

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

Angefertigt unter der Leitung von: Priv.-Doz. Dr. Gerhard Wess

**Vergleich verschiedener Holterkriterien  
zur Diagnose des arrhythmischen Stadiums  
der dilatativen Kardiomyopathie  
beim Dobermann**

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

von  
Nina Kathleen Geraghty  
aus München

München 2011

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

Dekan: Univ.-Prof. Dr. Braun

Berichterstatter: Priv.-Doz. Dr. Wess

Korreferenten: Priv.-Doz. Dr. Deeg

Univ.-Prof. Dr. Meyer-Lindenberg

Tag der Promotion: 30. Juli 2011

Meiner Mama

## INHALTSVERZEICHNIS

<b>I.</b>	<b>EINLEITUNG .....</b>	<b>1</b>
<b>II.</b>	<b>LITERATURÜBERSICHT .....</b>	<b>2</b>
<b>1.</b>	<b>Ventrikuläre Arrhythmien .....</b>	<b>2</b>
1.1.	Pathomechanismus .....	2
1.1.1.	Gesteigerte und abnorme Automatie .....	2
1.1.2.	Getriggerte Aktivität .....	3
1.1.3.	Reentry-Mechanismus .....	4
1.2.	Ventrikuläre Tachyarrhythmien .....	6
1.2.1.	Ventrikuläre Extrasystolen .....	6
1.2.2.	Ventrikuläre Tachykardie .....	8
1.2.3.	Kammerflattern und Kammerflimmern .....	9
1.3.	Ursachen für Arrhythmien .....	10
1.3.1.	Kardiale Ursachen .....	10
1.3.2.	Extrakardiale Ursachen .....	11
1.4.	Elektrokardiographie .....	13
1.4.1.	Kurzzeit-Elektrokardiogramm .....	13
1.4.2.	Holter-Elektrokardiogramm .....	14
1.4.2.1.	Anwendungsbereiche des Holter-Elektrokardiogramms .....	16
1.4.2.2.	Limitationen der Holter-Elektrokardiographie .....	18
1.5.	Notwendigkeit einer Therapie .....	19
<b>2.</b>	<b>Dilatative Kardiomyopathie beim Dobermann .....</b>	<b>21</b>
2.1.	Allgemeines zur Ätiologie und zum Verlauf der Erkrankung .....	21
2.2.	Ventrikuläre Arrhythmien .....	24
2.3.	Diagnose des arrhythmischen Stadiums .....	26
2.4.	Antiarrhythmische Therapie .....	28
<b>III.</b>	<b>MATERIAL UND METHODEN .....</b>	<b>31</b>
<b>1.</b>	<b>Patienten .....</b>	<b>31</b>
1.1.	Einschlusskriterien .....	31
1.2.	Ausschlusskriterien .....	32
<b>2.</b>	<b>Untersuchungen .....</b>	<b>32</b>
2.1.	Anamnese .....	32

---

2.2.	Klinische Untersuchung .....	33
2.3.	Elektrokardiographische Untersuchung .....	33
2.3.1.	Kurzzeit-Elektrokardiographie .....	33
2.3.2.	Holter-Elektrokardiographie .....	33
2.4.	Echokardiographische Untersuchung .....	34
2.4.1.	Zweidimensionale Echokardiographie .....	35
2.4.2.	Motion-Mode-Echokardiographie .....	35
2.4.3.	Dopplerechokardiographie .....	36
2.4.4.	Simpson-Scheibchensummationsmethode .....	37
<b>3.</b>	<b>Einteilung der Patienten der Arrhythmiegruppe.....</b>	<b>38</b>
3.1.	Follow-up-Status: dilatative Kardiomyopathie-gesund .....	39
3.2.	Follow-up-Status: dilatative Kardiomyopathie-krank.....	40
3.3.	kein Follow-up .....	40
3.4.	Kontrollgruppe .....	41
<b>4.</b>	<b>Systemische Krankheiten .....</b>	<b>41</b>
<b>5.</b>	<b>Statistische Datenanalyse.....</b>	<b>42</b>
5.1.	Verteilung der physiologischen Parameter .....	42
5.2.	Verteilung der elektrokardiographischen Parameter.....	43
5.3.	Sensitivität und Spezifität.....	43
5.4.	Systemische Krankheiten .....	45
<b>IV.</b>	<b>ERGEBNISSE .....</b>	<b>46</b>
<b>1.</b>	<b>Patientenkollektiv.....</b>	<b>46</b>
<b>2.</b>	<b>Alters-, Gewichts- und Geschlechtsverteilung.....</b>	<b>49</b>
<b>3.</b>	<b>Verteilung elektrokardiographischer Parameter.....</b>	<b>52</b>
3.1.	Ventrikuläre Extrasystolen .....	53
3.2.	Couplets/Triplets und ventrikuläre Tachykardien.....	56
<b>4.</b>	<b>Sensitivität und Spezifität.....</b>	<b>57</b>
4.1.	Überprüfung der etablierten Cut-Off-Werte .....	57
4.2.	Überprüfung neuer Holterkriterien.....	59
<b>5.</b>	<b>Systemische Krankheiten .....</b>	<b>62</b>
<b>V.</b>	<b>DISKUSSION .....</b>	<b>63</b>

---

<b>VI.</b>	<b>ZUSAMMENFASSUNG .....</b>	<b>78</b>
<b>VII.</b>	<b>SUMMARY.....</b>	<b>80</b>
<b>VIII.</b>	<b>LITERATURVERZEICHNIS.....</b>	<b>82</b>
<b>IX.</b>	<b>ANHANG .....</b>	<b>101</b>
<b>X.</b>	<b>DANKSAGUNG .....</b>	<b>107</b>

**ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS**

2-D	zweidimensional
5-Minuten-EKG	Ruhe-EKG über fünf Minuten
180/min	180 Herzschläge pro Minute
Ao	Durchmesser der Aorta
ARVC	arrhythmogene rechtsventrikuläre Kardiomyopathie
BSA	Quadratmeter Körperoberfläche (Body Surface Area)
DCM	dilatative Kardiomyopathie
EDV	enddiastolisches Volumen
EKG	Elektrokardiogramm
ESV	endsystolisches Volumen
HCM	hypertrophe Kardiomyopathie
IVSd	Durchmesser des interventrikulären Septums in der Diastole
IVSs	Durchmesser des interventrikulären Septums in der Systole
kg	Kilogramm
LA	Durchmesser des linken Atriums
LA/Ao	Verhältnis von linkem Atrium zur Aorta
LVIDd	linksventrikulärer Innendurchmesser in der Diastole
LVIDs	linksventrikulärer Innendurchmesser in der Systole
LVPWd	Durchmesser der linksventrikulären Hinterwand in der Diastole
LVPWs	Durchmesser der linksventrikulären Hinterwand in der Systole
ml	Milliliter
mm	Millimeter
M-Mode	Motion-Mode
NPV	negativer prädiktiver Wert
PPV	positiver prädiktiver Wert
s	Sekunde
SSSM	Simpson-Scheibchensummationsmethode
VES	ventrikuläre Extrasystole
VES/24 Stunden	ventrikuläre Extrasystolen pro 24 Stunden
VT	ventrikuläre Tachykardie

## I. EINLEITUNG

Bei der dilatativen Kardiomyopathie (DCM) beim Dobermann handelt es sich um eine Herzkrankheit mit einem autosomal dominanten Erbgang. Diese tritt vor allem bei älteren Dobermännern auf und stellt mit Prävalenzen von bis zu 63 % die häufigste Herzkrankheit beim Dobermann dar. Vor dem Erreichen des klinischen Stadiums durchläuft die Krankheit eine okkulte Phase, die häufig nur durch ventrikuläre Arrhythmien gekennzeichnet ist (O'GRADY & HORNE, 1998; O'GRADY & O'SULLIVAN, 2004; MEURS et al., 2007; WESS et al., 2010a). Das Holter-Elektrokardiogramm (Holter-EKG), welches den Herzrhythmus über 24 Stunden aufzeichnet, ist daher ein essentielles Utensil zur Diagnosestellung in der okkulen Phase der DCM beim Dobermann. Eine frühzeitige und sichere Diagnosestellung spielt besonders hinsichtlich des Zuchteinsatzes junger Dobermänner eine entscheidende Rolle. Auch bezüglich des Einsatzes von Antiarrhythmika – insbesondere im Hinblick auf ihre Nebenwirkungen und proarrhythmogenen Eigenschaften – hat das Holter-EKG in der Diagnostik des arrhythmischen Stadiums der DCM beim Dobermann große Bedeutung (CALVERT, 1995; CRAWFORD et al., 1999). Des Weiteren werden sowohl beim Menschen als auch beim Hund ventrikuläre Rhythmusstörungen ohne das Vorliegen einer Herzkrankheit beschrieben und könnten daher beim Dobermann zu einer voreiligen Diagnose einer DCM führen (KOSTIS et al., 1981; ULLOA et al., 1995; MEURS et al., 2001b). In der Literatur werden bisher zwei Cut-Off-Werte für die elektrokardiographische Diagnostik beschrieben, jedoch liegen noch keine einheitlichen Richtlinien vor (CALVERT et al., 1997a; CALVERT et al., 2000a; CALVERT et al., 2000b; CALVERT & MEURS, 2009).

Ziel dieser Studie ist es, die in der Literatur beschriebenen Cut-Off-Werte von  $\geq 50$  und  $\geq 100$  ventrikuläre Extrasystolen (VES) pro 24 Stunden (VES/24 Stunden) zu überprüfen und gegebenenfalls neue Holterkriterien zur Diagnose des arrhythmischen Stadiums der DCM beim Dobermann zu erstellen.

Die Studienpopulation umfasste 127 Dobermänner, die  $\geq 50$  VES/24 Stunden im Holter-EKG aufwiesen. Neben dem Holter-EKG wurden bei jedem Patienten eine klinisch-kardiovaskuläre Untersuchung, ein Kurzzeit-EKG und eine echokardiographische Untersuchung durchgeführt.

## **II. LITERATURÜBERSICHT**

### **1. Ventrikuläre Arrhythmien**

Ein Rhythmus, der nicht im Sinusknoten entsteht, der keine normale Herzfrequenz oder einen unphysiologischen Rhythmus hat, wird als Arrhythmie bezeichnet. Die Frequenz, mit der die Arrhythmie auftritt, kann zu schnell oder zu langsam sein. Weiterhin kann die Arrhythmie einen unregelmäßigen oder einen regelmäßigen Rhythmus vorweisen. Bei einer ventrikulären Arrhythmie hat der Rhythmus seinen Ursprung unterhalb des Hisschen Bündels (KITTLESON, 1998c; MILLER et al., 1999a).

#### **1.1. Pathomechanismus**

Der Mechanismus, aus dem die Arrhythmie resultiert, kann eine Störung der kardialen Reizleitung, der Reizbildung oder eine Kombination aus beidem sein. Bei der Entstehung ventrikulärer Arrhythmien unterscheidet man zwischen der gesteigerten und der abnormen Automatie, der getriggerten Aktivität und der kreisenden Erregung (Reentry-Mechanismus) (HOFFMAN & ROSEN, 1981; MUIR, 1991; WOLF & BERUL, 2008).

##### **1.1.1. Gesteigerte und abnorme Automatie**

Die normale Erregungsbildung des Herzens geht von regulären Schrittmacherzentren, primär dem Sinusknoten, aus. Mehrere Gewebestrukturen des Herzens wie der Sinus- und Atrioventrikularknoten und das His-Purkinje-System haben mittels spontaner diastolischer Depolarisation die Fähigkeit zur spontanen Reizbildung (Automatie) (HOFFMAN & ROSEN, 1981; KITTLESON, 1998a). Tritt eine Steigerung und Beschleunigung des physiologischen Vorgangs der diastolischen Depolarisation in den regulären Schrittmacherzentren auf, wird dies als gesteigerte Automatie bezeichnet. Dabei wird der Einstrom von Natrium- und Calcium-Ionen durch Katecholamine verstärkt, was zu einer gesteigerten Automatie führt (DANGMAN, 1999).

Bei der gesteigerten Automatie handelt es sich demnach um eine pathologische Beschleunigung eines physiologischen Vorgangs. Hingegen liegen bei der abnormen Automatie Veränderungen der transmembranösen Ionenströme vor, welche zu einer Reizbildungsstörung führen. Die abnorme Automatie stellt einen Prozess dar, bei dem nicht autonome Zellen in derartige umgewandelt werden und physiologisch autonome Zellen (Purkinje-Fasern) eine schnellere Frequenz als üblich haben (KITTLESON, 1998c). Eine Arrhythmie kann durch einen abnormen Fokus entstehen, wenn die Frequenz des abnormen Fokus' über der Frequenz des Sinusknotens liegt. Diese Abnormalität kann immer dann auftreten, wenn die Myokardzellen durch myokardiale Krankheiten oder durch andere Krankheiten geschädigt sind. Dabei kommt es durch pathologische Vorgänge in der Zelle zu einer Beeinflussung des Ruhemembranpotentials. Letzteres wird zunehmend positiver und erreicht dadurch Werte von -40 bis -60 Millivolt, statt der üblichen physiologischen Werte von -70 bis -90 Millivolt. Bleibt dieses Potential nicht stabil, kann es mittels eines langsamen Einstroms von Natrium- und Calcium-Ionen zu einer spontanen Depolarisation kommen und nach Erreichen des Schwellenpotentials schließlich ein Aktionspotential entstehen (HOFFMAN & ROSEN, 1981; LE MAREC et al., 1985; BINAH & ROSEN, 1992; KITTLESON, 1998c).

### **1.1.2. Getriggerte Aktivität**

Bei der getriggerten Aktivität liegen ebenfalls geschädigte Zellen vor, welche die Fähigkeit zur spontanen Depolarisation erlangen. Allerdings ist dieser Pathomechanismus streng an ein vorhergehendes Aktionspotential gekoppelt und spiegelt einen getriggerten Prozess wider (HOFFMAN & ROSEN, 1981; DANGMAN, 1999). Dieser beruht auf Nachdepolarisationen, die sich einem regulären Aktionspotential anschließen. Die Nachdepolarisationen stellen intrazelluläre Oszillationen eines Membranpotentials dar. Überschreiten diese ein bestimmtes Schwellenpotential, so wird ein erneutes Aktionspotential ausgelöst (JANSE, 1992; WOLF & BERUL, 2008). Es wird dabei zwischen frühen und späten Nachdepolarisationen unterschieden. Die frühe Nachdepolarisation tritt während der Repolarisationsphase des Aktionspotentials, die späte Nachdepolarisation am Ende der Repolarisation auf (JANSE, 1992; DANGMAN, 1999; WOLF & BERUL, 2008).

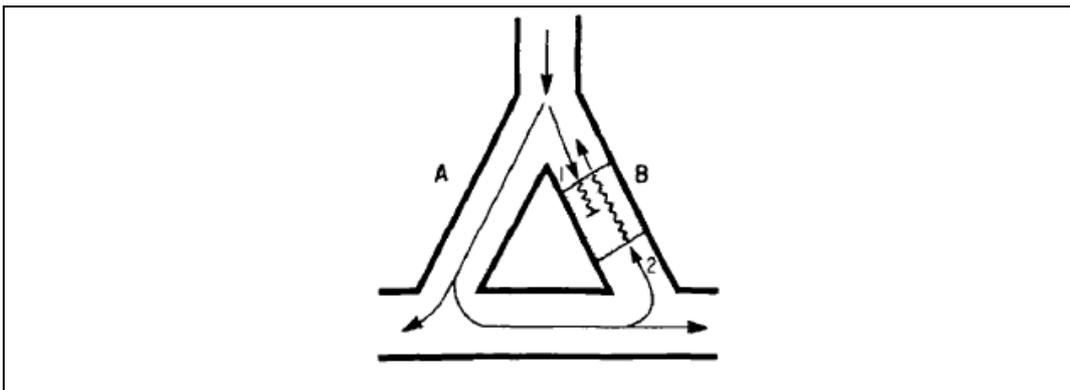
Der genaue Mechanismus der frühen Nachdepolarisation ist noch weitgehend unklar, jedoch tritt diese häufig bei einem erniedrigten extrazellulären Kaliumspiegel auf (HOFFMAN & ROSEN, 1981; ANTZELEVITCH & SICOURI, 1994). Die Entstehung von späten Nachdepolarisationen beruht auf einer veränderten Repolarisation oder einem gesteigerten Calciumeinstrom während der Diastole. Dies wiederum führt zu einer Steigerung der intrazellulären Calciumkonzentration und dadurch zu einer Aktivitätssteigerung der Natrium-Calcium-Pumpe. Dabei scheint eine Calciumüberladung der primäre Auslöser zu sein. VES, die von frühen Nachdepolarisationen ausgelöst werden, treten bei langsamen Frequenzen auf, die von späten Nachdepolarisationen ausgelöst bei schnelleren Frequenzen (EL-SHERIF et al., 1983; NOBLE, 1984; BINAH & ROSEN, 1992; JANSE, 1992).

### **1.1.3. Reentry-Mechanismus**

Unter normalen Bedingungen verteilt sich der elektrische Impuls aus dem Sinusknoten über das Reizleitungssystem bis zum Myokard. Von dort breitet sich die Erregung weiter homogen in einer Richtung von Zelle zu Zelle aus, bis schließlich das ganze Herz aktiviert ist und die Impulswellen versiegen. Treffen zwei Impulswellen im Myokard aufeinander, so schalten sie sich gegenseitig aus. Die Erregungsfront stirbt daher aus, sobald das gesamte Myokard aktiviert wurde und der elektrische Impuls von refraktärem Gewebe umgeben ist, welches keine neue Erregung aufnehmen kann. Erst nachdem die Refraktärzeit vorbei ist, kann es durch einen neuen Reiz zu einer weiteren Aktivierung des Gewebes kommen. Dieser natürliche Prozess schützt das Gewebe vor Reentry-Mechanismen (WIT & CRANFIELD, 1978; KITTLESON, 1998c).

Ein Reentry-Mechanismus entsteht, wenn der sich ausbreitende elektrische Impuls nach normaler Aktivierung des Herzens nicht versiegt, sondern einen Weg zu nichtrefraktären Fasern findet und über diesen eine neue Erregung des Herzens verursacht. Dieser Mechanismus setzt einerseits einen unidirektionalen Block, andererseits eine verlangsamte Reizleitung voraus (HOFFMAN & ROSEN, 1981; DANGMAN, 1999; ANTZELEVITCH, 2001). Dieser pathologische Vorgang kann bei einem abnormen oder erkrankten Myokardgewebe auftreten. Durch den myokardialen Schaden, kommt es zu einer Beeinträchtigung der Zellmembran.

Dies führt zu einem Anstieg des Ruhemembranpotentials und dadurch zu einer langsameren Depolarisation in der geschädigten Region (funktioneller Block). Diese verlangsamte Reizleitung lässt dem umgebenden Gewebe genug Zeit zur Repolarisation, so dass es bereits einen neuen Reiz aufnehmen kann. Die Gefahr besteht daher in einem Eintritt der Erregungswelle in das umgebende Gewebe, wenn dieses nicht mehr refraktär ist. Findet der elektrische Impuls nun unter diesen pathologischen Bedingungen wieder erregbares Gewebe vor entsteht eine verfrühte Depolarisation, welche sich im EKG als Extrasystole darstellt. Ein anatomischer Block liegt vor, wenn das geschädigte Myokard keinerlei Reizleitung durch diesen Bereich mehr ermöglicht. Der elektrische Impuls wandert nun über die normale Reizleitung ins gesunde Myokardgewebe, durchläuft dieses und tritt von der anderen Seite wieder in die geschädigte Region ein. So kommt es zu einer retrograden Leitung des Reizes durch die geschädigte Region, bis der Reiz wieder auf erregbares Gewebe stößt. Beide Mechanismen können einzelne VES verursachen oder aber einen Reentry-Mechanismus auslösen und dadurch verschiedene Arten von Tachyarrhythmien verursachen (WALLACE & MIGNONE, 1966; WIT et al., 1972; WIT & CRANEFIELD, 1978; HOFFMAN & ROSEN, 1981; KITTLESON, 1998c). Abbildung 1 stellt einen Reentry-Mechanismus schematisch dar.



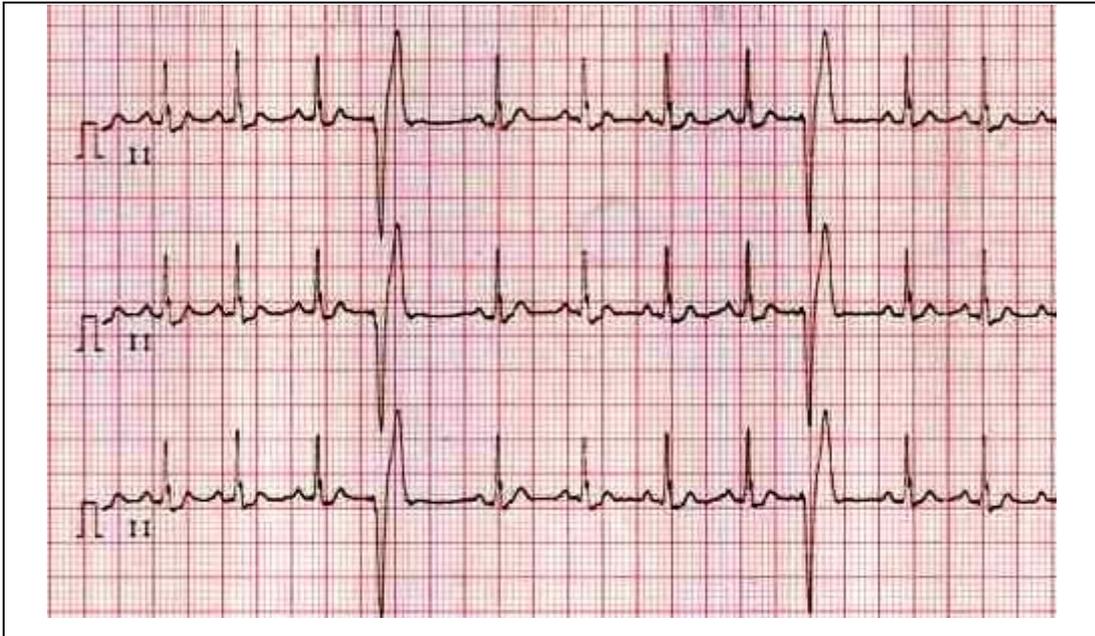
**Abbildung 1:** Schematische Darstellung eines Reentry-Mechanismus'. Ein zweigeteiltes Purkinje-Faser-Bündel mündet im ventrikulären Myokard. In der Leitungsbahn B liegt ein unidirektionaler Block vor (1), sodass der Impuls nur durch die Bahn A ins ventrikuläre Myokard gelangt. Der von A ausgehende Impuls gelangt von der anderen Seite in die Leitungsbahn B (2), durchläuft diese langsam in retrograder Richtung und kann so eine kreisende Erregung herbeiführen (HOFFMAN & ROSEN, 1981).

## **1.2. Ventrikuläre Tachyarrhythmien**

Ventrikuläre Tachyarrhythmien stellen die häufigsten Rhythmusstörungen bei Hund und Katze dar (KITTLESON, 1998c). Sie können in verschiedenen Formen auftreten und von benigner oder maligner Beschaffenheit sein (BIGGER, 1983; KITTLESON, 1998c).

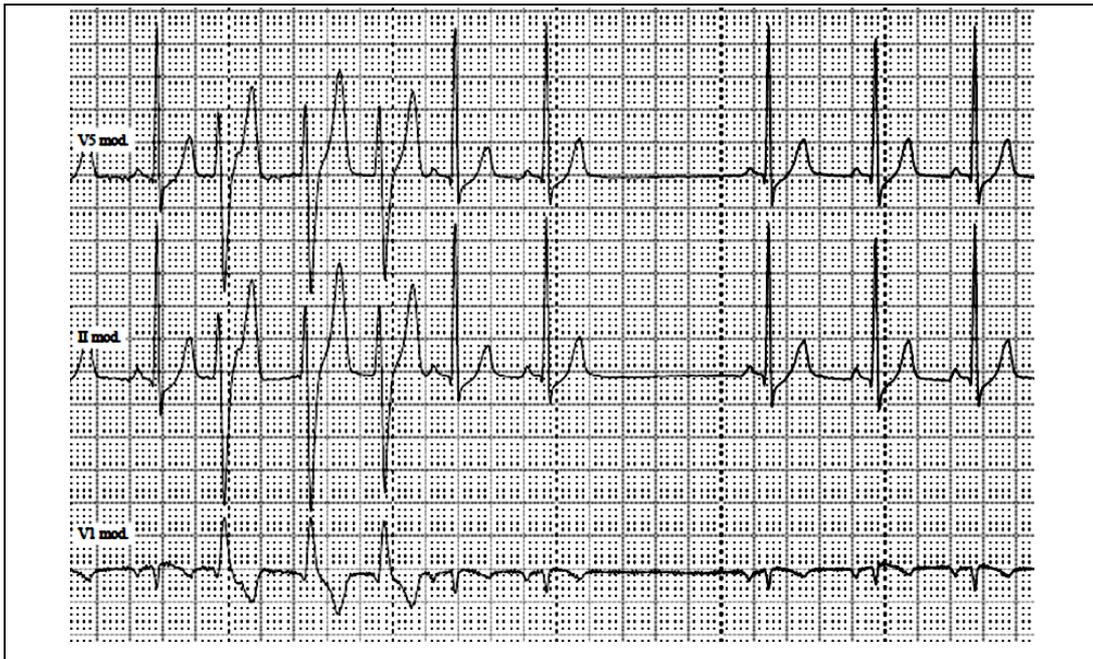
### **1.2.1. Ventrikuläre Extrasystolen**

Die VES sind im EKG durch einen zu früh auftretenden breiten und bizarren QRS-Komplex gekennzeichnet, der eine große, entgegengesetzt zum QRS-Komplex ausgerichtete T-Welle aufweist. Weiterhin ist keine P-Welle mit diesem Komplex assoziiert. Das typische morphologische Erscheinungsbild ist in Abbildung 2 zu erkennen. Da die VES zu früh erscheint, ist der Abstand zwischen dem letzten QRS-Komplex und der VES kürzer als der Abstand zwischen den letzten beiden normalen Sinusschlägen, was wiederum zu einer Unregelmäßigkeit im Rhythmus führt. VES haben ihren Ursprung ab distal des Hisschen Bündels bis ins ventrikuläre Myokard hineingehend. Daher kann die Depolarisationswelle der VES nur einen bestimmten oder gar keinen Abschnitt der normalen Reizleitung nutzen, was zu einer langsameren Depolarisation von Myokardzelle zu Myokardzelle führt. Aus der verlangsamten Depolarisation entstehen der breite QRS-Komplex und die bizarre T-Welle. Die VES kann aus dem rechten oder linken Ventrikel entspringen und dadurch eine Linksschenkelblock- oder eine Rechtsschenkelblockmorphologie aufweisen (MILLER et al., 1999a; GARCIA & MILLER, 2004).



**Abbildung 2:** Ausschnitt aus einem Elektrokardiogramm eines Dobermanns. Es liegen zwei ventrikuläre Extrasystolen vor; Papiergeschwindigkeit: 25 Millimeter pro Sekunde (25 mm/s).

Die VES können in verschiedenen Mustern auftreten. Bei einem ventrikulären „Bigeminus“ erscheinen über eine gewisse Periode immer abwechselnd eine VES und ein Normalschlag. Ein „Trigeminus“ liegt vor, wenn jeder dritte Schlag eine VES ist. Weiterhin können die VES in Zweier- oder Dreierpärchen auftreten und werden entsprechend „Couplets“ oder „Triplets“ genannt. In Abbildung 3 ist ein solches Triplet dargestellt. Fällt eine VES mit einem Sinusschlag zusammen, entsteht ein atypischer, kleiner, eher schmaler und bizarrer Komplex, welcher als „Fusionsschlag“ bezeichnet wird. Die VES können mit unterschiedlichen Frequenzen auftreten. Bei sehr schnellen Frequenzen kann es zu einem „R- auf T-Phänomen“ kommen, bei dem die VES in die T-Welle des vorhergehenden Normalschlages fällt. Dieses Phänomen kann zu Kammerflimmern und damit zu einer lebensbedrohlichen Situation führen (KITTLESON, 1998c; MILLER et al., 1999a; GARCIA & MILLER, 2004; SANCHEZ MUNOZ et al., 2010).



**Abbildung 3:** Ausschnitt aus einem Holter-Elektrokardiogramm eines Dobermanns. Auf der linken Hälfte des Ausschnitts ist ein ventrikuläres Triplet zu sehen (25 mm/s).

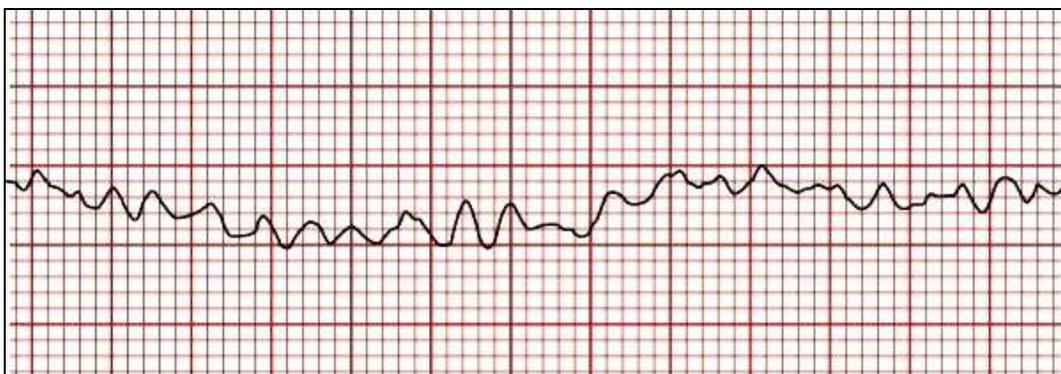
### 1.2.2. Ventrikuläre Tachykardie

Folgen mehr als drei VES aufeinander, liegt eine ventrikuläre Tachykardie (VT), auch Salve genannt, vor. Die VT kann eine unterschiedliche Morphologie, Frequenz, Regelmäßigkeit und Länge haben. Hinsichtlich der Notwendigkeit einer Therapie ist die Frequenz ein ausschlaggebender Faktor. Generell gilt, je niedriger die Geschwindigkeit, desto benigner, je höher die Geschwindigkeit, desto maligner ist die VT. Es liegen keine einheitlichen Werte vor, ab welcher Frequenz man von einer Tachykardie sprechen kann, jedoch sollte man beim Hund bei einer Frequenz von über 180 Schlägen pro Minute (180/min) von einer VT ausgehen. Unter diesem Wert liegt ein beschleunigter idioventrikulärer Rhythmus vor (KITTLESON, 1998c). Letzterer tritt häufig ohne zugrunde liegende Herzkrankheit bei Hunden mit einer schweren systemischen Krankheit wie einer Magendrehung auf und hat generell eine bessere Prognose als eine VT (MUIR, 1982a; KITTLESON, 1998c). Die Morphologie einer VT kann uniform oder multiform sein. Eine uniforme VT weist gleich aussehende QRS-Komplexe auf und deutet auf einen singulären ektopischen Focus hin. Bei einer multiformen VT liegen mehrere ektopische Bereiche vor, daher haben die Komplexe auch ein unterschiedliches Aussehen. VT können über lange oder kurze Perioden auftreten.

Erscheint auf dem EKG eine VT, die länger als 30 Sekunden andauert, bezeichnet man dies als eine anhaltende VT, dauert sie weniger als 30 Sekunden als eine nichtanhaltende VT (KITTLESON, 1998c; MILLER et al., 1999a; GARCIA & MILLER, 2004).

### 1.2.3. Kammerflattern und Kammerflimmern

Bei diesen Rhythmusstörungen handelt es sich um schwerwiegende ventrikuläre Arrhythmien, die zu lebensbedrohlichen Zuständen führen können. Als Kammerflattern wird eine VT bezeichnet, die eine so hohe Frequenz aufweist, dass eine Unterscheidung zwischen den QRS-Komplexen und den T-Wellen nicht mehr möglich ist. Kammerflattern geht häufig in Kammerflimmern über. Bei Kammerflimmern liegt eine unruhige Baseline mit variierenden Konturen und Amplituden vor, wie es in Abbildung 4 dargestellt wird. Es können keine deutlichen P-QRS-T-Komplexe mehr ausgemacht werden. Dieser Rhythmus führt ohne sofortiges Einschreiten (elektrische Defibrillation) zu einer Kammerasystolie und damit zum Herztod (RUSH & WINGFIELD, 1992). Kammerflimmern tritt meistens als Folge einer sehr schwerwiegenden systemischen oder kardialen Krankheit auf, kann jedoch auch während unterschiedlichster Behandlungen auftreten, beispielsweise während der Einleitung der Narkose, während einer Operation am Herzen oder bei Entnahme einer endomyokardialen Biopsie (KITTLESON, 1998c; MILLER et al., 1999a; GARCIA & MILLER, 2004).



**Abbildung 4:** Kammerflimmern bei einem Hund (25 mm/s) (CÔTÉ, 2010) .

### **1.3. Ursachen für Arrhythmien**

Es gibt vielfältige Ursachen für die Entstehung von Arrhythmien. Vor allem kommen sie in Zusammenhang mit strukturell veränderten Herzen oder bei akutem Myokardschaden vor. Viele myokardiale Läsionen, die meist in Zusammenhang mit einer Ischämie, einer Dehnung, einem Infarkt, einer Kardiomyopathie oder einem kongestiven Herzversagen auftreten, können das Aktionspotential verändern und somit zu ektopischen Impulsen, Tachykardien oder sogar Kammerflimmern führen (DANGMAN, 1999). Jedoch treten ventrikuläre Arrhythmien auch bei herzgesunden, klinisch unauffälligen Patienten auf (KENNEDY & UNDERHILL, 1976; KNOEBEL et al., 1993; ULLOA et al., 1995; HANAS et al., 2009). Primäre extrakardiale Krankheiten, die einen Einfluss auf das Myokard haben, können ebenfalls Rhythmusstörungen auslösen (RUSSELL & RUSH, 1995). Auch das vegetative Nervensystem spielt in der Pathogenese von Arrhythmien eine Rolle (PELLERIN et al., 2001; CHEN et al., 2007).

