmusstörungen fällt bei großen Hunden höher aus als bei kleinen.

Die Ergebnisse dieser Arbeit liefern weiterhin keinen Einblick in die Ursache des unterschiedlichen Krankheitsverlaufs großer und kleiner Hunderassen. Sie erlauben aber eine objektive Darstellung dieser Tatsache.

7. Korrelationen

Wie den Ergebnissen in Kap. IV. 4.5. zu entnehmen, korrelierten Strain und Strain Rate sowohl mit der Ejektions- als auch mit der Verkürzungsfraction. Dies ist nicht verwunderlich, da man um die Abhängigkeit der jeweiligen Parameter weiß. Allerdings konnten keine sehr hohen Korrelationskoeffizienten erzielt werden. Dies bestärkt die Notwendigkeit akkuraterer Parameter in der Beurteilung der systolischen Funktion. Der linksventrikuläre Innendurchmesser sowie die Verkürzungs- und Auswurffraction werden durch eine Kombination von Volumenüberladung und myokardialer Funktion beeinflusst.

In der Humanmedizin ist die Ejektionsfraction wesentlicher Bestandteil der präoperativen Diagnostik. Diese stellt den besten prädiktiven Wert hinsichtlich der Langzeitüberlebensrate im Zuge der konservativen Therapie sowie nach operativen Eingriffen dekompensierter Patienten und bezüglich der linksventrikulären Funktion dar (ENRIQUEZ-SARANO et al., 1994a; 1994b). Gleiches gilt für den endsystolischen Innendurchmesser. Jedoch ist diesen Parametern ein wesentlicher Nachteil zuzuschreiben: aufgrund der Regurgitationsöffnung, durch die eine relativ große Menge ausgeworfenen Blutes

in den Vorhof zurück strömen kann, und der dadurch reduzierten Nachlast kann die Ejektionsfraktion lange Zeit im Referenzbereich liegen und somit eine bereits vorhandene systolische Dysfunktion maskieren. Die myokardialen Geschwindigkeits- und Verformungsparameter könnten diese Limitationen größtenteils umgehen und objektivere Beurteilungskriterien liefern.

8. Ausblick

Der Gewebedoppler und das Speckle-Tracking stellen viel versprechende Möglichkeiten im Bereich der Echokardiographie dar. Diese könnten zukünftig z. B. im Bereich von Zuchtuntersuchungen Anwendung finden. In ersten Studien wurden für die Tissue Velocity bereits Erfolg versprechend Ergebnisse erzielt (CHETBOUL et al., 2004a; CHETBOUL et al., 2004b).

Im Rahmen dieser Arbeit konnte eine potentielle weitere klinische Anwendungsmöglichkeit des Gewebedopplers und des Speckle Trackings aufgezeigt werden. Zwar erlauben diese Parameter keine eindeutige Zuordnung, was das Krankheitsstadium betrifft – zumindest hinsichtlich einer einzigen Untersuchung. Allerdings könnten die Geschwindigkeits- und v. a. die Verformungsparameter im Rahmen von Verlaufskontrollen hilfreich sein, z. B. zur frühzeitigen Erkennung einer systolischen Dysfunktion bei kleinen Hunden. Somit könnte das weitere Vorgehen beeinflusst werden; sei es bezüglich der Überlegung eines Medikamenteneinsatzes oder bezüglich der zeitlichen Abstände von Folgeuntersuchungen.

Zudem wären Studien wünschenswert mit höheren Patientenzahlen hinsichtlich großer, hochgradig erkrankter Hunde. Die Akquirierung dieser gestaltete sich schwierig, da bei vielen Patienten die Diagnose einer primären DCM mit sekundärer Mitralinsuffizienz gestellt werden musste. Außerdem präsentierten sich viele schwergewichtige Tiere mit Arrhythmien, was zum Ausschluss aus der Studie führte. Bislang ist wenig bekannt, wie sich z. B. Vorhofflimmern auf die Parameter des Gewebedopplers auswirkt. Zu erwarten wäre ein fehlender spätdiastolischer Peak, da die atriale Kontraktion entfällt. In einer kürzlich veröffentlichten Studie wurde die Strain bei Menschen mit Vorhofflimmern bestimmt. Dabei gelangte man zu dem Ergebnis, dass die Strain mit dem R-R-Intervall (RR1) des Herzzyklus positiv korrelierte, welches dem untersuchten Echoloop vorausging. Die Korrelation verbesserte sich sogar noch, wenn das

Verhältnis RR1/RR2 betrachtet wurde, also das Verhältnis aus letztem und vorletztem Zyklus (YAMANAKA-FUNABIKI et al., 2006). Nahm dieser Quotient den Wert 1 an, so glich der Wert dem Mittelwert aus mehreren Zyklen. Ältere Studien konnten die Abhängigkeit der systolischen Funktion von diesen Parametern ebenfalls belegen, sowohl in experimentellen als auch in klinischen Studien (YAMAGUCHI et al., 1997; HARDMAN et al., 1998). Dagegen konnte kein Einfluss bezüglich der diastolischen Parameter gezeigt werden, genauer gesagt bezüglich des isovolumischen Druckabfalls (NAKAMURA et al., 1986).

Des Weiteren können diese Daten als Grundlage dienen, Medikamentenstudien durch zu führen. Bislang liegt beispielsweise keine Arbeit über den Phosphodiesterase-Hemmer Pimobendan und dessen Einsatz im kompensierten Stadium der Mitralklappenendokardiose vor. Die positive Beeinflussung des Krankheitsverlaufs im dekompenzierten Stadium ist bekannt, aber nicht die Folgen eines frühzeitigen Einsatzes (O'GRADY et al., 2003; LOMBARD et al., 2006). Allerdings müssen die Ergebnisse der Studie von LOMBARD und Mitarbeitern hinterfragt werden, da manche Patienten als dekompenziert eingestuft wurden, bei welchen jedoch keine Therapie mit Entwässerungsmedikamenten erfolgte. Dabei muss die Diurese als die wesentlichste Therapiekomponente bei Patienten im Herzversagen angesehen werden. In einer Arbeit von BALOI an Dobermann Pinschern mit DCM konnte ein Anstieg der Geschwindigkeitsparameter unter Gabe von Pimobendan gezeigt werden (2003).

Andere Einsatzmöglichkeiten wären die Evaluierung von β -Blockern und ihr möglicherweise positiver Einfluss im Rahmen von Mitralinsuffizienzen oder die Anwendung von Medikamenten, welche das Remodeling am Herzen unterbinden sollen, z. B. ACE-Hemmer oder Spironolacton. So könnte deren Einfluss auf die diastolischen Parameter näher beleuchtet werden. Oder etwa Doxorubicin, ein in der Humanmedizin häufig angewendetes Chemotherapeutikum, welches bekannt ist für seine Kardiotoxizität. Der Gewebedoppler könnte hier ein wichtiges Mittel in der Früherkennung eventuell auftretender Myokardschäden werden.

Das hier verwendete Vorgehen kann als Modell für die Mitralklappenendokardiose in der Humanmedizin angesehen werden. Dort ist man nach wie vor auf der Suche nach einem geeigneten Parameter hinsichtlich der systolischen

Funktion, um den Zeitpunkt eines operativen Eingriffs besser planen zu können. Die Geschwindigkeits- und Verformungsparameter könnten im Rahmen von Verlaufskontrollen frühzeitig auf einen Abfall der myokardialen Funktion hinweisen.

VI. Zusammenfassung

In der vorliegenden Arbeit „Tissue Velocity, Strain und Strain Rate bei Hunden mit Mitralklappenendokardiose“ wurden erstmals die Geschwindigkeits- und Verformungsparameter zur Evaluierung von Hunden mit Mitralklappenendokardiose angewendet. Diese erweisen sich als neue und viel versprechende Möglichkeiten zur Quantifizierung der regionalen Myokardfunktion. Die myokardialen Funktionsparameter finden in der Humanmedizin weit verbreitete Anwendung und auch in der Tiermedizin erlangen sie zunehmend an Bedeutung.

Ziel der Arbeit war die Beurteilung der systolischen und diastolischen Funktion des Herzmuskels bei Hunden mit Mitralklappenendokardiose mittels Tissue Velocity, Strain und Strain Rate Imaging. Sowohl Doppler-basierte als auch Speckle-Tracking-Methoden kamen im Rahmen dieser Studie an 110 erkrankten und 116 herzgesunden Hunden zum Einsatz. Zu diesem Zweck erfolgte die Datenakquirierung mit dem Ultraschallgerät Vivid 7[®] der Firma GE (Horten, Norway) und die anschließende Auswertung der digital gespeicherten Daten mit der Software EchoPac 2D Strain[®] der Firma GE (Horten, Norway).

Die Auswertung der regionalen linksventrikulären Parameter konnte erstmals Unterschiede im Krankheitsverlauf kleiner und großer Hunderassen objektivieren. Daraus ergab sich zum ersten Mal die fundierte Möglichkeit, klinische Erfahrungswerte zu quantifizieren. Dabei zeigten kleine Hunde eine anfangs bessere Anpassungsfähigkeit an die pathologischen Vorgänge, welche im Zuge einer Volumenüberladung auftreten als große Rassen. Während bei ersteren die Werte der Geschwindigkeits- und Verformungsparameter im gering- und mittelgradigen Stadium im Vergleich zu herzgesunden Tieren anstiegen, blieben sie bei letzteren unverändert. Die ansteigenden Werte im frühen Krankheitsverlauf bei kleinen Hunderassen sprechen für eine gesteigerte Kontraktilität und Relaxation. Diese sind nötig, um den veränderten hämodynamischen Anforderungen gerecht zu werden. Das Auftreten von Myokardschäden betraf jedoch nicht nur große Hunde, sondern ebenfalls die kleinen Hunderassen: die Parameter zeigten einen Abfall der Werte im hochgradigen Stadium auf. Dies betraf sowohl die noch kompensierten als auch die dekompenzierten Patienten,

d. h. eine systolische Dysfunktion ging bei großen und bei kleinen Hunden dem Herzversagen voraus. Die erzielten Daten bestärken die Notwendigkeit neuer, akkurater Parameter zur Beurteilung der systolischen Funktion. Während die konventionellen Messgrößen keine Hinweise einer systolischen Dysfunktion erkennen ließen, konnte diese mit den hier verwendeten Parametern eindeutig belegt werden.

Zwar konnte diese Arbeit die weiterhin ungeklärte Frage nicht lösen, worin die eigentliche Ursache für die gewichtsabhängigen Unterschiede im Krankheitsverlauf der Mitralklappenendokardiose liegt. Jedoch zeigte die Studie, dass Tissue Velocity, Strain und Strain Rate in der Lage waren, diese empirische Tatsache zu objektivieren und zu quantifizieren. Dies kann als Grundlage für zukünftige Studien dienen, z. B. im Rahmen von Medikamentenanwendungen. Daneben könnten die Ergebnisse dem klinisch tätigen Tierarzt in der Bewertung des Krankheitsstadiums und der folgenden Therapie hilfreich sein. Diese Arbeit liefert nicht nur für die Tiermedizin interessante Ansatzpunkte. Sie kann auch für den humanmedizinischen Bereich als Modell dienen. Die Beurteilung der systolischen Funktion im Zuge degenerativer Mitralklappenveränderungen muss nach wie vor als unzureichend angesehen werden. Die hier durchgeführte Studie könnte bei der Klärung dieser Fragestellung weiterhelfen.

VII. Summary

In the present study “Tissue Velocity, Strain and Strain Rate in dogs affected by myxomatous degenerative mitral valve disease”, tissue velocity and deformation parameters were applied for the first time to evaluate dogs affected by mitral valve endocardiosis. These parameters offer a new and promising approach to quantify regional myocardial function. Tissue velocity and deformation parameters are widely used in human medicine and they are gaining popularity in veterinary medicine.

Aim of this study was the assessment of the systolic and diastolic myocardial function in dogs with myxomatous degenerative mitral valve disease. Therefore, Doppler-based as well as speckle tracking methods were applied to the study population of 110 affected and 116 healthy dogs. For this purpose, echocardiographic data were scanned and digitally stored using a Vivid 7[®] system (GE Medical Systems, Horten, Norway). Data were analyzed offline by using the software package EchoPac 2D Strain[®] (GE, Horten, Norway).

For the first time, the analysis of regional myocardial function parameters offered a way to objectively demonstrate the differences in disease progress between small and large breed dogs. This yielded the possibility to firstly quantify empirical clinical knowledge. According to the results, small breed dogs adapted better to the pathologic condition of volume overload than large breed dogs. Their tissue velocity and deformation parameters increased from mildly to moderately affected animals whereas large breed dogs showed no differences in their values compared to healthy animals. Increased values are in accordance with improved contractility and relaxation properties. They are essential in meeting the altered hemodynamic conditions which occur with disease progression. But, not only large breed dogs showed signs of systolic dysfunction. Severely affected small breed dogs also presented with decreased myocardial function. This finding was not only apparent in patients with decompensated heart failure but also in dogs in compensated stages. So, systolic dysfunction occurred in both, large and small breed dogs, before the onset of congestive heart failure. This study also demonstrates the necessity for new, accurate parameters to assess systolic function. Conventional echocardiographic parameters showed no evidence of

myocardial dysfunction whereas tissue velocity and deformation parameters proved positive.

The question still could not be answered why there is a different disease progress when comparing small and large breed dogs with myxomatous degenerative mitral valve disease. But it could be shown that Tissue Velocity, Strain and Strain Rate firstly presented a way to quantify this fact. These results might help in upcoming studies e. g. when evaluating the effect of different drugs on myocardial performance. Furthermore, these data might assist the clinician in the judgment of disease severity and the ensuing therapy decision. Above all, this work not only helps to improve veterinary care, it might also serve as an animal model in human medicine. The assessment of systolic dysfunction in men with degenerative mitral valve disease is still insufficient. The results of this study might be of help in solving this problem.

