

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

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

**Referenzwerterstellung für die Simpson-Scheibchensummations-Methode
und Untersuchung des Einflusses einer zusätzlich zu Pimobendan und
Furosemid verabreichten Angiotensin-Converting-Enzym-Therapie auf die
Entwicklung selektiver Ultraschallparameter bei Hunden mit
dekompensierter Mitralklappenendokardiose**

Inaugural-Dissertation

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

vorgelegt von

Nicola Lieselotte Gerlach
aus Heidelberg

München 2009

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

Dekan: Univ.-Prof. Dr. Braun

Referent: Univ.-Prof. Dr. Hartmann

Korreferent: Univ.-Prof. Dr. Gehlen

Tag der Promotion: 17. Juli 2009

Meiner Familie

Inhaltsverzeichnis

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	IV
I. EINLEITUNG	1
II. LITERATURÜBERSICHT	2
1. Mitralklappenendokardiose.....	2
1.1. Allgemeines und Verlauf	2
1.2. Sonographische Beurteilungsmöglichkeiten	4
1.2.1. Allgemeines	4
1.2.2. Zweidimensionales Bild	5
1.2.3. Beurteilung des linken Vorhofs	5
1.2.4. Linksventrikuläres Volumen, systolische und diastolische Funktion	7
1.2.4.1. Volumenmessung des linken Ventrikels	7
1.2.4.2. Motion-Mode	8
1.2.4.3. Flächen-Längen-Methode	9
1.2.4.4. Simpson-Scheibchensummations-Methode	10
1.2.4.4.1. Bestimmung der Simpson-Scheibchensummations-Methode	10
1.2.4.4.2. Anwendung in der Humanmedizin	10
1.2.4.4.3. Anwendung in der Tiermedizin	10
1.2.4.5. Gewebedoppler	11
1.2.4.5.1. Allgemeines	11
1.2.4.5.2. Gewebebeschwindigkeit	12
1.2.4.5.3. Verformung	13
1.2.4.5.4. Verformungsrate	14
1.2.5. Blutflussdoppler	15
1.2.5.1. Jet Area	15
1.2.5.2. Vena Contracta	16
1.2.5.3. PISA – Proximal Isovelocity Surface Area	18
1.2.5.3.1. Auswertung der Proximal Isovelocity Surface Area	18
1.2.5.3.2. Anwendung in der Humanmedizin	20
1.2.5.3.3. Anwendung in der Veterinärmedizin	21
2. Phosphodiesterase-III-Hemmer.....	22
2.1. Wirkmechanismen der Phosphodiesterase-III-Hemmer	22
2.2. Einsatz von Phosphodiesterase-III-Hemmern in der Humanmedizin	24
2.2.1. Indikationen	25
2.2.2. Studien in der Humanmedizin	25
2.3. Einsatz von Phosphodiesterase-III-Hemmern in der Veterinärmedizin	26
2.3.1. Einsatz bei der dilatativen Kardiomyopathie	27
2.3.2. Einsatz im dekompensierten Stadium der Mitralklappenendokardiose	28
2.3.3. Einsatz im kompensierten Stadium der Mitralklappenendokardiose	29
III. MATERIAL UND METHODEN	32
1. Referenzwerterstellung für die Simpson-Scheibchensummations-Methode	32
1.1. Einschlusskriterien	32
1.2. Patientengut	32
1.3. Untersuchungen	32
1.3.1. Allgemeinuntersuchung	33
1.3.2. Echokardiographische Untersuchung	33
1.3.2.1. Allgemeines und Durchführung	33
1.3.2.2. 2D-, M-Mode- und Dopplerechokardiographie	34
1.4. Auswertung der Simpson-Scheibchensummations-Methode	34
1.4.1. Auswahl von drei geeigneten Echoloops	35
1.4.2. Bestimmung von Enddiastole und Endsystole	35

1.4.3. Messung der Simpson-Scheibchensumimation	35
1.5. Berechnung der Ejektions-Fraktion	36
1.6. Untersuchung auf Reproduzierbarkeit	36
1.7. Statistische Analyse	37
1.7.1. Normalisierung	37
1.7.2. Untersuchung auf Linearität und Korrelation	37
2. Entwicklung der echokardiographischen Parameter unter Therapie	38
2.1. Ein- und Ausschlusskriterien	38
2.2. Patientengut	39
2.3. Patientengruppen	39
2.4. Untersuchungsintervalle	40
2.5. Untersuchungen	40
2.5.1. Allgemeinuntersuchung	40
2.5.2. Radiologische Untersuchung	40
2.5.3. Elektrokardiogramm	41
2.5.4. Echokardiographische Untersuchung	41
2.5.4.1. Allgemeines und Durchführung	41
2.5.4.2. 2D-, M-Mode- und Dopplerechokardiographie	41
2.5.4.3. Simpson-Scheibchensumimations-Methode	41
2.5.4.4. Proximal Isovelocity Surface Area	41
2.5.4.5. Gewebedoppler-Echokardiographie	42
2.6. Auswertung	42
2.6.1. Simpson-Scheibchensumimations-Methode	42
2.6.2. Proximal Isovelocity Surface Area	42
2.6.2.1. Velocity Time Integral und maximale Flussgeschwindigkeit	42
2.6.2.2. Messung der Proximal Isovelocity Surface Area	43
2.6.2.3. Berechnung des Regurgitationsvolumens	43
2.6.3. Gewebedoppler	43
2.7. Statistische Analyse	45
IV. ERGEBNISSE	46
1. Referenzwerterstellung	46
1.1. Patientengut	46
1.2. Bland-Altman-Analyse	46
1.3. Reproduzierbarkeit	47
1.4. Ejektions-Fraktion	47
1.5. Normalisierung	49
1.5.1. Körperoberfläche	49
1.5.2. Körperlänge	52
1.5.3. Durchmesser der Aorta	53
1.6. Untersuchung auf Linearität und Korrelationen	54
2. Entwicklung der echokardiographischen Parameter unter Therapie	58
2.1. Patientendaten	58
2.2. Kontrolluntersuchungen	59
2.3. Beeinflussung der Parameter	59
2.4. Veränderungen der echokardiographischen Parameter	60
2.4.1. Herkömmliche Untersuchungsparameter	60
2.4.1.1. Verhältnis des linkes Atrium zum Aorten-Durchmesser	60
2.4.1.2. Enddiastolischer und endsystolischer Durchmesser (Motion-Mode)	62
2.4.1.3. Verhältnis des Regurgitationsjets zum linken Atrium	63
2.4.2. Studien-Parameter	64
2.4.2.1. Simpson-Scheibchensumimationsmethode	64
2.4.2.1.1. Enddiastolisches Volumen	64
2.4.2.1.2. Endsystolisches Volumen	67
2.4.2.1.3. Ejektions-Fraktion	70
2.4.2.2. Mitralklappenregurgitationsvolumen	71
2.4.2.3. Gewebegeschwindigkeit	72
2.4.2.4. Strain	77

2.4.2.5. Strain Rate	81
2.5. Individuelle Entwicklung	81
2.6. Furosemid	89
V. DISKUSSION	90
1. Simpson-Scheibchensumptions-Methode	90
2. Kurzfristige Entwicklung der echokardiographischen Parameter	101
VI. ZUSAMMENFASSUNG	125
VII. SUMMARY	127
VIII. LITERATURVERZEICHNIS	129
IX. ANHANG	143
DANKSAGUNG	151

Abkürzungsverzeichnis

2D-Bild	Zweidimensionales Bild
3D	Dreidimensional
75% CI	75%-Konfidenzintervall
95% CI	95%-Konfidenzintervall
ACE	Angiotensin-Converting-Enzyme
ACE-I	Angiotensin-Converting-Enzyme-Inhibitor
AJet	Fläche des Regurgitationsjets
AJet/ALA	Verhältnis der AJet zur Vorhofsfläche
ALA/Ao	Verhältnis der Flächen von LA/Ao
AMM	Anatomischer M-Mode
ANP	Atriales natriuretisches Peptid
Ao	Aorta
AoD	Aorten-Durchmesser
Aom	Aorten-Durchmesser gemessen
Aow	Aorten-Durchmesser gewichtsabhängig
ASV	Aorten-Schlagvolumen
ATP	Adenosin-Triphosphat
AVC	Aortenklappenschluss
AVO	Aortenklappenöffnung
A-Welle	Spätdiastolische Welle (TVI und SR)
BNP	B-Typ natriuretisches Peptid
BSA	Body Surface Area
Ca ²⁺	Kalzium-Ion
Ca ²⁺ -M	Ca ²⁺ -Mobilisierung
Ca ²⁺ -S	Ca ²⁺ -Sensitivierung
cAMP	Zyklisches Adenosin-Monophosphat
cGMP	Zyklisches Guanidin-Monophosphat
CI	Konfidenzintervall
CT	Computer-Tomographie
CW-Doppler	Continuous-Wave-Doppler
DKM	Dilatative Kardiomyopathie
DP	Dobermann Pinscher
DSH	Deutscher Schäferhund
ECS	Englischer Cockerspaniel
EDD	Enddiastolischer Durchmesser
EDV	Enddiastolisches Volumen
EDV/BSA	EDV auf die Körperoberfläche normalisiert
EF	Ejektions-Fraktion
EKG	Elektrokardiogramm
ERÖ	Effektive Regurgitationsöffnung
ESD	Endsystolischer Durchmesser
ESV	Endsystolisches Volumen
ESV/BSA	ESV auf die Körperoberfläche normalisiert
E-Welle	Frühdiaastolische Welle (TVI und SR)
FS	Verkürzungs-Fraktion
GG	Gewichtsgruppen
GG'	Gewichtsgruppen der auf BSA normalisierten Volumina
ggr	Geringgradig

hgr	Hochgradig
ISACHC	International Small Animal Cardiac Health Council
IVC	Isovolumetrische Kontraktionszeit
IVR	Isovolumetrische Relaxationszeit
IVSd	Interventrikuläres Septum in der Diastole
IVSs	Interventrikuläres Septum in der Systole
kgKGW	Kilogramm Körpergewicht
kgKGW ^{1/3}	Körperlänge
KVG	Kontrastventrikulographie
LA	Linkes Atrium
LA/Ao	Verhältnis linkes Atrium zur Aorta
LVFWd	Linksventrikuläre freie Wand in der Diastole
LVFWs	Linksventrikuläre freie Wand in der Systole
LVIDd	Linksventrikulärer Innendurchmesser in der Diastole
LVIDs	Linksventrikulärer Innendurchmesser in der Systole
MI	Mitralklappeninsuffizienz
mgr	Mittelgradig
MKE	Mitralklappenendokardiose
MKR	Mitralklappenregurgitation
M-Mode	Motion-Mode
MR-Fluss	Mitralklappenregurgitationsfluss
MRV	Mitralklappenregurgitationsvolumen
MRV/BSA	MRV auf die Körperoberfläche normalisiert
MR V _{max}	Maximalgeschwindigkeit der Mitralklappenregurgitation
MRT	Magnetresonanz-Tomographie
MVC	Mitralklappenschluss
MVO	Mitralklappenöffnung
MW	Mittelwert
PDA	Persistierender Duktus Arteriosus Botalli
PDE III	Phosphodiesterase III
PFC-Z	Proximale Flusskonvergenz-Zone
PISA	Proximal isovelocity surface area
PRF	Pulse repetition frequency
PSS	Postsystolic Shortening
PW-Doppler	Pulsed-Wave-Doppler
R Sq	Radius quadriert, r ²
RAAS	Renin-Angiotensin-Aldosteron-System
RF	Regurgitationsfraktion
RJ	Regurgitationsjet
RNVG	Radionuklid Ventrikulographie
RÖ	Regurgitationsöffnung
ROI	Region of Interest
RV	Regurgitationsvolumen
SD	Standardabweichung
SSSM	Simpson-Scheibchensummations-Methode
TG	Therapiegruppe
TG P	Therapiegruppe Pimobendan
TG P+R	Therapiegruppe Pimobendan und Ramipril
TVI	Tissue Velocity Imaging
VA	Velocity of Aliasing

VC	Vena Contracta
VHS	Vertebral heart scale
VSD	Ventrikel Septum Defekt
VTI	Velocity time integral

I. Einleitung

Die Mitralklappenendokardiose ist die häufigste erworbene Herzerkrankung beim Hund. Es handelt sich um eine fortschreitende Erkrankung, die in ihrem Verlauf eine Veränderung der Herzdimensionen und auch der Funktion verursacht. Echokardiographische Parameter spielen in der Diagnostik sowie bei der Beurteilung des Schweregrades eine zentrale Rolle (CARABELLO, 1998). In der Humanmedizin stehen viele Methoden zur Verfügung, um das kardiale Volumen und die Funktion des Myokards zu beurteilen. Einige dieser Untersuchungsparameter werden in der Tiermedizin kaum oder gar nicht genutzt, da Erfahrungen in der Anwendung und Referenzwerte zur Beurteilung der durchgeführten Messung fehlen.

In dieser Arbeit sollen echokardiographische Parameter, die sich in der Humanmedizin bewährt haben bei einer Hundepopulation mit hochgradiger, dekompensierter Mitralklappenendokardiose evaluiert werden. Das Interesse gilt der kurzfristigen Entwicklung der echokardiographischen Parameter innerhalb der ersten drei Monate nach Erreichen des dekompensierten Stadiums der Krankheit. Neben den herkömmlichen Parametern, die für eine Beurteilung des Fortschreitens der Mitralklappenendokardiose beim Hund eingesetzt werden, finden neuere Methoden wie die Simpson-Scheibchensummations-Methode, die Proximal Isovelocity Surface Area (PISA) und der Gewebedoppler ihren Einsatz. Untersucht werden soll, ob die zusätzliche Anwendung der neueren Methoden einen Vorteil gegenüber der ausschließlichen Nutzung der herkömmlichen Parameter bietet. Ziel ist es ebenfalls, den Einfluss der Therapie zu untersuchen. Nach dem Erreichen des dekompensierten Krankheitsstadium konnte durch die Verabreichung von Pimobendan eine höhere Lebenserwartung im Vergleich zu einer alleinigen Therapie mit einem Angiotensin-Converting-Enzyme-Inhibitor (ACE-I) nachgewiesen werden (HAGGSTROM et al., 2008). Von Interesse ist daher, ob eine zusätzliche Verabreichung des ACE-I Ramipril zur Basistherapie mit Furosemid und Pimobendan einen Unterschied in der Entwicklung der Ultraschallparameter in diesem Krankheitsstadium bewirkt.

Für die Simpson-Scheibchensummations-Methode, der von der American Society of Echocardiography (ASE) gewählte Goldstandard zur Volumenmessung des linken Ventrikels (LANG et al., 2005), wurden innerhalb dieser Arbeit Referenzwerte für herzgesunde Hunde erstellt, unter Berücksichtigung der rassebedingten Größen- und Formvielfalt.

II. Literaturübersicht

1. Mitralklappenendokardiose

Die myxomatöse Mitralklappenendokardiose (MKE) ist mit bis zu 80 % die häufigste erworbene Herzerkrankung beim Hund (HAGGSTROM, 2005).

1.1. Allgemeines und Verlauf

Bei der MKE handelt es sich um eine fortschreitende Degeneration der Klappensegel der Mitralklappe, die in Form von kleinen knotigen Verdickungen im marginalen Bereich der Segel beginnt. Im weiteren Verlauf kann die Degeneration soweit fortschreiten, dass die gesamte Klappe bis hin zur Herzbasis betroffen ist sowie auch eine Involvierung der Chordae tendineae besteht. Die Bezeichnung „myxomatös“ rührt von der Annahme her, dass als Ursache für die Klappendegeneration ein Kollagenzerfall im Vordergrund steht (FOX, 1999). Die extrazelluläre Matrix nimmt im Vergleich zum murenen Kollagen und den elastischen Fasern zu. Fibroblasten proliferieren und führen zu der typischen nodulären Verdickung. Diese Verdickungen der Klappensegel bewirken, je nach Schweregrad der Veränderung, eine unterschiedlich starke Insuffizienz der Klappe (Abbildung 1) (POMERANCE & WHITNEY, 1970; KOGURE, 1980).

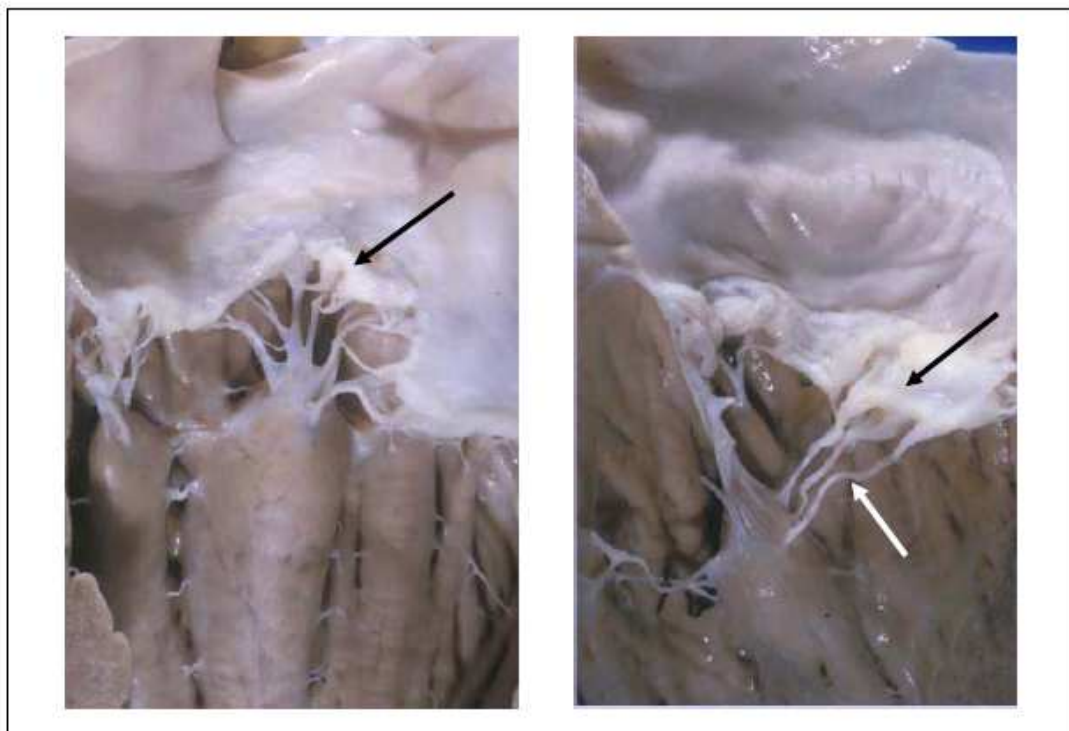


Abbildung 1: Noduläre Verdickungen der Mitralklappensegel im Sinne einer Mitralklappenendokardiose: im linken Bild ein geringgradiger Befund auf die Klappe beschränkt (schwarzer Pfeil), rechts ein hochgradiger Befund mit zusätzlicher Verlängerung der Chordae tendineae (weißer Pfeil) und aufgerollten Klappensegel (schwarzer Pfeil) (BORGARELLI, 2003).

Da ein Teil des Blutes über die Insuffizienz während der Systole in den linken Vorhof zurück gelangt, reduziert sich das Blutvolumen, das in den Körperkreislauf gepumpt wird. Zusätzlich erhöht sich das linksventrikuläre Volumen, da es neben dem regulären Volumen zusätzlich das Regurgitationsvolumen enthält (CARABELLO, 1998). Durch den verminderten Auswurf sinken der Blutdruck und hierdurch auch der Perfusionsdruck in der Niere. Hierdurch wird das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System (RAAS) aktiviert. Der Blutdruck wird über periphere Vasokonstriktion und die Retention von Natrium und Wasser wieder normalisiert (OPIE & GERSH, 2005). Das Resultat ist ein erhöhtes Blutvolumen und damit ein erhöhter venöser Rückfluss zum Herzen. Die Volumenüberladung führt zu einer exzentrischen Hypertrophie des linken Ventrikels und später auch des linken Atriums (LA) (FOX, 1999), da die Myozyten durch das zusätzliche Volumen gedehnt und somit zu einer Replikation angeregt werden. Dies führt zu einem kontinuierlichen Remodeling der extrazellulären Matrix in Form von Kollagenabbau im Ventrikel (STEWART et al., 2003). Im frühen Stadium der Erkrankung steigt durch die Volumenüberladung, durch den Frank-Starling-Mechanismus, die Kontraktilität des linken Ventrikels, wodurch die Blutversorgung des Körpers aufrechterhalten werden kann (CARABELLO, 1998). In einigen Studien konnte gezeigt werden, dass mit Fortschreiten der Erkrankung eine systolische Dysfunktion entsteht. Diese globale linksventrikuläre Dysfunktion konnte durch Untersuchungen am isolierten Herzmuskel beim Menschen (MULIERI et al., 1993) sowie am Hundeherz mit künstlich erzeugter Mitralklappeninsuffizienz (URABE et al., 1992), auf eine Myozyten-Dysfunktion durch den Verlust von myofibrillären Elementen erklärt werden. JAVORNIK und Mitarbeiter konnten 2007 beweisen, dass die systolische Dysfunktion bei kleinen Hunden unter 20 Kilogramm ab einem hochgradigen, bei Hunden über 20 Kilogramm schon ab einem mittelgradigen Schweregrad besteht (JAVORNIK et al., 2007).

Eine weitere Kammer, die direkt von der MKE betroffen ist, ist der linke Vorhof. Er kompensiert über eine exzentrische Hypertrophie als Volumenreservoir den erhöhten Blutgehalt im linken Herzen und stabilisiert hierdurch den Druck in der Lunge. Auf diese Art kompensiert er einen, ansonsten gleich zu Beginn der Krankheit entstehenden Hochdruck in den Lungenvenen und damit auch die Entstehung eines Lungenödems (KIHARA et al., 1988). Bei weiterem Fortschreiten der Insuffizienz steigt durch die kontinuierliche Zunahme des

Blutvolumens der linksventrikuläre diastolische Druck. Da während der Diastole eine Verbindung zwischen linkem Ventrikel und linkem Vorhof besteht, wird dieser Druck uneingeschränkt übertragen. Diese Druckerhöhung setzt sich bis in die Lungenvenen fort und es kommt zur Transsudation von Flüssigkeit über die Lungenkapillaren in das Lungenparenchym (KITTLESON, 1998b). Ab diesem Zeitpunkt der Krankheit wird eine regelmäßige Entwässerungstherapie lebensnotwendig, um der Entstehung eines Lungenödems entgegen zu wirken. Viele Studien haben sich mit möglichen Therapien ab der Dekompensation beschäftigt. BORGARELLI und Mitarbeiter zeigten 2008, dass die mediane Überlebenszeit von Hunden mit International Small Animal Cardiac Health Council (ISACHC) Klasse II 33 Monate beträgt, die von Hunden mit ISACHC Klasse III neun Monate und zwar unabhängig von der Medikation (BORGARELLI et al., 2008).

1.2. Sonographische Beurteilungsmöglichkeiten

Eine Beurteilung der Mitralklappeninsuffizienz (MI) ist mit Hilfe unterschiedlichster echokardiographischer Methoden möglich. Die Beurteilung des Schweregrads sollte mit einer Kombination von verschiedenen echokardiographischen Parametern erfolgen, da die Erfahrung in der Humanmedizin gezeigt hat, dass ein einziger Parameter nicht aussagekräftig genug ist (THOMAS et al., 1999; BUCK et al., 2006).

1.2.1. Allgemeines

Die meisten der zur Verfügung stehenden Untersuchungsmethoden wurden in der Humanmedizin entwickelt und getestet und konnten für die Veterinärmedizin übernommen oder modifiziert werden. Wie in der Humanmedizin eignen sich nicht alle sonographischen Messungen gleichermaßen gut zur Untersuchung jedes Insuffizienztyps (ZOGHBI et al., 2003). Durch die degenerativen Veränderungen der Klappe können zentrale, exzentrische oder multiple Jets bestehen und nicht jede Methode eignet sich zur Messung jedes Typs (ROBERTS & GRAYBURN, 2003). Aus einer großen Anzahl an Untersuchungsmöglichkeiten sollen hier die in der kardiologischen Abteilung der Medizinischen Kleintierklinik der Ludwig-Maximilians-Universität München häufig genutzten angesprochen werden.

1.2.2. Zweidimensionales Bild

Im zweidimensionalen Bild (2D-Bild) besteht die Möglichkeit, die Klappenstruktur zu beurteilen (THOMSON & ENRIQUEZ-SARANO, 2001). Hierbei gibt das Vorliegen eines rupturierten *Chorda tendinea* - vor allem, wenn die Ruptur ein randständiges Halteband betrifft, ein so genanntes Flail - einen Hinweis auf einen höheren Insuffizienzschweregrad (SERRES et al., 2007). Außerdem kann eine subjektive Beurteilung der Kammerdimensionen erfolgen.

1.2.3. Beurteilung des linken Vorhofs

Bei einer Größenzunahme des Regurgitationsjets erhöht sich der linksatriale Füllungsdruck und es kommt zur Vergrößerung des LA. Hierdurch eignet sich der linke Vorhof sehr gut zur Beurteilung des Schweregrades und der Chronizität der Erkrankung, da der Grad seiner Vergrößerung abhängig vom Schweregrad der MKE ist (PAPE et al., 1991; OYAMA, 2004).

Die Größe des Vorhofs kann durch unterschiedliche Methoden ermittelt werden. Mit dem Motion-Mode (M-Mode) kann der innere Durchmesser des Vorhofs gemessen werden. Hierbei kommt es jedoch häufig zu Unterschätzung der Vorhofsgröße, da die Messung nicht an der weitesten Stelle erfolgt. Dies wird verursacht durch die fixierte Anpassung des Messbereichs an die Schallstrahlausrichtung. Besser eignet sich der anatomische M-Mode (AMM), mit dem die Messung an der weitesten Stelle im 2D-Bild durchgeführt werden kann. Allerdings zeigte eine Studie, dass der Durchmesser der Aorta (Ao) gemessen mit dem AMM im Vergleich zum 2D-Bild überschätzt wird, was für die Beurteilung des Verhältnisses des LA zur Ao (LA/Ao) problematisch ist (OYAMA & SISSON, 2005).

Im 2D-Bild kann die Vorhofsgröße oder LA/Ao in der basalen rechtsparasternalen Kurzachse bewertet werden. Es hat sich bewährt, für die Beurteilung des LA eine Normalisierung auf die Ao durchzuführen, da diese, im Gegensatz zur Normalisierung auf das Körpergewicht oder die Körperoberfläche, ein unabhängiges inneres Verhältnis darstellt (BROWN et al., 1974). Es können die Durchmesser (LA/Ao, Abbildung 2 A) sowie auch die Flächen (Area, ALA/AAo, Abbildung 2 B) gemessen werden. Auch bestehen unterschiedliche Möglichkeiten das LA/Ao zu messen. Die Aorta kann auf einer Linie zwischen den Punkten, die sich an den Kommissuren der Aortenklappenblätter orientieren, gemessen werden (Abbildung 2 A+D).

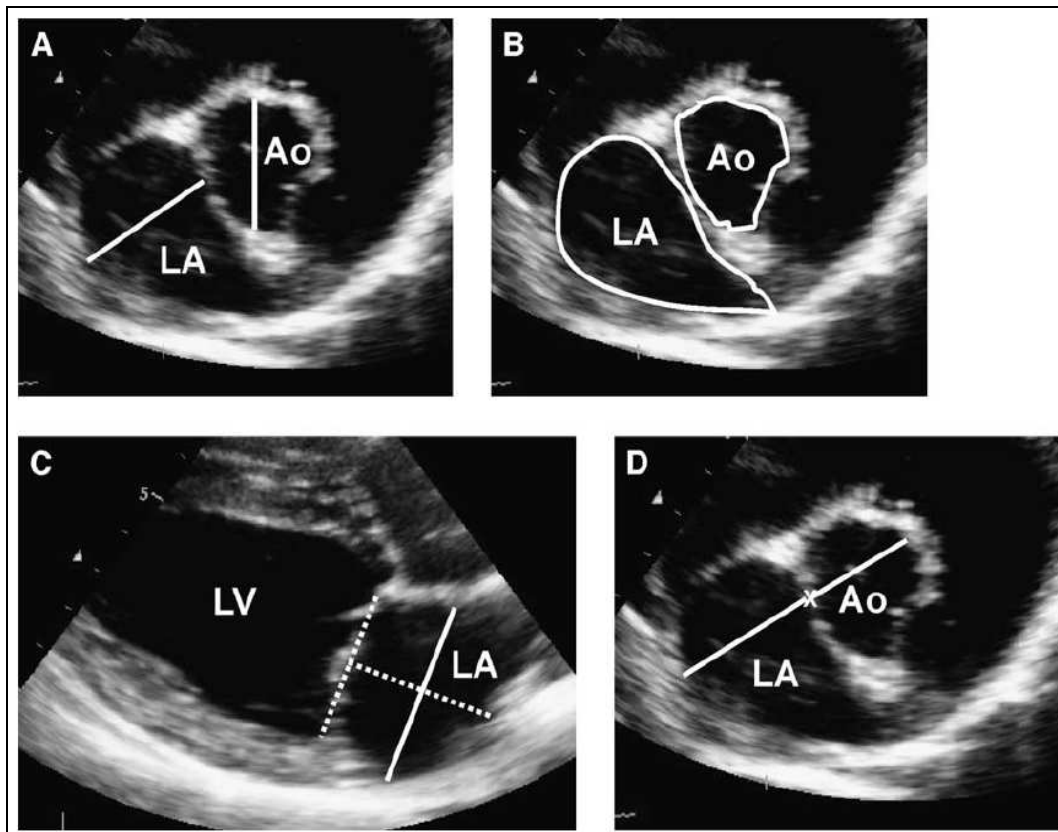


Abbildung 2: Beurteilung der Vorhofsgröße (A + D = Durchmesser von LA und Ao, gemessen in der basalen Kurzsachse; B = Flächen von LA und Ao, gemessen in der basalen Kurzsachse; C = Durchmesser von LA auf halber Höhe des LA in der rechtsparasternalen Längsachse; LA = linkes Atrium; Ao = Aorta; LV = linker Ventrikel; nach OYAMA 2004)

Der innere Durchmesser des linken Vorhofs wird in der basalen Kurzsachse zwischen der Kommissur des nichtkoronaren und linkskoronaren Aortenklappenblattes und der linksatrialen freien Wand gemessen (Abbildung 2 A+D). Ebenfalls kann eine Messung in der rechtsparasternalen Längsachse parallel zur Mitralklappenebene auf mittlerer Höhe zwischen der Mitralklappe und dem atrialen Dach erfolgen (Abbildung 2 C). Die Flächen von Aorta und linkem Vorhof werden in der basalen Kurzsachse beurteilt. Hierzu wird die innere Begrenzung umzeichnet und aus den beiden Flächen das Verhältnis berechnet (Abbildung 2 B) (OYAMA, 2004). Der Zeitpunkt der Messung im Herzzyklus ist ebenso bedeutend. Das LA ist am kleinsten am Ende der Diastole und am größten am Ende der Systole. Es hat sich bewährt zum Zeitpunkt des Aortenklappenschlusses, also in der frühen Diastole zu messen. Der passive atriale Einstrom in den Ventrikel hat dann zwar schon begonnen, es konnte jedoch gezeigt werden, dass es zunächst zu einer Verkleinerung der Längsachse des Atriums kommt, der Querschnitt also vorerst unverändert bleibt (HANSSON et al., 2002). Die Verkleinerung des Querschnitts findet hauptsächlich in der späten Diastole zum Zeitpunkt der atrialen Kontraktion statt (GRIBBE et al., 1958).

HANSSON und Mitarbeiter (2002) fanden einen mittleren und medianen LA/Ao-Durchmesser-Index von 1,3 bei gesunden Cavalier King Charles Spaniels, mit einem Maximum von 1,6 (HANSSON et al., 2002). RISHNIW und Mitarbeiter (2000) stellten vier unterschiedliche Methoden, das Verhältnis von LA zu Ao zu ermitteln, einander gegenüber. Drei Methoden wurden in der rechtsparasternalen basalen Kurzachse gemessen: die Durchmesser, die Umrandungen und die Flächen. Die vierte Methode setzte den Durchmesser des LA, gemessen in der rechtsparasternalen Längsachse, mit dem Ao-Durchmesser der basalen Kurzachse ins Verhältnis. Für jede Methode wurde ein Referenzbereich für gesunde Hunde erstellt. In Hinblick auf LA/Ao konnte gezeigt werden, dass keiner der Hunde einen Wert von 1,6 überschritt (RISHNIW & ERB, 2000).

1.2.4. Linksventrikuläres Volumen, systolische und diastolische Funktion

Während des Fortschreitens der Endokardiose kommt es durch das erhöhte Blutvolumen zur Entstehung einer Volumenüberladung des linken Ventrikels (CARABELLO, 1998). Zudem tritt ab dem mittelgradigen Stadium bei Hunden über 20 kg und ab dem hochgradigen Stadium bei Hunden unter 20 kg, eine systolische Dysfunktion auf (JAVORNIK et al., 2007). Die Messung dieser Parameter kann dementsprechend Aufschluss über den Schweregrad der MI geben.

1.2.4.1. Volumenmessung des linken Ventrikels

Die Echokardiographie ist eine nichtinvasive, einfach und schnell durchführbare Methode, die sich in den letzten Jahren immer mehr in den diagnostischen Vordergrund gestellt hat. In früheren Studien wurden die Kontrastventrikulographie (KVG) und die Radionuklid Ventrikulographie (RNVG) als reproduzierbare Messungen des linksventrikulären Volumens genutzt (COHN et al., 1974; UPTON et al., 1980). Bei der KVG wird der linke Ventrikel mit Kontrastmittel dargestellt. Dies kann durch Katheterisierung der Hauptpulmonalarterie oder direkt im linken Ventrikel geschehen. Ähnlich wie in der Echokardiographie wird mit einem geometrischen Algorithmus das Volumen berechnet. Die Messung kann in einer einfachen oder biplanen Ebene durchgeführt werden (COHN et al., 1974). Bei der RNVG wird Technetium-99m in eine Vene injiziert und mit einer Gamma-Kamera das Herz und die großen Gefäße durch die Radionuklide dargestellt. Eine Auswertung erfolgt später durch eine spezielle Software (UPTON et al., 1980).

In einigen Studien wurden Vergleichsmessungen zwischen den invasiven und den echokardiographischen Methoden durchgeführt. BELLENGER und Mitarbeiter (1999) zeigten, dass eine Volumenmessung mittels Teichholzberechnung aus dem M-Mode, der Simpson-Scheibchensummations-Methode (SSSM), der RNVG und der Magnet-Resonanz-Tomographie (MRT) zu signifikanten Unterschieden in der Ejektions-Fraktion (EF) führt. Einzig zwischen der SSSM- und der MRT-EF bestand kein signifikanter Unterschied und es lag eine relativ gute Korrelation vor. Allerdings zeigte die Bland-Altman-Analyse eine sehr weite Übereinstimmungsgrenze (limit of agreement). Daher wird weiterhin die Messung der EF mittels MRT bei Menschen im Herzversagen empfohlen (BELLENGER et al., 2000). Andere Studien zeigten jedoch eine gute Korrelation der echokardiographischen und der Kontrast-Messungen (SENIOR et al., 1994; NAIK et al., 1995; MCGOWAN & CLELAND, 2003). STOLZMANN und Mitarbeiter (2008) konnten auch zwischen der Zweiquellen (dual-source)-Computer-Tomographie (CT) und den echokardiographischen Parametern wie der SSSM eine gute Korrelation feststellen (STOLZMANN et al., 2008).

Für eine echokardiographische Untersuchung spricht zusätzlich, dass bei der Echokardiographie eine Belastung mit radioaktivem Material ausbleibt, es sich um eine nichtinvasive Methode handelt und beim Tier keine Narkose für die Durchführung notwendig ist.

1.2.4.2. Motion-Mode

Im M-Mode der rechtsparasternalen Längs- oder Kurzachse kann der enddiastolische Durchmesser (EDD) als Parameter einer Volumenüberladung und der endsystolische Durchmesser (ESD) als Parameter für die systolische Funktion herangezogen werden. Die aus EDD und ESD über die Formel $FS = (EDD - ESD) / EDD \times 100$ berechnete Verkürzungs-Fraktion (Fraktionales Shortening, FS) gibt ebenfalls Auskunft über die systolische Funktion des linken Ventrikels. CORNELL und Mitarbeiter konnten 2004 für die M-Mode-Werte mit Hilfe der Allometrie kilogrammspezifische zu erwartende Normalwerte für herzgesunde Hunde erstellen (CORNELL et al., 2004). TEICHHOLZ und Mitarbeiter lieferten 1976 Formeln, mit deren Hilfe aus EDD und ESD die Volumina des linken Ventrikels während Diastole und Systole berechnet werden können. Hierüber lässt sich dann die EF, die Blutmenge, die während der Systole in die Aorta gelangt, berechnen (TEICHHOLZ et al., 1976). Die Volumina korrelieren gut mit dem

angiographisch ermittelten Volumen bei normaler myokardialer Funktion (FEIGENBAUM et al., 1972). Da die M-Mode-Messung aber nur an einer Stelle des linken Ventrikels durchgeführt wird, können Ungenauigkeiten entstehen. Probleme werden zum einen durch ungenauere Positionierung des Schallstrahls in der Kurzachse verursacht, da hierdurch die Dimensionen überschätzt werden können. Zum anderen werden bei der Teichholz-Formel lineare Durchmesser zur Berechnung eines dreidimensionalen Körpers genutzt, was eine absolute Symmetrie des Ventrikels voraussetzt, es findet also keine Berücksichtigung der Ventrikelform statt. Da es beim Hund große rassespezifische Unterschiede in der Ventrikelform gibt und auch bei den einzelnen kardialen Erkrankungen unterschiedliche Ventrikelformveränderungen vorliegen (Abbildung 3) (FEIGENBAUM, 1975), ist der M-Mode für die Volumenmessung in seiner Genauigkeit limitiert (WYATT et al., 1980). Lokale myokardiale Dysfunktionen können mit der M-Mode-Messung ebenfalls übersehen werden (FEIGENBAUM, 1975; LANG et al., 2005).



Abbildung 3: Volumenüberladener, runder Ventrikel eines Hundes mit hochgradiger Mitralklappenendokardiose im 2D-Bild (links) und im M-Mode (rechts)

1.2.4.3. Flächen-Längen-Methode

Mit der Flächen-Längen-Methode (Area-Length-Method) besteht eine weitere Möglichkeit, das linksventrikuläre Volumen zu messen. Die Form des Ventrikels wird bei dieser Messung als geschlosselförmig vorausgesetzt. Die Querschnittsfläche wird im parasternalen Kurzschnitt, die Länge des Ventrikels im Vierkammerblick, vom Mittelpunkt des Mitralanulus bis zur Herzspitze, bestimmt. Aus dieser Messung errechnet sich das Volumen über die Formel $[5 \times (\text{area}) \times (\text{length})] / 6$ (SCHILLER et al., 1989; LANG et al., 2005).

1.2.4.4. Simpson-Scheibchensummations-Methode

Die SSSM stellt eine in der Veterinärmedizin bisher sehr selten angewendete Methode der Volumenmessung dar. Es existieren, nach dem Wissen der Autorin, derzeit keine Studien zur Refenzwerterstellung für die SSSM beim Hund.

1.2.4.4.1. Bestimmung der Simpson-Scheibchensummations-Methode

Die SSSM wird im 2D-Bild in zwei orthogonalen Ebenen, zum Beispiel im linksapikalen Vierkammer- und Zweikammerblick gemessen. Die endokardiale Begrenzung wird markiert und dann die Länge von der Mitte des Mitralanulus bis zur Herzspitze bestimmt. Ein mathematischer Algorithmus erstellt Scheibchen in einer vorgegebenen Anzahl und berechnet aus ihnen das Volumen (KITTLESON, 1998a). Über das enddiastolische (EDV) und endsystolische Volumen (ESV) lässt sich auch hier die EF berechnen, wodurch mit der SSSM auch die systolische Funktion beurteilt werden kann.

1.2.4.4.2. Anwendung in der Humanmedizin

In der Humanmedizin ist die SSSM laut des Komitees der American Society of Echocardiography (ASE) der Goldstandard zur Volumenbestimmung des linken Ventrikels. Das Komitee empfiehlt ebenfalls, wenn nicht die Möglichkeit besteht zwei adäquat orthogonale Blickwinkel zu erhalten, nur eine Ebene zu messen. Aus dieser Ebene berechnet sich das Volumen dann unter der Annahme, dass der Ventrikel ringförmig ist (LANG et al., 2005).

1.2.4.4.3. Anwendung in der Tiermedizin

Der Standard zur Volumenbestimmung ist momentan die Berechnung über die oben beschriebene Teichholz-Formel aus den M-Mode-Werten. Die Unterlegenheit der M-Mode-Parameter gegenüber anderen echokardiographischen Parametern konnte unter anderem von PLUIM und Mitarbeitern (1997) belegt werden (PLUIM et al., 1997). Des Weiteren findet bei der Teichholz-Formel die Form des Herzens keine Berücksichtigung. Das Teichholz-Verfahren wird aufgrund dieser Limitation in der Humanmedizin vom Komitee der ASE nicht mehr empfohlen. Vergleicht man nun beispielsweise die Form des Herzens eines Dackels mit der Form des Herzens eines Dobermanns, so wird deutlich, dass eine Messung, die nur die Durchmesser berücksichtigt, zu ungenau ist (Abbildung 4).

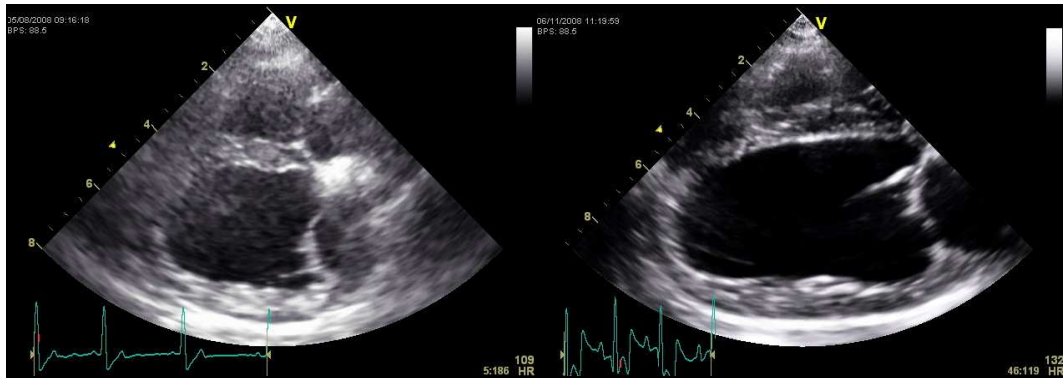


Abbildung 4: Rechtsparasternale Längsachse des Herzes eines kardial unauffälligen Dackels (links) und eines Dobermanns (rechts) in der Diastole dargestellt

SERRES und Mitarbeiter konnten 2008 eine signifikante Korrelation des Schweregrades der MKE mit dem enddiastolischen-Volumenindex, ermittelt mit der SSSM, nachweisen. Die Werte der SSSM wurden von dieser Gruppe auf die Körperoberfläche normalisiert, wodurch der Volumenindex entsteht (SERRES et al., 2008). Anders als in der Gewebedoppler-Studie von JAVORNIK und Mitarbeitern (2007), die eine systolische Dysfunktion mit Ansteigen des Schweregrades der MKE nachweisen konnte, war in der Studie von Serres und Mitarbeitern keine signifikante Korrelation des endsystolischen-Volumenindex, ebenfalls durch die SSSM ermittelt, mit dem Schweregrad der MKE nachweisbar (JAVORNIK et al., 2007; SERRES et al., 2008).

1.2.4.5. Gewebedoppler

Der Gewebedoppler (Tissue Doppler Imaging, TDI) ist eine neuere Beurteilungsmöglichkeit der kardialen Funktion über die Messung der Myokardbewegung. Er basiert auf den gleichen Prinzipien wie der Blutflussdoppler, benötigt jedoch, da sich das Myokard langsamer und in niedrigeren Amplituden bewegt als Blut, andere Filtereinstellungen (GARCIA et al., 1998).

1.2.4.5.1. Allgemeines

Die Herzmuskelgeschwindigkeit (Tissue Velocity, TV) ist der erste Parameter, der im Gewebedoppler untersucht wurde. Aus ihr leiten sich mathematisch die Verformung (Strain) und die Verformungsrate (Strain Rate, SR) ab. Aus allen Parametern ergeben sich Funktions-Kurven, aus deren Verlauf die Herzmuskelaktivität interpretiert werden kann. Bei Untersuchungen zur Evaluierung der Genauigkeit der Gewebedoppler-Parameter konnte gezeigt

werden, dass eine gute Korrelation mit dem MRT beim gesunden wie auch beim ischämischen Myokard besteht (EDVARSEN et al., 2002). Bei der Sonomikrometrie, einer invasiven Technik zur Verformungsmessung am Herzen werden mehrere Ultraschallkristalle in den Herzmuskel implantiert und an ein Sonomikrometer angeschlossen. Hierdurch wird eine kontinuierliche Abstandsmessung zwischen den Kristallen ermöglicht und eine Berechnung von Strain und SR kann erfolgen. Auch mit dieser Methode konnte eine gute Korrelation zu den Ergebnissen der Strain und SR aus den Gewebedopplermessungen festgestellt werden (GORCSAN et al., 1997).

Die Bewegung der Muskulatur kann anhand von drei Vektoren gemessen werden. Die longitudinale Bewegung kann entlang des Schallstrahls des linksapikalen Vierkammerblicks von der Herzspitze bis zur Herzbasis gemessen werden (GALDERISI et al., 2006). Des Weiteren besteht die Möglichkeit, die radiale und die zirkumferentiell verlaufende Bewegung in der rechtsparasternalen Kurzsache zu beurteilen (Abbildung 5) (D'HOOGHE et al., 2002). Im Weiteren soll auf die longitudinale Bewegung genauer eingegangen werden.

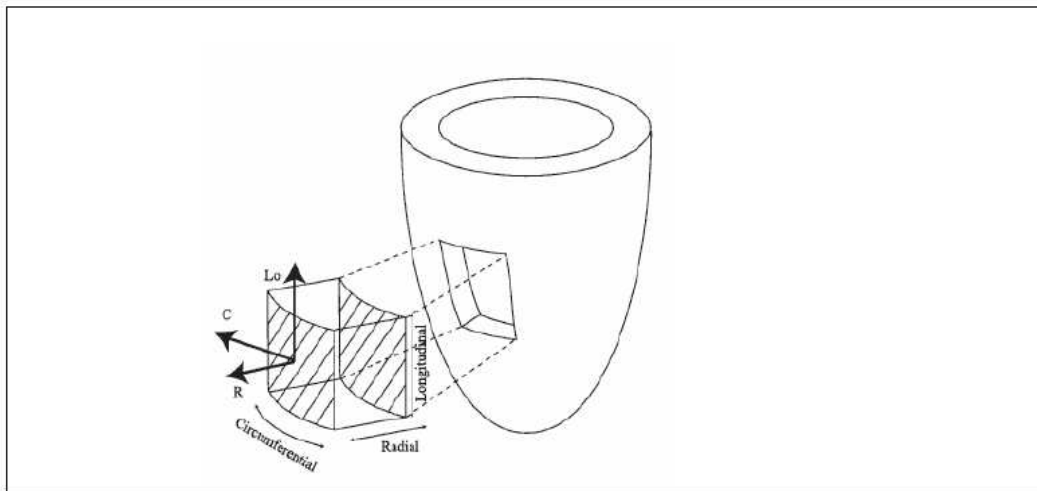


Abbildung 5: Lokales Herzkoordinatensystem (R: radiale Achse, C: zirkumferentielle Achse, L: longitudinale Achse; nach D'HOOGHE et al. 2000)

1.2.4.5.2. Gewebegeschwindigkeit

Die TV ist die Geschwindigkeit, mit der das Myokard sich während des Herzzyklus bewegt. Definitionsgemäß entspricht sie der Ortsänderung pro Zeiteinheit (cm/s). Es wird die Bewegung des Myokards im Bezug zum Schallkopf gemessen. Bewegungen auf den Schallkopf zu stellen sich in der Funktion positiv, vom Schallkopf weg gemessen negativ dar. Dementsprechend besteht die Funktions-Kurve

der TV aus einer positiven Spitze in der Systole und zwei negativen Spitzen in der Diastole (früh- und spätdiastolisch) (Abbildung 6).

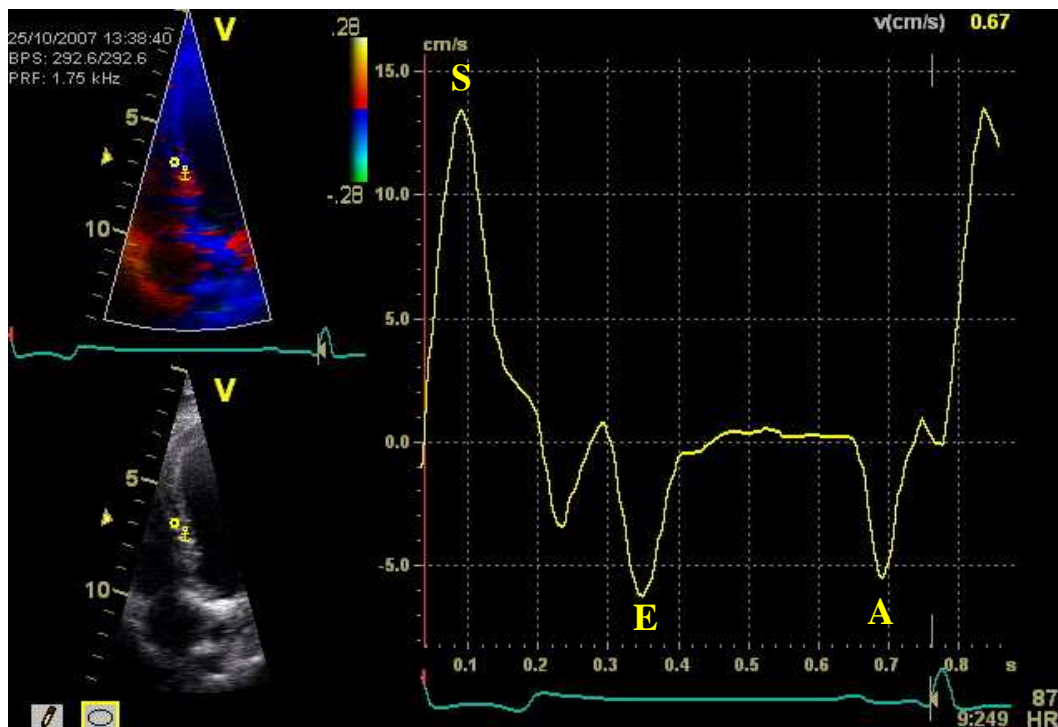


Abbildung 6: Tissue Velocity im interventrikulären Septum (Wellen durch den entsprechenden Buchstaben markiert)

Fehlerquellen ergeben sich daraus, dass der Bezugspunkt der Messung der Schallkopf ist und dadurch Bewegungen des Myokards falsch interpretiert werden können. Die Bewegung des Herzens im Thorax, z. B. bei starkem Hecheln, führt dazu, dass das Myokard sich unabhängig von der Herzaktivität im Bezug zum Schallkopf bewegt, was eine Interpretation der „wahren“ Myokardbewegung erschwert. Akinetische Myokardregionen werden durch das umliegende funktionstüchtige Myokard mitbewegt und wirken in der Messung unauffällig (Tethering-Effekt) (HEIMDAL et al., 1998). Es konnte in mehreren Studien gezeigt werden, dass die TV von basal nach apikal abnimmt, (KUKULSKI et al., 2000; KILLICH, 2005), was durch die Fixierung der Herzspitze über das *Ligamentum phrenicopericardiacum* zwischen Perikard und Zwerchfell erklärbar ist (NICKEL, 1996).

1.2.4.5.3. Verformung

Die Strain ist die Verformung des Gewebes, bezogen auf seine Ausgangsform in %. Sie beschreibt also die Verkürzung und Verlängerung während der longitudinalen Myokardbewegung im linksapikalen Vierkammerblick. Eine

Verkürzung wird in der Funktions-Kurve negativ dargestellt. Da der Ausgangspunkt der Messung die Enddiastole ist, verkürzt sich der Herzmuskel bis zu seinem Maximum in der Systole und verlängert sich dann wieder, bis er den Ausgangspunkt wieder erreicht hat. Daher ist die Strain negativ definiert (D'HOOGHE et al., 2002) (Abbildung 7). Die Strain kann am Besten mit der EF in Bezug gesetzt werden (VOIGT & FLACHSKAMPF, 2004). Sie wird nicht beeinflusst von der Globalfunktion und dem Tethering-Effekt (CASTRO et al., 2000).

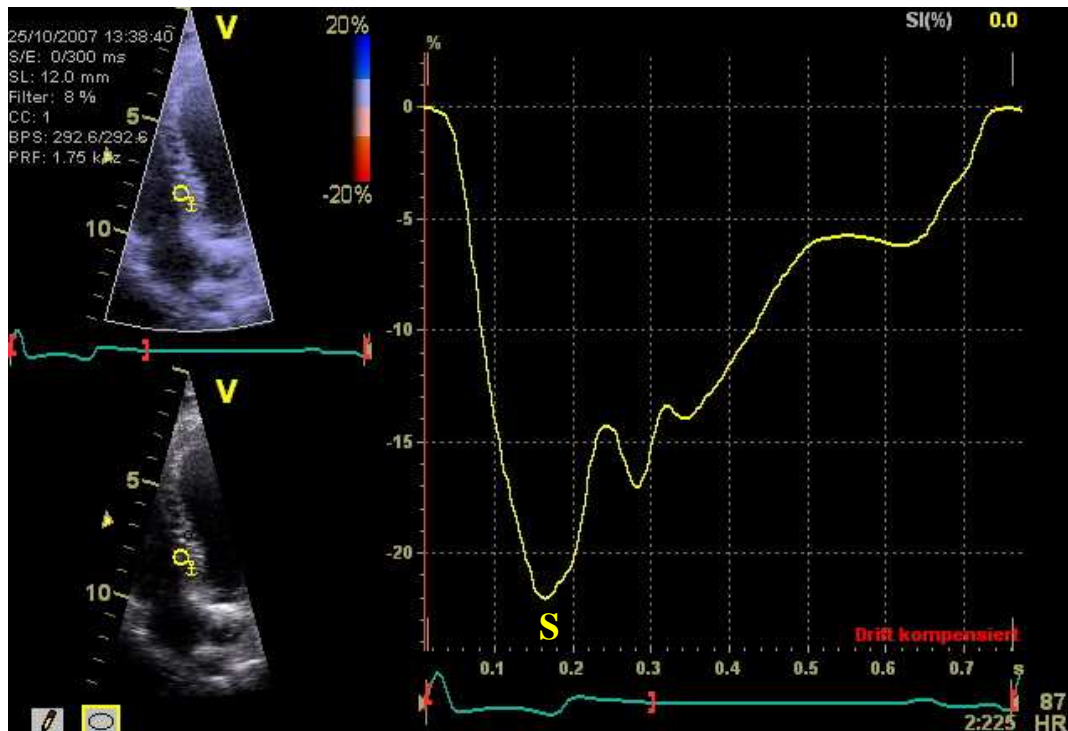


Abbildung 7: Strain (Peak S markiert)

1.2.4.5.4. Verformungsrate

Die SR gibt die Geschwindigkeit an, mit der die Verformung des Myokards erfolgt. Bei der longitudinalen Herzbewegung im linksapikalen Vierkammerblick entsteht eine Funktions-Kurve, die einen negativen systolischen Peak und zwei positive diastolische Peaks zeigt. Sie verläuft also spiegelbildlich zur TV-Kurve. Die SR spiegelt von den drei Parametern am Besten die Kontraktilität wieder (WEIDEMANN et al., 2002) (Abbildung 8).

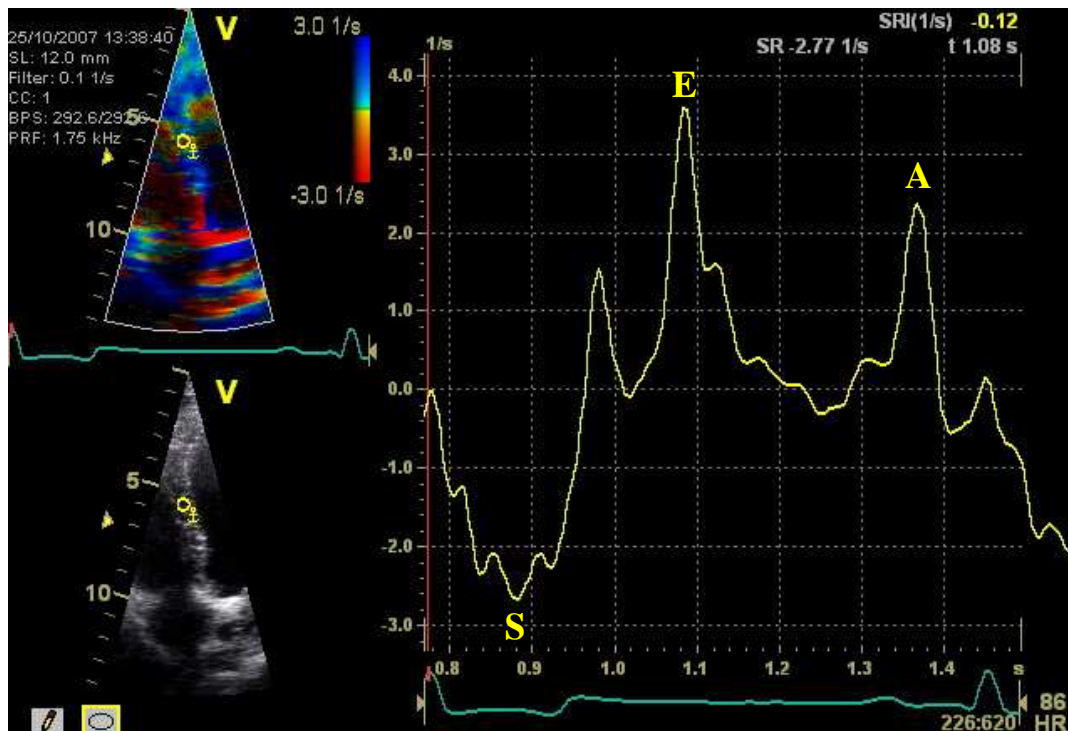


Abbildung 8: Strain Rate (Wellen durch entsprechenden Buchstaben markiert)

1.2.5. Blutflussdoppler

Mit dem Farbdoppler ist der objektive Nachweis eines Regurgitationsjets (RJ) möglich. Zudem können Aussagen über die Größe des Jets, die räumliche Orientierung, sowie über seinen Ursprung getroffen werden (ZOGHBI et al., 2003). Die Größe des Jets ist abhängig von der Transducer-Frequenz, der Puls-Repetitions-Frequenz (PRF), dem Nyquist-Limit, der Farbverstärkung (Gain) und der Größe und der Eindringtiefe des Bildes (SAHN, 1988). Der Continuous-Wave-Doppler (CW-Doppler) wird zur Messung der RJ-Geschwindigkeit genutzt. Zusätzlich kann eine Beurteilung und genaue Messung des Flussprofils erfolgen (FEIGENBAUM, 2004).