#### **1.3.1. Kardiale Ursachen**

Sowohl erworbene als auch angeborene Herzkrankheiten können die Ursache für eine Arrhythmie sein. Unter den angeborenen Krankheiten fällt die moderate bis schwere Subaortenstenose als Ursache für ventrikuläre Arrhythmien besonders ins Gewicht (LEHMKUHL & BONAGURA, 1995). Zu den erworbenen Krankheiten, die ventrikuläre Rhythmusstörungen verursachen, zählen die DCM, die arrhythmogene rechtsventrikuläre Kardiomyopathie (ARVC), die hypertrophe Kardiomyopathie (HCM) und alle Krankheiten, die mit chronischen oder akuten Myokardschäden einhergehen (GOODWIN et al., 1992; CALVERT, 1995; MCCAULEY & WEHRENS, 2009). Bei der HCM geht man derzeit von einer gesteigerten Expression von Ionen-Kanälen, einer veränderten Calcium-Homöostase und einer Entstehung von Reentry-Mechanismen als Ursache für die Arrhythmieentwicklung aus. Der ARVC liegen ähnliche Pathomechanismen zugrunde, so werden hier ebenfalls Veränderungen der Calciumzirkulation und die Entstehung von Reentry-Mechanismen beschrieben. Die Ätiologie, die hinter der Arrhythmogenese bei der DCM steckt, ist größtenteils noch unklar. Jedoch vermutet man eine Beeinflussung des Calciumstroms durch die Dehnung des Myokards, was wiederum die Entstehung von Nachdepolarisationen begünstigt

(WOLF & BERUL, 2008; MCCAULEY & WEHRENS, 2009). Vor allem bei der DCM des Dobermanns und der ARVC des Boxers treten ventrikuläre Rhythmusstörungen gehäuft auf (HARPSTER, 1991; CALVERT et al., 1997a; DUKES-MCEWAN et al., 2003; BASSO et al., 2004).

### **1.3.2. Extrakardiale Ursachen**

Neben den Arrhythmien in Zusammenhang mit Herzkrankheiten gibt es auch Rhythmusstörungen, die unabhängig von einer Kardiomyopathie auftreten. Das Herz wird vom vegetativen Nervensystem innerviert, welches den Herzrhythmus steuert. Der Schrittmacher des Herzens, der Sinusknoten, wird demnach durch Katecholamine und den Vagustonus beeinflusst (KITTLESON, 1998a; LEREBOURS, 2007). Besteht eine systemische Krankheit, tritt oft als Folge von Fieber, Hypovolämie, Hypotension oder Schock eine Aktivierung des sympathischen Nervensystems auf. Dies soll zur Aufrechterhaltung des Blutdrucks und des Herzauswurfes beitragen. Dieser Mechanismus kann jedoch auch zu ventrikulären Arrhythmien oder sogar zu lebensbedrohlichen Tachyarrhythmien führen. Dabei können die Katecholamine die Entstehung der Arrhythmie verstärken oder aber auch direkt arrhythmogen über zelluläre Mechanismen wirken (RUSSELL & RUSH, 1995; MOISE, 1998).

Verschiedene Störungen im Elektrolyt-Haushalt, wie eine Hybernatriämie, Hypokaliämie oder Hypomagnesiämie, können ebenfalls zu lebensbedrohlichen Arrhythmien in einem strukturell unauffälligen Herzen führen. Eine Hypokaliämie aufgrund von Vomitus, Diarrhoe oder Hyperadrenokortizismus kann zu einer gesteigerten Erregbarkeit und Automatie führen. Eine Hypomagnesiämie trägt durch Störung der Natrium-Kalium-Pumpe zur Arrhythmieentstehung bei (CHADDA et al., 1973; NORDREHAUG & VON DER LIPPE, 1983; SOLOMON, 1984; KEREN & TZIVONI, 1990; PODRID, 1990; RUSSELL & RUSH, 1995; ZIPES et al., 2006). Weitere mögliche Auslöser für Arrhythmien sind eine Anämie, Hypoxie oder Störungen im Säure-Basen-Haushalt (KEYES & RUSH, 1993; MARINO et al., 1994; RUSSELL & RUSH, 1995). Krankheiten verschiedener Organsysteme können ebenfalls zu ventrikulären Arrhythmien führen. Schwer traumatisierte Hunde, vor allem Hunde mit Thoraxtrauma, neurologischen Verletzungen und Schock, eventuell

verbunden mit großflächigen Gewebeerletzungen, entwickeln häufig Arrhythmien. Dabei können die VES in einem Zeitraum von 1 – 48 Stunden nach einem stattgefundenen Trauma auftreten (MACINTIRE & SNIDER, 1984; SNYDER et al., 2001). Weiterhin wird eine hohe Arrhythmieinzidenz bei Hunden mit Milztorsion oder Veränderungen des Milzgewebes durch einen Milztumor beschrieben (KEYES & RUSH, 1993; MARINO et al., 1994; NEATH et al., 1997). Das Auftreten von VES und VT wird beim Hund oft auch in Zusammenhang mit einer Magendrehung beobachtet (MUIR, 1982b, 1982a; ATKINS, 1991). Hinzu kommen endokrine und metabolische Störungen, wie beispielsweise Funktionsstörungen der Schilddrüse, Nebenschilddrüse oder der Nebenniere, die gelegentlich Rhythmusstörungen auslösen können (PETERSON et al., 1982; BOUAYAD et al., 1987; ATKINS, 1991; KIENLE RD, 1998; ATKINS, 1999). In der Literatur der Humanmedizin sind weiterhin neben Schwangerschaft und Diabetes, der Konsum von Alkohol und Nikotin als Auslöser für Arrhythmien beschrieben (BRODSKY et al., 1992; CUPPLES et al., 1992; PETERS et al., 1995; ENGSTROM et al., 1999; SPIES et al., 2001). Ventrikuläre Arrhythmien treten häufig auch in Zusammenhang mit einer Anästhesie auf. Als Ursachen hierfür werden autonome Imbalancen, Anästhetika, Störungen des Elektrolyt- und Säurebasenhaushalt und Veränderungen des Blutdrucks, der Körpertemperatur und der Sauerstoffzufuhr beschrieben (ATLEE, 1997; DUERR et al., 2007).

Ventrikuläre Arrhythmien werden sowohl in der Humanmedizin als auch in der Veterinärmedizin bei klinisch gesunden Patienten beschrieben (KENNEDY & UNDERHILL, 1976; KOSTIS et al., 1981; HALL et al., 1991; ULLOA et al., 1995; MEURS et al., 2001b; HANAS et al., 2009). Neben zahlreichen, vereinzelt VES können auch viele multifforme und komplexe ventrikuläre Arrhythmien, wie Bigemini, Trigemini oder ventrikuläre Couplets auftreten. Oft haben die VES bei den Patienten ohne Herzkrankheit einen rechtsventrikulären Ursprung (MANNING et al., 1968; KENNEDY & UNDERHILL, 1976; KENNEDY et al., 1985). Generell erhöht sich sowohl die Prävalenz und Anzahl der vorkommenden VES, wie auch deren Komplexität mit zunehmendem Alter (HINKLE et al., 1974; RAFTERY & CASHMAN, 1976; KOSTIS et al., 1981). Dies wird auch in Studien bei herzgesunden Hunden und Katzen beschrieben (HALL et al., 1991; MOISE & DEFRANCESCO, 1995; HANAS et al., 2009).

## **1.4. Elektrokardiographie**

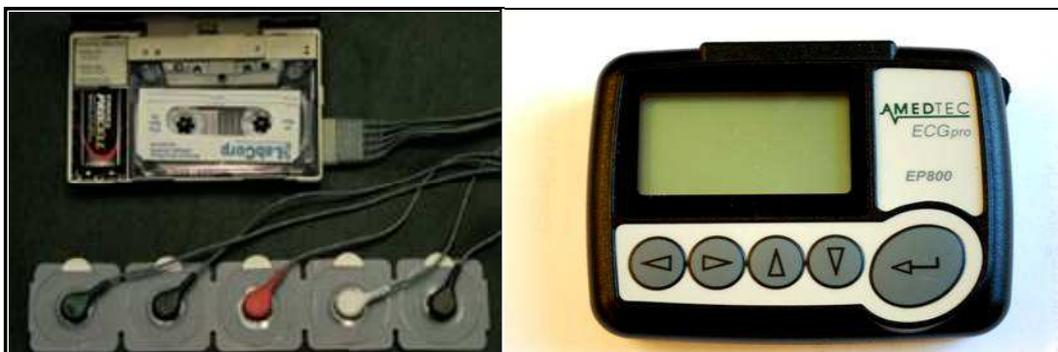
Anfang 1900 führte Willem Einthoven erstmalig ein EKG in der kardialen Diagnostik beim Menschen ein. Im Verlauf der technischen Weiterentwicklung kamen zu den drei Extremitätenableitungen I, II und III nach Einthoven die drei Ableitungen aVR, aVL und aVF nach Goldberger und die Brustwandableitungen V1 bis V6 nach Wilson dazu. Damit war es möglich, die elektrische Herzaktivität und die elektrischen Potentiale aufzuzeichnen und zu analysieren (FYE, 1994). In der Tiermedizin findet das Kurzzeit-EKG (auch Ruhe-EKG genannt) und das 24-Stunden-EKG (auch Holter-EKG genannt) am häufigsten Anwendung. Neben diesen stehen vor allem in der Humanmedizin noch viele verschiedene EKG-Techniken zur Verfügung, wie das Belastungs-EKG, Telemetrie, Fetale-EKG und Intrakardiale-EKG (TILLEY, 1989).

### **1.4.1. Kurzzeit-Elektrokardiogramm**

Das Kurzzeit-EKG stellt die Basisuntersuchung in der Elektrokardiographie dar. Es spielt vor allem bei der Beurteilung der Morphologie der Komplexe eine entscheidende Rolle. Veränderungen in der Form der P- oder T-Welle und des QRS-Komplexes sowie deren Intervalle zueinander können Hinweise auf verschiedene pathologische Vorgänge im Herzen liefern. So geben sie Auskunft über die Herzlage, die Herzfrequenz, den Rhythmus und die elektrische Aktivität der Herzkammern und deren Vorhöfe. Dies ermöglicht die Erkennung von Herzrhythmusstörungen sowie Störungen der Erregungsleitung, -ausbreitung und -rückbildung. Weiterhin kann das EKG auch Hinweise für eine vorliegende metabolische oder systemische Störung liefern. So können bei manchen Endokrinopathien elektrokardiographische Veränderungen auftreten. Jedoch können bei einem Kurzzeit-EKG nur kurze Perioden des Herzrhythmus erfasst werden, sodass intermittierend auftretende Herzrhythmusstörungen eventuell nicht entdeckt werden. In der Arrhythmiediagnostik wird daher meist das Kurzzeit-EKG durch ein Holter-EKG ergänzt. (TILLEY, 1989; MILLER et al., 1999a).

### 1.4.2. Holter-Elektrokardiogramm

Da ein Kurzzeit-EKG in der Diagnostik von Arrhythmien wegen der nur relativ kurzen Aufzeichnung auf einige Limitationen stößt, wurde das Holter-EKG entwickelt. Norman J. Holter erfand das nach ihm benannte Holter-EKG, welches eine kontinuierliche Aufnahme über einen längeren Zeitraum von 24 Stunden ermöglichte (HOLTER, 1961). Das erste entwickelte System bestand aus einem zwei Kilogramm (kg) schweren Kassettenrekorder mit Magnetband. Mittlerweile gibt es jedoch digitale Geräte, die so klein und leicht sind, dass man sie während der gesamten Aufnahme am Körper tragen kann. In Abbildung 5 werden zwei verschiedene Holter-Geräte dargestellt. Das Holter-EKG ermöglicht eine uneingeschränkte Elektrokardiographie während Ruhe- und Aktivitätsphasen und gestattet es dem Patienten, sich in seiner gewohnten Umgebung aufzuhalten. So können unnatürliche Einflüsse, wie sie während des Aufenthalts in der Klinik oft bestehen, vermindert werden. Hinzu kommt, dass durch die längere Aufnahmezeit die Sensitivität der Elektrokardiographie gesteigert werden kann (KENNEDY, 1992; RAEKALLIO, 1992; MOISE & DEFRANCESCO, 1995; CRAWFORD et al., 1999; HANAS et al., 2009).



**Abbildung 5:** Darstellung von zwei verschiedenen Holter-Geräten. Das linke Bild zeigt ein Modell mit Kassettenrekorder (PETRIE, 2005), das rechte Bild zeigt einen modernen digitalen Rekorder mit Chipkarte.

Beim Holter-EKG steht eine Vielzahl von Herzzyklen in zwei oder drei Ableitungen zu Verfügung. Rekorder mit drei Ableitungen werden allerdings bevorzugt, da es aufgrund von technischen Problemen oder Bewegungsartefakten theoretisch zum Ausfall eines Kanals kommen kann. Stehen daher mehrere Kanäle für die Auswertung zur Verfügung, erhöht dies die Chance auf eine gute

Aufnahmequalität und dadurch auf eine genaue Interpretation der elektrokardiographischen Aufzeichnung. Weiterhin ist eine vernünftige Applikation der Elektroden, eine gute Verknüpfung der Elektroden mit dem Rekorder und eine sichere Befestigung des Rekorders am Tier für die Aufnahmequalität entscheidend (MOISE & DEFRANCESCO, 1995; PETRIE, 2005). Abbildung 6 zeigt einen Ausschnitt aus einer Holter-Aufzeichnung mit drei Ableitungen.



**Abbildung 6:** Ausschnitt aus einer Holter-Aufzeichnung. Es stehen drei Ableitungen (V5, II und V1) für die Auswertung zur Verfügung (25 mm/s).

Generell gibt es diskontinuierliche und kontinuierliche Systeme. Die diskontinuierlich aufzeichnenden Geräte können wiederum in zwei verschiedene Systeme unterteilt werden: in diejenigen, welche arrhythmische Sequenzen selbst erkennen und nur diese Bereiche abspeichern, und diejenigen, bei denen der Patient selbst den Zeitpunkt der Abspeicherung von Sequenzen bestimmt (MORGANROTH, 1985; CRAWFORD et al., 1999). Die meisten Rekorder besitzen heutzutage eine Uhr, die während der gesamten Aufzeichnung mitläuft und so eine zeitliche Zuordnung von Ereignissen im EKG erlaubt. Weiterhin ermöglicht ein vom Patientenbesitzer geführtes 24-Stunden-Protokoll, in dem alle auffälligen Vorkommnisse wie Schwächeperioden oder Synkopen und deren Zeitpunkt und -dauer notiert werden, eine präzise Aussage über die Korrelation von Symptomen mit Rhythmusstörungen und erleichtert somit die

Diagnosestellung (PETRIE, 2005). Bei den modernen digitalen Rekorden werden die Daten auf Chipkarten gespeichert, welche anschließend auf einen Computer übertragen und mit dem entsprechenden Programm analysiert werden. Um eine möglichst genaue Computeranalyse zu erreichen, muss das Computer-Software-Programm vorher entsprechend konfiguriert werden, sodass es später zwischen normalen und abnormalen konfigurierten QRS-Komplexen unterscheiden kann (PETRIE, 2005).

#### **1.4.2.1. Anwendungsbereiche des Holter-Elektrokardiogramms**

In der Humanmedizin gehört das Holter-EKG neben dem Kurzzeit-EKG zu einem mittlerweile etablierten, nichtinvasiven kardiologischen Untersuchungsverfahren. Die Hauptindikationen stellen die Quantifizierung von Arrhythmien, die Abklärung von Symptomen wie Palpationen, Schwindel oder Synkopen, welche möglicherweise mit einer Arrhythmie assoziiert sind, und die Evaluierung von Herzfrequenz- und Rhythmusstörungen in Relation zur Tageszeit und Aktivität im Alltag dar (BRANDES & BETHGE, 2008). Weiterhin ist das Holter-EKG essentiell bei der Aufdeckung von transienten symptomatischen und asymptomatischen Arrhythmien und hat einen wichtigen Nutzen für die Überprüfung der Effektivität einer antiarrhythmischen Therapie (BLEIFER et al., 1974; MASON, 1993a). Auch für die Kontrolle der Funktion eines implantierten Herzschrittmachers kann es nützliche Zusatzinformationen liefern, vor allem bei der Abklärung wiederkehrender Symptome (BRANDES & BETHGE, 2008).

In der Tiermedizin hat diese nichtinvasive Methode in den letzten Jahren ebenfalls vermehrt Anwendung gefunden. Neben dem Einsatz beim Hund gibt es auch Studien über die Anwendung des Holter-EKGs bei Katzen, Affen und Pferden. Die Indikation gleicht weitgehend derjenigen der Humanmedizin (RAEKALLIO, 1992; ULLOA et al., 1995; MILLER et al., 1999b; PETRIE, 2005; HANAS et al., 2009). So dient es auch hier der Abklärung von Arrhythmien und damit assoziierten Symptomen. Selbst wenn eine synkopale Periode während der 24 Stunden nicht auftritt, kann das Holter-EKG wichtige Hinweise zur Ursache für die Synkope, wie Brady- oder Tachyarrhythmien liefern (PETRIE, 2005). Bei Patienten mit potentiell ischämischer Herzkrankheit, wie der Subaortenstenose oder der HCM, kann es ebenfalls von Nutzen sein, da diese Herzkrankheiten auch

Arrhythmien aufweisen können. Das Holter-EKG ermöglicht jedoch nicht nur bei Patienten mit bereits diagnostizierter Kardiomyopathie eine bessere Beurteilung des Herzrhythmus', sondern es dient auch der Diagnose von subklinischen, okkulten Krankheiten, wie der DCM beim Dobermann oder der ARVC beim Boxer (MOISE & DEFRANCESCO, 1995). Ein Holter-EKG deckt weit mehr Arrhythmien auf als ein Kurzzeit-EKG. In Studien, bei denen an verschiedenen Hunderassen ein Holter-EKG angewendet wurde, konnte gezeigt werden, dass ein Holter-EKG eine höhere Sensitivität bei der Identifikation von Arrhythmien hat als ein Kurzzeit-EKG (MARINO et al., 1994; MOISE et al., 1997; MILLER et al., 1999b). Weiterhin können vorhandene Arrhythmien sowohl quantitativ als auch nach ihrem Schweregrad beurteilt werden. Dies ist vor allem bei Patienten mit Kardiomyopathien, speziell bei Boxern und Dobermännern, ein wichtiger Punkt und stellt eine Entscheidungshilfe bei der Therapie dar (CALVERT & MEURS, 2009; MEURS & SPIER, 2009). Wird ein Tier antiarrhythmisch therapiert, kann durch eine Holteruntersuchung die Effektivität dieser Therapie überprüft und so besser angepasst werden (CALVERT et al., 1996b; MEURS et al., 2002). Die Überprüfung eines Herzschrittmachers durch ein Holter-EKG findet in der Tiermedizin nicht häufig Anwendung, stellt jedoch eine mögliche Indikation dar (MOISE & DEFRANCESCO, 1995). Auch wissenschaftlich gesehen ist das Holter-EKG von großer Bedeutung, da es eine Erfassung physiologischer Herzfrequenzraten in Ruhe- und Belastungsphasen ermöglicht. Im Hinblick auf Medikamentenstudien können ebenso mögliche proarrhythmogene Eigenschaften aufgedeckt werden (ULLOA et al., 1995).

Ventrikuläre Rhythmusstörungen treten nicht bei allen an DCM erkrankten Hunden auf und sind nur bei bestimmten Rassen neben den echokardiographischen Veränderungen charakteristisch für eine DCM. Aus diesem Grund ist die Holter-Elektrokardiographie hinsichtlich der Diagnostik der DCM bei den meisten Hunderassen weder sensitiv noch spezifisch genug. Bei bestimmten Rassen jedoch, zu denen der Dobermann gehört, hat sie einen sehr großen Nutzen. Da in der DCM beim Dobermann dem Auftreten echokardiographischer Auffälligkeiten meist einige Monate bis Jahre ventrikuläre Arrhythmien vorausgehen, zählt die Holter-Elektrokardiographie in der Diagnostik der DCM neben der Echokardiographie zum Goldstandard. Zwar können im fortgeschrittenen Krankheitsstadium bereits im Kurzzeit-EKG

ventrikuläre Arrhythmien beobachtet werden, jedoch können im frühen Krankheitsstadium intermittierende Rhythmusstörungen unentdeckt bleiben. Weiterhin kann von der Anzahl der VES im Kurzzeit-EKG nicht auf die Anzahl der VES in 24 Stunden geschlossen werden (CALVERT, 1995; CALVERT et al., 1997b; CALVERT et al., 2000b; MEURS et al., 2001a; DUKES-MCEWAN et al., 2003; WESS et al., 2010d).

#### **1.4.2.2. Limitationen der Holter-Elektrokardiographie**

Die meisten Computeralgorithmen, die bei der Auswertung der Holter-EKG-Aufzeichnung eingesetzt werden, basieren auf Daten vom Menschen. Dies kann zu fehlerhaften Analysen führen. Die am häufigsten auftretende Fehlinterpretation ist die Verwechslung der physiologischen respiratorischen Sinusarrhythmie beim Hund mit einer supraventrikulären Extrasystolie. Zwar tritt die Sinusarrhythmie beim Menschen ebenfalls auf, jedoch sind die Variationen der R-R-Intervalle nicht so groß wie beim Hund. Eine weitere auftretende Fehlinterpretation ist die Verwechslung einer abnorm hohen T-Welle mit der R-Zacke eines QRS-Komplexes. Fehler in der Analyse treten gehäuft bei schnellen, komplexen Arrhythmien und supraventrikulären Ereignissen auf. Hinzu kommen technische Probleme bei der Aufnahme, die als Fehler beim Analyse-Prozess wahrgenommen werden und daher ungültige Daten hervorbringen können (KRUMPL et al., 1989; MOISE & DEFRANCESCO, 1995; ULLOA et al., 1995; PETRIE, 2005). Die automatische Holter-Analyse ist demnach nur in Zusammenhang mit einer zusätzlichen manuellen Überprüfung einsetzbar (MILLER et al., 1999b; BRANDES & BETHGE, 2008).

Weiterhin ist zu erwähnen, dass eine gewisse Varianz in der Anzahl der ventrikulären Rhythmusstörungen auftreten kann (RAEDER et al., 1988). Dabei nimmt der Grad der Variabilität mit steigender Anzahl der VES ab. MORGANROTH und Mitarbeiter (1978) beschreiben zudem einen Anstieg der Variabilität mit zunehmender Verringerung der Abstände zwischen den einzelnen Holteruntersuchungen. Es liegt damit eine höhere Variabilität bei einer Betrachtung innerhalb von Stunden als innerhalb von Tagen vor (MORGANROTH et al., 1978). Andere Studien zeigen jedoch eine ansteigende Varianz, je länger die Abstände zwischen den Untersuchungen sind (TOIVONEN,

1987; SPIER & MEURS, 2004). SPIER und MEURS beschreiben 2004 zudem eine geringere Varianz im Schweregrad der Arrhythmie als in der Häufigkeit der VES.

Diese Variabilität in der Häufigkeit der VES muss auch bei der Überprüfung des Therapieeffektes beachtet werden. So ist eine gewisse prozentuale Reduktion erforderlich, um von einer Reduktion aufgrund einer effektiven Therapie und nicht aufgrund der Variabilität in der Holteruntersuchung ausgehen zu können. In Studien der Humanmedizin wird daher eine Mindest-Reduktion der ventrikulären Rhythmusstörungen von 65 – 90 % angestrebt. Diese wird jeweils angepasst an den Schweregrad der VES und an die Häufigkeit der Kontrollen, sowie den zeitlichen Abstand zwischen den Untersuchungen. So liegt die gewünschte Mindest-Reduktion bei Couplets und VT höher als bei vereinzelt VES und steigt mit kürzeren Abständen zwischen den Untersuchungen (MORGANROTH et al., 1978; RAEDER et al., 1988). Eine Studie aus der Tiermedizin ergab, dass, bei Boxern mit mehr als 500 VES/24 Stunden eine Veränderung in der Anzahl der VES um weniger als 80 % noch im Rahmen einer spontanen Variabilität liegt, was wiederum auf einen wirklichen Therapieeffekt erst ab über 80 % schließen lässt (SPIER & MEURS, 2004). Jedoch scheint es auch rassespezifische Unterschiede zu geben, da in einer Studie zur Behandlung der ventrikulären Arrhythmien beim Deutschen Schäferhund die spontane Variabilität der VES mit 61 % deutlich niedriger lag (GELZER et al., 2010).

### **1.5. Notwendigkeit einer Therapie**

VES stellen ineffiziente Herzschläge dar, da sie mit einem verminderten Schlagvolumen einhergehen. Solange diese nur selten auftreten, verursachen sie meist lediglich minimale hämodynamische Störungen (KNIGHT, 2000). Erhöht sich jedoch die Häufigkeit und die Geschwindigkeit mit der sie auftreten, kann es zu Störungen der Hämodynamik kommen, welche sich in Symptomen wie Schwäche, Leistungsintoleranz und Synkopen äußern kann (KAPOOR et al., 1989; RUSH, 1999). Weiterhin wird eine ventrikuläre Arrhythmie dann als gefährlich angesehen, wenn angenommen werden kann, dass die vorliegenden Rhythmusstörungen in elektrisch instabile und lebensbedrohliche Arrhythmien übergehen können (RUSSELL & RUSH, 1995; MOISE, 1999). Hierfür wählt

man oft eine Unterscheidung in maligne und benigne ventrikuläre Arrhythmien. Zu den benignen Arrhythmien zählen die nur vereinzelt vorkommenden VES mit einer niedrigen Geschwindigkeit. Diese verursachen in der Regel keine Symptome. In der Humanmedizin scheinen sie bei herzgesunden Patienten keinen Einfluss auf die Mortalitätsrate zu haben und bedürfen daher meist keiner Therapie (BIGGER, 1983). Auch in der Veterinärmedizin stellen vereinzelte VES meist transiente und benigne Ereignisse dar, die keine klinischen Symptome verursachen und in der Regel nicht therapiebedürftig sind. Hierbei treten vor allem die ventrikulären Arrhythmien in Vordergrund, welche durch systemische Krankheiten verursacht werden. Meist kommt es unter erfolgreicher Behandlung der Primärerkrankung – oft auch ohne antiarrhythmische Therapie – nach ein paar Tagen zu einer spontanen Konversion in einen Sinusrhythmus (KNIGHT, 2000). Unter die malignen Arrhythmien fallen polymorphe VES und VES mit sehr schnellen Geschwindigkeiten oder mit R- auf T-Phänomen. Schnelle, monomorphe oder polymorphe VT gehen eher in Kammerflimmern über als langsame und monomorphe VT. Daher sollten Arrhythmien, die den Anschein erwecken, elektrisch instabil zu sein, und bei denen die Gefahr besteht, dass sie in schwerwiegendere Formen übergehen, medikamentös therapiert werden (MUIR, 1991; MOISE, 1999).

Ob eine Arrhythmie behandlungsbedürftig ist, muss individuell entschieden werden. Generell sollten ventrikuläre Arrhythmien jedoch behandelt werden, wenn sie klinische Symptome oder Tachykardie-induzierte Kardiomyopathien verursachen und wenn das Risiko für einen Sekudentod besteht (MOISE et al., 2009). Im Hinblick auf assoziierte klinische Symptome ist eine Holter-Analyse mit einem beiliegenden 24-Stunden-Protokoll nötig. In diesem werden alle auftretenden Symptome mit genauem Zeitpunkt beschrieben. Dies kann wichtige Hinweise auf eine mögliche Korrelation der Symptome mit einer Arrhythmie liefern. Die Einschätzung eines erhöhten Risikos für einen Sekudentod gestaltet sich oft schwierig und es liegen keine einheitlichen Kriterien vor (MOISE & DEFRANCESCO, 1995; HUIKURI et al., 2003). Meist werden VT als Auslöser für Kammerflimmern beschrieben, das schließlich zum Sekudentod führt (MOISE, 1999; CALVERT et al., 2000a). In Studien aus der Humanmedizin stellen anhaltende VT ebenfalls das größte Risiko für einen Sekudentod dar; dabei spielen das Ausmaß der zugrunde liegenden Krankheit und die

linksventrikuläre Dysfunktion ebenfalls eine entscheidende Rolle (RUBERMAN et al., 1981; BIGGER et al., 1984; BUXTON et al., 1984; KOLETTIS et al., 1997; HUIKURI et al., 2003). Jedoch können polymorphe ventrikuläre Tachyarrhythmien auch bei Patienten mit strukturell unauffälligen Herzen ein Risiko darstellen (ZIPES et al., 2006). In der Tiermedizin gilt allgemein die Regel: Ist das Herz bereits echokardiographisch verändert, besteht ein mittleres bis hohes Risiko für einen Sekudentod. Im Gegensatz dazu haben Arrhythmien bei herzgesunden Patienten ein niedriges bis mittleres Mortalitätsrisiko – auch wenn sie klinische Symptome verursachen (RUSSELL & RUSH, 1995; FRANCIS, 2004).

Grundsätzlich basiert die Therapie auf der Annahme, dass sie das Mortalitätsrisiko senkt, die Häufigkeit gefährlicher Arrhythmien verringert und die damit verbundenen klinischen Symptome verbessert oder beseitigt (MOISE, 1999). Derzeit gibt es jedoch keinen eindeutigen Beweis, dass eine antiarrhythmische Therapie das Auftreten eines Sekudentodes bei Hund und Katze verhindern kann (KNIGHT, 2000). Zudem muss bei der Therapie beachtet werden, dass jedes antiarrhythmische Medikament auch Nebenwirkungen verursachen und potentiell proarrhythmisch wirken kann (MUIR, 1991; ZIPES et al., 2006).

## **2. Dilatative Kardiomyopathie beim Dobermann**

Die DCM tritt vor allem bei großen bis mittelgroßen Hunderassen auf und ist neben der erworbenen Mitralklappeninsuffizienz eine der häufigsten Herzkrankheiten bei Hunden. Neben Doggen, Irischen Wolfshunden, Portugiesischen Wasserhunden, Cocker Spaniel, Neufundländern und Boxern gehört der Dobermann zu den Rassen, die davon am stärksten betroffen sind (TIDHOLM & JONSSON, 1997; TIDHOLM et al., 2001; MARTIN et al., 2009).

### **2.1. Allgemeines zur Ätiologie und zum Verlauf der Erkrankung**

Die DCM beim Dobermann ist eine weltweit vorkommende Kardiomyopathie. In verschiedenen Studienpopulationen in Nordamerika und Kanada wird eine Prävalenz von 45 % bis 63 % beschrieben (HAZLETT et al., 1983; O'GRADY &

HORNE, 1998; CALVERT & MEURS, 2000). WESS und Mitarbeiter (2010) weisen in Europa eine ähnliche kumulative Prävalenz von 58,2 % nach (WESS et al., 2010a). Die DCM beim Dobermann stellt eine familiäre Herzkrankheit mit einer autosomal dominanten Vererbung dar, jedoch ist die exakte genetische Ätiologie noch unklar (MEURS et al., 2001c; STABEJ et al., 2004; STABEJ et al., 2005; MEURS et al., 2007; MEURS et al., 2008). In vielen älteren Studien wird ein häufigeres Auftreten der DCM bei Rüden beschrieben (CALVERT et al., 1982; CALVERT & BROWN, 1986; CALVERT et al., 1997b; CALVERT et al., 2000b). Jedoch gibt es neuere Studien, die eine homogene Geschlechtsverteilung zeigen (MEURS et al., 2007; WESS et al., 2010a). Meist sind die älteren Dobermänner von der Krankheit betroffen. Es wird von einem durchschnittlichen Alter bei Dobermännern mit kongestivem Herzversagen von 6 – 7,6 Jahren berichtet (CALVERT et al., 1982; CALVERT, 1986; CALVERT et al., 1997b). Die okkulte Form der DCM beim Dobermann tritt jedoch schon ab einem Alter von *circa* 2 – 4 Jahren auf (O'GRADY, 2002; CALVERT & MEURS, 2009).

Bei der DCM handelt es sich um eine langsam fortschreitende, primäre myokardiale Krankheit, bei der es histopathologisch durch Infiltration der Myokardzellen mit Fett- und Kollagenzellen zur Degeneration des Herzmuskels kommt (CALVERT et al., 1982; CALVERT et al., 1997a; TIDHOLM & JONSSON, 2005). Dies führt zu einer systolischen Dysfunktion des linken Ventrikels. Zur Kompensation des daraus entstandenen niedrigen Herzauswurfes wird das Renin-Angiotensin-System angeregt, was wiederum zu einer Erhöhung des Blutvolumens führt. Im weiteren Verlauf entsteht durch die Volumenüberladung eine exzentrische Hypertrophie, welche sich in einer Dilatation des linken Ventrikels äußert (KITTLESON, 1998b).

Der Krankheitsverlauf der DCM beim Dobermann unterscheidet sich von dem Verlauf der DCM anderer Hunderassen durch die Unterteilung in drei Stadien. Das erste Stadium ist gekennzeichnet durch eine unauffällige echokardiographische und elektrokardiographische Untersuchung, in der die Hunde keine klinischen Anzeichen einer Herzkrankheit zeigen. Allerdings liegen in diesem Stadium bereits histopathologische Veränderungen vor. Im zweiten Stadium liegen bereits echokardiographische und/oder elektrokardiographische Veränderungen vor, jedoch zeigt der Dobermann noch keine klinischen Symptome. Diese Phase wird daher auch als „okkulte Phase“ bezeichnet, da der

Besitzer noch keine Symptome wahrnimmt, jedoch schon Hinweise für eine DCM vorliegen. Echokardiographisch zeichnet sich diese Phase durch eine Vergrößerung der linksventrikulären Diameter aus, elektrokardiographisch durch das Auftreten von ventrikulären Arrhythmien. Es können sowohl nur morphologische oder elektrokardiographische Veränderungen, als auch beides gleichzeitig vorliegen. Jedoch treten in diesem Stadium häufiger ventrikuläre Rhythmusstörungen auf. Erst im dritten Stadium der Krankheit zeigt der Patient klinische Symptome, wie Leistungsschwäche, Husten, Dyspnoe oder Synkopen (CALVERT et al., 1997a; TIDHOLM et al., 2001; O'GRADY & O'SULLIVAN, 2004).