VIII. Literaturverzeichnis

- Abraham TP, Nishimura RA, Holmes DR, Jr., Belohlavek M, Seward JB. Strain rate imaging for assessment of regional myocardial function: results from a clinical model of septal ablation. *Circulation* 2002; 105(12): 1403-6.
- Agricola E, Galderisi M, Oppizzi M, Schinkel AF, Maisano F, De Bonis M, Margonato A, Maseri A, Alfieri O. Pulsed tissue Doppler imaging detects early myocardial dysfunction in asymptomatic patients with severe mitral regurgitation. *Heart* 2004; 90(4): 406-10.
- Amundsen BH, Helle-Valle T, Edvardsen T, Torp H, Crosby J, Lyseggen E, Stoylen A, Ihlen H, Lima JA, Smiseth OA, Slordahl SA. Noninvasive myocardial strain measurement by speckle tracking echocardiography: validation against sonomicrometry and tagged magnetic resonance imaging. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47(4): 789-93.
- Angelini A, Ho SY, Thiene G, Anderson RH. Anatomy of the mitral valve. In: *Mitral Valve: Floppy Mitral Valve, Mitral Valve Prolapse, Mitral Valve Regurgitation*, 2nd rev. ed. Boudoulas H, Wooley CF, eds. Armonk: Futura Publishing Company 2000: 5-29.
- Atkins C. Enalapril Monotherapy In Asymptomatic Mitral Regurgitation: Results Of VETPROOF (Veterinary Enalapril Trial To Prove Reduction In Onset Of Failure). ACVIM, Dallas, 2002.
- Baloi PA. Konventionelle und moderne Methoden der Echokardiographie zur Erweiterung und Verbesserung der Frühdiagnostik der dilatativen Kardiomyopathie beim Dobermann. Diss med vet, München, 2003
- Beardow AW, Buchanan JW. Chronic mitral valve disease in cavalier King Charles spaniels: 95 cases (1987-1991). *J Am Vet Med Assoc* 1993; 203(7): 1023-9.
- Becker AE, De Wit AP. Mitral valve apparatus. A spectrum of normality relevant to mitral valve prolapse. *Br Heart J* 1979; 42(6): 680-9.
- Boettler P, Hartmann M, Watzl K, Maroula E, Schulte-Moenting J, Knirsch W, Dittrich S, Kececioglu D. Heart rate effects on strain and strain rate in healthy children. *J Am Soc Echocardiogr* 2005; 18(11): 1121-30.
- Boon JA. *Manual of Veterinary Echocardiography*, 1st ed. Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins 1998: 478.
- Borgarelli M. Mitral Valve Insufficiency in Large Breed Dogs. Diss med vet, Torino, 2003
- Borgarelli M, Tarducci A, Zanatta R, Haggstrom J. Decreased systolic function and inadequate hypertrophy in large and small breed dogs with chronic mitral valve insufficiency. *J Vet Intern Med* 2007; 21(1): 61-7.
- Borgarelli M, Zini, E., Agnolo, G., Tarducci, R., Chiavegato, D., Tursi, M., Prunotto, M., Häggström, J. Comparison of primary mitral valve disease in German Shepherd dogs and in small breeds. *Journal of Veterinary Cardiology* 2004; 6(2): 27-34.
- Borow KM, Green LH, Mann T, Sloss LJ, Braunwald E, Collins JJ, Cohn L, Grossman W. End-systolic volume as a predictor of postoperative left ventricular performance in volume overload from valvular regurgitation. *Am J Med* 1980; 68(5): 655-63.
- Braunwald E. *Braunwald's Heart Disease*, 7th ed. Philadelphia: W. B. Saunders 2004: 2288.

- Bristow MR. Pathophysiologic and pharmacologic rationales for clinical management of chronic heart failure with beta-blocking agents. *Am J Cardiol* 1993; 71(9): 12C-22C.
- Brown DJ, Rush JE, MacGregor J, Ross JN, Jr., Brewer B, Rand WM. M-mode echocardiographic ratio indices in normal dogs, cats, and horses: a novel quantitative method. *J Vet Intern Med* 2003; 17(5): 653-62.
- Brown DJ, Rush JE, MacGregor J, Ross JN, Jr., Brewer B, Rand WM. Quantitative echocardiographic [corrected] evaluation of mitral endocardiosis in dogs using ratio indices. *J Vet Intern Med* 2005; 19(4): 542-52.
- Buchanan JW. Chronic valvular disease (endocardiosis) in dogs. *Adv Vet Sci Comp Med* 1977; 21: 75-106.
- Buchanan JW, Bucheler J. Vertebral scale system to measure canine heart size in radiographs. *J Am Vet Med Assoc* 1995; 206(2): 194-9.
- Buchanan JW. Prevalence of Cardiovascular Disorders. In: *Textbook of Canine and Feline Cardiology: Principles and Clinical Practice*, 2nd ed. Fox PR, Sisson DD, Moise NS, eds. Philadelphia: W. B. Saunders 1999: 457-70.
- Buck T, Plicht B, Erbel R. [Current Recommendations on Echocardiographic Evaluation of the Severity of Mitral Regurgitation: Standardization and Practical Application Using a Scoring System.]. *Herz* 2006; 31(1): 30-37.
- Burch GE, Giles TD. Angle of traction of the papillary muscle in normal and dilated hearts: a theoretic analysis of its importance in mitral valve dynamics. *Am Heart J* 1972; 84(1): 141-4.
- Carabello BA, Nolan SP, McGuire LB. Assessment of preoperative left ventricular function in patients with mitral regurgitation: value of the end-systolic wall stress-end-systolic volume ratio. *Circulation* 1981; 64(6): 1212-7.
- Carabello BA. Mitral valve regurgitation. *Curr Probl Cardiol* 1998; 23(4): 202-41.
- Castro PL, Greenberg NL, Drinko J, Garcia MJ, Thomas JD. Potential pitfalls of strain rate imaging: angle dependency. *Biomed Sci Instrum* 2000; 36: 197-202.
- Chetboul V, Athanassiadis N, Carlos C, Nicolle A, Zilberstein L, Pouchelon JL, Lefebvre HP, Concordet D. Assessment of repeatability, reproducibility, and effect of anesthesia on determination of radial and longitudinal left ventricular velocities via tissue Doppler imaging in dogs. *Am J Vet Res* 2004a; 65(7): 909-15.
- Chetboul V, Athanassiadis N, Carlos C, Nicolle AP, Tissier R, Pouchelon JL, Concordet D, Lefebvre HP. Quantification, repeatability, and reproducibility of feline radial and longitudinal left ventricular velocities by tissue Doppler imaging. *Am J Vet Res* 2004b; 65(5): 566-72.
- Chetboul V, Carlos C, Blot S, Thibaud JL, Escriou C, Tissier R, Retortillo JL, Pouchelon JL. Tissue Doppler assessment of diastolic and systolic alterations of radial and longitudinal left ventricular motions in Golden Retrievers during the preclinical phase of cardiomyopathy associated with muscular dystrophy. *Am J Vet Res* 2004c; 65(10): 1335-41.
- Chetboul V, Tidholm A, Nicolle A, Sampedrano CC, Gouni V, Pouchelon JL, Lefebvre HP, Concordet D. Effects of animal position and number of repeated measurements on selected two-dimensional and M-mode echocardiographic variables in healthy dogs. *J Am Vet Med Assoc* 2005a; 227(5): 743-7.
- Chetboul V, Sampedrano CC, Gouni V, Concordet D, Lamour T, Ginesta J, Nicolle AP, Pouchelon JL, Lefebvre HP. Quantitative assessment of

- regional right ventricular myocardial velocities in awake dogs by Doppler tissue imaging: repeatability, reproducibility, effect of body weight and breed, and comparison with left ventricular myocardial velocities. *J Vet Intern Med* 2005b; 19(6): 837-44.
- Chetboul V, Sampedrano CC, Tissier R, Gouni V, Nicolle AP, Pouchelon JL. Reference range values of regional left ventricular myocardial velocities and time intervals assessed by tissue Doppler imaging in young nonsedated Maine Coon cats. *Am J Vet Res* 2005c; 66(11): 1936-42.
- Chetboul V, Sampedrano CC, Concordet D, Tissier R, Lamour T, Ginesta J, Gouni V, Nicolle AP, Pouchelon JL, Lefebvre HP. Use of quantitative two-dimensional color tissue Doppler imaging for assessment of left ventricular radial and longitudinal myocardial velocities in dogs. *Am J Vet Res* 2005d; 66(6): 953-61.
- Chetboul V, Sampedrano CC, Tissier R, Gouni V, Saponaro V, Nicolle AP. Quantitative assessment of velocities of the annulus of the left atrioventricular valve and left ventricular free wall in healthy cats by use of two-dimensional color tissue Doppler imaging. *Am J Vet Res* 2006a; 67(2): 250-8.
- Chetboul V, Blot S, Sampedrano CC, Thibaud JL, Granger N, Tissier R, Bruneval P, Gaschen F, Gouni V, Nicolle AP, Pouchelon JL. Tissue Doppler imaging for detection of radial and longitudinal myocardial dysfunction in a family of cats affected by dystrophin-deficient hypertrophic muscular dystrophy. *J Vet Intern Med* 2006b; 20(3): 640-7.
- Chetboul V, Sampedrano CC, Gouni V, Nicolle AP, Pouchelon JL. Two-dimensional color tissue Doppler imaging detects myocardial dysfunction before occurrence of hypertrophy in a young Maine Coon cat. *Vet Radiol Ultrasound* 2006c; 47(3): 295-300.
- Chetboul V, Sampedrano CC, Gouni V, Nicolle AP, Pouchelon JL, Tissier R. Ultrasonographic assessment of regional radial and longitudinal systolic function in healthy awake dogs. *J Vet Intern Med* 2006d; 20(4): 885-93.
- Cohn JN, Ferrari R, Sharpe N. Cardiac remodeling--concepts and clinical implications: a consensus paper from an international forum on cardiac remodeling. Behalf of an International Forum on Cardiac Remodeling. *J Am Coll Cardiol* 2000; 35(3): 569-82.
- COVE. Controlled clinical evaluation of enalapril in dogs with heart failure: results of the Cooperative Veterinary Enalapril Study Group. The COVE Study Group. *J Vet Intern Med* 1995; 9(4): 243-52.
- Das KM, Tashjian RJ. Chronic mitral valve disease in the dog. *Vet Med Small Anim Clin* 1965; 60(12): 1209-16.
- De Madron E. Primary acquired mitral insufficiency in adult large breed dogs. *Proceedings of the 10th ACVIM Forum, 1992*: 608-09.
- De Madron E. Unusual aspects of mitral valve disease in the dog. *Proceedings of the 16th ACVIM Forum, 1998*: 116-18.
- DeAnda A, Jr., Komeda M, Moon MR, Green GR, Bolger AF, Nikolic SD, Daughters GT, 2nd, Miller DC. Estimation of regional left ventricular wall stresses in intact canine hearts. *Am J Physiol* 1998; 275(5 Pt 2): H1879-85.
- Derumeaux G, Mulder P, Richard V, Chagraoui A, Nafeh C, Bauer F, Henry JP, Thuillez C. Tissue Doppler imaging differentiates physiological from pathological pressure-overload left ventricular hypertrophy in rats. *Circulation* 2002; 105(13): 1602-8.
- Detweiler DK, Patterson DF. The prevalence and types of cardiovascular disease in dogs. *Ann N Y Acad Sci* 1965; 127(1): 481-516.

- D'Hooge J, Jamal F, Bijmens B, Heimdal A, Thoen J, Van de Werf F, Sutherland GR, Suetens P. Calculation of Strain Values from Strain Rate Curves: how should this be done? IEEE Ultrasonics Symposium, 2000a.
- D'Hooge J, Heimdal A, Jamal F, Kukulski T, Bijmens B, Rademakers F, Hatle L, Suetens P, Sutherland GR. Regional strain and strain rate measurements by cardiac ultrasound: principles, implementation and limitations. Eur J Echocardiogr 2000b; 1(3): 154-70.
- D'Hooge J, Konofagou E, Jamal F, Heimdal A, Barrios L, Bijmens B, Thoen J, Van de Werf F, Sutherland G, Suetens P. Two-dimensional ultrasonic strain rate measurement of the human heart in vivo. IEEE Trans Ultrason Ferroelectr Freq Control 2002; 49(2): 281-6.
- Dillon A. Cardiac Remodeling in Canine Mitral Valve Volume Overload. International Canine Valvular Disease Symposium, Paris, 2004: 52-9.
- Dutka DP, Donnelly JE, Palka P, Lange A, Nunez DJ, Nihoyannopoulos P. Echocardiographic characterization of cardiomyopathy in Friedreich's ataxia with tissue Doppler echocardiographically derived myocardial velocity gradients. Circulation 2000; 102(11): 1276-82.
- Eckberg DL, Gault JH, Bouchard RL, Karlner JS, Ross J, Jr. Mechanics of left ventricular contraction in chronic severe mitral regurgitation. Circulation 1973; 47(6): 1252-9.
- Edwardsen T, Skulstad H, Aakhus S, Urheim S, Ihlen H. Regional myocardial systolic function during acute myocardial ischemia assessed by strain Doppler echocardiography. J Am Coll Cardiol 2001; 37(3): 726-30.
- Edwardsen T, Gerber BL, Garot J, Bluemke DA, Lima JA, Smiseth OA. Quantitative assessment of intrinsic regional myocardial deformation by Doppler strain rate echocardiography in humans: validation against three-dimensional tagged magnetic resonance imaging. Circulation 2002; 106(1): 50-6.
- Eichenlaub G. Bedeutung der Herzfrequenz und des psychischen Stresses für die Echokardiographie beim herzgesunden, adulten Jack Russel Terrier. Diss med vet, München, 2003
- Enriquez-Sarano M, Tajik AJ, Schaff HV, Orszulak TA, McGoon MD, Bailey KR, Frye RL. Echocardiographic prediction of left ventricular function after correction of mitral regurgitation: results and clinical implications. J Am Coll Cardiol 1994a; 24(6): 1536-43.
- Enriquez-Sarano M, Tajik AJ, Schaff HV, Orszulak TA, Bailey KR, Frye RL. Echocardiographic prediction of survival after surgical correction of organic mitral regurgitation. Circulation 1994b; 90(2): 830-7.
- Ettinger SJ, Benitz AM, Ericsson GF, Cifelli S, Jernigan AD, Longhofer SL, Trimboli W, Hanson PD. Effects of enalapril maleate on survival of dogs with naturally acquired heart failure. The Long-Term Investigation of Veterinary Enalapril (LIVE) Study Group. J Am Vet Med Assoc 1998; 213(11): 1573-7.
- Ettinger SJ, Feldman EC. Textbook of Veterinary Internal Medicine, 6th ed. Philadelphia: Saunders 2005: 2208.
- Fenoglio JJ, Jr., Tuan Duc P, Wit AL, Bassett AL, Wagner BM. Canine mitral complex. Ultrastructure and electromechanical properties. Circ Res 1972; 31(3): 417-30.
- Flachskampf FA. Praxis der Echokardiographie, Stuttgart: Georg Thieme Verlag 2002: 569.