1.2.5.1. Jet Area

Im linksapikalen Vierkammerblick kann mit Hilfe des Farbdopplers das Verhältnis des RJ zum LA dargestellt werden. Diese so genannte Jet Area gibt Aufschluss über die Jetgröße und Richtung im linken Vorhof. Allgemein gilt, je größer die Jet Area, desto größer die Regurgitation. Die Methode korreliert gut mit der Darstellung des Regurgitationsjets mittels Angiographie ($r = 0,87$) und besitzt gegenüber der KVG eine 86%ige Sensitivität für die Feststellung einer MI (MIYATAKE et al., 1986). Allerdings ist sie anderen Methoden der Erfassung des Schweregrads der MI unterlegen, obwohl sie mit 86 % für die Feststellung einer

klinisch relevanten Insuffizienz eine gute Sensitivität aufweist (GORGULU et al., 2004; PINHEIRO et al., 2007). Limitiert wird diese Messung nicht nur durch die Geräteeinstellung. Im *in vitro*-Versuch wurde festgestellt, dass nicht nur die Gain-Einstellung sondern ebenfalls die Vorhof-Compliance und die Größe der Regurgitationsöffnung eine Beeinflussung der Jetgröße bewirken (BOLGER et al., 1988). Auch stellen sich exzentrische Jets, die an der Vorhofswand abflachen, kleiner dar, als zentrale Jets und können somit unterschätzt werden (Abbildung 9) (ENRIQUEZ-SARANO et al., 1993) (CHEN et al., 1991). Dagegen kann ein erhöhter Blutdruck zu einer Überschätzung des Jets führen. Derselbe Regurgitationsfluss kann sich abhängig von der Vorhofgröße kleiner oder größer darstellen (ZOGHBI et al., 2003).

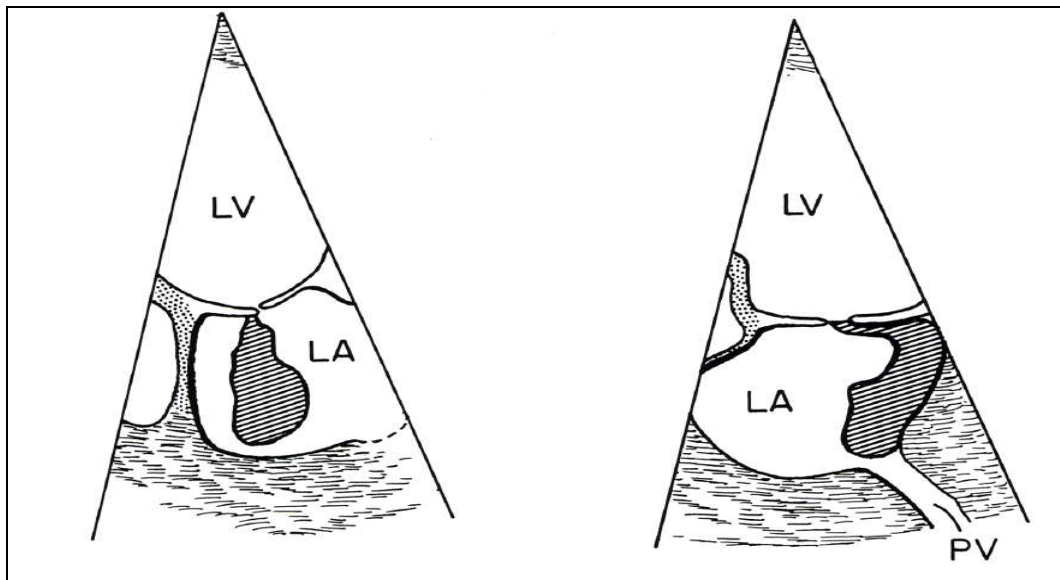


Abbildung 9: Zentraler (links) und exzentrischer (rechts) Mitralregurgitationsjet (nach CHEN et al. 1991).

Daher hat es sich in der Humanmedizin bewährt, die RJ-Fläche (AJet) auf die Vorhofsfläche zu normalisieren (A_{Jet}/A_{LA}). Hier konnte auch die beste Korrelation zur Angiographie gefunden werden, wenn die AJet prozentual zur Vorhofsgröße angegeben wurde. Weniger als 20 % entsprechen einer geringgradigen, zwischen 20 und 40 % einer mittelgradigen und über 40 % einer hochgradigen MI (HELMCKE et al., 1987).

1.2.5.2. Vena Contracta

Die *Vena Contracta* (VC) ist eine weitere Variante zur Schweregradbeurteilung der Regurgitation. Sie entspricht der engsten Stelle des Jets, genau auf Höhe oder ein wenig unterhalb der Regurgitationsöffnung. Unter anderem kann die VC in der

rechtsparasternalen Längsachse sowie im linksapikalen Vierkammerblick gemessen werden. Eine zusätzliche Darstellung in der Kurzachse ermöglicht die Erstellung eines dreidimensionalen Bildes der Regurgitationöffnung (RÖ) (ROBERTS & GRAYBURN, 2003). Mit Hilfe des Zooms wird die Mitralklappe auf Höhe des RJ eingestellt. Von HALL und Mitarbeitern (1997) wird ein Nyquist-Limit zwischen 39 und 70 cm/s empfohlen. Um bewerten zu können, ob es sich um eine symmetrische Öffnung handelt, können die Messungen, neben der Darstellung in der Kurzachse, in zwei orthogonalen apikalen Einstellungen untersucht werden (HALL et al., 1997). Die VC als Region mit hoher Geschwindigkeit stellt sich im Farbdoppler hellgelb oder hellblau dar. Der Fluss ist turbulent und aufgrund des Begrenzungs-Effektes (boundary effect) ein wenig kleiner als die anatomische Regurgitationsöffnung. Sie entspricht der physiologischen oder effektiven Regurgitationsöffnung (ERÖ, Abbildung 10) (YOGANATHAN et al., 1988; ENRIQUEZ-SARANO et al., 1994).

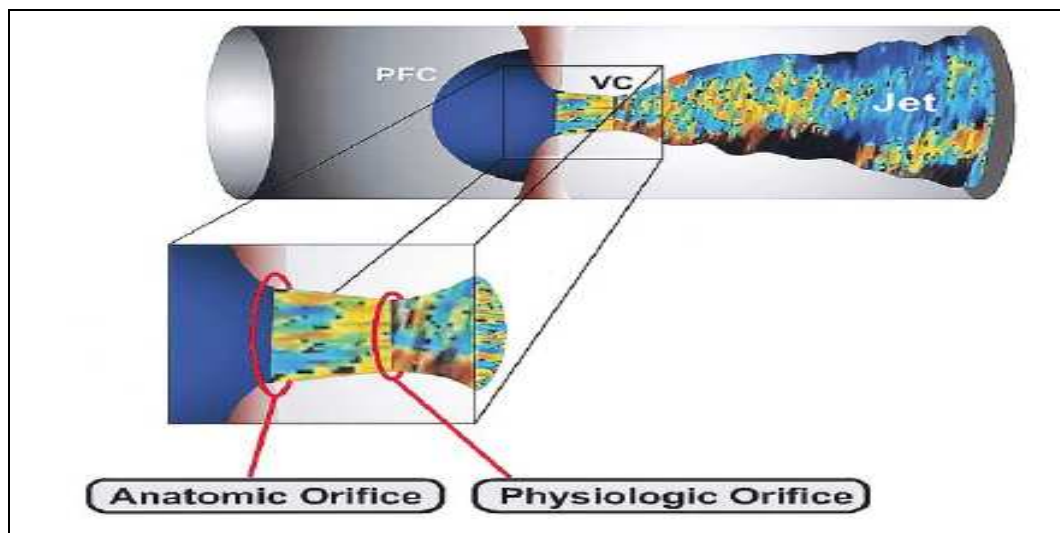


Abbildung 10: Vena Contracta (VC), dargestellt im Farbdoppler (oben). Markierung der anatomischen und physiologischen Regurgitationsöffnung (unten) (PFC: proximale Flusskonvergenz; nach ROBERTS 2003)

Im *in vitro*-Versuch zeigte sich, dass die im Farbdoppler gemessene VC die anatomische als auch die effektive RÖ überschätzt und stark von der Flussrate und der Geräteeinstellung abhängig ist (MASCHERBAUER et al., 2005). In einer anderen Studie wurde jedoch eine gute Korrelation mit dem MI-Schweregrad nachgewiesen (LESNIAK-SOBELGA et al., 2004). Die VC eignet sich zur Messung von zentralen sowie für exzentrische Jets und unterscheidet sich hierdurch von der proximalen Flusskonvergenz-Methode (Proximal Isovelocity

Surface Area, PISA) (HALL et al., 1997). Zusätzlich ist die Methode einfach anzuwenden und gut reproduzierbar (LESNIAK-SOBELGA et al., 2004).

1.2.5.3. PISA – Proximal Isovelocity Surface Area

Das Prinzip, welches hinter der PISA-Methode steht, lässt sich mit Hilfe der Hämodynamik erklären. In einem geschlossenen Flüssigkeitssystem ist die Flussgeschwindigkeit vor und nach einer Flusseinschränkung (Klappenstenose, Klappenregurgitation) gleichermaßen beschleunigt. Durch den Farbdoppler lässt sich die Region der Flussbeschleunigung optisch darstellen (ROBERTS & GRAYBURN, 2003). Bezogen auf die Mitralklappe kann bei Vorliegen einer Regurgitation eine gleichmäßige Flussbeschleunigung auf die RÖ zu festgestellt werden (DOIGUCHI & TAKAHASHI, 2000). Diese stellt sich in Form von Hemisphären gleicher Flussgeschwindigkeit dar. Durch Anpassung der PRF in Form einer Verschiebung der Farbgrundlinie in Richtung des RJ kann die so genannte proximale Flusskonvergenz-Zone (PFC-Z) vergrößert dargestellt und der PISA-Radius, wie unter 1.2.5.3.1. beschrieben, gemessen werden. Die Form der PFC-Z ist abhängig von der Geometrie der RÖ. Ist diese symmetrisch entsteht die dreidimensionale (3D) Hemisphäre, auf der die PISA-Formel basiert (ROBERTS & GRAYBURN, 2003).

1.2.5.3.1. Auswertung der Proximal Isovelocity Surface Area

Im linksapikalen Vier- und Zweikammerblick können im Farbdoppler sowie im CW-Doppler die zur Auswertung von PISA benötigten Einstellungen gespeichert werden (ZOGHBI et al., 2003). In der CW-Doppler Aufnahme wird entlang des Flussprofils das Geschwindigkeits-Zeit-Integral (velocity time integral, VTI) und die maximale Flussgeschwindigkeit gemessen. Hierzu wird von der Nulllinie ausgehend die äußere Begrenzung des Flussprofils umrandet. Der Inhalt der Begrenzungslinie ergibt die VTI, der tiefste Punkt der Messung die maximale Geschwindigkeit (Abbildung 11) (MOYA et al., 2006). Die PFC-Z wird in der Farbdoppleraufnahme eingestellt. Die PRF wird hierzu so gewählt, dass eine Aliasing-Hemisphäre entsteht. Die PRF entspricht der Rate mit der die Signale ausgesendet werden. Je höher die PRF eingestellt ist, umso geringer wird die Zeitspanne, in der die reflektierten Schallwellen wieder empfangen werden können. Die Geschwindigkeit der zu beurteilenden Struktur (hier das Blut) ergibt sich aus der Strecke, die sie zwischen zwei Abtastungen zurückgelegt hat, der

ausgesendeten Schallfrequenz und der Ausbreitungsgeschwindigkeit der Schallwellen im Gewebe (SUTHERLAND et al., 2004).

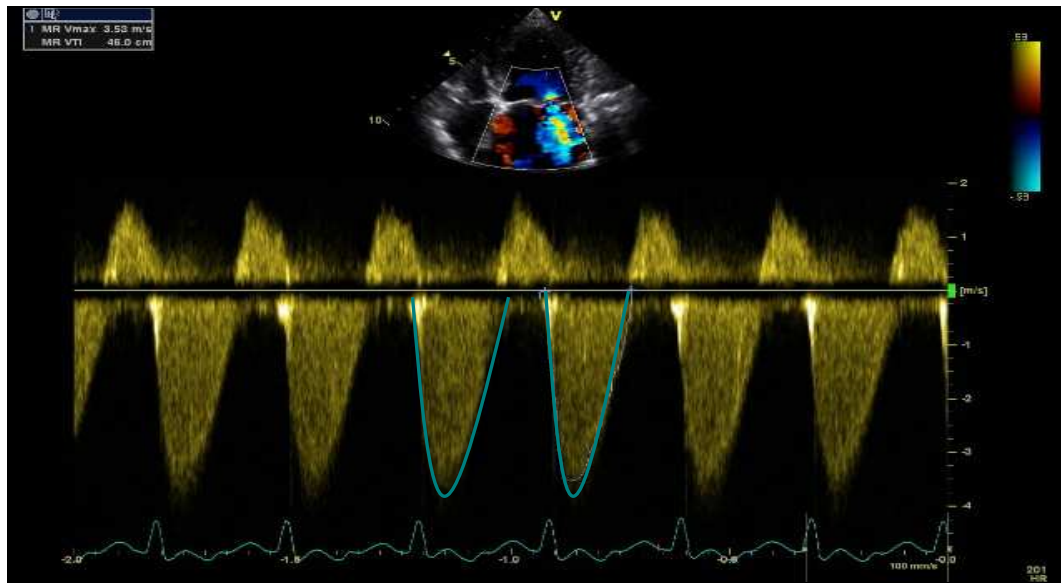


Abbildung 11: Mitralklappenregurgitationsjet-Geschwindigkeit dargestellt mit dem Continuous-Wave-Doppler (blaue Umrandung: Messung der velocity time integral)

Um die Richtung des bewegten Objektes beurteilen zu können, darf die Zeit zwischen zwei Abtastungen nicht in einem größeren Abstand als einer viertel Wellenlänge erfolgen. Wird die Phasenabtastung zwischen zwei Messungen größer als eine halbe Wellenlänge, ist eine Unterscheidung der Bewegungsrichtung nicht mehr möglich (Aliasing). Aliasing entspricht dem Farbumschlag, der aus der niedrig eingestellten PRF des Farbdopplers entsteht (POULSEN NAUTRUP & TOBIAS, 2007). In verschiedenen Studien werden unterschiedliche Einstellungen der PRF empfohlen. THOMAS und Mitarbeiter (1998) benutzen ein Nyquist-Limit (entspricht definitionsgemäß der halben PRF) von 50 – 64 cm/s (THOMAS et al., 1999), MOYA und Mitarbeiter (2006) eine Aliasing-Geschwindigkeit von 39 – 45 cm/s (MOYA et al., 2006). In der Veterinärmedizin wurde von CHOI und Mitarbeiter (2004) eine Aliasing-Geschwindigkeit von 20 – 50 cm/s für die PISA-Messung beim Hund gewählt (CHOI et al., 2004). Die ASE (2003) empfiehlt, das Nyquist-Limit so zu wählen, dass eine Flusskonvergenzoberfläche gut sichtbar wird (ZOGHBI et al., 2003). Die Flussgeschwindigkeit an der Oberfläche der Hemisphäre entspricht der Aliasing-Geschwindigkeit (Abbildung 12). Der Radius der Hemisphäre wird ausgehend von der RÖ bis zum Ende der Hemisphäre gemessen (MOYA et al., 2006). Aus den gemessenen Parametern berechnen sich folgende Werte: der Mitralklappenregurgitationsfluss (MR-Fluss) in ml/s berechnet sich aus der

Hemisphärenfläche, multipliziert mit der eingestellten PRF, die der velocity of aliasing (VA) entspricht [**MR-Fluss** = $(2 \times \pi \times r^2) \times VA$].

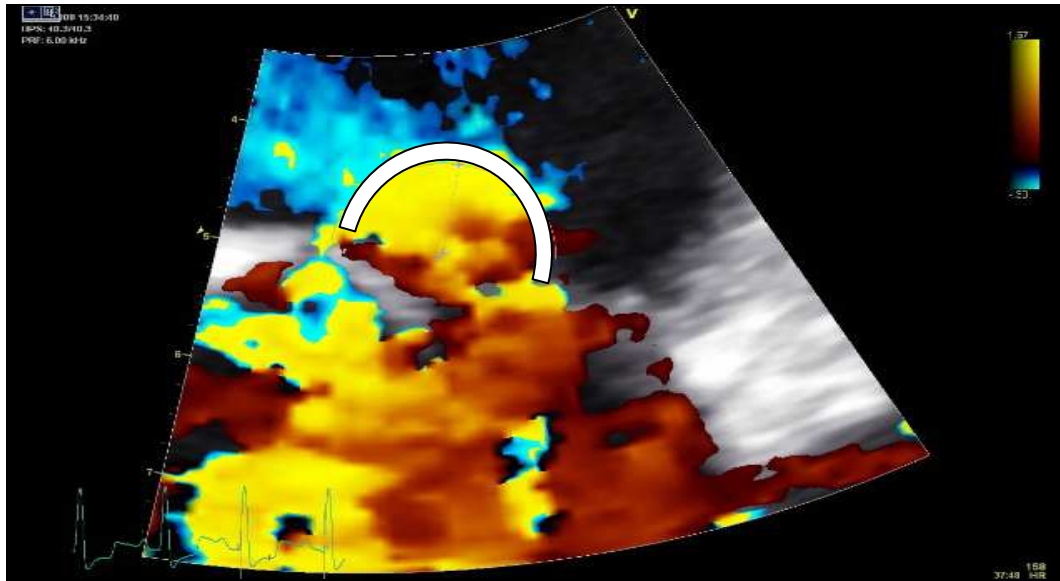


Abbildung 12: Proximal Flusskonvergenz-Hemisphäre mit weißer Umrandung markiert

Aus dem MR-Fluss, dividiert durch die im CW-Doppler erhaltene Maximalflussgeschwindigkeit (MR V_{max}), berechnet sich die ERÖ [**ERÖ** = **MR-Fluss**/**MR V_{max}**]. Aus der ERO, multipliziert mit der VTI, ergibt sich das Mitralklappenregurgitationsvolumen (MRV) [**MRV** = **ERÖ** \times **VTI**] (MOYA et al., 2006). Die Regurgitationsfraktion (RF), als letzter Schritt des Rechenweges, ergibt sich aus der Formel: **RF (%)** = **MRV**/**MRV**+**ASV**, wobei ASV das Aorta-Schlagvolumen ist, berechnet nach KITTLESON und BROWN (2003) (KITTLESON & BROWN, 2003; GOUNI et al., 2007).

1.2.5.3.2. Anwendung in der Humanmedizin

Für die Feststellung einer hochgradigen MI eignet sich PISA, vor allem die ERÖ, neben der VC am besten (GORGULU et al., 2004). Bei Kindern kann PISA gut zur Ermittlung der MRV genutzt werden und es besteht kein signifikanter Unterschied bei der ERÖ und dem MRV gemessen mit PISA und den quantitativen Doppler-Methoden (BASPINAR et al., 2005). Laut SIMPSON und Mitarbeitern (1996) ist die Nutzung der PISA-Methode jedoch eingeschränkt, da die PFC-Z häufig nicht hemisphärisch ist, worauf die Formel zur Berechnung basiert und die Position der RÖ, die für die Radiusmessung nötig ist, sich während des Herzzyklus ändern kann (SIMPSON et al., 1996). PU und Mitarbeiter (1995) korrigieren eine nicht exakte 180° Hemisphärenbasis durch Multiplikation mit dem

Verhältnis aus dem erhaltenen Winkel und 180° (PU et al., 1995). BUCK und Mitarbeiter (2006) empfehlen aus diesem Grund nur eine Anwendung durch erfahrene Untersucher (BUCK et al., 2006). Die Limitationen der PISA-Messung sind in der Methode selbst, aber auch bei der Anwendung zu finden. Sie verliert an Genauigkeit, wenn es sich um einen nicht zentralen Jet handelt. Exzentrische Jets, die keine kreisrunde ERÖ besitzen, können nicht exakt gemessen werden. PISA überschätzt das MRV bei schlitzförmigen ERÖs und unterschätzt es bei sichelförmigen (TOKUSHIMA et al., 2001). Zusätzlich kann es für den Untersucher schwierig sein, die präzise Lokalisation der ERÖ für den Ausgangspunkt der Radiusmessung zu finden. Hierdurch kann der Radius massiv über- oder unterschätzt werden, da der gemessene Wert noch quadriert wird (ZOGHBI et al., 2003).

1.2.5.3.3. Anwendung in der Veterinärmedizin

In der Tiermedizin, im Speziellen beim Hund, hat es sich bewährt die RF zu berechnen, da die alleinige Messung des MRV bei der hohen Größenvielfalt der Hunde nicht aussagekräftig ist. Hierfür ist jedoch nicht nur die Messung der MRV mit PISA sondern eine zusätzliche Bestimmung des Aortenfluss-Volumens nötig, was die Fehleranfälligkeit erhöht. An Hunden mit einer hochgradigen MKE testeten DOIGUCHI und Mitarbeiter (1999) den Nutzen von PISA und verglichen die Regurgitationsrate, gemessen mit PISA und PW-Doppler-Methoden. Hier wurden Aliasing-Geschwindigkeiten von 27 bis 63 cm/s, je nach Größe der Fläche der PFC-Z verwendet. Die Empfehlung lautet, dass eine PISA-Messung nur durchgeführt werden sollte, wenn eine klare Hemisphäre zu erkennen ist. Dann aber halten die Autoren sie für gut klinisch nutzbar (DOIGUCHI & TAKAHASHI, 2000). 2004 untersuchten CHOI und Mitarbeiter die Reproduzierbarkeit von PISA bei Hunden mit induzierter und spontaner MKE. Sie konnten zeigen, dass die ERÖ und das RV gut mit den herkömmlichen Doppler-Methoden korrelieren. Die Intra- und Interuntersucher-Variabilitäten waren niedrig (CHOI et al., 2004).

GOUNI und Mitarbeiter (2007) konnten eine gute Reproduzierbarkeit der Regurgitationsfraktion (RF) innerhalb eines Tages und zwischen den Tagen, gemessen mit PISA bei Hunden mit unterschiedlichem Schweregrad der MKE feststellen. Ebenso bestand eine gute Korrelation der RF mit dem Schweregrad der Erkrankung. Daher wird die kombinierte Nutzung mit anderen echokardiographischen Parametern zur Ermittlung des Schweregrades in Studien

empfohlen. Die schweregradabhängigen Werte, die in dieser Studie für die RF entstanden sind, sind in Tabelle 1 zu sehen (GOUNI et al., 2007).

Tabelle 1: Schweregradabhängige Regurgitationsfraktion (RF) in % (GOUNI et al., 2007) MKE: Mitralklappenendokardiose; * signifikanter Unterschied zur milden MKE ($P < 0,001$); # signifikanter Unterschied zur milden MKE ($P < 0,05$); ^ signifikanter Unterschied zur moderaten MKE ($P < 0,05$)

	Milde MKE	Moderate MKE	Schwere MKE
RF (%)	40,7 ± 19,2	57,9 ± 20,1 #	72,8 ± 9,5 * ^

Diese Werte wurden von SERRES und Mitarbeitern (2008) herangezogen, um die Hunde in ihrer Studie in die drei Schweregrade der MKE einzuteilen (SERRES et al., 2008). Im Vergleich hierzu bezeichneten KITTLESON und BROWN (2003) eine RF kleiner als 45 % als mild, zwischen 45 und 75 % als moderat und über 75 % als hochgradige MKE (KITTLESON & BROWN, 2003).

2. Phosphodiesterase-III-Hemmer

Mit der Hemmung der Phosphodiesterase-III (PDE-III) besteht die Möglichkeit, einen positiv inotropen Effekt, welcher nicht Katecholamin oder Digitalis induziert ist, zu erreichen. Viele Studien haben sich mit dem Effekt der Hemmung der PDE-III am gesunden sowie erkrankten Herz auseinandergesetzt (LEE & ALLEN, 1997; OPIE & BJ, 2005).

2.1. Wirkmechanismen der Phosphodiesterase-III-Hemmer

Im myokardialen Gewebe konnten bisher vier Isoenzyme der PDE nachgewiesen werden. PDE-I ist eine Kalzium-Kalmodulin-aktivierte Form, die zu zyklischem Guanidin-Monophosphat (cGMP) sowie zu zyklischem Adenosin-Monophosphat (cAMP) eine gleichermaßen hohe Affinität aufweist. Die PDE-II ist eine cGMP-stimulierte Form, die zu cGMP und cAMP eine geringe Affinität besitzt. Die PDE-III, eine durch cGMP gehemmte Form, hat eine sehr hohe Affinität zu cAMP, weshalb sie auch als cAMP-spezifisches Isoenzym bezeichnet wird (WEISHAAR et al., 1986). Eine weitere PDE wurde in Studien am Meerschweinchen- und Menschenherz nachgewiesen und als PDE-IV bezeichnet (REEVES et al., 1987). Die PDE-III erlangte eine wichtige Rolle in der Kardiologie aufgrund ihres Einflusses auf die Dichte von cAMP in der myokardialen Zelle. Zyklisches AMP ist ein second messenger, der an der Regulation des intrazellulären Kalziums (Ca^{2+}) und hierdurch an den kontraktile Prozessen im Herzen beteiligt ist (REUTER, 1974). Es wird durch einen Adenylat-Zyklase-Komplex in der

Plasmamembran aus Adenosin-Triphosphat (ATP) katalysiert und stimuliert selektiv Proteinkinasen. Diese Proteinkinasen bewirken die Öffnung der langsamen Kalzium-Kanäle im Sarkolemm, was den Einstrom von Ca^{2+} in die Zelle zur Folge hat. Hierdurch wird die Öffnung der Ca^{2+} -Speicher im sarkoplasmatischen Retikulum initiiert, was zur Bereitstellung einer großen Menge von Ca^{2+} in der Zelle führt (SCHOLZ & MEYER, 1986). Dieses bindet an Troponin C, führt damit zur Bildung des Troponin-Tropomyosin-Komplexes und ermöglicht hierdurch das Filamentgleiten (MATHEW & KATZ, 1998). Über die Phosphorylierung von Phospholamban ermöglicht cAMP auch die schnelle Wiederaufnahme des Kalziums in den Speicher des sarkoplasmatischen Retikulums (TADA & KATZ, 1982). Über diese Mechanismen führt cAMP nicht nur zur Einleitung der Kontraktion des Herzmuskels sondern hat zusätzlich einen Effekt auf die myokardiale Relaxation (ENDOHO, 2001).

Da die PDE-III den Abbau von cAMP katalysiert, bewirkt eine Hemmung des Isoenzym eine vermehrte Bereitstellung von cAMP, somit auch von Ca^{2+} in der Zelle und bedingt dadurch eine gesteigerte Kontraktilität. Durch den erhöhten Einstrom kann es jedoch auch zu einer Ca^{2+} -Überladung in der Zelle kommen, welche potentiell gefährliche Arrhythmien mit sich bringen kann (ENDOHO, 1998). Im *in-vitro*-Versuch an explantierten Menschenherzen mit Myokardschaden konnte gezeigt werden, dass im Vergleich zu einem Digitalispräparat oder einer direkten Ca^{2+} -Applikation, nur ein Drittel der möglichen Kontraktilität durch eine PDE-III-Hemmung erreicht wird (BROWN et al., 1986). Dies deutet darauf hin, dass bei erkrankten Herzen der positiv inotrope Effekt der PDE-III-Hemmer nicht nur durch eine erhöhte Bereitstellung von Ca^{2+} hervorgerufen wird, sondern zusätzlich ein anderer Mechanismus zu Grunde liegen muss. Dieser andere Mechanismus ist in der Ca^{2+} -Sensitivierung (Ca^{2+} -S) zu finden. Hier spielt die Affinität von Troponin C zu Ca^{2+} eine zentrale Rolle (ENDOHO, 2001). Diese wird modifiziert durch die Interaktion mit Troponin I, Tropomyosin (SOLARO & RARICK, 1998) und anderer dünner und dicker Muskelfilamente (LEE & ALLEN, 1997; WESTFALL et al., 2000).

Pimobendan, einer der am häufigsten in Studien untersuchte PDE-III-Hemmer, wird eine Ca^{2+} -S zugesprochen (MATHEW & KATZ, 1998). Der positiv inotrope Effekt wird durch eine Kombination aus Ca^{2+} -Mobilisierung (Ca^{2+} -M) über die PDE-III-Hemmung und Ca^{2+} -S verursacht. Dies konnte ENDOHO (1995) anhand von Experimenten an isolierten Herzpräparationen und im Tierversuch

untermauern (ENDO, 1995). Die erhöhte Ca^{2+} -Affinität von Troponin C wird von Pimobendan nur in einer hohen Dosis hervorgerufen, was auf die Interaktion von Pimobendan und Troponin C zurückzuführen ist (MATHEW & KATZ, 1998). Hier zeigt das L-Isomer von Pimobendan einen höheren positiv inotropen Effekt als das D-Isomer (FUJINO et al., 1988). Es konnte außerdem festgestellt werden, dass cAMP für die Ca^{2+} -S durch Pimobendan notwendig ist, da die Ca^{2+} -S nicht isoliert verursacht werden konnte. Der positiv inotrope Effekt wird *in vivo* mehr durch die PDE-III-Hemmung als durch die Ca^{2+} -S hervorgerufen (ENDO, 1998, 2001). Im Gegensatz hierzu wird bei dem reinen PDE-III-Hemmer Milrinon, der keine Ca^{2+} -S Eigenschaften besitzt, sogar vermutet, dass der positiv inotrope Effekt hauptsächlich durch eine erhöhte Freisetzung von Noradrenalin verursacht wird und nicht durch die PDE-III-Hemmung (BROWN et al., 1986).

Auf die Muskulatur der peripheren Blutgefäße wirkt die PDE-III-Hemmung, ebenso wie die PDE-V-Hemmung, vasodilatatorisch. Hierdurch wird am Herzen die Vor- und die Nachlast gesenkt, was den Eckpfeilern der Therapie im Herzversagen entspricht (MATHEW & KATZ, 1998; GORDON et al., 2006). VAN MEEL und Mitarbeiter (1989) konnten eine mäßige arterielle Vasodilatation von unter 15 % aber eine Reduktion des systemischen vaskulären Widerstandes von bis zu 24 % feststellen. Ebenfalls konnten venodilatatorische Eigenschaften von Pimobendan nachgewiesen werden (VAN MEEL & DIEDEREN, 1989). HASENFUSS und Mitarbeiter (1989) konnten nach intravenöser Pimobendan-Applikation bei Patienten mit idiopathischer dilatativer Kardiomyopathie (DKM) eine Reduktion des systemischen vaskulären Widerstandes um 33 % und des linksventrikulären enddiastolischen Drucks um 44 % feststellen. Ebenfalls bewirkte Pimobendan einen Anstieg der EF um 29 % (HASENFUSS et al., 1989). Im Ganzen verursachen PDE-III-Hemmer eine Steigerung des Herzauswurfs: zum einen durch die Kontraktilitätssteigerung, zum anderen durch die erniedrigte Nachlast. Daher bezeichnet man sie auch als Inodilatoren (OPIE & GERSH, 2005).

2.2. Einsatz von Phosphodiesterase-III-Hemmern in der Humanmedizin

In der Humanmedizin hat sich die anfängliche Euphorie über den neuen, Katecholamin- und Digoxin-unabhängigen, positiv inotropen Wirkstoff nach den negativen Ergebnissen einiger Studien wieder gelegt (MATHEW & KATZ, 1998).

Die meisten Studien zur Anwendung von Pimobendan werden momentan im südostasiatischen Raum durchgeführt.

2.2.1. Indikationen

Der Begriff „Inodilator“ wurde erstmals 1989 durch OPIE und Mitarbeiter geprägt (OPIE & GERSH, 2005). Der Gedanke, ein positiv inotropes Medikament mit einem Vasodilatator zu kombinieren, stammt allerdings von STEMLER und Mitarbeiter, die 1978 Nitropussid mit Dopamin in Kombination verabreichten, um die Vor- und die Nachlast zu reduzieren (STEMPLE et al., 1978).

PDE-III-Hemmer wurden in der Humanmedizin zur therapeutischen Unterstützung im kongestiven Herzversagen eingesetzt. Der Hintergedanke war, eine Entlastung des Herzens durch die Senkung des peripheren Widerstandes herbeizuführen und gleichzeitig die Herzkraft zu steigern. Dies sollte bei Patienten im Herzversagen, verursacht durch z. B. eine DKM oder eine MKE, ausgenutzt werden. Ziel war es, ein Medikament zu entwickeln, das die Kontraktilität steigert, ohne die Nebenwirkungen der Digitalisglykoside zu zeigen (BRAUNWALD & COLUCCI, 1984).

2.2.2. Studien in der Humanmedizin

In der PROMISE-Studie wurde der Langzeiteffekt von Milrinon auf die Überlebenszeit bei Patienten mit hochgradigem, chronischem Herzversagen untersucht. Im Vergleich zu der Placebogruppe bestand für die Probanden der Milrinongruppe ein 28 % höheres Risiko zu sterben und eine um 34 % höhere kardiovaskuläre Mortalität. Außerdem wurden diese Patienten häufiger hospitalisiert und zeigten mehr unerwartete, kardiovaskuläre Effekte wie Synkopen und Hypotension. Bei Patienten mit den stärksten Symptomen bestand eine bis zu 53 % höhere Mortalität in der Milrinongruppe. Die Studie konnte keinen positiven Effekt von Milrinon bei der Langzeittherapie für diese Patientengruppe feststellen. Der Grund für diesen schlechten Einfluss konnte innerhalb dieser Studie nicht geklärt werden (PACKER et al., 1991).

In der PICO-Studie, die 1996 von LUBSEN und Mitarbeitern veröffentlicht wurde, wurde der Einfluss von Pimobendan auf das Leistungsvermögen bei Patienten im Herzversagen untersucht. 317 Patienten wurden auf drei Gruppen verteilt. Die erste Gruppe erhielt ein Placebo. Gruppe zwei und drei erhielten Pimobendan in einer 2,5 mg und in einer 5 mg Dosierung. Pimobendan wurde gut

toleriert und es konnte kein proarrhythmogener Effekt festgestellt werden, wobei ein positiver Effekt von Pimobendan auf das Leistungsvermögen gezeigt werden konnte. Dieser nahm bis zur zwölften Untersuchungswoche zu und blieb bis zur 24. Untersuchungswoche stabil. Der Nutzen-Risiko-Aspekt einer Therapie mit Pimobendan wurde in dieser Studie nicht untersucht. Es bestand eine erhöhte Mortalität in der Pimobendangruppe, die jedoch keine Signifikanz erreichte (LUBSEN et al., 1996).

Die EPOCH-Studiengruppe untersuchte 2002 den Langzeiteffekt von Pimobendan auf mögliche nachteilige kardiale Vorfälle und die körperliche Aktivität bei Japanern im chronischen Herzversagen. Es konnte gezeigt werden, dass die Langzeittherapie mit einer niedrigen Dosis Pimobendan von Patienten mit moderatem chronischem Herzversagen gut toleriert wurde. Die Morbidität konnte reduziert und die körperliche Leistungsbereitschaft gesteigert werden, ohne dass eine signifikante Erhöhung von unerwünschten Effekten auftrat. Das Risiko der Mortalität blieb allerdings unbeeinflusst (EPOCH-STUDY, 2002). Die besseren Ergebnisse der südostasiatischen Studien bewirkten, dass Pimobendan dort im Vergleich zu Europa und Nordamerika zur Therapie im Herzversagen zugelassen wurde.

2.3. Einsatz von Phosphodiesterase-III-Hemmern in der Veterinärmedizin

In der Veterinärmedizin ist der Wirkstoff Pimobendan, ein Benzimidazol-Pyridazinon, zur Behandlung der Herzinsuffizienz beim Hund, hervorgerufen durch eine DKM oder Klappeninsuffizienz seit 1999 in Europa zugelassen (BOEHRINGER-INGELHEIM, 2003; FUENTES, 2004). In Tierversuchen wurde der positiv inotrope Effekt von Pimobendan auf das geschädigte Myokard an anästhesierten Schweinen und Hunden sowie an wachen Hunden untersucht. Pimobendan konnte in allen Fällen die myokardiale Funktion verbessern und dies, ohne einen erhöhten Sauerstoffbedarf zu verursachen. Im Gegensatz hierzu führte Dobutamin am erkrankten Herz zu einem erhöhten Sauerstoffverbrauch (VAN MEEL & DIEDEREN, 1989; GOTO & HATA, 1997). Bei herzgesunden Hunden konnte eine Reduktion des systemischen und pulmonalen vaskulären Widerstandes sowie eine Erhöhung der Herzfrequenz und des Herzauswurfes festgestellt werden (PAGEL et al., 1996). Im Vergleich zu Milrinon oder Amrinon, bei denen es sich ebenfalls um PDE-III-Hemmer handelt, führte Pimobendan zu einer Erhöhung der myokardialen Durchblutung (OHTÉ et al., 1997). LYNCH und Mitarbeiter

untersuchten 1987 einen möglichen antiarrhythmischen Effekt des Pimobendans beim Hund. Der Theorie lag zu Grunde, dass Pimobendan nachweislich zu einer Verlängerung der Aktionspotentialdauer beim Meerschweinchenherz führt (HONERJAGER et al., 1984) und hierdurch ebenfalls die Refraktärzeit verlängert wird. Einfluss nahm Pimobendan nur auf gesundes Myokard. Hier konnte eine Verkürzung der relativen und effektiven Refraktärzeit beobachtet werden. Auf von Infarkten betroffenes Myokard hatte es keinen rhythmogenen Einfluss (LYNCH et al., 1988).

Die möglichen Anwendungsgebiete für Pimobendan bei Herzerkrankungen wurden und werden immer noch in vielen Studien untersucht. GORDON und Mitarbeiter (2006) fassten den positiven Nutzen von Pimobendan bei der Therapie im Herzversagen, ausgelöst durch eine DKM oder MKE zusammen. Pimobendan erwies sich als sicher, gut toleriert und führte zu einer verbesserten Lebensqualität in Kombination mit Furosemid und anderen konventionell verabreichten Medikamenten (GORDON et al., 2006).

2.3.1. Einsatz bei der dilatativen Kardiomyopathie

Im Jahr 2002 untersuchten FUENTES und Mitarbeiter den Langzeiteffekt von Pimobendan auf Hunde mit einer DKM. Sie stellten zwei für diese Erkrankung typische Rassen mit unterschiedlicher Prognose einander gegenüber. Zum einen wurden zehn Dobermann-Pinscher (DP), die ab dem Zeitpunkt der DKM-Dekompensation eine durchschnittliche Überlebenszeit von drei Monaten aufweisen (CALVERT et al., 1997), zum anderen zehn Englische Cockerspaniels (ECS) mit einer Überlebenszeitprognose von bis zu über vier Jahren, in die Studie aufgenommen. Unter den ECS verstarben innerhalb des vierjährigen Beobachtungszeitraums drei Hunde, allerdings nicht an kardialen Ursachen, was den milderen Verlauf und die andere Pathogenese der Erkrankung bei dieser Rasse untermauert. Bei den DP, die eine sehr schlechte Prognose nach Entwicklung erster Symptome des Herzversagens aufweisen, konnte in dieser Studie eine mediane Überlebenszeit von 329 Tagen nach Dekompensation unter der Therapie mit Pimobendan erreicht werden. Die DP, welche das Placebo an Stelle des Pimobendans erhielten, zeigten eine mediane Überlebenszeit von 50 Tagen. Die Autoren schlussfolgerten hieraus, dass Hunde im Herzversagen, hervorgerufen durch eine DKM, von einer Therapie mit Pimobendan profitieren (FUENTES et al., 2002).

O'GRADY und Mitarbeiter konnten 2008 die Ergebnisse von FUENTES und Mitarbeitern (2002) festigen. Sie untersuchten ebenfalls die Wirkung von Pimobendan auf Hunde im Herzversagen, hervorgerufen durch eine DKM. Die Mortalität in der Gruppe der Hunde die Pimobendan erhielten, war signifikant geringer, als in der Gruppe ohne Pimobendan. Die mediane Überlebenszeit betrug in der Pimobendangruppe 130 Tage, jedoch nur 14 Tagen in der Gruppe ohne Pimobendan. Die Studie konnte ebenfalls keine signifikante Erhöhung des Risikos für Arrhythmien nachweisen (O'GRADY et al., 2008).

2.3.2. Einsatz im dekompensierten Stadium der Mitralklappenendokardiose

Im Jahr 2005 untersuchten SMITH und Mitarbeiter die Effizienz und Sicherheit von Pimobendan bei Hunden im Herzversagen aufgrund einer MKE. Verglichen wurden zwei Gruppen. Die eine erhielt zusätzlich zur Therapie mit Furosemid Pimobendan, die andere den ACE-I Ramipril. Es bestand ein vierfach höheres Risiko in der Ramiprilgruppe für eine Euthanasie, Tod oder Ausschluss aus der Studie wegen eines therapieresistenten Herzversagens, als in der Pimobendangruppe. Es wurde gezeigt, dass die Therapie mit Pimobendan im Vergleich zu Ramipril gut toleriert wurde. Auch in dieser Studie konnte kein arrhythmogener Effekt von Pimobendan festgestellt werden. In der Ramiprilgruppe wurde sogar eine signifikant höhere Zahl an ventrikulären Extrasystolen verzeichnet. Die Herzfrequenzen in den beiden Gruppen waren bei den jeweiligen Untersuchungsterminen nicht unterschiedlich, obwohl eine erhöhte Bereitstellung von cAMP eine Frequenzerhöhung erwarten ließe. Allerdings wurden nur fünf-Minuten-EKGs durchgeführt (SMITH et al., 2005).

LOMBARD und Mitarbeiter (2006) bewiesen in der VetSCOPE-Studie, dass Pimobendan in Hinsicht auf die Lebensqualität und die Überlebenszeit bei Hunden mit symptomatischer Herzinsuffizienz durch eine MKE einer Therapie mit Benazepril überlegen ist. In der Pimobendangruppe konnte die Furosemiddosis reduziert werden, wohingegen sie in der Benazeprilgruppe gesteigert werden musste. Die echokardiographischen Parameter wie EDD und EDS sowie LA/Ao verbesserten sich in der Pimobendangruppe im Vergleich zur Benazeprilgruppe. Der vertebral heart scale (VHS) nahm in der Pimobendangruppe signifikant ab, in der Benazeprilgruppe signifikant zu. Nach Schlussfolgerungen der VetSCOPE-Gruppe sollte Pimobendan, sobald eine MKE klinische Symptome verursacht, als Primärbehandlungsmethode angesehen werden, da es Benazepril in allen

Parametern überlegen war. Die mediane Überlebenszeit in dieser Studie betrug in der Pimobendangruppe 415 Tage, in der Benazeprilgruppe 128 Tage (LOMBARD et al., 2006).

In der 2008 veröffentlichten QUEST-Studie konnten HAGGSTRÖM und Mitarbeiter in Form einer einfach-geblindeten, randomisierten Multizenter-Studie nachweisen, dass im dekompensierten Stadium der Mitralklappenendokardiose Pimobendan dem ACE-I Benazepril überlegen ist. Die Hunde wurden in zwei Gruppen randomisiert. Beide Gruppen erhielten eine Basistherapie, die unter anderem eine Entwässerung mit Furosemid beinhaltete. Eine Gruppe erhielt zusätzlich Pimobendan, die andere Benazepril. Es konnte gezeigt werden, dass die Überlebenszeit der mit Pimobendan therapierten Hunde im Durchschnitt fast doppelt so lange war, als die der Hunde, die Benazepril bekamen [mittlere 267 Tage (mit Pimobendan) zu mittleren 140 Tage (ohne Pimobendan)] (HAGGSTROM et al., 2008). Zu beantworten bleibt, ob eine Kombination aus Pimobendan und einem ACE-I der alleinigen Therapie mit Pimobendan in Kombination mit Furosemid überlegen ist.

2.3.3. Einsatz im kompensierten Stadium der Mitralklappenendokardiose

Der Einsatz von Pimobendan bei Hunden mit einer MKE im kompensierten Stadium ist umstritten. SCHNEIDER und Mitarbeiter testeten 1997 an gesunden jung-adulten weiblichen Beagles die Kardiotoxizität von Pimobendan. Es wurden unterschiedliche Enantiomere von Pimobendan intravenös in unterschiedlicher Dosierung über vier Wochen verabreicht. Es konnte bewiesen werden, dass schon eine niedrige Dosis eine Blutdrucksenkung bewirkt und bei hohen Dosierungen eine Tendenz zur Tachykardie besteht. Nach Beendigung der vier Wochen Therapie wurden die Hunde euthanasiert. Bei der histologischen Untersuchung konnte eine Veränderung der Mitralklappe sowie des parietalen Endokards, so genannte jet lesion, festgestellt werden. Da in diesem Tierversuch unterschiedliche Enantiomere von Pimobendan verabreicht wurden, bei allen Hunden jedoch Jet Lesions zu finden waren, wurde geschlossen, dass die Kardiotoxizität von Pimobendan nicht auf die chemische Natur der Komponenten, sondern auf die Pharmakodynamik zurückzuführen ist (SCHNEIDER et al., 1997).

Nachdem am gesunden Hund eine Kardiotoxizität von Pimobendan nachgewiesen wurde, stellte sich die Frage, ob bei Hunden mit einer MKE, ohne systolische myokardiale Dysfunktion, ebenfalls ungünstige Effekte zu erwarten sind. TISSIER

und Mitarbeiter (2005) zeigten anhand von zwei Fallberichten, dass die Verabreichung von Pimobendan bei diesen Hunden zu unerwünschten Nebenwirkungen führt. Im ersten Fall wurde ein sechsjähriger Deutscher Schäferhund (DSH), der seit zehn Wochen Pimobendan erhielt mit Leistungsschwäche und unbegründeten Angstanfällen vorgestellt. Nach dem Absetzen des Pimobendans verschwanden nicht nur die vom Besitzer zuvor beschriebenen Symptome, sondern auch die in der echokardiographischen Untersuchung festgestellte myokardiale Verdickung sowie die Mitralklappenregurgitation. Ähnliches lag auch beim zweiten Fall, einem zehnjährigen Pudel vor. Hier bewirkte das Absetzen des Pimobendans auch eine Besserung der Symptome und die MKE reduzierte sich auffällig (TISSIER et al., 2005).

Auch CHETBOUL und Mitarbeiter (2007) prüften einen möglichen unerwünschten Effekt von Pimobendan bei Hunden mit milder MKE. Zwölf ausgewachsene, weibliche Beagle mit asymptomatischer MKE wurden in zwei Therapiegruppen (Gruppe eins: Pimobendan, Gruppe zwei: Benazepril) unterteilt und in vorgegebenen Abständen insgesamt fünf Untersuchungen unterzogen. Nach 512 Tagen wurden die Hunde für eine pathologische und histologische Untersuchung euthanasiert. Es kam in der Pimobendangruppe im Untersuchungszeitraum zu einer Zunahme der MKE und in der histologischen Untersuchung konnten auffällige Strukturveränderungen des Endokards und der Mitralklappe im Vergleich zur Benazeprilgruppe festgestellt werden. Es wurde geschlussfolgert, dass, obwohl Pimobendan zu einer Kontraktionssteigerung führte, dies nicht die Erhöhung des Auswurfvolumens, sondern eine Verstärkung der MKE verursacht (CHETBOUL et al., 2007).

Im Kontrast zu diesen Ergebnissen steht die Untersuchung von KANNO und Mitarbeitern (2006) an vier männlichen Beaglen, bei denen fünf Jahre zuvor eine Mitralklappenregurgitation, durch Zerschneidung eines Teils der *Chordae tentineae*, erzeugt wurde. Hier bewirkte die Verabreichung von Pimobendan eine erhöhte Kontraktilität, eine Vasodilatation und reduzierte das Volumen im linken Ventrikel und Atrium (KANNO et al., 2007).

OUELLET und Mitarbeiter (2009) konnten keinen signifikanten Unterschied zwischen Hunden, die mit Pimobendan therapiert wurden und Hunden ohne diese Therapie nachweisen. Allerdings konnten nur wenige Hunde bis zum Ende des

sechsmonatigen Untersuchungszeitraums verfolgt werden, wodurch die Aussagekraft des Ergebnisses reduziert ist (OUELLET et al., 2009).

III. Material und Methoden

1. Referenzwerterstellung für die Simpson-Scheibchensummations-Methode

In der Veterinärmedizin findet die SSSM noch sehr selten eine Anwendung. Nach Wissen der Autorin existieren noch keine Studien zur Erstellung von Referenzwerten für die SSSM beim Hund.

1.1. Einschlusskriterien

In die Referenzwerterstellung wurden 301 Hunde eingeschlossen, die in der allgemeinen klinischen sowie in der echokardiographischen Untersuchung als herzgesund eingestuft wurden. Für die Einstufung als echokardiographisch herzgesund mussten alle vier Herzkammern physiologische Dimensionen aufweisen. Es durften keine Insuffizienzen oder Stenosen, verursacht durch Klappenveränderungen oder durch Strukturen in Klappennähe, vorliegen. Triviale Insuffizienzen, wie sie häufig an der Pulmonalklappe zu finden sind, beeinflussen nicht die Hämodynamik und führten aus diesem Grund nicht zum Ausschluss. Die Hunde mussten mindestens 12 Monate alt sein.

1.2. Patientengut

Die Hunde waren zwischen einem und 15 Jahren alt, mit einem Mittelwert von 5,68 und einem Median von 5 Jahren. Das Gewicht variierte zwischen 1,6 und 70 Kilogramm, mit einem Mittelwert von 23,6 und einem Median von 23 Kilogramm. Die Geschlechterverteilung erbrachte 154 männliche und 147 weibliche Tiere. Die Rassen sind in Tabelle 2 dargestellt.

1.3. Untersuchungen

Da die Referenzwerterstellung retrospektiv erfolgte, wurde auch die Vollständigkeit der Untersuchungen kontrolliert. Aus den Aufzeichnungen über die Untersuchungen musste die jeweilige Rasse, Alter, Geschlecht und Gewicht hervorgehen. Eine vollständige klinische Allgemein- sowie kardiologische Untersuchung inklusive einer Echo- und Elektrokardiographie waren für die Aufnahme in die Studie notwendig.

1.3.1. Allgemeinuntersuchung

Die Allgemeinuntersuchung wurde bei jedem Probanden am Tag der kardiologischen Untersuchung durchgeführt. Dabei wurden die Patienten mit besonderem Augenmerk auf die kardiovaskulären Parameter wie die kapilläre Füllungszeit, die Schleimhautfarbe, der Puls und die Herzauskultation untersucht und die Ergebnisse dokumentiert.

Tabelle 2: Rasseverteilung

Anzahl	Rasse
82	Mischling
je 14	Golden Retriever, Jack Russel Terrier
je 12	Cocker Spaniel, Labrador Retriever
je 10	Boxer, Deutscher Schäferhund, West Highland White Terrier, Dobermann-Pinscher
je 8	Australian Shepherd, Bearded Collie, Berner Sennenhund, Border Collie, Rottweiler
je 7	Dackel, Deutsch-Kurzhaar, Neufundländer, Pudel, Shi Tzu, Yorkshire Terrier
je 2	Entlebucher Sennenhund, Französische Bulldogge, Hovawart, Irish Setter, Riesenschnauzer
35	Andere

1.3.2. Echokardiographische Untersuchung

Die echokardiographische Untersuchung wurde am wachen, unsedierten Tier, in Seitenlage rechts wie links anliegend, durchgeführt. Hierzu wurde ein für die kardiologische Sonographie speziell angefertigter Tisch genutzt. Um sich eine Rasur zu sparen, wurde das Fell auf Höhe des Schallfensters gescheitelt, die Haut mit 70%igem Alkohol vorbehandelt und eine optimale Ankopplung mit Ultraschallgel erzeugt. Bei der gesamten sonographischen Untersuchung wurde simultan ein einkanaliges EKG aufgezeichnet. Die Ultraschallaufnahmen wurden für die spätere Auswertung digital gespeichert, wobei mindestens drei Echoloops pro Aufnahme vorliegen mussten.

1.3.2.1. Allgemeines und Durchführung

Für die echokardiographische Untersuchung wurde ein Ultraschallgerät Vivid 7 der Firma GE (General Electrics Medical Systems, Horten, Norwegen) verwendet.

In Abhängigkeit vom Gewicht der Hunde wurden zwei unterschiedliche Schallköpfe mit einer Frequenz von 3,5/8 MHz sowie einer Frequenz von 2,0/3,5 MHz eingesetzt. Die Harmonic-Einstellungen zur Optimierung des Nutzsignal-Rausch-Verhältnisses konnten zwischen 3,5/6,9 und 2,0/4,3 MHz gewählt werden. Das Ultraschallgerät wurde so eingestellt, dass ein optimales zweidimensionales Graubild erhalten wurde. Dabei wurde auf die Frequenz des Schallkopfes, die Fokusposition, die Tiefeneinstellung und die Gain geachtet.

1.3.2.2. 2D-, M-Mode- und Dopplerechokardiographie

Die Kammerdimensionen, die Kontraktilität sowie die Klappenmorphologie der Mitral- und Trikuspidalklappe wurden im 2D-Bild, in der rechtsparasternalen Längsachse und dem linksapikalen Vierkammerblick beurteilt. In der rechtsparasternalen, basalen Kurzachse wurde LA/Ao zu Beginn der ventrikulären Diastole gemessen. Im M-Mode wurden die linksventrikulären Kammerdimensionen in der rechtsparasternalen Längs- und Kurzachse ermittelt. Hierzu mussten die Messungen des interventrikulären Septums in Diastole (IVSd) und Systole (IVSs), des linksventrikulären Innendurchmessers in Diastole (LVIDd) und Systole (LVIDs), sowie der linksventrikulären freien Wand in Diastole (LVFWd) und Systole (LVFWs) im gewichtsbezogenen Normalbereich liegen, um den Hund als herzgesund einstufen zu können. Alle Klappen wurden mit dem Farbdoppler auf Turbulenzen untersucht, die Hinweise auf Insuffizienzen oder Stenosen geben sollten. Wie oben beschrieben, führt eine triviale Insuffizienz über Pulmonal- oder Aortenklappe nicht zu hämodynamischen Veränderungen und konnte ohne Berücksichtigung bleiben. Die mit dem Pulsed-Wave-(PW-) oder Continuos-Wave-Doppler (CW) gemessenen Flussgeschwindigkeiten über der Aortenklappe im linksapikalen Fünfkammerblick und über der Pulmonalklappe in der rechtsparasternalen Kurzachse mussten unter 2 m/s betragen, um einer erwarteten physiologischen Geschwindigkeit zu entsprechen.

1.4. Auswertung der Simpson-Scheibchensummations-Methode

Die SSSM wurde an den gespeicherten Aufnahmen mit der Software Echopac® von der Firma General Electronics durchgeführt. Hier besteht die Möglichkeit, mit nur wenigen Markierungen eine automatische Berechnung der Volumina zu erhalten.

1.4.1. Auswahl von drei geeigneten Echoloops

Aus Aufnahmen von der rechtsparasternalen Längsachse und dem linksapikalen Vierkammerblick, wurden mindestens drei Echoloops ausgewählt. Der linke Ventrikel musste komplett dargestellt sein. Das bedeutet, er durfte nicht über das Schallfenster hinausragen und sollte nicht von der Lunge überlagert sein. Ebenfalls durfte keine Unterschätzung der Ventrikellänge vorliegen, die durch winkelin korrektes Schallen des Herzens verursacht wird.

1.4.2. Bestimmung von Enddiastole und Endsystole

Zur Bestimmung der maximalen Füllung in der Enddiastole sowie der minimalen Füllung in der Endsystole fand eine Orientierung am EKG statt. Außerdem konnten am 2D-Bild anhand von Mitralklappenschluss und -öffnung Rückschlüsse auf den Zeitpunkt im Herzzyklus gezogen werden. Die maximale Füllung wurde am 2D-Bild nach Schluss der Mitralklappe, zum Zeitpunkt der isovolumetrischen Kontraktionszeit gemessen, die minimale Füllung bei maximaler Kontraktion des linken Ventrikels, kurz vor der Mitralklappenöffnung (isovolumetrische Relaxationszeit).

1.4.3. Messung der Simpson-Scheibchensummation

Die innere Begrenzung des linken Ventrikels wurde mit einer fortlaufenden Linie entlang des Endokards umzeichnet. Beginn und Ende der Umzeichnung war der Mitralklappenannulus. Die Länge des Ventrikels wurde zwischen der Verbindungslinie von Anfangs- und Endpunkt des Halbkreises (also zwischen anteriorem und posteriorem Mitralklappenannulus) und Herzspitze bestimmt. Dann wurden automatisch gleichgroße Scheibchen definiert (zwischen 20 und 30), aus denen das Volumen des linken Ventrikels berechnet wird. Der linke Ventrikel wurde zwar aus zwei Blickwinkeln (rechtsparasternale Längsachse und linksapikaler Vierkammerblick) gemessen, bei denen es sich jedoch um die gleiche Schnitt-Ebene handelt (Abbildung 13). Das Volumen des Ventrikels wurde also nicht aus zwei orthogonalen Ebenen berechnet, sondern aus derselben Ebene, gemessen einmal von links und einmal von rechts anliegend. Die Volumina dieser beiden Messungen sollten bei exakter Schnittebene übereinstimmen. „Doppelplan“ beschreibt in diesem Zusammenhang das Ergebnis der Messung der Volumina in der rechtsparasternalen Längsachse und im linksapikalen Vierkammerblick. Da in der Tiermedizin der linksapikale Zweikammerblick nicht zu den

Standardaufnahmen zählt, wurde die eigentlich orthogonale SSSM nicht angewendet. Die in dieser Arbeit genutzten SSSM-Volumina basieren also auf der Annahme, dass der linke Ventrikel symmetrisch ist (siehe Kapitel 1.2.4.4.).