Die Dobermänner, die mit klinischen Symptomen präsentiert werden, befinden sich meist im mittleren Alter. Sie zeigen häufig Symptome wie eine plötzliche Gewichtsabnahme, Husten, episodische Schwäche, Galopprrhythmus, ventrikuläre Arrhythmien und Linksherzversagen. Episodische Schwächen oder Synkopen, ohne das Vorliegen eines schweren Lungenödems, kommen häufiger in frühen Stadien der Krankheit vor und sind auf paroxysmale VT zurückzuführen. Selten treten mehrere synkopale Episoden auf, da die Hunde meist bereits mit der ersten Synkope versterben. Der Sekudentod ist oft das erste klinische Anzeichen einer DCM, mit dem die Hunde vorgestellt werden. Im okkultem Stadium der DCM versterben 25 – 30 % der Dobermänner am Sekudentod (CALVERT et al., 2000a; CALVERT et al., 2000b; CALVERT & MEURS, 2009). Die Überlebenszeit der Hunde mit kongestivem Herzversagen scheint bei der Rasse Dobermann kürzer zu sein als bei anderen Hunderassen, die von kongestivem Herzversagen betroffen sind (CALVERT et al., 1982). In einer Studie beschreiben CALVERT und Mitarbeiter (1997) eine durchschnittliche Überlebenszeit bei Dobermännern im klinischen Stadium von 9,7 Wochen, jeweils ungeachtet der medikamentösen Therapie. Dobermänner mit Vorhofflimmern und bilateralem Herzversagen zeigen signifikant kürzere Überlebenszeiten (CALVERT et al., 1997b). Jedoch wurde in letzterer Studie noch kein Pimobendan (Phosphodiesterase-III-Hemmer) eingesetzt. Eine neuere Studie, welche zusätzlich zu Furosemid, ACE-Hemmer und Digoxin Pimobendan als Therapie bei Dobermännern mit DCM im kongestiven Herzversagen einsetzte, konnte eine längere Überlebenszeit bei den Dobermännern unter Pimobendan-Therapie (Median: 329 Tage) als bei den Hunden aus der Placebokontrollgruppe (Median:

50 Tage) feststellen (FUENTES et al., 2002). In einer weiteren Studie wiesen die Dobermänner mit Herzversagen unter Pimobendan-Therapie ebenfalls signifikant längere Zeitintervalle bis zum Therapieversagen auf (Median: 130,5 Tage) als die Hunde aus der Placebokontrollgruppe (Median: 14 Tage) (O'GRADY et al., 2008).

## **2.2. Ventrikuläre Arrhythmien**

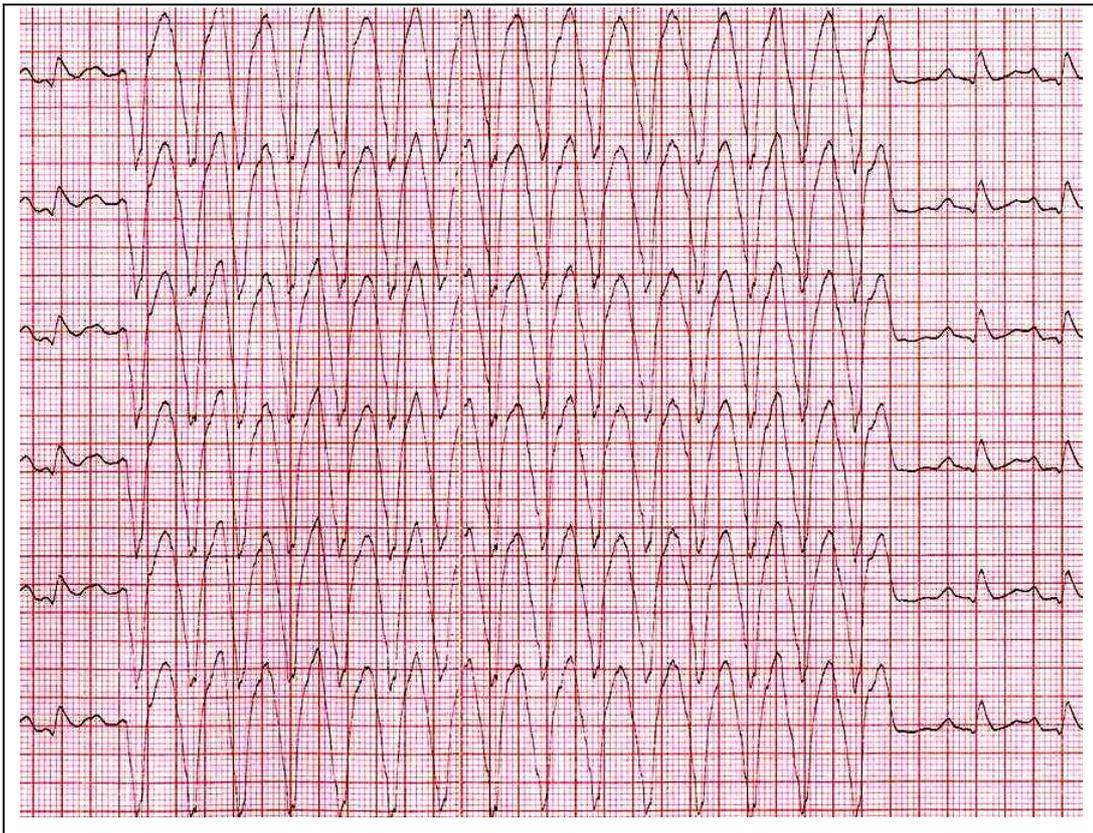
Neben gelegentlich auftretenden supraventrikulären Arrhythmien, wie supraventrikulären Extrasystolen oder Vorhofflimmern, sind ventrikuläre Arrhythmien das häufigste elektrokardiographische Erscheinungsbild der DCM beim Dobermann. Diese stellen sich als VES, ventrikuläre Couplets, Triplets, Bigemini, Trigemini oder Tachykardien dar, welche letztendlich zu Kammerflimmern führen können. Während das Vorhofflimmern meist erst im fortgeschrittenen Stadium auftritt, wenn bereits eine echokardiographische Vergrößerung der Vorhöfe vorliegt, treten die ventrikulären Arrhythmien bereits im frühen okkulten Stadium auf, häufig bevor echokardiographische Veränderungen zu erkennen sind (CALVERT et al., 1982; CALVERT, 1986; CALVERT et al., 1997a; CALVERT et al., 1997b; CALVERT et al., 2000b; CALVERT & BROWN, 2004).

Außer im frühen Stadium der DCM weisen die Dobermänner im Holter-EKG meist über hundert bis tausend oder sogar mehr VES auf (CALVERT, 1995; CALVERT et al., 2000b; CALVERT & MEURS, 2000). Weiterhin wird beschrieben, dass der Schweregrad der Arrhythmien parallel zum Fortschreiten der linksventrikulären Dysfunktion mit der Zeit zunimmt, was schließlich zu klinischen Symptomen aufgrund eines Linksherzversagens führt (CALVERT & BROWN, 1986; CALVERT et al., 1997a).

Bei den ventrikulären Rhythmusstörungen handelt es sich meist um unifokale VES, die charakteristischerweise ihren Ursprung im linken Ventrikel haben (CALVERT et al., 1982). VES sind oft die ersten Anzeichen im noch asymptomatischen Stadium, die auf eine okkulte DCM hinweisen, und treten anfangs noch eher selten auf. Zu dieser Zeit ist das Echokardiogramm meist noch unauffällig, jedoch können auch schon geringgradige Veränderungen vorliegen. Typischerweise innerhalb eines Jahres nach erstmaligem Auftreten von VES

werden die echokardiographischen Messwerte grenzwertig und innerhalb von zwei Jahren eindeutig abnormal (CALVERT & MEURS, 2009). WESS und Mitarbeiter (2010) beschreiben, dass weibliche Dobermänner häufig über einen längeren Zeitraum VES, ohne das gleichzeitige Vorliegen von echokardiographischen Veränderungen, aufweisen, wohingegen bei männlichen Tieren schon früher echokardiographische Veränderungen auftreten (WESS et al., 2010a). In einer früheren Studie treten jedoch mehr VES bei männlichen als bei weiblichen Hunden der gleichen Altersgruppe auf und zeigen auch häufiger Couplets oder Triplets. Weiterhin korreliert die Anzahl der VES mit zunehmendem Alter (CALVERT et al., 2000b).

Der Sekudentod wird im Zusammenhang mit der DCM beim Dobermann häufig beschrieben und ist definiert durch einen plötzlichen Bewusstseinsverlust und Tod innerhalb von Minuten. Er kann vor oder nach dem Auftreten klinischer Symptome eines Linksherzversagens eintreten und resultiert aus einer gravierenden Beeinträchtigung der Herzfunktion, die zu einer unzureichenden cerebralen Blutversorgung und damit zu einer Hypoxie im Gehirn führt. Der Sekudentod kann sich während oder kurz nach Anstrengung, jedoch auch in Ruhe und während des Schlafens ereignen. Die Prozentzahl der Tiere, die in der okkulten Phase an Sekudentod versterben liegt bei 25 – 30 %, im kongestiven Herzversagen bei bis zu 50 % (CALVERT et al., 1982; CALVERT, 1986; CALVERT et al., 1997a; CALVERT et al., 1997b; CALVERT & WALL, 2001; CALVERT & BROWN, 2004; O'GRADY & O'SULLIVAN, 2004; O'SULLIVAN et al., 2005). Bei der DCM beim Dobermann ist das Risiko an einem Sekudentod zu versterben bei beiden Geschlechtern gleich hoch (O'GRADY, 2002; WESS et al., 2010a). Der Auslöser für einen Sekudentod ist meist eine anhaltende VT, die schließlich in Kammerflimmern übergeht. Jedoch kommen auch Bradyarrhythmien als Ursache in Frage (CALVERT et al., 1996a; CALVERT et al., 1997a; CALVERT et al., 1998a; CALVERT et al., 2000a). Häufig ist eine letale VT assoziiert mit eindeutigen echokardiographischen Befunden und tritt daher meist erst auf, wenn die systolische Funktion des linken Ventrikels schon beeinträchtigt ist (CALVERT & MEURS, 2009). Abbildung 7 zeigt eine VT bei einem Dobermann.



**Abbildung 7:** Ausschnitt aus einem Elektrokardiogramm eines Dobermanns mit ventrikulärer Tachykardie (50 mm/s).

### 2.3. Diagnose des arrhythmischen Stadiums

In einer Studie von CALVERT und Mitarbeitern (2000) wird ein eindeutiger Zusammenhang von VES und der Entwicklung einer DCM beschrieben. Dobermänner mit VES entwickeln mit einer höheren Wahrscheinlichkeit eine DCM als Dobermänner ohne VES im Holter-EKG (CALVERT et al., 2000b). Daher liefern VES einen entscheidenden Hinweis für die okkulte Phase der DCM beim Dobermann (CALVERT et al., 1982; CALVERT et al., 1997a; CALVERT et al., 1997b; CALVERT et al., 2000b; CALVERT & BROWN, 2004).

Meist werden in der Literatur zwei Cut-Off-Werte für die Diagnose der okkulten Phase der DCM beschrieben. Jedoch liegen bisher noch keine einheitlichen diagnostischen Richtlinien vor. Eine Anzahl von  $< 50$  VES/24 Stunden wird generell meist als normal angesehen. Zu diesem Zeitpunkt liegen noch keine echokardiographischen Veränderungen vor (CALVERT et al., 2000a; CALVERT & WALL, 2001). Jedoch kann ein frühes Krankheitsstadium nicht ganz ausgeschlossen werden (CALVERT, 1995). Bei Dobermännern mit echokardiographischen Auffälligkeiten liegt die Inzidenz für VES bei 100 % und

die Anzahl der VES meist bei  $> 100$  VES/24 Stunden (CALVERT et al., 2000a). Daher werden  $> 100$  VES im Holter-EKG als klar abnormal angesehen (CALVERT et al., 1997a; CALVERT et al., 2000a). Zwischen 50 und 100 VES/24 Stunden gelten jedoch bereits als verdächtig (CALVERT, 1995). So besteht bei  $> 50$  VES/24 Stunden oder bei der Detektion von Couplets, Triplets oder ventrikulären Salven das Risiko eine DCM zu entwickeln (CALVERT et al., 2000b; CALVERT & MEURS, 2009). Eine Studie von CALVERT und WALL beschäftigte sich 2001 mit ventrikulären Rhythmusstörungen bei Dobermännern mit grenzwertigen echokardiographischen Veränderungen. Die Mehrzahl der Patienten zeigten zwischen 50 und 100 VES/24 Stunden (CALVERT & WALL, 2001). CALVERT (1995) empfiehlt bei Dobermännern mit 50 – 100 VES im Holter-EKG Kontrolluntersuchungen im Abstand von drei bis sechs Monaten durchzuführen (CALVERT, 1995). Basierend auf diesen Beobachtungen werden oft in Studien Dobermänner als normal eingeteilt, wenn sie  $< 50$  VES/24 Stunden aufweisen und als klar abnormal bei  $> 100$  VES/24 Stunden (CALVERT et al., 1998a; CALVERT & WALL, 2002; MEURS et al., 2007; WESS et al., 2010e). Die Anzahl zwischen 50 und 100 VES/24 Stunden wird oft als verdächtig oder grenzwertig beurteilt (WESS et al., 2010d; WESS et al., 2010b).

Im Kurzzeit-EKG liegt die Zahl der VES, die verdächtig ist, niedriger, da dieses eine höhere Spezifität vorweist. So kann bereits eine einzige linksventrikuläre VES im Kurzzeit-EKG auf eine okkulte DCM hinweisen. Allerdings treten auch Fälle von Dobermännern auf, welche im Kurzzeit-EKG ein bis zwei VES pro Minute initial zeigen und dennoch später keine DCM entwickeln (O'GRADY, 2002; O'GRADY & O'SULLIVAN, 2004). Eine weitere Studie verglich ein Ruhe-EKG über fünf Minuten (5-Minuten-EKG) mit dem Holter-EKG bezüglich der Eignung für die Detektion von ventrikulären Arrhythmien bei Dobermännern mit DCM. Ein Cut-Off-Wert von  $> 1$  VES im 5-Minuten-EKG zeigte dabei eine hohe Spezifität (96,7 %), jedoch eine niedrige Sensitivität (64,4 %) für die Detektion von  $> 100$  VES/24 Stunden im Holter-EKG (WESS et al., 2010d).

#### 2.4. Antiarrhythmische Therapie

Die Frage, nach welchen Kriterien über einen Therapiebeginn mit Antiarrhythmika entschieden werden soll, ist umstritten, da viele antiarrhythmische Medikamente proarrhythmogen und negativ inotrop wirken können und ein anhaltender Therapieeffekt noch nicht bewiesen ist. Weiterhin treten Nebenwirkungen – vor allem gastrointestinale Beschwerden – in Zusammenhang mit Antiarrhythmika auf (CALVERT & MEURS, 2009).

Da auch in der Humanmedizin ein Ziel der antiarrhythmischen Therapie unter anderem die Prävention eines Sekudentods ist, wird dort meist das Risiko für einen Sekudentod betrachtet, wenn es um die Entscheidung für den Einsatz einer antiarrhythmischen Therapie geht. Jedoch ist die Risikostratifizierung in der humanen DCM ebenfalls nicht leicht. Hinsichtlich der nichtischämischen DCM beim Menschen werden ein weit fortgeschrittenes Krankheitsstadium und eine Synkope mit einem höheren Risiko für einen Sekudentod assoziiert. Da die VES und VT meist mit dem Schweregrad der kardialen Krankheit korrelieren und bei Patienten mit schwerer linksventrikulärer Dysfunktion auftreten, ist der Nutzen der ventrikulären Arrhythmien als Risikoindikatoren limitiert, da diese zwar sensitiv aber nicht spezifisch genug sind (ZIPES et al., 2006). Daher scheint das Auftreten einer nichtanhaltenden VT im frühen Stadium der Krankheit, wenn die linksventrikuläre Funktion noch erhalten ist, ein eigenständiger Marker für das Risiko eines Sekudentodes zu sein. Jedoch eignen sich Marker wie der enddiastolische linksventrikuläre Durchmesser oder die Herzauswurfleistung, welche den Grad der hämodynamischen Beeinträchtigung anzeigen, allgemein besser als prognostischer Wert für eine krankheitsbedingte Mortalität und den Sekudentod (PRIORI et al., 2001).

Aktuelle Empfehlungen zur DCM beim Dobermann schlagen einen Therapiebeginn bei schnellen VES mit einer Geschwindigkeit von mehr als 200/min, beim Auftreten von Synkopen in Zusammenhang mit zahlreichen VES und bei Couplets oder Triplets mit  $> 6000 - 8000$  VES/24 Stunden vor (CALVERT & MEURS, 2009). In früheren Empfehlungen werden ähnliche Kriterien genannt (CALVERT, 1995; CALVERT & MEURS, 2000). Auch beim Dobermann bedürfen vereinzelte VES, die keine klinischen Symptome verursachen, keiner antiarrhythmischen Therapie. Da ein Sekudentod jedoch auch ohne vorhergehende Symptome und schwerwiegende Arrhythmie eintreten

kann und der Dobermann ein erhöhtes Risiko für einen Sekudentod aufweist, sollten zumindest regelmäßige Kontrollen durchgeführt werden. Entschließt man sich zu einer Therapie, sollte der Verlauf der Arrhythmien gut beobachtet werden und mindestens alle drei Monate eine elektrokardiographische Kontrolluntersuchung mittels Holter durchgeführt werden (CALVERT, 1995; CALVERT & MEURS, 2000, 2009). Ein Holter-EKG ist nicht nur ein wichtiges diagnostisches Mittel, um die Arrhythmien identifizieren und sie nach Anzahl und Beschaffenheit der VES besser in ihren Schweregrad einteilen zu können, sondern auch essentiell bei der Überprüfung des Therapieerfolges. Ziel einer antiarrhythmischen Therapie ist die Reduktion der Anzahl der VES um mindestens 75 %, die Beseitigung von VT, die Prävention eines Sekudentods und die Milderung von Symptomen (CALVERT, 1995).

Da die Effektivität vieler Medikamente noch nicht bewiesen ist und sowohl die Toxizität als auch die zum Teil vorkommenden proarrhythmogenen und negativen inotropen Eigenschaften nicht vernachlässigt werden sollten, muss eine antiarrhythmische Therapie gut durchdacht sein (DHEIN et al., 1993; MASON, 1993b; ZIPES et al., 2006). Zu den Antiarrhythmika, die bei ventrikulären Arrhythmien in der Tiermedizin am häufigsten verwendet werden, zählen Procainamid, Tocainid, Mexiletin, Atenolol, Sotalol und Amiodaron (MUIR et al., 1999). Der antiarrhythmische Effekt von Procainamid und Tocainid zeigt sich relativ schnell, lässt jedoch nach ein paar Monaten wieder nach. Zudem wird diesen Medikamenten ein negativ inotroper und proarrhythmogener Nebeneffekt zugeschrieben (CALVERT et al., 1996b; CALVERT & MEURS, 2000). Mexiletin dagegen ist weniger proarrhythmogen und negativ inotrop. Besonders in Kombination mit einem  $\beta$ -Blocker oder mit Sotalol wird bei Hunden eine gute antiarrhythmische Wirkung beschrieben (MOISE, 1999; MEURS et al., 2002; GELZER et al., 2010). Aus der Gruppe der Kaliumblocker werden Sotalol und Amiodaron häufig eingesetzt und zeigen ebenfalls eine gute antiarrhythmische Wirkung. Da die Anwendung von Amiodaron mit erheblichen Nebenwirkungen wie Erbrechen, Anorexie und erhöhten Leberenzymen verbunden sein kann, wird es in der Tiermedizin bisher meist nur als Ersatzmedikament eingesetzt, wenn mit anderen Medikamenten keine antiarrhythmische Wirkung erzielt werden konnte (MOISE, 1999; KRAUS et al., 2009). In der Humanmedizin wird Amiodaron dagegen oft bei der Behandlung symptomatischer Arrhythmien bevorzugt, wegen

des Ausbleibens des negativen hämodynamischen Effekts und seines niedrigen proarrhythmogenen Potentials (NERI et al., 1987). Im Bereich der DCM beim Dobermann liegen noch keine eindeutigen Studien bezüglich der antiarrhythmischen Langzeittherapie vor. Zwar zeigt eine Studie, dass die Hunde unter antiarrhythmischer Therapie mit verschiedensten Medikamenten, unter anderem Procainamid, Tocainid, Atenolol, Mexiletin und Amiodaron, längere Überlebenszeiten haben, jedoch liegt keine eindeutige Aussage über die Effektivität der einzelnen Antiarrhythmika vor. Zudem wird zwar eine Verlängerung der Zeit bis zum Eintritt eines Sekudentodes beschrieben, jedoch nicht die Verringerung des Risikos für einen Sekudentod (CALVERT & BROWN, 2004).

### **III. MATERIAL UND METHODEN**

#### **1. Patienten**

Die Gesamtstudienpopulation umfasste 566 Dobermänner, die im Rahmen einer Langzeit-Studie über die DCM beim Dobermann zwischen Juni 2004 und Oktober 2010 in der Abteilung für Tierkardiologie der Medizinischen Kleintierklinik der Ludwig-Maximilians-Universität München vorgestellt wurden. Es lagen insgesamt 1319 Untersuchungen der 566 Dobermänner vor.

Von den 566 untersuchten Dobermännern waren 298 (52,6 %) weiblich und 268 (47,4 %) männlich. Das Gewicht betrug minimal 14,0 und maximal 53,0 kg (Mittelwert 35,4 kg; Median 35 kg). Das Alter der Hunde lag zwischen einem und 16 Jahren (Mittelwert 4,5 Jahre; Median 3,7 Jahre).

##### **1.1. Einschlusskriterien**

Es wurden alle Dobermänner in die Langzeit-Studie eingeschlossen, die phänotypisch reinrassig und älter als zwölf Monate waren. Da bei dieser Studie ein möglicher Einfluss systemischer Krankheiten auf die Entstehung von ventrikulären Arrhythmien im Holter-EKG evaluiert wurde, erfolgte kein Ausschluss der Hunde, bei denen Hinweise für eine systemische Krankheit vorlagen.

Dobermänner, die  $\geq 50$  VES/24 Stunden im Holter-EKG aufwiesen, wurden in die Arrhythmiegruppe eingeschlossen. Die Aufnahme in diese Gruppe erfolgte zum Zeitpunkt der ersten auffälligen Holteruntersuchung mit  $\geq 50$  VES/24 Stunden.

## **1.2. Ausschlusskriterien**

Dobermänner, die nicht reinrassig oder jünger als zwölf Monate waren, wurden nicht in die Langzeit-Studie aufgenommen. Patienten, bei denen mittels zweidimensionaler- (2-D-) und Dopplerechokardiographie andere signifikante erworbene oder angeborene Herzkrankheiten diagnostiziert wurden, wurden aus der Studie ausgeschlossen. Die Daten der Untersuchungen, bei denen der Einfluss einer antiarrhythmischen Therapie nicht ausgeschlossen werden konnte, wurden für die spätere Analyse nicht verwendet.

## **2. Untersuchungen**

Zu Beginn jeder Untersuchung wurde ein ausführlicher Vorbericht erhoben. Jede Untersuchung beinhaltete eine allgemeine klinische und eine eingehende kardiovaskuläre Untersuchung. Des Weiteren wurde bei allen Tieren eine echokardiographische und elektrokardiographische Untersuchung durchgeführt. Die Hunde wurden im Rahmen der Langzeit-Studie regelmäßig mindestens einmal jährlich untersucht. Die Patienten, welche im Holter-EKG  $\geq 50$  VES/24 Stunden aufwiesen oder echokardiographische Veränderungen zeigten, wurden in Abständen von drei bis sechs Monaten kontrolliert. Die Kontrolluntersuchungen verliefen jeweils nach dem gleichen Schema wie die Erstuntersuchung ab.

### **2.1. Anamnese**

Bei der Anamnese wurden das genaue Alter, das Geschlecht und das Gewicht von jedem Dobermann notiert. Zur Überprüfung der Reinrassigkeit wurden neben der phänotypischen Beurteilung des äußeren Erscheinungsbildes zusätzlich die Zuchtpapiere und Stammbäume – soweit vorhanden – hinzugezogen. Es wurde ein ausführlicher Vorbericht über bestehende Symptome, bisherige Krankheiten und Medikamentenapplikation erhoben. Im Zuge der eingehenden kardiologischen Untersuchung wurden die Besitzer besonders nach Symptomen wie Leistungsschwäche, Husten, Dyspnoe, Zyanose und Synkopen befragt.

## **2.2. Klinische Untersuchung**

Bei jedem Tier wurden eine allgemeine klinische und eine eingehende kardiovaskuläre Untersuchung durchgeführt. Bei letzterer wurde auf die Auskultation des Herzens, auf die Beurteilung des peripheren Pulses und der Schleimhäute, inklusive der kapillaren Rückfüllzeit, geachtet.

## **2.3. Elektrokardiographische Untersuchung**

Zur Erfassung der elektrokardiographischen Untersuchungsdaten wurden drei verschiedene EKGs angefertigt. Zunächst erfolgte eine elektrokardiographische Untersuchung mittels eines Kurzzeit-EKGs und anschließend mittels eines 5-Minuten-EKGs. Waren alle anderen Untersuchungen, inklusive der echokardiographischen Untersuchung, abgeschlossen, wurde am Ende jeder Untersuchung ein Holter-EKG am Tier angebracht.

### **2.3.1. Kurzzeit-Elektrokardiographie**

Für die elektrokardiographische Untersuchung mit dem Gerät Cardiovit® AT-10 (SCHILLER Medizintechnik GmbH, Ottobrunn, Deutschland) wurden die Tiere auf ihre rechte Seite gelegt. Anschließend wurden vier Elektroden für die drei Standardabweichungen nach Einthoven (I, II und III) und Goldberger (aVR, aVF und aVL) mittels einer Klemme an jeweils einer Gliedmaße befestigt. Eine weitere Elektrode für die Brustwandableitung wurde im Bereich des Herzspitzenstoßes an der linken Brustwand angelegt. Es wurde ein Kurzzeit-EKG und ein 5-Minuten-EKG mit der Ableitung II angefertigt.

### **2.3.2. Holter-Elektrokardiographie**

Jedem Dobermann wurde am Ende der Untersuchung ein Holter-EKG angelegt. Es wurden hierfür die Geräte Custo Flash® 200 und 220 (Custo tera, Arcon Systems GmbH, Starnberg, Deutschland) sowie das Gerät Amedtech ECG pro® (Medizintechnik Aue GmbH, Aue, Deutschland) verwendet. Zur besseren Befestigung der Elektroden-Pads wurden an der rechten Brustwand drei und an der linken Brustwand zwei kleine, hinter dem Schulterblatt untereinander liegende Bereiche ausrasiert und anschließend mit medizinischem Alkohol entfettet. Die

mittels Elektroden-Pads angeklebten Elektroden sowie das Holter-Gerät wurden mit Verbandsmaterial und einer Holter-Tragetasche oder einer Holter-Trageweste ausreichend am Tier fixiert, wie es in Abbildung 8 dargestellt ist. Die folgenden 24 Stunden verbrachten die Hunde in ihrer häuslichen Umgebung. Die Besitzer wurden darauf hingewiesen, die Tiere ihrer gewohnten körperlichen Belastung auszusetzen. Nach 24 Stunden wurde das Holter-EKG vom Hund entfernt und die digital gespeicherten Daten mit der entsprechenden Software (Custo Tera, Amedtech) offline eingelesen und analysiert. Zur Behebung von Analysefehlern und Kontrolle des Software-Programms wurde jede Auswertung manuell überprüft und nachbearbeitet. Holter-EKG-Aufnahmen, die weniger als 20 Stunden aufgezeichnet hatten, wurden für die Analyse nicht verwendet.



**Abbildung 8:** Befestigung eines Holter-Elektrokardiogramms am Dobermann. Auf dem linken Bild ist das Anlegen der Elektroden mittels Elektroden-Pads dargestellt; auf dem rechten Bild sieht man einen Dobermann mit Holter-Trageweste, die das Holter-Gerät am Rücken des Hundes fixiert.

#### 2.4. Echokardiographische Untersuchung

Die Herzultraschalluntersuchung fand an wachen, nicht sedierten Hunden in Seitenlage statt. Dafür wurden die Patienten auf einem speziellen Ultraschalltisch zunächst auf die rechte und anschließend auf die linke Seite gelegt. Zur Gewährleistung einer ausreichenden Ankopplung wurde die Thoraxwand im Bereich des gefühlten Herzspitzenstoßes sorgfältig mit medizinischem Alkohol befeuchtet. Durch die zusätzliche Verwendung eines Ultraschallkontaktgels war keine Rasur des Fells nötig. Für die echokardiographische Untersuchung wurde das Ultraschallgerät Vivid® 7 (Firma General Electric Medical Systems, Horten,

Norwegen) mit einem 2,0/3,5 Megahertz-Schallkopf verwendet. Während der gesamten Untersuchung waren die Patienten an einem einkanaligen EKG angeschlossen, damit der Untersucher während des Schallvorganges den Herzrhythmus und mögliche Arrhythmien beobachten konnte. Weiterhin ermöglichte dies die Speicherung von mindestens drei Herzzyklen, welche für die spätere Auswertung und Messung der Ultraschallbilder nötig war. Es wurden 2-D-Standardbilder aufgenommen, sowie Motion-Mode- (M-Mode-) und Blutflussdoppler-Aufnahmen erfasst. Alle Dobermänner wurden in Anlehnung an die Empfehlungen des amerikanischen kardiologischen Expertenkomitees des American College of Veterinary Internal Medicine geschallt (THOMAS et al., 1993).

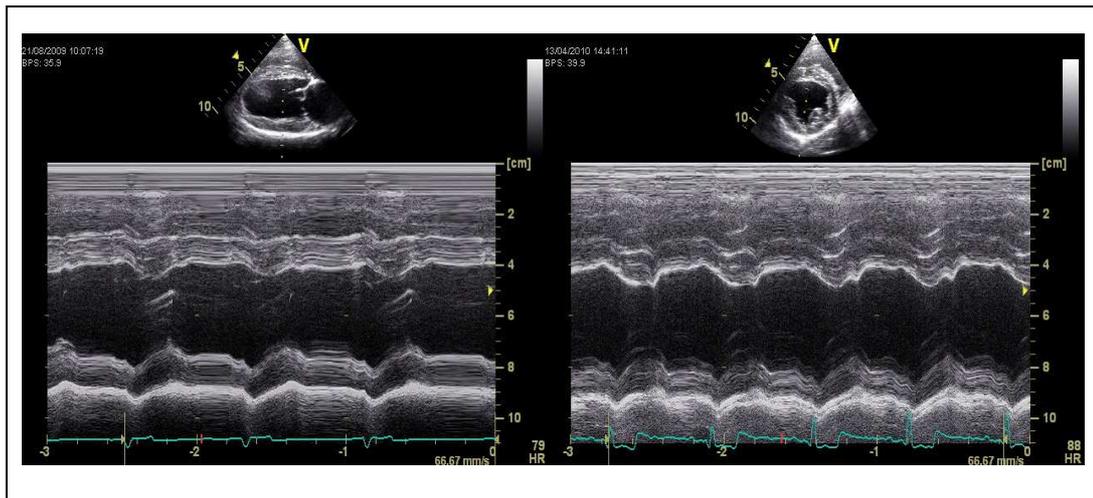
#### **2.4.1. Zweidimensionale Echokardiographie**

Zur Aufnahme des 2-D-Bildes wurde von jedem Hund in rechter Seitenlage die rechtsparasternale Längsachse und Kurzachse erfasst. Bei der Längsachse wurde subjektiv auf die Dimensionen des linken und rechten Ventrikels sowie der Vorhöfe geachtet. Weiterhin wurde subjektiv die Pumpfunktion des linken Ventrikels, die Morphologie und Motilität der Atrioventrikularklappen und die Morphologie der Aorta im Längsschnitt beurteilt. Die Kurzachse des Herzens wurde im Bereich der Apex, der Papillarmuskelebene und an der Basis erfasst. Um die Größe des linken Atriums objektiv beurteilen zu können, wurde zu Beginn der Diastole an der Herzbasis der Durchmesser der Aorta (Ao) und des linken Atriums (LA) gemessen und beide Messungen ins Verhältnis zueinander gesetzt (LA/Ao). Zudem wurde in dieser Ebene der rechte Ausflusstrakt in seiner Morphologie beurteilt. Im linksapikalen Vierkammerblick wurden erneut die Dimensionen und die systolische Funktion des Herzens beurteilt. Zur Beurteilung des linken Ausflusstrakts wurde der linksapikale Fünfkammerblick angewendet.

#### **2.4.2. Motion-Mode-Echokardiographie**

Um die linksventrikulären Diameter objektiv beurteilen zu können, wurden zunächst M-Mode-Aufnahmen in der rechtsparasternalen Längs- und Kurzachse, wie in Abbildung 9 dargestellt, erstellt. In der rechtsparasternalen Längsachse wurde die M-Mode-Achse senkrecht zur Längsachse des linken Ventrikels, apikal

der maximalen Mitralklappenöffnung positioniert. Die Messung in der rechtsparasternalen Kurzachse erfolgte in der Papillarmuskelebene ebenfalls senkrecht durch den linken Ventrikel. Es wurden dabei folgende Parameter des linken Ventrikels ermittelt: der Durchmesser des interventrikulären Septums in der Diastole (IVSd) und Systole (IVSs), der linksventrikuläre Innendurchmesser in der Diastole (LVIDd) und Systole (LVIDs) sowie der Durchmesser der linksventrikulären Hinterwand in der Diastole (LVPWd) und Systole (LVPWs).



**Abbildung 9:** M-Mode-Aufnahmen des linken Ventrikels eines Dobermanns in der Längsachse (linkes Bild) und in der Kurzachse (rechtes Bild).