- Fleming AD, Xia X, McDicken WN, Sutherland GR, Fenn L. Myocardial velocity gradients detected by Doppler imaging. *Br J Radiol* 1994; 67(799): 679-88.
- Frater RW, Ellis FH, Jr. The anatomy of the canine mitral valve, with notes on function and comparisons with other mammalian mitral valves. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1961; 1: 171-8.
- Galderisi M, Olibet M, Sidiropulos M, Innelli P, D'Errico A, de Divitiis O. Currently available technology for echocardiographic assessment of left ventricular function. *Expert Rev Med Devices* 2006; 3(2): 207-214.
- Garcia EH, Perna ER, Farias EF, Obregon RO, Macin SM, Parras JI, Aguero MA, Moratorio DA, Pitzus AE, Tassano EA, Rodriguez L. Reduced systolic performance by tissue Doppler in patients with preserved and abnormal ejection fraction: New insights in chronic heart failure. *Int J Cardiol* 2006; 108(2): 181-8.
- Garcia MJ, Rodriguez L, Ares M, Griffin BP, Thomas JD, Klein AL. Differentiation of constrictive pericarditis from restrictive cardiomyopathy: assessment of left ventricular diastolic velocities in longitudinal axis by Doppler tissue imaging. *J Am Coll Cardiol* 1996; 27(1): 108-14.
- Garcia MJ, Thomas JD, Klein AL. New Doppler echocardiographic applications for the study of diastolic function. *J Am Coll Cardiol* 1998; 32(4): 865-75.
- Gavaghan BJ, Kittleson MD, Fisher KJ, Kass PH, Gavaghan MA. Quantification of left ventricular diastolic wall motion by Doppler tissue imaging in healthy cats and cats with cardiomyopathy. *Am J Vet Res* 1999; 60(12): 1478-86.
- Gillebert TC, Leite-Moreira AF, De Hert SG. The hemodynamic manifestation of normal myocardial relaxation. A framework for experimental and clinical evaluation. *Acta Cardiol* 1997; 52(3): 223-46.
- Gorcsan J, Strum DP, Mandarino WA, Gulati VK, Pinsky MR. Quantitative assessment of alterations in regional left ventricular contractility with color-coded tissue Doppler echocardiography. Comparison with sonomicrometry and pressure-volume relations. *Circulation* 1997; 95(10): 2423-33.
- Graham TP, Jr., Covell JW, Sonnenblick EH, Ross J, Jr., Braunwald E. Control of myocardial oxygen consumption: relative influence of contractile state and tension development. *J Clin Invest* 1968; 47(2): 375-85.
- Greenbaum RA, Ho SY, Gibson DG, Becker AE, Anderson RH. Left ventricular fibre architecture in man. *Br Heart J* 1981; 45(3): 248-63.
- Greenberg NL, Firstenberg MS, Castro PL, Main M, Travaglini A, Odabashian JA, Drinko JK, Rodriguez LL, Thomas JD, Garcia MJ. Doppler-derived myocardial systolic strain rate is a strong index of left ventricular contractility. *Circulation* 2002; 105(1): 99-105.
- Guglielmini C, Chetboul V, Pietra M, Pouchelon JL, Capucci A, Cipone M. Influence of left atrial enlargement and body weight on the development of atrial fibrillation: retrospective study on 205 dogs. *Vet J* 2000; 160(3): 235-41.
- Gunnes S, Storaas C, Lind B, Nowak J, Brodin LA. Analysis of the effect of temporal filtering in myocardial tissue velocity imaging. *J Am Soc Echocardiogr* 2004; 17(11): 1138-45.
- Guyton AC, Hall JE. *Textbook of Medical Physiology*, 9th ed. Philadelphia: W. B. Saunders 1995: 1148.

- Ha JW, Ommen SR, Tajik AJ, Barnes ME, Ammash NM, Gertz MA, Seward JB, Oh JK. Differentiation of constrictive pericarditis from restrictive cardiomyopathy using mitral annular velocity by tissue Doppler echocardiography. *Am J Cardiol* 2004; 94(3): 316-9.
- Hall SA, Brickner ME, Willett DL, Irani WN, Afridi I, Grayburn PA. Assessment of mitral regurgitation severity by Doppler color flow mapping of the vena contracta. *Circulation* 1997; 95(3): 636-42.
- Hansson K, Haggstrom J, Kvart C, Lord P. Left atrial to aortic root indices using two-dimensional and M-mode echocardiography in cavalier King Charles spaniels with and without left atrial enlargement. *Vet Radiol Ultrasound* 2002; 43(6): 568-75.
- Hardman SM, Noble MI, Biggs T, Seed WA. Evidence for an influence of mechanical restitution on beat-to-beat variations in haemodynamics during chronic atrial fibrillation in patients. *Cardiovasc Res* 1998; 38(1): 82-90.
- Hatle L, Sutherland GR. Regional myocardial function--a new approach. *Eur Heart J* 2000; 21(16): 1337-57.
- Heimdal A, Stoylen A, Torp H, Skjaerpe T. Real-time strain rate imaging of the left ventricle by ultrasound. *J Am Soc Echocardiogr* 1998; 11(11): 1013-9.
- Helle-Valle T, Crosby J, Edvardsen T, Lyseggen E, Amundsen BH, Smith HJ, Rosen BD, Lima JA, Torp H, Ihlen H, Smiseth OA. New noninvasive method for assessment of left ventricular rotation: speckle tracking echocardiography. *Circulation* 2005; 112(20): 3149-56.
- Ho SY. Anatomy of the mitral valve. *Heart* 2002; 88 Suppl 4: iv5-10.
- Hoffmann R. Tissue Doppler and innovative myocardial-deformation imaging techniques for assessment of myocardial viability. *Curr Opin Cardiol* 2006; 21(5): 438-42.
- Imamura T, McDermott PJ, Kent RL, Nagatsu M, Cooper Gt, Carabello BA. Acute changes in myosin heavy chain synthesis rate in pressure versus volume overload. *Circ Res* 1994; 75(3): 418-25.
- IMPROVE SG. Acute and short-term hemodynamic, echocardiographic, and clinical effects of enalapril maleate in dogs with naturally acquired heart failure: results of the Invasive Multicenter PROspective Veterinary Evaluation of Enalapril study. *J Vet Intern Med* 1995; 9(4): 234-42.
- Ingul CB, Torp H, Aase SA, Berg S, Stoylen A, Slordahl SA. Automated analysis of strain rate and strain: feasibility and clinical implications. *J Am Soc Echocardiogr* 2005; 18(5): 411-8.
- 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. *Am J Cardiol* 1989; 64(1): 66-75.
- Jones CJ, Raposo L, Gibson DG. Functional importance of the long axis dynamics of the human left ventricle. *Br Heart J* 1990; 63(4): 215-20.
- Kanai H, Koiwa, Y., Zhang, J. Real-Time Measurements of Local Myocardium. Motion and Arterial Wall Thickening. *IEEE Transactions on Ultrasonics, Ferro-electrics and Frequency Control* 1999; 46(5): 1229-1241.
- Keller L, Killich M, Hartmann K, Wess G. Gewebedoppler-Echokardiographie: Vergleich von zwei Methoden zur TVI-, Strain- und Strain-Rate-Analyse beim Hund. *Tierärztl Prax* 2006; 34 3(K): Abstract.
- Keller L. Zweidimensionales Speckle Tracking im Vergleich zu dopplerbasierten Ultraschallmethoden zur Bestimmung der myokardialen Funktionsparameter Gewebegeschwindigkeit, Strain Rate und Strain beim Hund. *Diss med vet, München, 2007*

- Killich M, Wagner T, Wess G. Vergleich von pw-Doppler und Farbgewebedoppler beim Hund. *Innere Medizin und Klinische Labordiagnostik*, Munich, 2005.
- Killich M. Tissue Doppler Imaging: Erstellung von Referenzwerten für Tissue Velocity Imaging, Strain und Strain Rate beim Hund. *Diss med vet*, München, 2006
- Kittleson MD, Eyster GE, Knowlen GG, Bari Olivier N, Anderson LK. Myocardial function in small dogs with chronic mitral regurgitation and severe congestive heart failure. *J Am Vet Med Assoc* 1984; 184(4): 455-9.
- Kittleson MD, Kienle RD. *Small Animal Cardiovascular Medicine*, 1st ed. St. Louis: Mosby 1998: 603.
- Kittleson MD, Brown WA. Regurgitant fraction measured by using the proximal isovelocity surface area method in dogs with chronic myxomatous mitral valve disease. *J Vet Intern Med* 2003; 17(1): 84-8.
- Kjaergaard J, Korinek J, Belohlavek M, Oh JK, Sogaard P, Hassager C. Accuracy, Reproducibility, and Comparability of Doppler Tissue Imaging by Two High-end Ultrasound Systems. *J Am Soc Echocardiogr* 2006; 19(3): 322-8.
- Komamura K, Shannon RP, Ihara T, Shen YT, Mirsky I, Bishop SP, Vatner SF. Exhaustion of Frank-Starling mechanism in conscious dogs with heart failure. *Am J Physiol* 1993; 265(4 Pt 2): H1119-31.
- Korinek J, Wang J, Sengupta PP, Miyazaki C, Kjaergaard J, McMahon E, Abraham TP, Belohlavek M. Two-dimensional strain--a Doppler-independent ultrasound method for quantitation of regional deformation: validation in vitro and in vivo. *J Am Soc Echocardiogr* 2005; 18(12): 1247-53.
- Kowalski M, Kukulski T, Jamal F, D'Hooge J, Weidemann F, Rademakers F, Bijmens B, Hatle L, Sutherland GR. Can natural strain and strain rate quantify regional myocardial deformation? A study in healthy subjects. *Ultrasound Med Biol* 2001; 27(8): 1087-97.
- Koyama J, Ray-Sequin PA, Falk RH. Longitudinal myocardial function assessed by tissue velocity, strain, and strain rate tissue Doppler echocardiography in patients with AL (primary) cardiac amyloidosis. *Circulation* 2003; 107(19): 2446-52.
- Kukulski T, Voigt JU, Wilkenshoff UM, Strotmann JM, Wranne B, Hatle L, Sutherland GR. A comparison of regional myocardial velocity information derived by pulsed and color Doppler techniques: an in vitro and in vivo study. *Echocardiography* 2000a; 17(7): 639-51.
- Kukulski T, Hubbert L, Arnold M, Wranne B, Hatle L, Sutherland GR. Normal regional right ventricular function and its change with age: a Doppler myocardial imaging study. *J Am Soc Echocardiogr* 2000b; 13(3): 194-204.
- Kukulski T, Jamal F, Herbots L, D'Hooge J, Bijmens B, Hatle L, De Scheerder I, Sutherland GR. Identification of acutely ischemic myocardium using ultrasonic strain measurements. A clinical study in patients undergoing coronary angioplasty. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41(5): 810-9.
- Kvart C, Haggstrom J, Pedersen HD, Hansson K, Eriksson A, Jarvinen AK, Tidholm A, Bsenko K, Ahlgren E, Ilves M, Ablad B, Falk T, Bjerkfas E, Gundler S, Lord P, Wegeland G, Adolfsson E, Corfitzen J. Efficacy of enalapril for prevention of congestive heart failure in dogs with myxomatous valve disease and asymptomatic mitral regurgitation. *J Vet Intern Med* 2002; 16(1): 80-8.