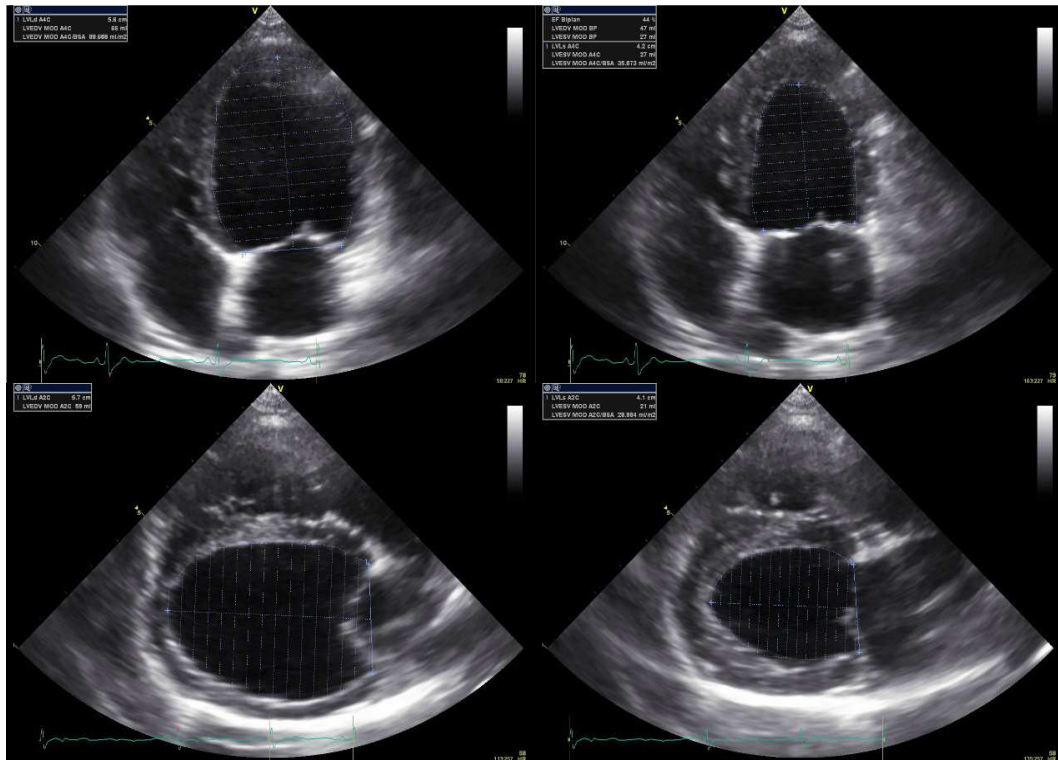


Abbildung 13: Simpson-Scheibchensummations-Methode im linksapikalen Vierkammerblick (oben) und in der rechtsparasternalen Längsachse (unten) in Diastole (links) und Systole (rechts)

1.5. Berechnung der Ejektions-Fraktion

Die Berechnung der EF erfolgte aus den mittels der SSSM gemessenen Volumina. Hierbei fand die Formel $EDV - ESV / EDV \cdot 100$ für die Berechnung der EF eine Anwendung.

1.6. Untersuchung auf Reproduzierbarkeit

Die Untersuchung auf Reproduzierbarkeit beinhaltete die offline-Auswertung der gespeicherten Echoloops. Zehn Hunde unterschiedlicher Gewichtsguppen wurden an einem Tag dreimalig in drei verschiedenen Echoloops gemessen. Innerhalb von 20 Tagen wurde diese Messung an insgesamt vier Tagen wiederholt. Hierdurch wurde die Intrareader Variabilität ermittelt.

Die Untersuchung der Reproduzierbarkeit erfolgte mittels des Varianzkomponentenmodells. Hierbei wurde die Standardabweichung aus dem Variationsfehler berechnet, in dem die Wurzel daraus gezogen wurde. Um den Variationskoeffizienten als Wert für die Reproduzierbarkeit zu erhalten, wurde die

Standardabweichung durch den Mittelwert der Messungen geteilt und mit 100 multipliziert.

1.7. Statistische Analyse

Die statistische Analyse wurde mit der Software SPSS® 13 und mit MedCalc® durchgeführt. Mit einer Bland-Altman-Analyse wurde untersucht, ob die von rechtsparasternal in der Längsachse und linksapikal im Vierkammerblick gemessenen Volumina übereinstimmen.

Für die Referenzwerterstellung stehen unterschiedliche Methoden zur Verfügung. Bei der großen Breite an Körperformen und -größen, wie sie beim Hund zu finden sind, können Referenzwerte spezifisch für einzelne Gewichte, Gewichtsguppen oder Rassen erstellt werden. Dies kann mit Hilfe mathematischer Formeln, z. B. mit der linearen Regression durchgeführt werden. Hierzu sollte als Bezugsgröße ein Parameter gewählt werden, mit dem eine möglichst hohe Korrelation besteht. Eine andere Möglichkeit besteht darin, einen einzigen Referenzbereich für alle Hunde zu entwickeln. Dies kann durch Normalisierung oder Indexen auf einen körpereigenen Parameter erfolgen.

1.7.1. Normalisierung

Mit der Normalisierung wurde versucht, einen möglichst einheitlichen Referenzbereich für alle Hunde zu erhalten. Hierzu wurden alle Hunde in sieben Gewichtsguppen (GG) unterteilt (Tabelle 3), um die statistische Untersuchung einer möglichen Normalisierung auf einen körpereigenen Parameter zu erleichtern. Mit diesen sieben GG wurde die Möglichkeit der Normalisierung auf Körperoberfläche (Body Surface Area, BSA), Körperlänge ($\text{kgKGW}^{1/3}$) und den Aortendurchmesser untersucht. Die Darstellung erfolgte in Boxplots.

1.7.2. Untersuchung auf Linearität und Korrelation

Es fand eine Untersuchung statt, die die Linearitäten der Volumina mit Kilogramm Körpergewicht (kgKGW), BSA und $\text{kgKGW}^{1/3}$ zeigen sollte. CORNELL und Mitarbeiter (2004) stellten einen Bezug zwischen linearen Dimensionen, also Durchmessern und Wanddicken und dem $\text{kgKGW}^{1/3}$, was definitionsgemäß der Körperlänge entspricht, her. (CORNELL et al., 2004) Laut ihrer Theorie soll zwischen Querschnittsflächen, z. B. der Aortenwurzel-Querschnittsfläche und dem Körpergewicht^{2/3}, was der BSA entspricht, ein linearer Zusammenhang bestehen.

Bei Volumina, also auch den Simpsonwerten, soll laut CORNELL und Mitarbeitern (2004) eine Linearität zum KGW in kg bestehen. Dies wird allerdings von anderen Studien, die die Linearität der Volumina mit der BSA sehen, nicht unterstützt (LANG et al., 2005). Aus diesem Grund wurde in dieser Arbeit untersucht, zu welchem Parameter - dem Körpergewicht, der Körperoberfläche oder der Körperlänge - die Simpson-Volumina die höchste Linearität und Korrelation aufweisen. Dies wurde mit einer linearen Regression sowie anhand von Scatterplots geprüft. Zudem wurde das 95%-Konfidenzintervall bestimmt.

Tabelle 3: Gewichtsgruppen (kgKGW: kg Körpergewicht)

Gruppe	KgKGW
Gruppe 1 (GG1)	0 – 5
Gruppe 2 (GG2)	> 5 – 10
Gruppe 3 (GG3)	> 10 – 15
Gruppe 4 (GG4)	> 15 – 20
Gruppe 5 (GG5)	> 20 – 30
Gruppe 6 (GG6)	> 30 – 40
Gruppe 7 (GG7)	> 40

2. Entwicklung der echokardiographischen Parameter unter Therapie

Ziel der Untersuchung war es, die individuelle, kurzfristige Entwicklung der MKE mittels der herkömmlichen und der neueren echokardiographischen Parameter, wie der SSSM, der PISA und dem Gewebedoppler zu beurteilen. Die Fragestellung lautete: führt die zusätzliche Applikation eines ACE-I zu einer Basistherapie mit Furosemid und Pimobendan zu einem Unterschied zwischen den beiden Therapiegruppen innerhalb der ersten drei Monate im dekompensierten Stadium? Ebenfalls stellte sich die Frage, ob der Einsatz der neueren Untersuchungsparameter einen Vorteil gegenüber der alleinigen Nutzung der alten Parameter bietet.

2.1. Ein- und Ausschlusskriterien

Bei allen Studienpatienten bestand zum Zeitpunkt der Erstvorstellung eine hochgradige Mitralklappeninsuffizienz im dekompensierten Stadium. Das bedeutet, alle Patienten zeigten bei der Vorstellung Symptome eines Lungenödems in Form von Husten und/oder Dyspnoe oder waren vorberichtlich kurz zuvor durch

eine Entwässerung mit Furosemid stabilisiert worden. Ultrasonographisch konnte im Farbdoppler über der Mitralklappe eine systolische Verwirbelung dargestellt werden. Es musste sich um eine primäre Mitralklappenerkrankung, im Sinne einer Degeneration (Endokardiose) handeln. Der Verdacht auf eine andere Ursache, in Form einer Endokarditis oder einer DKM, führte zum Ausschluss. Ebenfalls führte das Vorhanden sein von anderen erworbenen oder angeborenen kardialen Erkrankungen zum Ausschluss. Die Hunde durften vor Erreichen der Dekompensation noch keine Therapie in Form von Pimobendan erhalten haben und mussten mindestens zwei Mal ultrasonographisch untersucht worden sein, um in die Studie aufgenommen zu werden.

2.2. Patientengut

Die Studienhunde wurden alle im Zeitraum von Januar 2005 bis Oktober 2008 in der Medizinischen Kleintierklinik der Ludwig-Maximilians-Universität München in der Abteilung für Kardiologie von ihren Besitzern vorgestellt. 45 Hunde konnten in die Studie aufgenommen werden. Hiervon waren 16 Hunde weiblich und 29 männlich. Das Alter reichte bei der Erstvorstellung von acht bis 16 Jahren mit einem Mittelwert von 12,26 und einem Median von 12,0. Das Körpergewicht variierte von drei bis 42 kg, mit einem Mittelwert von 11,34 und einem Median von 9,0 kg. Tabelle 4 zeigt die in der Studie vertretenen Rassen.

Tabelle 4: Rassenverteilung

Anzahl	Rasse
16	Mischlinge
12	Dackel (davon 7 Rauhaardackel)
je 2	Pudel, Chihuahua, Jack Russel Terrier, Deutscher Schäferhund,
je 1	Pekinese, Pinscher, Collie, Eurasier, Whippet, Berger des Pyrénées, Bayerische Gebirgsbracke, Yorkshire Terrier, Cocker Spaniel
45	TOTAL

2.3. Patientengruppen

Die Patienten wurden prospektiv einfach geblindet in zwei Therapiegruppen (TG) randomisiert. Die erste Gruppe erhielt die Basistherapie mit zwei bis drei mal täglich 2 bis 4 mg/kg Furosemid und zwei mal täglich 0,25 mg/kg Pimobendan (TH P). Die zweite Gruppe wurde zusätzlich mit einmal täglich 0,125 mg/kg

Ramipril therapiert (TG P+R). Eine eventuell notwendige Therapie mit einem Antiarrhythmikum (Digitalis, Atenolol) wurde jeweils ergänzt. Die Randomisierung erbrachte folgende Gruppeneinteilung (Tabelle 5):

Tabelle 5: Aufteilung in die Therapiegruppen

Gruppe	Anzahl der Patienten
Gruppe Pimobendan (TG P)	22
Gruppe Pimobendan + Ramipril (TG P+R)	23

2.4. Untersuchungsintervalle

Die Hunde wurden in regelmäßigen Abständen bis zu ihrem Tod untersucht. Hierbei handelte es sich um vorgegebene Intervalle, wobei die erneute Vorstellung nach einem Monat sowie nach drei Monaten nach der Erstuntersuchung erfolgte. Danach wurde im drei-Monats-Rhythmus untersucht. In dieser Arbeit soll nur die Entwicklung innerhalb der ersten drei Monate berücksichtigt werden.

2.5. Untersuchungen

Bei allen Hunden wurde vor Beginn der Untersuchungen eine vollständige Anamnese erhoben, die auch das Alter, das Gewicht, die Rasse und das Geschlecht beinhaltete. Danach wurde eine Allgemein- und kardiologische Untersuchung angeschlossen.

2.5.1. Allgemeinuntersuchung

Bei der Allgemeinuntersuchung wurde ein besonderes Augenmerk auf die kardiovaskulären Parameter gelegt. Die Schleimhäute, die kapilläre Füllungszeit sowie der Puls an der *Arteria Femoralis* wurden beurteilt. Bei der Auskultation konnte linksapikal ein systolisches Herzgeräusch mit unterschiedlichem Schweregrad gehört werden.

2.5.2. Radiologische Untersuchung

Für die Diagnosestellung wurde die radiologische Untersuchung des Thorax rechts-anliegend, mit latero-lateralem Strahlengang durchgeführt. Wenn keine lebensbedrohliche Dyspnoe bestand, wurde eine zweite Aufnahme mit ventro-dorsalem Strahlengang angefertigt. Beurteilt wurden die Dimensionen des Herzens und der Lungengefäße, sowie das Lungenparenchym, das Mediastinum und die Position des Zwerchfells. Auf der latero-lateralen Aufnahme wies eine alveoläre

oder interstitielle Zeichnung im caudo-dorsalen Lungenbereich auf das Vorliegen eines Lungenödems hin.

2.5.3. Elektrokardiogramm

Bei allen Hunden wurde für die Diagnosestellung bei der ersten sowie bei den Kontrolluntersuchungen ein Kurzzeit-EKG durchgeführt. Das EKG wurde in rechter Seitenlage aufgezeichnet und enthielt die sechs Standardableitungen sowie eine Brustwandableitung auf Höhe des Herzspitzenstoßes.

2.5.4. Echokardiographische Untersuchung

Vor Beginn der sonographischen Untersuchung wurde zur Stabilisierung der Hunde die Entwässerung mit 4 mg/kg Furosemid intravenös oder intramuskulär begonnen. Gegebenenfalls wurde der Hund vor der Untersuchung in einer Sauerstoffbox stabilisiert.

2.5.4.1. Allgemeines und Durchführung

Die ultrasonographische Untersuchung wurde, wie unter Punkt 1.3.2 beschrieben, durchgeführt. Sie enthielt eine 2D-, M-Mode-, und Dopplerechokardiographie.

2.5.4.2. 2D-, M-Mode- und Dopplerechokardiographie

Wie unter 1.3.2.1 beschrieben, wurden die zweidimensionalen Kammerdimensionen und die systolische Funktion beurteilt. Im M-Mode wurden die oben beschriebenen Messungen durchgeführt. Ebenfalls wurden sämtliche Klappen mit Farbdoppler untersucht und die Flussgeschwindigkeiten gemessen.

2.5.4.3. Simpson-Scheibchensummations-Methode

Die Echoloops für die SSSM wurden wie oben beschrieben aufgenommen. Bei den Aufnahmen wurde darauf geachtet, dass der linke Ventrikel nicht über das Schallfenster hinausragte und nicht von der Lunge überlagert wurde. Ebenfalls durfte keine Unterschätzung der Ventrikellänge vorliegen, die durch winkelinakongrues Anschallen des Herzens verursacht wird.

2.5.4.4. Proximal IsovLOCITY Surface Area

Für die PISA-Messung wurde im linksapikalen Vierkammerblick mit dem CW-Doppler die Rückflussgeschwindigkeit des Regurgitationsjets gemessen. Hierbei

wurde darauf geachtet, dass eine optimale Winkeltreue vorlag. Das bedeutet, der Schallstrahl lag parallel zum Blutfluss. Dann wurde mit Zoom der Regurgitationsjet über der Mitralklappe mittels Farbdoppler dargestellt. Es wurde besonderes darauf geachtet, dass im ventrikelseitigen Bereich der Mitralklappe ein vollständiger Farbdopplerfluss dargestellt war.

2.5.4.5. Gewebedoppler-Echokardiographie

Die Echoloops für die Gewebedoppleranalyse wurden im linksapikalen Vierkammerblick aufgenommen. Da die Beurteilung des Gewebedopplers im interventrikulären Septum erfolgen sollte, wurde dieser Bereich separat aufgenommen. Um Winkelfehler zu vermeiden, wurde der Schallwinkel so gewählt, dass der Schallstrahl parallel zur Septumbewegung verlief. Eine höhere Bildrate wurde durch die Reduktion der Eindringtiefe und die Verkleinerung des Schallsektors erreicht. Pro Untersuchung wurden mindestens drei Echoloops aufgenommen.

2.6. Auswertung

Die Auswertung der echokardiographischen Parameter erfolgte aus den gespeicherten Rohdaten. Hierzu wurde die Software Echopac® der Firma General Electrics Medical Systems, Horten, Norwegen eingesetzt.

2.6.1. Simpson-Scheibchensummations-Methode

Wie oben besprochen, wurde auch bei diesen Hunden das EDV und ESV mittels der SSSM bestimmt. Es wurden jeweils die Volumina der rechtsparasternalen Längsachse und dem linksapikalen Vierkammerblick gemessen.

2.6.2. Proximal Isovelocity Surface Area

Die PISA-Messung wird momentan noch nicht standardisiert in der Veterinärmedizin zur Beurteilung des Schweregrades der MKE eingesetzt. In zwei Studien wurde die RF für die Schweregradbeurteilung genutzt (KITTLESON & BROWN, 2003; GOUNI et al., 2007).

2.6.2.1. Velocity Time Integral und maximale Flussgeschwindigkeit

In der CW-Doppler Aufnahme des Regurgitationsjets wurden an jeweils drei Flussprofilen die VTI und die maximale Flussgeschwindigkeit gemessen. Hierzu

wurden die Flussprofile vergrößert dargestellt. Von der Nulllinie ausgehend wurde die äußere Begrenzung des Flussprofils umzeichnet. Echopac® berechnet hieraus automatisch die VTI und die Maximalgeschwindigkeit. Der Peak des Flussprofils im Herzzyklus wurde über das EKG festgestellt.

2.6.2.2. Messung der Proximal Isovelocity Surface Area

PISA wurde in den gespeicherten Echoloops der Farbdoppler-Aufnahme der Mitralklappe im linksapikalen Vierkammerblick gemessen. Die PRF wurde so eingestellt, dass eine Aliasing-Hemisphäre entstand. Hierzu wurde eine PRF im Mittel von 33,15 m/s gewählt (Median 32,0 m/s; Range 28 bis 42 m/s). Die Flussgeschwindigkeit an der Oberfläche der Hemisphäre entspricht der Aliasinggeschwindigkeit. Innerhalb des Echoloops wurde nun orientiert am EKG der Zeitpunkt eingestellt, zu dem im CW-Doppler die höchste Flussgeschwindigkeit vorlag. Dieser Zeitpunkt wurde gewählt, da hier auch der größtmögliche Radius zu erwarten war. Der Radius der Hemisphäre wurde ausgehend von der Regurgitationsöffnung bis zum Ende der Hemisphäre gemessen.

2.6.2.3. Berechnung des Regurgitationsvolumens

Aus den eingestellten und gemessenen Parametern berechnet Echopac automatisch das MRV. Folgende Berechnungen liegen dem zu Grunde: der MR-Fluss in ml/s berechnet sich aus der Hemispärenfläche, multipliziert mit der eingestellten PRF, die der VA entspricht [$\text{MR-Fluss} = (2 \times \pi \times r^2) \times \text{VA}$]. Aus dem MR-Fluss, dividiert durch die im CW-Doppler erhaltene MR V_{\max} , berechnete sich die ERÖ [$\text{ERÖ} = \text{MR-Fluss}/\text{MR } V_{\max}$]. Aus der ERÖ, multipliziert mit der VTI, ergibt sich das MRV [$\text{MRV} = \text{ERÖ} \times \text{VTI}$].

2.6.3. Gewebedoppler

Die Auswertung der Gewebedopplerdaten wurde mit Hilfe der im Echopac® enthaltenen Q-Analyse durchgeführt. Aus den drei bis fünf gespeicherten Echoloops wurden geeignete Cine Loops ausgewählt (mindestens drei). Die Herzfrequenz wurde im simultan aufgezeichneten EKG durch Messung des Abstandes der QRS-Komplexe zueinander bestimmt. Dann erfolgte die Positionierung der Messzellen (region of interest, ROI) im basalen, mittleren und apikalen Segment des interventrikulären Septums. Die ROIs wurden so platziert,

dass sie sich mittig im jeweiligen Segment (basales, mittleres, apikales Segment) im Myokard befanden. Die ROI-Größe wurde analog zu der in der Dissertation von KILLICH (2006) ermittelten gewichtsbezogenen Größe gewählt (Tabelle 6).

Tabelle 6: Größe der region of interest (ROI) in Abhängigkeit vom Körpergewicht

Gewicht in kg	ROI-Durchmesser in mm
< 10	3
11 – 20	4
21 – 30	5
31 – 40	6
> 40	7

Da die Messzelle während der Herzaktion nicht automatisch dem Myokard folgt, musste sie manuell versetzt werden. Beim so genannten Tracken wird die Messzelle, orientiert an der Herzbewegung, manuell weiterversetzt und bleibt so mit dem Myokard assoziiert.

Unter Einbeziehung des EKGs erfolgte die Platzierung der Zeitmarker anhand der TVI-Kurve. Der Zeitpunkt der Aortenklappenöffnung (AVO) wurde nach der R-Zacke im EKG bei der Kreuzung der aufsteigenden systolischen Welle (S-Welle in der TVI-Kurve) mit der Nulllinie gesetzt. Der Aortenklappenschluss (AVC) wurde nach der T-Zacke an der Kreuzung der absteigenden S-Welle mit der Nulllinie gesetzt. Die Mitralklappenöffnung (MVO) wurde an der Stelle der Kreuzung der absteigenden frühdiastolischen Welle (early diastolic wave, E-Welle) mit der Nulllinie, der Mitralklappenschluss (MVC) nach der P-Welle im EKG an der Stelle der Kreuzung der aufsteigenden spätdiastolischen Welle (atrial wave, A-Welle) mit der Nulllinie, definiert. Die isovolumetrische Kontraktionszeit (IVC) bezeichnet die Zeit zwischen MVC und AVO, die isovolumetrische Relaxationszeit (IVR) die Zeit zwischen AVC und MVO. Die Messung der Hoch- und Tiefpunkte (Peak) der Kurven wurde von Hand durchgeführt. Zuerst wurde in der TVI-Kurve die Zeit bis zum Erreichen des Peak der S-Welle des basalen Segments bestimmt (von der R-Zacke im EKG ausgehend). Danach wurden die Peaks der S-, E- und A-Wellen im basalen, mittleren und apikalen Segment gemessen. In der Strain Kurve wurde wieder die Zeit bis zum Erreichen des Peak S in allen Segmenten bestimmt. Hier war der Zeitmarker des AVC die Markierung

des Endes der Systole. Ein weiteres Absinken der Kurve nach dieser Markierung wurde als postsystolic shortening (Verkürzung des Myokards nach der eigentlichen Systole, PSS) bezeichnet. Hier wurde wieder die Zeit bis zum Eintritt des Tiefpunktes und der Tiefpunkt selbst gemessen. In der Strain-Rate Kurve erfolgte die Messung analog zu der Messung der TVI-Kurve. Für die Messung der Gewebedoppler-Parameter wurde durch optimierte Einstellung der PRF verhindert, dass ein Aliasing auftrat, welches im Farbgewebedoppler als hellblaue, grüne oder gelb-orange Bereiche darstellt. Eine möglichst hohe Bildrate wurde eingestellt, um einen exakten Kurvenverlauf sowie Maximalgeschwindigkeiten zu erhalten. Die Bildrate lag bei 135 BPS – 272 BPS (MW: 211, Median 197)

2.7. Statistische Analyse

Die statistische Analyse wurde mit SPSS 13.0 und MedCalc® 8.1.0.0 durchgeführt. Sie beinhaltet die Untersuchung des Einflusses von Geschlecht, Alter und Körpergewicht auf die Entwicklung der echokardiographischen Parameter mittels linearer Regression. Die Entwicklung folgender Parameter wurde allgemein und in Abhängigkeit von der Therapie untersucht: bei den herkömmlichen Parametern wurden LA/Ao, EDD und ESD aus dem M-Mode, und die AJet/ALA gemessen. Bei den neueren Untersuchungsmethoden wurden die Entwicklung des EDV, ESV und der EF aus der SSSM, des MRV mit PISA und der septalen TVI, Strain und SR im basalen, mittleren und apikalen Segment verfolgt. Mit dem gepaarten sowie ungepaarten T-Test wurden die therapiebezogenen Mittelwerte (MW) und die Standardabweichungen (SD) der Echoparameter auf einen möglichen signifikanten Unterschied untersucht. Die Analyse erfolgte innerhalb des jeweiligen Untersuchungsintervalls zwischen den TG mittels ungepaarten T-Tests sowie innerhalb einer TG zwischen den Untersuchungsintervallen mittels gepaarten T-Tests. Ein Signifikanzniveau von 0,05 wurde gewählt. Die Darstellung erfolgte über Boxplots. Zur Feststellung der individuellen Entwicklung der Echoparameter wurde die Differenz zwischen dem ersten und dem zweiten sowie dem ersten und dem dritten Intervall berechnet und graphisch dargestellt. Der Einfluss der Furosemiddosis auf die Entwicklung wurde allgemein und individuell mittels linearer Regression untersucht.

IV. Ergebnisse

1. Referenzwerterstellung

Für die Referenzwerterstellung der SSSM wurden insgesamt die Messergebnisse von 301 Hunden einbezogen. Die Hunde wiesen keine Anzeichen einer kardialen Krankheit oder andere Veränderungen auf, die zu einer Verfälschung der Daten führen könnten.

1.1. Patientengut

Die Verteilung der 301 Hunde auf die sieben Gewichtsgruppen ist in Tabelle 7 zu sehen. Die Hunde waren zwischen einem und 15 Jahre alt, mit einem MW von 5,6 und einem Median von 5 Jahren.

Tabelle 7: Verteilung der Hunde auf die Gewichtsgruppen (GG)

Gewichtsgruppe	Anzahl der Hunde
0 – 5 kg (GG1)	25
> 5 – 10 kg (GG2)	48
> 10 – 15 kg (GG3)	29
> 15 – 20 kg (GG4)	28
> 20 – 30 kg (GG5)	80
> 30 – 40 kg (GG6)	59
> 40 kg (GG7)	32

Das Gewicht variierte zwischen 1,6 und 70 kg, mit einem MW von 23,6 und einem Median von 23 Kilogramm. Die Verteilung des Geschlechts hielt sich mit 154 männlichen und 147 weiblichen Tieren die Waage. Die vertretenen Rassen sind in Tabelle 8 dargestellt.

1.2. Bland-Altman-Analyse

Bei der Bland-Altman-Analyse zur Feststellung der Übereinstimmung zwischen den Volumina der rechtsparasternalen Längsachse und des linksapikalen Vierkammerblicks lagen die meisten Werte innerhalb der Übereinstimmungsgrenzen (Limit of Agreement, % 1,96 SD, Abbildung 14). Es konnte keine systematische Über- oder Unterschätzung festgestellt werden.

Abbildung 15 zeigt die Bland-Altman-Analyse der EF in der rechtsparasternalen Längsachse und dem linksapikalen Vierkammerblick. Es konnte zumeist in der

rechtsparasternalen Längsachse eine geringgradig höhere EF gemessen werden als im linksapikalen Vierkammerblick.

Tabelle 8: Rasseverteilung

Anzahl	Rasse
82	Mischling
je 14	Golden Retriever, Jack Russel
je 12	Cocker Spaniel, Labrador Retriever
je 10	Boxer, Deutscher Schäferhund, West Highland White Terrier, Dobermann Pinscher
je 8	Australian Shepherd, Bearded Collie, Berner Sennenhund, Border Collie, Rottweiler
je 7	Dackel, Deutsch-Kurzhaar, Neufundländer, Pudel, Shi Tzu, Yorkshire Terrier
je 2	Entlebucher Sennenhund, Französische Bulldogge, Hovawart, Irish Setter, Riesenschnauzer
35	Andere

1.3. Reproduzierbarkeit

Die Untersuchung auf Reproduzierbarkeit wurde Intrareader getestet. Die Aufnahmen von zehn Hunden mit einer Gewichtsspanne von neun bis 40 kg wurden hierzu an einem Tag fünfmalig und innerhalb von 20 Tagen an jeweils weiteren vier Tagen einmalig gemessen. Hierbei konnten eine sehr gute Übereinstimmung bei der Messung des EDV und ESV innerhalb eines Tages Intrareader (Variationskoeffizient = 1,21 bis 4,92 %) festgestellt werden. Auch zwischen den Messungen des EDV und ESV an verschiedenen Tagen war der Variationskoeffizient mit 1,14 bis 5,22% sehr gut.

1.4. Ejektions-Fraktion

Für die EF konnte ein MW von 53,7 % ($\pm 7,2$) und ein Median von 53,9 % ermittelt werden. Der Range reichte von 32,9 bis 73,2 %. Tabelle 9 zeigt die EF, aufgeteilt auf die GG. Zwischen den leichten und den schweren Hunden konnte ein signifikanter Unterschied festgestellt werden (GG1 und GG4 bis GG7, GG3 und GG5 und 6, GG4 und GG5 und 6). Es wird deutlich, dass mit Zunahme des kgKGW eine Abnahme der EF stattfindet. Der Referenzbereich der EF liegt zwischen 39,1 und 68,1 (MW \pm 2SD).

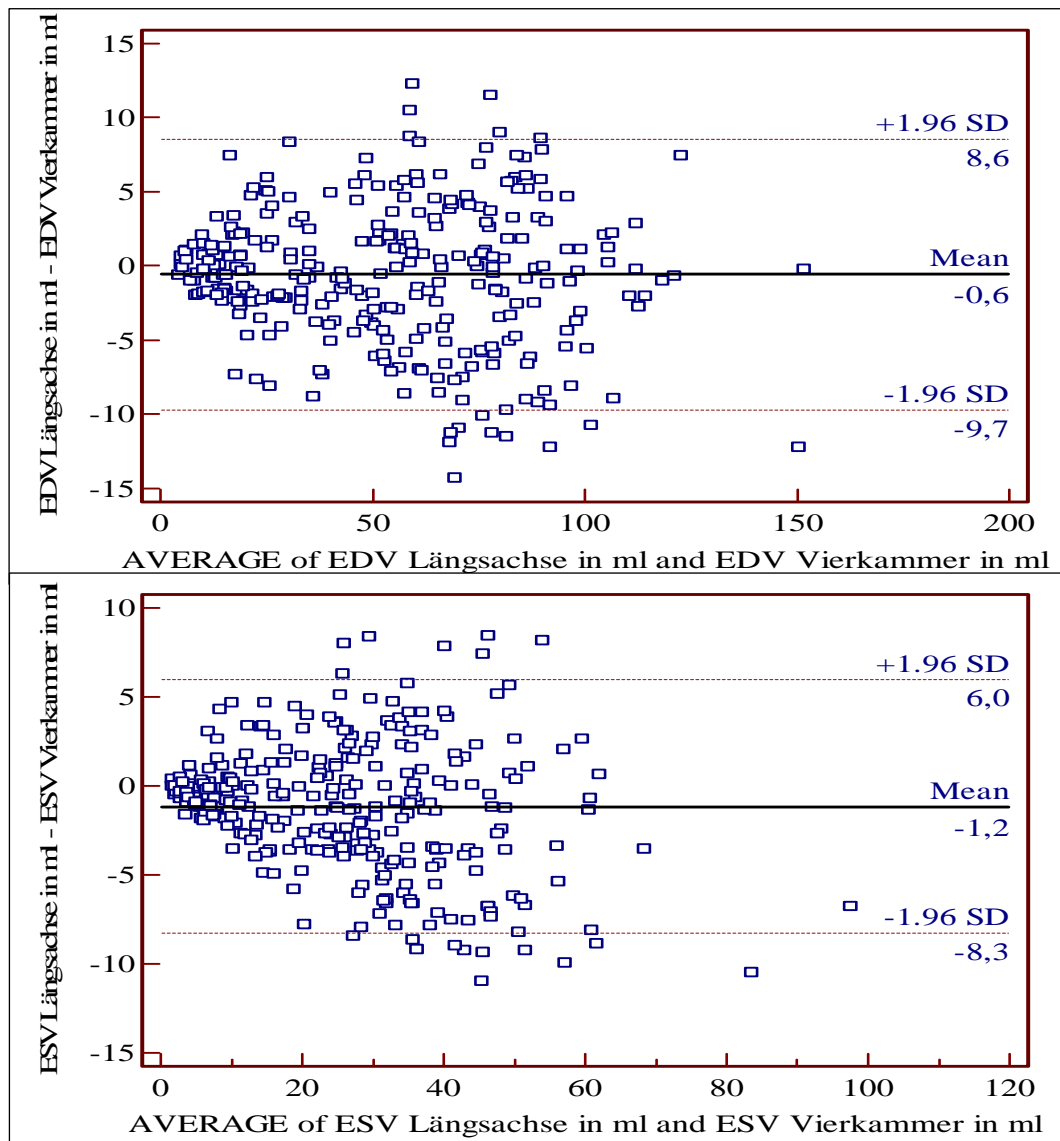


Abbildung 14: Blant-Altman-Analyse des enddiastolischen (oben) und endsystolischen (unten) Volumens in der rechtsparasternalen Längsachse und dem linksapikalen Vierkammerblick (EDV: enddiastolisches Volumen, ESV: endsystolisches Volumen)

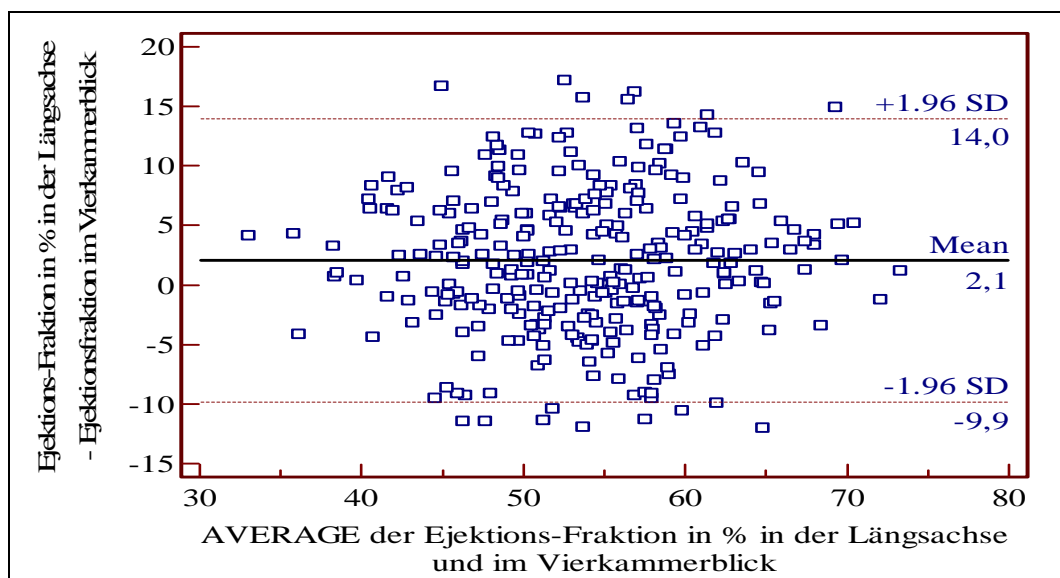


Abbildung 15: Blant-Altman-Analyse der Ejektions-Fraktion in % in der rechtsparasternalen Längsachse und dem linksapikalen Vierkammerblick

Tabelle 9: Mittelwerte (MW) und Standardabweichungen der Ejektions-Fraktion in %, aufgeteilt auf die Gewichtsgruppen (GG)

Gewichtsgruppen	MW der EF in %	Standardabweichung
0 – 5 kg (GG1)	59,6	7,93
> 5 – 10 kg (GG2)	56,0	7,75
> 10 – 15 kg (GG3)	56,5	6,12
> 15 – 20 kg (GG4)	53,5	6,26
> 20 – 30 kg (GG5)	52,0	6,54
> 30 – 40 kg (GG6)	52,1	5,89
> 40 kg (GG7)	50,3	7,21

1.5. Normalisierung

Wie in Abbildung 16 zu erkennen ist, steigt mit Zunahme des Körpergewichts das EDV und ESV des Herzens an. Der T-Test erbrachte zwischen allen GG einen signifikanten Unterschied der Mittelwerte. Um einen einheitlichen, also für alle Gewichte geltenden Referenzbereich zu erhalten, wurde untersucht, ob eine Normalisierung (Bildung eines Indexes) auf einen körpereigenen Parameter möglich ist. Hierzu wurde das enddiastolische und endsystolische Volumen ins Verhältnis zur Körperoberfläche (BSA), zu $\text{kgKGW}^{1/3}$ (entspricht der Körperlänge) und zum Aortendurchmesser gesetzt. Der Verlust eines signifikanten Unterschieds zwischen den GG bedeutet in diesem Zusammenhang, dass die Möglichkeit besteht, einen einheitlichen Referenzbereich innerhalb der GG zu erhalten. Dieser kann für alle GG, aber auch durch Bildung von Übergruppen für die zusammengefassten GG gelten.

1.5.1. Körperoberfläche

Abbildung 17 zeigt die Boxplots der auf BSA normalisierten Volumina in Bezug zu den sieben Gewichtsgruppen (GG). Es blieb zwischen den meisten GG ein signifikanter Unterschied bestehen. Bei beiden, EDV sowie ESV normalisiert auf BSA, konnte jeweils **kein** signifikanter Unterschied zwischen GG1 und GG2, zwischen GG2 und GG3, zwischen GG4 und GG5 und zwischen den GG5, sechs und sieben festgestellt werden (Abbildung 17, grüne Klammern).

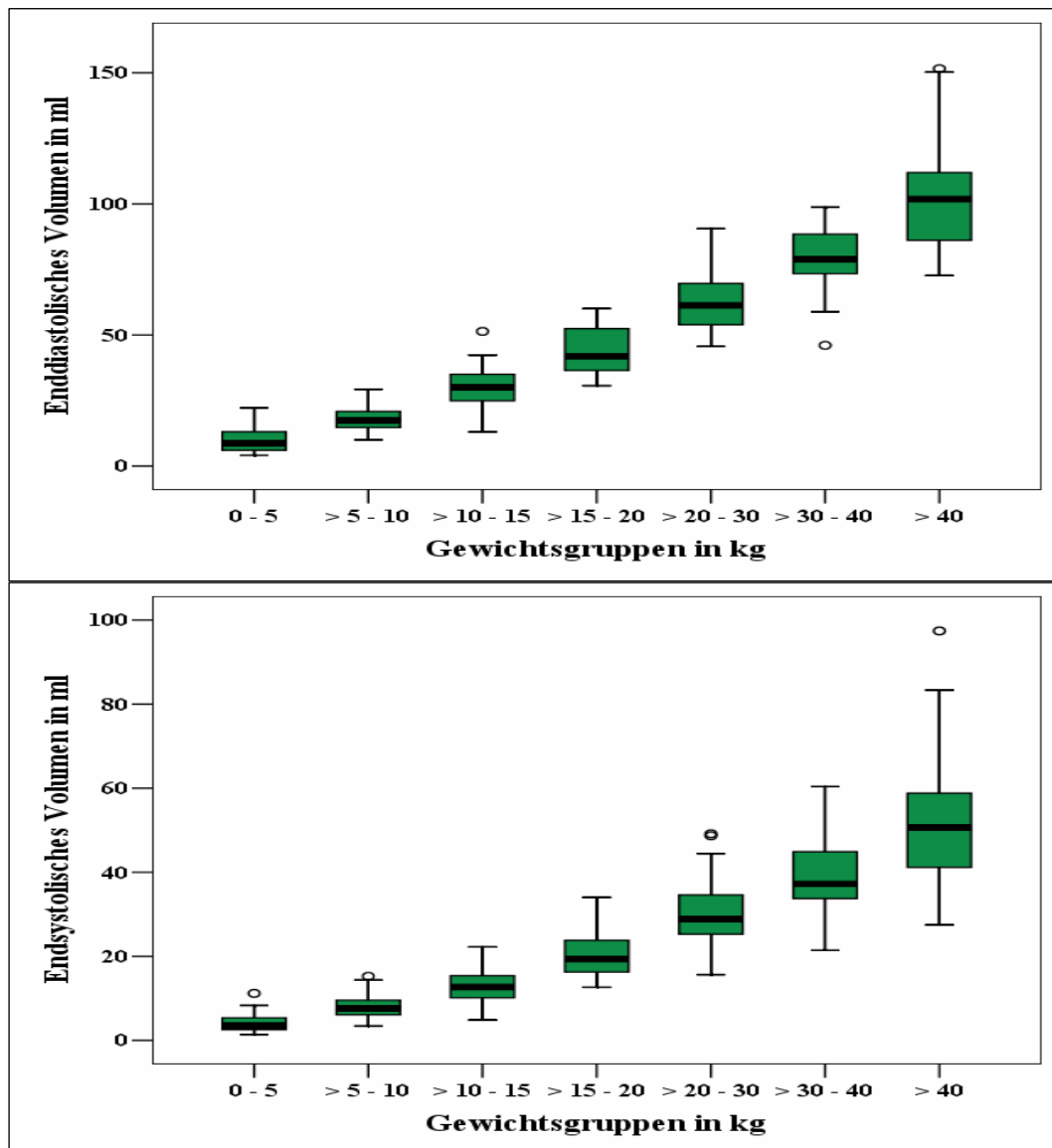


Abbildung 16: Boxplots des enddiastolischen (oben) und endsystolischen (unten) Volumens in Abhängigkeit zu den sieben Gewichtsklassen

Tabelle 10: Mittelwert (MW) und Standardabweichung (SD) der gewichtsklassenbezogenen Volumina, normalisiert auf Body Surface Area in ml/m² (EDV: enddiastolisches Volumen; SD: Standardabweichung; ESV: endsystolisches Volumen)

Gewichtsklassen	MW EDV	SD EDV	MW ESV	SD ESV
0 – 5 kg (GG1)	39,11	12,29	16,10	7,22
> 5 – 10 kg (GG2)	45,93	9,69	20,07	5,16
> 10 – 15 kg (GG3)	52,68	13,05	23,02	6,95
> 15 – 20 kg (GG4)	62,75	10,64	29,20	6,84
> 20 – 30 kg (GG5)	69,90	12,40	33,62	8,18
> 30 – 40 kg (GG6)	73,48	10,57	35,30	7,34
> 40 kg (GG7)	73,95	10,00	36,85	7,94

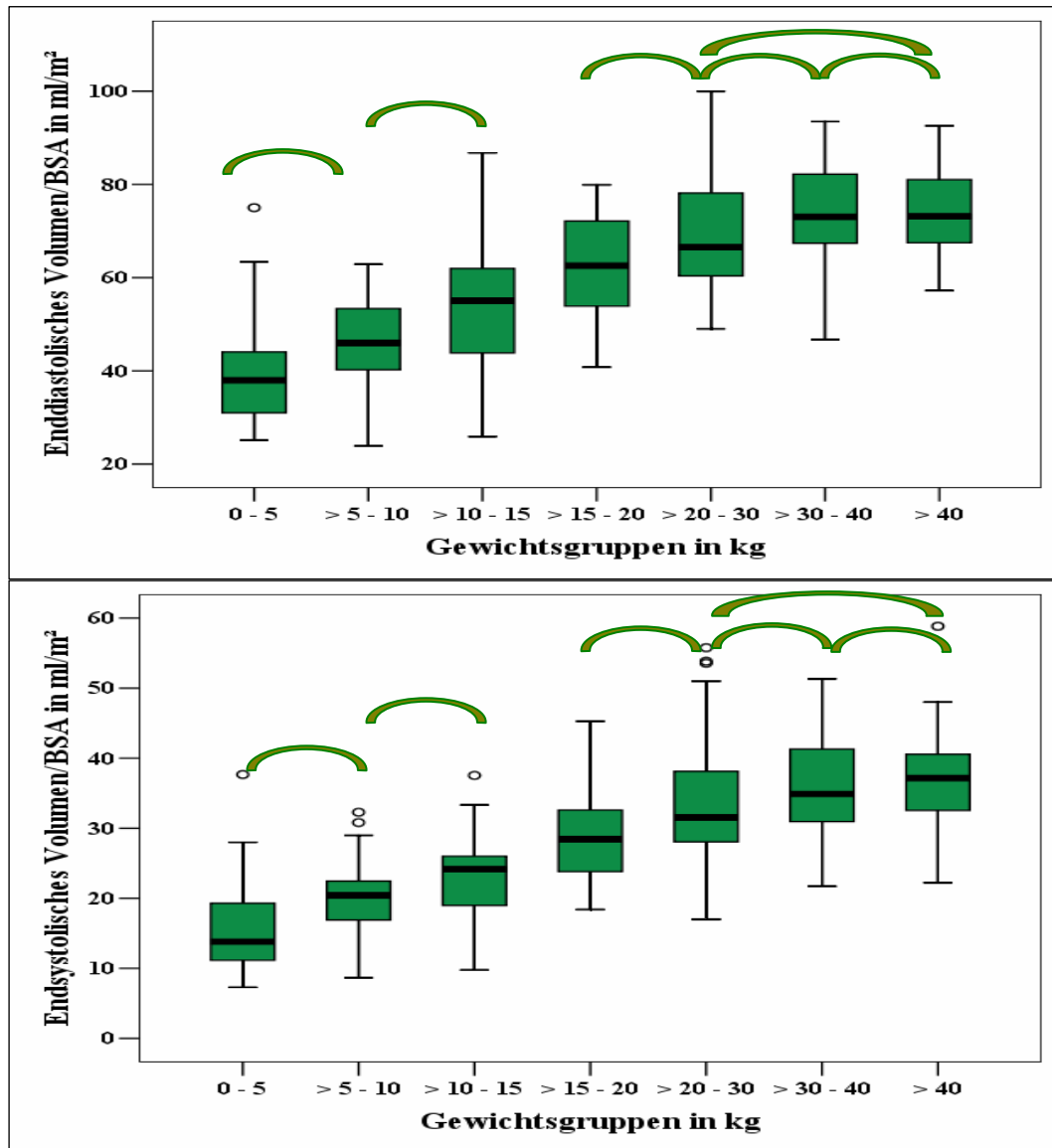


Abbildung 17: Normalisierung des enddiastolischen (oben) und endsystolischen (unten) Volumens auf BSA (body surface area, Körperoberfläche) in ml/m², dargestellt in Bezug zu den Gewichtsgruppen (KEIN signifikanter Unterschied zwischen den mit grünen Klammern gekennzeichneten Gruppen)

Ein einheitlicher Referenzbereich konnte dementsprechend nicht erstellt werden. Tabelle 10 zeigt den GG-spezifischen MW und die einfache SD. Im nächsten Schritt wurden die Gruppen zusammengefasst, zwischen denen keine signifikanten Unterschiede bestanden, um so, für den klinischen Einsatz relevante Referenzwerte für drei GG zu ermitteln. Tabelle 11 zeigt die oberen Cut-off-Werte (MW + 2SD) der BSA-normalisierten Volumina, zusammengefasst in drei Gruppen. Die einfache SD in den drei Gruppen reichte von 9,7 ml/BSA bis 10,3 ml/BSA. Ab einem KGW von über 20 kg kann ein allgemeiner Referenzbereich erstellt werden.

Tabelle 11: Obere Cut-off-Werte (Mittelwerte + zweifache Standardabweichung) der gruppierten, auf Body Surface Area (BSA) normalisierten Volumina in ml/m²

	Enddiastolisches Volumen/BSA in ml/m ²	Endsystolisches Volumen/BSA in ml/m ²
< 10 kg (GG´1)	64	30
> 10 – 20 kg (GG´2)	81	40
> 20 kg (GG´3)	94	51

1.5.2. Körperlänge

Die Normalisierung der Volumina auf die $\text{kgKGW}^{1/3}$ ergab zwischen allen GG einen signifikanten Unterschied. Abbildung 18 zeigt die Boxplots des EDV und ESV, ins Verhältnis gebracht zu der $\text{kgKGW}^{1/3}$, dargestellt in den sieben GG. Mit ansteigender $\text{kgKGW}^{1/3}$ kommt es zur Zunahme des EDV und ESV. Hier konnte kein einheitlicher Referenzbereich erstellt werden.

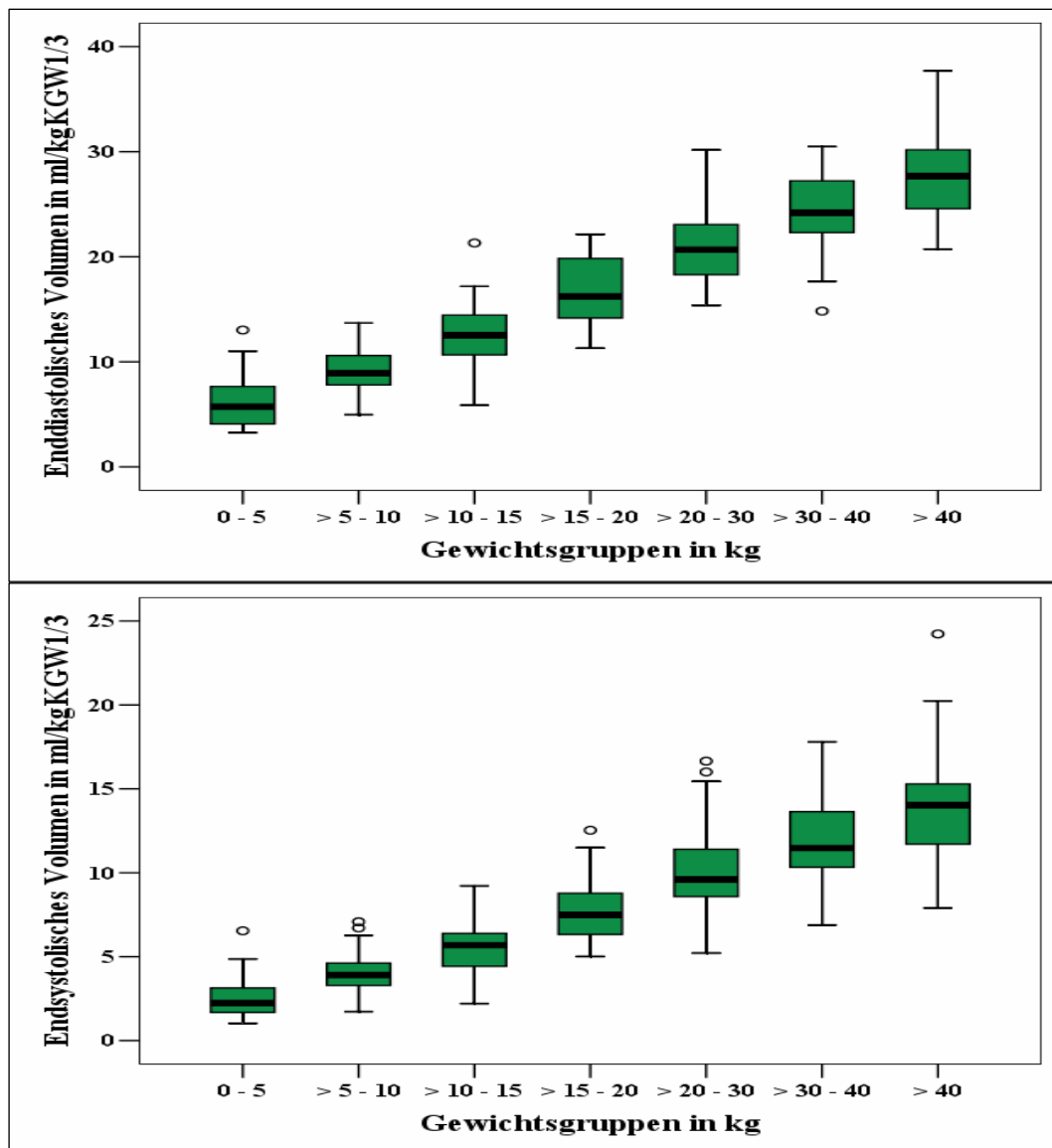


Abbildung 18: Normalisierung des enddiastolischen (oben) und endsystolischen (unten) Volumens auf $\text{kgKGW}^{1/3}$ (Körperlänge), dargestellt in Bezug zu den Gewichtsklassen (zwischen allen Gruppen blieb ein signifikanter Unterschied bestehen)

1.5.3. Durchmesser der Aorta

Die Normalisierung auf den Aortendurchmesser (AoD) erbrachte ähnliche Ergebnisse. Hier blieb bei der Normalisierung des EDV und ESV auf den AoD zwischen allen GG ein signifikanter Unterschied bestehen (Abbildung 19).

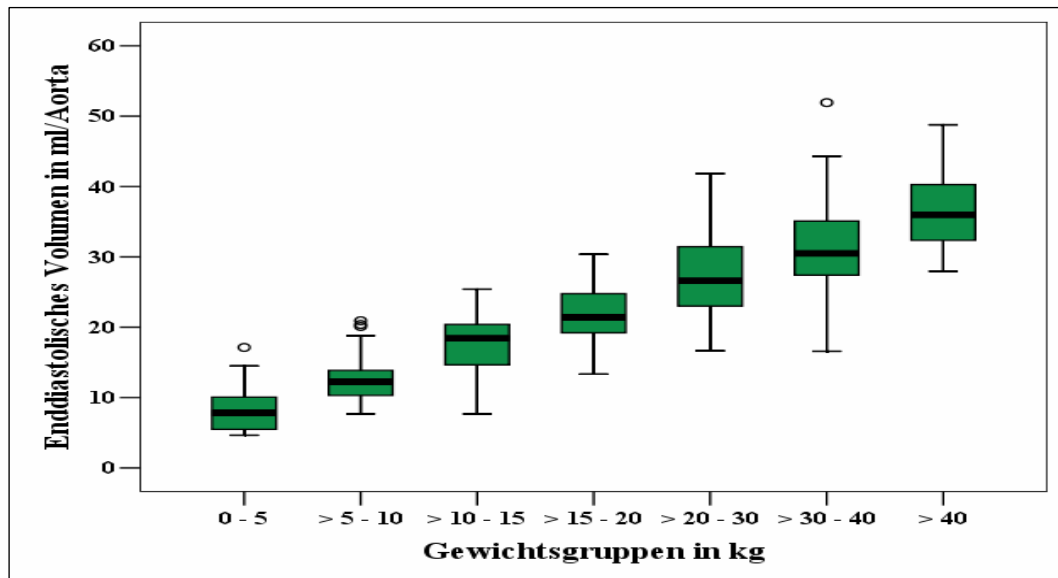


Abbildung 19: Normalisierung des enddiastolisches Volumens auf den Aortendurchmesser, dargestellt in Bezug zu den Gewichtsgruppen

Eine Normalisierung war demzufolge auch auf den AoD nicht möglich.

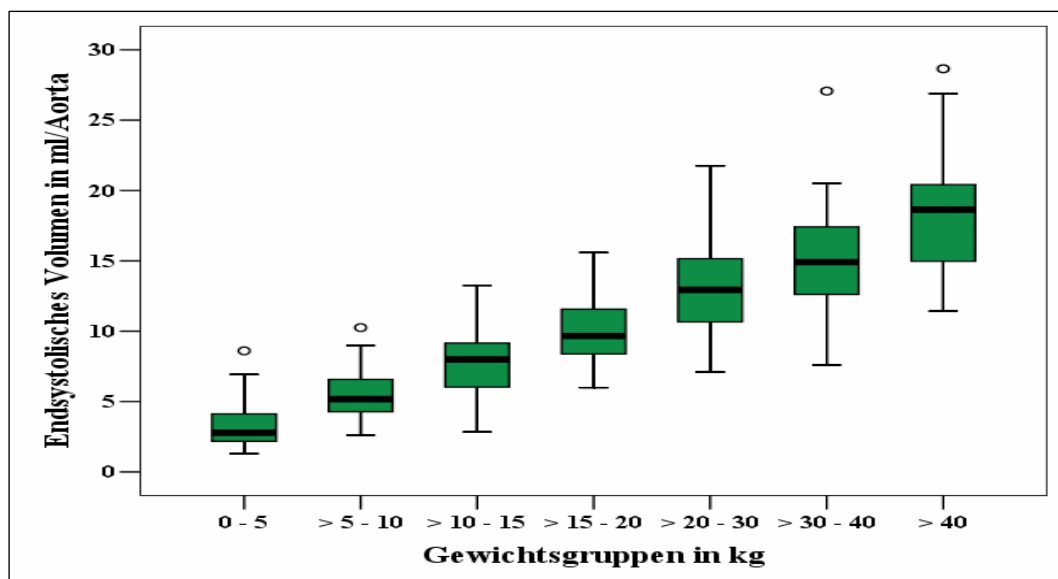


Abbildung 20: Normalisierung des endsystolischen Volumens auf den Aortendurchmesser (Ao), dargestellt in Bezug zu den Gewichtsgruppen

1.6. Untersuchung auf Linearität und Korrelationen

Es wurde die Korrelation des EDV und ESV mit dem kgKGW, der BSA und der $\text{kgKGW}^{1/3}$ untersucht und graphisch in Scatterplots verdeutlicht. Die unabhängige Variable auf der Abszisse (X-Achse) wird durch die unterschiedlichen mathematischen Berechnungen des Körpergewichts (kg, BSA, $\text{kgKGW}^{1/3}$) geliefert. Die Regressionsgerade bietet einen typischen Wert der abhängigen Variablen (EDV und ESV, aufgetragen auf der Ordinate (Y-Achse)) bei gegebener unabhängiger Variable.

Eine Quantifizierung des Zusammenhangs zwischen den beiden Parametern ist durch den Korrelationskoeffizienten (r^2) gegeben. Er kann Werte zwischen +1 und -1 annehmen. Ein Korrelationskoeffizient von Null bedeutet, dass kein linearer Zusammenhang besteht. Eine Annäherung an die +/-1 entspricht einer Zunahme der Korrelation. Abbildung 21 zeigt die Scatterplots des EDV sowie ESV bezüglich der drei mathematischen Formeln des Körpergewichts. Die Scatterplots des EDV sowie ESV demonstrieren einen linearen Anstieg der Volumina in Abhängigkeit zu den gegebenen kgKGW und BSA. In Bezug auf $\text{kgKGW}^{1/3}$ zeigt der Graph eher eine Kurvilinearität, die durch die rote Linie dargestellt ist. Die Korrelationen sind bei allen drei unabhängigen Variablen mit $r^2 = 0,832$ bis $r^2 = 0,899$ sehr gut. Die Korrelationen sind in Tabelle 12 gelistet.