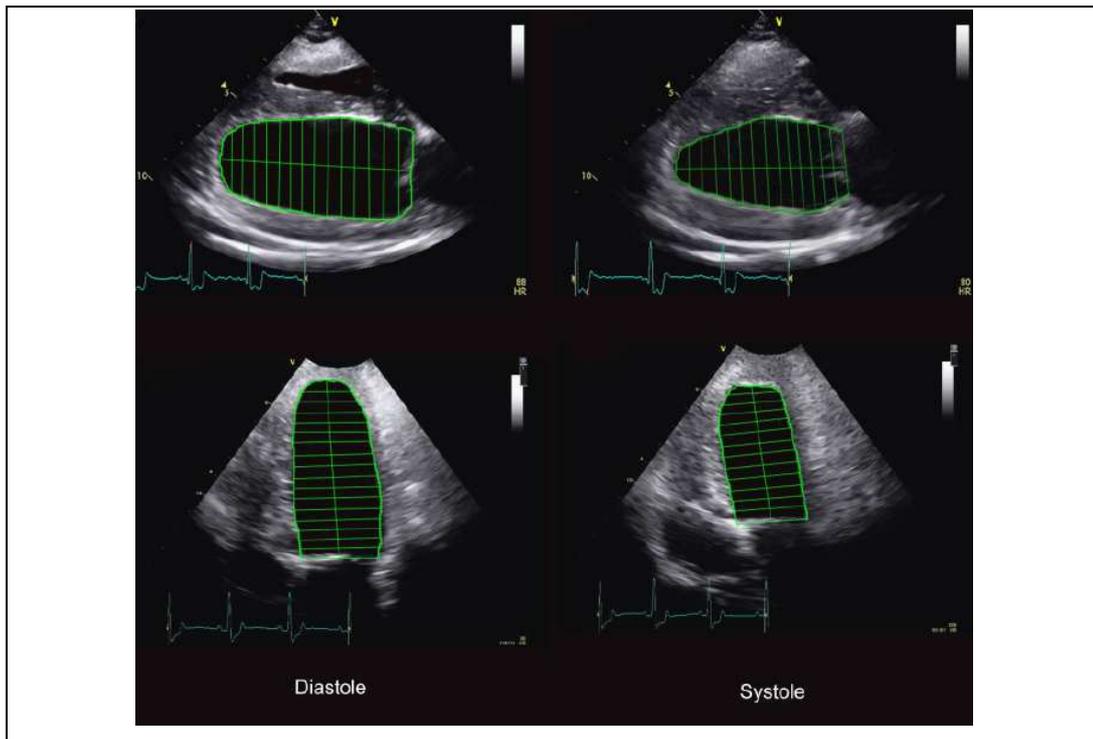
#### 2.4.3. Dopplerechokardiographie

Der Blutflussdoppler diente der Überprüfung des Vorhandenseins von Klappeninsuffizienzen oder -stenosen der atrioventrikulären und semilunaren Klappen sowie zur Identifizierung von angeborenen Defekten und intrakardialen Shunts. Mittels des Pulsed-Wave-Dopplers und Continuous-Wave-Dopplers konnten die Einflussprofile und die Einflussgeschwindigkeiten bestimmt werden. So konnten andere signifikante Herzkrankheiten sicher diagnostiziert und die betroffenen Hunde aus der Studie ausgeschlossen werden.

#### **2.4.4. Simpson-Scheibchensummationsmethode**

Als zusätzliche Methode zur objektiven Bestimmung der Herzgröße wurde die Simpson-Scheibchensummationsmethode (SSSM) zur Messung des Volumens des linken Ventrikels angewendet. Die Messung erfolgte an den gespeicherten Aufnahmen der rechtsparasternalen Längsachse des linken Ventrikels und der Vierkammerblick-Aufnahmen von linksapikal. Dadurch konnte aus den manuell vorgenommenen Messungen entlang der endokardialen Grenze der linken Herzkammer in der Diastole und Systole anschließend das enddiastolische (EDV) und endsystolische Volumen (ESV) der linken Herzkammer berechnet werden.

Dazu wurden jeweils drei Echoloops von den gespeicherten Aufnahmen der rechtsparasternalen Längsachse und des linksapikalen Vierkammerblicks ausgewählt, in welchen der Ventrikel in seiner kompletten Größe und absoluten Länge zu sehen und im richtigen Winkel zum Schallkopf ausgerichtet war. Anschließend wurde eine Linie gezogen, beginnend am septalen Mitralklappenansatz, entlang des gesamten Endokards bis zum parietalen Mitralklappenansatz. Das Programm zog anschließend automatisch über den Mitralanulus eine Verbindungslinie vom Anfangspunkt zum Endpunkt der Markierungslinie. Zuletzt wurde senkrecht zu dieser Linie eine weitere Verbindungslinie längs durch den Ventrikel bis zur endokardialen Markierung an der Herzspitze halbautomatisch eingefügt. Diese Messung wurde in der enddiastolischen und endsystolischen Phase durchgeführt. Dabei orientierte man sich an dem EKG und im 2-D-Bild an der Mitralklappenöffnung und am Mitralklappenschluss. Daraufhin erfolgte automatisch mittels des Programms die Aufteilung des Lumens der linken Herzkammer in senkrecht zur Längsachse stehende Scheibchen, mit denen mittels der SSSM das endgültige Volumen errechnet und auf die Körperoberfläche normalisiert wurde. Abbildung 10 stellt die linksventrikuläre Volumenmessung beim Dobermann mit der SSSM dar.



**Abbildung 10:** Darstellung des linken Ventrikels eines Dobermanns; oben in der rechtsparasternalen Längsachse und unten in der linksapikalen Längsachse, jeweils in der Diastole (links) und Systole (rechts). Die Messung der Volumina mit der Simpson-Scheibchensummationsmethode ist grün markiert (WESS et al., 2010e).

### 3. Einteilung der Patienten der Arrhythmiegruppe

Es wurden insgesamt 175 Dobermänner, die bei der Erstuntersuchung im Holter-EKG  $\geq 50$  VES/24 Stunden gezeigt hatten, in die „Arrhythmiegruppe“ eingeschlossen. Diese Gruppe wurde für die Überprüfung der Cut-Off-Werte herangezogen. Der Schwerpunkt dieser Studie lag bei der Überprüfung der Dobermänner mit 50 – 1000 VES/24 Stunden, jedoch wurden auch die Hunde mit  $> 1000$  VES/24 Stunden untersucht.

Sowohl die Untersuchungsdaten der Erstuntersuchung als auch die Untersuchungsergebnisse der Kontrolluntersuchungen wurden verwendet. Bei der Beurteilung der echokardiographischen Untersuchung orientierte man sich an Referenzwerten aus vorausgegangenen Studien (SIMAK, 2008; MÄURER, 2009; WESS et al., 2010c; WESS et al., 2010e). In Tabelle 1 werden jeweils die Referenzwerte für die Volumenmessung nach der SSSM und für den M-Mode angegeben. Anhand dieser Referenzwerte wurde die echokardiographische Untersuchung als normal oder abnormal beurteilt.

**Tabelle 1:** Auflistung der Referenzwerte für die echokardiographischen Parameter: Linksventrikuläres Volumen in der Diastole (EDV) und Systole (ESV), angegeben in Milliliter (ml) pro Quadratmeter Körperoberfläche (BSA); linksventrikulärer Innendurchmesser in der Diastole (LVIDd) und Systole (LVIDs), angegeben in Millimetern (mm); Verhältnis vom Durchmesser des linkes Atriums zum Durchmesser der Aorta (La/Ao). Bei den Werten der linksventrikulären Innendurchmesser wurde zwischen weiblichen (♀) und männlichen (♂) Dobermännern unterschieden.

	<b>normal</b>	<b>abnormal</b>
<b>EDV/BSA</b>	≤ 100 ml	> 100 ml
<b>ESV/BSA</b>	≤ 55 ml	> 55 ml
<b>LVIDd ♀</b>	≤ 46 mm	> 46 mm
<b>LVIDd ♂</b>	≤ 48 mm	> 48 mm
<b>LVIDs ♀</b>	≤ 36 mm	> 36 mm
<b>LVIDs ♂</b>	≤ 36 mm	> 36 mm
<b>La/Ao</b>	≤ 1,5	> 1,5

Je nach Ergebnis der Kontrolluntersuchungen erfolgte eine Einteilung der Patienten der Arrhythmiegruppe in drei weitere Follow-up-Gruppen. Dabei orientierte man sich an dem Ergebnis der klinischen Untersuchung, einschließlich des Vorberichts, und dem echokardiographischen und elektrokardiographischen Untersuchungsergebnis. Weiterhin wurden 178 herzgesunde Dobermänner aus der Gesamtstudienpopulation als Kontrollgruppe ausgewählt.

### **3.1. Follow-up-Status: dilatative Kardiomyopathie-gesund**

Von den 175 Dobermännern aus der Arrhythmiegruppe wurden Hunde in die Gruppe „DCM-gesund“ eingeteilt, also als „falsch positiv“ bezeichnet, wenn:

- mindestens ein Jahr nach der Erstuntersuchung die Kontrolluntersuchung sowohl echokardiographisch als auch elektrokardiographisch normal (< 50 VES/24 Stunden) ausfiel
- oder mindestens zwei Holteruntersuchungen innerhalb eines Jahres nach der Erstuntersuchung < 50 VES/24 Stunden aufwiesen und die echokardiographische Untersuchung normal ausfiel

### **3.2. Follow-up-Status: dilatative Kardiomyopathie-krank**

Entwickelten die Dobermänner im Verlauf der Kontrolluntersuchungen pathologische Veränderungen im Sinne einer DCM, welche entweder aus echokardiographischen Veränderungen, erneuten elektrokardiographischen Veränderungen oder aus beidem bestanden, wurden sie der Gruppe „DCM-krank“ zugeteilt, also als „richtig positiv“ bezeichnet.

Es erfolgte eine Einteilung der Hunde in diese Gruppe, wenn die Kontrolluntersuchungen mindestens eines der folgenden Kriterien erfüllten:

- Die echokardiographische Untersuchung fiel innerhalb eines Jahres nach der Erstuntersuchung abnormal aus.
- Die Zahl der VES lag innerhalb eines Jahres nach der Erstuntersuchung bei mindestens einer Kontrolluntersuchung bei  $> 100$  VES/24 Stunden und es lagen gleichzeitig keine signifikanten systemischen Krankheiten vor.
- Das Tier verstarb innerhalb eines Jahres nach der Erstuntersuchung an einem kardialen Tod (Sekundentod, kongestives Herzversagen, Euthanasie aufgrund nicht behandelbarer Rhythmusstörungen und/oder kongestiven Herzversagens).

### **3.3. kein Follow-up**

Lagen nicht genügend Kontrolluntersuchungen vor, sodass keine Einteilung in DCM-gesund oder DCM-krank erfolgen konnte, wurde der Dobermann am Ende der Studie der Gruppe „kein Follow-up“ zugeteilt. Wies das Holter-EKG in einer Kontrolluntersuchung innerhalb eines Jahres  $> 100$  VES/24 Stunden auf, lagen jedoch zu diesem Zeitpunkt auch Hinweise auf eine bestehende systemische Krankheit vor, wurde der Patient ebenfalls in diese Gruppe eingeteilt, wenn anhand weiterer Kontrolluntersuchungen keine endgültige Einteilung in DCM-gesund und DCM-krank erfolgen konnte. Die Daten der Dobermänner dieser Gruppe wurden von der späteren Analyse ausgeschlossen.

### **3.4. Kontrollgruppe**

Für die statistische Auswertung zur Überprüfung des Cut-Off-Wertes wurde eine herzgesunde Kontrollgruppe aus der Gesamtstudienpopulation ausgewählt. Die Dobermänner mussten hierfür sowohl echokardiographisch als auch elektrokardiographisch unauffällig sein. Als elektrokardiographisch unauffällig galten Hunde, die  $< 50$  VES/24 Stunden hatten. Als echokardiographisch unauffällig galten Hunde, bei denen die echokardiographischen Parameter normal ausfielen (Tabelle 1). Weiterhin musste mindestens eine Kontrolluntersuchung nach einem Jahr vorhanden sein, in der die Hunde sowohl echokardiographisch als auch elektrokardiographisch weiterhin unauffällig waren. Lagen keine weiteren Kontrolluntersuchungen vor, wurden die Hunde von der Kontrollgruppe ausgeschlossen.

## **4. Systemische Krankheiten**

Da ein möglicher Einfluss systemischer Krankheiten auf die Entstehung von ventrikulären Rhythmusstörungen evaluiert werden sollte, wurden diese bei der klinischen Untersuchung vermerkt. Geringe Abweichungen des allgemeinen gesundheitlichen Zustandes wurden vernachlässigt. Je nach Art der Krankheit und Zeitpunkt wurden sie in unterschiedliche Gruppen eingeteilt. Für die Einteilung nach Art der Krankheit wurden folgende Übergruppen ausgewählt: gastrointestinale, neoplastische, respiratorische, endokrine, orthopädische, neurologische, dermatologische und sonstige Krankheiten.

Zusätzlich wurden die systemischen Krankheiten je nach Zeitpunkt des Auftretens der klinischen Symptome unterteilt. Hierfür wurden mittels der Aufnahme des Vorberichts schon länger bestehende chronische Krankheiten, einmalig akut aufgetretene signifikante Symptome, die nicht länger als eine Woche zurücklagen, und zum Zeitpunkt der Untersuchung vorhandene signifikante Symptome vermerkt. Dazu wurde in der klinischen Untersuchung auf auffallende deutliche Veränderungen des äußeren Erscheinungsbildes, des Verhaltens und des Bewegungsmusters geachtet und diese notiert.

## **5. Statistische Datenanalyse**

Für die statistische Datenanalyse wurden die Programme PASW Statistics® (Predictive Analytics Software) 18.0 und MedCalc® Statistical Software 11.0 für Windows verwendet. Das Signifikanzniveau wurde auf 0,05 festgelegt. Zur Überprüfung der Daten auf Normalverteilung wurde ein Kolmogorov-Smirnov-Test angewendet. Mittels deskriptiver Statistik wurde die Verteilung der physiologischen, elektrokardiographischen und echokardiographischen Parameter der Dobermänner aus der Arrhythmie- und Kontrollgruppe untersucht.

### **5.1. Verteilung der physiologischen Parameter**

Die Arrhythmiegruppe und die Kontrollgruppe wurden auf die Verteilung von Alter, Gewicht und Geschlecht untersucht. Für die Analyse wurden jeweils die Daten der Erstuntersuchung der Dobermänner verwendet. Dabei wurden zusätzlich jeweils getrennt die beiden Follow-up-Gruppen (DCM-gesund und DCM-krank) betrachtet. Es wurden jeweils der Mittelwert, der Minimal- und Maximalwert und der Median angegeben. Anschließend wurden die Patientengruppen miteinander verglichen. Lag eine Normalverteilung der Untersuchungsparameter vor, wurde eine einfaktorische Varianzanalyse (ANOVA) durchgeführt. Zum paarweisen Vergleich wurde anschließend ein Post-Hoc-Test (Student-Newman-Keuls-Test) durchgeführt. Lag keine Normalverteilung der Daten vor, wurde der Kruskal-Wallis-Test angewendet. Zum paarweisen Vergleich wurde hierbei der Mann-Whitney-U-Test verwendet. Das Vorkommen der Geschlechter in den verschiedenen Gruppen wurde in Prozent angegeben und deren Häufigkeiten miteinander verglichen.

## **5.2. Verteilung der elektrokardiographischen Parameter**

Die Arrhythmiegruppe und die herzgesunden Dobermänner aus der gesamten Studienpopulation wurden deskriptiv auf die Häufigkeit von VES, Couplets, Triplets und VT untersucht. Es wurden jeweils die Daten der Erstuntersuchung der Dobermänner verwendet. Die Gruppe der Couplets und Triplets wurden hierfür in einer Gruppe zusammengefasst. Das Kriterium für die Bezeichnung einer VT war mehr als drei VES hintereinander mit einer Frequenz von über 180/min.

Bei den herzgesunden Hunden wurde zusätzlich untersucht, ob ein Zusammenhang zwischen dem Alter der Dobermänner und der Anzahl der VES bestand. Die an DCM erkrankten Dobermänner wurden bei dieser Analyse ausgeschlossen, da sich eine DCM mit zunehmendem Alter verschlechtert und somit die Anzahl der VES zunimmt. Um die Zahl der Untersuchungen zu erhöhen, wurden hierfür zunächst alle Untersuchungen, in denen die Dobermänner herzgesund waren, für die Analyse verwendet. Davon getrennt wurden zusätzlich die falsch positiven Hunde auf einen Zusammenhang untersucht. Es wurde eine lineare Regressionsanalyse durchgeführt und diese graphisch durch ein Streudiagramm (Scatterplot) dargestellt. Das Ergebnis wurde unter Verwendung des Bestimmtheitsmaßes ( $R^2$ ) bewertet, dabei stellte  $R^2 = 1$  den stärksten Zusammenhang dar.

## **5.3. Sensitivität und Spezifität**

Die Dobermänner aus der Arrhythmiegruppe dienten der Auswertung der Sensitivität und Spezifität der verschiedenen Holterkriterien. Zur Überprüfung der verschiedenen Cut-Off-Werte wurde eine zweidimensionale Kontingenztafel (Vierfeldertafel), wie in Tabelle 2 dargestellt, verwendet. Hier wurden die Ergebnisse des Holter-EKGs bei Erstuntersuchung mit dem Follow-up-Status (DCM-gesund oder DCM-krank) ins Verhältnis zueinander gesetzt. Die Unterteilung in die beiden Follow-up-Gruppen (DCM-gesund und DCM-krank) erfolgte nach den unter Punkt 3.1. und 3.2. erläuterten Kriterien. Das Holter-EKG konnte jeweils negativ oder positiv ausfallen.

**Tabelle 2:** Vierfeldertafel zur Berechnung der Sensitivität und Spezifität. Die Dobermänner wurden hierfür in vier Gruppen unterteilt. Positives Holter-Elektrokardiogramm = Anzahl der ventrikulären Extrasystolen pro 24 Stunden  $\geq$  Cut-Off-Wert, negatives Holter-Elektrokardiogramm = Anzahl der ventrikulären Extrasystolen pro 24 Stunden  $<$  Cut-Off-Wert (RP = richtig positiv, FP = falsch positiv, FN = falsch negativ, RN = richtig negativ).

		Follow-up-Status	
		DCM-krank	DCM-gesund
Holter-EKG	positiv	RP	FP
	negativ	FN	RN

Mittels der Vierfeldertafel und der entsprechenden Formeln wurden für die verschiedenen Cut-Off-Werte jeweils die Sensitivität, die Spezifität, der positive prädiktive Wert (PPW) und der negative prädiktive Wert (NPW) errechnet. Die Formeln, die zur Berechnung verwendet wurden, werden in Gleichung 1 aufgelistet. Die Prävalenz wurde aus dem Quotienten aus der Anzahl der kranken Dobermänner und der Anzahl aller Dobermänner aus der beobachteten Studienpopulation ermittelt. Die Sensitivität, Spezifität, der PPW und NPW wurden jeweils in Prozent angegeben.

**Gleichung 1:** Formeln zur Berechnung der Sensitivität, Spezifität, des positiven und negativen prädiktiven Wertes (PPW = positiver prädiktiver Wert, NPW = negativer prädiktiver Wert)

<b>Sensitivität</b> =	$\frac{\text{Anzahl der richtig positiven (RP)}}{\text{Summe aus der Anzahl der richtig positiven und falsch negativen (RP + FN)}}$
<b>Spezifität</b> =	$\frac{\text{Anzahl der richtig negativen (RN)}}{\text{Summe aus der Anzahl der richtig negativen und falsch positiven (RN + FP)}}$
<b>PPW</b> =	$\frac{\text{Sensitivität} \times \text{Prävalenz}}{\text{Sensitivität} \times \text{Prävalenz} + (1 - \text{Spezifität}) \times (1 - \text{Prävalenz})}$
<b>NPW</b> =	$\frac{\text{Spezifität} \times \text{Prävalenz}}{(1 - \text{Sensitivität}) \times \text{Prävalenz} + \text{Spezifität} \times (1 - \text{Prävalenz})}$

Bei dieser statistischen Analyse wurden zunächst nur die Daten der Dobermänner aus der Arrhythmiegruppe mit 50 – 1000 VES/24 Stunden verwendet, da zur Überprüfung der Cut-Off-Werte der Schwerpunkt auf den Bereich 50 – 1000 VES/24 Stunden gesetzt wurde. Anschließend wurde diese Analyse jedoch mit der gesamten Arrhythmiegruppe durchgeführt.

Zum einen wurden die bisherigen Cut-Off-Werte von  $\geq 50$  und  $\geq 100$  VES/24 Stunden untersucht, zum anderen neue Holterkriterien entwickelt. Letztere sollten auf den Ergebnissen der Überprüfung der bisherigen Cut-Off-Werte basieren. Weiterhin wurde die Analyse mit unterschiedlichen Zeitintervallen zwischen den Holteruntersuchungen durchgeführt.

#### **5.4. Systemische Krankheiten**

Um den Zusammenhang zwischen einer vermehrten Anzahl von VES mit einer vorhandenen systemischen Krankheit genauer zu betrachten, wurde mittels deskriptiver Analyse das Vorkommen systemischer Krankheiten untersucht. Hierbei wurden die falsch positiven Hunde aus der Arrhythmiegruppe ausgewählt, da diese später keine DCM entwickelt hatten.

## **IV. ERGEBNISSE**

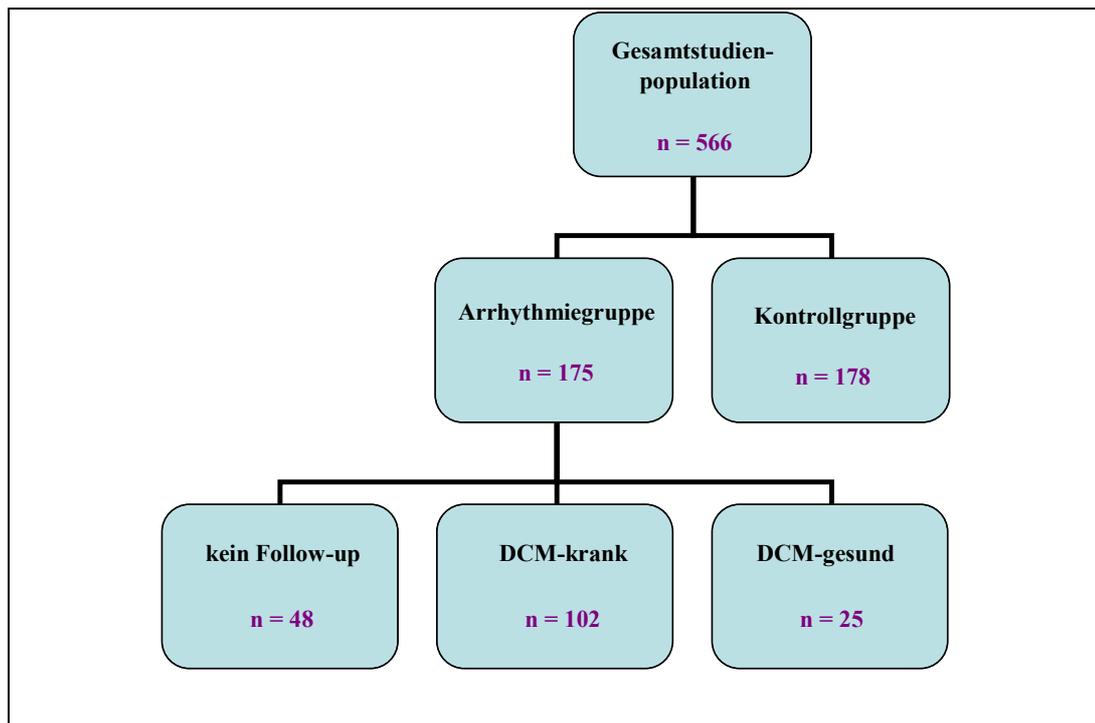
Insgesamt wurden die Daten von 566 Dobermännern mit 1319 Untersuchungen ausgewertet. Davon wurden 175 Hunde, die im Holter-EKG  $\geq 50$  VES/24 Stunden hatten, in die Arrhythmiegruppe zur Überprüfung der Cut-Off-Werte eingeschlossen.

### **1. Patientenkollektiv**

In Abbildung 11 wird die Aufteilung in die verschiedenen Patientengruppen dieser Studie und die jeweilige Anzahl der Dobermänner in den einzelnen Gruppen dargestellt. Von den 175 Dobermännern der Arrhythmiegruppe wurden 48 Hunde der Gruppe „kein Follow-up“ zugeteilt. Diese wurden von der späteren Analyse ausgeschlossen. Die Untersuchungsdaten der restlichen 127 Dobermänner mit  $\geq 50$  VES/24 Stunden wurden für die statistische Analyse verwendet. Von diesen 127 Dobermännern konnten am Ende der Studie 102 Dobermänner als richtig positiv und 25 Dobermänner als falsch positiv beurteilt werden.

Dies bedeutete, dass von insgesamt 127 Dobermännern 102 (80,3 %) im Verlauf der vorliegenden Studie eindeutig als DCM-krank und 25 (19,7 %) als DCM-gesund beurteilt wurden. Demnach zeigten 25 Dobermänner nach dem erstmaligen Auftreten von  $\geq 50$  VES/24 Stunden im Verlauf der weiteren Kontrolluntersuchungen keine echokardiographischen oder erneuten elektrokardiographischen Auffälligkeiten.

Weiterhin diente aus der Gesamtstudienpopulation eine Gruppe von 178 Dobermännern als Kontrollgruppe. Die Kriterien, nach denen die Dobermänner für diese Gruppe ausgesucht wurden, werden in Kapitel III unter Punkt 3.4 erläutert.



**Abbildung 11:** Darstellung der Studienpopulation und deren Aufteilung in die verschiedenen Patientengruppen (n = Anzahl der Hunde, DCM = dilatative Kardiomyopathie).

Von den 127 Hunden der Arrhythmiegruppe wiesen insgesamt 93 Dobermänner zwischen 50 und 1000 VES/24 Stunden auf. Von diesen wurden 69 (74,2 %) in DCM-krank und 24 (25,8 %) in DCM-gesund eingeteilt. Bei 34 Dobermännern aus der Arrhythmiegruppe lagen > 1000 VES/24 Stunden vor. Innerhalb dieser Gruppe traten 33 richtig positive (97,1 %) und ein falsch positiver Dobermann (2,9 %) auf.

Von den 102 richtig positiven Dobermännern aus der gesamten Arrhythmiegruppe wiesen 63 Dobermänner bereits bei der Erstuntersuchung einen abnormalen Herzultraschallbefund auf. Die Ergebnisse der echokardiographischen Untersuchung der Arrhythmiegruppe sowie der Kontrollgruppe werden in Tabelle 3 dargestellt. In den Tabellen 14 und 15 im Anhang werden die Ergebnisse der echokardiographischen Untersuchung getrennt für die Dobermänner mit 50 – 1000 VES/24 Stunden und mit > 1000 VES/24 Stunden dargestellt.

**Tabelle 3:** Darstellung der Mittelwerte  $\pm$  Standardabweichung der echokardiographischen Parameter der Dobermänner aus der Arrhythmie- und Kontrollgruppe: Linksventrikulärer Innendurchmesser in der Diastole (LVIDd) und Systole (LVIDs), in Zentimeter angegeben; linksventrikuläres Volumen in der Diastole (EDV) und Systole (ESV), in Milliliter pro Quadratmeter Körperoberfläche (BSA) angegeben; Verhältnis vom Durchmesser des linken Atriums zum Durchmesser der Aorta (LA/Ao). Bei den richtig positiven Dobermännern wurde zusätzlich zwischen Dobermännern mit und ohne echokardiographische Veränderungen unterschieden (DCM = dilatative Kardiomyopathie).

Follow-up-Status		Arrhythmiegruppe			Kontrollgruppe
		DCM-gesund	DCM-krank		
			Herzultraschall		
			normal	abnormal	
<b>Anzahl der Hunde</b>		25	39	63	178
<b>rechtsparasternale Längsachse</b>	<b>LVIDd</b>	4,1 ( $\pm$ 0,3)	4,1 ( $\pm$ 0,3)	5,3 ( $\pm$ 0,6)	4,0 ( $\pm$ 0,3)
	<b>LVIDs</b>	3,0 ( $\pm$ 0,3)	3,1 ( $\pm$ 0,3)	4,4 ( $\pm$ 0,7)	2,9 ( $\pm$ 0,3)
<b>rechtsparasternale Kurzachse</b>	<b>LVIDd</b>	4,3 ( $\pm$ 0,3)	4,4 ( $\pm$ 0,4)	5,7 ( $\pm$ 0,9)	4,2 ( $\pm$ 0,4)
	<b>LVIDs</b>	3,1 ( $\pm$ 0,3)	3,2 ( $\pm$ 0,4)	4,7 ( $\pm$ 0,9)	3,0 ( $\pm$ 0,3)
<b>rechtsparasternale Längsachse</b>	<b>EDV/BSA</b>	77,0 ( $\pm$ 10,4)	77,6 ( $\pm$ 10,3)	129,8 ( $\pm$ 32,0)	76,5 ( $\pm$ 9,4)
	<b>ESV/BSA</b>	37,9 ( $\pm$ 5,9)	38,3 ( $\pm$ 6,9)	86,2 ( $\pm$ 29,8)	37,7 ( $\pm$ 6,9)
<b>Linksapikaler Vierkammerblick</b>	<b>EDV/BSA</b>	79,7 ( $\pm$ 9,7)	77,5 ( $\pm$ 11,3)	126,2 ( $\pm$ 32,1)	78,4 ( $\pm$ 1,0)
	<b>ESV/BSA</b>	41,7 ( $\pm$ 7,4)	40,8 ( $\pm$ 6,8)	81,3 ( $\pm$ 27,4)	41,8 ( $\pm$ 7,8)
<b>La/Ao</b>		1,3 ( $\pm$ 0,2)	1,3 ( $\pm$ 0,2)	1,7 ( $\pm$ 0,4)	1,3 ( $\pm$ 0,2)

Weitere zwölf Dobermänner entwickelten innerhalb eines Jahres echokardiographische Veränderungen. Bei 23 Dobermännern traten im Verlauf der Kontrolluntersuchungen keine echokardiographischen Veränderungen auf, sie zeigten allein elektrokardiographische Auffälligkeiten. Bei vier der 102 Dobermänner lagen keine Kontrolluntersuchungen vor, jedoch verstarben sie innerhalb eines Jahres nach der Erstuntersuchung an einem kardialen Tod. Drei Dobermänner verstarben an einem Sekudentod und einer am kongestiven Herzversagen.

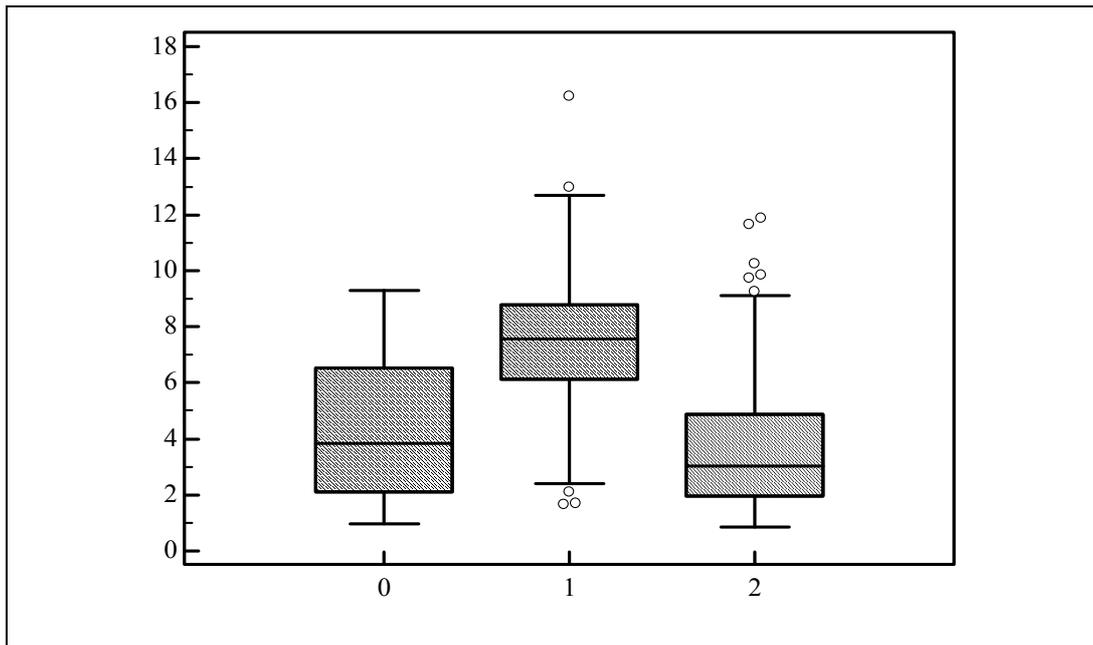
## 2. Alters-, Gewichts- und Geschlechtsverteilung

Die Arrhythmiegruppe sowie die Kontrollgruppe wurden auf die jeweilige Verteilung von Alter, Gewicht und Geschlecht untersucht. Dabei wurden für Alter und Gewicht der Mittelwert, der Minimum- und Maximumwert sowie der Median angegeben. Die Verteilung der physiologischen Parameter der Dobermänner aus der Arrhythmiegruppe und der Kontrollgruppe wird in Tabelle 4 dargestellt. Dabei wurden zusätzlich die beiden Follow-up-Gruppen (DCM-gesund und DCM-krank) getrennt betrachtet.

**Tabelle 4:** Verteilung der physiologischen Parameter in der Arrhythmie- und Kontrollgruppe. Die Arrhythmiegruppe wurde im Gesamten und zusätzlich getrennt nach Follow-up-Status betrachtet. Die untersuchten Parameter beinhalteten das Alter (in Jahren), das Gewicht (in Kilogramm) und das Geschlecht (Anzahl der Hunde), (DCM = dilatative Kardiomyopathie).

		Arrhythmiegruppe gesamt	Follow-up-Status		Kontrollgruppe
			DCM- gesund	DCM- krank	
<b>Anzahl der Hunde</b>		127	25	102	178
<b>Alter</b>	<b>Mittelwert</b>	6,8	4,2	7,5	3,7
	<b>Median</b>	7	4	8	3
	<b>Minimum</b>	1	1	2	1
	<b>Maximum</b>	16	9	16	12
<b>Gewicht</b>	<b>Mittelwert</b>	36,2	37,4	35,9	34,3
	<b>Median</b>	36	38	37	34
	<b>Minimum</b>	25	25	25	22,5
	<b>Maximum</b>	48	45	48	45
<b>Geschlecht</b>	<b>Männlich</b>	73	16	57	71
	<b>weiblich</b>	54	9	45	107

Bei der Verteilung des Alters lag ein signifikanter Unterschied von  $p < 0,001$  zwischen den falsch positiven und richtig positiven Hunden der Arrhythmiegruppe vor. Die Kontrollgruppe unterschied sich ebenfalls signifikant von den richtig positiven Hunden ( $p < 0,001$ ), jedoch nicht von den falsch positiven Dobermännern ( $p = 0,364$ ). In Abbildung 12 wird die Altersverteilung graphisch dargestellt.



**Abbildung 12:** Darstellung der Altersverteilung in der Arrhythmie- und Kontrollgruppe. Auf der vertikalen Achse ist das Alter in Jahren angegeben, auf der horizontalen Achse die Patientengruppen (0 = falsch positiv, 1 = richtig positiv, 2 = Kontrollgruppe).