- Langeland S, D'Hooge J, Wouters PF, Leather HA, Claus P, Bijmens B, Sutherland GR. Experimental validation of a new ultrasound method for the simultaneous assessment of radial and longitudinal myocardial deformation independent of insonation angle. *Circulation* 2005; 112(14): 2157-62.
- Lee R, Hanekom L, Marwick TH, Leano R, Wahi S. Prediction of subclinical left ventricular dysfunction with strain rate imaging in patients with asymptomatic severe mitral regurgitation. *Am J Cardiol* 2004; 94(10): 1333-7.
- 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. *J Am Soc Echocardiogr* 2004; 17(10): 1021-9.
- Levy D, Savage D. Prevalence and clinical features of mitral valve prolapse. *Am Heart J* 1987; 113(5): 1281-90.
- Levy MJ, Edwards JE. Anatomy of mitral insufficiency. *Prog Cardiovasc Dis* 1962; 5: 119-44.
- Lind B, Nowak J, Dorph J, van der Linden J, Brodin LA. Analysis of temporal requirements for myocardial tissue velocity imaging. *Eur J Echocardiogr* 2002; 3(3): 214-9.
- Little RC, Little WC. Physiological basis for mitral valve function. In: *Mitral Valve: Floppy Mitral Valve, Mitral Valve Prolapse, Mitral Valve Regurgitation*, 2nd rev. ed. Boudoulas H, Wooley CF, eds. Armonk: Futura Publishing Company 2000: 37-57.
- Lombard CW, Jons O, Bussadori CM. Clinical efficacy of pimobendan versus benazepril for the treatment of acquired atrioventricular valvular disease in dogs. *J Am Anim Hosp Assoc* 2006; 42(4): 249-61.
- Marciniak A, Sutherland G, Marciniak M, Bijmens B, Baltabaeva A, Karu T, Merli E, Jahangiri M. Early changes in left ventricular deformation in patients with asymptomatic mitral regurgitation detected by strain rate imaging. *Eur Heart J* 2006; 27: 982.
- Marwick T. Measurement of Strain and Strain Rate by Echocardiography - Ready for Prime Time? *J Am Coll Cardiol* 2006; 47(7, 2006): 1313-27.
- Matsuo T, Carabello BA, Nagatomo Y, Koide M, Hamawaki M, Zile MR, McDermott PJ. Mechanisms of cardiac hypertrophy in canine volume overload. *Am J Physiol* 1998; 275(1 Pt 2): H65-74.
- Mirsky I, Parmley W. Assessment of Passive Elastic stiffness for isolated heart muscle and the intact heart. *Circ Res* 1973;(33): 233-243.
- Miyatake K, Yamagishi M, Tanaka N, Uematsu M, Yamazaki N, Mine Y, Sano A, Hiramasa M. New method for evaluating left ventricular wall motion by color-coded tissue Doppler imaging: in vitro and in vivo studies. *J Am Coll Cardiol* 1995; 25(3): 717-24.
- Modesto KM, Cauduro S, Dispenzieri A, Khandheria B, Belohlavek M, Lysyansky P, Friedman Z, Gertz M, Abraham TP. Two-dimensional acoustic pattern derived strain parameters closely correlate with one-dimensional tissue Doppler derived strain measurements. *Eur J Echocardiogr* 2005.
- Moore CC, Lugo-Olivieri CH, McVeigh ER, Zerhouni EA. Three-dimensional systolic strain patterns in the normal human left ventricle: characterization with tagged MR imaging. *Radiology* 2000; 214(2): 453-66.
- Moore KL. *Embryologie*, 4. Auflage. Stuttgart: Schattauer 1993: 550.

- Mulieri LA, Leavitt BJ, Martin BJ, Haeberle JR, Alpert NR. Myocardial force-frequency defect in mitral regurgitation heart failure is reversed by forskolin. *Circulation* 1993; 88(6): 2700-4.
- Nagatsu M, Ishihara K, Zile MR, Tsutsui H, Tagawa H, DeFreyte G, Tanaka R, Cooper Gt, Carabello BA. The effects of complete versus incomplete mitral valve repair in experimental mitral regurgitation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1994; 107(2): 416-23.
- Nagueh SF, Middleton KJ, Kopelen HA, Zoghbi WA, Quinones MA. Doppler tissue imaging: a noninvasive technique for evaluation of left ventricular relaxation and estimation of filling pressures. *J Am Coll Cardiol* 1997; 30(6): 1527-33.
- Nagueh SF, McFalls J, Meyer D, Hill R, Zoghbi WA, Tam JW, Quinones MA, Roberts R, Marian AJ. Tissue Doppler imaging predicts the development of hypertrophic cardiomyopathy in subjects with subclinical disease. *Circulation* 2003; 108(4): 395-8.
- Nakamura Y, Konishi T, Nonogi H, Sakurai T, Sasayama S, Kawai C. Myocardial relaxation in atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 1986; 7(1): 68-73.
- Nazli C, Kinay O, Ergene O, Yavuz T, Gedikli O, Hoscan Y, Ozaydin M, Altinbas A, Dogan A, Kahraman H, Acar G. Use of tissue Doppler echocardiography in early detection of left ventricular systolic dysfunction in patients with mitral regurgitation. *Int J Cardiovasc Imaging* 2003; 19(3): 199-209.
- Nickel R, Schummer A, Seiferle E. *Lehrbuch der Anatomie der Haustiere - Band III, 3. Auflage.* Berlin und Hamburg: Paul Parey Verlag 1996: 624.
- Nikitin NP, Witte KK. Application of tissue Doppler imaging in cardiology. *Cardiology* 2004; 101(4): 170-84.
- Notomi Y, Setser RM, Shiota T, Martin-Miklovic MG, Weaver JA, Popovic ZB, Yamada A, Greenberg NL, White RD, Thomas JD. Assessment of Left Ventricular Torsional Deformation by Tissue Doppler Imaging: Validation Study With Tagged Magnetic Resonance Imaging. *Circulation* 2005a;(111): 1141-47.
- Notomi Y, Lysyansky P, Setser RM, Shiota T, Popovic ZB, Martin-Miklovic MG, Weaver JA, Oryszak SJ, Greenberg NL, White RD, Thomas JD. Measurement of ventricular torsion by two-dimensional ultrasound speckle tracking imaging. *J Am Coll Cardiol* 2005b; 45(12): 2034-41.
- Obadia JF, Casali C, Chassignolle JF, Janier M. Mitral subvalvular apparatus: different functions of primary and secondary chordae. *Circulation* 1997; 96(9): 3124-8.
- O'Grady M, Minors S, O'Sullivan L, Horne R. Evaluation of the efficacy of Pimobendan to reduce morbidity and mortality in dogs with congestive heart failure due to chronic mitral valve insufficiency. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 2003; 17(3): 369-79.
- Olsen LH, Fredholm M, Pedersen HD. Epidemiology and inheritance of mitral valve prolapse in Dachshunds. *J Vet Intern Med* 1999; 13(5): 448-56.
- Olsen LH, Martinussen T, Pedersen HD. Early echocardiographic predictors of myxomatous mitral valve disease in dachshunds. *Vet Rec* 2003; 152(10): 293-7.
- Oyama MA, Prosek R, Sisson DD. Effect of Amlodipine on the Severity of Mitral Regurgitation in Dogs with Chronic Mitral Valve Disease. *Proceedings of the 21st ACVIM Forum, 2003.*
- Oyama MA. Advances in echocardiography. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 2004; 34(5): 1083-104.

- Oyama MA, Sisson DD, Bulmer BJ, Constable PD. Echocardiographic estimation of mean left atrial pressure in a canine model of acute mitral valve insufficiency. *J Vet Intern Med* 2004; 18(5): 667-72.
- Palka P, Lange A, Fleming AD, Donnelly JE, Dutka DP, Starkey IR, Shaw TR, Sutherland GR, Fox KA. Differences in myocardial velocity gradient measured throughout the cardiac cycle in patients with hypertrophic cardiomyopathy, athletes and patients with left ventricular hypertrophy due to hypertension. *J Am Coll Cardiol* 1997; 30(3): 760-8.
- Palka P, Lange A, Donnelly JE, Nihoyannopoulos P. Differentiation between restrictive cardiomyopathy and constrictive pericarditis by early diastolic doppler myocardial velocity gradient at the posterior wall. *Circulation* 2000; 102(6): 655-62.
- Pedersen HD, Lorentzen KA, Kristensen BO. Echocardiographic mitral valve prolapse in cavalier King Charles spaniels: epidemiology and prognostic significance for regurgitation. *Vet Rec* 1999; 144(12): 315-20.
- Pierre-Justin G, Lancellotti P, Pierard LA. What indices quantify regional myocardial function during supine bicycle in healthy subject: natural strain and strain rate? *Int J Cardiol* 2005; 102(1): 21-31.
- Pislaru C, Abraham TP, Belohlavek M. Strain and strain rate echocardiography. *Curr Opin Cardiol* 2002; 17(5): 443-54.
- Poulsen Nautrup C, Tobias R. Atlas und Lehrbuch der Ultraschalldiagnostik bei Hund und Katze, 2. Auflage. Hannover: Schlütersche 1998: 400.
- Pu M, Vandervoort PM, Griffin BP, Leung DY, Stewart WJ, Cosgrove DM, 3rd, Thomas JD. Quantification of mitral regurgitation by the proximal convergence method using transesophageal echocardiography. Clinical validation of a geometric correction for proximal flow constraint. *Circulation* 1995; 92(8): 2169-77.
- Rankin JS, McHale PA, Arentzen CE, Ling D, Greenfield JC, Jr., Anderson RW. The three-dimensional dynamic geometry of the left ventricle in the conscious dog. *Circ Res* 1976; 39(3): 304-13.
- Reisner SA, Lysyansky P, Agmon Y, Mutlak D, Lessick J, Friedman Z. Global longitudinal strain: a novel index of left ventricular systolic function. *J Am Soc Echocardiogr* 2004; 17(6): 630-3.
- Rivas-Gotz C, Khoury DS, Manolios M, Rao L, Kopelen HA, Nagueh SF. Time interval between onset of mitral inflow and onset of early diastolic velocity by tissue Doppler: a novel index of left ventricular relaxation: experimental studies and clinical application. *J Am Coll Cardiol* 2003; 42(8): 1463-70.
- Rushmer RF. Initial phase of ventricular systole: asynchronous contraction. *Am J Physiol* 1956; 184(1): 188-94.
- Sahasakul Y, Edwards WD, Naessens JM, Tajik AJ. Age-related changes in aortic and mitral valve thickness: implications for two-dimensional echocardiography based on an autopsy study of 200 normal human hearts. *Am J Cardiol* 1988; 62(7): 424-30.
- Schober K. Diastolic Function: Update & Recent Echocardiographic Advances. *Proceedings of the 23rd ACVIM Forum, 2005: 72-74.*
- Schober KE, Fuentes VL, Bonagura JD. Comparison between invasive hemodynamic measurements and noninvasive assessment of left ventricular diastolic function by use of Doppler echocardiography in healthy anesthetized cats. *Am J Vet Res* 2003; 64(1): 93-103.

- Schuler G, Peterson KL, Johnson A, Francis G, Dennish G, Utley J, Daily PO, Ashburn W, Ross J, Jr. Temporal response of left ventricular performance to mitral valve surgery. *Circulation* 1979; 59(6): 1218-31.
- Shan K, Bick RJ, Poindexter BJ, Shimoni S, Letsou GV, Reardon MJ, Howell JF, Zoghbi WA, Nagueh SF. Relation of tissue Doppler derived myocardial velocities to myocardial structure and beta-adrenergic receptor density in humans. *J Am Coll Cardiol* 2000; 36(3): 891-6.
- Sisson DD, Kwart C, Darke PGG. Acquired Valvular Heart Disease in Dogs and Cats. In: *Textbook of Canine and Feline Cardiology : Principles and Clinical Practice*, 2nd ed. Fox PR, Sisson DD, Moise NS, eds. Philadelphia: W. B. Saunders 1999: 536-65.
- Sohn DW, Chai IH, Lee DJ, Kim HC, Kim HS, Oh BH, Lee MM, Park YB, Choi YS, Seo JD, Lee YW. Assessment of mitral annulus velocity by Doppler tissue imaging in the evaluation of left ventricular diastolic function. *J Am Coll Cardiol* 1997; 30(2): 474-80.
- Storaa C, Aberg P, Lind B, Brodin LA. Effect of angular error on tissue Doppler velocities and strain. *Echocardiography* 2003; 20(7): 581-7.
- Storaa C, Lind B, Brodin LA. Distribution of left ventricular longitudinal peak systolic strain and impact of low frame rate. *Ultrasound Med Biol* 2004; 30(8): 1049-55.
- Storaa C. *Reproducibility and Interpretation in Tissue Doppler Echocardiography*. Stockholm, Diss med vet, 2004
- Stoylen A, Heimdal A, Bjornstad K, Torp HG, Skjaerpe T. Strain Rate Imaging by Ultrasound in the Diagnosis of Regional Dysfunction of the Left Ventricle. *Echocardiography* 1999; 16(4): 321-329.
- Stoylen A, Sletvold O, Skjaerpe T. Post systolic shortening in nonobstructive hypertrophic cardiomyopathy with delayed emptying of the apex: a Doppler flow, tissue Doppler and strain rate imaging case study. *Echocardiography* 2003; 20(2): 167-71.
- Stoylen A. Problems and Pitfalls in Strain Rate Imaging. Available at: <http://folk.ntnu.no/stoylen/strainrate/Howto/Pitfalls.html#f10>. Trondheim, 2004
- Stoylen A. Mathematics of Strain and Strain Rate. Available at: <http://folk.ntnu.no/stoylen/strainrate/mathematics/index.html#speckle>. Trondheim, 2005a
- Stoylen A. Strain Rate Imaging. Available at: <http://www.medisin.ntnu.no/~stoylen/strainrate/index.html>. Trondheim, 2005b
- Sun JP, Popovic ZB, Greenberg NL, Xu XF, Asher CR, Stewart WJ, Thomas JD. Noninvasive quantification of regional myocardial function using Doppler-derived velocity, displacement, strain rate, and strain in healthy volunteers: effects of aging. *J Am Soc Echocardiogr* 2004; 17(2): 132-8.
- Sutherland GR. Colour Doppler myocardial imaging: potential applications in acquired and congenital heart disease. *Acta Paediatr Suppl* 1995; 410: 40-8.
- Sutherland GR, Hatle L, Rademakers F, Claus P, D'Hooge J, Bijnens B. *Doppler Myocardial Imaging*, 1st ed. Leuven: Leuven University Press 2004a: 202.
- Sutherland GR, Di Salvo G, Claus P, D'Hooge J, Bijnens B. Strain and strain rate imaging: a new clinical approach to quantifying regional myocardial function. *J Am Soc Echocardiogr* 2004b; 17(7): 788-802.
- Swenson L, Haggstrom J, Kwart C, Juneja RK. Relationship between parental cardiac status in Cavalier King Charles spaniels and prevalence and