Tabelle 12: Korrelationskoeffizient (r^2) der Volumina und dem kg Körpergewicht (kgKGW), Body Surface Area (BSA) und Körperlänge ($\text{kgKGW}^{1/3}$)

Unabhängige Variable	Enddiastolisches Volumen ($r^2 =$)	Endsystolisches Volumen ($r^2 =$)
KgKGW	0,886	0,832
BSA	0,899	0,832
$\text{KgKGW}^{1/3}$	0,881	0,805

Berücksichtigt man beim Scatterplot des $\text{kgKGW}^{1/3}$ durch Quadrierung der Volumina die Kurvilinearität der Darstellung, so erhält man einen Korrelationskoeffizienten von $r^2 = 0,900$ (EDV) und $r^2 = 0,835$ (ESV). Da die beste lineare Korrelation mit BSA, gefolgt von kgKGW besteht, wurde in Bezug zu diesen beiden Parametern eine lineare Regressionsanalyse durchgeführt, um eine BSA- und kgKGW-spezifische Formel zu erhalten, die eine Vorhersage der Volumina ermöglicht. Die Formel der linearen Regressions-Analyse entspricht in ihrem Format der Formel der Allometrie: $y = a+b \cdot x$, wo y dem zu erhaltenden Volumen in ml und x dem Bezugsparameter (BSA, kgKGW) entspricht. a ist der

Schnittpunkt der Funktionsgeraden mit der Ordinate, b entspricht der Steigung der Geraden. Für BSA ergaben sich folgende Formeln:

$$\text{EDV} = -13,92 + 84,67 \times \text{BSA}$$

$$\text{ESV} = -8,89 + 43,29 \times \text{BSA}$$

Für kgKGW ergaben sich diese Formeln:

$$\text{EDV} = 5,54 + 2,06 \times \text{kgKGW}$$

$$\text{ESV} = 0,88 + 1,06 \times \text{kgKGW}$$

Ersetzt man nun die BSA oder das kgKGW durch einen entsprechenden Wert, erhält man das für diesen Wert spezifisch vorhersagbare Volumen. Dieses Volumen entspricht allerdings nur dem erwarteten Mittelwert. Für die Erstellung von Referenzbereichen hat es sich bewährt, das 95%-Konfidenzintervall (95% CI) zu bestimmen. Dieses liefert eine obere und untere Begrenzung, innerhalb derer 95 % der gesunden, zur Referenzwerterstellung genutzten Hunde sich erwartungsweise befinden. Die Tabellen zur Darstellung der Mittelwerte und des 95% CI der vier Formeln befinden sich im Anhang (Tabellen 32 und 33). Betrachtet man nun das untere 95% CI bei allen vier Formeln, fällt auf, dass im unteren Kilogramm-Bereich die Volumina negative Werte annehmen, was physiologisch nicht möglich ist. Begründet werden kann dies durch den Bezug des 95% CI auf alle Gewichte, was bei den niedrig-gewichtigen Hunden zu einer zu großen Spannweite des Konfidenzintervalls (CI) führt. Eine andere mögliche Betrachtungsweise wird durch Logarithmierung erreicht. Das EDV und ESV sowie das kgKGW wurden logarithmiert und die Parameter in dieser Form einander gegenübergestellt (Abbildung 22). Man sieht, dass die Streuung der Scatter durch die Logarithmierung reduziert und eine bessere Korrelation (EDV $r^2 = 0,936$, ESV $r^2 = 0,908$) erreicht werden konnte. Das 95% CI des logarithmierten EDV stellt sich enger dar als im Vergleich zu z. B. dem EDV in Bezug zu kgKGW (Abbildung 23). Die Formeln aus der Regressions-Analyse der logarithmierten Parameter lauten wie folgt:

$$\log\text{EDV} = 0,41 + 0,96 \times \log\text{kgKGW}$$

$$\log\text{ESV} = -0,03 + 1,05 \times \log\text{kgKGW}$$

Durch die Umformung der logarithmierten Werte des 95%CI in natürliche Zahlen (Potenzierung) wurde erreicht, dass im niedrigen Gewichtsbereich kaum negative Werte mehr auftraten. Zusätzlich entstand ein engerer Referenzwertbereich in diesen Gewichtsklassen. Problematisch zeigte sich die Logarithmierung bei höheren Gewichten über 20 kg.

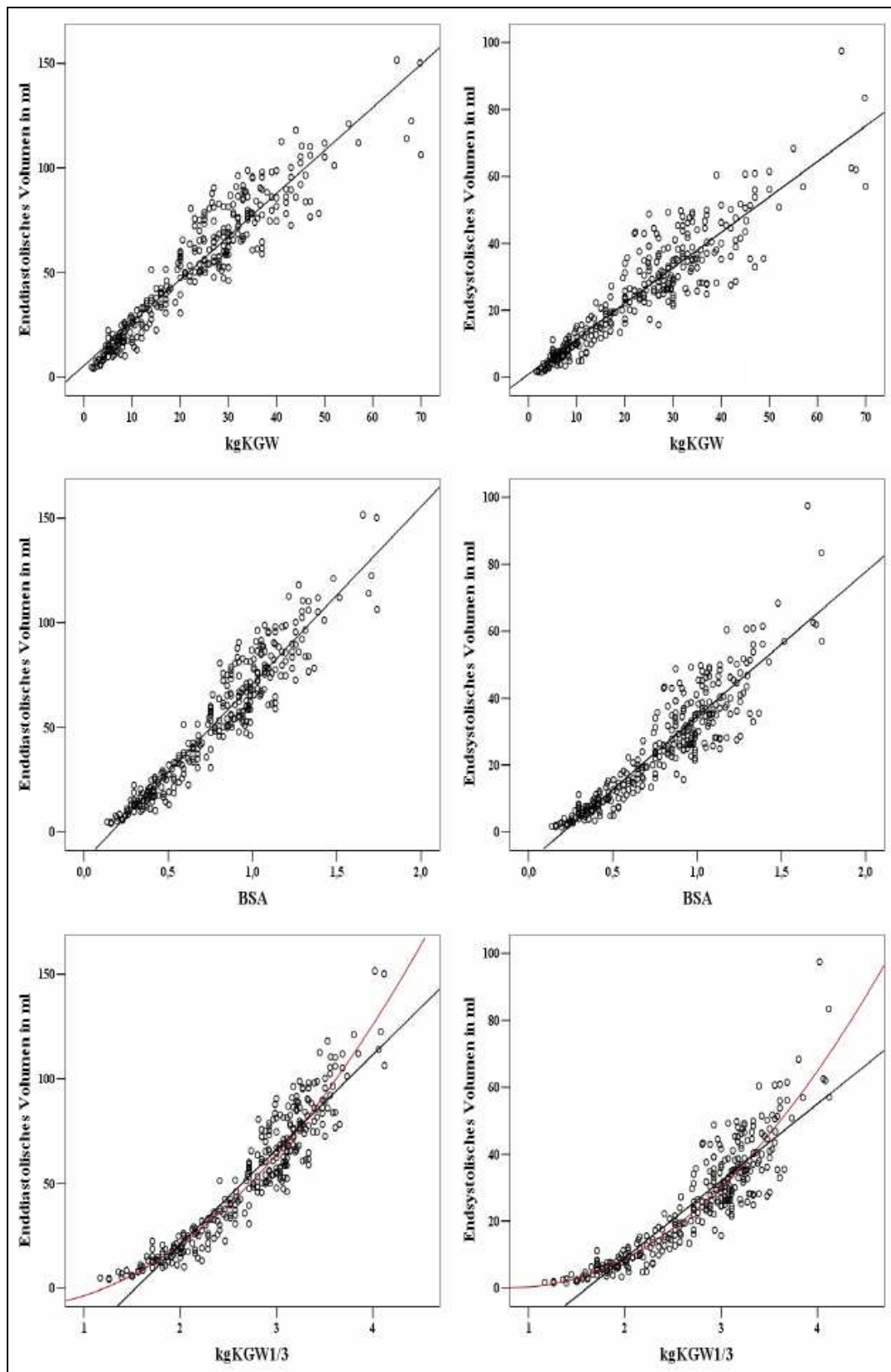


Abbildung 21: Scatterplots des enddiastolischen (links) und endsystolischen (rechts) Volumens in Bezug zu kg Körpergewicht (oben), Body surface Area (Mitte) und Körperlänge (unten); schwarze Linie: Regressionsgerade, rote Linie: quadrierte Regression

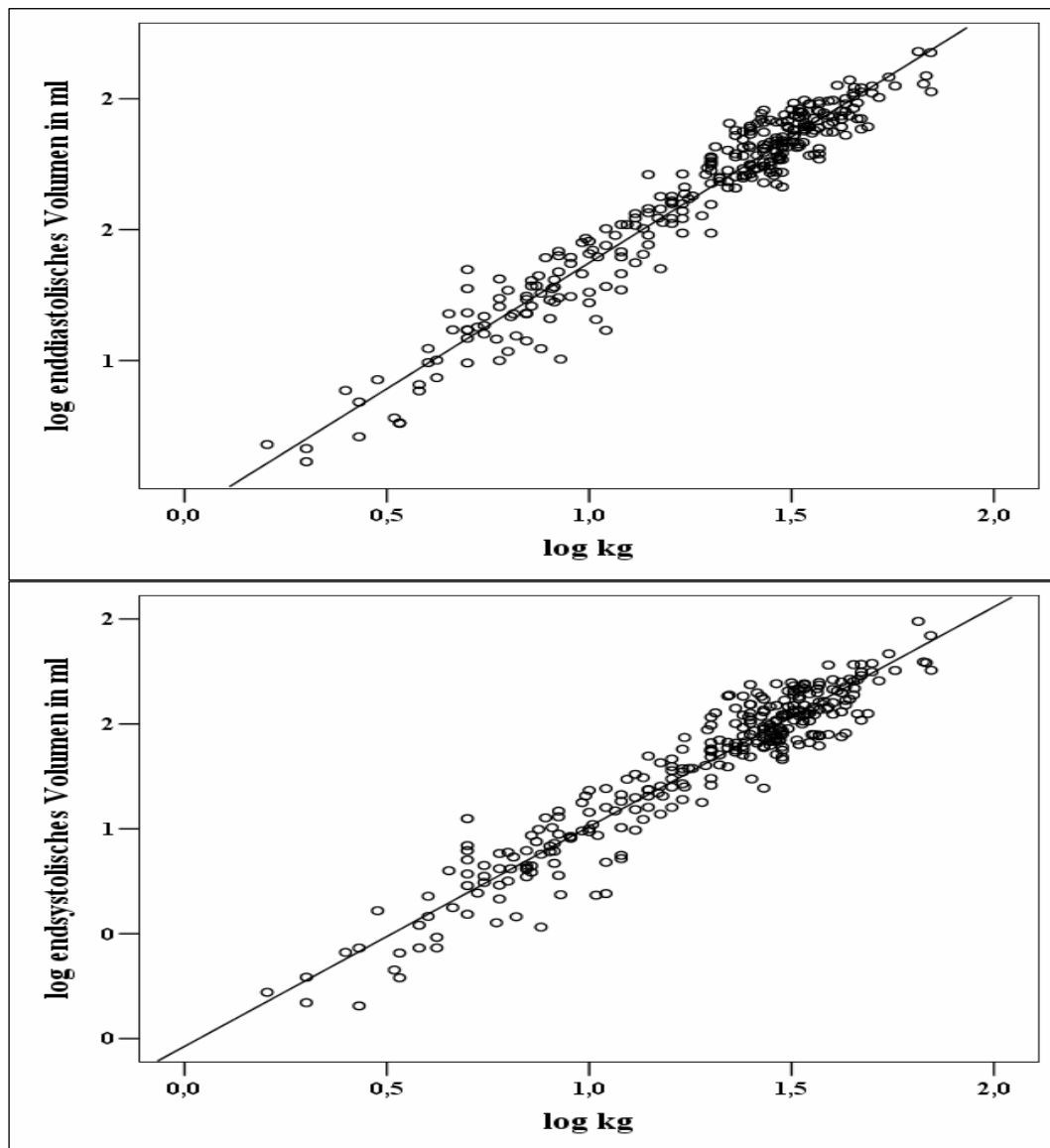


Abbildung 22: Scatterplots der logarithmierten Volumina (enddiastolisches Volumen oben, endsystolisches Volumen unten) und kg Körpergewicht, inklusive der Regressionsgeraden

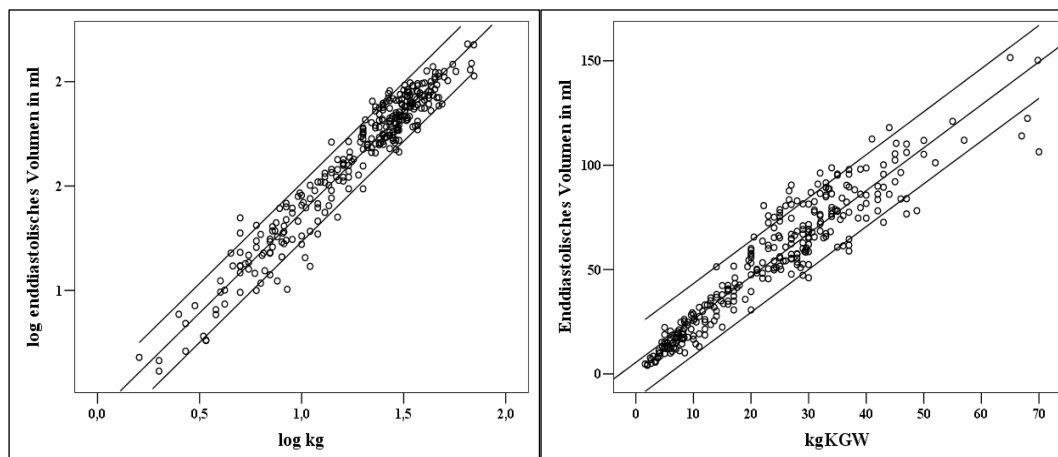


Abbildung 23: Scatterplots des enddiastolischen Volumens und kg Körpergewicht (KGW) inklusive 95%-Konfidenzintervall, logarithmiert (log kgKGW, links) und in natürlichen Werten (kg KGW, rechts)

Durch die Logarithmierung und angeschlossene Potenzierung stieg das entstandene 95%CI prozentual und nicht linear an, was zu einem weiten Referenzbereich bei den höheren Gewichten führte (Abbildung 24). Hier konnte eine Unterteilung der Hunde in kleiner als 20 kg (logarithmiert-potenziertes CI) und größer als 20 kg (natürliche Werte) Abhilfe schaffen (Tabelle Anhang 34).

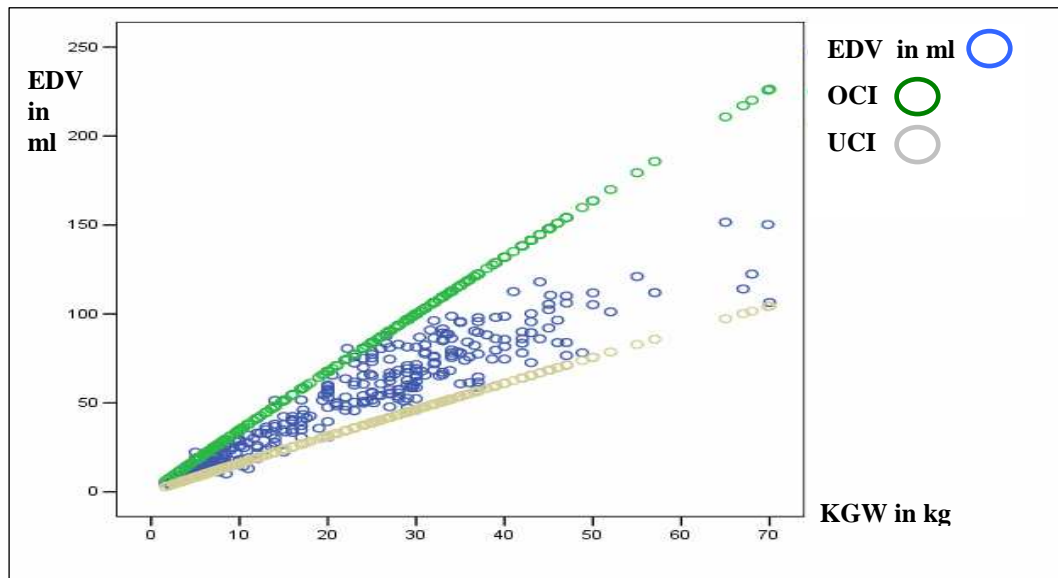


Abbildung 24: Scatterplot des enddiastolischen Volumens in ml (EDV) aufgetragen gegen das Körpergewicht in kg (KGW): blaue Kreise; aus den logarithmierten und wieder potenzierten Konfidenzintervallen erhaltenes oberes Konfidenzintervall (OCI: grüne Kreise) und unteres Konfidenzintervall (UCI: graue Kreise)

2. Entwicklung der echokardiographischen Parameter unter Therapie

Die kurzfristige Entwicklung der echokardiographischen Parameter wurde innerhalb der ersten drei Monate nach Erreichen des dekompensierten Stadiums der MKE beim Hund untersucht. Es wurde ab dem ersten Untersuchungstag je nach Gruppe mit einer Tripeltherapie, die eine Entwässerung mit Furosemid, Pimobendan sowie Ramipril enthielt, oder nur mit Furosemid und Pimobendan begonnen.

2.1. Patientendaten

Es konnten 45 Hunde, von denen 15 weiblich und 30 männlich waren, in die Untersuchungen einbezogen werden. Das Alter reichte bei der Erstvorstellung von acht bis 16 Jahren mit einem MW von 12,2 und einem Median von 12,0. Das Körpergewicht variierte von drei bis 42 kg, mit einem MW von 11,34 und einem Median von 9,0. Die Verteilung der Hunde auf die TG stellte sich homogen dar (Tabelle 13).

Tabelle 13: Aufteilung in die Therapiegruppen

Gruppe	Anzahl der Patienten
Gruppe Pimobendan	22
Gruppe Pimobendan + Ramipril	23

2.2. Kontrolluntersuchungen

Die Kontrolluntersuchungen wurden nach einem und nach drei Monaten durchgeführt. Bei den jeweiligen Untersuchungen stellte sich die Verteilung auf die TG wie folgt dar (Tabelle 14):

Tabelle 14: Verteilung der Hunde auf die Therapiegruppen am Untersuchungstag eins und an den Kontrolluntersuchungen nach einem und nach drei Monaten. (TG P = Pimobendan; TG P+R = Pimobendan+Ramipril)

	TG P	TG P+R
Untersuchung Tag 1	22	23
Untersuchung Monat 1	19	21
Untersuchung Monat 3	15	15

2.3. Beeinflussung der Parameter

Zunächst wurde mittels linearer Regressionsanalyse untersucht, ob das Geschlecht, das Alter oder das Gewicht einen Einfluss auf die Entwicklung der echokardiographischen Parameter haben. Hierbei wurde nach einem signifikanten Einfluss gesucht. Die Angaben erfolgten als p-Werte und als 95% CI des Koeffizienten. Die Grenzen des 95% CI stellen den Bereich dar, innerhalb dem sich der erhaltene Koeffizient bewegen kann (Tabelle 35 im Anhang). Das bedeutet, eine Veränderung des jeweiligen Parameters um eine Einheit, multipliziert mit einer Zahl innerhalb des 95% CI ergibt die mögliche Beeinflussung des vorgegebenen echokardiographischen Parameters. Die Analyse untersuchte die Möglichkeit der drei Einflussgrößen eine Abweichung der echokardiographischen Parameter von Null zu bewirken. Ein Einschluss der Zahl Null in das 95% CI, also ein mögliches negatives als auch ein positives Vorzeichen des Koeffizienten bedeutet, dass eine Reduktion, eine Stagnation und eine Erhöhung des echokardiographischen Parameters durch die Einflussgröße möglich sind. Eine signifikante Beeinflussung durch das Körpergewicht lag beim EDD und der Strain im mittleren Segment vor. Hier bedeutete ein höheres Körpergewicht bei der Erstuntersuchung eine signifikante Erhöhung des EDD und der Strain im mittleren Segment.

2.4. Veränderungen der echokardiographischen Parameter

Die Entwicklung der echokardiographischen Parameter nach Erreichen des dekompensierten Stadiums der MKE ist ein wichtiger Aspekt zur Beurteilung der Prognose. Erwartungsgemäß sollte es im weiteren Verlauf zu einer Verschlechterung der Parameter kommen. Der Einfluss der Therapie auf die Parameter ist hierbei von Interesse. Vorausgesetzt wurde bei der statistischen Analyse für jeden Wert, dass er innerhalb des Untersuchungszeitraums keine Veränderung im Sinne einer Zu- oder Abnahme des jeweiligen Parameters erfährt. Die Nullhypothese lautet dementsprechend: Parameter x/y ist zum Untersuchungszeitpunkt zwei und drei unverändert zum Untersuchungszeitpunkt eins. Ein p-Wert, der kleiner als das vorgegebene Signifikanzniveau von 0,05 ist, zeigt eine Ablehnung dieser Nullhypothese an und entspricht einer Veränderung des Wertes (Zu- oder Abnahme).

2.4.1. Herkömmliche Untersuchungsparameter

Zu den herkömmlichen Parametern, die für die Beurteilung des Schweregrades sowie des Fortschreitens der MI untersucht wurden, zählen LA/Ao, der EDD, der ESD und die AJet/ALA. Die Entwicklung dieser Parameter wurde über die ersten drei Monate nach der Erstvorstellung im Herzversagen untersucht.

2.4.1.1. Verhältnis des linkes Atrium zum Aorten-Durchmesser

Bei der Erstvorstellung konnte für LA/Ao ein MW von 2,49 (\pm 0,49) und einen Median von 2,46 festgestellt werden. Bei der Randomisierung auf die zwei TG erhielt man einen MW von 2,28 (\pm 0,43) und einen Median von 2,29 in der TG P und einen MW von 2,69 (\pm 0,48) und Median von 2,61 in der TG P+R. Es bestand ein signifikanter Unterschied zwischen den TG mit $p = 0,003$ (Abbildung 25). Bei der Untersuchung der Entwicklung zwischen den Intervallen konnte kein signifikanter Unterschied festgestellt werden, weder bei der allgemeinen Betrachtung der Parameter, noch nach Verteilung auf die TG (Abbildung 26). Auch innerhalb eines Untersuchungsintervalls bestand zwischen den beiden TG kein signifikanter Unterschied (exklusive der Erstuntersuchung, siehe oben). Betrachtet man die MW und Mediane über den Untersuchungszeitraum, so ist festzustellen, dass eine geringe Reduktion des LA/Ao von Untersuchungstag eins bis Untersuchungsmonat eins und eine Erhöhung bis Untersuchungsmonat drei

stattfind. Dies stellte sich in der TG P+R ausgeprägter dar, als in der TG P (Tabelle 15 und 16).

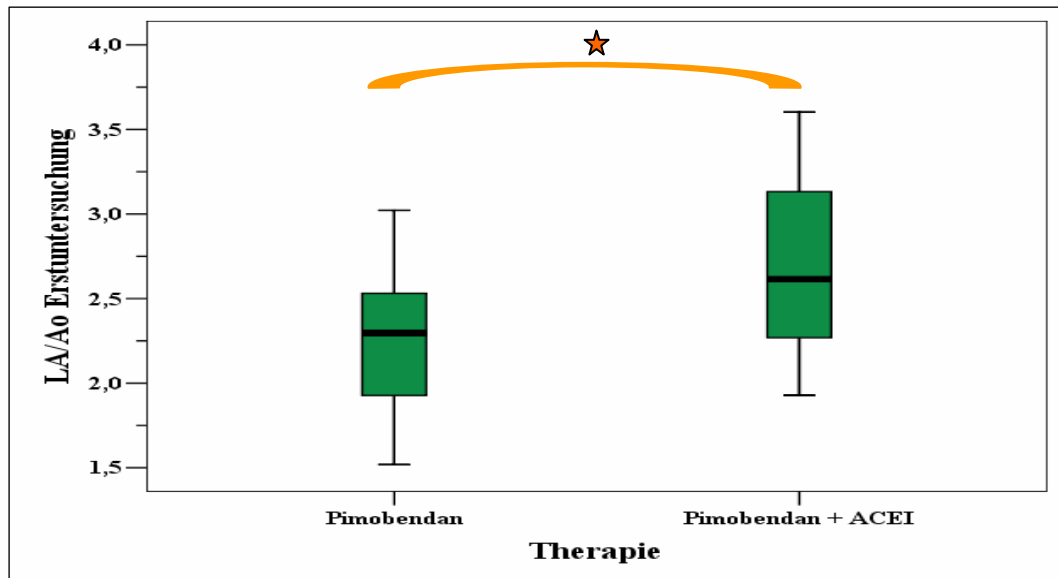


Abbildung 25: Boxplots des Verhältnisses von linkem Atrium zur Aorta (LA/Ao) in Bezug zur Therapie (signifikanter Unterschied: orange Klammer★; $p = 0,003$)

Zusätzlich fällt auf, dass innerhalb des Ranges von Untersuchungstag eins bis Untersuchungsmonat drei eine Zunahme des LA/Ao stattfand. In der TG P+R überschreitet der Maximalwert sogar die 4. Es handelte sich um eine prozentuale Abnahme des MW von 4,4 % (TG P) und 7,4 % (TG P+R) innerhalb des ersten Therapie-Monats und ausgehend von der Erstuntersuchung um eine prozentuale Zunahme von 2,6 % (TG P) und Abnahme von 0,07 % (TG P+R). Das LA/Ao lag bei keinem Hund zu einem Untersuchungszeitpunkt unterhalb eines Verhältnisses von 1,5. Die p-Werte der durchgeführten Tests für den jeweiligen Parameter sind im Anhang in Tabelle 36 zu sehen.

Tabelle 15: Entwicklung des Mittelwertes (MW) mit Standardabweichung (SD) des LA/Ao, des Medians und des Ranges über die drei Untersuchungsmonate in der Therapiegruppe Pimobendan

TG P	Tag 1	Monat 1	Monat 3
MW	2,28	2,18	2,34
Median	2,29	2,11	2,28
SD	0,42	0,40	0,50
Range	1,62 – 3,02	1,66 – 2,91	1,79 – 3,71

Tabelle 16: Entwicklung des Mittelwertes (MW) mit Standardabweichung (SD) des LA/Ao, des Medians und des Ranges über die drei Untersuchungsmonate in der Therapiegruppe Pimobendan und Ramipril

TG P+R	Tag 1	Monat 1	Monat 3
MW	2,69	2,49	2,67
Median	2,61	2,50	2,81
SD	0,48	0,46	0,72
Range	1,92 – 3,60	1,68 – 3,24	1,72 – 4,05

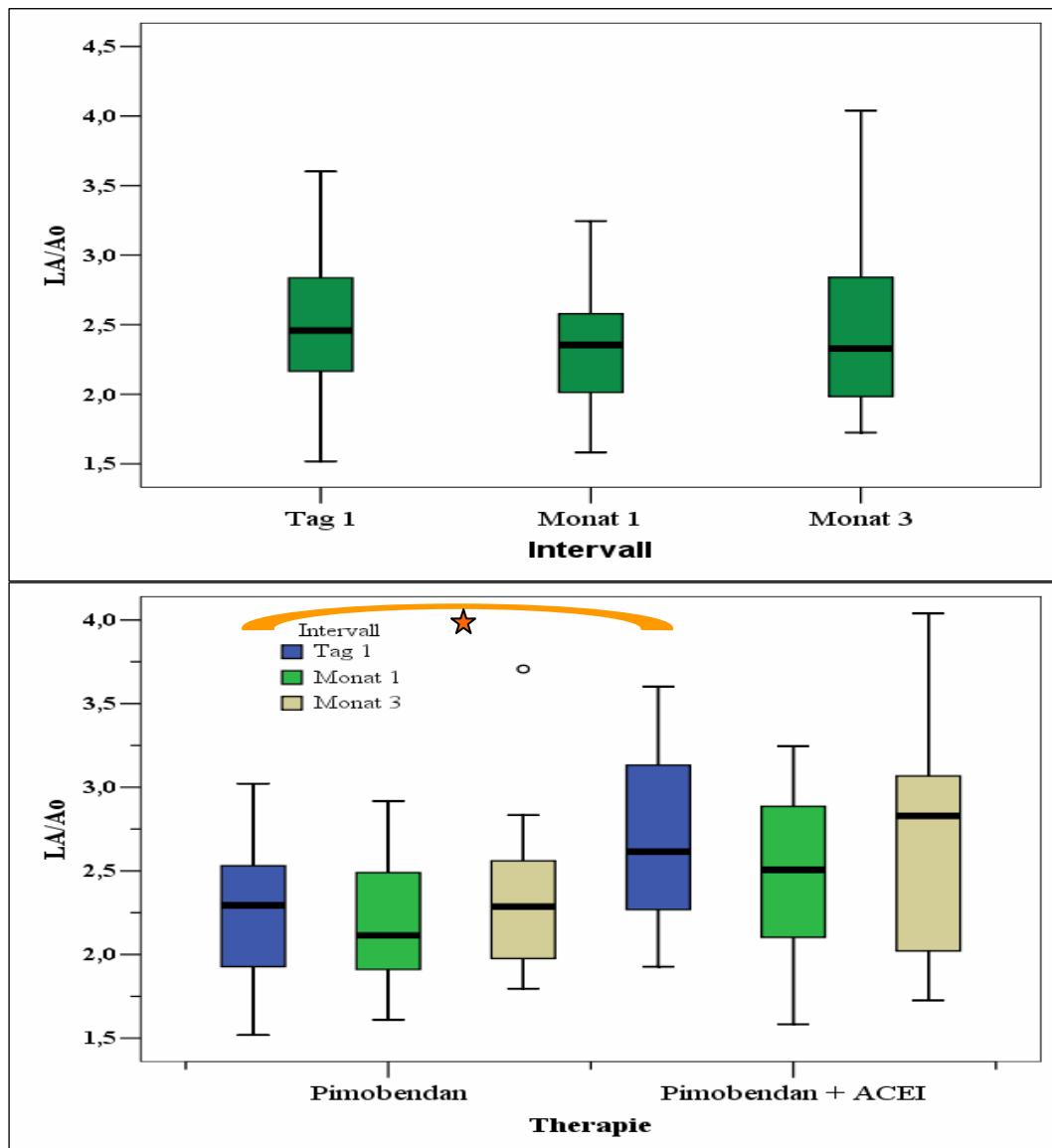


Abbildung 26: Boxplots des Verhältnisses von linkem Atrium zur Aorta (LA/Ao), aufgetragen gegen die Untersuchungsintervalle (oben) und aufgeteilt auf die Therapiegruppe in Untersuchungsintervall-Cluster (unten; signifikanter Unterschied: orange Klammer, ★ $p = 0,003$)

2.4.1.2. Enddiastolischer und endsystolischer Durchmesser (Motion-Mode)

Bei der Erstvorstellung konnte für den EDD ein MW von $3,98 (\pm 0,88)$ und ein Median von $4,02$ cm, für den ESD ein MW von $2,25 (\pm 0,75)$ und ein Median von $2,18$ cm ermittelt werden. Bei sieben Hunden befand sich der EDD im Referenzbereich. Drei von diesen Hunden wurden bei der Randomisierung in die TH P eingeteilt. Beim ESD befanden sich nur neun Hunde außerhalb des Referenzbereichs. Es konnte kein signifikanter Unterschied zwischen den TG bei der Erstuntersuchung und auch zwischen den Intervallen innerhalb einer und zwischen den TG gefunden werden (Tabelle 36 im Anhang). Von einer allgemeinen Untersuchung wurde abgesehen, das es sich bei dieser

Studienpopulation um Hunde mit einer großen Breite an kgKGW (3 bis 42 kg) handelte, die M-Mode-Werte jedoch gewichsspezifisch betrachtet werden sollten. Bei beiden Parametern konnte eine prozentuale Reduktion des MW innerhalb eines Monats nachgewiesen werden. Bis zur Kontrolluntersuchung nach drei Monaten nahm der MW des EDD in der TG P, ausgehend von der Erstuntersuchung prozentual wieder zu, in der TG P+R blieb die Reduktion erhalten. Der ESD nahm ebenfalls wieder zu, jedoch bestand noch immer eine prozentuale Reduktion gegenüber der Erstuntersuchung (Tabellen 17 und 18).

Tabelle 17: Prozentuale Entwicklung des Mittelwertes des enddiastolischen Durchmessers (EDD) in cm zwischen den Untersuchungszeitpunkten, ausgehend von Untersuchungstag 1

EDD	Tag 1 bis Monat 1	Tag 1 bis Monat 3
TG P	-5,2 %	+7,5 %
TG P+R	-4,6 %	-4,1 %

Tabelle 18: Prozentuale Entwicklung des Mittelwertes des endsystolischen Durchmessers (ESD) in cm zwischen den Untersuchungszeitpunkten, ausgehend von Untersuchungstag 1

ESD	Tag 1 bis Monat 1	Tag 1 bis Monat 3
TG P	-15,7 %	-1,8 %
TG P+R	-9,1 %	-1,4 %

2.4.1.3. Verhältnis des Regurgitationsjets zum linken Atrium

Bei der Erstuntersuchung zeigten 23 Tiere ein Verhältnis der AJet/ALA von 1/3 bis 1/2 und 22 ein Verhältnis größer 1/2. Aufgeteilt auf die TG zeigten aus der TG P 13 Hunde ein Verhältnis zwischen 1/3 und 1/2, neun ein Verhältnis von größer 1/2. Innerhalb der TG P+R lag das Verhältnis bei 10 Hunden zwischen 1/3 und 1/2 und bei 13 Hunden bei größer als 1/2. Tabellen 19 und 20 zeigen die Entwicklung der AJet/ALA über die drei Untersuchungsmonate. Es konnte ein signifikanter Unterschied zwischen der Erstuntersuchung sowie der Einmonats-Untersuchung und der Dreimonats-Untersuchung in der TG P+R festgestellt werden (jeweils $p < 0,05$). Sonst bestand weder zwischen den TG innerhalb eines Intervalls noch innerhalb der TG P zwischen den Intervallen ein signifikanter Unterschied (Tabelle 36 im Anhang).

Tabelle 19: Entwicklung der Regurgitationsjetfläche im Verhältnis zum linken Atrium über den Untersuchungszeitraum in der Therapiegruppe Pimobendan

TG P	Tag 1	Monat 1	Monat 3
< 1/3	0	0	0
1/3 – 1/2	13	9	5
> 1/2	9	10	10

Tabelle 20: Entwicklung der Regurgitationsjetfläche im Verhältnis zum linken Atrium über den Untersuchungszeitraum in der Therapiegruppe Pimobendan und Ramipril

TG P+R	Tag 1	Monat 1	Monat 3
< 1/3	0	1	0
1/3 – 1/2	10	7	1
> 1/2	13	13	14

2.4.2. Studien-Parameter

Nach der Messung der herkömmlichen Parameter schloss sich bei jeder Untersuchung die Aufnahme und spätere Messung der neueren Untersuchungsparameter an. Zu diesen zählen die SSSM, das mittels PISA erlangte MRV sowie die im interventrikulären Septum ermittelte TVI, Strain und SR.

2.4.2.1. Simpson-Scheibchensummationsmethode

Wie im Kapitel zur Referenzwerterstellung für die SSSM beschrieben, wurde die Messung in der rechtsparasternalen Längsachse sowie im linksapikalen Vierkammerblick durchgeführt. Dabei wurde mit Hilfe der Längenmessung des Ventrikels eine mögliche Unterschätzung in einer der beiden Einstellungen ausgeschlossen. Es wurde dementsprechend auch hier keine orthogonale Messung durchgeführt. Die entstandenen Volumina basieren auf der Annahme, dass der linke Ventrikel symmetrisch ist.

2.4.2.1.1. Enddiastolisches Volumen

Das EDV wurde für die statistische Untersuchung auf BSA normalisiert (EDV/BSA). Beim Abgleich der erhaltenen Messergebnisse mit den unter Punkt 1.51 erstellten Referenzwerte für das EDV/BSA (Tabelle 11) zeigte sich, dass bei vier der 45 Hunde zum Zeitpunkt der Erstvorstellung keine Volumenüberladung vorlag. Die Verteilung auf die beiden TG war nach der Randomisierung gleich

(2/2). Von diesen vier Hunden hatten immer noch zwei Hunde keine Volumenüberladung bei der Kontrolluntersuchung nach einem Monat. Diese befanden sich in der TG P+R. Zwei Hunde wiesen bei der ersten Kontrolluntersuchung, nachdem sie bei der Erstvorstellung eine geringgradige (ggr) Volumenüberladung hatten, ein normales Volumen auf, wobei einer aus der TG P und der andere aus der TG P+R stammte. Tabellen 21 und 22 zeigen die für die jeweilige GG erhaltenen MW und die SD des auf BSA normalisierten Volumens über den Untersuchungszeitraum, aufgeteilt auf die beiden TG. Da es sich um sehr wenige Hunde in der GG´3 handelt, entspricht der MW in der TG P+R dem Wert eines einzigen Hundes. Die drei MW liegen über dem für diese Gewichtsguppe ermittelten Referenzbereich. Abbildung 27 zeigt die Boxplots des EDV/BSA, unterteilt in die drei Gewichtsguppen. Die Untersuchungsintervalle sind farblich gekennzeichnet. Zwischen der GG kleiner zehn kg (GG´1) und der GG zehn bis 20 kg (GG´2) konnte kein signifikanter Unterschied festgestellt werden, auch nicht zwischen den Untersuchungsintervallen. GG´1 und GG´2 zeigten einen signifikanten Unterschied zur GG über 20 kg (GG´3). Innerhalb der GG´3 bestand zwischen den Intervallen kein signifikanter Unterschied. Abbildung 28 demonstriert die in der Abbildung 27 dargestellten Zusammenhänge, aufgeteilt auf die beiden TG unter Einschränkung auf die GG´1 und 2. Da sich in der GG´3 in der TG P+R nur ein Hund befand, wurde keine statistische Analyse in dieser GG´ zwischen den TG durchgeführt. Betrachtet man die Entwicklung bei den Hunden unter 20 kg (GG´1 und 2) nach der Unterteilung in die beiden TG, so wird deutlich, dass in der TG P+R in beiden GG´ eine Reduktion des Volumens stattfand. In der TG P ist diese Reduktion nur in der GG´2 feststellbar. Eine signifikante Veränderung über den Untersuchungszeitraum konnte nicht festgestellt werden (Tabelle 36 im Anhang).

Der Vergleich mit dem EDD der M-Mode-Messung erbrachte bei vier Hunden ein normales EDV/BSA und einen normalen EDD. Bei drei Hunden war der EDD innerhalb und das EDV/BSA außerhalb des Referenzbereichs. Eine Korrelation von $r^2 = 0,493$ konnte zwischen dem EDD und dem EDV ermittelt werden. Wendete man die allometrischen Referenzwerte aus Tabelle 34 im Anhang für das EDV an, so befanden sich 14 Hunde innerhalb des Referenzbereichs des EDV.

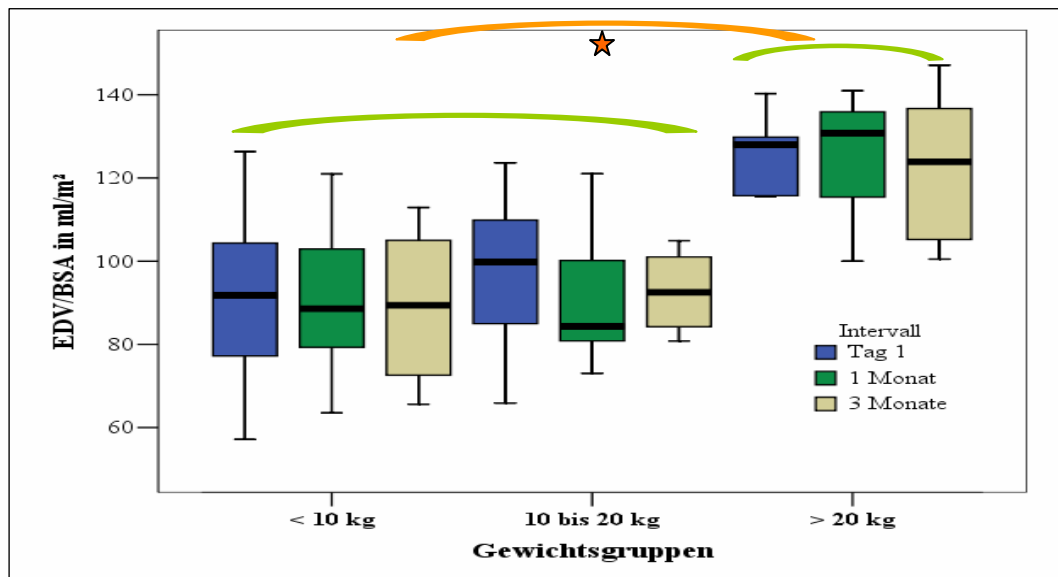


Abbildung 27: Boxplots zur Darstellung des auf BSA normalisierten enddiastolischen Volumens in ml/m² unterteilt in drei Gewichtsgruppen und in Untersuchungsintervall-Cluster (grüne Klammer: kein signifikanter Unterschied; orange Klammer ★: signifikanter Unterschied zwischen den mit grünen Klammer markierten Gruppen; Signifikanzniveau p = 0,05)

Prozentual konnte in beiden TG eine Reduktion des EDV/BSA über den Untersuchungszeitraum festgestellt werden. Zunächst reduzierte sich der MW des Volumens in der TG P um durchschnittlich -1,9 % in der TG P+R um -2,2 %. Ausgehend von Untersuchungstag eins konnte in der TG P eine durchschnittliche Reduktion des Volumens um -1,4 % in der TG P+R um -3,9 % ermittelt werden.

Tabelle 21: Mittelwerte (MW) und Standardabweichungen (SD) des auf BSA normalisierten enddiastolischen Volumens in ml/m², unterteilt in die Referenz-Gewichtsgruppen (GG¹) in der Therapiegruppe Pimobendan über den Untersuchungszeitraum

TG P	Tag 1 MW (± SD)	Monat 1 MW (± SD)	Monat 3 MW (± SD)
< 10 kg (GG ¹)	89,4 (± 20,9)	88,7 (± 17,2)	88,95 (± 19,0)
10 – 20 kg (GG ²)	90,6 (± 26,2)	91,4 (± 17,6)	89,4 (± 13,1)
> 20 kg (GG ³)	122,3 (± 7,7)	115,4 (± 21,1)	119,2 (± 21,2)

Tabelle 22: Mittelwerte (MW) und Standardabweichungen (SD) des auf BSA normalisierten enddiastolischen Volumens in ml/m², unterteilt in die Referenz-Gewichtsgruppen (GG¹) in der Therapiegruppe Pimobendan + Ramipril über den Untersuchungszeitraum; in GG³ entspricht der Wert einem absoluten Wert und nicht dem MW, da sich in dieser TG nur ein Hund befand

TG P+R	Tag 1 MW (± SD)	Monat 1 MW (± SD)	Monat 3 MW (± SD)
< 10 kg (GG ¹)	91,9 (± 13,9)	92,8 (± 17,3)	88,6 (± 18,6)
10 – 20 kg (GG ²)	100,3 (± 11,4)	92,6 (± 17,6)	94,6 (± 6,8)
> 20 kg (GG ³)	140,29	140,5	136,7

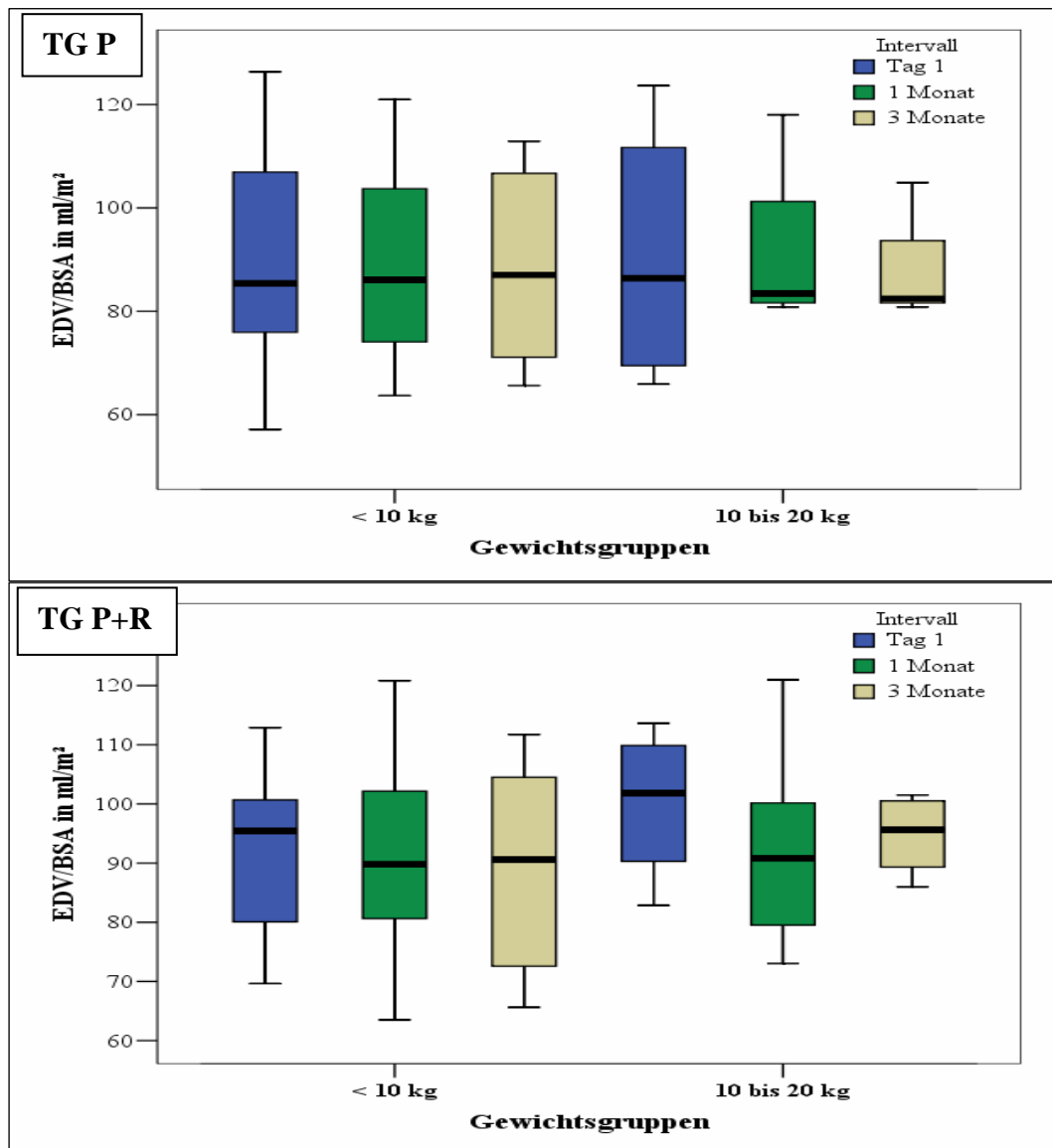


Abbildung 28: Boxplots des enddiastolischen Volumens normalisiert auf BSA in ml/m², unterteilt in drei Gewichtsgruppen. Oben therapiert mit Pimobendan, unten mit Pimobendan und Ramipril

2.4.2.1.2. Endsystolisches Volumen

Mit dem ESV wurde verfahren wie mit dem EDV. Tabellen 23 und 24 zeigen die MW des ESV/BSA in Abhängigkeit zu den drei Gewichtsgruppen, aufgeteilt auf die beiden TG über den Untersuchungszeitraum. Bei dem Vergleich mit den Referenzwerten (Tabelle 11) konnte festgestellt werden, dass 19 Hunde bei der Erstvorstellung über dem Referenzbereich lagen. Da das ESV ein Parameter für die systolische Funktion ist, kann bei diesen Hunden von einer systolischen Dysfunktion ausgegangen werden. Vier von den 19 Hunden befanden sich in der GG' über 20 kg. Abbildung 29 zeigt die Boxplots des ESV/BSA, unterteilt in die drei Gewichtsgruppen und dargestellt in Untersuchungsintervall-Cluster. Zwischen der GG'1 und GG'2 konnte kein signifikanter Unterschied festgestellt werden,

auch nicht zwischen den Untersuchungsintervallen. GG'1 und GG'2 zeigten einen signifikanten Unterschied zur GG'3. Bei GG'3 bestand zwischen den Intervallen kein signifikanter Unterschied (Tabelle 36 im Anhang). Bei der Aufteilung in die TG (Abbildung 30) ist zu erkennen, dass die Spannweite des Ausgangswerts der GG'1 in der TG P+R um einiges weiter ist und auch weiter bleibt im Verlauf der Kontrolluntersuchungen, als in der TG P. Dieser Unterschied erreichte allerdings keine Signifikanz. Unter Berücksichtigung der Tatsache, dass in TG P+R in der GG'3 nur ein Hund vertreten war, wurde mit dieser GG keine weitere statistische Untersuchung durchgeführt. Der Vergleich mit dem ESD zeigte, dass bei drei Hunden der ESD, aber nicht das ESV außerhalb des Referenzbereichs lagen.

Tabelle 23: Mittelwerte (MW) und Standardabweichungen (SD) des auf BSA normalisierten endsystolischen Volumens in ml/m², unterteilt in die Referenz-Gewichtsgruppen (GG') in der Therapiegruppe Pimobendan über den Untersuchungszeitraum

TG P	Tag 1 MW (± SD)	Monat 1 MW (± SD)	Monat 3 MW (± SD)
< 10 kg (GG'1)	28,1 (± 7,0)	26,1 (± 6,8)	29,7 (± 8,7)
10 – 20 kg (GG'2)	31,4 (± 13,2)	31,9 (± 13,1)	30,8 (± 18,3)
> 20 kg (GG'3)	54,5 (± 8,5)	51,2 (± 7,8)	50,7 (± 7,7)

Tabelle 24: Mittelwerte (MW) und Standardabweichungen (SD) des auf BSA normalisierten endsystolischen Volumens in ml/m², unterteilt in die Referenz-Gewichtsgruppen (GG') in der Therapiegruppe Pimobendan + Ramipril über den Untersuchungszeitraum

TG P+R	Tag 1 MW (± SD)	Monat 1 MW (± SD)	Monat 3 MW (± SD)
< 10 kg (GG'1)	30,2 (± 12,4)	29,8 (± 10,1)	33,2 (± 15,1)
10 – 20 kg (GG'2)	34,4 (± 7,6)	33,7 (± 9,0)	35,2 (± 12,4)
> 20 kg (GG'3)	67,9	55,5	57,7

Von den 19 Hunden, bei welchen das ESV/BSA erhöht war, befand sich nur bei sechs ebenfalls der ESD außerhalb des Referenzbereichs. Hiervon waren vier in der Gewichtsgruppe über 20 kg. Die Korrelation zwischen ESD und ESV lag bei $r^2 = 0,55$. Auch beim ESV/BSA konnte zunächst eine prozentuale Reduktion des MW innerhalb eines Monats nachgewiesen werden (TG P -10,7 %, TG P+R -5,01 %). Bis zur Kontrolluntersuchung nach drei Monaten nahm der MW des ESV/BSA in beiden TG, ausgehend von der Erstuntersuchung prozentual zu (TG P +5,1 %, TG P+R +4,8 %).

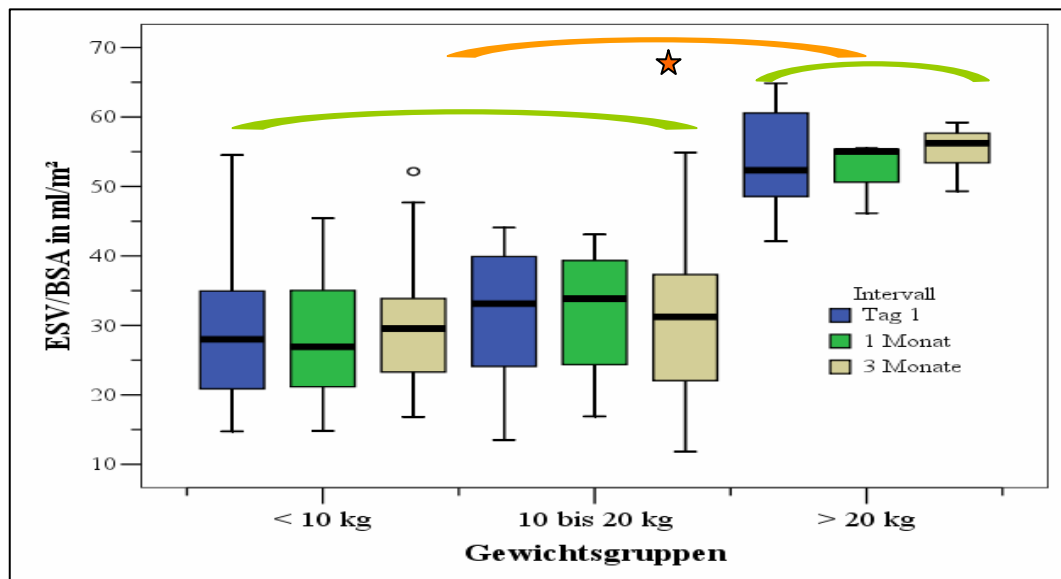


Abbildung 29: Boxplots zur Darstellung des auf BSA normalisierten endsystolischen Volumens in ml/m², unterteilt in drei Gewichtsgruppen und in Untersuchungsintervall-Cluster (grüne Klammer: kein signifikanter Unterschied; orange Klammer ★: signifikanter Unterschied zwischen den grün markierten Gruppen; Signifikanzniveau $p = 0,05$)

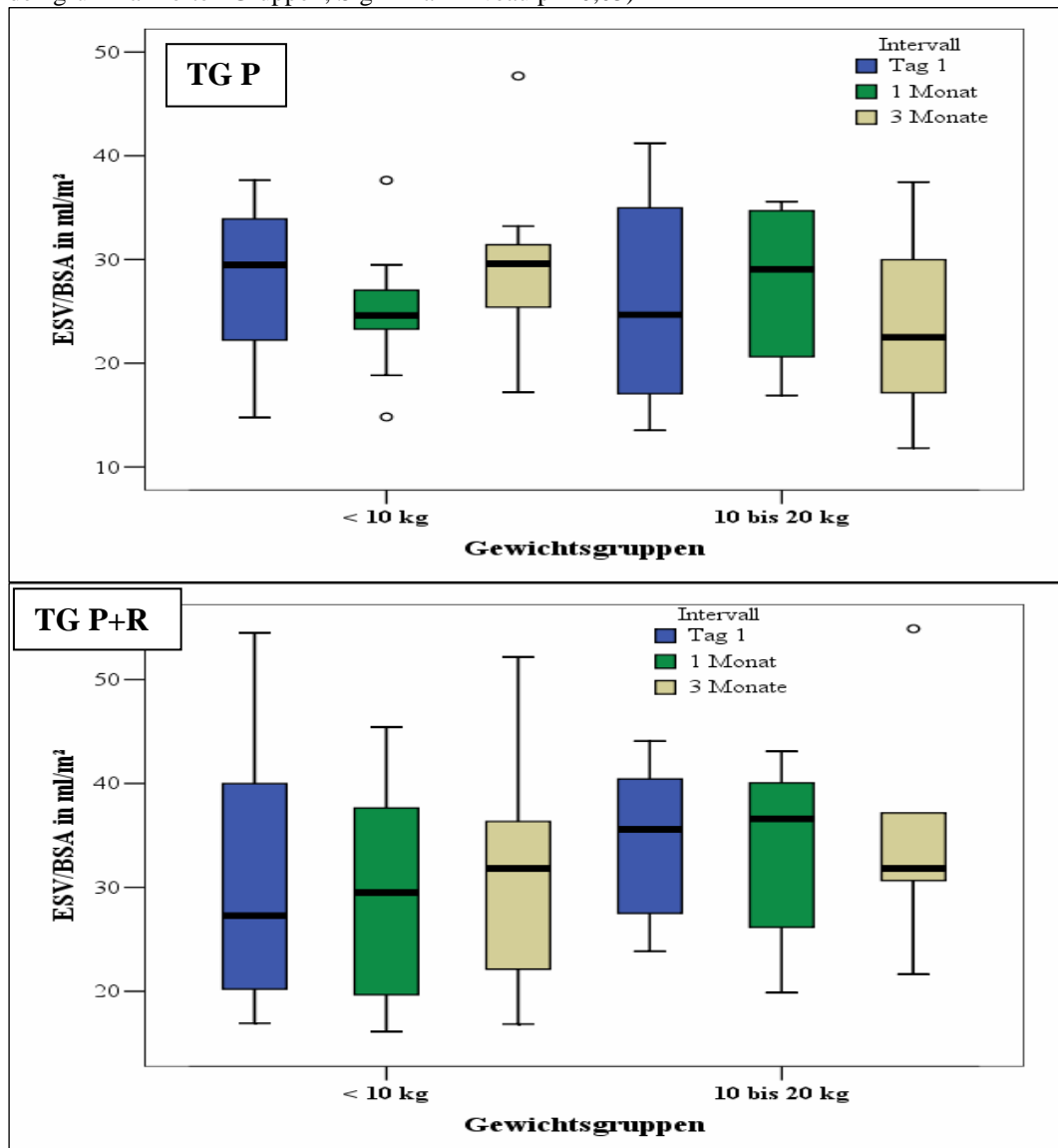


Abbildung 30: Boxplots des endsystolischen Volumens, normalisiert auf BSA in ml/m², unterteilt in drei Gewichtsgruppen. Oben therapiert mit Pimobendan, unten mit Pimobendan und Ramipril

2.4.2.1.3. Ejektions-Fraktion

Bei der Untersuchung der ganzen Studienpopulation konnte ein MW von 66,2 % ($\pm 7,9$) und ein Median von 66,7 % festgestellt werden (Range 42 bis 80 %). Es bestand eine Korrelation von $r^2 = 0,344$ zwischen dem ESV/BSA und der EF (Abbildung 31), mit einer relativen Zunahme der EF bei Reduktion des ESV/BSA. Abbildung 32 zeigt die Entwicklung der EF in Bezug auf die beiden TG über die drei Untersuchungsmonate. Ein signifikanter Unterschied konnte nicht festgestellt werden (Tabelle 36 im Anhang).