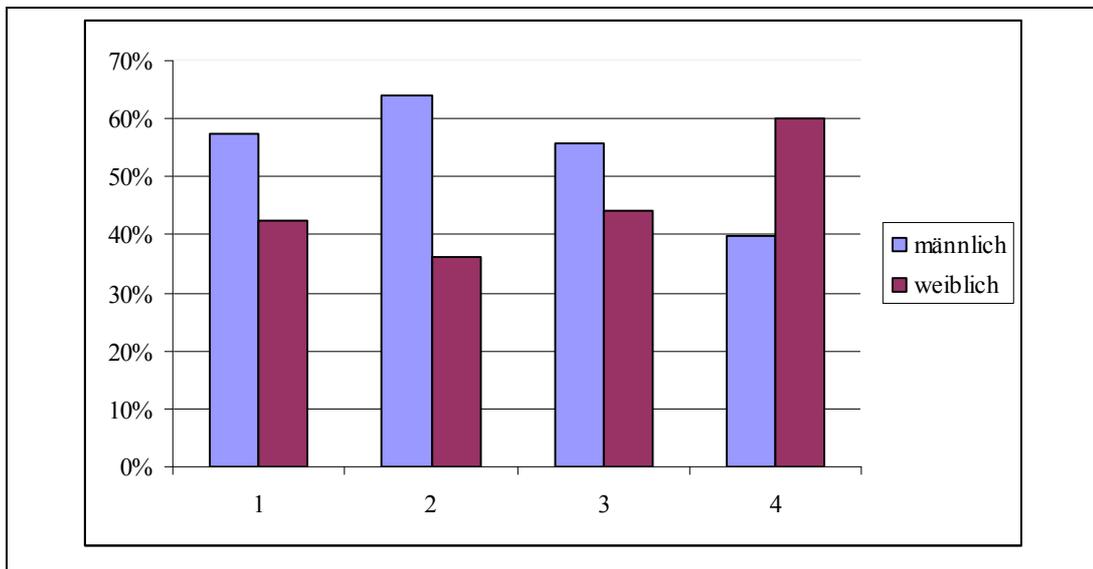
Hinsichtlich des Gewichts lag zwischen DCM-gesund und DCM-krank eine homogene Verteilung vor, es zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede ( $p = 0,174$ ). Beim Vergleich der Kontrollgruppe zu den beiden Follow-up-Gruppen (DCM-gesund und DCM-krank) ergab sich jedoch jeweils ein signifikanter Unterschied in der Gewichtsverteilung ( $p = 0,005$  und  $p = 0,015$ ).

Bei der Beurteilung der Geschlechtsverteilung wurden die Häufigkeiten zusätzlich in Prozent angeführt. Diese werden in Tabelle 5 nochmals gesondert aufgelistet und in Abbildung 13 graphisch dargestellt.

**Tabelle 5:** Verteilung des Geschlechts in der Arrhythmie- und Kontrollgruppe. In Klammern sind die Prozente angegeben, diese beziehen sich jeweils auf die Gesamtzahl der Hunde in der jeweiligen Patientengruppe (DCM = dilatative Kardiomyopathie).

		Arrhythmiegruppe gesamt	Follow-up-Status		Kontrollgruppe
			DCM-gesund	DCM-krank	
<b>Anzahl der Hunde</b>		127	25	102	178
<b>Geschlecht</b>	<b>männlich</b>	73 (57,5 %)	16 (64,0 %)	57 (55,9 %)	71 (39,9 %)
	<b>weiblich</b>	45 (42,5 %)	9 (36,0 %)	45 (44,1 %)	107 (60,1 %)

Betrachtete man die Geschlechtsverteilung in den jeweiligen Gruppen war der prozentuale Anteil der weiblichen Hunde nur in der Kontrollgruppe höher als der männliche Anteil. Bei den beiden Follow-up-Gruppen der Arrhythmiegruppe überwogen jeweils die männlichen Dobermänner. In Tabelle 16 im Anhang wird das Alter des jeweiligen Geschlechts in den einzelnen Patientengruppen aufgelistet. Die männlichen und weiblichen Dobermänner in den jeweiligen beiden Follow-up-Gruppen der Arrhythmiegruppe sowie in der Kontrollgruppe zeigten hinsichtlich des Alters ähnliche Werte.



**Abbildung 13:** Darstellung der Geschlechtsverteilung in den verschiedenen Patientengruppen; auf der vertikalen Achse ist die Anzahl der Hunde in Prozent, auf der horizontalen Achse sind die verschiedenen Patientengruppen angegeben (1 = Arrhythmiegruppe gesamt, 2 = falsch positiv, 3 = richtig positiv, 4 = Kontrollgruppe).

### 3. Verteilung elektrokardiographischer Parameter

Um einen Überblick über das Vorkommen der VES bei den Dobermännern aus dieser Studienpopulation zu bekommen, wurden die Hunde hinsichtlich der auftretenden VES untersucht. Hierfür wurde die Anzahl der VES zum Teil in Übergruppen zusammengefasst. Es wurden hierfür jeweils die Daten der Erstuntersuchung von den Dobermännern verwendet. Tabelle 6 bietet einen Überblick über das Auftreten von VES in den einzelnen Patientengruppen. In Tabelle 17 im Anhang wurden zusätzlich gesondert die Dobermänner mit 50 – 1000 VES/24 Stunden betrachtet.

**Tabelle 6:** Auflistung der Anzahl der ventrikulären Extrasystolen pro 24 Stunden in der Arrhythmie- und Kontrollgruppe (VES/24 Stunden = ventrikuläre Extrasystolen pro 24 Stunden, DCM = dilatative Kardiomyopathie).

		Arrhythmiegruppe gesamt	Follow-up-Status		Kontrollgruppe
			DCM- gesund	DCM- krank	
VES/24 Stunden	Mittelwert	2421,1	407,3	2914,7	4,9
	Median	297	139	403	2
	Minimum	52	65	52	0
	Maximum	100000	5600	100000	48

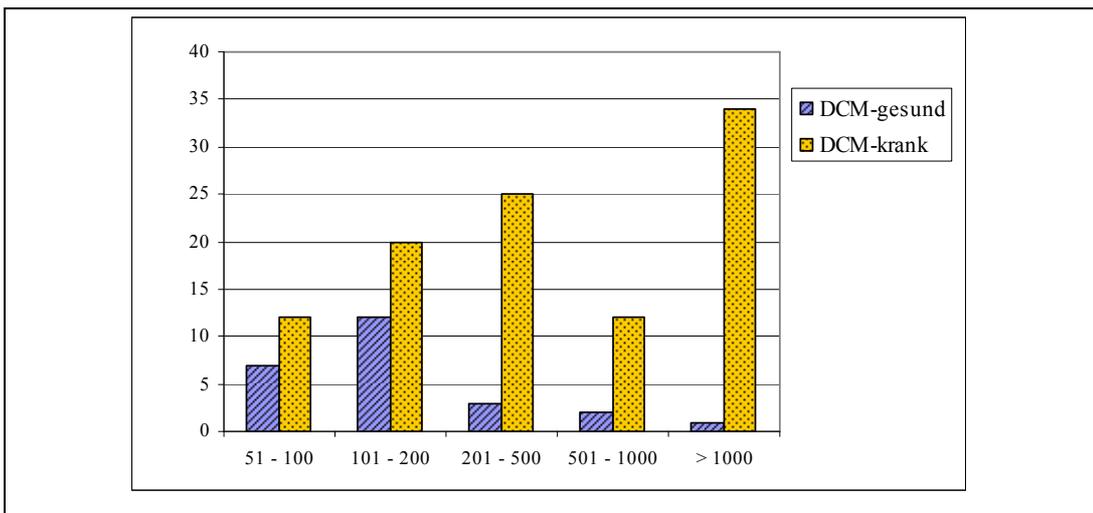
Es wurde zusätzlich innerhalb der DCM-krank-Gruppe zwischen den Hunden mit normalem und abnormalem Herzultraschall unterschieden. Die Ergebnisse werden in Tabelle 18 im Anhang dargestellt. Es ergab sich bei den Dobermännern mit echokardiographischen Veränderungen ein Median von 339 VES/24 Stunden und bei den Hunden mit nur ventrikulären Arrhythmien ohne echokardiographische Veränderungen ein Median von 404 VES/24 Stunden. In der Gruppe der Hunde mit normalem Herzultraschall befand sich der Dobermann mit der höchsten Anzahl an VES (100000 VES/24 Stunden). Kein weiterer Dobermann wies > 15000 VES/24 Stunden auf. Insgesamt konnte innerhalb der DCM-krank-Gruppe kein statistisch signifikanter Unterschied in der Anzahl der VES zwischen Dobermännern mit normalem und abnormalem Herzultraschall festgestellt werden ( $p = 0,3298$ ).

### 3.1. Ventrikuläre Extrasystolen

In Tabelle 7 ist die Häufigkeit der VES bei den Dobermännern aus der Arrhythmiegruppe dargestellt. Die Arrhythmiegruppe wurde hierfür nochmal unterteilt in DCM-gesund und DCM-krank betrachtet. Es fiel auf, dass die Anzahl der Hunde mit 51 – 200 VES/24 Stunden in beiden Follow-up-Gruppen noch hoch war. In der DCM-gesund-Gruppe nahm jedoch die Gesamtzahl der Hunde mit > 200 VES/24 Stunden ab. In der DCM-krank-Gruppe nahm die Gesamtzahl der Hunde mit > 200 VES/24 Stunden hingegen zu. Dies wird graphisch in Abbildung 14 dargestellt.

**Tabelle 7:** Darstellung der Häufigkeit der ventrikulären Extrasystolen pro 24 Stunden in der Arrhythmiegruppe. Die ventrikulären Extrasystolen sind in fünf Untergruppen unterteilt. Die Prozente sind in Klammern angegeben (VES/24 Stunden = ventrikuläre Extrasystolen pro 24 Stunden, DCM = dilatative Kardiomyopathie).

		Anzahl VES/24 Stunden				
		51 – 100	101 – 200	201 – 500	501 – 1000	> 1000
Anzahl Hunde (%)		19 (15,0)	32 (25,2)	28 (22,0)	14 (11,0)	34 (26,8)
Follow-up-Status	DCM-gesund	7 (28,0)	12 (48,0)	3 (12,0)	2 (8,0)	1 (4,0)
	DCM-krank	12 (11,8)	20 (19,6)	25 (24,5)	12 (11,8)	33 (32,4)



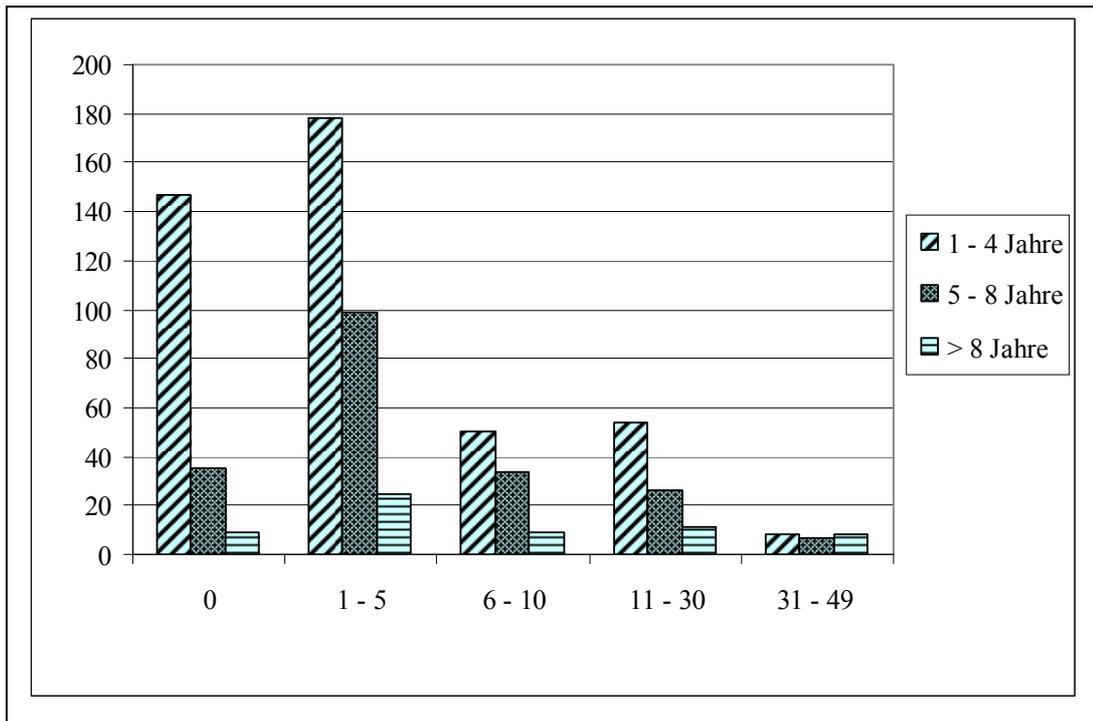
**Abbildung 14:** Graphische Darstellung der Häufigkeit der ventrikulären Extrasystolen pro 24 Stunden in der Arrhythmiegruppe. Auf der vertikalen Achse ist die Anzahl der Hunde, auf der horizontalen Achse die Anzahl der ventrikulären Extrasystolen pro 24 Stunden angegeben (DCM = dilatative Kardiomyopathie).

Anschließend wurde die Verteilung der ventrikulären Extrasystolen in der herzgesunden Dobermannpopulation untersucht. Hierfür wurden von 1319 Untersuchungen der 566 Dobermänner aus der Gesamtstudienpopulation 700 Untersuchungen ausgewählt, in denen die Hunde echokardiographisch unauffällig waren und im Holter-EKG  $< 50$  VES/24 Stunden aufwiesen. Weiterhin wurde hierbei zusätzlich die Verteilung der VES hinsichtlich dreier verschiedener Altersgruppen untersucht. Tabelle 8 zeigt die Verteilung der VES/24 Stunden innerhalb der herzgesunden Dobermannpopulation.

**Tabelle 8:** Darstellung des Vorkommens von ventrikulären Extrasystolen pro 24 Stunden bei 700 Untersuchungen von herzgesunden Dobermännern und deren Verteilung innerhalb von drei Altersgruppen. Die Anzahl der ventrikulären Extrasystolen ist in fünf Untergruppen unterteilt. Es sind jeweils die Anzahl der Untersuchungen und in Klammern die Prozente angegeben (VES/24 Stunden = ventrikuläre Extrasystolen pro 24 Stunden, n = Gesamtzahl der Untersuchungen).

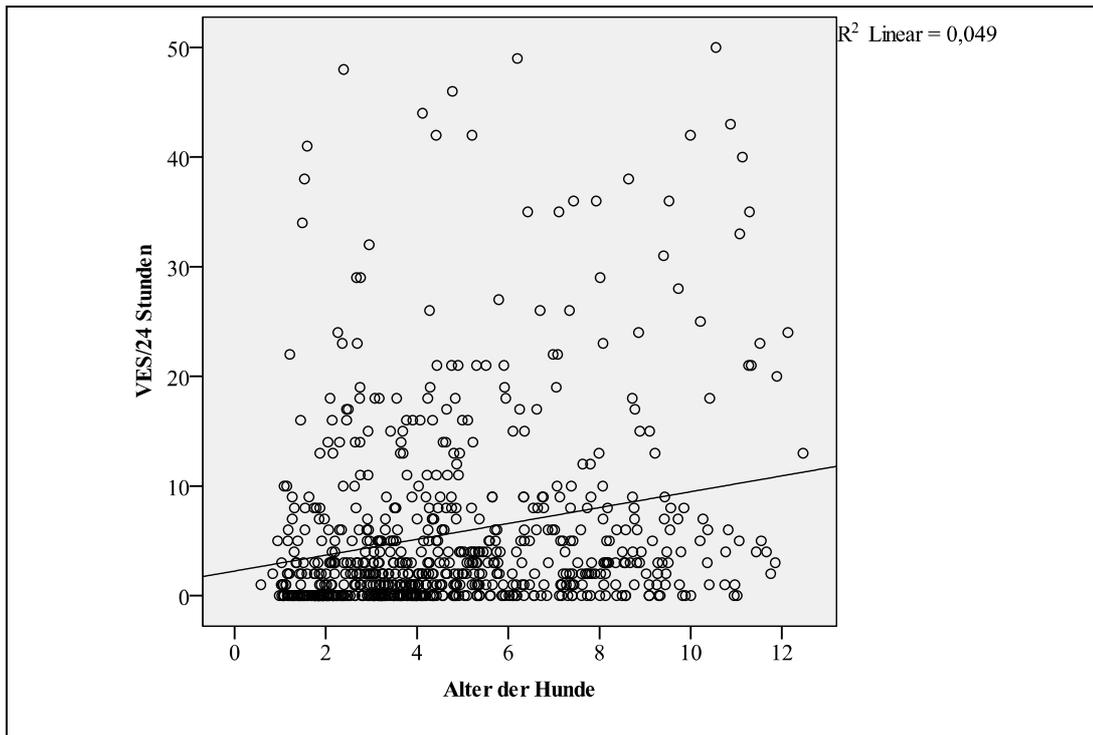
		Anzahl VES/24 Stunden				
		0	1 – 5	6 – 10	11 – 30	31 – 49
<b>Anzahl der Untersuchungen</b> (n = 700)		191 (27,3)	302 (43,1)	93 (13,3)	91 (13,0)	23 (3,3)
<b>Alter</b>	<b>1 – 4 Jahre</b> (n = 437)	147 (33,6)	178 (40,7)	50 (11,4)	54 (12,4)	8 (1,8)
	<b>5 – 8 Jahre</b> (n = 201)	35 (17,4)	99 (49,3)	34 (16,9)	26 (12,9)	7 (3,5)
	<b>&gt; 8 Jahre</b> (n = 62)	9 (14,5)	25 (40,3)	9 (14,5)	11 (17,7)	8 (12,9)

Die meisten Holteruntersuchungen der herzgesunden Dobermänner wiesen 1 – 5 VES/24 Stunden (43,1 %) auf. Am zweithäufigsten waren Holteruntersuchungen mit keinerlei VES/24 Stunden (27,3 %). Betrachtete man dies in den verschiedenen Altersgruppen, so fiel hier ebenfalls auf, dass die Mehrheit der Holteruntersuchungen in allen drei Altersgruppen 1 – 5 VES/24 Stunden aufwiesen. Die Anzahl von 31 – 49 VES/24 Stunden war in allen drei Altersgruppen am seltensten vertreten, jedoch lag der prozentuale Anteil in der ältesten Altersgruppe (> 8 Jahre) noch am höchsten (12,9 %). Abbildung 15 stellt die Anzahl der VES/24 Stunden in Bezug auf die Altersgruppen in der herzgesunden Population graphisch dar.



**Abbildung 15:** Graphische Darstellung der Verteilung der ventrikulären Extrasystolen bei den Untersuchungen der herzgesunden Dobermänner. Dabei wurde zwischen drei Altersgruppen (1 – 4 Jahre, 5 – 8 Jahre und > 8 Jahre) unterschieden. Auf der vertikalen Achse ist die Anzahl der Untersuchungen, auf der horizontalen Achse die Anzahl der ventrikulären Extrasystolen pro 24 Stunden, jeweils getrennt in fünf Untergruppen, angegeben.

Die Analyse der Untersuchungen der herzgesunden Dobermänner ergab keinen Zusammenhang zwischen dem Alter der Hunde und der Anzahl der VES im Holter-EKG ( $R^2 = 0,049$ ). Dies wird in Abbildung 16 graphisch verdeutlicht. Aus der Arrhythmiegruppe wurden die falsch positiven Dobermänner ebenfalls bezüglich eines Zusammenhangs zwischen Alter und Anzahl der VES untersucht, wie in Abbildung 17 im Anhang graphisch dargestellt wird. Bei diesen konnte ebenfalls kein Zusammenhang festgestellt werden ( $R^2 = 0,045$ ).



**Abbildung 16:** Verteilung der Anzahl der ventrikulären Extrasystolen in Relation zum Alter (in Jahren) der herzgesunden Dobermänner. Auf der vertikalen Achse ist die Anzahl der ventrikulären Extrasystolen pro 24 Stunden angegeben, auf der horizontalen Achse das Alter der Dobermänner. Die Punkte stellen jeweils eine Untersuchung eines herzgesunden Dobermanns dar (VES/24 Stunden = ventrikuläre Extrasystolen pro 24 Stunden).

### 3.2. Couplets/Triplets und ventrikuläre Tachykardien

Die Arrhythmiegruppe wurde auf das Vorhandensein von Couplets, Triplets und VT untersucht. Die Gruppen der Couplets und Triplets wurden dabei zusammengefasst. Die Ergebnisse werden in Tabelle 9 dargestellt. In den Tabellen 19 und 20 im Anhang wurde zusätzlich zwischen Dobermännern mit 50 – 1000 und > 1000 VES/24 Stunden unterschieden.

Insgesamt lagen in der Arrhythmiegruppe bei den richtig positiven Hunden häufiger Couplets/Triplets und VT vor als bei den falsch positiven. Über die Hälfte der richtig positiven Hunde (58,8 %) zeigten Couplets/Triplets und 29,4 % VT. Von den falsch positiven Hunden wies kein Dobermann eine VT, jedoch acht Hunde (32 %) Couplets/Triplets auf. Weiterhin wurde bei drei falsch positiven Hunden und bei drei richtig positiven Hunden ein beschleunigter idioventrikulärer Rhythmus mit einer Frequenz unter 180/min detektiert.

**Tabelle 9:** Darstellung der Anzahl von Couplets/Triplets und ventrikulärer Tachykardie bei den Dobermännern der Arrhythmiegruppe, welche getrennt nach Follow-up-Status dargestellt werden. In Klammern sind die jeweils auf die Gesamtzahl der jeweiligen Gruppe bezogenen Prozente angegeben (VT = ventrikuläre Tachykardie, DCM = dilatative Kardiomyopathie).

		keine Couplets/Triplets	Couplets/Triplets	keine VT	VT
<b>Anzahl der Hunde</b>		59 (46,5)	68 (53,5)	97 (86,0)	30 (14,0)
<b>Follow-up-Status</b>	<b>DCM-gesund</b>	17 (68,0)	8 (32,0)	25 (100,0)	0 (0,0)
	<b>DCM-krank</b>	42 (41,2)	60 (58,8)	72 (70,6)	30 (29,4)

#### 4. Sensitivität und Spezifität

Zur Beurteilung der verschiedenen Cut-Off-Werte wurde jeweils die Sensitivität und Spezifität berechnet. Es wurden die in der Literatur bisher beschriebenen Cut-Off-Werte von  $\geq 50$  und  $\geq 100$  VES/24 Stunden überprüft, sowie neue Holterkriterien entwickelt und die verschiedenen Cut-Off-Werte miteinander verglichen. Das Verfahren, nach dem der Test durchgeführt wurde, wurde bereits unter Kapitel III Punkt 5.3 erläutert. Da der Schwerpunkt dieser Analyse auf den Bereich von 50 – 1000 VES/24 Stunden gesetzt wurde, wurden zunächst nur die Daten der Dobermänner mit 50 – 1000 VES/24 Stunden für die Überprüfung der Cut-Off-Werte verwendet. Anschließend wurde jedoch die gleiche Analyse mit der gesamten Arrhythmiegruppe durchgeführt.

##### 4.1. Überprüfung der etablierten Cut-Off-Werte

Zunächst wurden die in der Literatur bisher beschriebenen Cut-Off-Werte von  $\geq 50$  und  $\geq 100$  VES/24 Stunden auf ihre Sensitivität und Spezifität untersucht. Tabelle 10 stellt die Vierfeldertafel für die beiden Cut-Off-Werte dar.

**Tabelle 10:** Vierfeldertafel zur Berechnung der Sensitivität und Spezifität der Cut-Off-Werte von  $\geq 50$  und  $\geq 100$  ventrikuläre Extrasystolen pro 24 Stunden (PPW = positiver prädiktiver Wert, NPW = negativer prädiktiver Wert, VES/24 Stunden = ventrikuläre Extrasystolen pro 24 Stunden, DCM = dilatative Kardiomyopathie).

Arrhythmiegruppe 50 – 1000 VES/24 Stunden		Follow-up-Status			
		DCM-krank	DCM-gesund		
$\geq 50$ VES/24 Stunden	positiv	69	24	Sensitivität: 100 %	Spezifität: 88,1 %
	negativ	0	178	PPW: 74,2 %	NPW: 100 %
$\geq 100$ VES/24 Stunden	positiv	57	17	Sensitivität: 82,6 %	Spezifität: 91,6 %
	negativ	12	185	PPW: 77,0 %	NPW: 93,9 %

Der Cut-Off-Wert von  $\geq 50$  VES/24 Stunden ergab eine Sensitivität von 100 % und eine Spezifität von 88,1 %. Der PPW lag bei 74,2 % und der NPW bei 100 %. Bei dem Cut-Off-Wert von  $\geq 100$  VES/24 Stunden war die Sensitivität mit 82,6 % niedriger, die Spezifität mit 91,6 % höher als der Cut-Off-Wert von  $\geq 50$  VES/24 Stunden. Weiterhin ergaben sich bei dem Cut-Off-Wert von  $\geq 100$  VES/24 Stunden ein PPW von 77,0 % und ein NPW von 93,9 %.

Bei dem Cut-Off-Wert von  $\geq 50$  VES/24 Stunden wurden 24 Hunde als falsch positiv detektiert und 69 als richtig positiv. Bei dem höheren Cut-Off-Wert von  $\geq 100$  VES/24 Stunden sank die Zahl der falsch positiven Tiere auf 17, jedoch traten nun auch zwölf falsch negative Tiere auf, die mit diesem Cut-Off-Wert fälschlicherweise als gesund eingestuft worden wären.

Anschließend wurden auch Dobermänner in die Analyse miteinbezogen, die bei der ersten auffälligen Holteruntersuchung  $> 1000$  VES/24 Stunden gezeigt hatten und anhand von Kontrolluntersuchungen in DCM-gesund oder DCM-krank eingeteilt werden konnten. Tabelle 11 zeigt die Ergebnisse der Vierfeldertafel für die beiden Cut-Off-Werte von  $\geq 50$  und  $\geq 100$  VES/24 Stunden unter Einschluss der Dobermänner mit  $> 1000$  VES/24 Stunden.

**Tabelle 11:** Vierfeldertafel zur Berechnung der Sensitivität und Spezifität der beiden Cut-Off-Werte von  $\geq 50$  und  $\geq 100$  ventrikuläre Extrasystolen pro 24 Stunden unter Verwendung der gesamten Arrhythmiegruppe (PPW = positiver prädiktiver Wert, NPW = negativer prädiktiver Wert, VES/24 Stunden = ventrikuläre Extrasystole pro 24 Stunden, DCM = dilatative Kardiomyopathie).

Arrhythmiegruppe gesamt		Follow-up-Status			
		DCM-krank	DCM-gesund		
$\geq 50$ VES/24 Stunden	positiv	102	25	Sensitivität: 100 %	Spezifität: 87,7 %
	negativ	0	178	PPW: 80,3%	NPW: 100 %
$\geq 100$ VES/24 Stunden	positiv	90	18	Sensitivität: 88,2 %	Spezifität: 91,1 %
	negativ	12	185	PPW: 83,3 %	NPW: 93,9 %

Für den Cut-Off-Wert von  $\geq 50$  VES/24 Stunden ergaben sich eine gleiche Sensitivität von 100 % und eine ähnliche Spezifität von 87,7 %. Weiterhin lagen ein höherer PPW von 80,3 % und ein wiederum gleicher NPW von 100 % vor. Bei dem Cut-Off-Wert von  $\geq 100$  VES/24 Stunden lag die Sensitivität höher mit 88,2 %, die Spezifität nahezu gleich mit 91,1 %, der PPW wiederum etwas höher bei 83,3 % und der NPW gleich bei 93,9 %.

#### 4.2. Überprüfung neuer Holterkriterien

Basierend auf den Ergebnissen der vorherigen Analyse der etablierten Cut-Off-Werte wurden unter Verwendung des sensitiveren Cut-Off-Wertes von  $\geq 50$  VES/24 Stunden neue Holterkriterien entwickelt. Hierfür wurde statt nur einer einmaligen Holteruntersuchung eine zweimalige Holteruntersuchung mit  $\geq 50$  VES/24 Stunden innerhalb eines Jahres als Cut-Off-Wert verwendet und dessen Sensitivität und Spezifität errechnet. Die Ergebnisse werden in Tabelle 12 dargestellt. Bei diesem Holterkriterium zeigten sich eine Sensitivität von 100% und eine Spezifität von 98%. Der PPW betrug 94,5 %, der NPW 100 %.

Des Weiteren wurde dieser Cut-Off-Wert mit unterschiedlichen Zeitintervallen untersucht, wie ebenfalls in Tabelle 12 dargestellt wird. Neben einer zweimaligen Holteruntersuchung mit jeweils  $\geq 50$  VES/24 Stunden innerhalb eines Jahres

wurden zwei direkt aufeinander folgende Holteruntersuchungen mit jeweils  $\geq 50$  VES/24 Stunden analysiert und diese anschließend miteinander verglichen. Bei dem Kriterium von zwei auffälligen Holteruntersuchungen direkt hintereinander lag die Sensitivität bei 86,9 %, die Spezifität bei 98,5 %, der PPW bei 95,2 % und der NPW bei 95,7 %.

**Tabelle 12:** Vierfeldertafel für die Berechnung der Sensitivität und Spezifität der neuen Holterkriterien, mit jeweils unterschiedlichen Zeitintervallen (PPW = positiver prädiktiver Wert, NPW = negativer prädiktiver Wert, DCM = dilatative Kardiomyopathie,  $2 \times \geq 50$  = zweimalige Holteruntersuchung mit jeweils  $\geq 50$  ventrikuläre Extrasystolen pro 24 Stunden, DCM = dilatative Kardiomyopathie).

Arrhythmiegruppe 50 – 1000 VES/24 Stunden		Follow-up-Status			
		DCM-krank	DCM-gesund		
<b><math>2 \times \geq 50</math> innerhalb eines Jahres</b>	<b>positiv</b>	69	4	Sensitivität: 100 %	Spezifität: 98,0 %
	<b>negativ</b>	0	198	PPW: 94,5 %	NPW: 100 %
<b><math>2 \times \geq 50</math> direkt hintereinander innerhalb eines Jahres</b>	<b>positiv</b>	60	3	Sensitivität: 86,9 %	Spezifität: 98,5 %
	<b>negativ</b>	9	199	PPW: 95,2 %	NPW: 95,7 %

Die Spezifität ist bei den beiden neuen Holterkriterien ähnlich, jedoch liegt die Sensitivität bei zwei Holteruntersuchungen innerhalb eines Jahres höher, als bei der Beurteilung von zwei Holteruntersuchungen, die direkt aufeinander folgend stattgefunden haben. So ergaben sich bei letzterem Kriterium neun falsch negative Hunde, welche bei der zweiten Untersuchung  $< 50$  VES im Holter-EKG aufwiesen, jedoch bei einer weiteren Untersuchung innerhalb eines Jahres als eindeutig krank beurteilt werden konnten. Somit wären diese Hunde, wenn keine weitere Untersuchung durchgeführt worden wäre, als fälschlicherweise gesund beurteilt worden.

Zusätzlich wurde untersucht, inwiefern sich, bei dem Intervall von zwei Holteruntersuchungen direkt hintereinander, die Werte der Spezifität und Sensitivität verändern, wenn bei der zweiten auffälligen Holteruntersuchung ein Cut-Off-Wert von  $\geq 100$  VES/24 Stunden statt  $\geq 50$  VES/24 Stunden verwendet wird. Wie in Tabelle 21 im Anhang dargestellt, ergaben sich bei diesem

Holterkriterium folgende Werte: Sensitivität: 76,8 %, Spezifität: 99,0 %; PPW: 96,4 %, NPW: 92,6 %. Mit diesem Kriterium konnte zwar die Spezifität etwas erhöht werden, jedoch sank gleichzeitig die Sensitivität, da 16 Dobermänner mit diesem Kriterium als falsch negativ eingestuft worden wären. Es konnten daher insgesamt mit diesem Kriterium keine besseren Ergebnisse erreicht werden.

Die Analyse zum Vergleich der verschiedenen Zeitintervalle wurde erneut – inklusive der Dobermänner mit  $> 1000$  VES/24 Stunden – durchgeführt und ergab die in Tabelle 13 dargestellten Ergebnisse. Unter Einschluss aller Dobermänner aus der Arrhythmiegruppe ergab eine zweimalige Holteruntersuchung mit  $\geq 50$  VES/24 Stunden innerhalb eines Jahres ebenfalls eine Sensitivität von 100% und eine Spezifität von 98,0 %. Der PPW lag etwas höher (96,2 %) als bei der Analyse mit den Dobermännern mit 50 – 1000 VES/24 Stunden (94,5 %). Die Berechnung des NPW ergab keinen Unterschied, dieser wies ebenfalls 100 % auf. Betrachtete man die Ergebnisse einer zweimaligen direkt aufeinander folgenden Holteruntersuchung innerhalb eines Jahres, so lag die Sensitivität gegenüber der Analyse ohne die Dobermänner mit  $> 1000$  VES etwas höher bei 89,2 %, die Spezifität jedoch gleich bei 98,5 %. Der PPW betrug hierbei 96,8 % und der NPW 94,8 %.

**Tabelle 13:** Vierfeldertafel für die Berechnung der Sensitivität und Spezifität der neuen Holterkriterien mit jeweils unterschiedlichen Zeitintervallen für die gesamte Arrhythmiegruppe (PPW = positiver prädiktiver Wert, NPW = negativer prädiktiver Wert, DCM = dilatative Kardiomyopathie,  $2 \times \geq 50$  = zweimalige Holteruntersuchung mit jeweils  $\geq 50$  ventrikuläre Extrasystolen pro 24 Stunden).

Arrhythmiegruppe gesamt		Follow-up-Status			
		DCM-krank	DCM-gesund		
<b><math>2 \times \geq 50</math> innerhalb eines Jahres</b>	<b>positiv</b>	102	4	Sensitivität: 100 %	Spezifität: 98,0 %
	<b>negativ</b>	0	199	PPW: 96,2 %	NPW: 100 %
<b><math>2 \times \geq 50</math> direkt hintereinander innerhalb eines Jahres</b>	<b>positiv</b>	91	3	Sensitivität: 89,2 %	Spezifität: 98,5 %
	<b>negativ</b>	11	200	PPW: 96,8 %	NPW: 94,8 %

## 5. Systemische Krankheiten

Es wurde die DCM-gesund-Gruppe auf das Vorkommen von systemischen Krankheiten in Zusammenhang mit dem Auftreten von  $\geq 50$  VES/24 Stunden untersucht. Von 24 Dobermännern hatten drei Hunde zum Zeitpunkt der auffälligen Holteruntersuchung mit  $\geq 50$  VES/24 Stunden Hinweise auf eine sekundäre systemische Krankheit. Dabei traten drei Krankheiten auf: eine Bronchopneumonie, eine Hypothyreose und eine chronische Hepatitis (Kupferspeicherkrankheit). Die Hypothyreose und die Hepatitis wiesen einen chronischen Verlauf auf und bestanden schon über Monate vor der Holteruntersuchung. Die Bronchopneumonie lag vorberichtlich kürzer als eine Woche zurück, war jedoch zum Zeitpunkt der Untersuchung nicht mehr akut klinisch signifikant.