- severity of chronic valvular disease in offspring. *J Am Vet Med Assoc* 1996; 208(12): 2009-12.
- Takemoto Y, Pellikka PA, Wang J, Modesto KM, Cauduro S, Belohlavek M, Seward JB, Thomson HL, Khandheria B, Abraham TP. Analysis of the interaction between segmental relaxation patterns and global diastolic function by strain echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 2005; 18(9): 901-6.
- Teshima K, Asano K, Sasaki Y, Kato Y, Kutara K, Edamura K, Hasegawa A, Tanaka S. Assessment of left ventricular function using pulsed tissue Doppler imaging in healthy dogs and dogs with spontaneous mitral regurgitation. *J Vet Med Sci* 2005; 67(12): 1207-15.
- Thomas WP, Gaber CE, Jacobs GJ, Kaplan PM, Lombard CW, Moise NS, Moses BL. Recommendations for standards in transthoracic two-dimensional echocardiography in the dog and cat. Echocardiography Committee of the Specialty of Cardiology, American College of Veterinary Internal Medicine. *J Vet Intern Med* 1993; 7(4): 247-52.
- Thomson HL, Enriquez-Sarano M. Echocardiographic Assessment of Mitral Regurgitation. *Cardiology in Review* 2001; 9(4): 210 - 216.
- Thrusfield MV. [Epidemiologic studies using computerized data bases. III. Various examples of epidemiological studies using computerized data bases]. *Tijdschr Diergeneeskd* 1986; 111(8): 384-8.
- 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(2): 85-96.
- Tsutsui H, Spinale FG, Nagatsu M, Schmid PG, Ishihara K, DeFreyte G, Cooper Gt, Carabello BA. Effects of chronic beta-adrenergic blockade on the left ventricular and cardiocyte abnormalities of chronic canine mitral regurgitation. *J Clin Invest* 1994; 93(6): 2639-48.
- Uematsu M, Miyatake K, Tanaka N, Matsuda H, Sano A, Yamazaki N, Hiramama M, Yamagishi M. Myocardial velocity gradient as a new indicator of regional left ventricular contraction: detection by a two-dimensional tissue Doppler imaging technique. *J Am Coll Cardiol* 1995; 26(1): 217-23.
- Uematsu M, Miyatake K. Myocardial Velocity Gradient Assessed by a Tissue Doppler Imaging Technique. *Echocardiography* 1999; 16(5): 465-472.
- Uematsu M. Assessment of diastolic function using myocardial velocity gradient. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43(9): 1724-5; author reply 1725.
- University CG. Available at: <http://www.cgu.edu.tw/Anatomy/H-Circulatory/Heart/Mitral%20Valve/Mitra-v-01.JPG>. Kwei-Shan Tao-Yuan, 2006
- Urabe Y, Mann DL, Kent RL, Nakano K, Tomanek RJ, Carabello BA, Cooper Gt. Cellular and ventricular contractile dysfunction in experimental canine mitral regurgitation. *Circ Res* 1992; 70(1): 131-47.
- Urheim S, Edvardsen T, Torp H, Angelsen B, Smiseth OA. Myocardial strain by Doppler echocardiography. Validation of a new method to quantify regional myocardial function. *Circulation* 2000; 102(10): 1158-64.
- Urheim S, Edvardsen T, Steine K, Skulstad H, Lyseggen E, Rodevand O, Smiseth OA. Postsystolic shortening of ischemic myocardium: a mechanism of abnormal intraventricular filling. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2003; 284(6): H2343-50.

- Vasan RS, Benjamin EJ, Levy D. Prevalence, clinical features and prognosis of diastolic heart failure: an epidemiologic perspective. *J Am Coll Cardiol* 1995; 26(7): 1565-74.
- Vinereanu D, Florescu N, Sculthorpe N, Tweddel AC, Stephens MR, Fraser AG. Differentiation between pathologic and physiologic left ventricular hypertrophy by tissue Doppler assessment of long-axis function in patients with hypertrophic cardiomyopathy or systemic hypertension and in athletes. *Am J Cardiol* 2001; 88(1): 53-8.
- Voigt JU, Arnold MF, Karlsson M, Hubbert L, Kukulski T, Hatle L, Sutherland GR. Assessment of regional longitudinal myocardial strain rate derived from doppler myocardial imaging indexes in normal and infarcted myocardium. *J Am Soc Echocardiogr* 2000; 13(6): 588-98.
- Voigt JU, Lindenmeier G, Exner B, Regenfus M, Werner D, Reulbach U, Nixdorff U, Flachskampf FA, Daniel WG. Incidence and characteristics of segmental postsystolic longitudinal shortening in normal, acutely ischemic, and scarred myocardium. *J Am Soc Echocardiogr* 2003; 16(5): 415-23.
- Voigt JU, Flachskampf FA. Strain and strain rate. New and clinically relevant echo parameters of regional myocardial function. *Z Kardiol* 2004; 93(4): 249-58.
- von Engelhardt W, Breves G. *Physiologie der Haustiere*, 1. Auflage. Berlin: Enke 2000: 650.
- Wagner T. Tissue-Doppler-Imaging (TDI): Erstellung von Referenzwerten für Tissue Velocity, Strain und Strain-Rate bei der Katze. Diss med vet, München, 2005
- Weidemann F, Jamal F, Kowalski M, Kukulski T, D'Hooge J, Bijnens B, Hatle L, De Scheerder I, Sutherland GR. Can strain rate and strain quantify changes in regional systolic function during dobutamine infusion, B-blockade, and atrial pacing--implications for quantitative stress echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 2002; 15(5): 416-24.
- Wess G. Tierkardiologie LMU. Available at: www.tierkardiologie.com. Munich, 2004
- Wess G, Keller L, Killich M, Javornik A, Hartmann K. Comparison of different methods for evaluating TVI, Strain and Strain-Rate in dogs. *Eur Heart J* 2006a; 27(Abstract Suppl): 564.
- Wess G, Killich M, Wagner BM, Hartmann K. Comparison of Two Methods to Measure Tissue Doppler Velocities. *J Vet Intern Med* 2006b; 20(3): 773.
- Wess G, Wagner T, Killich M, Hartmann K. Strain and Strain Rate Imaging- new ultrasound based parameters for quantification of regional myocardial function. *J Vet Intern Med* 2006c; 20(3): 733.
- Whitney JC. Observations on the effect of age on the severity of heart valve lesions in the dog. *J Small Anim Pract* 1974; 15(8): 511-22.
- Wilkenshoff UM, Sovany A, Wigstrom L, Olstad B, Lindstrom L, Engvall J, Janerot-Sjoberg B, Wranne B, Hatle L, Sutherland GR. Regional mean systolic myocardial velocity estimation by real-time color Doppler myocardial imaging: a new technique for quantifying regional systolic function. *J Am Soc Echocardiogr* 1998; 11(7): 683-92.
- Wilkenshoff UM, Hatle L, Sovany A, Wranne B, Sutherland GR. Age-dependent changes in regional diastolic function evaluated by color Doppler myocardial imaging: a comparison with pulsed Doppler indexes of global function. *J Am Soc Echocardiogr* 2001; 14(10): 959-69.

- Yamada A, Oki T, Mishiro Y, Tabata T, Abe Y, Onose Y, Wakatsuki T, Ito S. Effect of Aging on Diastolic Left Ventricular Myocardial Velocities Measured by Pulsed Tissue Doppler Imaging in Healthy Subjects. *J Am Soc Echocardiogr* 1999; 12(7): 574-81.
- Yamada H, Oki T, Tabata T, Iuchi A, Ito S. Assessment of left ventricular systolic wall motion velocity with pulsed tissue Doppler imaging: comparison with peak dP/dt of the left ventricular pressure curve. *J Am Soc Echocardiogr* 1998; 11(5): 442-9.
- Yamaguchi H, Takaki M, Ito H, Tachibana H, Lee S, Suga H. Pressure-interval relationship characterizes left ventricular irregular beat contractilities and their mean level during atrial fibrillation. *Jpn J Physiol* 1997; 47(1): 101-10.
- Yamanaka-Funabiki K, Onishi K, Tanabe M, Dohi K, Ito M, Ohte N, Nobori T, Nakano T. Single beat determination of regional myocardial strain measurements in patients with atrial fibrillation. *J Am Soc Echocardiogr* 2006; 19(11): 1332-7.
- Yip G, Abraham T, Belohlavek M, Khandheria BK. Clinical applications of strain rate imaging. *J Am Soc Echocardiogr* 2003; 16(12): 1334-42.
- Yokusoglu M, Uzun M, Baysan O, Erinc K, Sag C, Ozkan M, Karaeren H, Genc C, Isik E. Elongation index as a new index determining the severity of left ventricular systolic dysfunction and mitral regurgitation in patients with congestive heart failure. *Echocardiography* 2005; 22(7): 555-60.
- Zacherl I. Einfluss der Herzfrequenz und des psychischen Stresses auf die Echokardiographie bei herzgesunden, adulten Golden- und Labrador Retrievern. Diss med vet, München, 2004
- Zile MR, Tomita M, Ishihara K, Nakano K, Lindroth J, Spinale F, Swindle M, Carabello BA. Changes in diastolic function during development and correction of chronic LV volume overload produced by mitral regurgitation. *Circulation* 1993; 87(4): 1378-88.
- Zoghbi WA, Enriquez-Sarano M, Foster E, Grayburn PA, Kraft C. Recommendations for Evaluation of the Severity of Native Valvular Regurgitation with Two-Dimensional and Doppler Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 2003; 16: 777-802.

IX. Anhang

1. Tissue Velocity im Septum

Tabelle 15: Tissue Velocity im Septum, mittels enddiastolischem linksventrikulären Innendurchmesser (LVIDd) normalisiert (Velocity/LVIDd); angegeben als Mittelwert \pm Standardabweichung; GG = Gewichtsgruppe; 1 = 1 – 15 kg; 2 = 16 – 72 kg; (D) = Doppler-Daten; (K) = Doppler-Graubild-kombinierte Daten; (G) = Graubildaten; * = sign. Unterschied zwischen herzgesund und geringgradig erkrankt; ^a = sign. Unterschied zwischen herzgesund und mittelgradig erkrankt; [†] = sign. Unterschied zwischen herzgesund und hochgradig erkrankt; [‡] = sign. Unterschied zwischen gering- und mittelgradig erkrankt; [°] = sign. Unterschied zwischen gering- und hochgradig erkrankt; ⁿ = sign. Unterschied zwischen mittel- und hochgradig erkrankt; ¹ = sign. Unterschied zwischen Gewichtsgruppe 1 und 2

Peak	Segment	GG	Schweregrad der Mitralklappenendokardiose			
			herzgesund	geringgradig	mittelgradig	hochgradig
S (D)	apikal	1	0,94 \pm 0,57	0,99 \pm 0,67	1,40 \pm 0,37	1,17 \pm 0,78
		2	1,26 \pm 0,69	1,03 \pm 0,58	1,18 \pm 0,68	1,00 \pm 0,46
	mittig	1	1,42 \pm 0,67	1,46 \pm 0,70	1,96 \pm 0,49	1,43 \pm 0,76
		2	1,57 \pm 0,66	1,38 \pm 0,54	1,43 \pm 0,57	1,23 \pm 0,51
	basal	1	1,98 \pm 0,81	2,00 \pm 0,84	2,35 \pm 0,62	1,66 \pm 0,75
		2	1,94 \pm 0,68	1,73 \pm 0,54	1,73 \pm 0,52	1,45 \pm 0,60
E (D)	apikal	1	-0,71 \pm 0,39	-0,81 \pm 0,47	-1,28 \pm 0,42 ^a	-1,02 \pm 0,96
		2	-0,66 \pm 0,44	-0,58 \pm 0,32	-0,80 \pm 0,47	-1,08 \pm 0,74
	mittig	1	-1,15 \pm 0,52	-1,30 \pm 0,61	-1,63 \pm 0,39	-1,40 \pm 0,82
		2	-0,97 \pm 0,42	-0,84 \pm 0,38	-0,98 \pm 0,36 ¹	-1,26 \pm 0,52
	basal	1	-1,47 \pm 0,63	-1,76 \pm 0,85	-1,92 \pm 0,60	-1,55 \pm 0,84
		2	-1,19 \pm 0,41	-1,02 \pm 0,41 ¹	-1,06 \pm 0,35 ¹	-1,36 \pm 0,49
A (D)	apikal	1	-0,71 \pm 0,54	-0,88 \pm 0,72	-1,12 \pm 0,61	-0,88 \pm 0,46
		2	-0,46 \pm 0,35	-0,60 \pm 0,33	-0,63 \pm 0,29	-0,66 \pm 0,58 [†]
	mittig	1	-1,03 \pm 0,71	-1,48 \pm 0,74	-1,69 \pm 0,68 ^a	-1,27 \pm 0,57
		2	-0,70 \pm 0,40	-0,98 \pm 0,43	-0,90 \pm 0,29 ¹	-0,87 \pm 0,61
	basal	1	-1,38 \pm 0,81	-1,98 \pm 0,93 [*]	-2,15 \pm 0,83 ^a	-1,56 \pm 0,69
		2	-0,92 \pm 0,46 ¹	-1,27 \pm 0,51 ¹	-1,13 \pm 0,29 ¹	-1,10 \pm 0,63
S (K)	apikal	1	0,85 \pm 0,44	0,92 \pm 0,49	1,25 \pm 0,74	0,98 \pm 0,52
		2	0,73 \pm 0,43	0,73 \pm 0,48	0,90 \pm 0,55	0,77 \pm 0,52
	mittig	1	1,25 \pm 0,51	1,31 \pm 0,50	1,92 \pm 0,68 ^a	1,13 \pm 0,43 ⁿ
		2	1,13 \pm 0,49	1,05 \pm 0,39	1,28 \pm 0,41	1,12 \pm 0,53