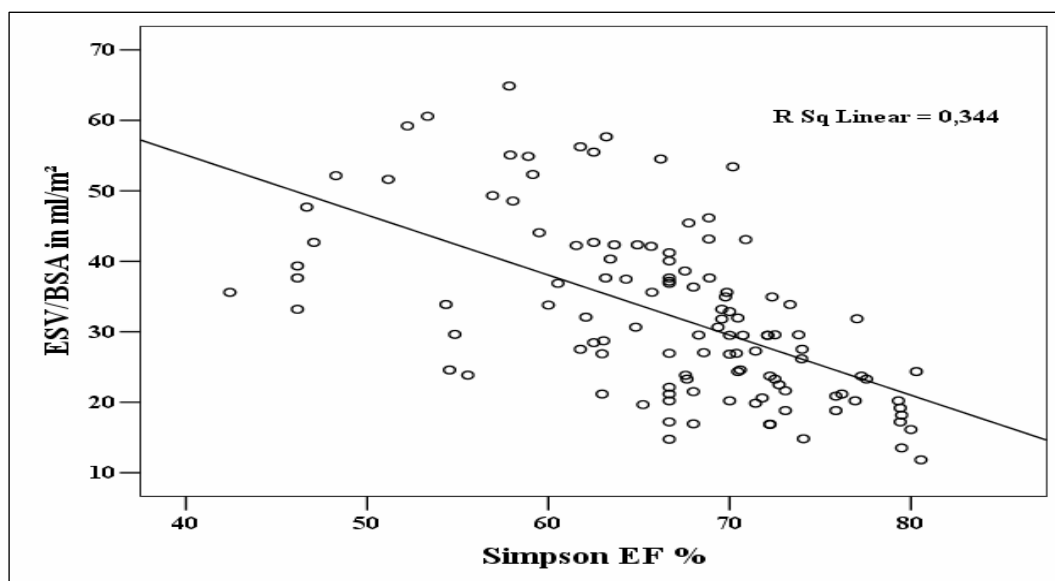


Abbildung 31: Scatterplot des endsystolischen Volumens/BSA in ml/m² und der Ejektionsfraktion in %

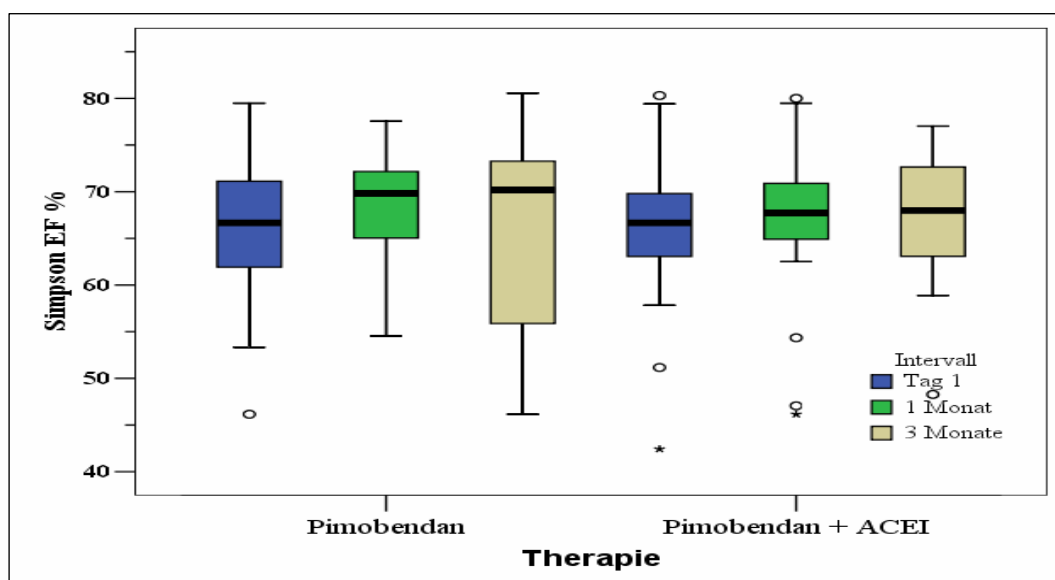


Abbildung 32: Boxplots der Ejektions Fraktion in %, aufgeteilt auf die beiden Therapiegruppen und in Untersuchungsintervall-Cluster

Prozentual konnte in beiden TG eine Zunahme des MW der EF bis zum Untersuchungsmonat eins nachgewiesen werden (TG P +2,9 %, TG P+R +0,4 %).

In der TG P nahm der MW der EF, ausgehend von der Erstuntersuchung prozentual ab (-1,13 %). In der TG P+R konnte eine weitere prozentuale Zunahme des MW der EF bis zum Untersuchungsmonat drei festgestellt werden (+1,5 %).

2.4.2.2. Mitralklappenregurgitationsvolumen

Das Hauptaugenmerk bei der Messung von PISA lag auf dem MRV. Wie in einer früheren Arbeit veröffentlicht, hat sich die Normalisierung des MRV auf BSA als nützlich für die Anwendung eines globalen Cut-off-Werts zur Unterscheidung zwischen den Schweregraden der MKE gezeigt (MRV/BSA). Der Cut-off-Wert zur Feststellung einer mittelgradigen MKE lag hier bei 20 ml MRV/BSA. Ab 30 ml/BSA liegt ein hochgradiges Regurgitationsvolumen vor (GERLACH et al., 2009). Bei der Untersuchung der Studienpopulation in dieser Arbeit ergab sich ein MW von 32,7 (SD \pm 8,2) und ein Median von 29,8 ml MRV/BSA (Range 20,9 – 67,2 ml). Dies spiegelt den erwarteten hochgradigen Schweregrad der MKE wieder. Allerdings befanden sich einige Hunde innerhalb eines mittlgradigen Schweregrades, laut der angesprochenen Referenzwerte. Tabelle 25 zeigt die MW und SD über den Untersuchungszeitraum, aufgeteilt in die TG.

Tabelle 25: Mittelwerte (MW) und Standardabweichungen (SD) des Mitralklappenregurgitationsvolumens/BSA in ml/m² über den Untersuchungszeitraum, aufgeteilt auf die beiden Therapiegruppen (TG)

MRV/BSA	Tag 1 MW (\pm SD)	Monat 1 MW (\pm SD)	Monat 3 MW (\pm SD)
TG P	24,8 (\pm 10,5)	29,5 (\pm 11,8)	27,1 (\pm 7,7)
TG P+R	30,2 (\pm 10,9)	29,6 (\pm 14,4)	32,7 (\pm 6,4)

Bei der Untersuchung innerhalb der drei Untersuchungsmonate konnte keine signifikante Veränderung des MRV festgestellt werden (Abbildung 33). Auch konnte zu keinem Zeitpunkt ein signifikanter Unterschied zwischen den Therapiegruppen nachgewiesen werden (Tabelle 36 im Anhang). Prozentual nahm der MW des MRV/BSA in der TG P zunächst um 18,8 % zu. Dieser Zunahme folgte zwar eine relative Abnahme, die aber ausgehend von der Erstuntersuchung eine Zunahme von 8,9 % darstellte. In der TG P+R erfolgte eine prozentuale Abnahme des MW des MRV/BSA um 2,4. Ausgehend von der Erstuntersuchung erfolgte jedoch bis zum Untersuchungsmonat drei eine Zunahme von 8,5 %. In der TG P+R lag bei jeder Untersuchung der MW über dem der TG P.

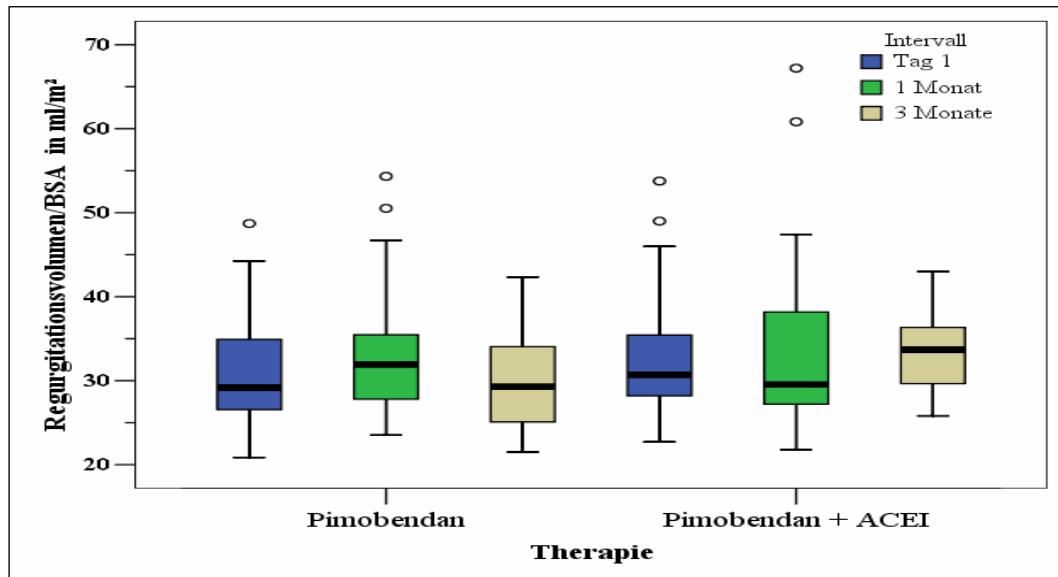


Abbildung 33: Boxplots des Regurgitationsvolumen/BSA in ml/m² in Bezug zu den beiden Therapiegruppen und in Untersuchungsintervall-Cluster

2.4.2.3. Gewebegeschwindigkeit

Die TVI wurde im interventrikulären Septum im basalen, mittleren und apikalen Segment gemessen. Es wurden die S-Welle als positiver systolischer und die E- und A-Welle als früh- und spätdiastolischer negativer Peak gemessen. Die MW mit der einfachen SD für die Wellen in den einzelnen Segmenten über den Untersuchungszeitraum sind in Tabellen 26 und 27 dargestellt. Bei der ersten Untersuchung konnte bei 23 von den 45 Hunden im basalen Segment ein physiologisches E-A-Verhältnis festgestellt werden ($E > A$). Im mittleren Segment war dies bei 18 und im apikalen Segment bei 28 der 45 Hunde der Fall. Die übrigen Hunde zeigten ein Muster, welches einer verminderten Relaxation entspricht ($E < A$). Die MW und die SD der E-A-Wellen-Verhältnisse sind, aufgeteilt auf die beiden TG in den Tabellen 37 und 38 im Anhang dargestellt. Zwischen den Segmenten bestand jeweils für die S-, E- und A-Welle ein signifikanter Unterschied ($p < 0,05$). Bei der Erstuntersuchung konnte nur zwischen der basalen und mittleren S- und E-Welle kein signifikanter Unterschied festgestellt werden ($p = 0,134$, $p = 0,173$). Eine Reduktion der Wellen-Peaks war von basal nach apikal zu beobachten. Abbildungen 34 bis 36 zeigen die Entwicklung der Wellen im basalen, mittleren und apikalen Segment, aufgeteilt auf die beiden TG.

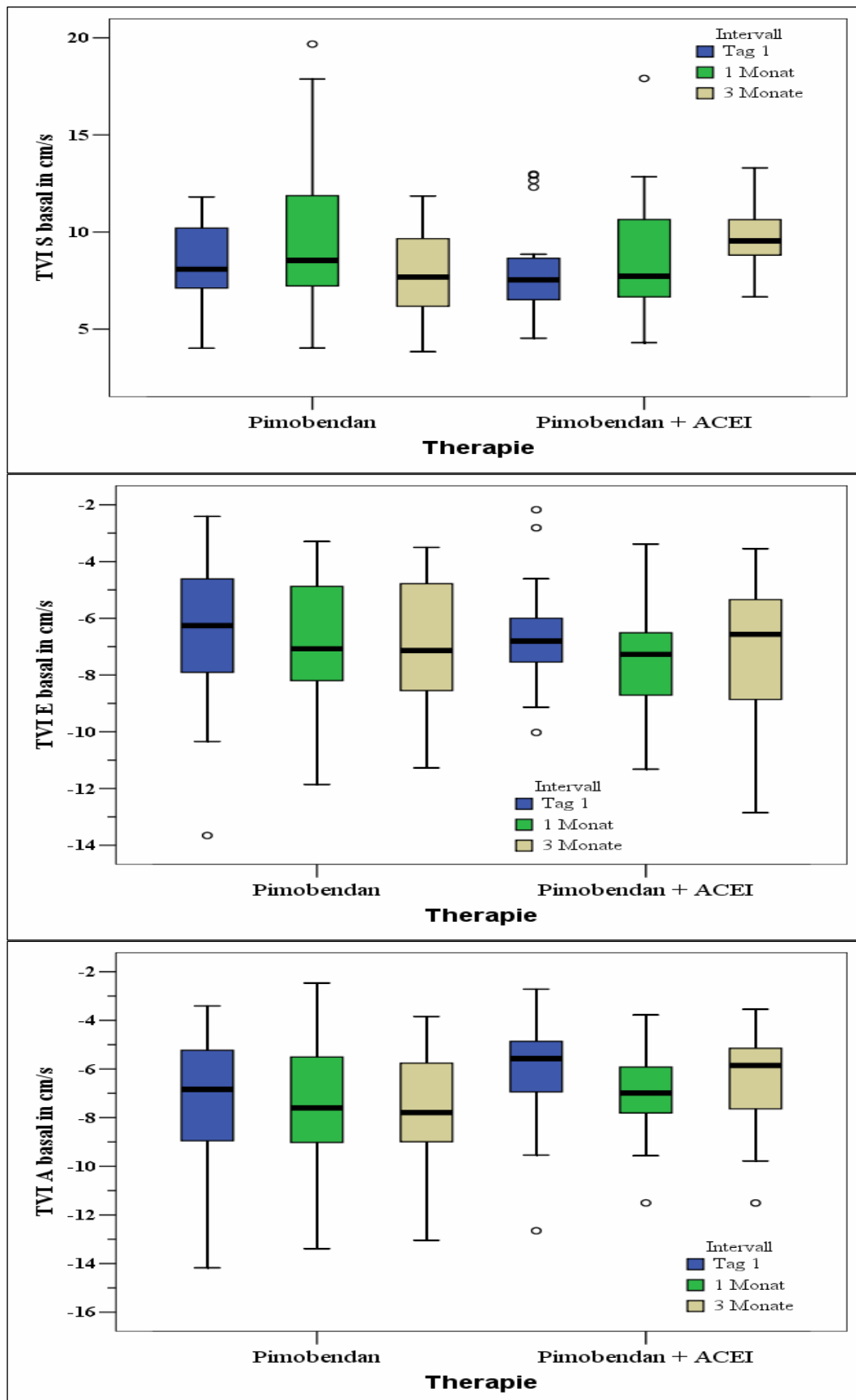


Abbildung 34: Boxplots zur Darstellung der Entwicklung der Gewebegeschwindigkeit (TVI) im basalen Segment des Septums: oben: S-Welle, Mitte: E-Welle, unten: A-Welle in cm/s

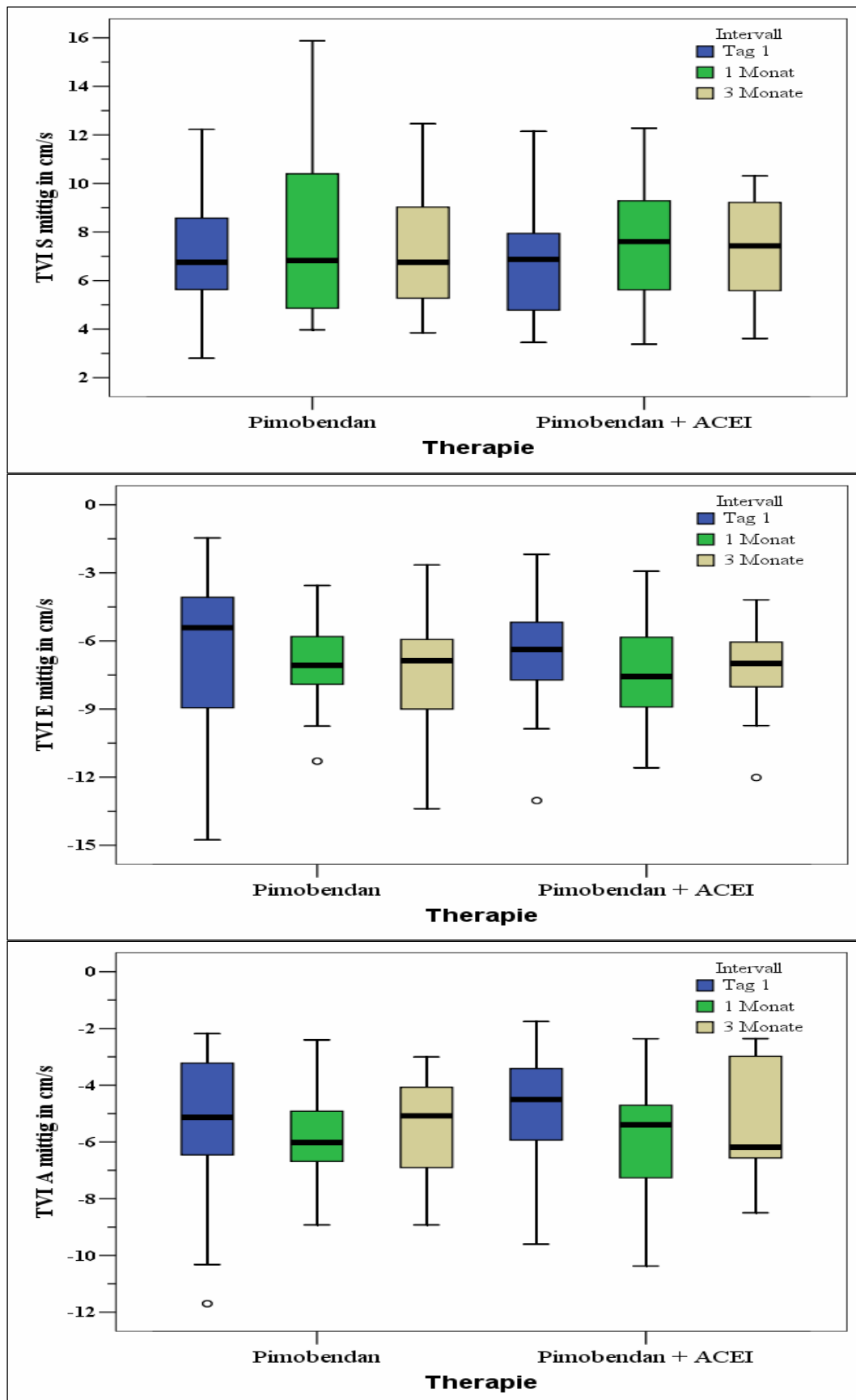


Abbildung 35: Boxplots zur Darstellung der Entwicklung der Gewebegeschwindigkeit (TVI) im mittleren Segment des Septums: oben: S-Welle, Mitte: E-Welle, unten: A-Welle in cm/s

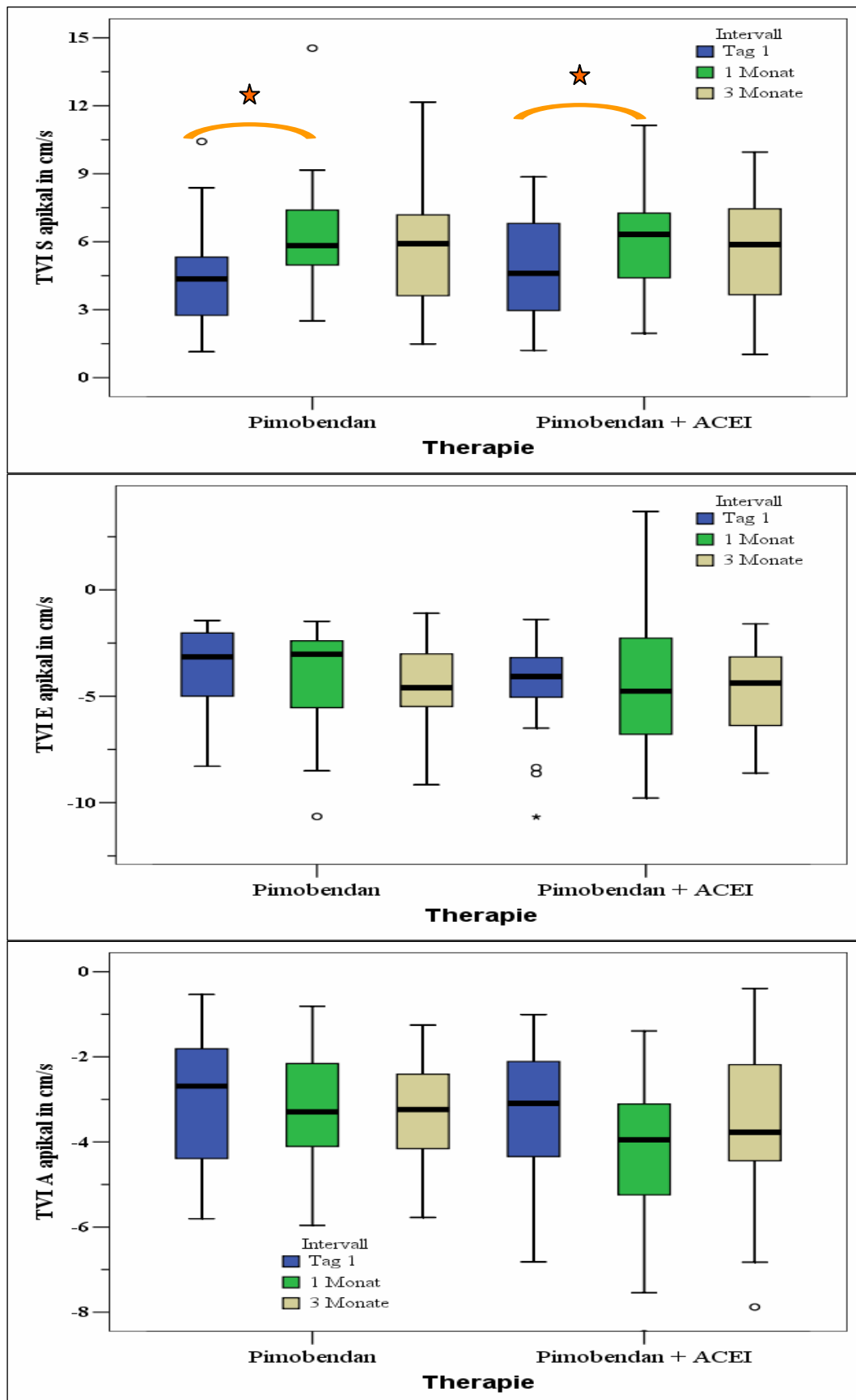


Abbildung 36: Boxplots zur Darstellung der Entwicklung der Gewebegeschwindigkeit (TVI) im apikalen Segment des Septums: oben: S-Welle, Mitte: E-Welle, unten: A-Welle in cm/s (orange Klammer: signifikanter Unterschied, ★)

Die Darstellung zeigt den gesamten Untersuchungszeitraum. Die Ergebnisse der Untersuchung auf signifikante Unterschiede mittels T-Test sind im Anhang in der Tabelle 36 zu finden. Prozentual konnte eine Zunahme der S-Welle in allen drei Segmenten beobachtet werden. Diese Zunahme war zu Untersuchungszeitpunkt zwei im mittleren sowie apikalen Segment in beiden TG höher als zu Untersuchungszeitpunkt drei. Dies bedeutet, dass an Untersuchungsmonat eins eine höhere systolische Funktion als an Monat drei vorlag.

Tabelle 26: Mittelwerte (MW) und Standardabweichungen (SD) der S-, E- und A-Welle der Gewebegeschwindigkeit (TVI) im basalen, mittleren und apikalen Segment in cm/s in der Therapiegruppe Pimobendan bei den drei Untersuchungen

TG P	Tag 1 MW (± SD)	Monat 1 MW (± SD)	Monat 3 MW (± SD)
TVI S basal	8,3 (± 2,2)	9,9 (± 4,3)	7,9 (± 2,3)
TVI E basal	-6,9 (± 2,6)	-7,0 (± 2,6)	-6,9 (± 2,6)
TVI A basal	-7,3 (± 2,7)	-7,4 (± 2,9)	-7,7 (± 2,7)
TVI S mittig	6,9 (± 2,6)	7,1 (± 2,5)	7,9 (± 3,2)
TVI E mittig	-6,4 (± 3,3)	-6,9 (± 2,0)	-7,3 (± 2,7)
TVI A mittig	-5,4 (± 2,6)	-5,6 (± 1,6)	-5,5 (± 1,9)
TVI S apikal	5,5 (± 2,8)	6,2 (± 2,7)	4,5 (± 2,3)
TVI E apikal	-3,8 (± 2,2)	-4,2 (± 2,4)	-4,4 (± 2,1)
TVI A apikal	-3,0 (± 1,5)	-3,3 (± 1,4)	-3,7 (± 2,3)

Tabelle 27: Mittelwerte (MW) und Standardabweichungen (SD) der S-, E- und A-Welle der Gewebegeschwindigkeit (TVI) im basalen, mittleren und apikalen Segment in cm/s in der Therapiegruppe Pimobendan und Ramipril bei den drei Untersuchungen

TG P+R	Tag 1 MW (± SD)	Monat 1 MW (± SD)	Monat 3 MW (± SD)
TVI S basal	7,9 (± 2,4)	8,8 (± 3,2)	9,5 (± 1,7)
TVI E basal	-6,6 (± 1,8)	-7,4 (± 2,0)	-7,5 (± 2,9)
TVI A basal	-6,0 (± 2,1)	-6,9 (± 1,9)	-6,6 (± 2,1)
TVI S mittig	6,8 (± 2,4)	7,3 (± 2,2)	7,7 (± 2,5)
TVI E mittig	-6,4 (± 2,4)	-7,3 (± 2,4)	-7,2 (± 1,9)
TVI A mittig	-4,7 (± 2,0)	-5,9 (± 2,0)	-5,1 (± 2,1)
TVI S apikal	5,6 (± 2,4)	6,0 (± 2,2)	4,9 (± 2,2)
TVI E apikal	-4,5 (± 2,3)	-4,6 (± 3,3)	-4,8 (± 2,2)
TVI A apikal	-3,2 (± 1,4)	-4,2 (± 1,9)	-3,6 (± 1,9)

Im basalen Segment kam es in TG P zunächst zu einer Zunahme der S-Welle, gefolgt von einer prozentualen Abnahme, ausgehend von der Erstuntersuchung. In der TG P+R steigerte sich die prozentuale Zunahme bis zum Untersuchungsmonat drei. Die E-Wellen und A-Wellen in den drei Segmenten erfuhren eine prozentuale Zunahme (Zunahme der Negativität) in beiden TG, was eine Verbesserung der diastolischen Funktion entspricht. Tabellen 39 und 40 im Anhang zeigen die prozentuale Veränderung der MW der Wellen in den beiden TG.

Es wurden die Korrelationen zwischen der Peak S in den drei Segmenten mit dem ESD aus dem M-Mode, der EF und dem ESV/BSA aus der SSSM untersucht. Es konnte keine Korrelation ermittelt werden (Range $r^2 = 0,0013$ bis $0,028$). Zwischen den Peak S der einzelnen Segmente bestand eine gute Korrelation (zwischen TVI basal und mittig $r^2 = 0,542$; zwischen TVI basal und apikal $r^2 = 0,346$). Bei der Untersuchung der Entwicklung der Wellen in den einzelnen Segmenten konnte nur eine signifikante Veränderung im apikalen Segment bei der S-Welle zwischen Untersuchungstag eins und Monat eins festgestellt werden. Der signifikante Unterschied bestand auch, wenn eine Aufteilung auf die beiden TG vorgenommen wurde.

2.4.2.4. Strain

Die Strain wurde im interventrikulären Septum im basalen, mittleren und apikalen Segment gemessen. Bei 60 % (apikales Segment) bis 80 % (basales Segment) der Hunde lag eine postsystolische Verkürzung vor. Die mittlere Zeit bis zum Erreichen des postsystolischen Peak lag zwischen 0,17 Sekunden (mittleres Segment) und 0,21 Sekunden (basales Segment). Für die weitere statistische Untersuchung wurde der maximale Peak genutzt, unabhängig, ob er innerhalb der Systole oder postsystolisch auftrat. Tabellen 28 und 29 zeigen die Entwicklung der MW und SD über den Untersuchungszeitraum, aufgeteilt in die beiden TG. Abbildung 37 zeigt die Entwicklung der Strain in den drei Segmenten in Form von Boxplots über den dreimonatigen Untersuchungszeitraum.

Mit den anderen Parametern zur Beurteilung der systolischen Funktion, dem ESD, dem ESV und der EF aus der SSSM und der S-Welle der TVI und SR konnte nur eine mäßige oder keine Korrelation festgestellt werden ($r^2 = 0,244$ ESV und mittlere Strain; ansonsten $r^2 < 0,09$). Die beste Korrelation konnte zwischen der mittleren Strain und dem ESV/BSA ermittelt werden. Hier konnte mit Abnahme der Strain ein Anstieg des ESV festgestellt werden (Abbildung 38). Ein

signifikanter Unterschied konnte in der TG P an Untersuchungstag eins zwischen dem basalen sowie mittleren und dem apikalen Segmenten gefunden werden und im Untersuchungsmonat drei zwischen dem basalen und apikalen Segment. In TG P+R konnte nur im Untersuchungsmonat drei ein signifikanter Unterschied zwischen dem mittleren und dem apikalen Segment festgestellt werden.

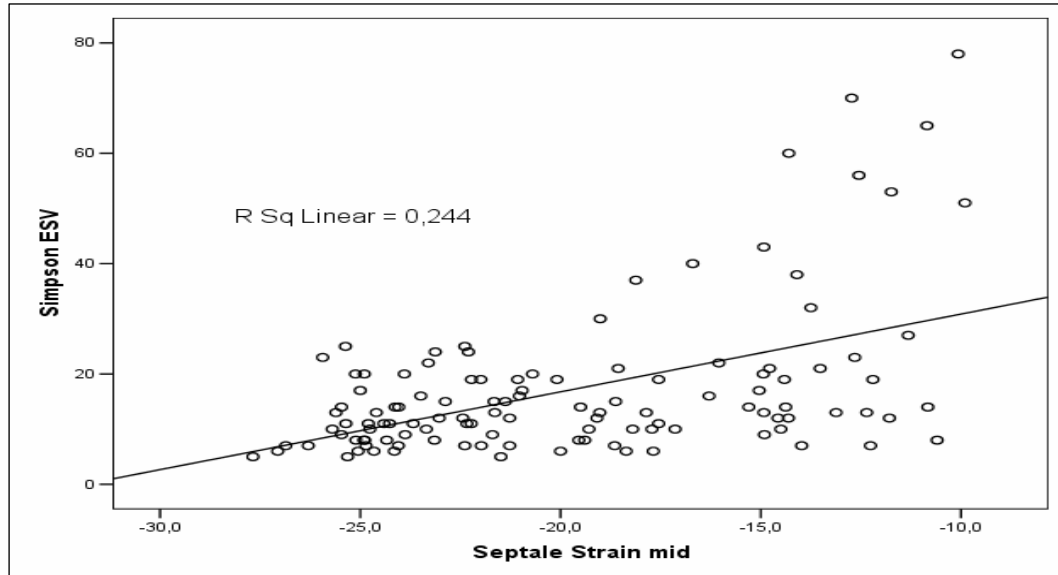


Abbildung 37: Scatterplot zur Darstellung der Korrelation des ESV in ml mit der mittleren Strain in %

Die Entwicklung der Strain erbrachte keine signifikanten Veränderungen über den Untersuchungszeitraum, innerhalb einer TG sowie zwischen den TG (Tabelle 36 im Anhang). Es wird deutlich, dass die Streuung im basalen und apikalen Segment in beiden TG und im mittleren Segment in der TG P+R relativ groß ist. Die prozentuale Veränderung der negativen Strain in beiden TG ist in Tabelle 40 im Anhang dargestellt.

Tabelle 28: Mittelwerte (MW) und Standardabweichungen (SD) der Strain im basalen, mittleren und apikalen Segment in % in der Therapiegruppe Pimobendan bei den drei Untersuchungen

TG P	Tag 1 MW (± SD)	Monat 1 MW (± SD)	Monat 3 MW (± SD)
Strain basal	-19,2 (± 4,8)	-20,7 (± 4,1)	-19,6 (± 6,0)
Strain mittig	-19,8 (± 6,2)	-19,6 (± 4,2)	-15,8 (± 13,3)
Strain apikal	-15,5 (± 6,5)	-17,7 (± 6,1)	-15,6 (± 3,1)

Tabelle 29: Mittelwerte (MW) und Standardabweichung (SD) der Strain im basalen, mittleren und apikalen Segment in % in der Therapiegruppe Pimobendan und Ramipril bei den drei Untersuchungen

TG P+R	Tag 1 MW (\pm SD)	Monat 1 MW (\pm SD)	Monat 3 MW (\pm SD)
Strain basal	-18,8 (\pm 7,4)	-20,0 (\pm 7,1)	-20,5 (\pm 7,4)
Strain mittig	-20,8 (\pm 5,4)	-20,3 (\pm 5,6)	-21,1 (\pm 4,8)
Strain apikal	-18,0 (\pm 5,7)	-18,6 (\pm 6,2)	.18,0 (\pm 3,4)

Tabelle 30: Mittelwerte (MW) und Standardabweichungen (SD) der S-, E- und A-Wellen der Strain Rate (SR) im basalen, mittleren und apikalen Segment in 1/s in der Therapiegruppe Pimobendan bei den drei Untersuchungen

TG P	Tag 1 MW (\pm SD)	Monat 1 MW (\pm SD)	Monat 3 MW (\pm SD)
SR S basal	-2,5 (\pm 1,3)	-2,9 (\pm 1,4)	-2,4 (\pm 1,0)
SR E basal	2,6 (\pm 1,4)	3,0 (\pm 1,3)	2,9 (\pm 1,4)
SR A basal	3,1 (\pm 1,4)	3,1 (\pm 1,1)	3,3 (\pm 1,5)
SR S mittig	-2,7 (\pm 1,1)	-3,5 (\pm 1,4)	-2,9 (\pm 3,8)
SR E mittig	3,4 (\pm 1,5)	3,3 (\pm 1,4)	3,5 (\pm 1,6)
SR A mittig	3,2 (\pm 1,7)	3,1 (\pm 1,4)	2,7 (\pm 1,3)
SR S apikal	-2,9 (\pm 1,4)	-4,2 (\pm 1,9)	-2,9 (\pm 1,1)
SR E apikal	2,6 (\pm 1,9)	3,3 (\pm 1,4)	3,2 (\pm 1,0)
SR A apikal	2,4 (\pm 0,9)	2,7 (\pm 1,5)	2,4 (\pm 1,1)

Tabelle 31: Mittelwerte (MW) und Standardabweichungen (SD) der S-, E- und A-Wellen der Strain Rate (SR) im basalen, mittleren und apikalen Segment in 1/s in der Therapiegruppe Pimobendan und Ramipril bei den drei Untersuchungen

TG P+R	Tag 1 MW (\pm SD)	Monat 1 MW (\pm SD)	Monat 3 MW (\pm SD)
SR S basal	-3,4 (\pm 1,9)	-3,5 (\pm 1,7)	-3,2 (\pm 1,3)
SR E basal	2,5 (\pm 1,6)	3,2 (\pm 1,7)	2,9 (\pm 1,8)
SR A basal	2,4 (\pm 1,2)	2,9 (\pm 1,7)	2,7 (\pm 1,7)
SR S mittig	-2,9 (\pm 1,1)	-4,1 (\pm 1,7)	-3,8 (\pm 2,0)
SR E mittig	3,4 (\pm 1,3)	3,9 (\pm 1,8)	4,2 (\pm 2,3)
SR A mittig	2,6 (\pm 1,3)	2,8 (\pm 1,2)	2,2 (\pm 1,4)
SR S apikal	-3,4 (\pm 1,8)	-2,9 (\pm 1,6)	3,3 (\pm 1,5)
SR E apikal	3,6 (\pm 1,7)	3,2 (\pm 1,8)	2,6 (\pm 1,2)
SR A apikal	2,8 (\pm 1,7)	2,5 (\pm 1,9)	2,3 (\pm 1,6)

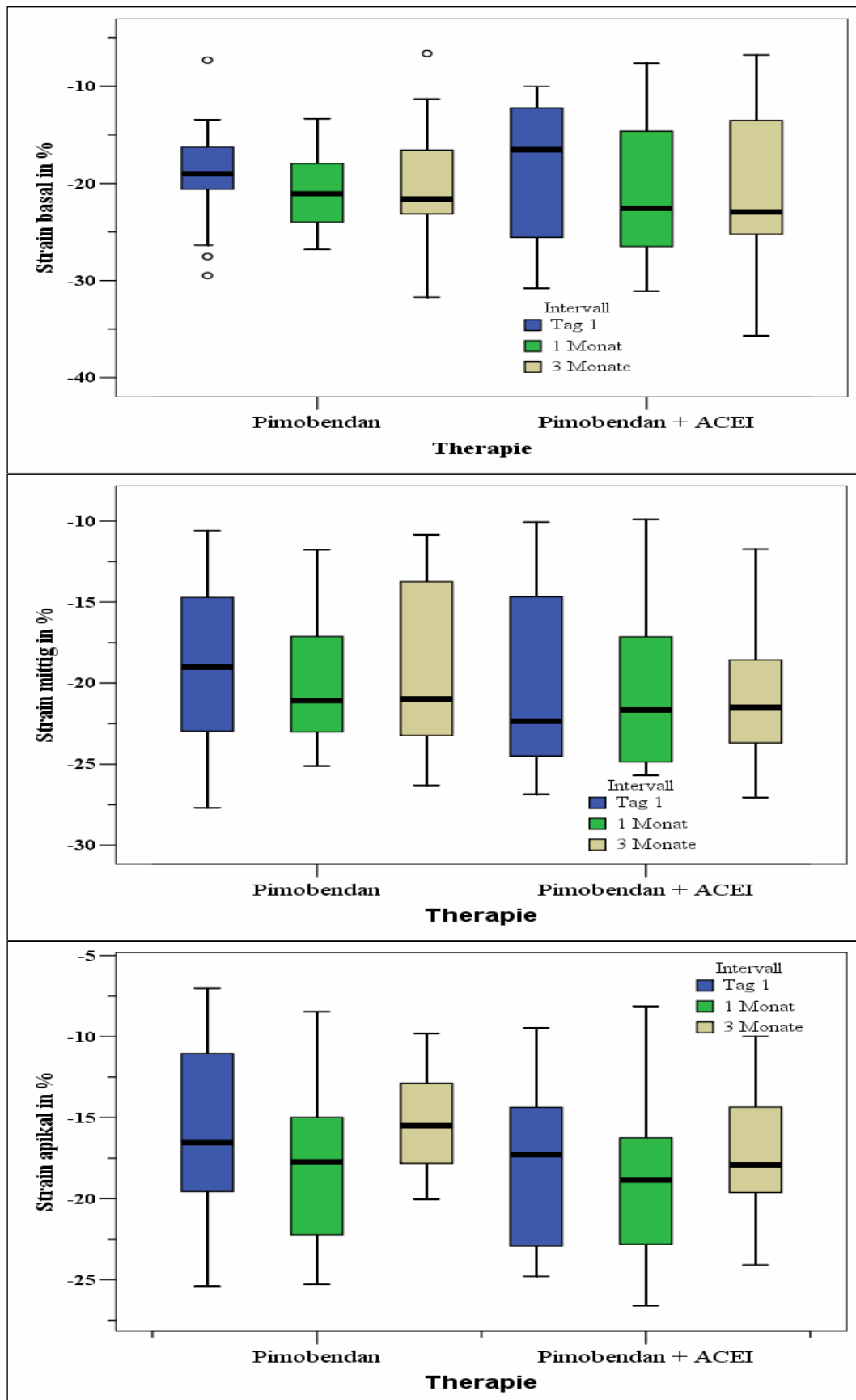


Abbildung 38: Boxplots zur Entwicklung der basalen (oben), mittleren (Mitte) und apikalen (unten) Strain in % über die drei Untersuchungsintervalle, aufgeteilt auf die beiden Therapiegruppen

2.4.2.5. Strain Rate

Der Kurvenverlauf der SR stellte sich genau gegensätzlich zum Kurvenverlauf der TVI dar. Tabelle 30 und 31 zeigen die MW und die einfache SD über den Untersuchungszeitraum, aufgeteilt in die beiden TG. KILLICH (2005) konnte bei der Messung der SR mittels der Q-Analyse bei der SR keinen signifikanten Unterschied zwischen den Segmenten feststellen (KILLICH, 2005). Auch in der vorliegenden Arbeit bestand lediglich in der TG P+R ein signifikanter Unterschied zwischen der SR E basal und SR E mittig sowie SR E apikal bei der Erstuntersuchung. Bei der Betrachtung der Wellen ohne Aufteilung auf die drei Segmente konnte nur in der TG P bei der S-Welle zunächst eine signifikante Abnahme (Zunahme der Negativität) gefolgt von einer signifikanten Zunahme (Abnahme der Negativität) ermittelt werden. Die graphische Darstellung erfolgte in den Abbildungen 39 und 40. Die p-Werte der Tests sind im Anhang in Tabelle 36 gelistet.

Die prozentualen Veränderungen der MW der einzelnen Wellen sind in den Tabellen 42 und 43 im Anhang dargestellt. Auch die Korrelationen der systolischen SR in den drei Segmenten mit dem ESD aus dem M-Mode, der EF und dem ESV aus der SSSM wurden untersucht. Hier konnten keine Korrelationen festgestellt werden (Range $r^2 = 0,002$ bis $0,032$).

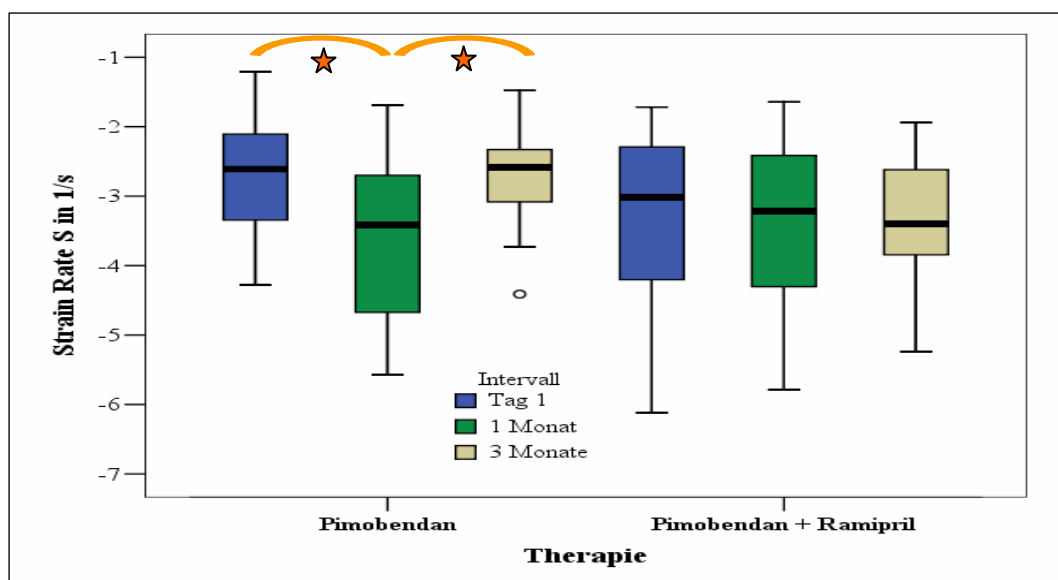


Abbildung 39: Boxplots zur Darstellung der Entwicklung der S-Welle der Strain Rate, unterteilt in die beiden Therapiegruppen (orange Klammer: signifikanter Unterschied★)

2.5. Individuelle Entwicklung

Nachdem bei der allgemeinen Entwicklung in nur sehr wenigen Fällen ein signifikanter Trend zu einer Verschlechterung oder Verbesserung der Parameter

erkennbar war, wurde die individuelle Entwicklung untersucht. Hierzu wurde jeweils individuell für jeden Parameter die Entwicklung zwischen den einzelnen Untersuchungsintervallen und zwischen Tag eins und Monat drei berechnet. Hierbei zeigte sich, dass eine Stagnation der Parameter dadurch zu Stande kam, dass einige der Probanden eine Zunahme, die anderen eine Abnahme des Parameters erfuhren. Dies führte bei der statistischen Untersuchung zu einem Ausbleiben von signifikanten Unterschieden. Abbildungen 41 bis 46 zeigen die Veränderungen der Parameter zwischen Tag eins und Monat drei, aufgeteilt auf die beiden TG. Eine Abweichung ins Negative demonstriert eine Zunahme, eine Abweichung ins Positive eine Abnahme des Parameters.

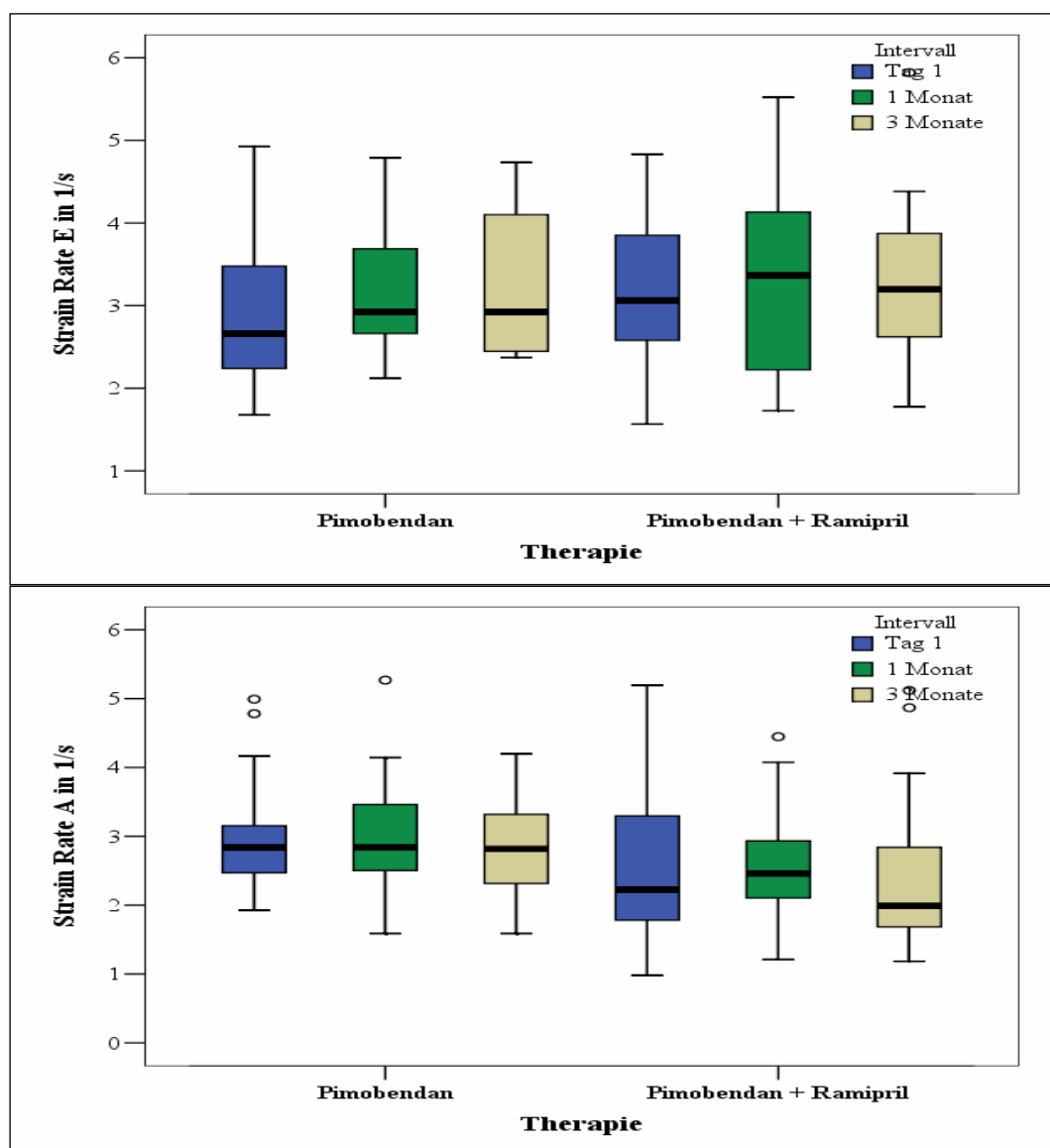


Abbildung 40: Boxplots zur Darstellung der Entwicklung der E-Welle (oben) und der A-Welle (unten) der Strain Rate, unterteilt in die beiden Therapiegruppen

Handelt es sich um einen negativen Parameter, wie die E- und A-Wellen der TVI, die Strain und die S-Wellen der SR, so bedeutet eine Abweichung ins Positive eine Zunahme der Negativität, eine Abweichung ins Negative eine Abnahme der Negativität des Parameters. Wenn man den Median und das 75%-Konfidenzintervall (75 % CI) betrachtet, ist in der TG P+R eine relative Abnahme des EDD, EDV und des LA/Ao, in der TG P eine Abnahme des ESD und ESV zu erkennen. Eine relative Zunahme ist bei LA/Ao in der TG P und dem RV bei beiden TG zu verzeichnen. Bei den S-Wellen der TVI konnte beim basalen, mittleren sowie apikalen Segment in der TG P+R eine Zunahme der systolischen Funktion beobachtet werden (Verschiebung in den negativen Bereich des Medians und des 75 % CI). Bei der Strain wurde eine geringe Zunahme im basalen und apikalen sowie bei der SR im mittleren Segment in beiden TG festgestellt. Im mittleren Segment der Strain bestand eine geringe Abnahme in der TG P und eine geringe Zunahme in der TG P+R. Bei den diastolischen Parametern konnte eine Zunahme in folgenden Segmenten abgeleitet werden: TVI A basal und mittig (TG P), SR A mittig (TG P+R), SR E apikal (TG P+R) und SR A apikal (beide TG). Keine der Veränderungen erreichten jedoch eine Signifikanz.

Um eine mögliche Ursache für die Zu- oder die Abnahme des jeweiligen Parameters zu ermitteln, wurde mittels Boxplots untersucht, ob das Geschlecht, das Gewicht, das Alter, die Herzfrequenz, die Basistherapie, die Furosemiddosis oder jeweils die anderen echokardiographischen Parameter als mögliche Einflussgröße in Frage kämen. Hierzu wurde auf Zu- oder Abnahme des Parameters kodiert. Als Beispiel ist in Abbildung 46 der Einfluss des Körpergewichts auf eine mögliche Zu- oder Abnahme des ESD, aufgeteilt auf die beiden TG dargestellt. Es ist zu erkennen, dass sich der Median in beiden Gruppen (Zu- und Abnahme) in etwa auf einer Höhe befindet. Der Trend, dass bei einem höheren Körpergewicht bei der Erstuntersuchung eine Zunahme des ESD in der TG P über den Untersuchungszeitraum statt fand, wurde sichtbar. Dieser erreichte aber keine Signifikanz.