Die Diagnose der systemischen Krankheiten wurde durch klinische, labordiagnostische und eingehende spezielle Untersuchung gestellt. So zeigten die Tiere die für die jeweilige Krankheit typischen Symptome und labordiagnostischen Auffälligkeiten. Weiterhin konnte mittels spezieller Untersuchungsverfahren die Diagnose der systemischen Krankheiten verfestigt werden. In Tabelle 22 im Anhang sind die jeweiligen Untersuchungen, die bei der jeweiligen Krankheit durchgeführt wurden, aufgelistet.

## V. DISKUSSION

Zum Vergleich verschiedener Holterkriterien zur Diagnose des arrhythmischen Stadiums der DCM beim Dobermann wurden in vorliegender Studie Dobermänner mit  $\geq 50$  VES/24 Stunden im Holter-EKG als Arrhythmiegruppe ausgewählt. Als untere Begrenzung wurde die Anzahl von 50 VES/24 Stunden gewählt, da hinsichtlich der DCM beim Dobermann  $< 50$  VES/24 Stunden im Holter-EKG als noch normal angesehen wird (CALVERT et al., 2000a; CALVERT & WALL, 2001). Dementsprechend wurden nur Dobermänner für die herzgesunde Kontrollgruppe ausgewählt, die  $< 50$  VES/24 Stunden im Holter-EKG aufwiesen. Da in einigen Studien der Bereich zwischen 50 und 100 VES/24 Stunden bereits als verdächtig gilt und oft als Graubereich angesehen wird, wurden alle Dobermänner mit dieser Anzahl von VES/24 Stunden in die Arrhythmiegruppe mit eingeschlossen (CALVERT et al., 2000b; WESS et al., 2010d; WESS et al., 2010b). Bisher wird ein Wert von  $> 100$  VES/24 Stunden bereits als klar abnormal gesehen (CALVERT et al., 1997a; CALVERT et al., 2000a; CALVERT et al., 2000b). In vorliegender Studie wurde allerdings der Wert von  $\geq 100$  VES/24 Stunden ebenfalls überprüft. Daher wurden Dobermänner, die  $\geq 100 - 1000$  VES/24 Stunden hatten, ebenfalls in die Arrhythmiegruppe eingeschlossen. Es wurden für diese Analyse vorrangig die Daten der Dobermänner mit  $\geq 50 - 1000$  VES/24 Stunden verwendet, da bei  $> 1000$  VES/24 Stunden die Wahrscheinlichkeit für ein falsch positives Holterergebnis ( $> 1000$  VES/24 Stunden und keine DCM) als sehr gering eingeschätzt wurde. Der Schwerpunkt dieser Studie lag daher in der Betrachtung der Dobermänner mit  $50 - 1000$  VES/24 Stunden. Um jedoch die Dobermänner mit  $> 1000$  VES/24 Stunden ebenfalls zu erfassen, wurden diese Hunde anschließend in die statistische Analyse zur Überprüfung der Holterkriterien eingeschlossen. So erfolgte zusätzlich separat eine Auswertung mit der gesamten Arrhythmiegruppe.

Für diese Studie wurden bestimmte Kriterien festgelegt, nach denen die Dobermänner der Arrhythmiegruppe in die Follow-up-Gruppen (DCM-gesund und DCM-krank) eingeteilt wurden. Zunächst wurden die Untersuchungsintervalle der Kontrolluntersuchungen bestimmt. Da nach dem erstmaligen Auftreten von VES bereits innerhalb von ein bis zwei Jahren

Veränderungen im Herzultraschall auftreten können und die Anzahl der VES im Holter-EKG meist progressiv zunimmt (CALVERT et al., 2000b; CALVERT & MEURS, 2009), mussten Kontrolluntersuchungen innerhalb eines Jahres vorliegen. Eine Limitation des Holter-EKGs besteht in der Variabilität der Anzahl der VES. Eine humanmedizinische Studie beschreibt zwar eine geringere Variabilität bei längeren Intervallen zwischen Tagen (23 %) als zwischen Stunden (48 %), jedoch wird wiederum eine höhere spontane Variabilität bei monatlichen Abständen beschrieben (37 %) (MORGANROTH et al., 1978). In weiteren Studien wird ebenfalls eine höhere Variabilität bei längeren Intervallen zwischen Monaten als zwischen Tagen beschrieben (TOIVONEN, 1987; SPIER & MEURS, 2004). Da jedoch eine mögliche Entwicklung echokardiographischer Veränderungen ebenfalls in Betracht gezogen werden sollte, und es nicht zu erwarten war, dass diese sich jeweils innerhalb von Tagen entwickelten, wurden in dieser Studie die Abstände zwischen den Kontrolluntersuchungen bewusst auf drei bis sechs Monate festgelegt. Zudem werden in der Literatur zur DCM beim Dobermann Kontrolluntersuchungen im Abstand von drei bis sechs Monaten empfohlen. Dabei sollten die Abstände umso kürzer ausfallen, je fortgeschrittener die Krankheit ist (CALVERT, 1995; CALVERT & MEURS, 2009). In der Humanmedizin konnte die Variabilität der VES durch fortlaufende Holteruntersuchungen über mehrere Tage gesenkt werden (MORGANROTH et al., 1978), jedoch ist dies beim Hund bisher nicht praktikabel und meist sehr kostenintensiv für die Besitzer. Um jedoch den Einfluss einer Variabilität im Vorkommen der VES in vorliegender Studie so gering wie möglich zu halten, wurde darauf geachtet, so viele Holteruntersuchungen wie möglich zu evaluieren. Laut den Erfahrungen von CALVERT und Mitarbeitern (2000) besteht eine geringere Varianz in der Anzahl der VES bei Holteruntersuchungen mit 50 – 100 und 100 – 300 VES/24 Stunden als bei Holteruntersuchungen mit 1 – 10 VES/24 Stunden (CALVERT et al., 2000b). Die Dobermänner aus der DCM-gesund-Gruppe mussten mindestens zwei Kontrolluntersuchungen mit  $< 50$  VES/24 Stunden vorweisen, um mögliche Schwankungen in der Anzahl der VES zu berücksichtigen. Weiterhin galt ebenfalls eine unauffällige Kontrolluntersuchung nach mindestens einem Jahr als Beweis dafür, dass das Auftreten von  $\geq 50$  VES/24 Stunden bei Erstuntersuchung nicht im Zusammenhang mit einer DCM stand. Ähnliches galt für die Hunde aus der Kontrollgruppe. Bei diesen musste mindestens eine Kontrolluntersuchung nach mindestens einem Jahr vorliegen.

Für die Einteilung in DCM-krank musste elektrokardiographisch eine erneute Untersuchung mit  $> 100$  VES/24 Stunden innerhalb eines Jahres vorliegen, da dieser Wert bisher als klar abnormal angesehen wird (CALVERT et al., 1997a; CALVERT et al., 1998a; CALVERT et al., 2000a). Der Sekudentod innerhalb eines Jahres nach dem Auftreten von  $\geq 50$  VES/24 Stunden wurde ebenfalls als Kriterium für die Einteilung in DCM-krank gewählt, da ein Zusammenhang von ventrikulären Rhythmusstörungen mit dem Auftreten von einem Sekudentod bei der DCM des Dobermanns häufig beschrieben wird und so als Zeichen einer ventrikulären Arrhythmie im Zuge einer DCM angesehen werden kann (CALVERT et al., 1997a; CALVERT et al., 2000a; CALVERT et al., 2000b; O'SULLIVAN et al., 2005).

Für die echokardiographische Beurteilung und nachfolgende Einteilung wurden in erster Linie die linksventrikulären Volumina, gemessen durch die SSSM, herangezogen. Die Anwendung der SSSM beim Dobermann ist bereits in vorherigen Studien untersucht worden und hat sich als die sensitivere Methode gegenüber dem M-Mode erwiesen (SIMAK, 2008; WESS et al., 2010e). Basierend auf einer vorherigen wissenschaftlichen Arbeit wurde in der vorliegenden Studie ein enddiastolisches Volumen von  $> 100$  ml/BSA und ein endsystolisches Volumen von  $> 55$  ml/BSA als abnormal und diagnostisch für eine DCM bewertet (MÄURER, 2009). Lagen keine Messwerte der SSSM vor, so wurden die M-Mode-Messungen für die echokardiographische Beurteilung verwendet. Dabei orientierte man sich an Referenzwerten einer aktuellen Studie (WESS et al., 2010c). Alle beschriebenen Einteilungskriterien und die im Laufe der Studie vollzogenen echokardiographischen Messungen und Holter-Auswertungen wurden von einem Diplomate für Kardiologie des American und European College for Veterinary Internal Medicine überprüft.

Da ventrikuläre Arrhythmien bei der DCM des Dobermanns ein häufiges Erscheinungsbild darstellen und diese häufig vor Entwicklung echokardiographischer Veränderungen auftreten, zählt das Holter-EKG zum Goldstandard bei der frühen Detektion der okkulten Phase der DCM beim Dobermann (CALVERT, 1995; CALVERT et al., 2000a; CALVERT et al., 2000b; DUKES-MCEWAN et al., 2003; WESS et al., 2010a). Der Schwerpunkt der vorliegenden Studie lag daher in der Überprüfung der in der Literatur bisher empfohlenen Cut-Off-Werte von  $\geq 50$  oder  $\geq 100$  VES/24 Stunden zur Diagnose

der okkulten Phase der DCM beim Dobermann. Hierfür wurde jeweils die Sensitivität und Spezifität der Cut-Off-Werte berechnet und die Ergebnisse miteinander verglichen. Die Berechnung der Sensitivität und Spezifität dient der Validierung diagnostischer Tests und gibt die Wahrscheinlichkeiten für eine korrekte Klassifizierung der Patienten an. Die Sensitivität eines Tests zeigt den Anteil der richtig positiven Tiere, die Spezifität den Anteil der richtig negativen Tiere, welche jeweils korrekt klassifiziert wurden, an. Zusätzlich sollten bei der Beurteilung eines diagnostischen Tests die prädiktiven Werte betrachtet werden. Diese stellen die Wahrscheinlichkeiten für eine korrekte Diagnose dar. In einem perfekten Test würden sowohl die Sensitivität und Spezifität, als auch der PPV und NPV jeweils einen Wert von 100 % haben. Je niedriger der Wert ist, desto schlechter ist der diagnostische Test zu beurteilen (ALTMAN & BLAND, 1994b, 1994a).

Wie bereits zu erwarten war, war der niedrigere Cut-Off-Wert von  $\geq 50$  VES/24 Stunden zwar sehr sensitiv (100 %), jedoch nicht sehr spezifisch (88,1 %). So wurden unter Verwendung dieses Cut-Off-Wertes 24 von 93 Dobermännern (25,8 %) als falsch positiv beurteilt. Dies bedeutete, dass 24 Hunde in einer Holteruntersuchung  $\geq 50$  VES/24 Stunden gezeigt hatten, jedoch innerhalb der nächsten 1 – 2 Jahre keine DCM entwickelten. Dies wiederum lässt darauf schließen, dass auch Dobermänner VES aufweisen können, die nicht mit einer DCM zusammenhängen. Der höhere Cut-Off-Wert von  $\geq 100$  VES/24 Stunden ergab zwar – wie zu erwarten war – eine bessere Spezifität (91,6 %), jedoch war hier die Sensitivität deutlich niedriger (82,6 %). So wurden einige von der DCM betroffene Dobermänner mit diesem Cut-Off-Wert nicht entdeckt. Da Dobermänner in der frühen Phase der DCM teils auch nur wenige VES ( $< 100$  VES/24 Stunden) aufweisen können (CALVERT et al., 2000b; CALVERT & WALL, 2001; CALVERT & MEURS, 2009), könnte ein zu hoch angesetzter Cut-Off-Wert zu falsch negativen Ergebnissen führen. Dies wiederum würde als mögliche Folge haben, dass als fälschlicherweise gesund eingestufte Dobermänner zur Zucht zugelassen werden und so die Krankheit an ihre Nachkommen weitervererben. Daher erscheint es wichtig, einen möglichst sensitiven Wert zu bestimmen. Jedoch sollte die Spezifität ebenfalls nicht vernachlässigt werden, da fälschlicherweise als krank klassifizierte Hunde womöglich auf Antiarrhythmika gesetzt werden könnten. In Anbetracht dessen,

dass Antiarrhythmika oft Nebenwirkungen mit sich bringen und teilweise proarrhythmogen wirken können, könnte dies der Gesundheit der Hunde schaden (DHEIN et al., 1993; ZIPES et al., 2006; CALVERT & MEURS, 2009). Auch vor dem Hintergrund, dass es auch extrakardiale Ursachen für ventrikuläre Arrhythmien gibt, erscheint es wichtig elektrokardiographisch nicht zu voreilig die Diagnose DCM zu stellen.

Aufgrund dessen war die Entwicklung neuer Holterkriterien zur Ergänzung bisheriger Cut-Off-Werte ein weiteres Ziel dieser Studie. Damit sollte dem Anspruch einer hohen Sensitivität bei gleichzeitig hoher Spezifität gerecht werden. Als Basis dieses neuen Holterkriteriums wurde der Cut-Off-Wert von  $\geq 50$  VES/24 Stunden ausgewählt, da dieser bereits eine sehr hohe Sensitivität mit sich brachte. Um jedoch weniger falsch positive Ergebnisse zu erlangen, wurde statt nur einer einmaligen Holteruntersuchung eine zweimalige Holteruntersuchung mit  $\geq 50$  VES/24 Stunden innerhalb eines Jahres als neuer Cut-Off-Wert ausgewählt. Die Analyse ergab eine ebenfalls sehr hohe Sensitivität von 100 %, bei diesmal gleichzeitig hoher Spezifität von 98,0 %. Die Zahl der falsch positiven Ergebnisse konnte dadurch von 24 Hunden auf vier Hunde gesenkt werden. Der PPW konnte ebenfalls von 74,2 % (bei einmaliger Holteruntersuchung mit  $\geq 50$  VES/24 Stunden) auf 94,5 % bei gleichem NPW von 100 % erhöht werden. Weiterhin wurde untersucht, ob sich unterschiedliche Werte für die Sensitivität, Spezifität, PPW und NPW ergeben, wenn man verschiedene Zeitintervalle zwischen den zwei Holteruntersuchungen wählt. Wurden zwei direkt aufeinander folgende Holteruntersuchungen beurteilt (mit einem Abstand von drei bis sechs Monaten zwischen den Holteruntersuchungen), so sank die Sensitivität auf 86,9 %, wobei sich die Spezifität mit 98,5 % nur gering vom vorherigen Ergebnis unterschied. Die niedrigere Sensitivität kam dadurch zustande, dass einige Dobermänner bei der zweiten Holteruntersuchung zwar  $< 50$  VES/24 Stunden gezeigt hatten, jedoch trotzdem innerhalb eines Jahres an der DCM erkrankten. Daher erscheint es aus klinischer Sicht sinnvoller, eine zweimalige Holteruntersuchung mit  $\geq 50$  VES/24 Stunden innerhalb eines Jahres und nicht zwei direkt aufeinander folgende Holteruntersuchungen zu beurteilen. Dies bedeutet für die Diagnostik: Treten bei der zweiten Holteruntersuchungen  $< 50$  VES/24 Stunden auf, so bleibt der Dobermann weiterhin verdächtig, bis eine erneute Holteruntersuchung innerhalb eines Jahres wiederum  $\geq 50$  VES/24

Stunden aufweist und/oder sich innerhalb eines Jahres echokardiographische Veränderungen entwickeln und damit eine sichere DCM-Diagnose gestellt werden kann. Weist hingegen der Dobermann bei einer weiteren Holteruntersuchung innerhalb eines Jahres nach Erstuntersuchung erneut  $< 50$  VES/24 Stunden, somit insgesamt zwei Kontrolluntersuchungen mit  $< 50$  VES/24 Stunden, auf und liegen keine echokardiographischen Veränderungen vor, so kann er zum momentanen Zeitpunkt als herzgesund eingestuft werden.

Das neu entwickelte Holterkriterium mit einer zweimaligen Holteruntersuchung von  $\geq 50$  VES/24 Stunden innerhalb eines Jahres eignet sich daher gut als diagnostisches Mittel zur Unterscheidung von kranken und gesunden Dobermännern. Aktuelle Empfehlungen wählten bereits den Wert  $\geq 50$  VES/24 Stunden als Cut-Off-Wert (CALVERT et al., 2000b; CALVERT & MEURS, 2009), jedoch konnte in vorliegender Studie gezeigt werden, dass dieser Cut-Off-Wert zu falsch positiven Ergebnissen führen kann. Daher erscheint es notwendig, weitere Holteruntersuchungen durchzuführen und erst ab einer zweiten Holteruntersuchung mit  $\geq 50$  VES/24 Stunden und/oder Entwicklung echokardiographischer Veränderungen innerhalb eines Jahres die Diagnose DCM zu stellen. Da die Dobermänner nach erstmaligem Auftreten von vermehrten VES im Holter-EKG meist innerhalb von ein bis zwei Jahren erste echokardiographische Auffälligkeiten entwickeln und die Gesamtzahl der VES progressiv zunimmt, ist es wichtig, den Zeitraum innerhalb eines Jahres zu betrachten, um von einem direkten Zusammenhang der vermehrten VES mit einer DCM auszugehen (CALVERT et al., 2000b; CALVERT & MEURS, 2009). Liegen hingegen nach erstmaligem Auftreten von vermehrten VES über ein Jahr danach keine echokardiographischen Veränderungen vor und weist das Holter-EKG  $< 50$  VES/24 Stunden auf, so besteht kein Zusammenhang der damals aufgetreten VES mit einer DCM. Jedoch sollten Dobermänner mit  $\geq 50$  VES/24 Stunden solange durch regelmäßige Kontrolluntersuchungen im Abstand von drei bis sechs Monaten überwacht werden, bis der Dobermann endgültig als gesund oder krank eingestuft werden kann. Weiterhin könnte in weiteren Studien beobachtet werden, ob es im Anfangsstadium der DCM beim Dobermann zu Schwankungen von VES mit einer niedrigen Anzahl über mehrere Monate bis Jahre kommen kann, bevor sich ein progressiver Verlauf einstellt.

Zunächst wurden in dieser Studie die Dobermänner, die bei Erstuntersuchung im Holter-EKG  $> 1000$  VES/24 Stunden hatten, von der Analyse ausgeschlossen, da ab dieser Anzahl von VES von einem Vorliegen einer DCM ausgegangen werden konnte. Zudem sollte der Schwerpunkt in vorliegender Studie auf den Graubereich zwischen 50 und 100 VES/24 Stunden und dem Bereich zwischen 100 – 1000 VES/24 Stunden liegen. Da jedoch auch teilweise  $> 1000$  VES/24 Stunden bei einer systemischen Krankheit ohne das Vorliegen einer Kardiomyopathie auftreten können (MARINO et al., 1994), wurde die Analyse zur Überprüfung der verschiedenen Holterkriterien erneut inklusive der Dobermänner mit  $> 1000$  VES/24 Stunden durchgeführt. Aufgrund der veränderten Patientenzahlen ergaben sich auch zum Teil andere Werte für die Sensitivität und Spezifität (Tabelle 11 und 13). Jedoch kam man zu dem gleichen Resultat. Das neue Holterkriterium mit einer zweimaligen Holteruntersuchung mit  $\geq 50$  VES/24 Stunden innerhalb eines Jahres stellte sich auch hier als bestes Holterkriterium heraus.

Allerdings ist zu erwähnen, dass in vorliegender Studie bei den Dobermännern mit  $> 1000$  VES/24 Stunden ebenfalls ein falsch positives Ergebnis auftrat. Ein Dobermann mit 5600 VES/24 Stunden bei Erstuntersuchung entwickelte im weiteren Verlauf keine DCM. Der Dobermann blieb echokardiographisch unauffällig und wies in den weiteren Holteruntersuchungen  $< 50$  VES/24 Stunden auf. Bei den 5600 VES handelte es sich um vereinzelte VES mit größtenteils langsamen Geschwindigkeiten, sodass eine antiarrhythmische Therapie nicht sofort indiziert war und der Hund zu weiteren Holteruntersuchungen einbestellt wurde. Zum Zeitpunkt der Erstuntersuchung lag laut Besitzer eine Hypothyreose vor, die genauen Schilddrüsenwerte waren jedoch nicht bekannt. Bei der zweiten Untersuchung war der Dobermann bereits unter medikamentöser Therapie mit Forthyron. Bei dieser Untersuchung wurde eine Blutuntersuchung durchgeführt, die einen erniedrigten T4-Wert und einen erhöhten TSH-Wert ergab, was für eine Hypothyreose spricht, jedoch wurde kein TSH-Stimulationstest durchgeführt (PANCIERA, 1999; SCOTT-MONCRIEFF, 2009). Bei den Kontrolluntersuchungen war der Hund jeweils unter Behandlung mit Forthyron. In diesen Untersuchungen zeigte er keinerlei Hinweise auf eine DCM, daher konnte die Erstuntersuchung mit 5600 VES als falsch positiv eingestuft werden. Zum Zeitpunkt der letzten Untersuchung war der Dobermann über sieben Jahre

alt. Daher war die Wahrscheinlichkeit, dass der Dobermann im späteren Verlauf noch eine DCM entwickeln würde, eher gering. In der Literatur wird das Vorkommen von VES bei einer Unterfunktion der Schilddrüse nur sehr selten beschrieben, häufiger treten Sinusbradykardien, supraventrikuläre Arrhythmien und erniedrigte QRS-Komplexe in Zusammenhang mit einer Hypothyreose auf (POLIKAR et al., 1993; PANCIERA, 2001; SCOTT-MONCRIEFF, 2009). Weiterhin konnte bisher kein Zusammenhang zwischen einer Hypothyreose und der DCM beim Dobermann festgestellt werden (CALVERT et al., 1998b). Es ist daher fraglich, ob die Hypothyreose in diesem Fall eine Ursache für die VES war.

Bei den 24 falsch positiven Dobermännern, die  $\geq 50 - 1000$  VES/24 Stunden bei Erstuntersuchung gezeigt hatten, jedoch innerhalb eines Jahres keine DCM entwickelten, konnten nur bei drei Hunden Hinweise für eine systemische Krankheit gefunden werden (Tabelle 22 im Anhang). Bei einem Dobermann war zum Zeitpunkt der Erstuntersuchung bereits eine Hypothyreose bekannt, welche zuvor bei einem anderen Tierarzt diagnostiziert wurde. Zum Zeitpunkt der Erstuntersuchung wurde der Dobermann bereits medikamentös mit Forthyron behandelt. Ein weiterer Hund litt vorberichtlich seit bereits anderthalb Jahren an einer chronischen Hepatitis und wies erhöhte Leberwerte im Blut auf. Es wurde eine ausführliche Diagnostik inklusive einer Leberbiopsie durchgeführt, die den Befund chronische Hepatitis in Zusammenhang mit einer Kupferspeicherkrankheit ergab. Beim dritten Dobermann lag vorberichtlich eine Bronchopneumonie vor. Bei diesem Dobermann wurde *circa* eine Woche zuvor eine akute Bronchopneumonie diagnostiziert und er war seitdem unter medikamentöser Behandlung. Dieser zeigte zum Zeitpunkt der Holteruntersuchung keine klinischen Symptome mehr. Alle anderen 21 Dobermänner aus der DCM-gesund-Gruppe waren zum Zeitpunkt der Erstuntersuchung vorberichtlich und klinisch unauffällig. Inwiefern die systemischen Krankheiten eine Rolle bei der Entstehung der VES gespielt haben, bleibt ungewiss. Daher kann nur spekuliert werden, ob möglicherweise eine mit einer Bronchopneumonie einhergehende Hypoxie ein Auslöser für die ventrikulären Arrhythmien gewesen sein könnte. Weiterhin könnten bei der chronischen Hepatitis Veränderungen im Elektrolythaushalt durch die im Zusammenhang mit dieser Krankheit aufgetretenen Durchfälle und Erbrechen VES verursacht haben (RUSSELL & RUSH, 1995).

Da insgesamt jedoch nur bei drei Hunden (12,5 %) Hinweise auf eine systemische Krankheit vorlagen und diese nicht akut zum Zeitpunkt der Erstuntersuchung aufgetreten waren, konnte kein aussagekräftiger Zusammenhang zwischen einer systemischen Krankheit und einer erhöhten Anzahl von VES im Holter-EKG festgestellt werden. Da jedoch nicht bei allen Dobermännern eine ausführliche Diagnostik zur Abklärung von systemischen Krankheiten durchgeführt wurde, kann nicht ganz ausgeschlossen werden, dass eventuell bei weiteren Dobermännern subklinische Krankheiten unentdeckt geblieben waren. Weiterhin ist nicht klar, inwiefern chronische Krankheitsbilder einen Einfluss auf die Entstehung von VES haben. So müsste die Rolle von systemischen Krankheiten in der Pathogenese von VES beim Dobermann in einer weiteren Studie genauer untersucht werden und bei jedem Hund ausführliche Diagnostik zur Abklärung von sekundären systemischen Krankheiten durchgeführt werden.

Die Dobermänner aus der DCM-krank-Gruppe waren signifikant älter als die Dobermänner aus der DCM-gesund-Gruppe und der Kontrollgruppe. Dabei glich das durchschnittliche Alter (Mittelwert: 7,5 Jahre) der Dobermänner aus der DCM-krank-Gruppe den Werten von an DCM erkrankten Dobermännern aus vorherigen Studien (CALVERT et al., 1996b; CALVERT et al., 1997b; CALVERT et al., 1998a; CALVERT et al., 2000a; CALVERT & BROWN, 2004). Der Median und der Mittelwert der beiden anderen Gruppen lag signifikant niedriger. Eine Erklärung hierfür liegt in der Tatsache, dass die Krankheit meist erst im mittleren Alter auftritt und daher die DCM-krank-Gruppe aufgrund der DCM dem Krankheitsverlauf entsprechend eher ältere Hunde beinhaltete. Der niedrige Median der Kontrollgruppe ergab sich daraus, dass bei dieser Studie auch junge Tiere in die Kontrollgruppe eingeschlossen wurden. Da bei dieser Studie hauptsächlich untersucht werden sollte, ob das Vorkommen von vermehrten VES im Holter-EKG unmittelbar in Zusammenhang mit einer DCM beim Dobermann steht, spielte das jüngere Alter der Hunde keine Rolle. Weiterhin sollte der Einfluss des Alters auf das Vorkommen von VES untersucht werden, daher wurden bewusst auch junge Dobermänner in die Studie eingeschlossen.

Einige bisherige Studien beschreiben ein häufigeres Auftreten der DCM bei männlichen Dobermännern (CALVERT et al., 1982; CALVERT & BROWN, 1986; CALVERT et al., 1997a; CALVERT et al., 1997b; CALVERT et al., 2000b). In dieser Studie waren in der DCM-krank-Gruppe ebenfalls prozentual

mehr männliche (55,9 %) als weibliche Dobermänner (44,1 %) vertreten. In anderen Studien wird von einer homogenen Geschlechtsverteilung berichtet (MEURS et al., 2007; WESS et al., 2010a). In der DCM-gesund-Gruppe traten ebenfalls mehr männliche (64,0 %) als weibliche (36,0 %) Dobermänner auf. Diese Verteilung bei den falsch positiven Dobermännern könnte zufällig entstanden sein, jedoch auch die Vermutung nahe legen, dass bei männlichen Hunden ohne Herzkrankheit häufiger VES auftreten als bei weiblichen Hunden. In einer Studie aus der Humanmedizin über das Vorkommen von VES bei Patienten ohne Herzkrankheit konnte jedoch kein Zusammenhang der VES mit dem Geschlecht festgestellt werden (KOSTIS et al., 1981). Zum gleichen Ergebnis bezüglich der Geschlechtsverteilung kamen zwei Studien aus der Veterinärmedizin über das Vorkommen von VES bei 23 Katzen und 50 Hunden (MEURS et al., 2001b; HANAS et al., 2009). CALVERT und Mitarbeiter (2000) beschreiben, dass die Anzahl der VES bei männlichen Dobermännern unabhängig vom Alter signifikant größer ist als bei weiblichen Dobermännern. Jedoch wurden in dieser Analyse auch Dobermänner eingeschlossen, die im Laufe eines Jahres an der DCM erkrankt waren (CALVERT et al., 2000b).

Einige human- und veterinärmedizinische Studien beschreiben eine positive Korrelation zwischen dem Alter und dem Vorkommen von VES (RAFTERY & CASHMAN, 1976; KOSTIS et al., 1981; MOISE & DEFRANCESCO, 1995; ULLOA et al., 1995; HANAS et al., 2009). Daher wurde überprüft, ob in der DCM-gesund-Gruppe die männlichen Dobermänner eventuell auch die älteren Hunde waren. Dies traf jedoch nicht zu, da das durchschnittliche Alter bei den männlichen Hunden dem der weiblichen Hunde gleich. Auch unterschied sich das durchschnittliche Alter der männlichen Hunde aus der DCM-gesund-Gruppe nicht wesentlich von dem der männlichen Dobermänner aus der Kontrollgruppe (Tabelle 16 im Anhang).

Insgesamt sollte jedoch in Betracht gezogen werden, dass in vorliegender Studie aufgrund der Einschlusskriterien nicht alle Dobermänner eingeschlossen werden konnten. So wurden Hunde, bei denen ausschließlich echokardiographische Veränderungen vorlagen, und Dobermänner mit Arrhythmien, bei denen keine Kontrolluntersuchungen vorlagen, nicht für die Analyse verwendet. Daher sollte die hier beschriebene Geschlechtsverteilung nicht auf die allgemeine Dobermannpopulation bezogen werden. Weiterhin kann daher ebenfalls keine

Aussage getroffen werden, inwiefern das Geschlecht einen Einfluss auf das Vorkommen von VES beim Dobermann hat.

Das Gewicht zeigte innerhalb der Arrhythmiegruppe zwischen den falsch positiven und richtig positiven Dobermännern keinen signifikanten Unterschied. Auch andere Studien wiesen keinen Unterschied im Gewicht zwischen den an DCM erkrankten und den herzgesunden Dobermännern auf (CALVERT & BROWN, 1986; O'SULLIVAN et al., 2007). Jedoch lag in vorliegender Studie ein signifikanter Unterschied zwischen den Follow-up-Gruppen (DCM-gesund und DCM-krank) und der Kontrollgruppe vor. Eine Erklärung für das niedrigere durchschnittliche Gewicht bei den Dobermännern aus der Kontrollgruppe könnte der ebenfalls niedrigere Altersdurchschnitt sein, da Hunde im fortgeschrittenen Alter eher an Gewicht zulegen. Jedoch wies die DCM-gesund-Gruppe trotz eines ähnlich niedrigen Altersdurchschnitts ein höheres durchschnittliches Gewicht als die Kontrollgruppe auf. Eine weitere mögliche Ursache könnte die Geschlechtsverteilung der Kontrollgruppe sein. In der Kontrollgruppe traten im Gegensatz zu der Arrhythmiegruppe mehr weibliche als männliche Dobermänner auf. Da weibliche Dobermänner in der Regel auch weniger wiegen als männliche Dobermänner, könnte dies eine Ursache dafür sein, dass das durchschnittliche Gewicht in der Kontrollgruppe signifikant niedriger war als bei der Arrhythmiegruppe.

Nahezu die Hälfte der falsch positiven Dobermänner wiesen 101 – 200 VES/24 Stunden auf. Am zweithäufigsten traten 51 – 100 VES/24 Stunden auf. Der Median der VES/24 Stunden lag bei dieser Gruppe bei 139 VES/24 Stunden. Bei anderen Studien, bei denen Hunde ohne Herzkrankheit auf das Vorkommen von VES untersucht wurden, lag die Anzahl der VES, bis auf wenige Ausnahmen, meist  $< 50$  VES/24 Stunden (HALL et al., 1991; ULLOA et al., 1995; MEURS et al., 2001b). Jedoch können diese Ergebnisse nicht miteinander verglichen werden, da bei dieser Studie in der DCM-gesund-Gruppe nur Dobermänner mit  $\geq 50$  VES/24 Stunden untersucht wurden und daher VES  $< 50$  VES/24 Stunden nicht auftraten. Betrachtete man die Kontrollgruppe mit den Dobermännern, die  $< 50$  VES/24 Stunden aufwiesen, so ergab sich eine ähnliche Anzahl von VES wie bei den anderen Studien (ULLOA et al., 1995; MEURS et al., 2001b; HANAS et al., 2009). So zeigten die Dobermänner aus der herzgesunden Kontrollgruppe am häufigsten 1 – 5 VES/24 Stunden. In der Humanmedizin wird bei herzgesunden

Patienten mit Vorkommen von VES im EKG ebenfalls meist eine geringe Anzahl von VES (1 – 4 VES/24 Stunden) beschrieben (KOSTIS et al., 1981). In einer anderen Studie jedoch lag die durchschnittliche Anzahl von VES wesentlich höher (566 VES in einer Stunde). Allerdings konnte trotz der erhöhten Anzahl von VES kein Zusammenhang zwischen dem Vorkommen von VES bei klinisch gesunden Patienten und einem erhöhten Mortalitätsrisiko festgestellt werden (KENNEDY et al., 1985).