	basal	1	$1,74 \pm 0,75$	$1,76 \pm 0,53$	$2,42 \pm 0,73^{a\ddagger}$	$1,32 \pm 0,43^n$
		2	$1,59 \pm 0,62$	$1,28 \pm 0,50$	$1,49 \pm 0,44^1$	$1,47 \pm 0,58$
E (K)	apikal	1	$-0,87 \pm 0,58$	$-0,76 \pm 0,35$	$-1,00 \pm 0,53$	$-0,76 \pm 0,64$
		2	$-0,70 \pm 0,30$	$-0,62 \pm 0,29$	$-0,85 \pm 0,50$	$-0,47 \pm 0,57$
	mittig	1	$-1,25 \pm 0,50$	$-1,12 \pm 0,55$	$-1,30 \pm 0,58$	$-0,91 \pm 0,54$
		2	$-0,98 \pm 0,32$	$-0,90 \pm 0,37$	$-0,95 \pm 0,48$	$-0,93 \pm 0,51$
	basal	1	$-1,47 \pm 0,61$	$-1,32 \pm 0,68$	$-1,42 \pm 0,65$	$-1,06 \pm 0,76$
		2	$-1,15 \pm 0,33$	$-0,97 \pm 0,41$	$-1,12 \pm 0,49$	$1,06 \pm 0,76$
A (K)	apikal	1	$-0,81 \pm 0,47$	$-0,88 \pm 0,50$	$-1,47 \pm 0,56^{a\ddagger}$	$-0,95 \pm 0,46^n$
		2	$-0,54 \pm 0,28$	$-0,65 \pm 0,39$	$-0,76 \pm 0,32^1$	$-0,71 \pm 0,47$
	mittig	1	$-1,11 \pm 0,68$	$-1,43 \pm 0,50$	$-1,95 \pm 0,73^a$	$-1,16 \pm 0,49^n$
		2	$-0,80 \pm 0,33$	$-0,98 \pm 0,47$	$-1,05 \pm 0,29$	$-0,92 \pm 0,38$
	basal	1	$-1,39 \pm 0,83$	$-1,78 \pm 0,48$	$-2,13 \pm 0,79^a$	$-1,38 \pm 0,52^n$
		2	$-1,00 \pm 0,40^1$	$-1,17 \pm 0,49^1$	$-1,26 \pm 0,45^1$	$-1,16 \pm 0,54$
S (G)	apikal	1	$1,13 \pm 0,65$	$0,92 \pm 0,48$	$1,11 \pm 0,49$	$0,87 \pm 0,47$
		2	$1,10 \pm 0,69$	$0,78 \pm 0,47$	$1,00 \pm 0,47$	$1,20 \pm 0,43$
	mittig	1	$1,53 \pm 0,63$	$1,43 \pm 0,56$	$1,78 \pm 0,45$	$1,27 \pm 0,49$
		2	$1,61 \pm 0,73$	$1,19 \pm 0,48$	$1,43 \pm 0,46$	$1,42 \pm 0,50$
	basal	1	$1,93 \pm 0,87$	$1,87 \pm 0,74$	$2,19 \pm 0,82$	$1,53 \pm 0,63$
		2	$2,02 \pm 0,85$	$1,61 \pm 0,61$	$1,71 \pm 0,46$	$1,62 \pm 0,56$
E (G)	apikal	1	$-0,97 \pm 0,42$	$-0,79 \pm 0,44$	$-0,97 \pm 0,46$	$-0,85 \pm 0,65$
		2	$-0,85 \pm 0,42$	$-0,74 \pm 0,32$	$-0,88 \pm 0,42$	$-1,03 \pm 0,78$
	mittig	1	$-1,31 \pm 0,42$	$-1,13 \pm 0,40$	$-1,31 \pm 0,42$	$-1,03 \pm 0,63$
		2	$-1,13 \pm 0,40$	$-0,98 \pm 0,41$	$-1,01 \pm 0,34$	$-1,16 \pm 0,59$
	basal	1	$-1,51 \pm 0,51$	$-1,29 \pm 0,56$	$-1,67 \pm 0,61$	$-1,12 \pm 0,61^n$
		2	$-1,28 \pm 0,39$	$-1,06 \pm 0,40$	$-1,11 \pm 0,28$	$-1,13 \pm 0,67$
A (G)	apikal	1	$-1,01 \pm 0,53$	$-1,04 \pm 0,53$	$-1,24 \pm 0,57$	$-0,89 \pm 0,41$
		2	$-0,69 \pm 0,31^1$	$-0,78 \pm 0,40$	$-0,76 \pm 0,28$	$-1,24 \pm 0,75$
	mittig	1	$-1,42 \pm 0,49$	$-1,41 \pm 0,72$	$-1,73 \pm 0,57$	$-1,15 \pm 0,47^n$
		2	$-0,95 \pm 0,33^1$	$-1,15 \pm 0,53$	$-1,06 \pm 0,34^1$	$-1,29 \pm 0,46$
	basal	1	$-1,72 \pm 0,62$	$-1,67 \pm 0,82$	$-2,05 \pm 0,71$	$-1,26 \pm 0,57^n$
		2	$-1,11 \pm 0,35^1$	$-1,29 \pm 0,59$	$-1,19 \pm 0,36^1$	$-1,31 \pm 0,48$

2. Tissue Velocity in der linken Wand

Tabelle 16: Tissue Velocity in der linken Wand, mittels enddiastolischem linksventrikulären Innendurchmesser (LVIDd) normalisiert (Velocity/LVIDd); angegeben als Mittelwert \pm Standardabweichung; GG = Gewichtsgruppe; 1 = 1 – 15 kg; 2 = 16 – 72 kg; (D) = Doppler-Daten; (K) = Doppler-Graubild-kombinierte Daten; (G) = Graubilddaten; * = sign. Unterschied zwischen herzgesund und geringgradig erkrankt; ^a = sign. Unterschied zwischen herzgesund und mittelgradig erkrankt; † = sign. Unterschied zwischen herzgesund und hochgradig erkrankt; ‡ = sign. Unterschied zwischen gering- und mittelgradig erkrankt; ° = sign. Unterschied zwischen gering- und hochgradig erkrankt; ⁿ = sign. Unterschied zwischen mittel- und hochgradig erkrankt; ¹ = sign. Unterschied zwischen Gewichtsgruppe 1 und 2

Peak	Segment	GG	Schweregrad der Mitralklappenendokardiose			
			herzgesund	geringgradig	mittelgradig	hochgradig
S (D)	apikal	1	1,20 \pm 0,50	0,99 \pm 0,47	1,44 \pm 0,88	1,25 \pm 0,67
		2	1,36 \pm 0,68	1,03 \pm 0,67	1,15 \pm 0,66	1,06 \pm 0,65
	mittig	1	1,49 \pm 0,55	1,39 \pm 0,58	1,68 \pm 0,84	1,54 \pm 0,69
		2	1,57 \pm 0,64	1,34 \pm 0,66	1,31 \pm 0,67	1,28 \pm 0,66
	basal	1	1,85 \pm 0,67	1,84 \pm 0,72	2,20 \pm 0,85	1,88 \pm 0,78
		2	1,85 \pm 0,62	1,78 \pm 0,79	1,58 \pm 0,71	1,54 \pm 0,72
E (D)	apikal	1	-1,48 \pm 0,97	-1,21 \pm 0,71	-1,33 \pm 0,73	-1,41 \pm 0,84
		2	-1,92 \pm 0,97	-1,14 \pm 0,77*	-1,61 \pm 1,00	-1,74 \pm 0,85
	mittig	1	-1,88 \pm 1,18	-1,96 \pm 1,01	-1,93 \pm 0,76	-1,64 \pm 0,80
		2	-2,04 \pm 0,89	-1,35 \pm 0,70*	-1,78 \pm 0,98	-2,02 \pm 0,72
	basal	1	-2,25 \pm 1,27	-2,23 \pm 1,12	-2,29 \pm 0,76	-1,78 \pm 0,85
		2	-2,08 \pm 0,87	-1,44 \pm 0,75	-1,80 \pm 0,87	-1,99 \pm 0,65
A (D)	apikal	1	-0,83 \pm 0,49	-0,94 \pm 0,57	-0,78 \pm 0,60	-0,46 \pm 0,46
		2	-0,79 \pm 0,58	-0,68 \pm 0,41	-0,63 \pm 0,43	-0,60 \pm 0,55
	mittig	1	-1,25 \pm 0,53	-1,55 \pm 0,70	-1,46 \pm 0,73	-0,62 \pm 0,57 ^{†°n}
		2	-1,07 \pm 0,62	-1,15 \pm 0,57	-1,00 \pm 0,50	-0,86 \pm 0,75
	basal	1	-1,66 \pm 0,70	-2,03 \pm 0,86	-2,04 \pm 0,93	-0,88 \pm 0,65 ^{†°n}
		2	-1,33 \pm 0,62	-1,64 \pm 0,60	-1,37 \pm 0,61	-1,10 \pm 0,81
S (K)	apikal	1	1,17 \pm 0,63	1,17 \pm 0,60	1,39 \pm 0,74	1,04 \pm 0,61
		2	0,81 \pm 0,55	0,87 \pm 0,45	1,27 \pm 0,66	1,29 \pm 1,02
	mittig	1	1,15 \pm 0,50	1,16 \pm 0,64	1,46 \pm 0,95	1,15 \pm 0,49
		2	1,02 \pm 0,52	0,85 \pm 0,48	1,17 \pm 0,62	1,19 \pm 0,64
	basal	1	1,34 \pm 0,66	1,26 \pm 0,71	1,87 \pm 1,15	1,39 \pm 0,49
		2	1,20 \pm 0,56	0,89 \pm 0,49	1,14 \pm 0,86	1,05 \pm 0,64

E (K)	apikal	1	$-1,16 \pm 0,79$	$-0,98 \pm 0,60$	$-1,61 \pm 1,11$	$-1,11 \pm 0,81$
		2	$-1,05 \pm 0,54$	$-0,56 \pm 0,37$	$-1,30 \pm 0,81$	$-1,40 \pm 1,14$
	mittig	1	$-1,40 \pm 0,90$	$-1,65 \pm 0,90$	$-1,66 \pm 1,12$	$-1,05 \pm 0,64$
		2	$-1,28 \pm 0,60$	$-0,90 \pm 0,36^{\dagger}$	$-1,39 \pm 0,67$	$-1,51 \pm 0,56$
	basal	1	$-1,66 \pm 0,97$	$-1,68 \pm 0,87$	$-1,99 \pm 1,15$	$-1,15 \pm 0,63$
		2	$-1,51 \pm 0,60$	$-0,97 \pm 0,44^*$	$-1,49 \pm 0,81$	$-1,63 \pm 0,82$
A (K)	apikal	1	$-0,77 \pm 0,48$	$-0,76 \pm 0,37$	$-0,90 \pm 0,76$	$-0,43 \pm 0,40$
		2	$-0,70 \pm 0,43$	$-0,51 \pm 0,43$	$-0,70 \pm 0,60$	$-0,69 \pm 0,59$
	mittig	1	$-0,95 \pm 0,48$	$-1,30 \pm 0,74$	$-1,27 \pm 1,06$	$-0,51 \pm 0,43^{\text{on}}$
		2	$-0,96 \pm 0,54$	$-0,91 \pm 0,56$	$-0,98 \pm 0,72$	$-0,97 \pm 0,62$
	basal	1	$-1,21 \pm 0,63$	$-1,56 \pm 0,95$	$-1,73 \pm 1,19$	$-0,64 \pm 0,61^{\text{n}}$
		2	$-1,15 \pm 0,57$	$-1,09 \pm 0,58$	$-1,16 \pm 0,69$	$-1,20 \pm 0,71$
S (G)	apikal	1	$1,16 \pm 0,75$	$1,20 \pm 0,67$	$1,03 \pm 0,71$	$1,15 \pm 0,59$
		2	$1,02 \pm 0,56$	$0,81 \pm 0,51$	$1,15 \pm 0,45$	$1,52 \pm 0,76$
	mittig	1	$1,25 \pm 0,63$	$1,04 \pm 0,70$	$1,35 \pm 0,69$	$1,20 \pm 0,69$
		2	$1,26 \pm 0,58$	$1,00 \pm 0,69$	$1,29 \pm 0,45$	$1,57 \pm 0,71$
	basal	1	$1,47 \pm 0,59$	$1,13 \pm 0,74$	$1,71 \pm 0,90$	$1,30 \pm 0,68$
		2	$1,58 \pm 0,71$	$1,10 \pm 0,68$	$1,38 \pm 0,72$	$1,67 \pm 0,66$
E (G)	apikal	1	$-1,25 \pm 0,82$	$-0,95 \pm 0,66$	$-1,47 \pm 1,14$	$-1,12 \pm 0,83$
		2	$-1,38 \pm 0,75$	$-0,72 \pm 0,53^*$	$-1,46 \pm 0,98$	$-1,90 \pm 1,07^{\circ}$
	mittig	1	$-1,66 \pm 0,82$	$-1,27 \pm 0,78$	$-1,54 \pm 0,98$	$-1,09 \pm 0,75$
		2	$-1,70 \pm 0,77$	$-1,03 \pm 0,63^*$	$-1,47 \pm 0,79$	$-1,83 \pm 1,20$
	basal	1	$-1,92 \pm 0,76$	$-1,35 \pm 0,95$	$-1,62 \pm 1,02$	$-0,97 \pm 0,64$
		2	$-1,83 \pm 0,80$	$-1,05 \pm 0,57^*$	$-1,46 \pm 0,75$	$-1,75 \pm 1,15$
A (G)	apikal	1	$-0,70 \pm 0,42$	$-1,01 \pm 0,60$	$-0,84 \pm 0,51$	$-0,57 \pm 0,50$
		2	$-0,92 \pm 0,61$	$-0,64 \pm 0,49$	$-0,88 \pm 0,53$	$-0,70 \pm 0,37$
	mittig	1	$-1,16 \pm 0,47$	$-1,21 \pm 0,98$	$-1,23 \pm 0,71$	$-0,67 \pm 0,45$
		2	$-1,23 \pm 0,62$	$-1,05 \pm 0,68$	$-1,13 \pm 0,39$	$-0,74 \pm 0,33$
	basal	1	$-1,61 \pm 0,55$	$-1,28 \pm 1,11$	$-1,41 \pm 0,86$	$-0,86 \pm 0,57^{\dagger}$
		2	$-1,40 \pm 0,69$	$-1,10 \pm 0,76$	$-1,35 \pm 0,28$	$-1,09 \pm 0,36$