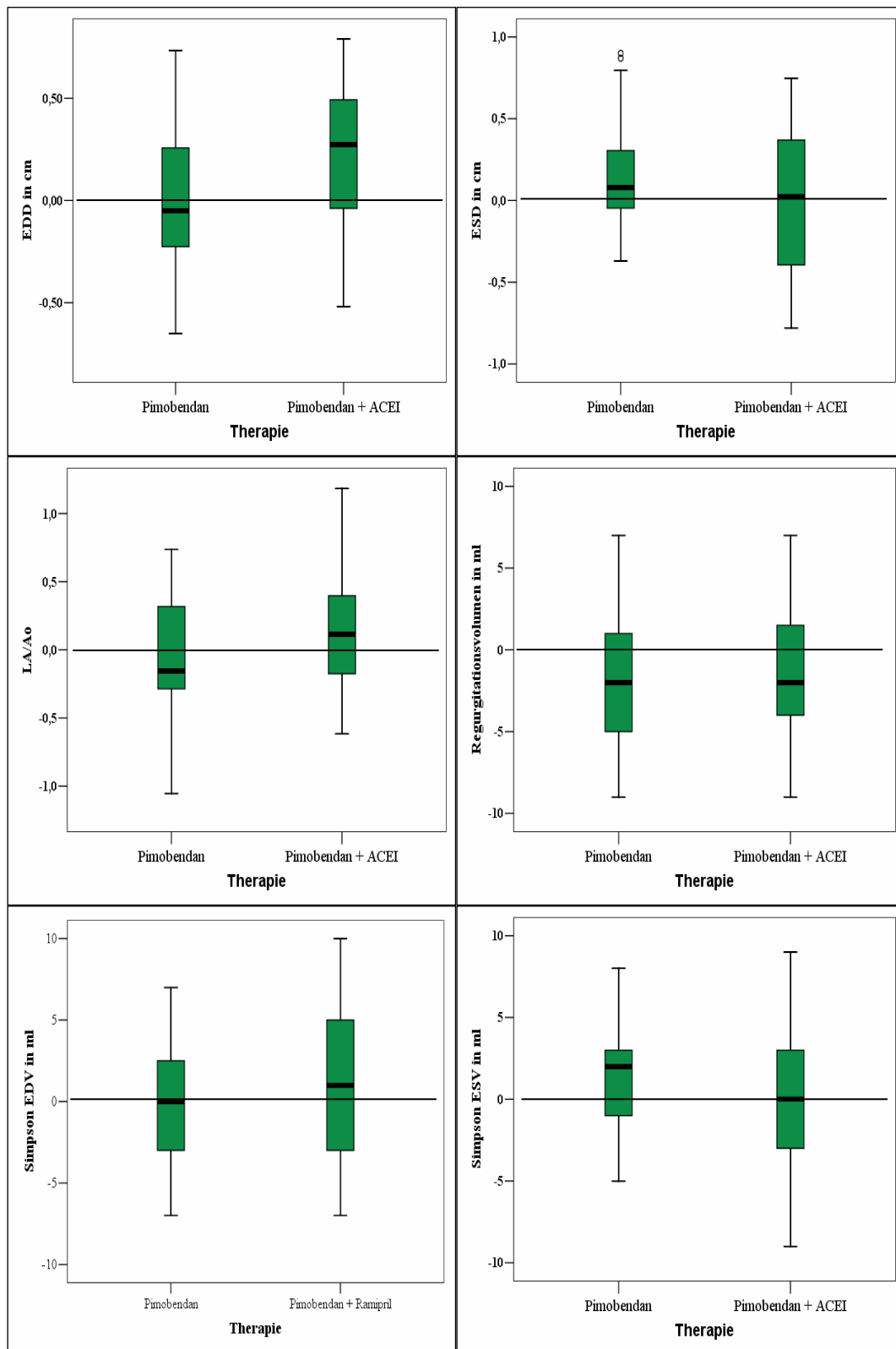


Abbildung 41: Individuelle Veränderungen des enddiastolischen (oben links) und endsystolischen (oben rechts) Durchmessers in cm, LA/Ao (Mitte links), des Regurgitationsvolumens in ml (Mitte rechts) und des enddiastolischen (unten links) und endsystolischen (unten rechts) Volumens in ml zwischen Tag eins und Monat drei. Unterteilung in die zwei Therapiegruppen (TG P: Pimobendan; TG P+R: Pimobendan + Ramipril; schwarze Linie: Nulllinie → positiver Bereich = Abnahme des Parameters; negativer Bereich = Zunahme des Parameters)

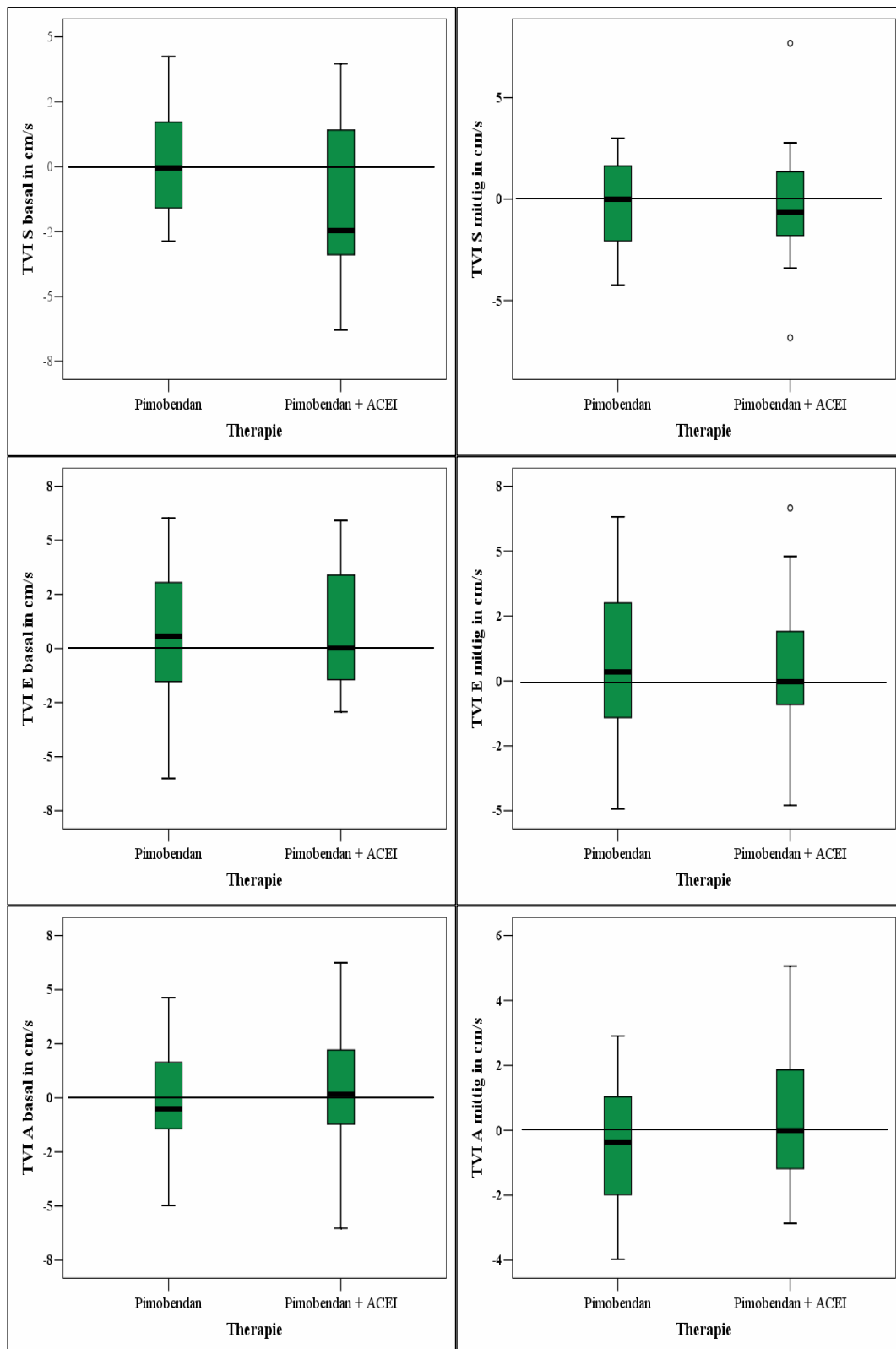


Abbildung 42: Individuelle Veränderungen der S-Welle (oben), E-Welle (Mitte) und A-Welle (unten) der Gewebeschwindigkeit (TVI) im basalen (links) und mittleren (rechts) Segment zwischen Tag eins und Monat drei. Unterteilung in die zwei Therapiegruppen (TG P: Pimobendan; TG P+R: Pimobendan + Ramipril; schwarze Linie: Nulllinie → positiver Bereich = Abnahme des Parameters (E- und A-Wellen: entspricht einer Zunahme der Negativität); negativer Bereich = Zunahme des Parameters (E- und A-Welle: entspricht einer Abnahme der Negativität))

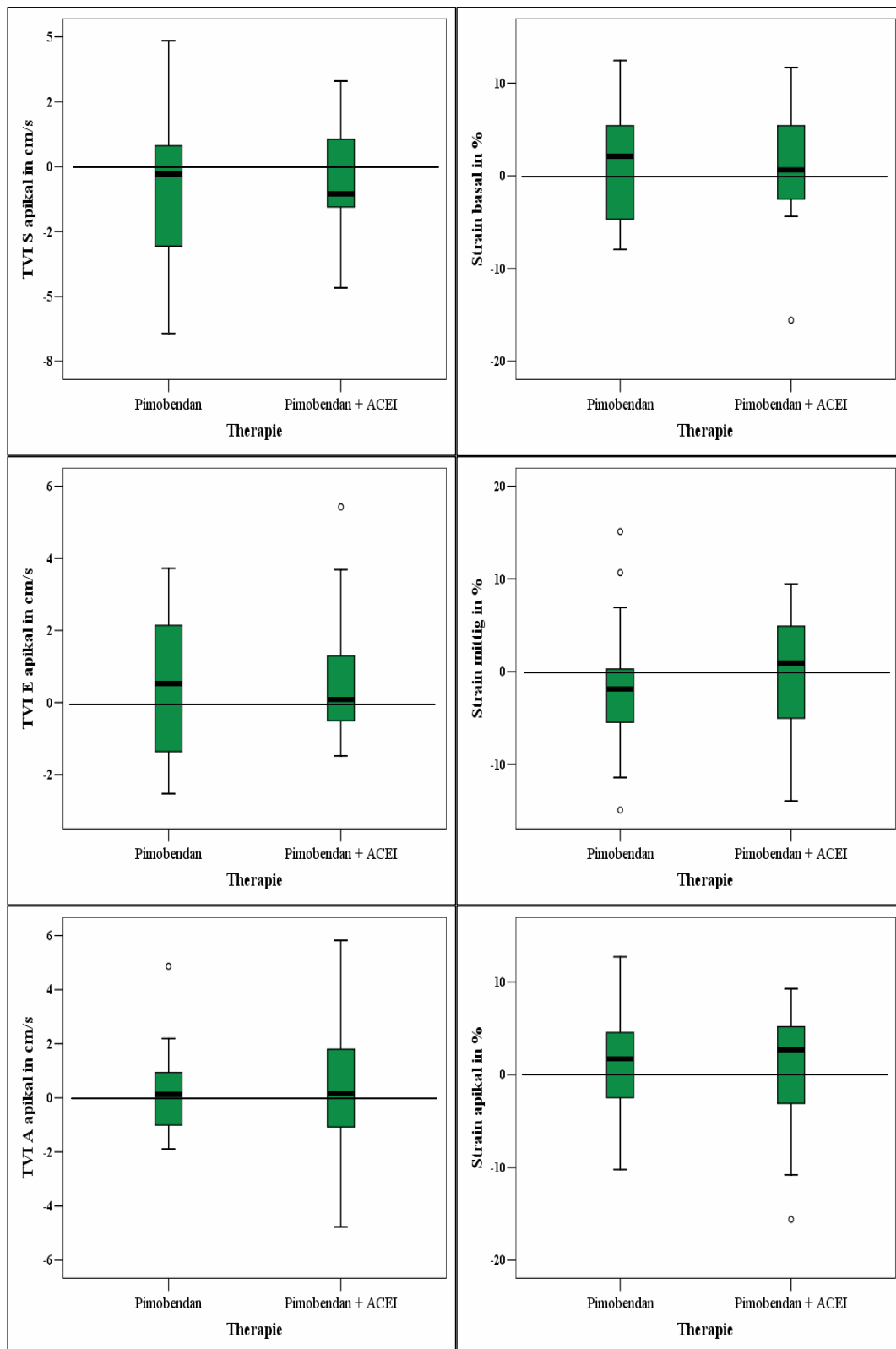


Abbildung 43: Individuelle Veränderungen der S-Welle (oben), E-Welle (Mitte) und A-Welle (unten) der Gewebeschwindigkeit (TVI) im apikalen Segment (links) und der Strain (rechts) im basalen (oben), mittleren (Mitte) und apikalen (unten) Segment zwischen Tag eins und Monat drei. Unterteilung in die zwei Therapiegruppen (TG P: Pimobendan; TG P+R: Pimobendan + Ramipril; schwarze Linie: Nulllinie → positiver Bereich = Abnahme des Parameters (E- und A-Welle sowie Strain: entspricht einer Zunahme der Negativität); negativer Bereich = Zunahme des Parameters (E- und A-Welle sowie Strain: entspricht einer Abnahme der Negativität))

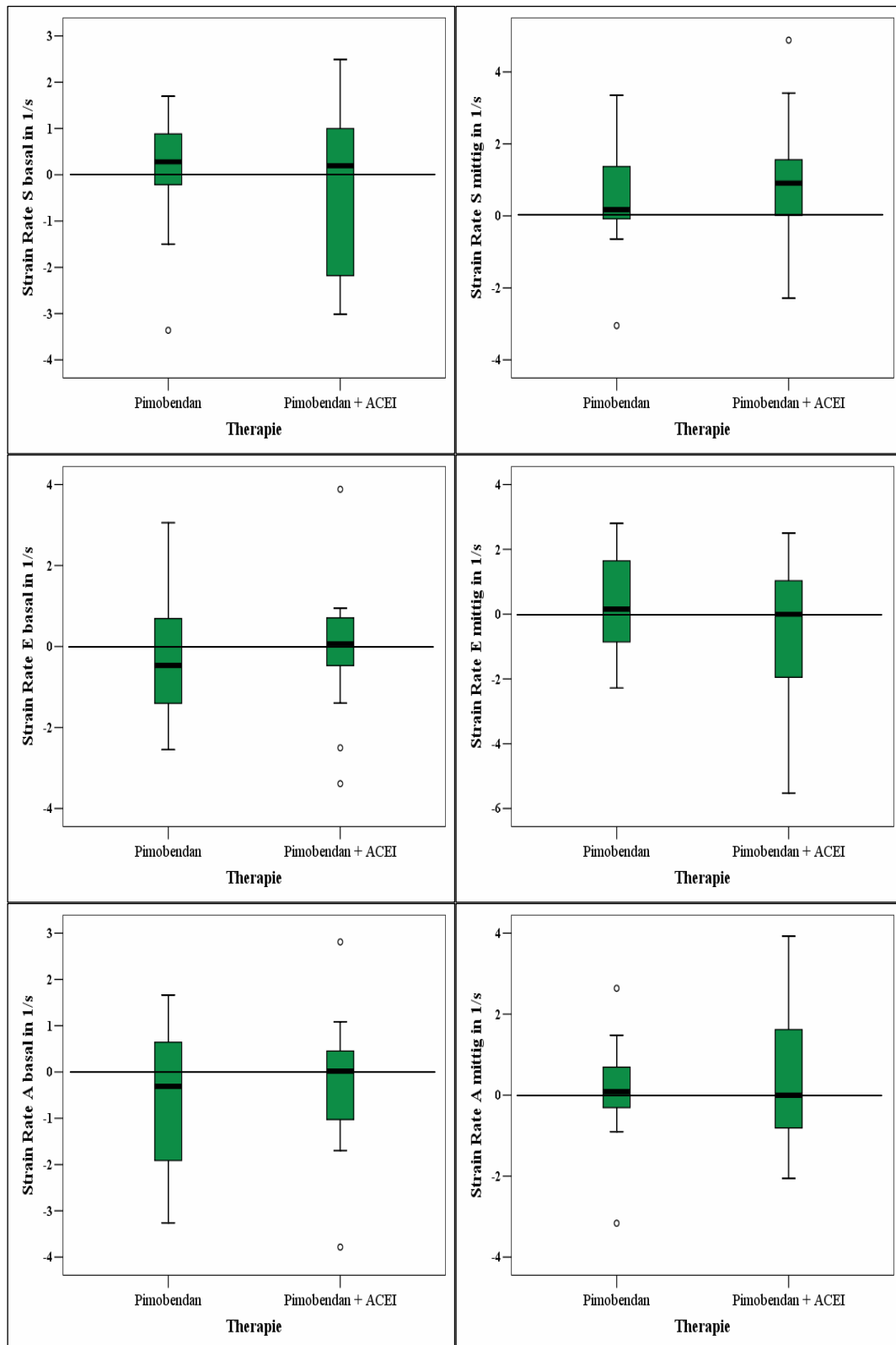


Abbildung 44: Individuelle Veränderungen der S-Welle (oben), E-Welle (Mitte) und A-Welle (unten) der Strain Rate (SR) im basalen (links) und mittleren (rechts) Segment zwischen Tag eins und Monat drei. Unterteilung in die zwei Therapiegruppen (TG P: Pimobendan; TG P+R: Pimobendan + Ramipril; schwarze Linie: Nulllinie → positiver Bereich = Abnahme des Parameters (S-Wellen: entspricht einer Zunahme der Negativität); negativer Bereich = Zunahme des Parameters (S-Wellen: entspricht einer Abnahme der Negativität))

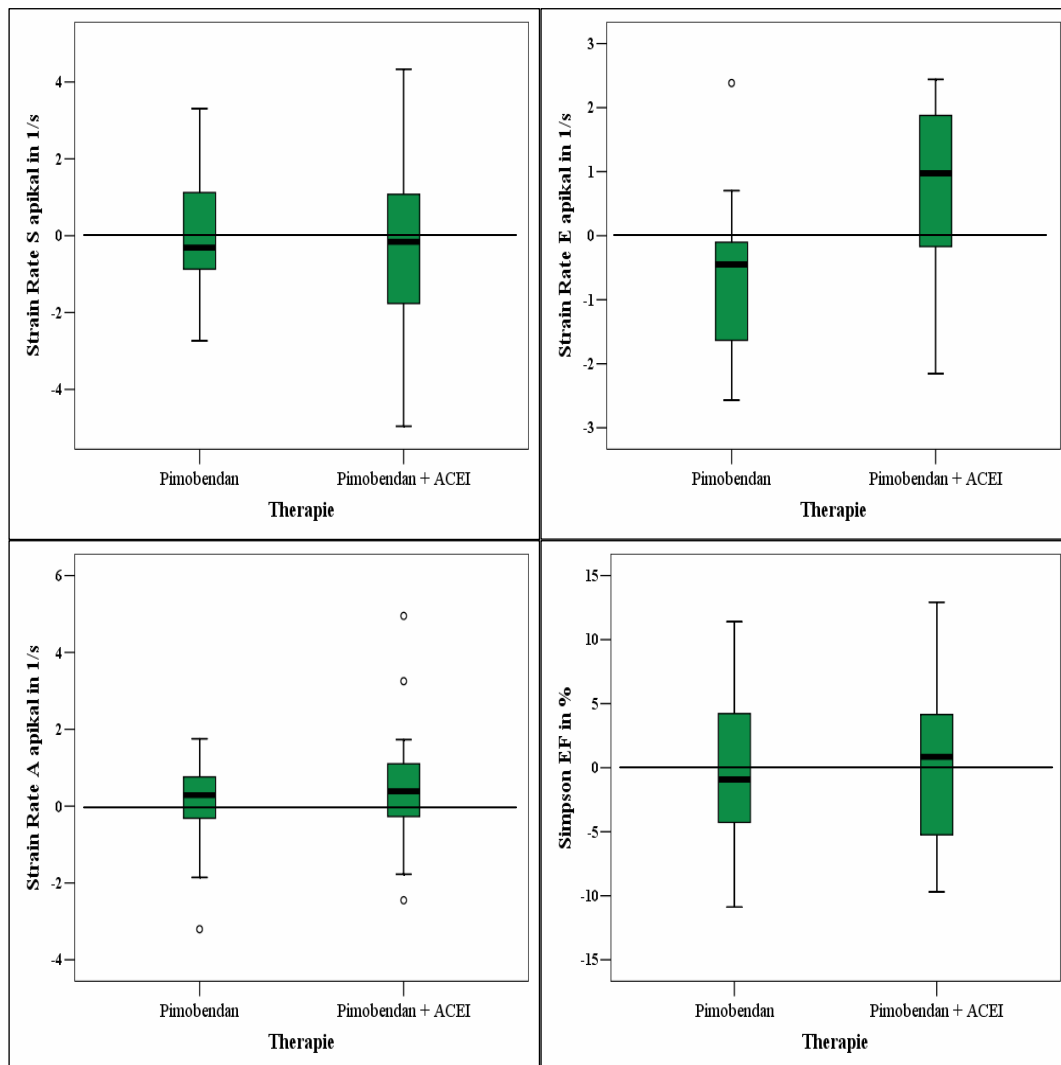


Abbildung 45: Individuelle Veränderungen der S-Welle (oben links), E-Welle (oben rechts) und A-Welle (unten links) der Strain Rate im apikalen Segment und der Ejektions Fraktion (EF) aus der Simpson-Scheibchensummations-Methode zwischen Tag eins und Monat drei. Unterteilung in die zwei Therapiegruppen (TG P: Pimobendan; TG P+R: Pimobendan + Ramipril; schwarze Linie: Nulllinie → positiver Bereich = Abnahme des Parameters (S-Wellen: entspricht einer Zunahme der Negativität); negativer Bereich = Zunahme des Parameters (S-Wellen: entspricht einer Abnahme der Negativität))

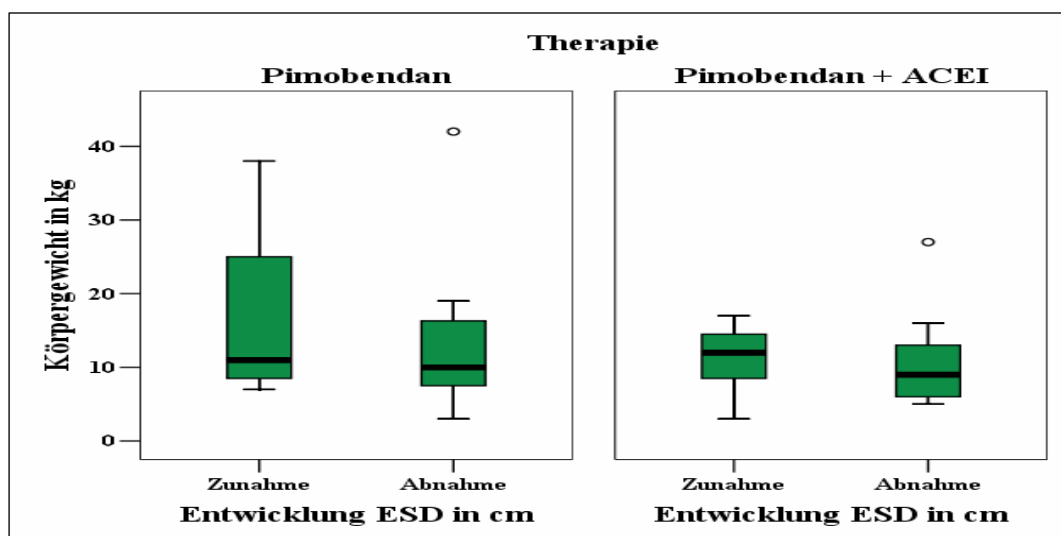


Abbildung 46: Entwicklung des endsystolischen Durchmessers in ml in Abhängigkeit zum Körpergewicht in kg, unterteilt in die beiden Therapiegruppen

Die Darstellung in Boxplots wurde jeweils für alle echokardiographischen Parameter für eine optische Demonstration von Unterschieden, ausgelöst durch die angesprochenen Größen, vorgenommen und bei Auffälligkeiten eine weitere statistische Analyse angeschlossen. Hierzu wurde eine binäre logistische Regression angewandt, innerhalb derer untersucht wurde, ob die Zu- oder Abnahme des individuellen Parameters durch die angesprochenen Einflussgrößen hervorgerufen wurden. Es konnte allerdings innerhalb der zur Verfügung stehenden Parameter keiner gefunden werden, der eine signifikante Beeinflussung verursachte.

2.6. Furosemid

Zu Beginn der Entwässerungstherapie am Tag eins wurde eine mittlere Dosis von 10 mg/kg/Tag ($\pm 2,7$) mit einem Median von 12 mg/kg/Tag verabreicht. Dies entspricht einer mittleren Dosis von 3,3 mg/kg dreimal täglich. Bis zum Untersuchungsmonat eins fand eine Reduktion der Entwässerung statt, sodass hier eine mittlere Dosis von 5,2 mg/kg/Tag ($\pm 1,9$) mit einem Median von 4mg/kg/Tag feststellbar war. Im Untersuchungsmonat drei wurden die Hunde mit einer mittleren Dosis von 4,6 mg/kg/Tag ($\pm 1,8$) mit einem Median von 4 mg/kg/Tag entwässert. Die Reduktion der Dosis erreichte bei beiden TG einen signifikanten Unterschied zwischen Tag eins und Monat eins sowie Monat drei (jeweils $p < 0,0001$). Mittels einer linearen Regression konnte der mögliche Einfluss auf die Entwicklung der echokardiographischen Parameter untersucht werden. Die Dosierung des Furosemids hatte in Untersuchungsmonat eins auf die apikale TVI A-Welle ($p = 0,016$) und in Untersuchungsmonat drei auf die SR A-Welle ($p = 0,002$) einen signifikanten Einfluss. Hier konnte bei höherer Dosierung des Furosemids eine höhere A-Welle beobachtet werden. Auf die Entwicklung der übrigen echokardiographischen Parameter zeigte die Dosis zu keinem Untersuchungszeitpunkt eine signifikante Beeinflussung. Mit der binären, logistischen Regression wurde der Einfluss auf die individuelle Entwicklung untersucht. Der Test konnte aber keine Tendenz für eine Zu- oder Abnahme der echokardiographischen Parameter durch die Furosemiddosis feststellen.

V. Diskussion

1. Simpson-Scheibchensummations-Methode

Die SSSM ist eine Methode, das linksventrikuläre Volumen in der Diastole und Systole zu bestimmen. In der Tiermedizin findet sie zurzeit noch selten Anwendung, weil Referenzwerte für die verschiedenen GG fehlen (SERRES et al., 2008). Die vorliegende Arbeit ist nach der Kenntnis der Autorin die erste, die sich mit einer Referenzwerterstellung für die SSSM beim Hund befasst. Die Entscheidung, für diesen echokardiographischen Parameter Referenzwerte für den Hund zu erstellen, wurde durch den Umstand bedingt, dass in der Humanmedizin die SSSM als Goldstandard zur Volumenmessung gilt (LANG et al., 2005). In der Humanmedizin ist die SSSM dem M-Mode überlegen, bei dem Rückschlüsse auf den gesamten Ventrikel gezogen werden, ausgehend von der Messung an nur einer Stelle. Allerdings werden auch bei der SSSM nur wenige Regionen gemessen und diese dann als repräsentativ für den ganzen Ventrikel angesehen (BELLENGER et al., 2000). STOLZMANN und Mitarbeiter (2008) konnten jedoch eine gute Korrelation zwischen den CT- und den echokardiographischen SSSM-Volumina feststellen (STOLZMANN et al., 2008).

Mehrere Studien haben sich bisher genauer mit der Erstellung von Referenzwerten für echokardiographische Parameter beim Hund auseinandergesetzt. Die meisten beschäftigten sich mit den M-Mode-Werten. Aufgrund der Vielzahl von Hunderassen und -größen bietet die Literatur eine Breite von Referenzwerttabellen, die spezifisch mittels M-Mode für die verschiedenen Rassen erstellt wurden (HALL et al., 2008). BROWN und Mitarbeiter (2003, 2005) untersuchten in Studien die Möglichkeit, durch Erstellung von spezifischen Formeln, die das Körpergewicht berücksichtigen, Referenzwerte für die M-Mode-Parameter sowie LA/Ao beim Tier zu erhalten (BROWN et al., 2003, 2005). HANSSON und Mitarbeiter (2002) stellten verschiedene LA/Ao-Indices bei normalem und bei vergrößertem LA auf (HANSSON et al., 2002). MORRISON und Mitarbeiter leiteten lineare Messungen, wie die des M-Modus, bei Hunden unterschiedlicher Größe vom kgKGW ab, was in signifikanten Unterschieden zwischen den Rassen resultierte (MORRISON et al., 1992). Laut CORNELL und Mitarbeitern (2004) verhalten sich die M-Mode-Werte linear zur Körperlänge und die Querschnittsflächen linear zur Körperoberfläche. Er setzte als logische

Schlussfolgerung voraus, dass kardiales Volumen, wie die Volumina der SSSM, mit kgKGW in einem linearen Zusammenhang steht. Den Beweis für einen linearen Zusammenhang zwischen den M-Mode-Werten und der Körperlänge konnten CORNELL und Mitarbeiter (2004) in ihrer Studie liefern: die Exponenten von 0,22 bis 0,35, die sie mittels einer linearen Regressionsanalyse erhielten, entsprachen in etwa $1/3$, welches bei der Berechnung der Körperlänge als Exponent genutzt wird (CORNELL et al., 2004). Die Frage blieb bestehen, ob eine Linearität, wie von CORNELL und Mitarbeitern prognostiziert, zwischen den SSSM-Werten (kardiales Volumen) und dem kgKGW besteht. Andere Studien setzen die BSA in m^2 für das Indexen von kardialen Volumina als allgemein gebräuchlich voraus (LANG et al., 2005; SERRES et al., 2008), welche laut CORNELL und Mitarbeitern eher eine Linearität zu Querschnittsflächen, zum Beispiel der Aorten-Querschnittsfläche aufweisen soll. Für die Referenzwerterstellung der SSSM stellte sich nunmehr die Frage, ob eine Normalisierung auf einen körpereigenen Parameter möglich ist und mit welchem die beste Korrelation besteht.

Reproduzierbarkeit und Fehlerquellen

Zunächst wurde untersucht, ob die ermittelten Volumina in der rechtsparasternalen Längsachse mit denen des linksapikalen Vierkammerblicks übereinstimmen. Die Bland-Altman-Analyse zeigte gute Übereinstimmungsgrenzen, ohne dabei einen standardisierten Fehler aufzuweisen. Für die weiteren Untersuchungen wurden in der vorliegenden Arbeit die doppelplanen Volumina genutzt. Hierbei wurde durch die Bestimmung der Länge des Ventrikels in der rechtsparasternalen Längsachse und im linksapikalen Vierkammerblick überprüft, ob eine Unterschätzung einer der Ebenen vorlag. Eine sehr gute Reproduzierbarkeit konnte Intrareader bei der Messung innerhalb eines Tages mit einem Variationskoeffizienten von 1,21 bis 4,92 % und zwischen den Tagen 1,14 bis 5,22 % für das EDV sowie ESV festgestellt werden.

Fehleranfällig ist die Methode durch Überlagerungen von der Lunge. Bei Tieren, die hecheln oder eine zusätzliche Atemsymptomatik aufweisen, ist unter Umständen die Herzspitze in der rechtsparasternalen Längsachse oder die linke freie Wand im linksapikalen Vierkammerblick derart von der Lunge überlagert, dass eine Messung der SSSM nicht mehr empfehlenswert ist. Auch können Ungenauigkeiten in der Schallstrahl-Positionierung zu einer Unterschätzung der

Ventrikellänge führen. Die Voraussetzung für die Anwendung der SSSM ist aus klinischer Sicht die komplette Darstellung des linken Ventrikels in beiden Ebenen. Dabei sollte der Vierkammerblick ohne den linksventrikulären Ausflusstrakt (Fünfkammerblick) gewählt werden. In dieser Arbeit wurde darauf geachtet, dass eine möglichst korrekte Aufnahme sowohl in der rechtsparasternalen Längsachse als auch im linksapikalen Vierkammerblick erfolgte. Die Schallqualität wurde von einem diplomierten Kardiologen überwacht. Bei unerfahrenen Untersuchern kann es zu einer Unterschätzung des linksapikalen Volumens kommen, da dieser Blick schwieriger einzustellen ist, gerade, wenn nicht sternumnah geschallt wird. Wenn eine schlechte Übereinstimmung der Volumina der beiden Einstellungen vorliegt, wurde eine der Ebenen inkorrekt aufgenommen und die größere der beiden Messungen sollte für die Beurteilung herangezogen werden. Aus diesem Grund sollte, gerade bei einer monoplanen Darstellung, die Messung beider Einstellungen (rechtsparasternale Längsachse und linksapikaler Vierkammerblick) erfolgen. Hierdurch kann eine etwaige Unterschätzung in einer dieser Einstellungen erkannt und diese Messung verworfen werden. Um ein möglichst exaktes Volumen zu erhalten, empfiehlt das Komitee der ASE die biplane Messung. Hierbei werden im linksapikalen Vier- und Zweikammerblick zwei orthogonale Ebenen gemessen. Wenn dies nicht möglich ist, kann jedoch auch eine monoplane Messung erfolgen (LANG et al., 2005). Da in der Tiermedizin der Zweikammerblick nicht zu den Standardaufnahmen zählt, wurde in dieser Arbeit auf die Möglichkeit der monoplanen Messung zurückgegriffen.

Ejektions-Fraktion

Die EF kann aus den M-Mode-Werten mit der Formel $EF = \frac{EDD^3 - ESD^3}{EDD^3} \cdot 100$ berechnet werden (TEICHHOLZ et al., 1976; BONAGURA, 1983). Hier besteht jedoch durch die Umrechnung der eindimensionalen Messung auf das 3D Volumen ein hohes Fehlerpotenzial, weshalb die lineare Messung für die Beurteilung des Volumens für die klinische Anwendung nicht empfohlen ist (LANG et al., 2005). Eine Fehlerreduktion ist durch die Messung der Volumina in Diastole sowie Systole möglich, wie es bei der Anwendung der SSSM geschieht. Für die Berechnung der EF aus Volumina laute die Formel: $EF = \frac{EDV - ESV}{EDV} \cdot 100$. In dieser Arbeit konnte eine mittlere EF von 53,7 % ($\pm 7,2$) und ein Median von 53,9 % ermittelt werden. Der Range reichte von 32,9 bis 73,2 %. Ähnliche Ergebnisse konnten in eine Studie mit Hilfe der Cineangiographie sowie

der 2D-Echokardiographie (orthogonale SSSM) bei herzgesunden Menschen festgestellt werden. Hier lag die mittlere EF in der Cineangiographie bei 54,5 % und in der 2D-Echokardiographie bei 53,9 %. Der Range der echokardiographischen EF reichte von 21 bis 73 % (EDELMAN et al., 1981). CRIPPA (1992) konnte eine mittlere EF von 77 % für gesunde Beagle ermitteln. Die Berechnung der EF erfolgte in dieser Studie jedoch mit Hilfe der M-Mode-Werte (CRIPPA et al., 1992), was wie zuvor beschrieben laut dem Komitee der ASE nicht empfohlen wird (LANG et al., 2005).

In der vorliegenden Arbeit konnte bei den Hunden, die sich in einer niedrigen GG befanden eine signifikant höhere EF festgestellt werden als bei den Hunden in einer der oberen GG (leichte Hunde: EF 59,6 %, schwere Hunde: EF 50,3 %). Eine signifikante Reduktion der prozentualen Kontraktilität mit Anstieg des kgKGW konnte bereits in einer anderen Studie beobachtet werden. Hier befanden sich die meisten Hunde, die eine FS höher als 45 % aufwiesen in einem kgKGW-Bereich unter 10 kg (CORNELL et al., 2004). In einer Studie an Beagle, die ein kgKGW von 4,7 bis 12 kg aufwiesen, konnte kein signifikanter Unterschied der EF zwischen den KGW ermittelt werden (CRIPPA et al., 1992). Der Gewichtsrange dieser Hunde befand sich allerdings in einem Bereich innerhalb dem bei der vorliegenden Arbeit ebenfalls noch kein signifikanter Unterschied beobachtet werden konnte.

Normalisierung

Eine Möglichkeit, einen einheitlichen Referenzbereich für Hunde jeglicher Größe zu erstellen, ist die Normalisierung auf einen körpereigenen Parameter, der sich proportional zu Körpergröße verhält (Erstellung eines Indexes). Auf das Herz bezogen, kann die Normalisierung auf einen herzinternen Parameter erfolgen, wie es z. B. bei der Berechnung der FS praktiziert wird. Hier werden EDD und ESD in das Verhältnis $FS = EDD-ESD/EDD$ gesetzt (BROWN et al., 2003). Aber auch eine Normalisierung auf einen herzexternen Parameter ist möglich. Hier ist das Beispiel der Normalisierung des LA auf Ao zu nennen (LA/Ao) (RISHNIW & ERB, 2000). Dabei entsteht ein Größen- und Gewicht-unabhängiges Verhältnis, auch shape- (Form-)Faktor genannt, welches das Verhältnis zweier Längen, Flächen oder Volumina zueinander beschreibt. Die Dimension der Aorta kann hierbei echokardiographisch gemessen (Ao_m) oder über die von BROWN und Mitarbeiter entwickelten Formel $Ao_w = k \times \text{kgKGW}^{1/3}$ gewichtsabhängig berechnet

werden (Ao_w). Für die Variable k wurde von BROWN und Mitarbeitern für den Hund 0,795 als speziesspezifisch bezeichnet (BROWN et al., 2003). Dass das Verhältnis zweier Parameter zueinander mit einer Änderung der Körpergröße stabil bleiben kann, zeigen die Studien von BUCHANAN und Mitarbeitern (1995, 2000) zur röntgenologischen Bestimmung des VHS von Hunden. Hier wurde die Herzgröße über die addierte Länge und Breite der Herzsilhouette im laterolateralen und ventrodorsalen Strahlengang auf die Anzahl der Brustwirbel normalisiert (BUCHANAN & BUCHELER, 1995; BUCHANAN, 2000).

Die Notwendigkeit einer Normalisierung von Körperdimensionen beim Hund auf einen gewichtsunabhängigen Parameter erklärt sich mit der starken Variabilität der Rassen. Berücksichtigt werden müssen nicht nur die unterschiedlichen Körpergrößen und -formen, sondern auch der Ernährungszustand des jeweiligen Hundes. So können Hunde mit dem gleichen Körpergewicht sehr unterschiedliche Voraussetzungen haben. Ein sehr großer Hund mit einer Kachexie kann das gleiche Körpergewicht aufweisen, wie ein kleiner, adipöser Hund. Die Dimensionen des Herzens entsprechen aber einem normalen Body Mass Index (RISHNIW & ERB, 2000). SNELL führte schon 1892 an, dass bei der Erstellung von Referenzwerten nur ausgewachsene und weder „Fett beladene“ noch abgemagerte Tiere benutzt werden sollten, da dies ansonsten zu einer Verfälschung der Daten führen könnte (SNELL, 1892). Eine Limitation der vorliegenden Arbeit besteht somit darin, dass nicht bei allen Patienten der Ernährungszustand in den Unterlagen vermerkt war.

Eine Studie, die sich mit der Normalisierung von echokardiographischen Parametern beschäftigte, aber dennoch gewichtsspezifische Referenzwerte lieferte, war die Studie von HALL und Mitarbeitern (2008). Sie untersuchten die Möglichkeit, die bisher in diversen Studien gewonnenen rassespezifischen echokardiographischen M-Mode-Referenzwerteindices für Hunde zu einem globalen Referenzwert zusammenzufassen (HALL et al., 2008). Es wurden 22 rassespezifische und sechs rasseunabhängige Studien, insgesamt 1152 gesunde, adulte Hunde einbezogen. Es bestand eine große Variabilität in der Körpergröße, dem Alter und der Körperform. Innerhalb jeder Studie wurden Index-Werte für die Einschätzung der erwarteten natürlichen echokardiographischen Messungen erstellt. Durch die Multiplikation des von BROWN und Mitarbeitern formulierten gewichtsbezogenen Aortendurchmessers [$Ao_w = 0,795 \times KGW^{1/3}$] mit dem jeweiligen M-Mode-Indexwert, konnte der erwartete natürliche Wert berechnet

werden (BROWN et al., 2003; MUZZI et al., 2006). Aus diesen Indexwerten wurde für jeden M-Mode-Wert ein globaler (für alle Rassen dienlicher) Index erstellt. Es zeigte sich, dass mit Hilfe der globalen Indices die M-Mode-Werte gut auf die Körpergröße normalisiert werden konnten, jedoch rassespezifische Faktoren wie die Körperform, aber auch technische Unterschiede in der Echokardiographie zwischen den Studien zu Messvariationen führen können. Ein weiterer Aspekt, der untersucht wurde, war, die Genauigkeit der „Power-Regressions-Formel“ von CORNELL und Mitarbeitern (2004) mit der Formel der Verhältnisindices zu vergleichen. Die Formel von CORNELL und Mitarbeitern (2004) enthält zwei Variablen [EDD = $1,27 \times \text{kgKGW}^{0,294}$], die spezifisch für den zu berechnenden Parameter ermittelt wurden. Im Gegensatz hierzu enthält die Formel zur Berechnung der echokardiographischen Verhältnisindices nur eine spezifische Variable und der Exponent wird als $1/3$ voraussetzt [EDD = $1,731 \cdot (\text{Ao}_w)^{1/3}$] (HALL et al., 2008). Beide Gleichungen waren bei einer großen Breite von Körpergewichten ähnlich zuverlässig. Die Formel nach CORNELL und Mitarbeiter (2004) erbrachte, bei extremen Gewichten und bei starker Abweichung des Exponenten von $1/3$, bessere Resultate (CORNELL et al., 2004; HALL et al., 2008).

In dieser Arbeit wurde die Möglichkeit einer Normalisierung auf BSA, $\text{kgKGW}^{1/3}$ und auf den AoD überprüft. Die BSA bietet eine Möglichkeit, die unterschiedlichen Körpergrößen der Hunde als Faktor bei der Referenzwerterstellung zu minimieren. Da die Körperoberfläche bei kleinen im Vergleich zu großen Hunden relativ größer ist, soll durch die Normalisierung auf diese ein Ausgleich erreicht werden. Es konnte allerdings kein einheitlicher Referenzbereich für die Hunde dieser Arbeit erstellt werden, da zwischen einzelnen Gruppen ein signifikanter Unterschied bestehen blieb. Es zeigte sich aber, dass eine Gruppierung in drei GG´ möglich ist. Tabelle 11 zeigt die oberen Cut-off-Werte der drei GG´. Dies ist aus klinischer Sicht ein großer Vorteil, da nun anhand einer einzigen, kleinen Tabelle die EDV und ESV beurteilt werden können.

Untersuchungen zur Anwendung der BSA haben gezeigt, dass eine Normalisierung bei sehr leichtgewichtigen Tieren problematisch sein kann. PRICE und FRAZIER untersuchten 1998 die potentiellen Probleme der BSA-Formel bei der BSA-basierten Berechnung der Dosis von Chemotherapeutika für Hunde. Grundlage der Untersuchung war die häufige Überdosierung bei kleinen Hunden

(PRICE & FRAZIER, 1998). Die Formel für die Berechnung der BSA lautet allgemein formuliert $K \cdot W^{2/3}$, mit W für kgKGW und K als gegebene Konstante für eine bestimmte Spezies. Die Ermittlung der für K in Frage kommenden Ziffern wurde in mehreren Studien an unterschiedlich großen Populationen von Hunden durchgeführt. Die Ziffern von 9,9 bis 12,3 können demzufolge für die Berechnung der BSA bei Hunden herangezogen werden. Etabliert hat sich die Formel $BSA = 10 \cdot \text{kgKGW}^{2/3}$. Keiner der für K ermittelten Werte kann aber allein für sämtliche Hunde in ihrer Form- und Größenvielfalt genutzt werden (PRICE & FRAZIER, 1998). Studien mit anderen Spezies zeigten unterschiedliche Anpassungen des K-Werts an den Anstieg des Körpergewichts. Bei Ratten (SPIERS & CANDAS, 1984) stieg der K-Wert mit dem Anstieg des Körpergewichts. Anders bei einer Untersuchung bei Katzen (VAUGHAN & ADAMS, 1967) und Meerschweinchen (LIU, 1988), bei denen mit Anstieg des Körpergewichts die Konstante K abnahm. Zusätzlich zeigten Studien, dass der Exponent besser an den Hund angepasst werden sollte (COWGILL, 1927). Die Einbeziehung von linearen Körperdimensionen (z. B. Körperlänge) in die Berechnung der BSA stellte sich in der Humanmedizin als hilfreich heraus. Hier lautet die einfache-MOSTELLER-Formel von 1987: $BSA (m^2) = ([\text{Größe (cm)} \times \text{Gewicht (kg)}] / 3600)^{1/2}$ (MOSTELLER, 1987). Eine andere Methode in der Humanmedizin, BSA zu berechnen, ist die DUBOIS-Formel mit $BSA = \text{kgKGW}^{0,425} \times \text{Körperlänge}^{0,725} \times 71,48$ (DUBOIS, 1916). In der vorliegenden Arbeit wurde die Formel $BSA = 10,1 \times \text{kgKGW}^{2/3} / 10000$ gewählt, wie sie von PLUMB (1999) tabellarisch zur Konvertierung der Körpermasse in die BSA dargestellt wird (PLUMB, 1999). Die Division der gemessenen SSSM-Volumina durch die BSA lieferte die normalisierten Volumina. Die beschriebenen Ungenauigkeiten der BSA-Formel erklären unter Umständen, weshalb durch eine Normalisierung, die auf der BSA-Formel basiert, kein einheitlicher Referenzbereich für die Volumina der SSSM erstellt werden konnte. Eine weitere Überlegung wäre, BSA erst ab einem bestimmten Körpergewicht für die Referenzwerterstellung zu nutzen. Hierdurch könnte die Anwendung der möglicherweise fehlerbehafteten SSSM-Volumina verhindert werden. Hingegen kann argumentiert werden, dass durch die Bildung von drei Referenzbereichen die Problematik der BSA reduziert wurde. Auch muss berücksichtigt werden, dass eine Normalisierung auf BSA in der Onkologie aus dem Grund problematisch ist, da es sich um die Notwendigkeit der genauen Berechnung eines zu

verabreichenden Medikaments handelt. Ungenauigkeiten führen hier zu starken Nebenwirkungen oder sogar zum Tod. Bei der Anwendung im Bereich der Referenzwerterstellung besteht diese Gefahr nicht, weshalb eine Nutzung von BSA keine schwerwiegenden Konsequenzen verursachen sollte. In der Humanmedizin findet die Empfehlung der ASE, das linksventrikuläre Volumen auf BSA zu normalisieren, durch den EDV- und ESV-Index häufig eine Anwendung (VOGELSANG et al., 2007; APPLETON et al., 2008; GUENZINGER et al., 2008; HOFER et al., 2008). Auch in der Tiermedizin wurde schon mittels des Indexes das SSSM-Volumen normalisiert. Hier wurde bei 24 herzgesunden Hunden mit einem Gewicht von zwei bis 14 kg für den EDV-Index eine Spanne von 32,9 bis 69,1 ml/BSA und für den ESV-Index von 9,5 bis 25,4 ml/BSA ermittelt. Der obere Cut-off-Wert lag für den EDV-Index bei 64,4 ml/BSA, für den ESV-Index bei 25,5 ml/BSA (MW \pm 2SD) (SERRES et al., 2008). Dies entspricht in etwa den in dieser Arbeit ermittelten Cut-off-Werten für die GG kleiner zehn kg. Berücksichtigt werden muss, dass bei der Gruppe um SERRES und Mitarbeiter auch Hunde aus einer höheren GG' (> 10 kg) einbezogen wurden. Dies führte aber nicht zu einer Erhöhung der BSA-normalisierten Volumina, was durch die Überlappung der Spannweiten in der vorliegenden Arbeit erklärt werden kann. Der Übergang zwischen den drei GG' ist in physiologischer Weise fließend und die Grenzen entstanden durch die Festlegung auf die GG.

Eine Normalisierung auf die Körperlänge zeigte keinen Erfolg. Der Einfluss des Exponenten $1/3$ war dementsprechend zu gering, um einen Ausgleich der unterschiedlichen Körpergewichte zu bewirken. Das gleiche Ergebnis erbrachte die Normalisierung auf den AoD. Zwischen allen GG bestand trotz der Division der Volumina durch den AoD ein signifikanter Unterschied. Wie bei der Bildung des Indexes zwischen LA und Ao beziehen sich hier die SSSM-Volumina auf einen körperinternen Parameter, der mit der Körpergröße zu- oder abnimmt. Allerdings wurde schon von CORNELL (2004) und Mitarbeitern prognostiziert, dass Volumina keinen linearen Bezug zu linearen Größen, wie die $\text{kgKGW}^{1/3}$ und wie in diesem Fall zu Ao besitzen (CORNELL et al., 2004). Das Fehlen eines linearen Bezugs zwischen Volumina und linearen Dimensionen konnte hiermit untermauert werden.

Linearität und Korrelation

Die Ermittlung einer mathematischen Formel zur Berechnung von erwarteten gewichtsbezogenen Referenzwerten ist eine weitere Möglichkeit zur Erstellung eines Referenzbereichs. Die Allometrie ist eine Herangehensweise, um spezifische Referenzwerte zu erhalten. Sie beschäftigt sich mit der unterschiedlich großen Wachstumsgeschwindigkeit der Körperteile im Verhältnis zu anderen Organen bzw. zur Wachstumsgeschwindigkeit des ganzen Organismus (MEYERS-LEXIKON, 2003). Dabei wird berücksichtigt, dass die Proportionen von Körperteilen und Organen innerhalb eines Körpers zwischen den einzelnen Spezies aber auch innerhalb von Rassen unterschiedlich sein können. In Bezug auf den Hund ist hier alleine die Vielfalt an Körperformen zu nennen. Die Allometrie geht auf SNELL (1892) zurück und wurde erstmals genutzt, um das Gewicht des Gehirns mit dem Körpergewicht und der geistigen Fähigkeit von Tieren und dem Mensch in Beziehung zu setzen (SNELL, 1892). Die heute genutzte Allometrieformel, die sich auch bei der linearen Regression wieder finden lässt, lautet $y = a + b \cdot x$ oder $y = a \cdot x^b$. Zum besseren Verständnis, übertragen auf die Referenzwerterstellung für die SSSM beim Hund, ist y die zu ermittelnde Größe, in diesem Fall das linksventrikuläre Volumen in der Diastole und Systole. x ist die Bezugsgröße, häufig wird hier kg Körpergewicht genutzt. a ist die Integrationskonstante und entspricht dem Schnittpunkt der Geraden mit der Y-Achse im Koordinatensystem. Der Exponent b ist der Wachstumsfaktor und entspricht der Steigung der Geraden. Standardisiert wird die Formel logarithmiert, da sie in der Form $\log y = \log a + b \cdot \log x$ zu einer Erhöhung der Linearität führt und hierdurch die statistische Analyse sowie Interpretation erleichtert (MARTIN et al., 2005). Mit Hilfe der Allometrie konnten CORNELL und Mitarbeiter (2004), wie oben beschrieben, die für ein gegebenes Gewicht erwarteten Normalwerte für die M-Mode-Parameter erstellen. Er formulierte für jeden Parameter eine eigene Formel mit einem für den Parameter berechneten, spezifischen Exponenten b und einer spezifischen Variablen a . Die Variablen ergaben sich aus dem statistischen Durchschnitt der Untersuchung von 494 Hunden. So kann z. B. durch Einfügen eines Gewichtes in die Formeln $EDD = 1,27 \times \text{kgKGW}^{0,294}$ und $EDD = 1,85 \times \text{kgKGW}^{0,294}$ der erwartete Normalbereich innerhalb des 95%CI für dieses Gewicht berechnet werden (CORNELL et al., 2004). In dieser Arbeit konnte die beste Korrelation mit der BSA (EDV $r^2 = 0,899$, ESV $r^2 = 0,832$) gefolgt von dem

kgKGW (EDV $r^2 = 0,886$, ESV $r^2 = 0,832$) ermittelt werden. Der Exponent, der bei der Berechnung der linearen Regression der Volumina mit kgKGW entstand, lag bei 0,914 (EDV) und 0,897 (ESV). Diese Exponenten befanden sich also zwischen dem in der Formel für die Berechnung der BSA genutzten Exponenten $2/3$ und 1, die dem kgKGW entspricht. In Vergleich hierzu lag bei CORNELL und Mitarbeitern (2004) der Exponent mit durchschnittlich 0,29 sehr nahe bei dem für die Körperlänge genutzten Exponenten $1/3$. Für beide Parameter (BSA und kgKGW) wurde mit der linearen Regression eine Formel erstellt, mit deren Hilfe das für einen bestimmten Wert vorhersagbare Volumen berechnet werden konnte. Die in dieser Arbeit erhaltenen Korrelationen mit der BSA und dem kgKGW begründen, warum für die Bezugsgröße für die Volumina zwei unterschiedliche Empfehlungen vorliegen. Da für beide, BSA und kgKGW, eine gute Korrelation mit den SSSM-Volumina nachgewiesen werden konnte, kann weder die Annahme von CORNELL und Mitarbeitern (2004) noch die der ASE (2005) widerlegt werden (CORNELL et al., 2004; LANG et al., 2005). Das mit der Regressionsanalyse erhaltene Volumen entsprach allerdings nur dem erwarteten Mittelwert. Für die Erstellung von Referenzbereichen wurden die 95% CI bestimmt. Diese lieferten eine obere und untere Begrenzung, innerhalb derer sich 95 % der gesunden, zur Referenzwerterstellung genutzten Hunde befanden. Die Nutzbarkeit der Werte, die bei der linearen Regression mit der Bezugsgröße BSA entstanden, ist aus klinischer Sicht durch die Darstellung in m^2 und ml/m^2 beschränkt. Um die Werte einsetzen zu können, muss eine Umformung in kg und ml, durch die Division mit m^2 erfolgen. Hierbei wurde deutlich, dass auch bei der linearen Regression eine Art der Normalisierung auf BSA stattfand. Es ist dementsprechend empfohlen, für den klinischen Gebrauch die direkt auf BSA normalisierten Werte einzusetzen und für eine individuelle Beurteilung die kgKGW-Werte zunutzen.

Da gerade im unteren Gewichtsbereich bei allen vier Formeln negative untere CI entstanden, wurde die lineare Regression mit logarithmierten kg und Volumina wiederholt. Dies wird in der Allometrie, wie schon beschrieben, standardisiert angewandt (SNELL, 1892). Durch die Logarithmierung entstand eine bessere Korrelation mit $r^2 = 0,936$ beim EDV und $r^2 = 0,908$ beim ESV. Zusätzlich konnte ein engeres CI festgestellt werden. Durch die Umformung der logarithmierten Werte des 95%CI in natürliche Zahlen (Potenzierung) wurde erreicht, dass im niedrigen Gewichtsbereich nur wenige negative Werte auftraten. Zusätzlich

entstand ein engerer Referenzwertbereich in diesen Gewichtsklassen. Problematisch zeigte sich die Logarithmierung allerdings bei Gewichten über 20 kg. Durch die Logarithmierung und angeschlossene Potenzierung (Umrechnung in natürliche Zahlen) stieg das entstandene 95%CI prozentual und nicht linear an, was zu einem weiten Referenzbereich bei den höheren Gewichten führte. Für die klinische Nutzung wurde eine Teilung der Referenzwerte in < 20 kg und > 20 kg durchgeführt. Für die Hunde < 20 kg bestand die Möglichkeit, die logarithmierten-potenzierten- und für die Hunde > 20 kg die natürlichen kgKGW-Volumen-Werte heranzuziehen. Damit wurde erreicht, dass in den niedrigeren Gewichten nur noch wenige negative Bereiche auftraten und bei beiden GG (< 20 kg und > 20 kg) ein engeres CI genutzt werden konnte, was die Sensitivität für die Erkennung einer Volumenüberladung oder einer systolischen Dysfunktion erhöht (Tabelle 33 im Anhang). Die Anwendung der Referenzwerttabelle kann entsprechend der Tabelle zu den M-Mode-Werten von CORNELL und Mitarbeitern erfolgen (CORNELL et al., 2004).

Aussichten

Die klinische Nutzbarkeit der jeweiligen Referenzbereiche muss in der Zukunft überprüft werden. Innerhalb der Echokardiographie stehen sich die biplane 2D und die 3 dimensionale (3D) Messung von Volumina gegenüber. GOPAL und Mitarbeiter (1995) konnte zeigen, dass eine sehr gute Korrelation ($r^2 = 0,94$ bis $0,97$) zwischen der RNVG und der 3D-Echokardiographie besteht. Außerdem war die 3D-Methode allen 2D-Messungen, inklusive der SSSM überlegen (GOPAL et al., 1995). Da sich die 3D-Echokardiographie jedoch im klinischen Bereich in der Tiermedizin (wie auch in der Humanmedizin (TAKEMOTO et al., 2003)) noch nicht vollkommen etabliert hat, ist die Erstellung von Referenzwerten für eine 2D echokardiographische Methode, wie die SSSM dennoch von Nutzen. Auch konnten TAKEMOTO und Mitarbeiter (2003) eine gute Korrelation zwischen 2D- und 3D-Volumenmessungen nachweisen (TAKEMOTO et al., 2003). In der unter Punkt 2 folgenden Studie fanden die Referenzwerte der auf BSA-normalisierten Volumina sowie der gewichtsabhängigen Referenzwerte ihre erste klinische Anwendung.

2. Kurzfristige Entwicklung der echokardiographischen Parameter

Die MKE findet in der Tiermedizin, speziell beim Hund, große Aufmerksamkeit. Dies ist durch ihr häufiges Auftreten mit mehr als 80 % der erworbenen Herzerkrankungen beim Hund zu erklären (HAGGSTROM, 2005). Die Studien zu möglichen Therapien vor und nach Erreichen des dekompensierten Stadiums sind dementsprechend zahlreich. Ist die Diskussion über die Therapie vor dem Eintritt ins Herzversagen sehr konträr, so ist ab dem Stadium des Herzversagens die therapeutische Vorgehensweise deutlicher definiert. Vor Erreichen der Dekompensation stehen sich Studien gegenüber, die einen Einsatz von ACE-I empfehlen (POUCHELON et al., 2008) oder nicht bzw. nur in geringem Maße als hilfreich erachten (KVART et al., 2002; ATKINS et al., 2007). Neben der guten Verträglichkeit, die der Gabe von ACE-I schon vor Erreichen des Herzversagens zugesprochen wurde, konnte ihnen im Herzversagen zusätzlich eine Verlängerung der Überlebenszeit nachgewiesen werden. Aus diesem Grund besteht die derzeitige Empfehlung, sie ab dem Stadium der Dekompensation zu verabreichen (COVE, 1995; ETTINGER et al., 1998; POUCHELON, 1999; POUCHELON et al., 2004). Eine Therapie mit Pimobendan vor Erreichen des Herzversagens ist ebenfalls umstritten. Hier stehen Studien, die für eine Therapie mit Pimobendan in diesem Stadium sprechen (KANNO et al., 2007), denen gegenüber, die keinen Unterschied zu einer ausbleibenden Anwendung (OUELLET et al., 2009) oder sogar eine Verschlechterung durch die Applikation von Pimobendan feststellen konnten (SCHNEIDER et al., 1997; TISSIER et al., 2005; CHETBOUL et al., 2007). Im Herzversagen konnte Pimobendan eine gute Verträglichkeit und eine Verlängerung der Lebenszeit innerhalb dieses Stadiums belegt werden (SMITH et al., 2005; LOMBARD et al., 2006). Eine neue Studie zeigte 2008, dass Pimobendan dem ACE-I Benazepril im Herzversagen überlegen ist. Hier konnte eine Überlebenszeit ab dem dekompensierten Stadium von mittleren 267 Tagen in der Pimobendangruppe zu mittleren 140 Tagen in der Benazeprilgruppe festgestellt werden (HAGGSTROM et al., 2008). Ziel der vorliegenden Studie war es, zu untersuchen, ob sich die zusätzliche Verabreichung des ACE-I Ramipril in der Entwicklung der echokardiographischen Parametern widerspiegelt. Als Basistherapie wurde mit Pimobendan sowie Furosemid begonnen. Es sollte überprüft werden, ob die kombinierte Therapie von Furosemid und Pimobendan mit Ramipril einen Unterschied zu der alleinigen Therapie mit Furosemid und

Pimobendan liefert. Dies wurde innerhalb der ersten drei Therapiemonate nach Erreichen des Herzversagens an herkömmlichen (LA/Ao, EDD, ESD, AJet/LA) sowie an neueren (SSSM, PISA, Gewebedoppler) echokardiographischen Parametern untersucht.

Gruppenverteilung und Einflußgrößen

Die Verteilung auf die beiden TG war mit 22 Hunden in der TG P und 23 Hunden in der TG P+R homogen. Bei der Dreimonats-Untersuchung konnten in jeder Gruppe nur jeweils 15 Hunde erneut vorgestellt werden. Die übrigen Hunde waren zu diesem Zeitpunkt aus kardialen (n = 12) oder anderen Gründen (n = 3) verstorben. Zunächst wurde untersucht, ob das Geschlecht, das Alter oder das Körpergewicht einen Einfluss auf die Entwicklung der echokardiographischen Parameter ausübten. Lediglich der EDD und die Strain im mittleren Segment wurden durch das Körpergewicht beeinflusst. Ein höheres Ausgangsgewicht führt zu einer signifikanten Verschlechterung (Vergrößerung) des EDD über den Untersuchungszeitraum. Dies war jedoch der einzige Parameter für die Ermittlung einer Volumenüberladung, der eine Beeinflussung durch das Körpergewicht erfuhr. Ebenfalls konnte eine signifikante Verschlechterung (Abnahme) der Strain im mittleren Segment durch ein höheres Ausgangsgewicht festgestellt werden. Da kein anderer Parameter eine signifikante Beeinflussung durch das Geschlecht, das Alter und das Körpergewicht zeigte, kann aus klinischer Sicht davon ausgegangen werden, dass diese drei Parameter keinen größeren Einfluss auf die Veränderung der echokardiographischen Parameter ausübten.

Individuelle Entwicklung der echokardiographischen Parameter

Allgemein konnte statistisch bei nur wenigen der genutzten Parameter ein signifikanter Unterschied festgestellt werden, der auf eine Zu- oder Abnahme des jeweiligen Parameters innerhalb des Untersuchungszeitraums hindeutete. Aus diesem Grund erfolgte eine individuelle Untersuchung der Entwicklung der Ultraschallparameter, bei der sich herausstellte, dass beim einzelnen Patienten eine Zu- oder Abnahme der Parameter erfolgte. Die Veränderungen der jeweiligen Parameter der einzelnen Patienten hoben sich jedoch gegenseitig auf, was bei der allgemeinen Betrachtung dazu führte, dass kein signifikanter Anstieg oder Abfall des jeweiligen Parameters feststellbar war. Bei einigen Patienten konnte eine Verbesserung, im Sinne einer Abnahme des LA/Ao, EDD, ESD, EDV/BSA,

ESV/BSA, AJet/ALA, MRV oder einer Zunahme der EF und der Parameter des Gewebedopplers, eine Verschlechterung durch die gegenteilige Entwicklung der Parameter abgeleitet werden. Eine ausschließliche Verbesserung oder Verschlechterung der Parameter innerhalb eines Patienten konnte jedoch nicht festgestellt werden. So konnte man z. B. bei einem Patienten eine Abnahme des LA/Ao, des EDV/BSA und des MRV mit gleichzeitiger Zunahme des ESV/BSA feststellen. Die Reduktion der Volumenbelastung und des MRV bei diesem Patienten mit gleichzeitiger Verschlechterung der systolischen Funktion kann durch den Beginn mit der Therapie erklärt werden: der Hund befand sich in der TG P+R. Durch die Verabreichung des Furosemids sowie des ACE-I wurde eine Volumenreduktion erzielt. Die Senkung der Vorlast im Herzen bewirkt zum einen eine Abnahme des MRV. Zum anderen führt die reduzierte Vorlast über den Frank-Starling-Mechanismus zu einem Rückgang der systolischen Funktion. Hier stehen nun die verschiedenen medikamentösen Eigenschaften den kompensatorischen neurohumeralen Reaktionen gegenüber. Durch die Reduktion der systolischen Funktion wird wiederum nicht nur das MRV reduziert, sondern auch der Herzauswurf. Der herabgesetzte Herzauswurf führt zu einer Nachlastabnahme, die an der Niere eine Aktivierung des RAAS hervorruft, was jedoch durch den ACE-I unterdrückt wird (FOX, 1999; OPIE & GERSH, 2005). Ebenfalls kann die Nachlastsenkung zu einer Reduktion des MRV und über den Frank-Starling-Mechanismus zu einer Steigerung der Kontraktilität führen. Auch die Verabreichung des Pimobendans führt über eine Ca²⁺-Sensitivierung und Nachlastsenkung zur Steigerung der Kontraktilität (ENDO, 1998).

Bei der Untersuchung auf eine mögliche Ursache für den Anstieg der Parameter bei den einen und die Abnahme bei anderen Patienten, wurden folgende in Frage kommende Parameter getestet: Basistherapie, Furosemiddosis, Geschlecht, Alter, Gewicht, Herzfrequenz und die Zusammenhänge mit den jeweils anderen echokardiographischen Parametern. Statistisch konnte bei keinem der Parameter eine signifikante Beeinflussung der echokardiographischen Parameter nachgewiesen werden. Unter Umständen existiert eine Konstante, die die Entwicklung der Parameter beeinflusste, die jedoch nicht in dieser Arbeit ermittelt werden konnte. Nachfolgend wird die Entwicklung der echokardiographischen Parameter im Einzelnen diskutiert.