Bei der DCM-krank-Gruppe waren VES zwischen 201 und 500 VES/24 Stunden am häufigsten vertreten. Im Gegensatz zur DCM-gesund-Gruppe sank der Anteil der Hunde mit mehr als 200 VES/24 Stunden nicht (Abbildung 14). Dies würde wiederum dafür sprechen, dass von der DCM betroffene Hunde generell eine höhere Anzahl an VES/24 Stunden im Holter-EKG zeigen. In der Literatur wird beschrieben, dass vor allem die Dobermänner, welche schon echokardiographische Auffälligkeiten haben, häufig eine höhere Anzahl, meist > 100 VES/24 Stunden, im Holter-EKG zeigen (CALVERT et al., 2000a; CALVERT et al., 2000b). Auch in der Humanmedizin konnte ein Zusammenhang zwischen dem Schweregrad der Arrhythmien und dem Grad der linksventrikulären Dilatation und systolischer Dysfunktion festgestellt werden (BIGGER et al., 1984). In der DCM-krank-Gruppe lag jedoch kein wesentlicher Unterschied in der Anzahl der VES zwischen den Dobermännern mit echokardiographischen Veränderungen und denen, die bisher nur VES aufwiesen, vor (Tabelle 18 im Anhang). Auch zeigten die Dobermänner mit > 1000 VES/24 Stunden nur zum Teil und meist nur geringfügig schlechtere echokardiographische Messwerte als die Hunde mit weniger VES (Tabelle 14 und 15 im Anhang). Dies könnte jedoch daran gelegen haben, dass zum Zeitpunkt der Erstuntersuchung meist zum ersten Mal echokardiographische Veränderungen vorlagen und eventuell diese nicht soweit fortgeschritten waren wie bei den Dobermännern in den Studien zuvor. Im Gegensatz zur gesamten DCM-krank-Gruppe lag jedoch der Median der VES/24 Stunden in der DCM-gesund-Gruppe deutlich niedriger, was wiederum dafür sprechen würde, dass an der DCM erkrankte Hunde mehr VES/24 Stunden zeigen, als Dobermänner ohne Herzkrankheit (CALVERT et al., 2000a; CALVERT et al., 2000b). Eventuell könnte auch das Alter der Dobermänner eine Rolle bei der Anzahl der VES gespielt haben, da die Hunde aus der DCM-krank-Gruppe im Durchschnitt älter

waren. In einer anderen Studie zeigten Dobermänner über vier Jahre 3,9-fach mehr VES als Dobermänner unter vier Jahren (CALVERT et al., 2000b). Da jedoch VES zum Erscheinungsbild der DCM beim Dobermann zählen und die Krankheit bei Dobermännern häufig im mittleren Alter und bei alten Hunden auftritt, ist dieses Ergebnis nicht verwunderlich.

Bei den Hunden aus der DCM-gesund-Gruppe und der Kontrollgruppe konnte jeweils kein Zusammenhang zwischen dem Alter und der Anzahl der VES/24 Stunden festgestellt werden. Jedoch wiesen, innerhalb der Kontrollgruppe, in der älteren Altersgruppe (> 8 Jahre) prozentual mehr Dobermänner zwischen 31 – 50 VES/24 Stunden auf (Tabelle 8) als in den beiden anderen Altersgruppen (1 – 4 Jahre und 5 – 8 Jahre). Eine Studie über das Vorkommen von VES bei gesunden Hunden ohne Herzkrankheit beschreibt einen Zusammenhang zwischen Prävalenz und Anzahl der VES mit zunehmendem Alter (HALL et al., 1991). Jedoch wurden in der Studie von HALL und Mitarbeiter (1991) vergleichsweise mehr alte Hunde (Mittelwert: 6,8 Jahre) als in der Kontrollgruppe der vorliegenden Studie (Mittelwert: 3,7 Jahre) untersucht. In der Studie von HALL und Mitarbeiter (1991) lag zudem aufgrund des höheren Altersdurchschnitt die Wahrscheinlichkeit höher, dass eventuelle sekundäre systemische Krankheiten (beispielsweise orthopädische oder neoplastische Krankheiten) vorlagen, welche nicht entdeckt worden waren und eine Rolle hinsichtlich des Auftretens der VES gespielt haben könnten. Weiterhin waren zwei von diesen Hunden Boxer, die für die ARVC prädisponiert sind (HARPSTER, 1991; MEURS et al., 2001a; MEURS & SPIER, 2009). Daher könnte eine Kardiomyopathie der Grund für das Vorkommen einer vermehrten Anzahl von VES gewesen sein. Eine weitere Studie mit 50 gesunden Hunden, die explizit die Rassen Dobermann und Boxer ausgeschlossen hatte, konnte keine Korrelation von Alter und Anzahl der VES aufweisen (MEURS et al., 2001b). Eine Studie über VES bei herzgesunden Katzen ergab jedoch signifikant mehr VES bei den älteren Tieren (7 – 15 Jahre) als bei den jüngeren (1 – 6 Jahre) (HANAS et al., 2009). Weiterhin wird in der Humanmedizin ebenfalls eine Zunahme in der Prävalenz und in der Anzahl der VES mit zunehmendem Alter beschrieben (HINKLE et al., 1974; RAFTERY & CASHMAN, 1976; KOSTIS et al., 1981). Bisher liegen jedoch in der Veterinärmedizin noch keine genauen Daten darüber vor, welche Anzahl von VES in den verschiedenen Altersgruppen als normal angesehen werden kann.

Das Auftreten von Couplets/Triplets und VT im Holter-EKG gilt bisher als diagnostisches Kriterium für die Entwicklung einer DCM beim Dobermann (CALVERT et al., 2000b; CALVERT & WALL, 2001; CALVERT & MEURS, 2009). Die Untersuchung der Arrhythmiegruppe auf komplexe Formen von VES (Couplets/Triplets und VT) ergab, dass Couplets/Triplets in beiden Gruppen vertreten waren, jedoch VT nur in der DCM-krank-Gruppe. Betrachtete man die beiden Gruppen jeweils getrennt voneinander, so zeigten mehr richtig positive Dobermänner Couplets/Triplets auf (58,8 %) als die falsch positiven Dobermänner (32,0 %). Die Ergebnisse dieser Untersuchungen sind besonders interessant, da bei einer vorherigen Studie von CALVERT und Mitarbeitern (2000) 94 % der Dobermänner mit einem Couplet oder Triplet pro 24 Stunden eine DCM meist innerhalb eines Jahres entwickelten (CALVERT et al., 2000b). Unter dem Aspekt, dass die Dobermänner aus der DCM-gesund-Gruppe im Durchschnitt über 27,5 Monate untersucht wurden, konnte in vorliegender Studie jedoch kein Zusammenhang zwischen dem Auftreten von Couplets/Triplets und der Entwicklung einer DCM innerhalb eines Jahres beim Dobermann festgestellt werden. Da keiner der falsch positiven Hunde eine VT aufwies, könnte man allerdings vermuten, dass diese Erscheinungsform von ventrikulärer Arrhythmie einen sicheren Hinweis für eine DCM liefert. Jedoch ist zu beachten, dass bei systemischen Krankheiten, wie beispielsweise dem Hämangiosarkom beim Hund, ebenfalls VT mit bis zu über 3000 VES pro Stunde beschrieben wurden (MARINO et al., 1994). Inwieweit die komplexen Formen mit der Anzahl der VES korrelieren, wurde in vorliegender Studie nicht genauer untersucht. Jedoch ergaben eine höhere Anzahl an Couplets/Triplets und VT auch proportional mehr VES, da jeweils alle VES einzeln gezählt wurden, dementsprechend ergab ein Triplet drei VES. In anderen Studien konnte eine direkte positive Korrelation zwischen Couplets/Triplets und der Anzahl der VES festgestellt werden. Ebenfalls wurde eine positive Korrelation zwischen dem Vorkommen nichtanhaltender VT und der Anzahl von VES beschrieben (CALVERT et al., 2000a; CALVERT & WALL, 2001).

Eine Limitation der vorliegenden Studie ist, dass viele junge Dobermänner eingeschlossen wurden und nicht alle bis ins hohe Alter verfolgt werden konnten. Daher könnten in die Kontrollgruppe und DCM-gesund-Gruppe momentan gesunde Hunde, jedoch genetisch determinierte kranke Hunde eingeschlossen

worden sein. Ein genetischer Test zur Diagnose der DCM beim Dobermann liegt jedoch zum momentanen Zeitpunkt noch nicht vor. Die Hunde aus der Kontrollgruppe und der DCM-gesund-Gruppe wurden jedoch in vorliegender Studie über mindestens ein Jahr beobachtet, sodass ein direkter Zusammenhang der aufgetretenen VES mit der Entwicklung einer DCM ausgeschlossen werden konnte, was den Schwerpunkt dieser Studie darstellte. Eine weitere Limitation besteht darin, dass nicht alle Dobermänner auf sekundäre systemische Krankheiten untersucht wurden, und daher eventuelle subklinische Krankheiten, beispielsweise Neoplasien der inneren Organe, nicht entdeckt wurden. Daher konnte keine Aussage über die Ursache der vermehrten VES bei den falsch positiven Dobermännern gemacht werden.

Das Holter-EKG zählt neben der Echokardiographie zum Goldstandard der Diagnose des okkulten Stadiums der DCM beim Dobermann. Besonders wenn noch keine echokardiographische Veränderungen vorliegen, ist die richtige Interpretation des Holter-EKGs essentiell. In vorliegender Studie erwies sich ein im Rahmen dieser Studie neu entwickeltes Holterkriterium als bestes diagnostisches Kriterium. Dies erkennt eine zweimalige Holteruntersuchung mit  $\geq 50$  VES/24 Stunden innerhalb eines Jahres als diagnostisch für die DCM beim Dobermann an. Bei jeder Kontrolluntersuchung sollte sowohl eine elektrokardiographische als auch eine echokardiographische Untersuchung durchgeführt werden. Die Kontrolluntersuchungen sollten im Abstand von drei bis sechs Monaten erfolgen. Liegen nach der ersten auffälligen Holteruntersuchung zwei Kontrolluntersuchungen mit  $< 50$  VES/24 Stunden und gleichzeitig einem unauffälligen Herzultraschall vor oder ist der Dobermann nach mindestens einem Jahr nach Erstuntersuchung elektrokardiographisch und echokardiographisch unauffällig, so kann der Dobermann zum momentanen Zeitpunkt als gesund eingestuft werden. Treten jedoch nach der Erstuntersuchung mit  $\geq 50$  VES/24 Stunden innerhalb eines Jahres erneut  $\geq 50$  VES/24 Stunden und/oder echokardiographische Veränderungen auf, so gilt dies als diagnostisch für die DCM beim Dobermann.

## VI. ZUSAMMENFASSUNG

Im okkulten Stadium der dilatativen Kardiomyopathie beim Dobermann treten häufig vor dem Auftreten echokardiographischer Veränderungen ventrikuläre Arrhythmien auf. Diese können im okkulten Stadium bei 25 – 30 % der Dobermänner zum Sekudentod führen. Aufgrund dieser Tatsache und in Anbetracht dessen, dass in Europa bereits jeder zweite Dobermann von der dilatativen Kardiomyopathie betroffen ist, spielt die elektrokardiographische Diagnostik, insbesondere das Holter-Elektrokardiogramm, in der frühen Phase der dilatativen Kardiomyopathie beim Dobermann eine entscheidende Rolle. Eine frühe Diagnostik ist wichtig, um einerseits die betroffenen Dobermänner von der Zucht auszuschließen und andererseits eine Therapie rechtzeitig beginnen zu können. Neben einer hohen Sensitivität eines diagnostischen Tests ist eine hohe Spezifität ebenso wichtig. Vor allem aufgrund der Tatsache, dass eine antiarrhythmische Therapie mit Nebenwirkungen und proarrhythmogenen Eigenschaften einhergehen kann, sollte die Anzahl der falsch positiven Ergebnisse so niedrig wie möglich ausfallen. Bisher werden in der Literatur zwei Cut-Off-Werte ( $\geq 50$  oder  $\geq 100$  ventrikuläre Extrasystolen pro 24 Stunden) zur Diagnose der dilatativen Kardiomyopathie beschrieben.

Das Ziel dieser Studie „**Vergleich verschiedener Holterkriterien zur Diagnose des arrhythmischen Stadiums der dilatativen Kardiomyopathie beim Dobermann**“ war zum einen, die in der Literatur beschriebenen Cut-Off-Werte von  $\geq 50/\geq 100$  ventrikuläre Extrasystolen pro 24 Stunden zu überprüfen, und zum anderen, neue Holterkriterien zur Diagnose des arrhythmischen Stadiums der okkulten dilatativen Kardiomyopathie beim Dobermann zu entwickeln.

Aus einer Gesamtstudienpopulation von 566 Dobermännern wurden 127 Hunde ausgewählt, die im Holter-EKG  $\geq 50$  ventrikuläre Extrasystolen pro 24 Stunden gezeigt hatten. Diese wurden mindestens über ein Jahr verfolgt und wurden anhand der echokardiographischen und elektrokardiographischen Untersuchungsergebnisse hinsichtlich einer dilatativen Kardiomyopathie als gesund oder krank diagnostiziert. Basierend auf diesen Daten wurden jeweils die Sensitivität und Spezifität der beiden Cut-Off-Werte berechnet und die Ergebnisse miteinander verglichen. Weiterhin wurde ein neues Holterkriterium entwickelt.

Bei diesem wurde statt nur einer einmaligen Holteruntersuchung eine zweimalige Holteruntersuchung mit  $\geq 50$  ventrikuläre Extrasystolen pro 24 Stunden als neuer Cut-Off-Wert angesehen. Zusätzlich wurden hierbei zwei verschiedene Zeitintervalle untersucht: Davon war eines zwei direkt aufeinander erfolgte Holteruntersuchungen (im Abstand von drei bis sechs Monaten), das andere zwei Holteruntersuchungen, die ebenfalls innerhalb eines Jahres, aber nicht unbedingt hintereinander, erfolgt waren. Die verschiedenen Holterkriterien wurden schließlich miteinander verglichen.

Der bisher häufig verwendete Cut-Off-Wert von  $\geq 100$  ventrikuläre Extrasystolen pro 24 Stunden zeigte eine bessere Spezifität (91,6 %) als der Cut-Off-Wert von  $\geq 50$  ventrikuläre Extrasystolen pro 24 Stunden (88,1 %). Jedoch lag die Sensitivität (82,6 %) bei  $\geq 100$  ventrikuläre Extrasystolen pro 24 Stunden deutlich niedriger als bei dem Cut-Off-Wert von  $\geq 50$  ventrikuläre Extrasystolen pro 24 Stunden (100 %). Das neu entwickelte Holterkriterium wies hingegen sowohl eine hohe Sensitivität als auch Spezifität auf. Bei der Untersuchung der verschiedenen Zeitintervalle erwies sich die zweimalige Holteruntersuchung innerhalb eines Jahres als besseres Intervall. Somit stellte sich eine zweimalige Holteruntersuchung mit  $\geq 50$  ventrikuläre Extrasystolen pro 24 Stunden innerhalb eines Jahres als bestes diagnostisches Kriterium heraus (Sensitivität: 100%, Spezifität: 98,0%, PPW: 94,5 %, NPW: 100 %). In vorliegender Studie konnte kein Zusammenhang zwischen dem Auftreten von vermehrten ventrikulären Extrasystolen und einer systemischen Krankheit gefunden werden. Jedoch wurden in dieser Studie nicht alle Dobermänner mittels eingehender Diagnostik auf systemische Krankheiten überprüft. Daher kann nicht ausgeschlossen werden, dass manche subklinischen systemischen Krankheiten unentdeckt blieben.

In vorliegender Studie wurden neue Erkenntnisse zur Diagnose des arrhythmischen Stadiums der okkulten dilatativen Kardiomyopathie gewonnen. Eine zweimalige Holteruntersuchung mit  $\geq 50$  ventrikuläre Extrasystolen pro 24 Stunden innerhalb eines Jahres wies die beste Sensitivität und Spezifität auf. Daher sollten beim Dobermann nach erstmaligem Auftreten von  $\geq 50$  ventrikuläre Extrasystolen pro 24 Stunden im Holter-Elektrokardiogramm weitere Kontrolluntersuchungen im Abstand von drei bis sechs Monaten erfolgen.

## VII. SUMMARY

During the occult stage of dilated cardiomyopathy in Doberman Pinschers, ventricular arrhythmias often occur before echocardiographic changes are present. In at least 25 – 30 % of affected dogs this can lead to sudden death. Considering this and the fact that every second Doberman Pinscher in Europe is already affected, diagnosis using electrocardiography, especially Holter recordings, plays a crucial role in the early stages of dilated cardiomyopathy in Doberman Pinschers. An early diagnosis is important to exclude affected Doberman Pinschers from breeding programmes and to be able to start therapy early enough. Besides the need for high sensitivity in a diagnostic test, high specificity is also important. As an antiarrhythmic therapy can be accompanied by side effects and proarrhythmic characteristics, it is especially important to minimize the number of false positive results. In previously published literature, two cut-off values ( $\geq 50$  or  $\geq 100$  ventricular premature contractions per 24 hours) regarding the diagnosis of dilated cardiomyopathy in Doberman Pinschers have been described.

The purpose of this study “**Comparison of different Holter criteria for the diagnosis of the arrhythmic stage of the dilated cardiomyopathy in Doberman Pinschers**” was, on the one hand, to verify the cut-off values of  $\geq 50/\geq 100$  ventricular premature contractions per 24 hours and, on the other hand, to develop new Holter criteria for the diagnosis of the arrhythmic stage of the occult dilated cardiomyopathy in Doberman Pinschers.

From a total study population of 566 Doberman Pinschers, 127 dogs were selected who showed  $\geq 50$  ventricular premature contractions per 24 hours. These dogs were observed for a period of at least one year. By means of the results from echocardiography and electrocardiography they were, with regard to dilated cardiomyopathy, diagnosed as healthy or diseased. Based on this data the sensitivity and specificity of the two cut-off values were calculated and compared with each other. Furthermore, a new Holter criterion was developed. This Holter criterion consisted of two, instead of one, Holter examinations, with  $\geq 50$  ventricular premature contractions per 24 hours as the cut-off value. Regarding this new cut-off value, two different time intervals were analysed, one being two consecutive Holter examinations (three to six months apart) and the other being

two Holter examinations within a one-year period, but not necessarily consecutively. All Holter criteria were finally compared with each other.

The previously commonly used cut-off value of  $\geq 100$  ventricular premature contractions per 24 hours displayed a better specificity (91,6 %) than the cut-off value of  $\geq 50$  ventricular premature contractions per 24 hours (88,1 %). However, the sensitivity (82,6 %) was lower with the cut-off value of  $\geq 100$  ventricular premature contractions than with the cut-off value of  $\geq 50$  ventricular premature contractions per 24 hours (100 %). In this study, the newly developed Holter criterion offered both high sensitivity and high specificity. With regard to the analysis of the two different time intervals, the two Holter examinations within a one year period provided the better results. Therefore, the two Holter examinations within a one year period, with  $\geq 50$  ventricular premature contractions, turned out to be the best Holter criterion (Sensitivity: 100 %, Specificity: 98,0 %, PPV: 94,5 %, NPV: 100 %). In the present study no correlation could be found between the occurrence of an increased number of ventricular premature contractions and a systemic disease. However, not all Doberman Pinschers in this study were checked for systemic diseases using detailed diagnostic testing. Thus it is possible that some subclinical systemic diseases were not detected.

Concerning the diagnosis of the arrhythmic stage of the occult dilated cardiomyopathy, new knowledge could be gained with the present study. Two Holter examinations with  $\geq 50$  ventricular premature contractions within a one-year period provided the best sensitivity and specificity. Therefore, should a Doberman Pinscher show  $\geq 50$  ventricular premature contractions in a Holter recording, further Holter examinations at intervals of three to six months should be carried out.

## VIII. LITERATURVERZEICHNIS

Altman DG, Bland JM. Diagnostic tests 2: Predictive values BMJ. 1994a; 309: 102.

Altman DG, Bland JM. Diagnostic tests. 1: Sensitivity and specificity BMJ. 1994b; 308: 1552.

Antzelevitch C, Sicouri S. Clinical relevance of cardiac arrhythmias generated by afterdepolarizations. Role of M cells in the generation of U waves, triggered activity and torsade de pointes J Am Coll Cardiol. 1994; 23: 259-277.

Antzelevitch C. Basic mechanisms of reentrant arrhythmias Curr Opin Cardiol. 2001; 16: 1-7.

Atkins CE. The role of noncardiac disease in the development and precipitation of heart failure Vet Clin North Am Small Anim Pract. 1991; 21: 1035-1080.

Atkins CE. Cardiac Manifestations of Systemic and Metabolic Diseases. In: Fox PR, Sisson DD, Moise NS, editors. Textbook of Canine and Feline Cardiology: Principles and Clinical Practice, 2 edn. Philadelphia: W. B. Saunders; 1999. p. 757-780.

Atlee JL. Perioperative cardiac dysrhythmias: diagnosis and management Anesthesiology. 1997; 86: 1397-1424.

Basso C, Fox PR, Meurs KM, Towbin JA, Spier AW, Calabrese F, Maron BJ, Thiene G. Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy causing sudden cardiac death in boxer dogs: a new animal model of human disease Circulation. 2004; 109: 1180-1185.

Bigger JT, Jr. Definition of benign versus malignant ventricular arrhythmias: targets for treatment Am J Cardiol. 1983; 52: 47C-54C.

Bigger JT, Jr., Fleiss JL, Kleiger R, Miller JP, Rolnitzky LM. The relationships among ventricular arrhythmias, left ventricular dysfunction, and mortality in the 2 years after myocardial infarction *Circulation*. 1984; 69: 250-258.

Binah O, Rosen MR. Mechanisms of ventricular arrhythmias *Circulation*. 1992; 85: I25-31.

Bleifer SB, Bleifer DJ, Hansmann DR, Sheppard JJ, Harold HL. Diagnosis of occult arrhythmias by Holter electrocardiography *Prog Cardiovasc Dis*. 1974; 16: 569-599.

Bouayad H, Feeney DA, Caywood DD, Hayden DW. Pheochromocytoma in dogs: 13 cases (1980-1985) *J Am Vet Med Assoc*. 1987; 191: 1610-1615.

Brandes A, Bethge KP. [Long term electrocardiography (Holter monitoring)] *Herzschrittmacherther Elektrophysiol*. 2008; 19: 107-129.

Brodsky M, Doria R, Allen B, Sato D, Thomas G, Sada M. New-onset ventricular tachycardia during pregnancy *Am Heart J*. 1992; 123: 933-941.

Buxton AE, Marchlinski FE, Waxman HL, Flores BT, Cassidy DM, Josephson ME. Prognostic factors in nonsustained ventricular tachycardia *Am J Cardiol*. 1984; 53: 1275-1279.

Calvert CA, Chapman WL, Jr., Toal RL. Congestive cardiomyopathy in Doberman pinscher dogs *J Am Vet Med Assoc*. 1982; 181: 598-602.

Calvert CA. Dilated congestive cardiomyopathy in Doberman Pinschers *Compend Contin Educ Pract Vet*. 1986; 8: 417-430.

Calvert CA, Brown J. Use of M-mode echocardiography in the diagnosis of congestive cardiomyopathy in Doberman pinschers *J Am Vet Med Assoc*. 1986; 189: 293-297.

Calvert CA. Diagnosis and Management of Ventricular Tachyarrhythmias in Doberman Pinchers with cardiomyopathy. In: Bonagura JD, Kirk RW, editors. Kirk's Current Veterinary Therapy, 12 edn. Philadelphia: W.B. Saunders; 1995. p. 799-806.

Calvert CA, Jacobs GJ, Pickus CW. Bradycardia-associated episodic weakness, syncope, and aborted sudden death in cardiomyopathic Doberman Pinschers J Vet Intern Med. 1996a; 10: 88-93.

Calvert CA, Pickus CW, Jacobs GJ. Efficacy and toxicity of tocainide for the treatment of ventricular tachyarrhythmias in Doberman pinschers with occult cardiomyopathy J Vet Intern Med. 1996b; 10: 235-240.

Calvert CA, Hall G, Jacobs G, Pickus C. Clinical and pathologic findings in Doberman pinschers with occult cardiomyopathy that died suddenly or developed congestive heart failure: 54 cases (1984-1991) J Am Vet Med Assoc. 1997a; 210: 505-511.

Calvert CA, Pickus CW, Jacobs GJ, Brown J. Signalment, survival, and prognostic factors in Doberman pinschers with end-stage cardiomyopathy J Vet Intern Med. 1997b; 11: 323-326.

Calvert CA, Jacobs GJ, Kraus M. Possible ventricular late potentials in Doberman pinschers with occult cardiomyopathy J Am Vet Med Assoc. 1998a; 213: 235-239.

Calvert CA, Jacobs GJ, Medleau L, Pickus CW, Brown J, McDermott M. Thyroid-stimulating hormone stimulation tests in cardiomyopathic Doberman pinschers: a retrospective study J Vet Intern Med. 1998b; 12: 343-348.

Calvert CA, Jacobs G, Pickus CW, Smith DD. Results of ambulatory electrocardiography in overtly healthy Doberman Pinschers with echocardiographic abnormalities J Am Vet Med Assoc. 2000a; 217: 1328-1332.

Calvert CA, Jacobs GJ, Smith DD, Rathbun SL, Pickus CW. Association between results of ambulatory electrocardiography and development of cardiomyopathy during long-term follow-up of Doberman pinschers J Am Vet Med Assoc. 2000b; 216: 34-39.

Calvert CA, Meurs KM. CVT Update: Doberman Pinscher Occult Cardiomyopathy. In: Bonagura JD, Kirk RW, editors. Kirk's Current Veterinary Therapy, 13 edn. Philadelphia: W.B. Saunders; 2000. p. 756-760.

Calvert CA, Wall M. Results of ambulatory electrocardiography in overtly healthy Doberman Pinschers with equivocal echocardiographic evidence of dilated cardiomyopathy J Am Vet Med Assoc. 2001; 219: 782-784.

Calvert CA, Wall M. Evaluation of stability over time for measures of heart-rate variability in overtly healthy Doberman Pinschers Am J Vet Res. 2002; 63: 53-59.

Calvert CA, Brown J. Influence of antiarrhythmia therapy on survival times of 19 clinically healthy Doberman pinschers with dilated cardiomyopathy that experienced syncope, ventricular tachycardia, and sudden death (1985-1998) J Am Anim Hosp Assoc. 2004; 40: 24-28.

Calvert CA, Meurs KM. Cardiomyopathy in Doberman Pinschers. In: Bonagura JD, Twedt DC, editors. Current Veterinary Therapy, 14 edn. St. Louis: Saunders Elsevier; 2009. p. 800-803.

Chadda KD, Lichstein E, Gupta P. Hypomagnesemia and refractory cardiac arrhythmia in a nondigitalized patient Am J Cardiol. 1973; 31: 98-100.

Chen LS, Zhou S, Fishbein MC, Chen PS. New perspectives on the role of autonomic nervous system in the genesis of arrhythmias J Cardiovasc Electrophysiol. 2007; 18: 123-127.

Côté E. Electrocardiography and Cardiac Arrhythmias. In: Ettinger SJ, Feldman CL, editors. Textbook of Veterinary Internal Medicine, 7 edn. St. Louis: Saunders Elsevier; 2010. Expert Consult Web site. Available at <http://www.expertconsult.com>.

Crawford MH, Bernstein SJ, Deedwania PC, DiMarco JP, Ferrick KJ, Garson A, Jr., Green LA, Greene HL, Silka MJ, Stone PH, Tracy CM, Gibbons RJ, Alpert JS, Eagle KA, Gardner TJ, Gregoratos G, Russell RO, Ryan TH, Smith SC, Jr. ACC/AHA Guidelines for Ambulatory Electrocardiography. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Revise the Guidelines for Ambulatory Electrocardiography). Developed in collaboration with the North American Society for Pacing and Electrophysiology *J Am Coll Cardiol*. 1999; 34: 912-948.

Cupples LA, Gagnon DR, Kannel WB. Long- and short-term risk of sudden coronary death *Circulation*. 1992; 85: 111-18.

Dangman KH. Electrophysiologic Mechanisms for Arrhythmias. In: Fox PR, Sisson DD, Moise NS, editors. Textbook of Canine and Feline Cardiology: Principles and Clinical Practice, 2 edn. Philadelphia: W. B. Saunders; 1999. p. 291-305.

Dhein S, Muller A, Gerwin R, Klaus W. Comparative study on the proarrhythmic effects of some antiarrhythmic agents *Circulation*. 1993; 87: 617-630.

Duerr FM, Carr AP, Duke T, Shmon CL, Monnet E. Prevalence of perioperative arrhythmias in 50 young, healthy dogs *Can Vet J*. 2007; 48: 169-177.

Dukes-McEwan J, Borgarelli M, Tidholm A, Vollmar AC, Haggstrom J. Proposed Guidelines for the Diagnosis of Canine Idiopathic Dilated Cardiomyopathy *J Vet Cardiol*. 2003; 5: 7-19.

El-Sherif N, Gough WB, Zeiler RH, Mehra R. Triggered ventricular rhythms in 1-day-old myocardial infarction in the dog *Circ Res*. 1983; 52: 566-579.

Engstrom G, Hedblad B, Janzon L, Juul-Moller S. Ventricular arrhythmias during 24-h ambulatory ECG recording: incidence, risk factors and prognosis in men with and without a history of cardiovascular disease *J Intern Med.* 1999; 246: 363-372.

Francis WK. Update on Antiarrhythmic Therapy. Western Veterinary Conference; 2004; Las Vegas, Nevada.

Fuentes VL, Corcoran B, French A, Schober KE, Kleemann R, Justus C. A double-blind, randomized, placebo-controlled study of pimobendan in dogs with dilated cardiomyopathy *J Vet Intern Med.* 2002; 16: 255-261.

Fye WB. A history of the origin, evolution, and impact of electrocardiography *Am J Cardiol.* 1994; 73: 937-949.

Garcia TB, Miller GT. Ventricular Rhythms. In: Garcia TB, Miller GT, editors. *Arrhythmia Recognition.* Sudbury: Jones and Bartlett Publishers; 2004. p. 353-469.

Gelzer AR, Kraus MS, Rishniw M, Hemsley SA, Moise NS. Combination therapy with mexiletine and sotalol suppresses inherited ventricular arrhythmias in German shepherd dogs better than mexiletine or sotalol monotherapy: a randomized cross-over study *J Vet Cardiol.* 2010; 12: 93-106.

Goodwin JK, Lombard CW, Ginex DD. Results of continuous ambulatory electrocardiography in a cat with hypertrophic cardiomyopathy *J Am Vet Med Assoc.* 1992; 200: 1352-1354.

Hall LW, Dunn JK, Delaney M, Shapiro LM. Ambulatory electrocardiography in dogs *Vet Rec.* 1991; 129: 213-216.

Hanas S, Tidholm A, Egenvall A, Holst BS. Twenty-four hour Holter monitoring of unsedated healthy cats in the home environment *J Vet Cardiol.* 2009; 11: 17-22.

Harpster NK. Boxer cardiomyopathy. A review of the long-term benefits of antiarrhythmic therapy *Vet Clin North Am Small Anim Pract.* 1991; 21: 989-1004.

Hazlett MJ, Maxie MG, Allen DG, Wilcock BP. A retrospective study of heart disease in doberman pinscher dogs *Can Vet J.* 1983; 24: 205-210.

Hinkle LE, Carver ST, Argyros DC. The prognostic significance of ventricular premature contractions in healthy people and in people with coronary heart disease *Acta Cardiol.* 1974; Suppl 18: 5-32.

Hoffman BF, Rosen MR. Cellular mechanisms for cardiac arrhythmias *Circ Res.* 1981; 49: 1-15.

Holter NJ. New method for heart studies *Science.* 1961; 134: 1214-1220.

Huikuri HV, Makikallio TH, Raatikainen MJ, Perkiomaki J, Castellanos A, Myerburg RJ. Prediction of sudden cardiac death: appraisal of the studies and methods assessing the risk of sudden arrhythmic death *Circulation.* 2003; 108: 110-115.

Janse MJ. The premature beat *Cardiovasc Res.* 1992; 26: 89-100.

Kapoor WN, Hammill SC, Gersh BJ. Diagnosis and natural history of syncope and the role of invasive electrophysiologic testing *Am J Cardiol.* 1989; 63: 730-734.

Kennedy HL, Underhill SJ. Frequent or complex ventricular ectopy in apparently healthy subjects: a clinical study of 25 cases *Am J Cardiol.* 1976; 38: 141-148.

Kennedy HL, Whitlock JA, Sprague MK, Kennedy LJ, Buckingham TA, Goldberg RJ. Long-term follow-up of asymptomatic healthy subjects with frequent and complex ventricular ectopy *N Engl J Med.* 1985; 312: 193-197.

Kennedy HL. Ambulatory (Holter) electrocardiography technology *Cardiol Clin.* 1992; 10: 341-359.

Keren A, Tzivoni D. Magnesium therapy in ventricular arrhythmias *Pacing Clin Electrophysiol.* 1990; 13: 937-945.

Keyes ML, Rush JE. Ventricular Arrhythmias in Dogs with Splenic Masses *J Vet Emerg Crit Care.* 1993; 3: 33-38.

Kienle RD. The Effects of Systemic Diseases on the Cardiovascular System. In: Kittleson MD, Kienle RD, editors. *Small Animal Cardiovascular Medicine*, 1 edn. St. Louis: Mosby; 1998. p. 552-560.

Kittleson MD. Electrocardiography: Basic Concepts, Diagnosis of Chamber Enlargement, and Intraventricular Conduction Disturbances. In: Kittleson MD, Kienle RD, editors. *Small Animal Cardiovascular Medicine*, 1 edn. St. Louis: Mosby; 1998a. p. 72-94.

Kittleson MD. Primary Myocardial Disease Leading to Chronic Myocardial Failure. In: Kittleson MD, Kienle RD, editors. *Small Animal Cardiovascular Medicine*, 1 edn. St. Louis: Mosby; 1998b. p. 319-346.

Kittleson MD. Diagnosis and Treatment of Arrhythmias (Dysrhythmias). In: Kittleson MD, Kienle RD, editors. *Small Animal Cardiovascular Medicine*, 1 edn. St. Louis: Mosby; 1998c. p. 449-492.

Knight DH. Reason Must Supersede Dogma in the Management of Ventricular Arrhythmias. In: Bonagura JD, Kirk RW, editors. *Kirk's Current Veterinary Therapy*, 13 edn. Philadelphia: W. B. Saunders; 2000. p. 730-733.

Knoebel SB, Williams SV, Achord JL, Reynolds WA, Fisch C, Friesinger GC, Klocke FJ, Akhtar M, Ryan TJ, Schlant RC. Clinical competence in ambulatory electrocardiography. A statement for physicians from the AHA/ACC/ACP Task Force on Clinical Privileges in Cardiology *Circulation*. 1993; 88: 337-341.

Kolettis TM, Saksena S, Mathew P, Krol RB, Giorgberidze I, Bhambhani G. Right and left ventricular hemodynamic performance during sustained ventricular tachycardia *Am J Cardiol*. 1997; 79: 323-327.

Kostis JB, McCrone K, Moreyra AE, Gotzoyannis S, Aglitz NM, Natarajan N, Kuo PT. Premature ventricular complexes in the absence of identifiable heart disease *Circulation*. 1981; 63: 1351-1356.