3. Strain im Septum und in der linken Wand

Tabelle 17: Strain im Septum und in der linken Wand, mittels enddiastolischem linksventrikulären Innendurchmesser (LVIDd) normalisiert (Strain/LVIDd); angegeben als Mittelwert \pm Standardabweichung; GG = Gewichtsgruppe; 1 = 1 – 15 kg; 2 = 16 – 72 kg; (D) = Doppler-Daten; (K) = Doppler-Graubild-kombinierte Daten; (G) = Graubildaten; * = sign. Unterschied zwischen herzgesund und geringgradig erkrankt; ^a = sign. Unterschied zwischen herzgesund und mittelgradig erkrankt; [†] = sign. Unterschied zwischen herzgesund und hochgradig erkrankt; [‡] = sign. Unterschied zwischen gering- und mittelgradig erkrankt; [°] = sign. Unterschied zwischen gering- und hochgradig erkrankt; ⁿ = sign. Unterschied zwischen mittel- und hochgradig erkrankt; ¹ = sign. Unterschied zwischen Gewichtsgruppe 1 und 2

Peak	Segment	GG	Schweregrad der Mitralklappenendokardiose			
			herzgesund	geringgradig	mittelgradig	hochgradig
S (D)	apikal	1	-7,40 \pm 3,77	-7,99 \pm 4,98	-9,52 \pm 2,65	-6,36 \pm 3,29 ⁿ
		2	-3,75 \pm 1,75 ¹	-4,09 \pm 1,53 ¹	-3,53 \pm 1,29 ¹	-2,82 \pm 1,28 ¹
	mittig	1	-7,56 \pm 3,51	-8,88 \pm 4,20	-9,33 \pm 2,73	-5,73 \pm 2,71 ^{°n}
		2	-3,72 \pm 1,49 ¹	-4,18 \pm 1,28 ¹	-3,53 \pm 1,13 ¹	-2,60 \pm 1,00 ¹
	basal	1	-7,00 \pm 3,56	-9,44 \pm 4,28	-8,68 \pm 3,83	-5,40 \pm 2,42 ^{°n}
		2	-3,83 \pm 1,60 ¹	-4,21 \pm 1,62 ¹	-3,64 \pm 1,74 ¹	-2,68 \pm 1,45
S (K)	apikal	1	-7,16 \pm 3,46	-7,85 \pm 3,44	-8,86 \pm 3,91	-7,25 \pm 3,73
		2	-4,21 \pm 1,55 ¹	-4,69 \pm 1,44 ¹	-5,20 \pm 2,60 ¹	-5,55 \pm 2,31
	mittig	1	-6,72 \pm 3,15	-7,40 \pm 2,93	-8,04 \pm 3,67	-6,51 \pm 3,24
		2	-3,80 \pm 1,32 ¹	-3,93 \pm 1,37 ¹	-4,65 \pm 2,15 ¹	-5,15 \pm 2,53
	basal	1	-6,44 \pm 3,16	-7,44 \pm 2,92	-7,63 \pm 3,71	-5,94 \pm 3,08
		2	-3,65 \pm 1,42 ¹	-3,59 \pm 1,33 ¹	-4,45 \pm 2,02 ^{‡1}	-5,09 \pm 2,92
LW (D)	apikal	1	-5,40 \pm 3,23	-7,19 \pm 4,20	-5,26 \pm 2,00	-3,60 \pm 2,03 ^{†°}
		2	-2,56 \pm 1,08 ¹	-2,96 \pm 1,52 ¹	-2,57 \pm 0,90 ¹	-3,27 \pm 2,25
	mittig	1	-5,04 \pm 2,42	-5,38 \pm 3,40	-4,85 \pm 2,26	-3,76 \pm 1,75
		2	-2,36 \pm 0,88 ¹	-3,22 \pm 1,16 ¹	-2,32 \pm 1,02 ¹	-2,15 \pm 0,94
	basal	1	-5,36 \pm 2,92	-5,90 \pm 3,42	-6,52 \pm 3,97	-4,18 \pm 2,05
		2	-2,51 \pm 0,92 ¹	-3,80 \pm 1,87 ¹	-2,90 \pm 1,14 ¹	-2,35 \pm 0,95
LW (K)	apikal	1	-4,36 \pm 2,10	-5,97 \pm 3,56	-4,53 \pm 3,31	-3,56 \pm 2,07 [°]
		2	-3,34 \pm 1,76	-2,74 \pm 1,81 ¹	-3,17 \pm 1,57	-3,96 \pm 3,33
	mittig	1	-4,52 \pm 1,97	-4,99 \pm 3,34	-4,76 \pm 2,75	-4,28 \pm 2,38
		2	-3,30 \pm 1,66	-2,66 \pm 1,75 ¹	-2,84 \pm 1,47	-3,28 \pm 2,26
	basal	1	-4,93 \pm 2,30	-5,22 \pm 4,05	-6,07 \pm 3,61	-5,34 \pm 3,51
		2	-3,43 \pm 2,07	-3,14 \pm 1,96	-3,56 \pm 1,81	-3,98 \pm 1,28

S (G)	apikal	1	$-6,72 \pm 3,05$	$-8,31 \pm 2,92$	$-9,02 \pm 4,18$	$-6,28 \pm 3,46$
		2	$-4,20 \pm 1,42^1$	$-4,17 \pm 1,67^1$	$-4,35 \pm 1,26^1$	$-3,08 \pm 1,19^1$
	mittig	1	$-6,12 \pm 3,29$	$-7,79 \pm 2,72$	$-8,01 \pm 3,34$	$-5,54 \pm 2,42^{\circ n}$
		2	$-3,72 \pm 1,27^1$	$-3,75 \pm 1,48^1$	$-3,90 \pm 1,13^1$	$-2,87 \pm 1,22$
	basal	1	$-5,76 \pm 3,80$	$-7,78 \pm 2,93$	$-6,75 \pm 3,01$	$-4,93 \pm 2,38^{\circ}$
		2	$-3,39 \pm 1,27^1$	$-3,39 \pm 1,53^1$	$-3,38 \pm 1,01^1$	$-2,71 \pm 1,44$
LW (G)	apikal	1	$-5,83 \pm 5,05$	$-3,99 \pm 2,68$	$-5,28 \pm 2,80$	$-3,36 \pm 2,14^{\dagger}$
		2	$-3,44 \pm 1,69^1$	$-3,38 \pm 1,83$	$-2,53 \pm 1,23$	$-2,19 \pm 0,95$
	mittig	1	$-5,97 \pm 4,14$	$-3,08 \pm 1,75^*$	$-4,80 \pm 2,93^{\ddagger}$	$-3,03 \pm 1,49^{\dagger}$
		2	$-3,39 \pm 1,67^1$	$-2,78 \pm 1,23$	$-2,47 \pm 1,32$	$-2,42 \pm 1,08$
	basal	1	$-5,86 \pm 3,90$	$-5,22 \pm 2,94$	$-5,35 \pm 3,57$	$-3,72 \pm 2,16$
		2	$-3,50 \pm 2,14^1$	$-2,90 \pm 1,61$	$-3,04 \pm 1,87$	$-3,38 \pm 1,56$

4. Strain Rate im Septum

Tabelle 18: Strain Rate im Septum, mittels enddiastolischem linksventrikulären Innendurchmesser (LVIDd) normalisiert (Strain Rate/LVIDd); angegeben als Mittelwert \pm Standardabweichung; GG = Gewichtsgruppe; 1 = 1 – 15 kg; 2 = 16 – 72 kg; (D) = Doppler-Daten; (K) = Doppler-Graubild-kombinierte Daten; (G) = Graubildaten; * = sign. Unterschied zwischen herzgesund und geringgradig erkrankt; ^a = sign. Unterschied zwischen herzgesund und mittelgradig erkrankt; [†] = sign. Unterschied zwischen herzgesund und hochgradig erkrankt; [‡] = sign. Unterschied zwischen gering- und mittelgradig erkrankt; [°] = sign. Unterschied zwischen gering- und hochgradig erkrankt; ⁿ = sign. Unterschied zwischen mittel- und hochgradig erkrankt; ¹ = sign. Unterschied zwischen Gewichtsgruppe 1 und 2

Peak	Segment	GG	Schweregrad der Mitralklappenendokardiose			
			herzgesund	geringgradig	mittelgradig	hochgradig
S (D)	apikal	1	-0,90 \pm 0,50	-0,85 \pm 0,57	-0,88 \pm 0,26	-0,63 \pm 0,39
		2	-0,38 \pm 0,18 ¹	-0,40 \pm 0,17 ¹	-0,30 \pm 0,11 ¹	-0,29 \pm 0,14
	mittig	1	-0,94 \pm 0,57	-0,86 \pm 0,41	-0,72 \pm 0,25	-0,59 \pm 0,40 [†]
		2	-0,39 \pm 0,18 ¹	-0,39 \pm 0,15 ¹	-0,33 \pm 0,06 ¹	-0,26 \pm 0,11
	basal	1	-0,94 \pm 0,64	-0,92 \pm 0,35	-0,70 \pm 0,35	-0,61 \pm 0,51 [†]
		2	-0,41 \pm 0,19 ¹	-0,42 \pm 0,19 ¹	-0,37 \pm 0,16	-0,22 \pm 0,07
E (D)	apikal	1	0,81 \pm 0,45	1,01 \pm 0,75	0,98 \pm 0,32	0,70 \pm 0,52
		2	0,39 \pm 0,15 ¹	0,36 \pm 0,15 ¹	0,37 \pm 0,12 ¹	0,44 \pm 0,36
	mittig	1	0,71 \pm 0,44	0,94 \pm 0,65	0,92 \pm 0,37	0,58 \pm 0,46 [°]
		2	0,33 \pm 0,13 ¹	0,30 \pm 0,12 ¹	0,28 \pm 0,14 ¹	0,29 \pm 0,17
	basal	1	0,69 \pm 0,49	1,06 \pm 0,73 [*]	0,84 \pm 0,48	0,54 \pm 0,37 [°]
		2	0,33 \pm 0,14 ¹	0,29 \pm 0,15 ¹	0,30 \pm 0,17 ¹	0,32 \pm 0,19
A (D)	apikal	1	0,66 \pm 0,38	1,01 \pm 0,76 [*]	0,79 \pm 0,52	0,65 \pm 0,39 [°]
		2	0,27 \pm 0,17 ¹	0,38 \pm 0,20 ¹	0,31 \pm 0,09 ¹	0,26 \pm 0,19
	mittig	1	0,61 \pm 0,32	0,88 \pm 0,63	0,74 \pm 0,38	0,55 \pm 0,38 [°]
		2	0,25 \pm 0,14 ¹	0,35 \pm 0,16 ¹	0,27 \pm 0,09 ¹	0,24 \pm 0,16
	basal	1	0,56 \pm 0,38	0,91 \pm 0,74 [*]	0,75 \pm 0,42	0,53 \pm 0,46 [°]
		2	0,25 \pm 0,16 ¹	0,33 \pm 0,18 ¹	0,31 \pm 0,12 ¹	0,24 \pm 0,14
S (K)	apikal	1	-1,02 \pm 0,60	-0,93 \pm 0,49	-1,48 \pm 0,68 ^{a‡}	-0,85 \pm 0,42 ⁿ
		2	-0,54 \pm 0,24 ¹	-0,51 \pm 0,21 ¹	-0,59 \pm 0,37 ¹	-0,62 \pm 0,33
	mittig	1	-0,95 \pm 0,54	-0,88 \pm 0,37	-1,36 \pm 0,62 ^{a‡}	-0,74 \pm 0,37 ⁿ
		2	-0,50 \pm 0,23 ¹	-0,44 \pm 0,20 ¹	-0,51 \pm 0,35 ¹	-0,54 \pm 0,28
	basal	1	-0,92 \pm 0,51	-0,96 \pm 0,45	-1,29 \pm 0,58	-0,75 \pm 0,44 ⁿ
		2	-0,51 \pm 0,25 ¹	-0,41 \pm 0,22 ¹	-0,48 \pm 0,34 ¹	-0,53 \pm 0,26