Verhältnis linkes Atrium zum Aorten-Durchmesser

Bei der Randomisierung auf die beiden TG konnte bei der Erstuntersuchung nur für LA/Ao ein signifikanter Unterschied festgestellt werden [TG P: MW 2,28 (\pm 0,43); TG P+R: MW 2,69 (\pm 0,48)]. Alle anderen echokardiographischen Parameter wiesen keine signifikanten Unterschiede zwischen den TG am Untersuchungstag eins auf. Der Unterschied bei LA/Ao zwischen den TG blieb über die drei Monate erhalten, war jedoch nicht mehr in einem signifikanten Bereich. In beiden TG fand zunächst eine Abnahme des LA/Ao innerhalb des ersten Untersuchungsmonats statt, die durch die anfänglich höhere Furosemiddosis erklärt werden könnte. Von Untersuchungstag eins bis Untersuchungsmonat eins fand eine allmähliche Reduktion der Furosemiddosis von 10 mg/kg/Tag (\pm 2,7) auf 5,2 mg/kg/Tag (\pm 1,9) (MW \pm SD) statt. Bis zum Untersuchungsmonat drei erhöhte sich LA/Ao jedoch in beiden TG wieder, wobei in TG P eine Überschreitung des anfänglichen Wertes (Untersuchungstag eins) vorlag. Die Veränderung von LA/Ao erreichte statistisch keine Signifikanz. Die Reduktion innerhalb des ersten Therapie-Monats entspricht in etwa der prozentualen Abnahme, die in der VetSCOPE-Studie (2006) ebenfalls noch nach 56 Tagen nachgewiesen werden konnte. LA/Ao spiegelt nicht nur die Chronizität der Krankheit wieder, sondern gibt auch Informationen über ihre Progression (KIHARA et al., 1988; PAPE et al., 1991). So kann angenommen werden, dass durch die allgemeine Volumenreduktion durch die hohe Entwässerung zunächst eine Reduktion von LA/Ao erzielt wurde. Auch kann, wie in der VetSCOPE-Studie (2006) nachgewiesen, der Beginn mit der Pimobendan-Therapie zu der Reduktion geführt haben (LOMBARD et al., 2006). Wahrscheinlich fand jedoch eine Progression der MKE innerhalb der drei Untersuchungsmonate statt, weshalb es zum relativen Anstieg von LA/Ao kam. Dies kann jedoch mangels einer Kontrollgruppe ohne Therapie in dieser Studie nicht weiter untersucht werden. In der TG P+R erreichte LA/Ao, nach der vorangegangenen Reduktion, wieder den Ausgangswert am Untersuchungstag eins. Allerdings lag schon von Beginn an in dieser TG ein höheres Verhältnis vor, was darauf hindeutet, dass in dieser TG eine stärkere Volumenüberladung bestand als in der TG P. Die individuelle Betrachtung von LA/Ao zeigte eine relative Abnahme in der TG P+R, im Gegensatz zu der relativen Zunahme in der TG P. Die zusätzliche Verabreichung

des ACE-I stellt eine mögliche Begründung dar. Im hochgradigen Stadium, in dem sich die Studienpatienten dieser Arbeit befanden, ist durch den reduzierten Herzauswurf die Durchblutung der Niere vermindert. Die daraus resultierende Ischämie der Niere führt zu einer erhöhten Freisetzung von Renin. Über das RAAS kommt es unter anderem zur Natrium-Retention, was zu einer Erhöhung des Blutvolumens, also auch der Vorlast im Herzen führt. Ebenfalls wird Vasopressin ausgeschüttet, was eine Erhöhung der Nachlast mit sich bringt. Beide Mechanismen können zu einer Verstärkung des Herzversagens führen. Durch die Verabreichung von Furosemid wird dieser neurohumorale Effekt intensiviert, in Kombination jedoch mit einem ACE-I wird die Vor- und Nachlast reduziert (OPIE & GERSH, 2005). In der TG P+R konnte wahrscheinlich durch die zusätzliche Verabreichung des ACE-I eine Verbesserung des LA/Ao erreicht werden, die jedoch kein signifikantes Niveau erreichte.

Verhältnis der Regurgitationsjetfläche zur Fläche des linken Atriums

Die AJet/ALA war bei der ersten Untersuchung zwischen den beiden TG ähnlich auf $1/3 - 1/2$ und $> 1/2$ verteilt. In der TG P starben drei Hunde bis zur Einmonats-Kontrolle. Zwei davon zeigten bei der Erstuntersuchung ein AJet/ALA von $> 1/2$. Innerhalb des AJet/ALA-Schweregrades kam es zu einer Umverteilung. Drei Hunde die zuvor ein AJet/ALA von $1/3 - 1/2$ aufwiesen, zeigten nun ein Verhältnis $> 1/2$. Drei Hunde mit einem AJet/ALA $> 1/2$ verstarben bis zum Untersuchungszeitpunkt drei. Ebenfalls drei Hunde erfuhren einen Anstieg des AJet/ALA. In dieser TG konnte also ein Anstieg des Verhältnisses beobachtet werden. In der TG P+R konnte im Gegensatz dazu zunächst eine allgemeine Reduktion des Verhältnisses beobachtet werden. Ein Hund zeigte bei der ersten Kontrolluntersuchung ein Verhältnis $< 1/3$. Bis zur Dreimonats-Kontrolle konnte jedoch eine starke Zunahme des Verhältnisses beobachtet werden. Nur noch ein Hund wies ein Verhältnis $< 1/2$ auf. Die Entwicklung befand sich in einem signifikanten Bereich zwischen Tag eins sowie Monat eins und Monat drei. Wie zuvor angesprochen, konnte in der TG P+R eine relative Abnahme (von MW 2,69 auf 2,49), gefolgt von einer relativen Zunahme (von MW 2,49 auf 2,67) des LA/Ao festgestellt werden. Eine Studie zeigte, dass sich das Verhältnis AJet/ALA in Abhängigkeit zu der LA-Größe verändert (ZOGHBI et al., 2003). Eine simultane Abnahme der linksatrialen Größe und des AJet/ALA, wie es innerhalb des ersten Therapiemonats in der TG P+R nachgewiesen werden konnte, deutete

auf eine verstärkte Reduktion der Regurgitation hin. ACE-I senken nachweislich den Blutdruck (SWEDBERG & ENEROTH, 1987), was ebenfalls zu einer Abnahme der Jet Area führen kann. Dies ist eine mögliche Begründung für die simultane Abnahme des LA/Ao und der AJet/ALA in der TG P+R.

Es wurde in einer humanmedizinischen Studie gezeigt, dass mit Anstieg des AJet/ALA eine erhöhte Sterblichkeit sowie eine häufigere Hospitalisierung einherging (AMIGONI et al., 2007). Das bedeutet für die Patienten dieser Arbeit, dass mit dem Anstieg des AJet/ALA von Monat eins bis Monat drei auch eine schlechtere Prognose verbunden war.

Proximal Isovelocity Surface Area – Regurgitationsvolumen

Mit der PISA-Messung lassen sich drei Parameter für die Beurteilung des Schweregrades der MI berechnen: die ERÖ, das MRV und die RF. In der Tiermedizin wurde bisher die RF in % zur Beurteilung des Schweregrades der MKE beim Hund angewandt (KITTLESON & BROWN, 2003; GOUNI et al., 2007; SERRES et al., 2007). Dies bietet sich aus dem Grund an, da es sich um den prozentualen Anteil des MRV am gesamten ASV handelt und folglich körperrgewicht- und körperrgrößenunabhängig ist. Für die Berechnung der RF sind jedoch mehrere Messungen nötig: PISA, VTI des RJ, AoD und VTI des Aortenflusses. In einer Studie wurde die RF aus dem PISA-MRV, dividiert durch die EF aus der SSSM berechnet (OUELLET et al., 2009). Viele Messungen bringen jedoch eine hohe Fehleranfälligkeit mit sich, was eine Limitation der RF darstellt. Die beiden anderen Parameter, die in der Humanmedizin zur Beurteilung des Schweregrades der MI genutzt werden, die ERÖ in cm und das MRV in ml, stellten sich bei der Anwendung beim Hund als gut reproduzierbar dar (CHOI et al., 2004). Hier erweist sich jedoch die Größenvielfalt des Hundes als problematisch. Stellt man bei einem großen Hund einen geringen Schweregrad der MI fest, so kann eine ERÖ und ein MRV gleicher Größe bei einem kleinen Hund eine mittelgradige (mgr) bis hochgradige (hgr) MI darstellen. Aus diesem Grund wurde in einer früheren Arbeit untersucht, ob das Problem der Größenvielfalt durch die Normalisierung des MRV auf BSA zu lösen ist. Es konnten Cut-off-Werte für die Unterscheidung zwischen ggr und mgr sowie mgr und hgr erstellt werden: ggr < 20 ml/m², mgr 20 – 30 ml/m², hgr > 30 ml/m² (GERLACH et al., 2009). Auch in einer anderen Studie konnte bei einer Hundepopulation mit einer ISACHC 1b MKE ein MRV von 12,6 bis 27,4 ml/m² festgestellt werden, was

einem mgr Stadium entspräche. (OUELLET et al., 2009). Bei der Untersuchung der Patienten dieser Arbeit konnte ein MW von 32,7 (\pm 8,2) festgestellt werden. Dies spiegelt den erwarteten hochgradigen Schweregrad der MKE wieder. Allerdings befanden sich auch einige Hunde in einem mgr Schweregrad laut der Messung des MRV. Eine Limitation bei der Erstellung der Referenzwerte für das MRV war, dass es momentan keinen Goldstandard zur Bestimmung des Schweregrades der MKE gibt. Aus diesem Grund wurde ein Scoring-System aus drei echokardiographischen Parametern (LA/Ao, AJet/ALA, EDD) genutzt, das sich in dieser Klinik bewährt hat (JAVORNIK et al., 2007), um den Schweregrad zu beurteilen. Orientiert an diesen Messungen wurden die ermittelten ml MRV den Schweregraden zugeordnet. Dies führte unter Umständen zu der mäßigen Sensitivität (für die Unterscheidung zwischen ggr und mgr 77,3 % und zwischen mgr und hgr 71,1 %) (GERLACH et al., 2009).

Zwischen den TG und jeweils innerhalb einer TG bestand zu keinem Untersuchungszeitpunkt ein signifikanter Unterschied. Geringe Veränderungen wurden dennoch festgestellt. In beiden TG konnte bei der allgemeinen sowie individuellen Betrachtung eine relative Zunahme des MRV festgestellt werden. Der Umstand, dass eine Zunahme des MRV unter Therapie mit Pimobendan erfolgen kann, wurde in Studien bei Hunden mit MKE im kompensierten Stadium bereits gezeigt (TISSIER et al., 2005; CHETBOUL et al., 2007). Die relative Verstärkung der MKR kann demzufolge zum einen durch den Beginn mit der Pimobendan-Therapie zum anderen aber auch durch das Fortschreiten der Erkrankung verursacht sein. Da jedoch keine Kontrollgruppe existierte, die kein Pimobendan erhielt, blieb die Frage innerhalb dieser Studie ungeklärt.

Bei der Anwendung von PISA sollte berücksichtigt werden, dass die Methode einigen Limitationen unterworfen ist. So ist die Akkuratheit in großem Maße von der Farbdoppler-Hemisphäre abhängig, die teilweise nicht korrekt abgegrenzt werden kann. Durch die Begrenzung der Hemisphäre, bedingt durch die lateralen Wände des linken Ventrikels, kann es z. B. zu einer Überschätzung des Hemisphären-Radius kommen (OYAMA, 2002). Dies führt ebenfalls zu einer Überschätzung des MRV. Die Zunahme der Regurgitation konnte jedoch schon bei der Messung der AJet/ALA beobachtet werden. Zwischen dem MRV und der AJet/ALA konnte in früheren Studien eine gute Korrelation von $r^2 = 0,62$ nachgewiesen werden (PINHEIRO et al., 2007). Aus diesem Grund kann trotz der

Limitationen von einer korrekten Anwendung der PISA-Methode in dieser Arbeit ausgegangen werden.

Enddiastolischer Durchmesser und enddiastolisches Volumen

Der EDD und das EDV/BSA sind zwei Parameter für die Feststellung einer Volumenüberladung des linken Ventrikels (FOX, 1999; LANG et al., 2005). Der EDD, der über die M-Mode-Messung bestimmt wird, ist eine eindimensionale Messung und aus diesem Grund in seiner Genauigkeit für die Berechnung des enddiastolischen Volumens limitiert (WYATT et al., 1980; LANG et al., 2005). Referenzwerte für das EDV/BSA aus der SSSM wurden innerhalb dieser Arbeit erstellt und fanden hiermit ihre erste Anwendung zur Feststellung einer Volumenüberladung. Eine Volumenüberladung des linken Ventrikels, bedingt durch eine MKE, ist eine weitere Hilfsgröße für die Beurteilung der Chronizität und Progression der MKE (CARABELLO, 1998). Bei einem hochgradigen Stadium, wie es beim Vorliegen von Herzversagen zu erwarten ist, sollte eine Volumenüberladung des linken Ventrikels bestehen. Bei der ersten Untersuchung befanden sich jedoch sieben Hunde im Referenzbereich des EDD. Nur vier dieser Hunde befanden sich ebenfalls innerhalb des Referenzbereiches des EDV/BSA. Eine Erklärung für ein normales linksventrikuläres Volumen bei einer dekompensierten MKE bietet der Umstand, dass fünf der sieben Hunde vor der ersten Ultraschalluntersuchung mit Furosemid über Nacht stabilisiert wurden. Die Anwendung des neueren echokardiographischen Parameters EDV/BSA aus der SSSM erwies sich bei diesen Hunden sensitiver für die Feststellung einer linksventrikulären Volumenüberladung als die alleinige Anwendung des EDD aus dem M-Mode. Bei der Anwendung der allometrischen Referenzwerte aus Tabelle 33 im Anhang für das EDV, befanden sich 14 Hunde innerhalb des Referenzbereichs des EDV. Die Normalisierung des EDV auf die Körperoberfläche war dementsprechend für die Feststellung einer Volumenüberladung auch in diesem Fall sensitiver. Da kein Vergleich mit anderen Methoden zur Bestimmung einer linksventrikulären Volumenüberladung, wie z. B. eine Untersuchung mittels RNVG oder CT, stattfand, kann nur der Verdacht auf eine höhere Sensitivität des EDV/BSA gegenüber den anderen Methoden geäußert werden. Dies bedarf einer näheren Untersuchung.

Aus klinischer Sicht fällt die Beurteilung der Entwicklung des MW und des Medians des EDD schwer, da es sich um gewichtsspezifische Referenzbereiche handelt (CORNELL et al., 2004). Eine individuelle Analyse ist in diesem Fall die

bessere Methode für die Beurteilung einer möglichen Zu- oder Abnahme des EDD. Hier konnte in der TG P+R, erklärbar durch die zusätzliche Verabreichung des ACE-I, eine relative Abnahme festgestellt werden. In der TG P lag eine relative Zunahme des EDD vor. Der Unterschied zwischen den beiden TG erlangte jedoch keine Signifikanz.

Für die Untersuchung der Entwicklung des EDV/BSA über die drei Untersuchungsmonate wurden die Patienten in drei GG' unterteilt. Bei der Aufteilung auf die beiden TG stellte sich die geringe Patientenzahl in der GG'3 als problematisch heraus, da sich nur ein Hund in der TG P+R befand. Aus diesem Grund wurde keine statistische Analyse in dieser GG' durchgeführt. Ein möglicher Einfluss des ACE-I Ramipril auf das EDV/BSA konnte statistisch nicht nachgewiesen werden. Jedoch konnte bei der individuellen Untersuchung, ähnlich wie bei den Parametern LA/Ao und EDD, eine relative Abnahme in der TG P+R festgestellt werden (Abbildung 42 links). Dieser Trend deutete auf einen geringen Vorteil durch die zusätzliche Verabreichung des ACE-I hin. Im Folgenden werden die Zusammenhänge zwischen der MKE und dem Einsatz von ACE-I und Furosemid näher erläutert.

Systolische Funktion

Für die Beurteilung der systolischen Funktion wurden folgende Parameter herangezogen: der ESD des M-Modes, des ESV/BSA der SSSM, die EF, berechnet aus den SSSM-Messungen, die Strain sowie die S-Welle der SR und die S-Wellen aus dem TVI im basalen, mittleren und apikalen Segment des interventrikulären Septums. Eine systolische Dysfunktion bei der MKE konnte bereits in einigen Studien nachgewiesen werden (URABE et al., 1992; MULIERI et al., 1993; BORGARELLI et al., 2007; JAVORNIK et al., 2007). Hierbei konnte zwischen kleinen und großen Hunden unterschieden werden. Große Hunde zeigten früher und in höherem Maße eine systolische Dysfunktion als kleine Hunde (BORGARELLI et al., 2007; JAVORNIK et al., 2007). Die Messung der Parameter, die eine Auskunft über die systolische Funktion erteilen können, war dementsprechend ein wichtiger Bestandteil dieser Arbeit. Korrelationen zwischen diesen Parametern konnten nur bei einigen nachgewiesen werden. So bestand zwischen der EF und dem ESV/BSA ($p = 0,344$) sowie der mittleren Strain und dem ESV ($r^2 = 0,244$) eine mäßige Korrelation. Die S-Wellen der TVI zwischen den Segmenten zeigten eine gute Korrelation (zwischen TVI basal und mittig $r^2 =$

0,542; zwischen TVI basal und apikal $r^2 = 0,346$). Die beste Korrelation konnte zwischen dem ESD und dem ESV mit $r^2 = 0,55$ nachgewiesen werden. Zwischen den anderen Parametern bestand keine Korrelation. Auch in anderen Studien beim Hund konnte nur eine mäßige oder keine Korrelation zwischen der FS oder dem ESD und den Gewebedoppler-Parametern festgestellt werden (CHETBOUL et al., 2006; JAVORNIK et al., 2007).

Für die Messung des ESD des M-Modus gelten die gleichen Limitationen wie für den EDD, weshalb die Erhebung des ESV/BSA mit der SSSM als genauer erachtet wird (LANG et al., 2005). Bei der Erstuntersuchung befanden sich neun der 45 Hunde außerhalb des Referenzbereichs des ESD und 19 außerhalb des Referenzbereichs des ESV/BSA. Fünf der neun Hunde, die außerhalb des Referenzbereichs des ESD lagen, befanden sich ebenfalls nicht im Referenzbereich des ESV/BSA. Hieraus kann geschlossen werden, dass, ähnlich wie bei EDV/BSA, mittels des ESV/BSA aus der SSSM eine sensitivere Methode für die Feststellung einer systolischen Dysfunktion vorliegt. Dies wurde jedoch innerhalb dieser Arbeit nicht weiter untersucht und bedarf einer genaueren Überprüfung. Mit der Messung des ESD und des ESV/BSA konnte nur bei insgesamt 19 Hunden eine systolische Dysfunktion ermittelt werden. Das bedeutet, dass bei 26 Hunden laut dieser Parameter eine normale systolische Funktion, trotz des fortgeschrittenen Stadiums der MKE vorlag. Bei der Untersuchung nach einem Monat konnte nur noch bei zwei Hunden mittels ESD und bei elf mittels ESV/BSA eine systolische Dysfunktion festgestellt werden. Bei der Kontrolluntersuchung nach drei Monaten bestand eine systolische Dysfunktion bei vier Hunden laut dem ESD und bei elf Hunden laut ESV/BSA. Hierbei waren jedoch vier der elf Hunde erstmalig mit einer systolischen Dysfunktion aufgefallen. Die Ursache für die gesteigerte systolische Funktion ist wahrscheinlich auf das Pimobendan zurückzuführen. Der positiv inotrope Effekt des Pimobendan wird durch eine Kombination aus Ca^{2+} -M über die PDE-III-Hemmung und Ca^{2+} -S verursacht (ENDO, 1995). Auch in Studien am Hund mit kompensierter MKE konnte der positive Effekt von Pimobendan auf die systolische Funktion nachgewiesen werden (CHETBOUL et al., 2007; KANNO et al., 2007). Da jedoch in dieser Arbeit eine Kontrollgruppe, die kein Pimobendan erhielt, nicht zu Verfügung stand, konnte dies nicht genauer untersucht werden. Die gesteigerte systolische Funktion erreichte keine statistische Signifikanz. Bei der individuellen Betrachtung konnte in der TG P bei beiden Parametern (ESD,

ESV/BSA), im Gegensatz zur TG P+R, eine relative Abnahme erkannt werden. Der Unterschied zwischen den beiden TG erreichte ebenfalls keine Signifikanz. Warum in der TG P+R im Gegensatz zur TG P keine Tendenz für eine Veränderung erkennbar war, kann mehrere Ursachen haben: zum einen ist die geringe Fallzahl zu nennen. Außerdem könnten in der TG P größere individuelle Schwankungen vorliegen, z. B. bedingt durch unterschiedliche Schweregrade des Herzversagens. Ebenfalls konnte in der TG P+R eine Reduktion des linksventrikulären Volumens festgestellt werden, was über den Frank-Starling-Mechanismus eine Abnahme oder Stagnation der systolischen Funktion induzierte.

Die EF spiegelt die prozentuale Veränderung des linken Ventrikels innerhalb eines Herzzyklus wieder. Berechnet werden kann die EF unter anderem aus dem EDV und ESV gemessen mit der SSSM, wie es in dieser Arbeit geschehen ist (MCGOWAN & CLELAND, 2003). Es konnte bewiesen werden, dass mit der Reduktion der EF im Herzversagen eine erhöhte Mortalität verbunden ist (VASAN et al., 1999; HOGG et al., 2004). Allerdings konnte kein Zusammenhang zwischen der normalen oder niedrigen EF und der Prognose im Herzversagen hergestellt werden (MIYAGISHIMA et al., 2009). Studien in der Humanmedizin haben gezeigt, dass zwischen Patienten im Herzversagen mit einer reduzierten und einer normalen EF unterschieden werden sollte. Ersteren wird ein systolisches, letzteren ein diastolisches Herzversagen zugesprochen (MCMURRAY & PFEFFER, 2002a, 2002b; ZILE & BRUTSAERT, 2002; JESSUP & BROZENA, 2003; GAASCH & ZILE, 2004). Durch die Volumenüberladung (EDD und EDV/BSA außerhalb des Referenzbereichs) und die gleichzeitig bei vielen Hunden stabile Kontraktilität (ESD und ESV/BSA innerhalb des Referenzbereichs), sollte eine relativ hohe EF bei den Hunden dieser Arbeit vorliegen. Der MW der EF lag in beiden TG zwischen 66 und 67 %. Ein Referenzbereich von 39,1 bis 68,1 % mit einem MW von 53 % konnte für die EF aus der SSSM in der vorliegenden Arbeit bei herzgesunden Hunden ermittelt werden. In einer anderen Studie wurde ein MW für die EF aus der SSSM von 66 % bei gesunden Hunden festgestellt. Hunde mit einer ISACHC 2 oder 3 klassifizierten MKE zeigten einen MW von 75 beziehungsweise 77 % (SERRES et al., 2008). Die Diskrepanz zwischen den erkrankten Hunden der angesprochenen Studie und dieser Arbeit ist damit zu erklären, dass bei den Hunden der angesprochenen Studie ein höheres EDV/BSA und ein niedrigeres

ESV/BSA ermittelt wurde, als in dieser Arbeit (EDV/BSA: 101 ml/m² zu 91 ml/m²; ESV/BSA: 23 ml/m² zu 29 ml/m²). Dies führte zu einer höheren EF.

Die Werte der Hunde in der vorliegenden Arbeit befinden sich demnach innerhalb des Referenzbereichs. Berücksichtigt werden bei der Anwendung der EF muss jedoch, dass die EF in Abhängigkeit zur Vor- und Nachlast steht. Bei der MKE ist die Vorlast durch die Volumenüberladung erhöht. Die Nachlast ist je nach Schweregrad der Krankheit reduziert, weil das Blut statt ausschließlich in die Ao gepumpt zu werden zurück ins LA fließt. Beides führt zu einer kompensatorischen Zunahme der EF. Im Herzversagen nimmt die EF zwar ab, wird jedoch durch die erhöhte Vor- und die niedrige Nachlast häufig überschätzt und befindet sich deshalb oft im Normalbereich (AGRICOLA et al., 2004). Dies könnte der Grund sein, warum die EF in dieser sowie in der Arbeit von SERRES und Mitarbeitern (2008) innerhalb des in dieser sowie anderen Studien ermittelten Bereichs für eine normale EF liegt (> 50 %) (MCGOWAN & CLELAND, 2003; SERRES et al., 2008). Zusätzlich kann argumentiert werden, dass bei den Hunden ein diastolisches Herzversagen vorliegt, was wiederum eine normale EF erklären würde (s. o.). Die Besprechung einer möglichen diastolischen Dysfunktion schließt sich weiter unten an. Innerhalb des Untersuchungszeitraums konnte bei der allgemeinen Untersuchung keine signifikante Zu- oder Abnahme der EF in einer der beiden TG verzeichnet werden.

Da die EF jedoch durch die Entwicklung des EDV und ESV bestimmt wird, wurde eine individuelle Untersuchung angeschlossen. Bei dieser konnte in der TG P eine Stagnation des EDV und eine Reduktion des ESV festgestellt werden. In der TG P+R nahm das EDV ab und das ESV stagnierte (Abbildung 41, Seite 85). Diese Entwicklung spiegelte sich in der individuellen Entwicklung der EF wieder (Abbildung 45). Hier konnte in der TG P ein Anstieg, in der TG P+R eine Reduktion der EF festgestellt werden. Erklärbar ist dies durch den Frank-Starling-Mechanismus. Durch die Verabreichung von Furosemid und Ramipril wurde die Vorlast in der TG P+R gesenkt. Als Reaktion hierauf kommt es zu einer Reduktion der systolischen Aktivität (Zunahme des ESV), was die Abnahme der EF erklärt. Betrachtet man die drei SSSM-Werte TG-spezifisch genauer, so fällt auf, dass es in der TG P+R nicht zu einer Zunahme sondern zu einer Stagnation des ESV kommt. Durch den Frank-Starling-Mechanismus wäre jedoch eine Zunahme des ESV zu erwarten. In der TG P kommt es zu einer Reduktion des ESV. Diese beiden Veränderungen könnten mit der Pimobendan-Therapie erklärt werden.

Theoretisch kann die Reduktion des ESV in der TG P durch das Pimobendan erklärt werden. Die Stagnation des ESV in der TG P+R könnte ebenfalls durch die Verabreichung des Pimobendans begründet werden. Dieses verhindert einen Anstieg des ESV, verursacht durch die Reduktion der Vorlast (EDV reduziert). Da jedoch leider keine Kontrollgruppe ohne Therapie mit Pimobendan vorlag, konnte dies nicht näher untersucht werden.

In der Studie von SERRES und Mitarbeitern (2008) konnte mittels ESV/BSA und EF keine systolische Dysfunktion bei den Hunden mit hgr MKE nachgewiesen werden (SERRES et al., 2008). Erstaunlich ist die Tatsache, dass die Hunde in der genannten Studie kein Pimobendan erhielten und trotzdem eine normale systolische Funktion aufwiesen. Die damalige Studienpopulation bestand allerdings aus kleinen Hunden unter 15 kg. In anderen Studien konnte ein Unterschied in der systolischen Funktion bei kleinen und großen Hunden mit MKE nachgewiesen werden. Eine systolische Dysfunktion ist bei kleinen Hunden ungewöhnlicher als bei großen (BORGARELLI et al., 2004; HAGGSTROM, 2005), weshalb die normale systolische Funktion der Hunde in der Studie von SERRES und Mitarbeitern (2008) auf die eher leichtgewichtige Hundepopulation zurückzuführen ist. Auch in der vorliegenden Arbeit befanden sich nur neun Hunde in einem Gewichtsbereich über 15 kg. Unter Umständen ist dies eine Erklärung, weshalb eine systolische Dysfunktion nur bei einer eher geringen Anzahl von Hunden festgestellt werden konnte. Tatsächlich wiesen alle Hunde der GG´ über 20 kg eine systolische Dysfunktion, ermittelt mit dem ESD und ESV/BSA, auf.

Die bisher angesprochenen Parameter für die Ermittlung der linksventrikulären Funktion gaben nur bedingt Hinweise auf eine systolische Dysfunktion. Studien am Hund haben gezeigt, dass das TVI vor anderen echokardiographischen Parametern einen Hinweis auf eine systolische Dysfunktion geben konnte (CHETBOUL et al., 2004a; CHETBOUL et al., 2004b). Auch wurde nachgewiesen, dass eine systolische Dysfunktion mittels PW-Gewebedoppler schon bei einer normalen EF bei Hunden mit hgr MKE feststellbar war (NAZLI et al., 2003).

Ein Aspekt, der hinsichtlich der Beurteilung der Strain berücksichtigt werden muss, ist die bei bis zu 80 % der Patienten aufgetretene postsystolische Verkürzung des Myokards. Hierbei handelt es sich um eine Verkürzung des

Myokards nach Aortenklappenschluss, wobei die auslösenden Mechanismen noch nicht vollständig geklärt sind. Die postsystolische Verkürzung ist besonders in der Humanmedizin - aber auch in der Tiermedizin - ein Hinweis auf eine Ischämie, kann aber auch andere Ursachen haben (PISLARU et al., 2002a). Da sich ischämisches Gewebe während der Systole nicht aktiv kontrahieren kann, wird es passiv gedehnt. Zu Beginn der Diastole lässt der Zug auf das Gewebe nach, dieses zieht sich, ähnlich einer Sprungfeder wieder zusammen, was zu der postsystolischen Verkürzung führt (SKULSTAD et al., 2002). Eine aktive postsystolische Kontraktion konnte jedoch auch bei bis zu 40 % herzgesunder Patienten in der Humanmedizin festgestellt werden (VOIGT et al., 2003). Aus diesem Grund besteht die Überlegung, ob es sich bei der postsystolischen Verkürzung um einen pathologischen oder physiologischen Zustand der Hunde dieser Arbeit handelt. Auf Grund des fortgeschrittenen Stadiums der MKE ist jedoch eher von einer systolischen Dysfunktion auszugehen.

Der Tatsache, dass die Hunde sich innerhalb der Referenzbereiche der von KILLICH (2005) erstellten Referenzwerte für die Gewebedoppler-Parameter befanden, kann zu Grunde gelegt werden, dass die Referenzbereiche sehr groß sind. In der Human- als auch der Tiermedizin wurden bereits in einigen Studien relativ weite Referenzbereiche festgestellt (VOIGT et al., 2000; WAGNER et al., 2005; CHETBOUL et al., 2006). Vergleicht man die Werte der Hunde dieser Arbeit mit den Cut-off-Werten der Arbeit von CHETBOUL und Mitarbeitern (2006), so zeigen erheblich mehr Hunde eine systolische Dysfunktion in der Strain. In der Studie konnte für gesunde Hunde ein oberer Cut-off-Wert (MW + 2 SD) von -17,5 % (apikal) und -18,3 % (basal) für die Strain ermittelt werden. Diese Werte setzen eine höhere prozentuale Verkürzung des Myokards um bis zu 10 % bei gesunden Hunden voraus, als in der Studie von KILLICH (2005) bei gesunden Hunden festgestellt werden konnte (CHETBOUL et al., 2006). Die Unterschiede der Referenzbereiche kommen sehr wahrscheinlich durch individuelle Schwankungen und rassespezifische Ungleichheiten zustande. Zusätzlich führen technische Gegebenheiten und Unterschiede in der Ausführung der Messung der Gewebedoppler-Parameter zu diesen Abweichungen. Anders als in der Studie von KILLICH (2005) fand für die Erstellung der Referenzwerte in der Studie von CHETBOUL und Mitarbeitern (2006) z. B. kein Tracken der einzelnen Herzzyklen statt. Da in dieser Arbeit ebenfalls die Herzzyklen getrackt wurden, lag der Vergleich mit den Referenzwerten aus der Studie von KILLICH

(2005) nahe. Bei sehr vielen Tieren lagen die gemessenen Werte jedoch am unteren Ende des Referenzbereichs. Aus diesem Grund kann bei mehr Tieren von einer systolischen Dysfunktion ausgegangen werden, als durch Abgleich mit den Referenzwerten sichtbar wurde. Dies entspricht den Ergebnissen einiger Studien, die eine systolische Dysfunktion gerade bei Hunden mit hgr MKE feststellen konnten (BORGARELLI et al., 2007; JAVORNIK et al., 2007). Unter Umständen ist die in der Studie von JAVORNIK und Mitarbeitern (2007) genutzte Messmethode, die so genannte 2D-Strain, der in dieser Arbeit angewandten Q-Analyse in der Erkennung einer systolischen Dysfunktion überlegen. Beide Messmethoden sind in der Software Echopac® der Firma General Electrics enthalten. Bei der 2D-Strain können die ROIs am 2D-Bild gesetzt werden und folgen dann automatisch dem Myokard, während bei der Q-Analyse durch Tracken die ROIs manuell versetzt werden müssen. Zusätzlich besteht bei der Gewebedoppler-basierten Messung eine Winkelabhängigkeit (PISLARU et al., 2002b), die bei der 2D-Strain wegfällt (REISNER et al., 2004).

Der Verabreichung des Pimobendans ist es höchstwahrscheinlich zuzuschreiben, dass es innerhalb des Untersuchungszeitraums zu der Zunahme der systolischen Funktion kam, die allerdings keine Signifikanz erreichte. Der Anstieg der systolischen Funktion war nur bei wenigen Parametern (TVI S apikal und SR S in TG P: zwischen Tag eins und Monat eins) signifikant. Es konnte kein signifikanter Unterschied zwischen den TG nachgewiesen werden. Dies ist nicht weiter verwunderlich, erhielten doch beide TG Pimobendan. Der Vergleich mit einer Kontrollgruppe ohne Pimobendan-Therapie konnte innerhalb dieser Arbeit nicht durchgeführt werden. Die zusätzliche Verabreichung des ACE-I führte zu keinem signifikanten Unterschied bei der Entwicklung der systolischen sowie diastolischen Funktion, jedoch konnten Tendenzen festgestellt werden, auf die weiter unten näher eingegangen wird. Bei der Betrachtung der systolischen Parameter des Gewebedopplers kam es überwiegend zunächst zu einer relativen Zunahme der systolischen Funktion, gefolgt von einer relativen Abnahme.

Diastolische Funktion

Mit den Gewebedoppler-Messungen konnte nicht nur die systolische, sondern auch die diastolische Funktion, mittels der E- und A-Wellen der TVI und SR beurteilt werden. Bei der Untersuchung der Parameter konnte eine gute Übereinstimmung mit den von KILLICH (2005) für den Hund erstellten

Referenzwerten festgestellt werden. Einzig bei einem Hund lag die basale Strain oberhalb des Referenzbereichs (weniger negativ), wenn man das Körpergewicht berücksichtigt. Abweichungen vom Referenzbereich konnten auch bei den E-Wellen des TVI und der SR beobachtet werden. Hier lagen die in dieser Arbeit festgestellten MW minimal oberhalb (TVI: negativer, SR: positiver) des Referenzbereichs (KILLICH, 2005). Allerdings konnte bei der TVI bei der Erstuntersuchung bei 22 Hunden im basalen, bei 27 Hunden im mittleren und bei 15 Hunden im apikalen Segment ein E- zu A-Wellen-Verhältnis festgestellt werden, das auf eine Relaxationsstörung hinwies ($E < A$). Bei diesen Hunden sollte von einer diastolischen Dysfunktion ausgegangen werden, unabhängig davon, ob sich die Werte im Referenzbereich für die entsprechende Welle befinden. THESHIMA und Mitarbeiter (2005) konnten in einer früheren Studie eine frühdiastolische Dysfunktion bei Hunden mit MKE als bei herzgesunden nachweisen. Allerdings wurde dies mittels PW-Gewebedoppler festgestellt (TESHIMA et al., 2005), welches den Vergleich erschwerte. Es wurde gezeigt, dass die diastolische Dysfunktion durch erhöhte linksventrikuläre Steifheit (verursacht durch Remodeling-Prozesse) und abnorme aktive Relaxation verursacht werden konnte (ZILE et al., 2004). Eine verminderte Relaxation verursacht einen Druckanstieg im LA, was wiederum die Gefahr der Dekompensation erhöht und für eine schlechte Prognose für die Überlebenszeit spricht (IMPROVE-STUDY-GROUP, 1995). Über den Untersuchungszeitraum nahm in allen drei Segmenten die Anzahl der Hunde mit diastolischer Dysfunktion (ermittelt durch $E < A$) ab. Es muss jedoch berücksichtigt werden, dass ebenfalls eine Reduktion der Gesamthundeanzahl stattfand. Innerhalb der Gruppe der verstorbenen Hunde konnte bei 13 der 15 Hunde eine diastolische Dysfunktion bei der Erstuntersuchung nachgewiesen werden. Das Ergebnis deutet darauf hin, dass Hunde mit einer reduzierten diastolischen Relaxation eine schlechtere Prognose haben. Dies wurde jedoch nicht statistisch in dieser Arbeit untersucht.

Die Reduktion der Anzahl der Hunde, die eine Relaxationsstörung zeigten innerhalb des Untersuchungszeitraums, ist wahrscheinlich dem Pimobendan zuzuschreiben. Es ermöglicht über die vermehrte Bereitstellung von cAMP und damit über die Phosphorylierung von Phospholamban die schnelle Wiederaufnahme von Ca^{2+} in den Speicher des sarkoplasmatischen Retikulums (TADA & KATZ, 1982). Über diesen Mechanismus verstärkt es die myokardiale Relaxation (ENDO, 2001). Auch dies konnte nicht näher untersucht werden, da

kein Vergleich mit einer therapiefreien Kontrollgruppe durchgeführt werden konnte.

Die E- und A-Wellen der TVI und SR verhielten sich ähnlich. Hier blieb jedoch nach der nicht signifikanten Zunahme und darauf folgenden Abnahme eine bessere diastolische Funktion im Vergleich zu der Erstuntersuchung erhalten. Dies sprach für eine bessere Relaxation des Ventrikels unter Therapie bei den Hunden in dieser Arbeit.

Prozentuale Entwicklung der echokardiographischen Parameter

Die Messergebnisse wurden aus klinischer Sicht beurteilt und abschließend auf prozentuale Veränderungen der MW innerhalb der TG untersucht. Hierbei wurde jedoch nur der MW und nicht die jeweiligen SD berücksichtigt, was eine Limitation dieser Methode darstellte. Es handelt sich dementsprechend nur um Tendenzen der Entwicklung.

Bei den Parametern LA/Ao, EDD, ESD, EDV/BSA und ESV/BSA konnte zunächst eine prozentuale Abnahme der MW bis zum Untersuchungsmonat eins festgestellt werden, was einer Verbesserung des jeweiligen Parameters aus klinischer Sicht entsprach. Die MW von LA/Ao, EDD (TG P), ESD, ESV/BSA nahmen jedoch bis zur Untersuchung nach drei Monaten wieder zu. Hierbei kam es bei LA/Ao in der TG P sowie ESV/BSA in beiden TG zu einer Verschlechterung gegenüber dem Ausgangswert bei der Erstuntersuchung. Das EDV/BSA nahm über den Untersuchungszeitraum in beiden TG ab. Der EDD verhielt sich in den TG unterschiedlich. In der TG P kam es zu einer prozentualen Zunahme des MW gegenüber der Erstuntersuchung. In der TG P+R blieb die Reduktion des MW von Untersuchungsmonat eins erhalten. Das MRV verhielt sich ebenfalls in den TG unterschiedlich. In der TG P konnte zunächst eine starke Zunahme des MW, in der TG P+R eine mäßige Abnahme des MW beobachtet werden. In beiden TG kam es bis zur Untersuchung nach drei Monaten zu einem prozentualen Anstieg des MW des MRV, ausgehend von der Erstuntersuchung. Die MW der EF, der basalen und apikalen Strain sowie die S-Wellen des TVI in allen Segmenten und S-Welle der SR nahm innerhalb des ersten Therapiemonats prozentual zu, was einer Steigerung der systolischen Funktion entsprach. Die MW blieben bei folgenden Parametern stabil oder nahmen weiter zu bis zum dritten Therapiemonat: EF (TG P+R), basale Strain (TG P+R), basale S-Welle TVI (TG P+R) und S-Welle SR (beide TG). Alle anderen Parameter wiesen auf eine

prozentuale Abnahme der systolischen Funktion hin. Bei der Strain im mittleren Segment kam es in der TG P generell zu einer Abnahme, in der TG P+R zunächst zu einer Abnahme, gefolgt von einer minimalen Zunahme über den Untersuchungszeitraum. Bei den diastolischen Parametern des Gewebedopplers konnte allgemein eine prozentuale Zunahme der MW der E- und A-Wellen der TVI in beiden TG beobachtet werden. Bei der SR traf dies hauptsächlich auf die E-Wellen zu. Vergleich man die Entwicklung der MW der E- mit der Entwicklung der MW der A-Wellen, so stiegen die E-Wellen im Vergleich zu den A-Wellen an. Dies führte zu einer größeren Anzahl von Hunden, die ein physiologisches E-zu-A-Wellen-Verhältnis ($E > A$) im Verlauf des Untersuchungszeitraums zeigten (Tabellen 36 und 37 im Anhang). In einer humanmedizinischen Studie konnte ebenfalls ein Anstieg der E-Wellen im Vergleich zu den A-Wellen (stagnierten) mit Zunahme des Schweregrades der MKR beobachtet werden (AMIGONI et al., 2007). Unter Einbeziehung aller echokardiographischen Parameter kann aus klinischer Sicht von einer Zunahme der systolischen Funktion innerhalb des ersten Therapiemonats nach Erreichen der Dekompensation ausgegangen werden. Ebenfalls konnte innerhalb des Monats eine Reduktion der Volumenbelastung im linken Ventrikel sowie im LA festgestellt werden. Diese Veränderungen erreichten jedoch keine Signifikanz. Ähnliches konnte in der VetSCOPE-Studie (2006) an Hunden im Herzversagen, bedingt durch eine MKE festgestellt werden. Hier führte die Therapie mit Pimobendan zu einer signifikanten Verbesserung von LA/Ao, EDV-Index und ESV-Index im Vergleich zu der Gruppe, die nur Benazepril erhielt. In der Pimobendangruppe verringerten sich die MW von LA/Ao, EDV-Index und ESV-Index innerhalb von 56 Tagen um 7,9, 12,3 und 28 % (jeweils), wohingegen die drei Parameter in der Benazeprilgruppe um 5,3, 20,9 und 22,6 % zunahmen. Dies konnte in dieser Arbeit - wenn auch nicht mit einem signifikanten Niveau - bestätigt werden. Allerdings konnte auch gezeigt werden, dass, ausgehend von der Untersuchung nach einem Monat, bis zur dreimonatigen Untersuchung eine Reduktion der systolischen Funktion stattfand (außer SR S mittig in beiden TG). Ausgehend von diesen Daten kann angenommen werden, dass auch bei den Hunden der VetSCOPE-Studie die Kontraktilität nach der anfänglichen Zunahme unter Umständen wieder abgenommen hat. Die Verfolgung der Entwicklung der echokardiographischen Parameter bei diesen Patienten wurde jedoch nach zwei Monaten beendet (LOMBARD et al., 2006). Eine Studie, welche die Entwicklung von echokardiographischen Parametern bei Hunden im

kompensierten Stadium der MKE unter Pimobendan-Therapie untersuchte, konnte ebenfalls nur im ersten Untersuchungsmonat eine Steigerung der Kontraktilität in der Pimobendangruppe nachweisen. Nach 90 beziehungsweise 180 Tagen konnte diese nicht mehr festgestellt werden. Der ESD (Tag 90 und 180) sowie das ESV (Tag 90) nahmen wieder zu, was für eine Verschlechterung der systolischen Funktion oder das Fortschreiten der Erkrankung sprach. Dies erreichte jedoch kein signifikantes Niveau (OUELLET et al., 2009).

Auch die Volumenbelastung erhöhte sich bis zum dritten Untersuchungsmonat wieder, was unter Umständen durch die Dosisreduktion des Furosemids erklärt werden kann. Begründet werden können diese Effekte außerdem durch das für die MKE typische Fortschreiten der Krankheit. Das MRV/BSA sowie die AJet/ALA nahmen allgemein zu. Dies konnte, wie oben erwähnt, ebenfalls unter Pimobendan-Therapie bei Hunden im kompensierten Stadium festgestellt werden (TISSIER et al., 2005; CHETBOUL et al., 2007).

Einfluss des Angiotensin-Converting-Enzyms

In dieser Arbeit wurde untersucht, ob eine zusätzliche Applikation des ACE-I Ramipril innerhalb der Entwicklung der echokardiographischen Parameter einen Unterschied bewirkte. Nicht nur über einen Blutdruckabfall an der Niere, sondern auch im erkrankten Myokard erfolgt eine Aktivierung des RAAS bei der MKE. Über die Ausschüttung von neurohumeralen Faktoren, wie z. B. Angiotensin II, werden eine myokardiale Hypertrophie und eine interstitielle Fibrose verursacht. Beides bewirkt ein Remodeling des Myokards und hierüber eine systolische sowie diastolische Dysfunktion (BAKER et al., 1992). Es konnte in einer Studie an Ratten nachgewiesen werden, dass die lokale, myokardiale Aktivierung des RAAS vor einer systemischen Aktivierung über die Niere erfolgt. Diese Aktivierung war verbunden mit einer gesteigerten linksventrikulären Dysfunktion (HIRSCH et al., 1991). Ebenfalls konnte bei einer Studie an Ratten nachgewiesen werden, dass Ramipril eine kardiale Hypertrophie, verursacht durch eine Hypertonie, verhindern kann. Dies gab Hinweise darauf, dass der ACE-I nicht nur systemisch zu einer Blutdrucksenkung führte, sondern auch direkt auf die myokardiale Entwicklung Einfluss nahm (LINZ et al., 1989). In einigen humanmedizinischen Studien konnte der positive Einfluss des ACE-I auf die Überlebenszeit und die systolische Funktion im Herzversagen nachgewiesen werden (CONSENSUS-TRIAL-STUDY-GROUP, 1987; SOLVD-INVESTIGATORS, 1991). Es konnte

festgestellt werden, dass eine Ursache für die Kontraktilitätssteigerung durch den ACE-I in der Wirkung auf das sarkoplasmatische Retikulum zu finden ist. Ein Anteil an der Wirkung hatte eine Unterbindung der Down-Regulation der Ca²⁺-Kanäle (YAMAGUCHI et al., 1998; SATOH et al., 2003). In der Tiermedizin konnte bei der alleinigen Therapie mit Benazepril vor und nach Erreichen des Herzversagens jedoch keine Zunahme der systolischen Funktion abgeleitet werden (LOMBARD et al., 2006; CHETBOUL et al., 2007). Bei der Kombination eines ACE-I mit einem Angiotensin-II-Blocker wurde eine Reduktion der kardialen Steifheit, durch verminderte Bildung von Kollagen I und III nachgewiesen (FUNABIKI et al., 2004). In der vorliegenden Arbeit konnte die Tendenz für eine bessere systolische Funktion, bedingt durch die zusätzliche Verabreichung von Ramipril bei der Betrachtung des MW des TVI im basalen Segment sowie bei der Strain und SR vermutet werden. Ein Hinweis auf eine bessere Relaxation in der TG P+R gaben die diastolischen Parameter des TVI und der SR.

Die Aktivierung des RAAS bei der MKE führt zudem über Freisetzung von Aldosteron und Vasopressin zu einem Anstieg des Blutdrucks durch die Retention von Natrium und Wasser sowie durch Vasokonstriktion. Dieser Mechanismus sorgt für eine Aufrechterhaltung der systemischen Zirkulation, kann jedoch bei chronischer Aktivierung zur Volumenüberladung und letztendlich zur Entstehung eines Lungenödems führen (HOLUBARSCH et al., 1990). In der Human- als auch in der Tiermedizin verfolgten die Studien zumeist den Verlauf der MKE vor Erreichen der Dekompensation sowie nach dem Eintritt ins Herzversagen die Überlebenszeit, Symptome des Herzversagens und die Lebensqualität unter Therapie mit einem ACE-I (CONSENSUS-TRIAL-STUDY-GROUP, 1987; SOLVD-INVESTIGATORS, 1991; COVE, 1995; IMPROVE-STUDY-GROUP, 1995; ETTINGER et al., 1998; KVART et al., 2002). Wenige untersuchten direkt die Entwicklung der echokardiographischen Parameter unter Therapie. Eine Studie in der Humanmedizin zeigte, dass die Verabreichung eines ACE-I im milden bis moderaten Herzversagen zu einer signifikanten Abnahme des EDD und einer signifikanten Zunahme der FS führte (INOKO et al., 2001). In der Tiermedizin konnte bei Hunden, die den ACE-I Enalapril erhielten, eine Reduktion der respiratorischen Symptome im Vergleich zur Placebogruppe nachgewiesen werden (COVE, 1995), was einem Hinweis auf eine Volumenreduktion in dieser Gruppe entsprach. Eine andere Studie unterstützte dies: Es wurde gezeigt, dass die Entwicklung einer linksventrikulären Volumenüberladung bei Hunden mit

experimentell hervorgerufenen Herzversagen durch die Applikation von Enalapril verzögert werden konnte (SABBAH et al., 1994). Auch in der vorliegenden Arbeit konnte ein Trend für eine Reduktion der Volumenbelastung (relative Reduktion des LA/Ao, EDD und EDV/BSA) in der TG P+R im Vergleich zu der TG P festgestellt werden. Dieser war jedoch nur minimal und erreichte keine statistische Signifikanz. Andere Studie zeigten, dass die Applikation des ACE-I Enalapriols zu einer Vergrößerung des Herzens führte (HAGGSTROM et al., 1996) und eine Reduktion der systolischen Funktion verursachte (RIPKEN & KRAFT, 2002).

Allgemein konnte in der vorliegenden Arbeit nur eine geringe Beeinflussung der echokardiographischen Parameter durch den ACE-I innerhalb des Untersuchungszeitraums nachgewiesen werden. Diese Beeinflussung erreichte jedoch bei allen statistischen Tests keine Signifikanz.

Einfluss des Furosemids

Ein weiterer Aspekt, der berücksichtigt werden muss, ist die Applikation von Furosemid. Die Dosierung des Furosemids zeigte nur bei zwei echokardiographischen Parametern einen Einfluss, der ein signifikantes Niveau erreichte: im Untersuchungsmonat eins auf die apikale TVI A-Welle ($p = 0,016$) und im Untersuchungsmonat drei auf die SR A-Welle ($p = 0,002$). Hier konnte bei höherer Dosierung des Furosemids eine höhere A-Welle festgestellt werden. Dies steht gegen die Erkenntnisse aus anderen Studien. Hier zeigte Furosemid bei Patienten im Nierenversagen ohne kardiale Erkrankung keinen Einfluss auf die myokardiale Funktion. Weder Gewebedoppler-Parameter noch herkömmliche Parameter ließen eine erhöhte systolische sowie diastolische Funktion nach niedriger als auch nach hoher Dosis erkennen (HAYASHI et al., 2008). Auch bei Patienten im Herzversagen, die mit Beta-Blockern, Angiotensin-Blockern oder ACE-I therapiert wurden, führte eine unterschiedliche Dosis von Furosemid oder Torasemid zu keiner Veränderung der linksventrikulären Funktion (KUMAR et al., 2009). Die Reduktion des LA/Ao, der AJet/ALA sowie EDD und EDV/BSA innerhalb des ersten Untersuchungsmonats könnte auf die - zu Beginn relativ hohe - Entwässerungsdosis zurückzuführen sein. Im Herzversagen konnte eine Erhöhung des Blutvolumens um bis zu 30 % nachgewiesen werden (VOLLMAR et al., 1994), welches in der vorliegenden Studie durch das Furosemid wieder reduziert wurde. Die Volumenreduktion konnte jedoch bis zum dritten Therapiemonat nicht mehr festgestellt werden. Eine Erklärung hierfür stellte eine

mögliche Progredienz der Krankheit aber auch eine Gewöhnung an die Entwässerung mit Furosemid dar. Es konnte gezeigt werden, dass sich, bei einer länger anhaltenden Entwässerung mit Furosemid, eine erhöhte Rückresorption von Natrium entwickelt. Dies geschieht vor allem in den von der Entwässerung nicht betroffenen distalen Nephronen durch Hypertrophie der Zellen (BRATER, 1998). Über die Natrium-Rückresorption wird die Wasserexkretion reduziert. Dies kann, ab einem gewissen Grad, trotz gleich bleibender Furosemiddosis erneut zur Volumenüberladung und final zur Entstehung eines Lungenödems führen. Die Hypertrophie der Nephronzellen wird vermutlich durch einen erhöhten Aldosteron-Blutspiegel ausgelöst (REYES & TAYLOR, 1999). Eine Verabreichung von ACE-I kann in einigen Fällen nur zu Beginn der Therapie zu einer Senkung des Aldosteron-Blutspiegel führen. Häufig kommt es bei der Langzeittherapie mit ACE-I über eine nicht-ACE-vermittelte Umwandlung von Angiotensin I in Angiotensin II oder andere Mechanismen zu einem Anstieg des Aldosteron-Blutspiegels. Diese so genannte Aldosteron-Flucht unter ACE-I-Therapie kann nicht nur zu der angesprochenen Anpassung der Niere an die Entwässerung führen, sondern auch das Remodeling im Myokard steigern und damit eine systolische und diastolische Dysfunktion verstärken (BOMBACK & KLEMMER, 2007). Bei den Hunden dieser Arbeit kann eine Progredienz der Krankheit oder eine Aldosteron-Flucht die beschriebenen Veränderungen der echokardiographischen Parameter hervorgerufen haben. Eine Möglichkeit dies zu überprüfen, wäre es, zukünftig den Aldosteron-Blutspiegel zu bestimmen.

Herkömmliche und neuere echokardiographische Parameter

Der Vergleich von herkömmlichen mit neueren echokardiographischen Parametern zeigte Folgendes: die Kombination von herkömmlichen mit den neueren Methoden lieferte gewisse Vorteile in dieser Studie. So konnte mittels der ESV/BSA-Messung und der Gewebedoppler-Parameter bei mehr Hunden eine systolische Dysfunktion festgestellt werden als mit der alleinigen Anwendung des ESD. Auch die Kombination von AJet/ALA mit dem MRV aus der PISA-Messung lieferte eine bessere Beurteilungsmöglichkeit der Regurgitationsmenge. Die alleinige Nutzung der neueren Parameter für die Beurteilung des Schweregrades der MKE ist dennoch nicht zu empfehlen. Dies ist unter anderem durch die Limitationen bei der Anwendung der jeweiligen echokardiographischen Parameter zu erklären. Die PISA-Methode eignet sich z. B. besser für die Beurteilung von zentralen Jets

(TOKUSHIMA et al., 2001). Da jeder Parameter, ob herkömmlich oder neu, Limitationen aufweist, sollte von Patient zu Patient beurteilt werden, welche Kombination von Parametern sich im jeweiligen Fall am besten eignet. Die Möglichkeit, aus mehreren Methoden auswählen zu können, bietet folglich einen großen Vorteil, weshalb die Etablierung von neueren Methoden empfehlenswert ist.

Limitationen

Die statistische Untersuchung der Entwicklung der echokardiographischen Parameter blieb wahrscheinlich aus dem Grund zumeist ohne Ergebnis, weil es sich mit insgesamt 45 Hunden um eine relativ kleine Studienpopulation handelte. So fielen individuelle Schwankungen stärker ins Gewicht. Eine Limitation stellte ebenfalls die Einbeziehung größerer Hunde dar, die zudem in einer geringen Anzahl vertreten waren. Eine gewichtsspezifische Betrachtung war demnach schwer möglich. Auch die individuelle Untersuchung erbrachte wahrscheinlich aus diesem Grund keinen signifikanten Unterschied zwischen den TG. Eine Unterteilung in die einzelnen Stadien der CHIEF-Klassifikation im Herzversagen erfolgte bei dieser Studienpopulation nicht. Das bedeutet, es wurden Hunde, die im hgr Herzversagen (CHIEF Stage C3 oder D) waren gleichermaßen eingeschlossen wie Hunde im ggr oder moderaten (CHIEF Stage C1 oder C2). Dies kann ebenfalls die unterschiedliche individuelle Entwicklung erklären. Hunde in einem ggr Stadium des Herzversagens erfahren sicherlich durch eine Entwässerung prozentual eine geringere Volumenreduktion des linken Herzens als ein Hund der sich im hgr Stadium befindet.

Die Hunde erhielten mit 0,125 mg/kg Ramipril einmal täglich nur eine geringe Dosis im Vergleich zu der empfohlenen Dosierung (0,125 bis 0,5 mg/kg ein bis zweimal täglich) (FOX, 1999). Unter Umständen würde eine höhere Dosierung zu anderen Ergebnissen führen. In vielen Studien werden die ACE-I Benazepril (CHETBOUL et al., 2007; HAGGSTROM et al., 2008) oder Enalapril (CONSENSUS-TRIAL-STUDY-GROUP, 1987; COVE, 1995) eingesetzt. Auch hier bleibt die Frage bestehen: verhalten sich die anderen ACE-I in Kombination mit Pimobendan und Furosemid anders als Ramipril?

Die größte Limitation stellte allerdings das Fehlen einer Kontrollgruppe dar, die weder Pimobendan noch einen ACE-I erhielt. So konnten natürliche Veränderungen, bedingt durch die Progression der Erkrankung nicht von

therapieinduzierten Abweichungen unterschieden werden. Der Einfluss des Pimobendans auf die Entwicklung der echokardiographischen Parameter in diesem Stadium der Erkrankung konnte folglich nicht beurteilt werden. Neuere Studien zeigten, dass eine Verlängerung der Überlebenszeit bei Hunden im Herzversagen durch ACE-I sowie Pimobendan hervorgerufen werden (ETTINGER et al., 1998; HAGGSTROM et al., 2008). Aus diesem Grund ist die Erstellung einer Kontrollgruppe, die ausschließlich Furosemid erhält, nach dem heutigen Wissensstand äußerst problematisch.

Aussichten

Da in der QUEST-Studie (2008) gezeigt werden konnte, dass die Überlebenszeit im Herzversagen durch die Verabreichung von Pimobendan in Kombination mit Furosemid sehr viel länger ist, als im Vergleich zu der Therapie mit Benazepril in Kombination mit Furosemid, steht nun der Nutzen einer Tripeltherapie im Vordergrund (HAGGSTROM et al., 2008). Von großem Interesse ist, in wieweit sich die Kombination eines ACE-I mit Pimobendan und Furosemid auf die Lebenserwartung im Herzversagen auswirkt. Diese Frage wurde von OYAMA (2008) mit der persönlichen Empfehlung einer kombinierten Therapie beantwortet, da eine positive Beeinflussung durch den ACE-I nach der Theorie sowie nach praktischer Erfahrung erwartet werden könne. Bisher existieren jedoch keine Studien, die dieses beweisen (OYAMA, 2008). Auch die Lebensqualität der Hunde bei einer kombinierten Therapie bedarf einer weiteren Abklärung. Der Vergleich der Entwicklung der echokardiographischen Parameter zwischen den drei Gruppen: 1. keine Therapie oder nur Furosemid, 2. Furosemid und Pimobendan sowie 3. zusätzlicher ACE-I, könnte die Unterscheidung hinsichtlich einer Progression der Erkrankung oder medikamentenassoziierten Veränderungen erleichtern. Ein Vergleich mit der Entwicklung der B-Type-Natriuretic-Peptide (BNP)- sowie Atrial-Natriuretic-Peptide (ANP)-Konzentrationen als nicht-echokardiographische Parameter im Verlauf der Krankheit in diesem Stadium könnte sich zukünftig als hilfreich erweisen.