Kraus MS, Thomason JD, Fallaw TL, Calvert CA. Toxicity in Doberman Pinchers with ventricular arrhythmias treated with amiodarone (1996-2005) *J Vet Intern Med*. 2009; 23: 1-6.

Krumpl G, Todt H, Schunder-Tatzber S, Raberger G. Holter monitoring in conscious dogs. Assessment of arrhythmias occurring in the late reperfusion phase after coronary occlusion *J Pharmacol Methods*. 1989; 22: 93-102.

le Marec H, Dangman KH, Danilo P, Jr., Rosen MR. An evaluation of automaticity and triggered activity in the canine heart one to four days after myocardial infarction *Circulation*. 1985; 71: 1224-1236.

Lehmkuhl LB, Bonagura JD. CVT Update: Canine subvalvular aortic stenosis. In: *Kirk's Current Veterinary Therapy*, 12 edn. Philadelphia: W. B. Saunders; 1995. p. 822-827.

Lerebours G. [Sinus rhythm: mechanisms and function] *Med Sci (Paris)*. 2007; 23: 657-662.

Macintire DK, Snider TG, 3rd. Cardiac arrhythmias associated with multiple trauma in dogs J Am Vet Med Assoc. 1984; 184: 541-545.

Manning GW, Ahuja SP, Gutierrez MR. Electrocardiographic differentiation between ventricular ectopic beats from subjects with normal and diseased hearts Acta Cardiol. 1968; 23: 462-470.

Marino DJ, Matthiesen DT, Fox PR, Lesser MB, Stamoulis ME. Ventricular arrhythmias in dogs undergoing splenectomy: a prospective study Vet Surg. 1994; 23: 101-106.

Martin MW, Stafford Johnson MJ, Celona B. Canine dilated cardiomyopathy: a retrospective study of signalment, presentation and clinical findings in 369 cases J Small Anim Pract. 2009; 50: 23-29.

Mason JW. A comparison of electrophysiologic testing with Holter monitoring to predict antiarrhythmic-drug efficacy for ventricular tachyarrhythmias. Electrophysiologic Study versus Electrocardiographic Monitoring Investigators N Engl J Med. 1993a; 329: 445-451.

Mason JW. A comparison of seven antiarrhythmic drugs in patients with ventricular tachyarrhythmias. Electrophysiologic Study versus Electrocardiographic Monitoring Investigators N Engl J Med. 1993b; 329: 452-458.

Mäurer J. Diagnostische Parameter für die dilatative Kardiomyopathie beim Dobermann [dissertation]. München: Ludwig-Maximilians-Universität; 2009.

McCauley MD, Wehrens XH. Animal models of arrhythmogenic cardiomyopathy Dis Model Mech. 2009; 2: 563-570.

Meurs KM, Spier AW, Wright NA, Hamlin RL. Comparison of in-hospital versus 24-hour ambulatory electrocardiography for detection of ventricular premature complexes in mature Boxers J Am Vet Med Assoc. 2001a; 218: 222-224.

Meurs KM, Spier AW, Wright NA, Hamlin RL. Use of ambulatory electrocardiography for detection of ventricular premature complexes in healthy dogs J Am Vet Med Assoc. 2001b; 218: 1291-1292.

Meurs KM, Magnon AL, Spier AW, Miller MW, Lehmkuhl LB, Towbin JA. Evaluation of the cardiac actin gene in Doberman Pinschers with dilated cardiomyopathy Am J Vet Res. 2001c; 62: 33-36.

Meurs KM, Spier AW, Wright NA, Atkins CE, DeFrancesco TC, Gordon SG, Hamlin RL, Keene BW, Miller MW, Moise NS. Comparison of the effects of four antiarrhythmic treatments for familial ventricular arrhythmias in Boxers J Am Vet Med Assoc. 2002; 221: 522-527.

Meurs KM, Fox PR, Norgard M, Spier AW, Lamb A, Koplitz SL, Baumwart RD. A prospective genetic evaluation of familial dilated cardiomyopathy in the Doberman pinscher J Vet Intern Med. 2007; 21: 1016-1020.

Meurs KM, Hendrix KP, Norgard MM. Molecular evaluation of five cardiac genes in Doberman Pinschers with dilated cardiomyopathy Am J Vet Res. 2008; 69: 1050-1053.

Meurs KM, Spier AW. Cardiomyopathy in Boxer Dogs. In: Bonagura JD, Twedt DC, editors. Current Veterinary Therapy, 14 edn. St. Louis: Saunders Elsevier; 2009. p. 797-799.

Miller MS, Tilley LP, Smith FWK, Fox PR. Electrocardiography. In: Fox PR, Sisson DD, Moise NS, editors. Textbook of Canine and Feline Cardiology: Principles and Clinical Practice, 2 edn. Philadelphia: W. B. Saunders; 1999a. p. 67-105.

Miller RH, Lehmkuhl LB, Bonagura JD, Beall MJ. Retrospective analysis of the clinical utility of ambulatory electrocardiographic (Holter) recordings in syncopal dogs: 44 cases (1991-1995) *J Vet Intern Med.* 1999b; 13: 111-122.

Moise NS, DeFrancesco T. Twenty-four-hour ambulatory electrocardiography (Holter monitoring). In: Bonagura JD, Kirk RW, editors. *Kirk's Current Veterinary Therapy*, 12 edn. Philadelphia: W. B. Saunders; 1995. p. 792-799.

Moise NS, Gilmour RF, Jr., Riccio ML, Flahive WF, Jr. Diagnosis of inherited ventricular tachycardia in German shepherd dogs *J Am Vet Med Assoc.* 1997; 210: 403-410.

Moise NS. From cell to cageside: autonomic influences on cardiac rhythms in the dog *J Small Anim Pract.* 1998; 39: 460-468.

Moise NS. Diagnosis and Management of Canine Arrhythmias. In: Fox PR, Sisson DD, Moise NS, editors. *Textbook of Canine and Feline Cardiology: Principles and Clinical Practice*, 2 edn. Philadelphia: W. B. Saunders; 1999. p. 331-385.

Moise NS, Gelzer AR, Kraus MS. Ventricular Arrhythmias in Dogs. In: Bonagura JD, Twedt DC, editors. *Current Veterinary Therapy*, 14 edn. St. Louis: Saunders Elsevier; 2009. p. 727-731.

Morganroth J, Michelson EL, Horowitz LN, Josephson ME, Pearlman AS, Dunkman WB. Limitations of routine long-term electrocardiographic monitoring to assess ventricular ectopic frequency *Circulation.* 1978; 58: 408-414.

Morganroth J. Ambulatory Holter electrocardiography: choice of technologies and clinical uses *Ann Intern Med.* 1985; 102: 73-81.

Muir WW. Gastric dilatation-volvulus in the dog, with emphasis on cardiac arrhythmias *J Am Vet Med Assoc.* 1982a; 180: 739-742.

Muir WW. Acid-base and electrolyte disturbances in dogs with gastric dilatation-volvulus J Am Vet Med Assoc. 1982b; 181: 229-231.

Muir WW, Sams RA, Moise NS. Pharmacology and Pharmacokinetics of Antiarrhythmic Drugs. In: Fox PR, Sisson DD, Moise NS, editors. Textbook of Canine and Feline Cardiology: Principles and Clinical Practice, 2 edn. Philadelphia: W. B. Saunders; 1999. p. 307-327.

Muir WW, 3rd. Antiarrhythmic drugs. Treatment of cardiac arrhythmias Vet Clin North Am Small Anim Pract. 1991; 21: 957-987.

Neath PJ, Brockman DJ, Saunders HM. Retrospective analysis of 19 cases of isolated torsion of the splenic pedicle in dogs J Small Anim Pract. 1997; 38: 387-392.

Neri R, Mestroni L, Salvi A, Pandullo C, Camerini F. Ventricular arrhythmias in dilated cardiomyopathy: efficacy of amiodarone Am Heart J. 1987; 113: 707-715.

Noble D. The surprising heart: a review of recent progress in cardiac electrophysiology J Physiol. 1984; 353: 1-50.

Nordrehaug JE, von der Lippe G. Hypokalaemia and ventricular fibrillation in acute myocardial infarction Br Heart J. 1983; 50: 525-529.

O'Grady MR, O'Sullivan ML. Dilated cardiomyopathy: an update Vet Clin North Am Small Anim Pract. 2004; 34: 1187-1207.

O'Grady MR, Minors SL, O'Sullivan ML, Horne R. Effect of pimobendan on case fatality rate in Doberman Pinschers with congestive heart failure caused by dilated cardiomyopathy J Vet Intern Med. 2008; 22: 897-904.

O'Sullivan ML, O'Grady MR, Minors SL. Assessment of diastolic function by Doppler echocardiography in normal Doberman Pinschers and Doberman Pinschers with dilated cardiomyopathy J Vet Intern Med. 2007; 21: 81-91.

O'Grady MR, Horne R. The prevalence of dilated cardiomyopathy in doberman pinschers. Proceedings of the 16th Annual ACVIM Forum; 1998; San Diego, CA.

O'Grady MR. DCM in Doberman Pinschers: Lessons learned in the first decade of study. Proceedings of the 20th Annual ACVIM Forum; 2002; Denver, CO.

O'Sullivan ML, O'Grady MR, Minors SL, Keane KMT, Horne R. Occult dilated cardiomyopathy in the Doberman Pinscher: A Retrospective Study of Prognosis in 163 Cases [abstract]. J Vet Intern Med. 2005; 19: 406.

Panciera DL. Is it possible to diagnose canine hypothyroidism? J Small Anim Pract. 1999; 40: 152-157.

Panciera DL. Conditions associated with canine hypothyroidism Vet Clin North Am Small Anim Pract. 2001; 31: 935-950.

Pellerin D, Maison-Blanche P, Extramiana F, Hermida JS, Leclercq JF, Leenhardt A, Coumel P. Autonomic influences on ventricular repolarization in congestive heart failure J Electrocardiol. 2001; 34: 35-40.

Peters RW, Brooks MM, Todd L, Liebson PR, Wilhelmsen L. Smoking cessation and arrhythmic death: the CAST experience. The Cardiac Arrhythmia Suppression Trial (CAST) Investigators J Am Coll Cardiol. 1995; 26: 1287-1292.

Peterson ME, Keene B, Ferguson DC, Pipers FS. Electrocardiographic findings in 45 cats with hyperthyroidism J Am Vet Med Assoc. 1982; 180: 934-937.

Petrie JP. Practical application of holter monitoring in dogs and cats Clin Tech Small Anim Pract. 2005; 20: 173-181.

Podrid PJ. Potassium and ventricular arrhythmias *Am J Cardiol.* 1990; 65: 33E-44E; discussion 52E.

Polikar R, Burger AG, Scherrer U, Nicod P. The thyroid and the heart *Circulation.* 1993; 87: 1435-1441.

Priori SG, Aliot E, Blomstrom-Lundqvist C, Bossaert L, Breithardt G, Brugada P, Camm AJ, Cappato R, Cobbe SM, Di Mario C, Maron BJ, McKenna WJ, Pedersen AK, Ravens U, Schwartz PJ, Trusz-Gluza M, Vardas P, Wellens HJ, Zipes DP. Task Force on Sudden Cardiac Death of the European Society of Cardiology *Eur Heart J.* 2001; 22: 1374-1450.

Raeder EA, Hohnloser SH, Graboys TB, Podrid PJ, Lampert S, Lown B. Spontaneous variability and circadian distribution of ectopic activity in patients with malignant ventricular arrhythmia *J Am Coll Cardiol.* 1988; 12: 656-661.

Raekallio M. Long term ECG recording with Holter monitoring in clinically healthy horses *Acta Vet Scand.* 1992; 33: 71-75.

Rafty EB, Cashman PM. Long-term recording of the electrocardiogram in a normal population *Postgrad Med J.* 1976; 52 Suppl 7: 32-38.

Ruberman W, Weinblatt E, Goldberg JD, Frank CW, Chaudhary BS, Shapiro S. Ventricular premature complexes and sudden death after myocardial infarction *Circulation.* 1981; 64: 297-305.

Rush JE, Wingfield WE. Recognition and frequency of dysrhythmias during cardiopulmonary arrest *J Am Vet Med Assoc.* 1992; 200: 1932-1937.

Rush JE. Syncope and Episodic Weakness. In: Fox PR, Sisson DD, Moise NS, editors. *Textbook of Canine and Feline Cardiology: Principles and Clinical Practice*, 2 edn. Philadelphia: W. B. Saunders; 1999. p. 446-454.

Russell LC, Rush JE. Cardiac arrhythmias in systemic disease. In: Bonagura JD, Kirk RW, editors. *Kirk's Current Veterinary Therapy*, 12 edn. Philadelphia: W. B. Saunders; 1995. p. 161-167.

Sanchez Munoz JJ, Garcia-Alberola A, Martinez-Sanchez J, Penafiel-Verdu P, Caro-Martinez C, Manzano-Fernandez S, Valdes Chavarri M. Premature ventricular complexes as a trigger for ventricular fibrillation *Rev Esp Cardiol*. 2010; 63: 798-801.

Scott-Moncrieff JCR. Hypothyroidism. In: Bonagura JD, Twedt DC, editors. *Current Veterinary Therapy*, 14 edn. St. Louis: Saunders Elsevier; 2009. p. 185-191.

Simak J. Evaluierung echokardiographischer Methoden zur Diagnose der dilatativen Kardiomyopathie beim Dobermann [dissertation]. München: Ludwig-Maximilians-Universität; 2008.

Snyder PS, Cooke KL, Murphy ST, Shaw NG, Lewis DD, Lanz OI. Electrocardiographic findings in dogs with motor vehicle-related trauma *J Am Anim Hosp Assoc*. 2001; 37: 55-63.

Solomon RJ. Ventricular arrhythmias in patients with myocardial infarction and ischaemia. Relationship to serum potassium and magnesium *Drugs*. 1984; 28 Suppl 1: 66-76.

Spier AW, Meurs KM. Evaluation of spontaneous variability in the frequency of ventricular arrhythmias in Boxers with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy *J Am Vet Med Assoc*. 2004; 224: 538-541.

Spies CD, Sander M, Stangl K, Fernandez-Sola J, Preedy VR, Rubin E, Andreasson S, Hanna EZ, Kox WJ. Effects of alcohol on the heart *Curr Opin Crit Care*. 2001; 7: 337-343.

Stabej P, Imholz S, Versteeg SA, Zijlstra C, Stokhof AA, Domanjko-Petric A, Leegwater PA, van Oost BA. Characterization of the canine desmin (DES) gene and evaluation as a candidate gene for dilated cardiomyopathy in the Dobermann Gene. 2004; 340: 241-249.

Stabej P, Leegwater PA, Imholz S, Versteeg SA, Zijlstra C, Stokhof AA, Domanjko-Petrie A, van Oost BA. The canine sarcoglycan delta gene: BAC clone contig assembly, chromosome assignment and interrogation as a candidate gene for dilated cardiomyopathy in Dobermann dogs Cytogenet Genome Res. 2005; 111: 140-146.

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: 247-252.

Tidholm A, Jonsson L. A retrospective study of canine dilated cardiomyopathy (189 cases) J Am Anim Hosp Assoc. 1997; 33: 544-550.

Tidholm A, Haggstrom J, Borgarelli M, Tarducci A. Canine idiopathic dilated cardiomyopathy. Part I: Aetiology, clinical characteristics, epidemiology and pathology Vet J. 2001; 162: 92-107.

Tidholm A, Jonsson L. Histologic characterization of canine dilated cardiomyopathy Vet Pathol. 2005; 42: 1-8.

Tilley LP. EKG bei Hund und Katze: Grundlagen, Auswertung und Therapie, 2 edn. Hannover: Schlütersche 1989.

Toivonen L. Spontaneous variability in the frequency of ventricular premature complexes over prolonged intervals and implications for antiarrhythmic treatment Am J Cardiol. 1987; 60: 608-612.

Ulloa HM, Houston BJ, Altrogge DM. Arrhythmia prevalence during ambulatory electrocardiographic monitoring of beagles *Am J Vet Res.* 1995; 56: 275-281.

Wallace AG, Mignone RJ. Physiologic evidence concerning the re-entry hypothesis for ectopic beats *Am Heart J.* 1966; 72: 60-70.

Wess G, Schulze A, Butz V, Simak J, Killich M, Keller LJ, Maeurer J, Hartmann K. Prevalence of dilated cardiomyopathy in Doberman Pinschers in various age groups *J Vet Intern Med.* 2010a; 24: 533-538.

Wess G, Simak J, Mahling M, Hartmann K. Cardiac troponin I in Doberman Pinschers with cardiomyopathy *J Vet Intern Med.* 2010b; 24: 843-849.

Wess G, Mäurer J, Hartmann K. Comparison of New Reference Values of Biplane Simpson Rule and New M-Mode Reference Values to Detect Early Echocardiographic Changes in Doberman Pinschers with DCM. Proceedings of the 28th Annual ACVIM Forum; 2010c; Anaheim, CA.

Wess G, Schulze A, Geraghty N, Hartmann K. Ability of a 5-minute electrocardiography (ECG) for predicting arrhythmias in Doberman Pinschers with cardiomyopathy in comparison with a 24-hour ambulatory ECG *J Vet Intern Med.* 2010d; 24: 367-371.

Wess G, Maurer J, Simak J, Hartmann K. Use of Simpson's method of disc to detect early echocardiographic changes in Doberman Pinschers with dilated cardiomyopathy *J Vet Intern Med.* 2010e; 24: 1069-1076.

Wit AL, Hoffman BF, Cranefield PF. Slow conduction and reentry in the ventricular conducting system. I. Return extrasystole in canine Purkinje fibers *Circ Res.* 1972; 30: 1-10.

Wit AL, Cranefield PF. Reentrant excitation as a cause of cardiac arrhythmias *Am J Physiol.* 1978; 235: H1-17.

Wolf CM, Berul CI. Molecular mechanisms of inherited arrhythmias *Curr Genomics*. 2008; 9: 160-168.

Zipes DP, Camm AJ, Borggrefe M, Buxton AE, Chaitman B, Fromer M, Gregoratos G, Klein G, Moss AJ, Myerburg RJ, Priori SG, Quinones MA, Roden DM, Silka MJ, Tracy C, Blanc JJ, Budaj A, Dean V, Deckers JW, Despres C, Dickstein K, Lekakis J, McGregor K, Metra M, Morais J, Osterspey A, Tamargo JL, Zamorano JL, Smith SC, Jr., Jacobs AK, Adams CD, Antman EM, Anderson JL, Hunt SA, Halperin JL, Nishimura R, Ornato JP, Page RL, Riegel B. ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (Writing Committee to Develop guidelines for management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death) developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association and the Heart Rhythm Society Europe. 2006; 8: 746-837.

## IX. ANHANG

**Tabelle 14:** Darstellung der Mittelwerte  $\pm$  Standardabweichung der echokardiographischen Parameter der Dobermänner aus der Arrhythmiegruppe mit 50 – 1000 VES/24 Stunden: Linksventrikulärer Innendurchmesser in der Diastole (LVIDd) und Systole (LVIDs), in Zentimeter angegeben; linksventrikuläres Volumen in der Diastole (EDV) und Systole (ESV), in Milliliter pro Quadratmeter Körperoberfläche (BSA) angegeben; Verhältnis vom Durchmesser des linken Atriums zum Durchmesser der Aorta (La/Ao). Bei den richtig positiven Dobermännern wurde zusätzlich zwischen Hunden mit und ohne echokardiographische Veränderungen unterschieden (DCM = dilatative Kardiomyopathie).

Follow-up-Status		50 – 1000 VES/24 Stunden			
		DCM-gesund	DCM-krank		
Anzahl der Hunde			Herzultraschall		
		normal	abnormal		
rechtspasternale Längsachse		LVIDd	4,1 ( $\pm$ 0,3)	4,2 ( $\pm$ 0,4)	5,3 ( $\pm$ 0,6)
		LVIDs	3,0 ( $\pm$ 0,3)	3,1 ( $\pm$ 0,4)	4,3 ( $\pm$ 0,8)
rechtspasternale Kurzachse		LVIDd	4,3 ( $\pm$ 0,3)	4,5 ( $\pm$ 0,4)	5,6 ( $\pm$ 1,0)
		LVIDs	3,1 ( $\pm$ 0,3)	3,3 ( $\pm$ 0,4)	4,6 ( $\pm$ 1,0)
rechtspasternale Längsachse		EDV/BSA	76,1 ( $\pm$ 9,8)	79,1 ( $\pm$ 10,5)	126,5 ( $\pm$ 28,4)
		ESV/BSA	37,6 ( $\pm$ 5,9)	37,7 ( $\pm$ 7,4)	84,5 ( $\pm$ 29,9)
linksapikaler Vierkammerblick		EDV/BSA	80,0 ( $\pm$ 9,9)	77,7 ( $\pm$ 11,5)	125,1 ( $\pm$ 31,0)
		ESV/BSA	41,6 ( $\pm$ 7,6)	41,2 ( $\pm$ 7,1)	80,8 ( $\pm$ 28,5)
La/Ao			1,3 ( $\pm$ 0,2)	1,3 ( $\pm$ 0,2)	1,7 ( $\pm$ 0,5)

**Tabelle 15:** Darstellung der Mittelwerte  $\pm$  Standardabweichung der echokardiographischen Parameter für die Dobermänner aus der Arrhythmiegruppe mit  $> 1000$  VES/24 Stunden: Linksventrikulärer Innendurchmesser in der Diastole (LVIDd) und Systole (LVIDs), in Zentimeter angegeben; linksventrikuläres Volumen in der Diastole (EDV) und Systole (ESV), in Milliliter pro Quadratmeter Körperoberfläche (BSA) angegeben; Verhältnis vom Durchmesser des linken Atriums zum Durchmesser der Aorta (LA/Ao). Bei den richtig positiven Dobermännern wurde zusätzlich zwischen Hunden mit und ohne echokardiographische Veränderungen unterschieden (DCM = dilatative Kardiomyopathie).

Follow-up-Status		> 1000 VES/24 Stunden		
		DCM-gesund	DCM-krank	
			Herzultraschall	
			normal	abnormal
Anzahl der Hunde		1	13	20
rechtspasternale Längsachse	LVIDd	4,4	4,1 ( $\pm$ 0,3)	5,4 ( $\pm$ 0,6)
	LVIDs	3,1	3,0 ( $\pm$ 0,3)	4,5 ( $\pm$ 0,7)
rechtspasternale Kurzachse	LVIDd	4,7	4,3 ( $\pm$ 0,4)	5,8 ( $\pm$ 1,0)
	LVIDs	3,7	3,1 ( $\pm$ 0,4)	4,9 ( $\pm$ 1,0)
rechtspasternale Längsachse	EDV/BSA	94	74,7 ( $\pm$ 9,7)	136,4 ( $\pm$ 38,2)
	ESV/BSA	42,9	39,5 ( $\pm$ 6,0)	89,4 ( $\pm$ 30,4)
linksapikaler Vierkammerblick	EDV/BSA	74,6	77,0 ( $\pm$ 11,5)	128,3 ( $\pm$ 35,0)
	ESV/BSA	43,9	40,0 ( $\pm$ 6,5)	82,1 ( $\pm$ 25,9)
La/Ao		1,3	1,3 ( $\pm$ 0,2)	1,6 ( $\pm$ 0,3)

**Tabelle 16:** Darstellung der deskriptiven Werte des Alters (in Jahren) bezogen auf das Geschlecht in der Arrhythmie- und Kontrollgruppe (DCM = dilatative Kardiomyopathie).

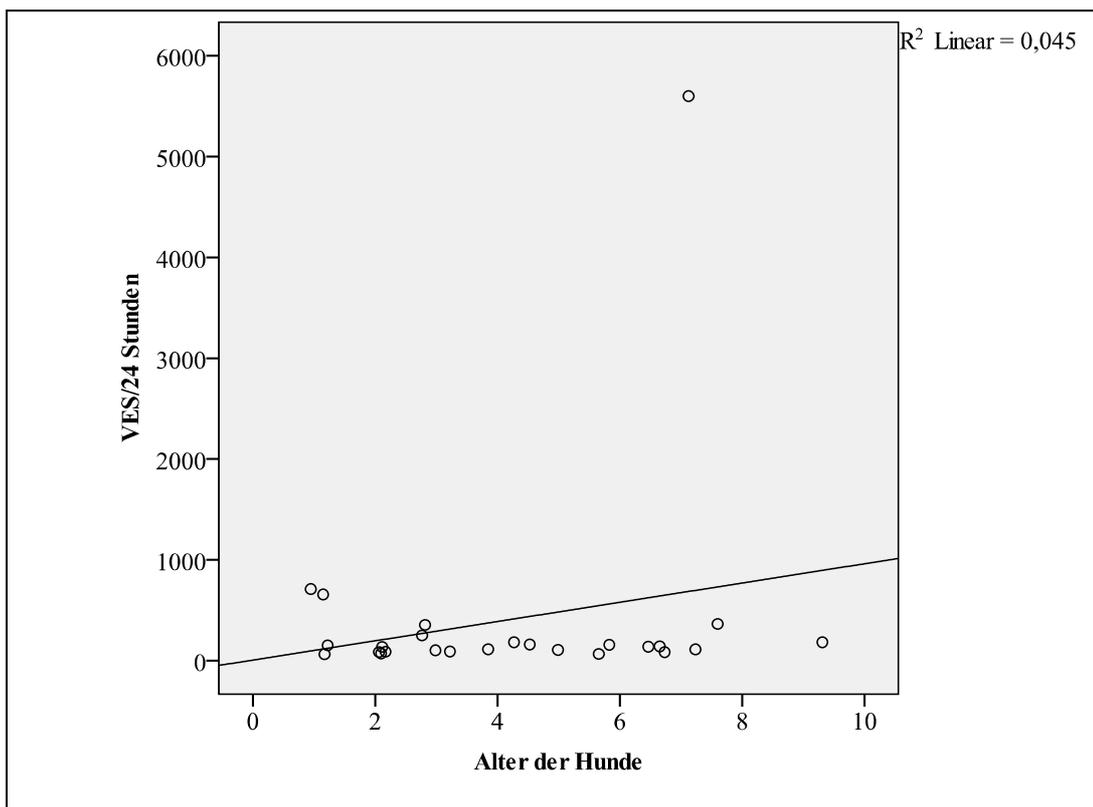
		DCM-gesund		DCM-krank		Kontrollgruppe	
		männlich	weiblich	männlich	weiblich	männlich	weiblich
<b>Anzahl der Hunde</b>		16	9	57	45	71	107
<b>Alter</b>	<b>Mittelwert</b>	4,2	4,3	7,1	7,9	3,6	3,9
	<b>Median</b>	4	3	7	8	3,1	3
	<b>Minimum</b>	1	1	2	2	1	1
	<b>Maximum</b>	7	9	12	16	12	10

**Tabelle 17:** Auflistung der Anzahl der ventrikulären Extrasystolen pro 24 Stunden bei den Dobermännern mit 50 – 1000 ventrikuläre Extrasystolen pro 24 Stunden (VES/24 Stunden = ventrikuläre Extrasystolen pro 24 Stunden, DCM = dilatative Kardiomyopathie).

		Arrhythmiegruppe (50 – 1000 VES) gesamt	Follow-up-Status	
			DCM-gesund	DCM-krank
<b>VES/24 Stunden</b>	<b>Mittelwert</b>	265,1	190	290,9
	<b>Median</b>	174	138	217
	<b>Minimum</b>	52	65	52
	<b>Maximum</b>	1000	711	1000

**Tabelle 18:** Auflistung der Anzahl der ventrikulären Extrasystolen pro 24 Stunden bei den richtig positiven Dobermännern aus der gesamten Arrhythmiegruppe. Die Gruppe wurde dabei in Hunde mit und ohne echokardiographische Veränderungen aufgeteilt (VES/24 Stunden = ventrikuläre Extrasystolen pro 24 Stunden, DCM = dilatative Kardiomyopathie).

Follow-up-Status: DCM-krank		Herzultraschall	
		normal	abnormal
Anzahl der Hunde		39	63
VES/24 Stunden	Mittelwert	4188,5	2126,1
	Median	404	339
	Minimum	68	52
	Maximum	100000	14379



**Abbildung 17:** Verteilung der Anzahl der ventrikulären Extrasystolen in Relation zum Alter (in Jahren) bei den falsch positiven Dobermännern der Arrhythmiegruppe. Auf der vertikalen Achse sind die Anzahl der ventrikulären Extrasystolen pro 24 Stunden angegeben, auf der horizontalen Achse das Alter der Dobermänner. Die Punkte stellen jeweils die falsch positiven Hunde dar (VES/24 Stunden = ventrikuläre Extrasystolen pro 24 Stunden).

**Tabelle 19:** Darstellung der Anzahl von Couplets/Triplets und ventrikulärer Tachykardie bei den Dobermännern aus der Arrhythmiegruppe mit 50 – 1000 ventrikuläre Extrasystolen pro 24 Stunden, welche zusätzlich getrennt nach Follow-up-Status dargestellt werden. In Klammern sind die jeweils auf die Gesamtzahl der jeweiligen Gruppe bezogenen Prozente angegeben (VT = ventrikuläre Tachykardie, DCM = dilatative Kardiomyopathie).

		keine Couplets/Triplets	Couplets/Triplets	keine VT	VT
<b>Anzahl der Hunde</b>		51 (54,8)	42 (45,2)	80 (86,0)	13 (14,0)
<b>Follow-up-Status</b>	<b>DCM-gesund</b>	17 (70,8)	7 (29,2)	24 (100,0)	0 (0,0)
	<b>DCM-krank</b>	34 (49,3)	35 (50,7)	56 (81,2)	13 (18,8)

**Tabelle 20:** Darstellung der Anzahl von Couplets/Triplets und ventrikulärer Tachykardie bei den Dobermännern aus der Arrhythmiegruppe mit über 1000 ventrikuläre Extrasystolen pro 24 Stunden, welche zusätzlich getrennt nach Follow-up-Status dargestellt werden. In Klammern sind die jeweils auf die Gesamtzahl der jeweiligen Gruppe bezogenen Prozente angegeben (VT = ventrikuläre Tachykardie, DCM = dilatative Kardiomyopathie).

		keine Couplets/Triplets	Couplets/Triplets	keine VT	VT
<b>Anzahl der Hunde</b>		8 (56,8)	26 (43,2)	1 (86,0)	33 (14,0)
<b>Follow-up-Status</b>	<b>DCM-gesund</b>	0 (0)	1 (100)	1 (100,0)	0 (0,0)
	<b>DCM-krank</b>	8 (24,2)	25 (75,8)	16 (48,5)	17 (51,5)

**Tabelle 21:** Vierfeldertafel für die Berechnung der Sensitivität und Spezifität mit der Gruppe der Dobermänner mit 50 – 1000 ventrikuläre Extrasystolen pro 24 Stunden. Es galt folgendes Holterkriterium: 1. Holteruntersuchung  $\geq 50$ , die zweite Holteruntersuchung  $\geq 100$  ventrikuläre Extrasystolen pro 24 Stunden (PPW = positiver prädiktiver Wert, NPW = negativer prädiktiver Wert, DCM = dilatative Kardiomyopathie, VES/24 Stunden = ventrikuläre Extrasystolen pro 24 Stunden).

Arrhythmiegruppe 50 – 1000 VES/24 Stunden		Follow-up-Status			
		DCM-krank	DCM-gesund		
<b>1. Holteruntersuchung <math>\geq 50</math> VES/24 Stunden, 2. Holteruntersuchung <math>\geq 100</math> VES/24 Stunden</b>	<b>positiv</b>	53	2	Sensitivität: 76,8 %	Spezifität: 99,0 %
	<b>negativ</b>	16	200	PPW: 96,4 %	NPW: 92,6 %

**Tabelle 22:** Auflistung der systemischen Krankheiten bei drei falsch positiven Dobermännern mit 50 – 1000 ventrikuläre Extrasystolen pro 24 Stunden (BAL = Bronchioalveolar Lavage, TSH = Thyroidea-stimulierendes-Hormon).

Patient	Übergruppe Krankheit	Krankheit	Stadium	Diagnostik
Nr. 1	respiratorisch	Bronchopneumonie	vorberichtlich kürzer als eine Woche zurückliegend	klinische Allgemeinuntersuchung, Thoraxröntgen, Blutbild, Bronchoskopie mit BAL, Kotuntersuchung auf Lungenwürmer
Nr. 2	endokrin	Hypothyreose	chronisch	Anamnese, Serum (T4, TSH)
Nr. 3	sonstiges	Hepatitis	chronisch	Blutbild, Serum, Abdomensonographie, Leberbiopsie

## **X. DANKSAGUNG**

Ganz herzlich bedanken möchte ich mich bei:

Priv.-Doz. Dr. Gerhard Wess, meinem Doktorvater, der mich in diesem Projekt durch seinen wertvollen, fachlichen und freundschaftlichen Beistand und seine unermüdliche Diskussionsbereitschaft maßgeblich unterstützt hat. Vielen Dank auch für die wissenschaftliche und kardiologische Ausbildung, die mir immer sehr viel Freude bereitet hat.

Frau Univ. Prof. Dr. Katrin Hartmann, die die Erstellung dieser Arbeit durch Bereitstellen des notwendigen Arbeitsmaterials überhaupt erst ermöglicht hat und mich bei der Anfertigung dieser Arbeit und in meiner gesamten Tätigkeit als Doktorandin unterstützt hat.

Frau Monia Mahling und Frau Juliane Manitz vom Institut für Statistik für die Beratung und Hilfestellung bei der statistischen Auswertung.

Lisa und Julia, für euren fachlichen Rat, den ich mir jederzeit bei euch einholen konnte, und für die aufbauenden Worte, die mir sehr geholfen haben.

dem gesamten Kardioteam für eine wunderbare Zeit, in der ich nicht nur viel Wissen und klinische Erfahrung sammeln konnte, sondern auch viele neue Freundschaften geknüpft habe. Vielen Dank an euch für die gute Zusammenarbeit, die seelische Unterstützung und die vielen gemeinsamen außerklinischen Unternehmungen.

meinen Eltern und meiner Schwester, die mich während meiner gesamten tiermedizinischen Ausbildung unterstützt haben, die mir immer zur Seite standen und mich ermutigt haben. Insbesondere danke ich meiner Mama, die mir eine sehr große Stütze während der gesamten Zeit war.

Andi, für sein Verständnis und seine Hilfsbereitschaft und dafür, dass er mich immer wieder angetrieben und aufgebaut hat.

meinen Freunden, Lisa und Amelie, für ihre Ratschläge und moralische Unterstützung bei der Anfertigung dieser Doktorarbeit.