E (K)	apikal	1	0,91± 0,58	1,02 ± 1,14	1,27 ± 1,01	1,12 ± 0,89
		2	0,40 ± 0,17 ¹	0,37 ± 0,19 ¹	0,48 ± 0,37 ¹	0,81 ± 0,59
	mittig	1	0,81 ± 0,54	0,72± 0,54	1,08 ± 0,83	0,98 ± 0,81
		2	0,32 ± 0,13 ¹	0,30 ± 0,14	0,39 ± 0,25 ¹	0,63 ± 0,37
	basal	1	0,79± 0,62	0,67± 0,46	1,11± 0,87	1,00 ± 0,80
		2	0,31 ± 0,18 ¹	0,28 ± 0,13	0,45 ± 0,34 ¹	0,60 ± 0,39
A (K)	apikal	1	0,69 ± 0,58	0,84 ± 0,32	0,96 ± 0,59	0,54 ± 0,33 ⁿ
		2	0,32 ± 0,22 ¹	0,38 ± 0,18 ¹	0,46 ± 0,42 ¹	0,42 ± 0,28
	mittig	1	0,60 ± 0,43	0,71 ± 0,32	0,87 ± 0,54	0,46 ± 0,26 ⁿ
		2	0,27 ± 0,17 ¹	0,33 ± 0,16 ¹	0,43 ± 0,43 ¹	0,39 ± 0,24
	basal	1	0,58 ± 0,33	0,71 ± 0,39	0,92 ± 0,65	0,47 ± 0,29 ⁿ
		2	0,26 ± 0,19 ¹	0,31 ± 0,20 ¹	0,40 ± 0,44 ¹	0,39 ± 0,27
S (G)	apikal	1	-1,08 ± 0,69	-1,16 ± 0,84	-1,14 ± 0,61	-0,85 ± 0,78
		2	-0,54 ± 0,32 ¹	-0,60 ± 0,26 ¹	-0,53 ± 0,24	-0,50 ± 0,28
	mittig	1	-0,96 ± 0,68	-0,92 ± 0,39	-1,02 ± 0,56	-0,78 ± 0,70
		2	-0,48 ± 0,28 ¹	-0,52 ± 0,30 ¹	-0,46 ± 0,21 ¹	-0,42 ± 0,19
	basal	1	-0,95 ± 0,67	-0,92 ± 0,42	-1,00 ± 0,52	-0,76 ± 0,70
		2	-0,46 ± 0,27 ¹	-0,49 ± 0,28 ¹	-0,41 ± 0,16 ¹	-0,36 ± 0,20
E (G)	apikal	1	0,79 ± 0,58	0,81 ± 0,58	1,30 ± 0,78 ^{a‡}	0,80 ± 0,55 ⁿ
		2	0,40 ± 0,19 ¹	0,34 ± 0,19 ¹	0,43 ± 0,24 ¹	0,42 ± 0,31
	mittig	1	0,71 ± 0,54	0,69 ± 0,48	1,06± 0,68	0,73 ± 0,42
		2	0,34 ± 0,13 ¹	0,27 ± 0,14 ¹	0,35 ± 0,20 ¹	0,37 ± 0,23
	basal	1	0,75 ± 0,70	0,66 ± 0,44	1,00 ± 0,80	0,72 ± 0,38
		2	0,34 ± 0,14 ¹	0,30 ± 0,19	0,32 ± 0,21 ¹	0,32 ± 0,21
A (G)	apikal	1	0,72 ± 0,40	0,83 ± 0,48	0,76 ± 0,49	0,52 ± 0,35 ^o
		2	0,28 ± 0,15 ¹	0,38 ± 0,23 ¹	0,40 ± 0,23	0,38 ± 0,18
	mittig	1	0,65 ± 0,36	0,76 ± 0,44	0,74 ± 0,49	0,44 ± 0,32 ^o
		2	0,24 ± 0,13 ¹	0,32 ± 0,17 ¹	0,30 ± 0,15 ¹	0,40 ± 0,18
	basal	1	0,63 ± 0,36	0,79 ± 0,57	0,78 ± 0,60	0,43 ± 0,40 ^o
		2	0,23 ± 0,13 ¹	0,32 ± 0,18 ¹	0,26 ± 0,12 ¹	0,46 ± 0,32

5. Strain Rate in der linken Wand

Tabelle 19: Strain Rate in der linken Wand, mittels enddiastolischem linksventrikulären Innendurchmesser (LVIDd) normalisiert (Strain Rate/LVIDd); angegeben als Mittelwert \pm Standardabweichung; GG = Gewichtsgruppe; 1 = 1 – 15 kg; 2 = 16 – 72 kg; (D) = Doppler-Daten; (K) = Doppler-Graubild-kombinierte Daten; (G) = Graubild-daten; * = sign. Unterschied zwischen herzgesund und geringgradig erkrankt; ^a = sign. Unterschied zwischen herzgesund und mittelgradig erkrankt; [†] = sign. Unterschied zwischen herzgesund und hochgradig erkrankt; [‡] = sign. Unterschied zwischen gering- und mittelgradig erkrankt; [°] = sign. Unterschied zwischen gering- und hochgradig erkrankt; ⁿ = sign. Unterschied zwischen mittel- und hochgradig erkrankt; ¹ = sign. Unterschied zwischen Gewichtsgruppe 1 und 2

Peak	Segment	GG	Schweregrad der Mitralklappenendokardiose			
			herzgesund	geringgradig	mittelgradig	hochgradig
S (D)	apikal	1	-0,53 \pm 0,46	-0,73 \pm 0,60	-0,46 \pm 0,27	-0,34 \pm 0,19 [°]
		2	-0,27 \pm 0,14 ¹	-0,28 \pm 0,17 ¹	-0,21 \pm 0,11	-0,24 \pm 0,24
	mittig	1	-0,50 \pm 0,24	-0,51 \pm 0,38	-0,48 \pm 0,29	-0,38 \pm 0,16
		2	-0,27 \pm 0,13 ¹	-0,32 \pm 0,19	-0,22 \pm 0,12 ¹	-0,18 \pm 0,11
	basal	1	-0,59 \pm 0,40	-0,74 \pm 0,42	-0,80 \pm 0,41	-0,47 \pm 0,23 ⁿ
		2	-0,31 \pm 0,15 ¹	-0,44 \pm 0,25 ¹	-0,31 \pm 0,14 ¹	-0,25 \pm 0,21
E (D)	apikal	1	0,84 \pm 0,64	1,14 \pm 0,94	1,00 \pm 0,46	0,60 \pm 0,43 [°]
		2	0,35 \pm 0,17 ¹	0,46 \pm 0,26 ¹	0,37 \pm 0,19 ¹	0,41 \pm 0,31
	mittig	1	0,66 \pm 0,33	0,71 \pm 0,52	0,80 \pm 0,33	0,58 \pm 0,41
		2	0,31 \pm 0,15 ¹	0,36 \pm 0,21 ¹	0,31 \pm 0,17 ¹	0,30 \pm 0,11
	basal	1	0,64 \pm 0,39	0,63 \pm 0,43	0,70 \pm 0,42	0,61 \pm 0,40
		2	0,33 \pm 0,19 ¹	0,35 \pm 0,24	0,30 \pm 0,21 ¹	0,34 \pm 0,21
A (D)	apikal	1	0,59 \pm 0,32	0,76 \pm 0,49	0,64 \pm 0,37	0,23 \pm 0,21 ^{n†°}
		2	0,28 \pm 0,17 ¹	0,33 \pm 0,19 ¹	0,31 \pm 0,13 ¹	0,21 \pm 0,18
	mittig	1	0,56 \pm 0,35	0,64 \pm 0,45	0,59 \pm 0,43	0,26 \pm 0,17 ^{†°n}
		2	0,26 \pm 0,11 ¹	0,37 \pm 0,15 ¹	0,28 \pm 0,13 ¹	0,20 \pm 0,13
	basal	1	0,66 \pm 0,51	0,60 \pm 0,48	0,59 \pm 0,41	0,36 \pm 0,21 [†]
		2	0,28 \pm 0,12 ¹	0,36 \pm 0,17	0,32 \pm 0,18	0,21 \pm 0,12
S (K)	apikal	1	-0,63 \pm 0,34	-0,65 \pm 0,46	-0,75 \pm 0,57	-0,53 \pm 0,33
		2	-0,38 \pm 0,22 ¹	-0,33 \pm 0,25 ¹	-0,38 \pm 0,29	-0,28 \pm 0,22
	mittig	1	-0,62 \pm 0,37	-0,64 \pm 0,40	-0,63 \pm 0,43	-0,57 \pm 0,37
		2	-0,36 \pm 0,22 ¹	-0,29 \pm 0,29 ¹	-0,33 \pm 0,32	-0,19 \pm 0,14
	basal	1	-0,72 \pm 0,53	-0,76 \pm 0,45	-1,28 \pm 1,68	-0,85 \pm 0,61
		2	-0,43 \pm 0,31	-0,42 \pm 0,30	-0,39 \pm 0,45 ¹	-0,28 \pm 0,15

E (K)	apikal	1	$0,75 \pm 0,36$	$1,14 \pm 0,75$	$0,89 \pm 0,67$	$0,60 \pm 0,46^\circ$
		2	$0,50 \pm 0,28$	$0,44 \pm 0,25^1$	$0,45 \pm 0,30$	$0,66 \pm 0,52$
	mittig	1	$0,71 \pm 0,36$	$0,75 \pm 0,48$	$0,98 \pm 0,63$	$0,68 \pm 0,68$
		2	$0,46 \pm 0,25$	$0,38 \pm 0,22$	$0,75 \pm 1,25$	$0,44 \pm 0,33$
	basal	1	$0,82 \pm 0,49$	$0,87 \pm 0,54$	$1,20 \pm 0,88$	$0,99 \pm 1,02$
		2	$0,50 \pm 0,31$	$0,51 \pm 0,36$	$0,50 \pm 0,25^1$	$0,60 \pm 0,41$
A (K)	apikal	1	$0,55 \pm 0,36$	$0,70 \pm 0,70$	$0,85 \pm 0,75$	$0,25 \pm 0,21^{n\ddagger}$
		2	$0,32 \pm 0,24$	$0,34 \pm 0,19^1$	$0,35 \pm 0,26^1$	$0,38 \pm 0,38$
	mittig	1	$0,53 \pm 0,33$	$0,59 \pm 0,48$	$0,71 \pm 0,44$	$0,30 \pm 0,25^{n\ddagger}$
		2	$0,27 \pm 0,14^1$	$0,28 \pm 0,13^1$	$0,31 \pm 0,20^1$	$0,31 \pm 0,19$
	basal	1	$0,59 \pm 0,36$	$0,57 \pm 0,53$	$1,00 \pm 0,98^{a\ddagger}$	$0,42 \pm 0,35^n$
		2	$0,28 \pm 0,14^1$	$0,28 \pm 0,18$	$0,35 \pm 0,23^1$	$0,42 \pm 0,42$
S (G)	apikal	1	$-1,19 \pm 1,34$	$-0,52 \pm 0,32$	$-0,84 \pm 0,60$	$-0,47 \pm 0,34^{\circ\ddagger}$
		2	$-0,39 \pm 0,23^1$	$-0,42 \pm 0,28$	$-0,37 \pm 0,22$	$-0,26 \pm 0,13$
	mittig	1	$-0,91 \pm 1,03$	$-0,50 \pm 0,26$	$-0,85 \pm 0,60$	$-0,44 \pm 0,24^{\ddagger}$
		2	$-0,41 \pm 0,24^1$	$-0,35 \pm 0,15$	$-0,28 \pm 0,20^1$	$-0,31 \pm 0,21$
	basal	1	$-0,79 \pm 0,94$	$-0,85 \pm 0,49$	$-1,12 \pm 0,68$	$-0,65 \pm 0,48$
		2	$-0,50 \pm 0,31$	$-0,41 \pm 0,15$	$-0,32 \pm 0,21^1$	$-0,43 \pm 0,28$
E (G)	apikal	1	$1,01 \pm 0,68$	$0,82 \pm 0,53$	$0,84 \pm 0,68$	$0,57 \pm 0,38^{\ddagger}$
		2	$0,55 \pm 0,32^1$	$0,53 \pm 0,26$	$0,45 \pm 0,17$	$0,39 \pm 0,22$
	mittig	1	$0,91 \pm 0,59$	$0,60 \pm 0,41$	$0,81 \pm 0,49$	$0,48 \pm 0,32^{\ddagger}$
		2	$0,49 \pm 0,30^1$	$0,40 \pm 0,17$	$0,43 \pm 0,21$	$0,35 \pm 0,21$
	basal	1	$0,85 \pm 0,60$	$0,83 \pm 0,59$	$1,05 \pm 0,62$	$0,75 \pm 0,58$
		2	$0,51 \pm 0,34$	$0,56 \pm 0,37$	$0,56 \pm 0,26$	$0,54 \pm 0,36$
A (G)	apikal	1	$0,76 \pm 0,60$	$0,58 \pm 0,58$	$0,53 \pm 0,48$	$0,34 \pm 0,34^{\ddagger}$
		2	$0,30 \pm 0,20^1$	$0,38 \pm 0,28$	$0,32 \pm 0,19$	$0,25 \pm 0,16$
	mittig	1	$0,83 \pm 0,62$	$0,45 \pm 0,39^*$	$0,41 \pm 0,28^a$	$0,31 \pm 0,28^{\ddagger}$
		2	$0,27 \pm 0,15^1$	$0,31 \pm 0,20$	$0,31 \pm 0,19$	$0,29 \pm 0,14$
	basal	1	$0,89 \pm 0,76$	$0,58 \pm 0,51$	$0,56 \pm 0,37$	$0,47 \pm 0,34$
		2	$0,31 \pm 0,19^1$	$0,34 \pm 0,23$	$0,35 \pm 0,21$	$0,41 \pm 0,25$

DANKSAGUNG

Sehr herzlich bedanken möchte ich mich bei folgenden Personen:

An erster Stelle bei Frau Univ.-Prof. Dr. Katrin Hartmann, meiner Doktormutter. Sie hat in anregenden Diskussionen immer wieder neue, kreative Ideen mit eingebracht und damit maßgeblich für das Gelingen dieser Arbeit beigetragen. Neben der fachlichen Hilfestellung hat Sie auch für die Bereitstellung des nötigen Materials Sorge getragen und damit dieses Projekt überhaupt erst ermöglicht.

Dr. Gerhard Wess, meinem Betreuer, für die Überlassung des Dissertationsthemas, sein reges Interesse an der Arbeit, seine tatkräftige Unterstützung und für die anregenden Diskussionen. All das hat maßgeblich zum Entstehen dieser Arbeit beigetragen. Durch seine wertvollen Ratschläge und die zum richtigen Zeitpunkt hervorgebrachten Kritikpunkte und Korrekturvorschläge hat er mir die nötige Unterstützung gegeben, um dieses Projekt zu verwirklichen.

Meiner Freundin und Kollegin Lisa, die mir nicht nur freundlicherweise ihre Daten zur Verfügung gestellt hat, sondern mir im Laufe der Zusammenarbeit Tag und Nacht mit Rat und Tat zur Seite stand. Ohne sie wäre das meiste nicht machbar gewesen.

Meinem Kollegen Markus. Er vermittelte mir sehr viel Wissen, wurde in der Zeit zu einem Freund und steuerte dem Klinikalltag viel Positives bei. Weiterhin ein großes Dankeschön an das Kardio-Team für den Beistand und die gemeinsam verbrachte, auch außerklinische Zeit.

Meiner Schwester Lisa, meinem Bruder Rafael sowie Martin, Sabine, Jakob und Jonas, die immer zu mir standen und ohne deren seelische Unterstützung und Geduld das alles nicht möglich gewesen wäre. Lisa und Martin auch ganz großen Dank für die fachliche Hilfestellung und für alles Sonstige...

Meinen Eltern Rafael und Marija einfach für alles...