VI. Zusammenfassung

In der vorliegenden Arbeit wurde erstmalig an einer Studienpopulation von 45 Hunden mit hochgradiger, dekompensierter Mitralklappenendokardiose die Entwicklung einer Vielzahl von echokardiographischen Parametern unter Therapie verfolgt. Untersucht wurden echokardiographische Parameter, die in der Tiermedizin häufig eingesetzt werden, wie das Verhältnis des linken Atriums zur Aorta, der enddiastolische sowie endsystolische Durchmesser des linken Ventrikels und das Verhältnis der Regurgitationsjetfläche zur Fläche des linken Atriums. Ein Vergleich fand mit neueren echokardiographischen Methoden statt, die bisher selten eine Anwendung in der Tiermedizin finden, wie das enddiastolische, endsystolische Volumen sowie die Ejektions-Fraktion berechnet aus der Simpson-Scheibchensummations-Methode, das Mitralklappenregurgitations-Volumen ermittelt mit der PISA-Methode und die Parameter der Gewebedopplermessung, nämlich die Tissue Velocity, Strain und Strain Rate.

Ziel dieser Studie war, die Entwicklung der echokardiographischen Parameter über den dreimonatigen Untersuchungszeitraum nach Eintritt des dekompensierten Stadiums der Mitralklappenendokardiose zu verfolgen. Hierbei wurde eine mögliche Beeinflussung der Entwicklung durch die Therapie untersucht. Zusätzlich zu Furosemid wurde in der einen Gruppe die Therapie mit Pimobendan, in der anderen Gruppe mit Pimobendan und Ramipril begonnen.

Um geeignete Parameter zu etablieren, wurden anhand einer Studienpopulation von 301 herzgesunden Hunden erstmalig Referenzwerte für die Volumina aus der Simpson-Scheibchensummations-Methode erstellt. Es fanden zwei verschiedene Methoden für die Referenzwerterstellung eine Anwendung: die Normalisierung auf eine körpereigene Bezugsgröße sowie die Erstellung von gewichtsspezifischen Referenzwerten.

Die beste Korrelation der Volumina aus der Simpson-Scheibchensummations-Methode konnte mit der Körperoberfläche und dem Körpergewicht in kg nachgewiesen werden. Hierbei konnten durch Logarithmierung der Volumina und des Körpergewichts optimale Mittelwerte und 95%-Konfidenzintervalle für Hunde unter 20 kg erstellt werden. Für die Hunde über 20 kg wurden diese mit Hilfe der kg-Werte ermittelt. Ebenfalls konnten Referenzwerte durch Division der Volumina

durch die Körperoberfläche unter Bildung von drei spezifischen Gewichtsgruppen ermittelt werden.

Die Entwicklung der echokardiographischen Parameter erreichte nur bei einer geringen Zahl von Parametern ein statistisch signifikantes Niveau. Unter Umständen war dies durch die geringe Hundeanzahl bedingt. Aus diesem Grund wurde auf einen Trend für eine Zu- oder Abnahme geachtet. Hierbei konnte innerhalb des ersten Therapiemonats eine Zunahme der systolischen Funktion und der Relaxationsfähigkeit des linken Ventrikels sowie eine Abnahme der Volumenbelastung des linken Atriums in beiden Therapiegruppen abgeleitet werden. Innerhalb der darauf folgenden zwei Therapiemonate konnte eine Reduktion der Kontraktilität auf den Ausgangswert und eine Zunahme der Volumenbelastung des LA/Ao festgestellt werden. Die verbesserte Relaxation blieb erhalten. In der Therapiegruppe, die zusätzlich Ramipril erhielt, konnte anhand der Gewebedoppler-Parameter eine bessere systolische Funktion bei der Dreimonats-Untersuchung vermutet werden. Das Mitralklappenregurgitations-Volumen nahm in beiden Therapiegruppen über den Untersuchungszeitraum gering, aber stetig zu. Dies konnte bei der Therapie mit Pimobendan schon in vorherigen Studien bei der kompensierten Mitralklappenendokardiose festgestellt werden. Allerdings kann dies ebenfalls auf die Progression der Erkrankung zurückgeführt werden. Da innerhalb dieser Studie eine Kontrollgruppe ohne Pimobendan-Therapie fehlte, konnte dies nicht untersucht werden. Die zusätzliche Verabreichung des Ramiprils führte nur zu geringen Abweichungen der Messergebnisse, jedoch ohne statistische Signifikanz.

Der Vergleich der herkömmlichen mit den neueren echokardiographischen Parametern zeigte, dass bei der alleinigen Nutzung der neueren Parameter nur ein geringer Vorteil erzielt werden konnte. Am zuverlässigsten erwies sich indes die Kombination aus neueren und herkömmlichen Messmethoden. Abschließend wird die Empfehlung geäußert, die Entscheidung, welche Kombination aus Parametern für die Beurteilung des Schweregrades der Mitralklappenendokardiose beim jeweiligen Patienten eingesetzt werden kann, für jeden Fall individuell zu treffen. Jede Messmethode birgt Limitationen. Aus diesem Grund bietet die Etablierung von neueren Messparametern die Möglichkeit, aus einer Vielzahl von Parametern je nach Gegebenheit auswählen zu können und nicht auf einige wenige angewiesen zu sein.

VII. Summary

The present study determined the progression of a number of echocardiography parameters for the first time in a study population of 45 dogs with severe, decompensated mitral valve disease during treatment. Echocardiography parameters were examined which are commonly used in veterinary medicine, including the ratio between the diameter of left atrium to the diameter of the aorta, the enddiastolic as well as the endsystolic diameter of the left ventricle, and the ratio between the regurgitations jet area to the area of the left atrium. A comparison with new echocardiography methods, which are rather seldomly used in veterinary medicine so far, was performed, including the enddiastolic, endsystolic volume and ejection fraction measured with the modified Simpson rule, the mitral valve regurgitation volume established with the PISA method, and the tissue doppler imaging parameters: tissue velocity imaging, strain, and strain rate.

The aim of the study was to observe the progression of the echocardiographic parameters over a three month investigation period after onset of the decompensated stadium of the mitral valve disease. Thereby was evaluated, if the progression was possibly influenced by the therapy. Additionally to Furosemide, one group was started on pimobendan therapy, while the other group was treated with pimobendan and ramipril.

To establish useful parameters, reference values for the volumes of the Simpson rule were developed in a study population of 301 healthy dogs. Two different methods were used for the generation of the reference values: building an index with a body related parameter and weight-specific reference values.

The best correlation was found between the volumes of the Simpson rule and the body surface area as well as the body weight in kg. Taking the logarithm of the volumes and the body weight in kg, an optimal mean and 95%-confidence interval for the dogs with a body weight lower than 20 kg were found. For the dogs that exceeded 20 kg, the kg-values could be used. An index could be calculated using the body surface area with formation of three weight-specific groups.

Only a small number of echocardiography parameters reached a statistically significant level, perhaps induced by the relatively small number of dogs. For this

reason it trends of an increase or decrease of the parameters were considered. Within the first month of therapy, an increase in contractility and relaxation of the left ventricle and a decrease in the volume load of the left atrium in both treatment groups could be derived. Within the following two months, a reduction of contractility to the baseline value and an increase in the volume load of the LA/Ao was detected. The improved relaxation remained stable. At the three-month investigation, an improved systolic function based on tissue doppler parameters was suspected in the therapy group, which also received ramipril. Over the study period, there was a low but steady increase in the mitral valve regurgitation volume in both treatment groups. These results had been detected in previous studies using pimobendan treatment in compensated mitral valve disease. However, these results can also be due to the progression of the disease. Since within this study, a control group without pimobendan therapy was missing, this specific question could not be answered. The additional administration of ramipril generally only led to small deviations of the measurements and did not reach significance.

The comparison of the traditional with the newer echocardiography parameters showed, that with the sole use of the newer parameters only a small advantage could be achieved. The combination of traditional and newer methods proved to be most reliable. Finally, it can be recommended, that the decision about which combination of parameters for assessing the severity of mitral valve disease should be applied, has to be made individually for each patient. Each measurement method has its limitations. For this reason, the establishment of newer parameters offers the possibility, to choose from a variety of parameters depending on given circumstances and not having to rely on just a few.

VIII. Literaturverzeichnis

- Agricola E, Galderisi M, Oppizzi M, Schinkel AF, Maisano F, De Bonis M, Margonato A, Maseri A, Alfieri O. Pulsed tissue Doppler imaging detects early myocardial dysfunction in asymptomatic patients with severe mitral regurgitation. *Heart* 2004; 90: 406-10.
- Amigoni M, Meris A, Thune JJ, Mangalat D, Skali H, Bourgoun M, Warnica JW, Barvik S, Arnold JM, Velazquez EJ, Van de Werf F, Ghali J, McMurray JJ, Kober L, Pfeffer MA, Solomon SD. Mitral regurgitation in myocardial infarction complicated by heart failure, left ventricular dysfunction, or both: prognostic significance and relation to ventricular size and function. *Eur Heart J* 2007; 28: 326-33.
- Appleton DL, Abbate A, Biondi-Zoccai GG. Late percutaneous coronary intervention for the totally occluded infarct-related artery: a meta-analysis of the effects on cardiac function and remodeling. *Catheter Cardiovasc Interv* 2008; 71: 772-81.
- Atkins CE, Keene BW, Brown WA, Coats JR, Crawford MA, DeFrancesco TC, Edwards NJ, Fox PR, Lehmkuhl LB, Luethy MW, Meurs KM, Petrie JP, Pipers FS, Rosenthal SL, Sidley JA, Straus JH. Results of the veterinary enalapril trial to prove reduction in onset of heart failure in dogs chronically treated with enalapril alone for compensated, naturally occurring mitral valve insufficiency. *J Am Vet Med Assoc* 2007; 231: 1061-9.
- Baker KM, Booz GW, Dostal DE. Cardiac actions of angiotensin II: Role of an intracardiac renin-angiotensin system. *Annu Rev Physiol* 1992; 54: 227-41.
- Baspinar O, Karaaslan S, Oran B. PISA method for assessment of mitral regurgitation in children. *Anadolu Kardiyol Derg* 2005; 5: 167-71.
- Bellenger NG, Burgess MI, Ray SG, Lahiri A, Coats AJ, Cleland JG, Pennell DJ. Comparison of left ventricular ejection fraction and volumes in heart failure by echocardiography, radionuclide ventriculography and cardiovascular magnetic resonance; are they interchangeable? *Eur Heart J* 2000; 21: 1387-96.
- Boehringer-Ingelheim (2003) Vetmedin Kapseln für Hunde - Gebrauchsinformation
- Bolger AF, Eigler NL, Pfaff JM, Resser KJ, Maurer G. Computer analysis of Doppler color flow mapping images for quantitative assessment of in vitro fluid jets. *J Am Coll Cardiol* 1988; 12: 450-7.
- Bomback AS, Klemmer PJ. The incidence and implications of aldosterone breakthrough. *Nat Clin Pract Nephrol* 2007; 3: 486-92.
- Bonagura JD. M-mode echocardiography. Basic principles. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 1983; 13: 299-319.
- Borgarelli M (2003) Mitral Valve Insufficiency in Large Breed Dogs, Diss med vet, Torino
- Borgarelli M, Zini E, D'Agnolo G, Tarducci A, Santilli RA, Chiavegato D, Tursi M, Prunotto M, Haggstrom J. Comparison of primary mitral valve disease in German Shepherd dogs and in small breeds. *J Vet Cardiol* 2004; 6: 27-34.
- Borgarelli M, Tarducci A, Zanatta R, Haggstrom J. Decreased systolic function and inadequate hypertrophy in large and small breed dogs with chronic mitral valve insufficiency. *J Vet Intern Med* 2007; 21: 61-7.

- Borgarelli M, Savarino P, Crosara S, Santilli RA, Chiavegato D, Poggi M, Bellino C, La Rosa G, Zanatta R, Haggstrom J, Tarducci A. Survival characteristics and prognostic variables of dogs with mitral regurgitation attributable to myxomatous valve disease. *J Vet Intern Med* 2008; 22: 120-8.
- Brater DC. Diuretic therapy. *N Engl J Med* 1998; 339: 387-95.
- Braunwald E, Colucci WS. Evaluating the efficacy of new inotropic agents. *J Am Coll Cardiol* 1984; 3: 1570-4.
- Brown DJ, Rush JE, MacGregor J, Ross JN, Jr., Brewer B, Rand WM. M-mode echocardiographic ratio indices in normal dogs, cats, and horses: a novel quantitative method. *J Vet Intern Med* 2003; 17: 653-62.
- Brown DJ, Rush JE, MacGregor J, Ross JN, Jr., Brewer B, Rand WM. Quantitative echocardiographic [corrected] evaluation of mitral endocardiosis in dogs using ratio indices. *J Vet Intern Med* 2005; 19: 542-52.
- Brown L, Lorenz B, Erdmann E. Reduced positive inotropic effects in diseased human ventricular myocardium. *Cardiovasc Res* 1986; 20: 516-20.
- Brown OR, Harrison DC, Popp RL. An improved method for echographic detection of left atrial enlargement. *Circulation* 1974; 50: 58-64.
- Buchanan JW, Bucheler J. Vertebral scale system to measure canine heart size in radiographs. *J Am Vet Med Assoc* 1995; 206: 194-9.
- Buchanan JW. Vertebral scale system to measure heart size in radiographs. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 2000; 30: 379-93, vii.
- Buck T, Plicht B, Erbel R. [Current recommendations on echocardiographic evaluation of the severity of mitral regurgitation: standardization and practical application using a scoring system]. *Herz* 2006; 31: 30-7.
- Calvert CA, Pickus CW, Jacobs GJ, Brown J. Signalment, survival, and prognostic factors in Doberman pinschers with end-stage cardiomyopathy. *J Vet Intern Med* 1997; 11: 323-6.
- Carabello BA. Mitral valve regurgitation. *Curr Probl Cardiol* 1998; 23: 202-41.
- Castro PL, Greenberg NL, Drinko J, Garcia MJ, Thomas JD. Potential pitfalls of strain rate imaging: angle dependency. *Biomed Sci Instrum* 2000; 36: 197-202.
- Chen CG, Thomas JD, Anconina J, Harrigan P, Mueller L, Picard MH, Levine RA, Weyman AE. Impact of impinging wall jet on color Doppler quantification of mitral regurgitation. *Circulation* 1991; 84: 712-20.
- Chetboul V, Sampedrano CC, Testault I, Pouchelon JL. Use of tissue Doppler imaging to confirm the diagnosis of dilated cardiomyopathy in a dog with equivocal echocardiographic findings. *J Am Vet Med Assoc* 2004a; 225: 1877-80, 64.
- Chetboul V, Carlos C, Blot S, Thibaud JL, Escriou C, Tissier R, Retortillo JL, Pouchelon JL. Tissue Doppler assessment of diastolic and systolic alterations of radial and longitudinal left ventricular motions in Golden Retrievers during the preclinical phase of cardiomyopathy associated with muscular dystrophy. *Am J Vet Res* 2004b; 65: 1335-41.
- Chetboul V, Sampedrano CC, Gouni V, Nicolle AP, Pouchelon JL, Tissier R. Ultrasonographic assessment of regional radial and longitudinal systolic function in healthy awake dogs. *J Vet Intern Med* 2006; 20: 885-93.
- Chetboul V, Lefebvre HP, Sampedrano CC, Gouni V, Saponaro V, Serres F, Concordet D, Nicolle AP, Pouchelon JL. Comparative adverse cardiac effects of pimobendan and benazepril monotherapy in dogs with mild

- degenerative mitral valve disease: a prospective, controlled, blinded, and randomized study. *J Vet Intern Med* 2007; 21: 742-53.
- Choi H, Lee K, Lee H, Lee Y, Chang D, Eom K, Youn H, Choi M, Yoon J. Quantification of mitral regurgitation using proximal isovelocity surface area method in dogs. *J Vet Sci* 2004; 5: 163-71.
- Cohn PF, Levine JA, Bergeron GA, Gorlin R. Reproducibility of the angiographic left ventricular ejection fraction in patients with coronary artery disease. *Am Heart J* 1974; 88: 713-20.
- CONSENSUS-Trial-Study-Group. Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure. Results of the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study (CONSENSUS). The CONSENSUS Trial Study Group. *N Engl J Med* 1987; 316: 1429-35.
- Cornell CC, Kittleson MD, Della Torre P, Haggstrom J, Lombard CW, Pedersen HD, Vollmar A, Wey A. Allometric scaling of M-mode cardiac measurements in normal adult dogs. *J Vet Intern Med* 2004; 18: 311-21.
- COVE. Controlled clinical evaluation of enalapril in dogs with heart failure: results of the Cooperative Veterinary Enalapril Study Group. The COVE Study Group. *J Vet Intern Med* 1995; 9: 243-52.
- Cowgill G, Drabkin DL. Determination of a formula for the surface area of the dog together with a consideration of formulae available for other species. *Am J Physiol* 1927; 81: 36-61.
- Crippa L, Ferro E, Melloni E, Brambilla P, Cavalletti E. Echocardiographic parameters and indices in the normal beagle dog. *Lab Anim* 1992; 26: 190-5.
- D'Hooge J, Bijnens B, Thoen J, Van de Werf F, Sutherland GR, Suetens P. Echocardiographic strain and strain-rate imaging: a new tool to study regional myocardial function. *IEEE Trans Med Imaging* 2002; 21: 1022-30.
- Doiguchi O, Takahashi T. Examination of quantitative analysis and measurement of the regurgitation rate in mitral valve regurgitation by the "proximal isovelocity surface area" method. *J Vet Med Sci* 2000; 62: 109-12.
- DuBois D, DuBois, EF. A formula to estimate the approximate surface area if height and weight be known. *Arch Int Med* 1916; 17: 863-71.
- Edelman SK, Rowe DW, Pechacek LW, Garcia E. Left ventricular volumes and ejection fraction derived from apical two-dimensional echocardiography. *Cardiovasc Dis* 1981; 8: 344-54.
- Edvardsen T, Gerber BL, Garot J, Bluemke DA, Lima JA, Smiseth OA. Quantitative assessment of intrinsic regional myocardial deformation by Doppler strain rate echocardiography in humans: validation against three-dimensional tagged magnetic resonance imaging. *Circulation* 2002; 106: 50-6.
- Endoh M. The effects of various drugs on the myocardial inotropic response. *Gen Pharmacol* 1995; 26: 1-31.
- Endoh M. Changes in intracellular Ca²⁺ mobilization and Ca²⁺ sensitization as mechanisms of action of physiological interventions and inotropic agents in intact myocardial cells. *Jpn Heart J* 1998; 39: 1-44.
- Endoh M. Mechanism of action of Ca²⁺ sensitizers--update 2001. *Cardiovasc Drugs Ther* 2001; 15: 397-403.
- Enriquez-Sarano M, Tajik AJ, Bailey KR, Seward JB. Color flow imaging compared with quantitative Doppler assessment of severity of mitral regurgitation: influence of eccentricity of jet and mechanism of regurgitation. *J Am Coll Cardiol* 1993; 21: 1211-9.

- Enriquez-Sarano M, Seward JB, Bailey KR, Tajik AJ. Effective regurgitant orifice area: a noninvasive Doppler development of an old hemodynamic concept. *J Am Coll Cardiol* 1994; 23: 443-51.
- EPOCH-Study. Effects of pimobendan on adverse cardiac events and physical activities in patients with mild to moderate chronic heart failure: the effects of pimobendan on chronic heart failure study (EPOCH study). *Circ J* 2002; 66: 149-57.
- Ettinger SJ, Benitz AM, Ericsson GF, Cifelli S, Jernigan AD, Longhofer SL, Trimboli W, Hanson PD. Effects of enalapril maleate on survival of dogs with naturally acquired heart failure. The Long-Term Investigation of Veterinary Enalapril (LIVE) Study Group. *J Am Vet Med Assoc* 1998; 213: 1573-7.
- Feigenbaum H, Popp RL, Wolfe SB, Troy BL, Pombo JF, Haine CL, Dodge HT. Ultrasound measurements of the left ventricle. A correlative study with angiocardiology. *Arch Intern Med* 1972; 129: 461-7.
- Feigenbaum H. Echocardiographic examination of the left ventricle. *Circulation* 1975; 51: 1-7.
- Feigenbaum H, Armstrong WF, Ryan T (2004) *Feigenbaum's Echocardiography*, 6 edn. Lippincott Williams & Wilkins
- Fox P, Sisson, D, Moise NS. Canine and Feline Cardiology. In: *Canine and Feline Cardiology*. Company WBS, ed. Philadelphia: W.B. Saunders Company 1999:
- 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: 255-61.
- Fuentes VL. Use of pimobendan in the management of heart failure. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 2004; 34: 1145-55.
- Fujino K, Sperelakis N, Solaro RJ. Differential effects of d- and l-pimobendan on cardiac myofilament calcium sensitivity. *J Pharmacol Exp Ther* 1988; 247: 519-23.
- Funabiki K, Onishi K, Dohi K, Koji T, Imanaka-Yoshida K, Ito M, Wada H, Isaka N, Nobori T, Nakano T. Combined angiotensin receptor blocker and ACE inhibitor on myocardial fibrosis and left ventricular stiffness in dogs with heart failure. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2004; 287: H2487-92.
- Gaasch WH, Zile MR. Left ventricular diastolic dysfunction and diastolic heart failure. *Annu Rev Med* 2004; 55: 373-94.
- Galderisi M, Olibet M, Sidiropulos M, Innelli P, D'Errico A, de Divitiis O. Currently available technology for echocardiographic assessment of left ventricular function. *Expert Rev Med Devices* 2006; 3: 207-14.
- Garcia MJ, Thomas JD, Klein AL. New Doppler echocardiographic applications for the study of diastolic function. *J Am Coll Cardiol* 1998; 32: 865-75.
- Gerlach N, Wess G, Hartmann K (2009) Normalisierung des mit PISA (proximal-isovelocity-surface-area) ermittelten Mitralklappenregurgitations-Volumens beim Hund als neue Methode einer gewichtsunabhängigen Schweregradeinteilung der Klappeninsuffizienz. In: *InnLab Tagung 2009. Abteilung für Kardiologie der Medizinischen Kleintierklinik der Ludwig-Maximilians-Universität München, Deutschland, Berlin*
- Gopal AS, Shen Z, Sapin PM, Keller AM, Schnellbaecher MJ, Leibowitz DW, Akinboboye OO, Rodney RA, Blood DK, King DL. Assessment of cardiac function by three-dimensional echocardiography compared with conventional noninvasive methods. *Circulation* 1995; 92: 842-53.

- Gorcsan J, 3rd, Strum DP, Mandarino WA, Gulati VK, Pinsky MR. Quantitative assessment of alterations in regional left ventricular contractility with color-coded tissue Doppler echocardiography. Comparison with sonomicrometry and pressure-volume relations. *Circulation* 1997; 95: 2423-33.
- Gordon SG, Miller MW, Saunders AB. Pimobendan in heart failure therapy--a silver bullet? *J Am Anim Hosp Assoc* 2006; 42: 90-3.
- Gorgulu S, Eren M, Norgaz T, Tezel T. Comparison of echocardiographic methods in assessing severity of mitral regurgitation in patients with mitral valve prolapse. *J Heart Valve Dis* 2004; 13: 38-45.
- Goto Y, Hata K. Mechanoenergetic effect of pimobendan in failing dog hearts. *Heart Vessels* 1997; Suppl 12: 103-5.
- Gouni V, Serres FJ, Pouchelon JL, Tissier R, Lefebvre HP, Nicolle AP, Sampedrano CC, Chetboul V. Quantification of mitral valve regurgitation in dogs with degenerative mitral valve disease by use of the proximal isovelocity surface area method. *J Am Vet Med Assoc* 2007; 231: 399-406.
- Gribbe P, Lind J, Linko E, Wegelius C. The events of the left side of the normal heart as studied by cineradiography. *Cardiologia* 1958; 33: 293-304.
- Guenzinger R, Wildhirt SM, Voegelé K, Wagner I, Schwaiger M, Bauernschmitt R, Lange R. Comparison of magnetic resonance imaging and transthoracic echocardiography for the identification of LV mass and volume regression indices 6 months after mitral valve repair. *J Card Surg* 2008; 23: 126-32.
- Haggstrom J, Hansson K, Karlberg BE, Kvart C, Madej A, Olsson K. Effects of long-term treatment with enalapril or hydralazine on the renin-angiotensin-aldosterone system and fluid balance in dogs with naturally acquired mitral valve regurgitation. *Am J Vet Res* 1996; 57: 1645-52.
- Haggstrom J, Boswood A, O'Grady M, Jons O, Smith S, Swift S, Borgarelli M, Gavaghan B, Kresken JG, Patteson M, Ablad B, Bussadori CM, Glaus T, Kovacevic A, Rapp M, Santilli RA, Tidholm A, Eriksson A, Belanger MC, Deinert M, Little CJ, Kvart C, French A, Ronn-Landbo M, Wess G, Eggertsdottir AV, O'Sullivan ML, Schneider M, Lombard CW, Dukes-McEwan J, Willis R, Louvet A, Difruscia R. Effect of Pimobendan or Benazepril Hydrochloride on Survival Times in Dogs with Congestive Heart Failure Caused by Naturally Occurring Myxomatous Mitral Valve Disease: The QUEST Study. *J Vet Intern Med* 2008;
- Haggstrom J, Kvart C, Petersen HD (2005) Acquired valvular disease. In: Ettinger SJ, Feldmann EC, eds. *Textbook of Veterinary Internal Medicine*, 6th edn. Elsevier, St Louis. 1022-39
- Hall DJ, Cornell CC, Crawford S, Brown DJ. Meta-analysis of normal canine echocardiographic dimensional data using ratio indices. *J Vet Cardiol* 2008; 10: 11-23.
- Hall SA, Brickner ME, Willett DL, Irani WN, Afridi I, Grayburn PA. Assessment of mitral regurgitation severity by Doppler color flow mapping of the vena contracta. *Circulation* 1997; 95: 636-42.
- Hansson K, Haggstrom J, Kvart C, Lord P. Left atrial to aortic root indices using two-dimensional and M-mode echocardiography in cavalier King Charles spaniels with and without left atrial enlargement. *Vet Radiol Ultrasound* 2002; 43: 568-75.
- Hasenfuss G, Holubarsch C, Heiss HW, Allgeier M, Just H. Effects of pimobendan on hemodynamics and myocardial energetics in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy: comparison with nitroprusside. *J Cardiovasc Pharmacol* 1989; 14 Suppl 2: S31-5.

- Hayashi SY, Seeberger A, Lind B, Gunnes S, Alvestrand A, do Nascimento MM, Lindholm B, Brodin LA. Acute effects of low and high intravenous doses of furosemide on myocardial function in anuric haemodialysis patients: a tissue Doppler study. *Nephrol Dial Transplant* 2008; 23: 1355-61.
- Heimdal A, Stoylen A, Torp H, Skjaerpe T. Real-time strain rate imaging of the left ventricle by ultrasound. *J Am Soc Echocardiogr* 1998; 11: 1013-9.
- Helmcke F, Nanda NC, Hsiung MC, Soto B, Adey CK, Goyal RG, Gatewood RP, Jr. Color Doppler assessment of mitral regurgitation with orthogonal planes. *Circulation* 1987; 75: 175-83.
- Hirsch AT, Talsness CE, Schunkert H, Paul M, Dzau VJ. Tissue-specific activation of cardiac angiotensin converting enzyme in experimental heart failure. *Circ Res* 1991; 69: 475-82.
- Hofer CK, Ganter MT, Rist A, Klaghofer R, Matter-Ensner S, Zollinger A. The accuracy of preload assessment by different transesophageal echocardiographic techniques in patients undergoing cardiac surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2008; 22: 236-42.
- Hogg K, Swedberg K, McMurray J. Heart failure with preserved left ventricular systolic function; epidemiology, clinical characteristics, and prognosis. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43: 317-27.
- Holubarsch CH, Hasenfuss G, Just H, Blanchard EM, Mulieri LA, Alpert NR. Modulation of myothermal economy of isometric force generation by positive inotropic interventions in the guinea pig myocardium. *Cardioscience* 1990; 1: 33-41.
- Honerjager P, Heiss A, Schafer-Korting M, Schonsteiner G, Reiter M. UD-CG 115--a cardiotonic pyridazinone which elevates cyclic AMP and prolongs the action potential in guinea-pig papillary muscle. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol* 1984; 325: 259-69.
- IMPROVE-Study-Group. Acute and short-term hemodynamic, echocardiographic, and clinical effects of enalapril maleate in dogs with naturally acquired heart failure: results of the Invasive Multicenter PROspective Veterinary Evaluation of Enalapril study. The IMPROVE Study Group. *J Vet Intern Med* 1995; 9: 234-42.
- Inoko M, Fujita M, Nakae I, Tamaki S, Watanuki M, Hashimoto T, Konishi T. Effect of angiotensin-converting enzyme inhibition on sympathetic tone in patients with mild to moderate heart failure. *Jpn Circ J* 2001; 65: 395-8.
- Javornik A, Wess G, Hartmann K (2007) Tissue Velocity, Strain und Strain Rate bei Hunden mit Mitralklappenendokardiose. Medizinische Kleintierklinik, Lehrstuhl für Innere Medizin der kleinen Haustiere und Heimtiere der Tierärztlichen Fakultät der Ludwig-Maximilians-Universität München, München, Deutschland
- Jessup M, Brozena S. Heart failure. *N Engl J Med* 2003; 348: 2007-18.
- Kanno N, Kuse H, Kawasaki M, Hara A, Kano R, Sasaki Y. Effects of pimobendan for mitral valve regurgitation in dogs. *J Vet Med Sci* 2007; 69: 373-7.
- Kihara Y, Sasayama S, Miyazaki S, Onodera T, Susawa T, Nakamura Y, Fujiwara H, Kawai C. Role of the left atrium in adaptation of the heart to chronic mitral regurgitation in conscious dogs. *Circ Res* 1988; 62: 543-53.
- Killich M, Wagner T, Wess G. Vergleich von pw-Doppler und Farbgewebedoppler beim Hund. *Innere Medizin und Klinische Labordiagnostik* 2005;
- Kittleson MD, Brown WA. Regurgitant fraction measured by using the proximal isovelocity surface area method in dogs with chronic myxomatous mitral valve disease. *J Vet Intern Med* 2003; 17: 84-8.

- Kittleson MD, Kienle R.D. Small Animal Cardiovascular Medicine: Mosby, Inc. 1998a: 95-117.
- Kittleson MD, Kienle R.D., Small Animal Cardiovascular Medicine: Mosby, Inc. 1998b: 297-318.
- Kogure K. Pathology of chronic mitral valvular disease in the dog. *Nippon Juigaku Zasshi* 1980; 42: 323-35.
- Kukulski T, Hubbert L, Arnold M, Wranne B, Hatle L, Sutherland GR. Normal regional right ventricular function and its change with age: a Doppler myocardial imaging study. *J Am Soc Echocardiogr* 2000; 13: 194-204.
- Kumar A, Aronow WS, Vadnerkar A, Sivan K, Mittal S. Effects of Increased Dose of Diuretics on Symptoms, Weight, 6-Minute Walk Distance, and Echocardiographic Measurements of Left Ventricular Systolic and Diastolic Function in 51 Patients With Symptomatic Heart Failure Caused by Reduced Left Ventricular Ejection Fraction Treated With Beta Blockers and Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors or Angiotensin Receptor Blockers - Abstract. *Am J Ther* 2009;
- Kvart C, Haggstrom J, Pedersen HD, Hansson K, Eriksson A, Jarvinen AK, Tidholm A, Bsenko K, Ahlgren E, Ilves M, Ablad B, Falk T, Bjerkfas E, Gundler S, Lord P, Wegeland G, Adolfsson E, Corfitzen J. Efficacy of enalapril for prevention of congestive heart failure in dogs with myxomatous valve disease and asymptomatic mitral regurgitation. *J Vet Intern Med* 2002; 16: 80-8.
- Lang RM, Bierig M, Devereux RB, Flachskampf FA, Foster E, Pellikka PA, Picard MH, Roman MJ, Seward J, Shanewise JS, Solomon SD, Spencer KT, Sutton MS, Stewart WJ. Recommendations for chamber quantification: a report from the American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee and the Chamber Quantification Writing Group, developed in conjunction with the European Association of Echocardiography, a branch of the European Society of Cardiology. *J Am Soc Echocardiogr* 2005; 18: 1440-63.
- Lee JA, Allen DG. Calcium sensitizers: mechanisms of action and potential usefulness as inotropes. *Cardiovasc Res* 1997; 36: 10-20.
- Lesniak-Sobelga A, Olszowska M, Pienazek P, Podolec P, Tracz W. Vena contracta width as a simple method of assessing mitral valve regurgitation. Comparison with Doppler quantitative methods. *J Heart Valve Dis* 2004; 13: 608-14.
- Linz W, Scholkens BA, Ganten D. Converting enzyme inhibition specifically prevents the development and induces regression of cardiac hypertrophy in rats. *Clin Exp Hypertens A* 1989; 11: 1325-50.
- Liu CT. Body surface areas and K values in strain 13 guinea pigs with different body weights and ages. *Proc Soc Exp Biol Med* 1988; 189: 285-90.
- Lombard CW, Jons O, Bussadori CM. Clinical efficacy of pimobendan versus benazepril for the treatment of acquired atrioventricular valvular disease in dogs. *J Am Anim Hosp Assoc* 2006; 42: 249-61.
- Lubsen J, Just H, Hjalmarsson AC, La Framboise D, Remme WJ, Heinrich-Nols J, Dumont JM, Seed P. Effect of pimobendan on exercise capacity in patients with heart failure: main results from the Pimobendan in Congestive Heart Failure (PICO) trial. *Heart* 1996; 76: 223-31.
- Lynch JJ, Kitzen JM, Hoff PT, Lucchesi BR. Effects of pimobendan (UD-CG 115 BS), a new positive inotropic agent, on ventricular tachycardia and ischemic ventricular fibrillation in a conscious canine model of recent myocardial infarction. *J Cardiovasc Pharmacol* 1988; 12: 547-54.

- Martin RD, Genoud M, Hemelrijk CK. Problems of allometric scaling analysis: examples from mammalian reproductive biology. *J Exp Biol* 2005; 208: 1731-47.
- Mascherbauer J, Rosenhek R, Bittner B, Binder J, Simon P, Maurer G, Schima H, Baumgartner H. Doppler echocardiographic assessment of valvular regurgitation severity by measurement of the vena contracta: an in vitro validation study. *J Am Soc Echocardiogr* 2005; 18: 999-1006.
- Mathew L, Katz SD. Calcium sensitising agents in heart failure. *Drugs Aging* 1998; 12: 191-204.
- McGowan JH, Cleland JG. Reliability of reporting left ventricular systolic function by echocardiography: a systematic review of 3 methods. *Am Heart J* 2003; 146: 388-97.
- McMurray J, Pfeffer MA. New therapeutic options in congestive heart failure: Part II. *Circulation* 2002a; 105: 2223-8.
- McMurray J, Pfeffer MA. New therapeutic options in congestive heart failure: Part I. *Circulation* 2002b; 105: 2099-106.
- Meyers-Lexikon (2003) Meyers Grosses Taschenlexikon in 26 Bänden, 9 edn. Bibliographisches Institut & F. A. Brockhaus AG, Mannheim
- Miyagishima K, Hiramitsu S, Kimura H, Mori K, Ueda T, Kato S, Kato Y, Ishikawa S, Iwase M, Morimoto S, Hishida H, Ozaki Y. Long term prognosis of chronic heart failure. *Circ J* 2009; 73: 92-9.
- Miyatake K, Izumi S, Okamoto M, Kinoshita N, Asonuma H, Nakagawa H, Yamamoto K, Takamiya M, Sakakibara H, Nimura Y. Semiquantitative grading of severity of mitral regurgitation by real-time two-dimensional Doppler flow imaging technique. *J Am Coll Cardiol* 1986; 7: 82-8.
- Morrison SA, Moise NS, Scarlett J, Mohammed H, Yeager AE. Effect of breed and body weight on echocardiographic values in four breeds of dogs of differing somatotype. *J Vet Intern Med* 1992; 6: 220-4.
- Mosteller RD. Simplified calculation of body-surface area. *N Engl J Med* 1987; 317: 1098.
- Moya JL, Darriba-Pollan J, Garcia-Lledo A, Taboada D, Catalan-Sanz P, Megias-Saez A, Guzman-Martinez G, Campuzano-Ruiz R, Asin-Cardiel E. [Evaluation of mitral regurgitation severity using a simplified method based on proximal flow convergence]. *Rev Esp Cardiol* 2006; 59: 1019-25.
- Mulieri LA, Leavitt BJ, Martin BJ, Haeberle JR, Alpert NR. Myocardial force-frequency defect in mitral regurgitation heart failure is reversed by forskolin. *Circulation* 1993; 88: 2700-4.
- Muzzi RA, Muzzi LA, de Araujo RB, Cherem M. Echocardiographic indices in normal German shepherd dogs. *J Vet Sci* 2006; 7: 193-8.
- Naik MM, Diamond GA, Pai T, Soffer A, Siegel RJ. Correspondence of left ventricular ejection fraction determinations from two-dimensional echocardiography, radionuclide angiography and contrast cineangiography. *J Am Coll Cardiol* 1995; 25: 937-42.
- Nazli C, Kinay O, Ergene O, Yavuz T, Gedikli O, Hoscan Y, Ozaydin M, Altinbas A, Dogan A, Kahraman H, Acar G. Use of tissue Doppler echocardiography in early detection of left ventricular systolic dysfunction in patients with mitral regurgitation. *Int J Cardiovasc Imaging* 2003; 19: 199-209.
- Nickel R, Schummer, A., Seiferle, E. (1996) *Lehrbuch der Anatomie der Haustiere Band III Kreislaufsysteme, Haut und Hautorgane*, 3 edn. Parey Buchverlag, Berlin. 17-73

- 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.
- Ohte N, Cheng CP, Suzuki M, Little WC. The cardiac effects of pimobendan (but not amrinone) are preserved at rest and during exercise in conscious dogs with pacing-induced heart failure. *J Pharmacol Exp Ther* 1997; 282: 23-31.
- Opie L, Gersh B (2005) *Drugs for the Heart*, 6 edn. Elsevier Saunders, Philadelphia. 104-49
- Opie L, BJ G. *Drugs for the Heart* 6, ed.: 2005: 104-48.
- Ouellet M, Belanger MC, Difruscia R, Beauchamp G. Effect of Pimobendan on Echocardiographic Values in Dogs with Asymptomatic Mitral Valve Disease. *J Vet Intern Med* 2009;
- Oyama MA (2002) *Quantitative Echocardiography - Quantification of Mitral Regurgitant Volume*. ACVIM 2002
- Oyama MA. *Advances in echocardiography*. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 2004; 34: 1083-104, v.
- Oyama MA, Sisson DD. Assessment of cardiac chamber size using anatomic M-mode. *Vet Radiol Ultrasound* 2005; 46: 331-6.
- Oyama MA. A QUEST begins. *J Vet Intern Med* 2008; 22: 1076-8.
- Packer M, Carver JR, Rodeheffer RJ, Ivanhoe RJ, DiBianco R, Zeldis SM, Hendrix GH, Bommer WJ, Elkayam U, Kukin ML, et al. Effect of oral milrinone on mortality in severe chronic heart failure. The PROMISE Study Research Group. *N Engl J Med* 1991; 325: 1468-75.
- Pagel PS, Hettrick DA, Warltier DC. Influence of levosimendan, pimobendan, and milrinone on the regional distribution of cardiac output in anaesthetized dogs. *Br J Pharmacol* 1996; 119: 609-15.
- Pape LA, Price JM, Alpert JS, Ockene IS, Weiner BH. Relation of left atrial size to pulmonary capillary wedge pressure in severe mitral regurgitation. *Cardiology* 1991; 78: 297-303.
- Pinheiro AC, Mancuso FJ, Hemerly DF, Kiyose AT, Campos O, de Andrade JL, de Paola AA, de Camargo Carvalho AC, Moises VA. Diagnostic value of color flow mapping and Doppler echocardiography in the quantification of mitral regurgitation in patients with mitral valve prolapse or rheumatic heart disease. *J Am Soc Echocardiogr* 2007; 20: 1141-8.
- Pislaru C, Anagnostopoulos PC, Seward JB, Greenleaf JF, Belohlavek M. Higher myocardial strain rates during isovolumic relaxation phase than during ejection characterize acutely ischemic myocardium. *J Am Coll Cardiol* 2002a; 40: 1487-94.
- Pislaru C, Abraham TP, Belohlavek M. Strain and strain rate echocardiography. *Curr Opin Cardiol* 2002b; 17: 443-54.
- Pluim BM, Beyerbacht HP, Chin JC, Zwinderman A, Van der Laarse A, De Roos A, Vliegen HW, Van der Wall EE. Comparison of echocardiography with magnetic resonance imaging in the assessment of the athlete's heart. *Eur Heart J* 1997; 18: 1505-13.
- Plumb DC (1999) *Plumb's Veterinary Drug Handbook*. Iowa State Press, Ames
- Pomerance A, Whitney JC. Heart valve changes common to man and dog: a comparative study. *Cardiovasc Res* 1970; 4: 61-6.
- Pouchelon JL, King J, Martignoni L, Chetboul V, Lugardon B, Rousselot JF, Corlouer JP, Bussadori C, Piette MH, Brownlie S, Martel P, Garcin JP, Hagen A, Amberger C, Martin M, Labadie F, Collet M, Drouard C, Lombard C, Herve D, Strehlau G. Long-term tolerability of benazepril in dogs with congestive heart failure. *J Vet Cardiol* 2004; 6: 7-13.

- Pouchelon JL, Jamet N, Gouni V, Tissier R, Serres F, Carlos Sampedrano C, Castaignet M, Lefebvre HP, Chetboul V. Effect of benazepril on survival and cardiac events in dogs with asymptomatic mitral valve disease: a retrospective study of 141 cases. *J Vet Intern Med* 2008; 22: 905-14.
- Pouchelon JL, Martignoni L, King JN, et al. The effect of benazepril on survival times and clinical signs of dogs with congestive heart failure: Results of a multicenter, prospective, randomized, double-blinded, placebo-controlled, long-term clinical trial. *J Vet Cardiol* 1999; 1: 7-18.
- Poulsen Nautrup C, Tobias R (2007) Atlas und Lehrbuch der Ultraschalldiagnostik bei Hund und Katze. Schlütersche
- Price GS, Frazier DL. Use of body surface area (BSA)-based dosages to calculate chemotherapeutic drug dose in dogs: I. Potential problems with current BSA formulae. *J Vet Intern Med* 1998; 12: 267-71.
- Pu M, Vandervoort PM, Griffin BP, Leung DY, Stewart WJ, Cosgrove DM, 3rd, Thomas JD. Quantification of mitral regurgitation by the proximal convergence method using transesophageal echocardiography. Clinical validation of a geometric correction for proximal flow constraint. *Circulation* 1995; 92: 2169-77.
- Reeves ML, Leigh BK, England PJ. The identification of a new cyclic nucleotide phosphodiesterase activity in human and guinea-pig cardiac ventricle. Implications for the mechanism of action of selective phosphodiesterase inhibitors. *Biochem J* 1987; 241: 535-41.
- Reisner SA, Lysyansky P, Agmon Y, Mutlak D, Lessick J, Friedman Z. Global longitudinal strain: a novel index of left ventricular systolic function. *J Am Soc Echocardiogr* 2004; 17: 630-3.
- Reuter H. Exchange of calcium ions in the mammalian myocardium. Mechanisms and physiological significance. *Circ Res* 1974; 34: 599-605.
- Reyes AJ, Taylor SH. Diuretics in cardiovascular therapy: the new clinicopharmacological bases that matter. *Cardiovasc Drugs Ther* 1999; 13: 371-98.
- Ripken A, Kraft W (2002) Eine klinische Vergleichsstudie über die Wirksamkeit von Pimobendan im Vergleich zum Enalapril bei Hunden mit Mitralklappenendokardiose, Diss.Vet.med. Medizinische Kleintierklinik, Lehrstuhl für Innere Medizin der kleinen Haustiere und Heimtiere der Tierärztlichen Fakultät der Ludwig-Maximilians-Universität München
- Rishniw M, Erb HN. Evaluation of four 2-dimensional echocardiographic methods of assessing left atrial size in dogs. *J Vet Intern Med* 2000; 14: 429-35.
- Roberts BJ, Grayburn PA. Color flow imaging of the vena contracta in mitral regurgitation: technical considerations. *J Am Soc Echocardiogr* 2003; 16: 1002-6.
- Sabbah HN, Shimoyama H, Kono T, Gupta RC, Sharov VG, Scicli G, Levine TB, Goldstein S. Effects of long-term monotherapy with enalapril, metoprolol, and digoxin on the progression of left ventricular dysfunction and dilation in dogs with reduced ejection fraction. *Circulation* 1994; 89: 2852-9.
- Sahn DJ. Instrumentation and physical factors related to visualization of stenotic and regurgitant jets by Doppler color flow mapping. *J Am Coll Cardiol* 1988; 12: 1354-65.
- Satoh S, Ueda Y, Suematsu N, Oyama J, Kadokami T, Sugano M, Yoshikawa Y, Makino N. Beneficial effects of angiotensin-converting enzyme inhibition on sarcoplasmic reticulum function in the failing heart of the Dahl rat. *Circ J* 2003; 67: 705-11.

- Schiller NB, Shah PM, Crawford M, DeMaria A, Devereux R, Feigenbaum H, Gutgesell H, Reichek N, Sahn D, Schnittger I, et al. Recommendations for quantitation of the left ventricle by two-dimensional echocardiography. American Society of Echocardiography Committee on Standards, Subcommittee on Quantitation of Two-Dimensional Echocardiograms. *J Am Soc Echocardiogr* 1989; 2: 358-67.
- Schneider P, Guttner J, Eckenfels A, Heinzl G, von Nicolai H, Trieb G, Lehmann H. Comparative cardiac toxicity of the i.v. administered benzimidazole pyridazinon derivative Pimobendan and its enantiomers in female Beagle dogs. *Exp Toxicol Pathol* 1997; 49: 217-24.
- Scholz H, Meyer W. Phosphodiesterase-inhibiting properties of newer inotropic agents. *Circulation* 1986; 73: III99-108.
- Senior R, Sridhara BS, Basu S, Henley M, Handler CE, Raftery EB, Lahiri A. Comparison of radionuclide ventriculography and 2D echocardiography for the measurement of left ventricular ejection fraction following acute myocardial infarction. *Eur Heart J* 1994; 15: 1235-9.
- Serres F, Chetboul V, Tissier R, Sampedrano CC, Gouni V, Nicolle AP, Pouchelon JL. Chordae tendineae rupture in dogs with degenerative mitral valve disease: prevalence, survival, and prognostic factors (114 cases, 2001-2006). *J Vet Intern Med* 2007; 21: 258-64.
- Serres F, Chetboul V, Tissier R, Poujol L, Gouni V, Carlos Sampedrano C, Pouchelon JL. Comparison of 3 ultrasound methods for quantifying left ventricular systolic function: correlation with disease severity and prognostic value in dogs with mitral valve disease. *J Vet Intern Med* 2008; 22: 566-77.
- Simpson IA, Shiota T, Gharib M, Sahn DJ. Current status of flow convergence for clinical applications: is it a leaning tower of "PISA"? *J Am Coll Cardiol* 1996; 27: 504-9.
- Skulstad H, Edvardsen T, Urheim S, Rabben SI, Stugaard M, Lyseggen E, Ihlen H, Smiseth OA. Postsystolic shortening in ischemic myocardium: active contraction or passive recoil? *Circulation* 2002; 106: 718-24.
- Smith PJ, French AT, Van Israel N, Smith SG, Swift ST, Lee AJ, Corcoran BM, Dukes-McEwan J. Efficacy and safety of pimobendan in canine heart failure caused by myxomatous mitral valve disease. *J Small Anim Pract* 2005; 46: 121-30.
- Snell. Die Abhängigkeit des Hirngewichts von dem Körpergewicht und den geistigen Fähigkeiten. *Arch. Psychiatr.* 1892; 23: 436-46.
- Solaro RJ, Rarick HM. Troponin and tropomyosin: proteins that switch on and tune in the activity of cardiac myofilaments. *Circ Res* 1998; 83: 471-80.
- SOLVD-Investigators. Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. The SOLVD Investigators. *N Engl J Med* 1991; 325: 293-302.
- Spiers DE, Candas V. Relationship of skin surface area to body mass in the immature rat: a reexamination. *J Appl Physiol* 1984; 56: 240-3.
- Stemple DR, Kleiman JH, Harrison DC. Combined nitroprusside-dopamine therapy in severe chronic congestive heart failure. Dose-related hemodynamic advantages over single drug infusions. *Am J Cardiol* 1978; 42: 267-75.
- Stewart JA, Jr., Wei CC, Brower GL, Rynders PE, Hanks GH, Dillon AR, Lucchesi PA, Janicki JS, Dell'Italia LJ. Cardiac mast cell- and chymase-mediated matrix metalloproteinase activity and left ventricular remodeling in mitral regurgitation in the dog. *J Mol Cell Cardiol* 2003; 35: 311-9.

- Stolzmann P, Scheffel H, Trindade PT, Plass AR, Husmann L, Leschka S, Genoni M, Marincek B, Kaufmann PA, Alkadhi H. Left ventricular and left atrial dimensions and volumes: comparison between dual-source CT and echocardiography. *Invest Radiol* 2008; 43: 284-9.
- Sutherland GR, Di Salvo G, Claus P, D'Hooge J, Bijnens B. Strain and strain rate imaging: a new clinical approach to quantifying regional myocardial function. *J Am Soc Echocardiogr* 2004; 17: 788-802.
- Swedberg K, Eneroth P. Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure. Results of the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study (CONSENSUS). The CONSENSUS Trial Study Group. *N Engl J Med* 1987; 316: 1429-35.
- Tada M, Katz AM. Phosphorylation of the sarcoplasmic reticulum and sarcolemma. *Annu Rev Physiol* 1982; 44: 401-23.
- Takemoto Y, Tanabe K, Chandrasekaran K, Ballman KV, Seward JB, Belohlavek M. Single-plane and biplane echocardiography: use of targeted scan planes improves the estimates of left ventricular volume and shape for analysis of postinfarction remodeling. *J Am Soc Echocardiogr* 2003; 16: 448-56.
- Teichholz LE, Kreulen T, Herman MV, Gorlin R. Problems in echocardiographic volume determinations: echocardiographic-angiographic correlations in the presence of absence of asynergy. *Am J Cardiol* 1976; 37: 7-11.
- Teshima K, Asano K, Sasaki Y, Kato Y, Kutara K, Edamura K, Hasegawa A, Tanaka S. Assessment of left ventricular function using pulsed tissue Doppler imaging in healthy dogs and dogs with spontaneous mitral regurgitation. *J Vet Med Sci* 2005; 67: 1207-15.
- Thomas L, Foster E, Hoffman JI, Schiller NB. The Mitral Regurgitation Index: an echocardiographic guide to severity. *J Am Coll Cardiol* 1999; 33: 2016-22.
- Thomson HL, Enriquez-Sarano M. Echocardiographic assessment of mitral regurgitation. *Cardiol Rev* 2001; 9: 210-6.
- Tissier R, Chetboul V, Moraillon R, Nicolle A, Carlos C, Enriquez B, Pouchelon JL. Increased mitral valve regurgitation and myocardial hypertrophy in two dogs with long-term pimobendan therapy. *Cardiovasc Toxicol* 2005; 5: 43-51.
- Tokushima T, Reid CL, Hata A, Gardin JM. Simple method for estimating regurgitant volume with use of a single radius for measuring proximal isovelocity surface area: an in vitro study of simulated mitral regurgitation. *J Am Soc Echocardiogr* 2001; 14: 104-13.
- Upton MT, Rerych SK, Newman GE, Bounous EP, Jr., Jones RH. The reproducibility of radionuclide angiographic measurements of left ventricular function in normal subjects at rest and during exercise. *Circulation* 1980; 62: 126-32.
- Urabe Y, Mann DL, Kent RL, Nakano K, Tomanek RJ, Carabello BA, Cooper Gt. Cellular and ventricular contractile dysfunction in experimental canine mitral regurgitation. *Circ Res* 1992; 70: 131-47.
- van Meel JC, Diederer W. Hemodynamic profile of the cardiotonic agent pimobendan. *J Cardiovasc Pharmacol* 1989; 14 Suppl 2: S1-6.
- Vasan RS, Larson MG, Benjamin EJ, Evans JC, Reiss CK, Levy D. Congestive heart failure in subjects with normal versus reduced left ventricular ejection fraction: prevalence and mortality in a population-based cohort. *J Am Coll Cardiol* 1999; 33: 1948-55.
- Vaughan JA, Adams T. Surface area of the cat. *J Appl Physiol* 1967; 22: 956-8.

- Vogelsang TW, Jensen RJ, Monrad AL, Russ K, Olesen UH, Hesse B, Kjaer A. Independent effects of both right and left ventricular function on plasma brain natriuretic peptide. *Eur J Heart Fail* 2007; 9: 892-6.
- Voigt JU, Arnold MF, Karlsson M, Hubbert L, Kukulski T, Hatle L, Sutherland GR. Assessment of regional longitudinal myocardial strain rate derived from doppler myocardial imaging indexes in normal and infarcted myocardium. *J Am Soc Echocardiogr* 2000; 13: 588-98.
- Voigt JU, Lindenmeier G, Exner B, Regenfus M, Werner D, Reulbach U, Nixdorff U, Flachskampf FA, Daniel WG. Incidence and characteristics of segmental postsystolic longitudinal shortening in normal, acutely ischemic, and scarred myocardium. *J Am Soc Echocardiogr* 2003; 16: 415-23.
- Voigt JU, Flachskampf FA. Strain and strain rate. New and clinically relevant echo parameters of regional myocardial function. *Z Kardiol* 2004; 93: 249-58.
- Vollmar AM, Montag C, Preusser U, Kraft W, Schulz R. Atrial natriuretic peptide and plasma volume of dogs suffering from heart failure or dehydration. *Zentralbl Veterinarmed A* 1994; 41: 548-57.
- Wagner T, Wess G, Hartmann K (2005) Tissue-Doppler-Imaging (TDI): Erstellung von Referenzwerten für die Tissue Velocity, Strain und Strain Rate bei der Katze. Diss med vet. Medizinische Kleintierklinik der Ludwig-Maximilians-Universität München, München
- Weidemann F, Jamal F, Kowalski M, Kukulski T, D'Hooge J, Bijnens B, Hatle L, De Scheerder I, Sutherland GR. Can strain rate and strain quantify changes in regional systolic function during dobutamine infusion, B-blockade, and atrial pacing--implications for quantitative stress echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 2002; 15: 416-24.
- Weishaar RE, Burrows SD, Kobylarz DC, Quade MM, Evans DB. Multiple molecular forms of cyclic nucleotide phosphodiesterase in cardiac and smooth muscle and in platelets. Isolation, characterization, and effects of various reference phosphodiesterase inhibitors and cardiotonic agents. *Biochem Pharmacol* 1986; 35: 787-800.
- Westfall MV, Albayya FP, Turner, II, Metzger JM. Chimera analysis of troponin I domains that influence Ca(2+)-activated myofilament tension in adult cardiac myocytes. *Circ Res* 2000; 86: 470-7.
- Wyatt HL, Meerbaum S, Heng MK, Gueret P, Corday E. Cross-sectional echocardiography. III. Analysis of mathematic models for quantifying volume of symmetric and asymmetric left ventricles. *Am Heart J* 1980; 100: 821-8.
- Yamaguchi F, Sanbe A, Takeo S. Effects of long-term treatment with trandolapril on sarcoplasmic reticulum function of cardiac muscle in rats with chronic heart failure following myocardial infarction. *Br J Pharmacol* 1998; 123: 326-34.
- Yoganathan AP, Cape EG, Sung HW, Williams FP, Jimoh A. Review of hydrodynamic principles for the cardiologist: applications to the study of blood flow and jets by imaging techniques. *J Am Coll Cardiol* 1988; 12: 1344-53.
- Zile MR, Brutsaert DL. New concepts in diastolic dysfunction and diastolic heart failure: Part I: diagnosis, prognosis, and measurements of diastolic function. *Circulation* 2002; 105: 1387-93.
- Zile MR, Baicu CF, Gaasch WH. Diastolic heart failure--abnormalities in active relaxation and passive stiffness of the left ventricle. *N Engl J Med* 2004; 350: 1953-9.

Zoghbi WA, Enriquez-Sarano M, Foster E, Grayburn PA, Kraft CD, Levine RA, Nihoyannopoulos P, Otto CM, Quinones MA, Rakowski H, Stewart WJ, Waggoner A, Weissman NJ. Recommendations for evaluation of the severity of native valvular regurgitation with two-dimensional and Doppler echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 2003; 16: 777-802.

IX. Anhang

Tabelle 32: Mittelwert (MW), oberes und unteres Konfidenzintervall (CI) des enddiastolischen (EDV) und endsystolischen Volumens (ESV) in Bezug zur Körperoberfläche (BSA) in ml/m²

Gewicht in m ²	EDV in ml/m ²			ESV in ml/m ²		
	MW	unteres CI	oberes CI	MW	unteres CI	oberes CI
,1866	1,87	-17,46	21,21	1,81	-14,08	12,45
,2969	11,21	-8,09	30,52	3,96	-9,28	17,20
,3895	19,06	-,22	38,34	7,97	-5,25	21,20
,4724	26,07	6,81	45,34	11,55	-1,66	24,77
,5485	32,52	13,28	51,78	14,85	1,65	28,06
,6198	38,56	19,32	57,80	17,94	4,74	31,14
,6873	44,27	25,03	63,51	20,86	7,66	34,06
,7516	49,71	30,48	68,95	23,64	10,45	36,84
,8728	59,98	40,75	79,22	28,89	15,70	42,09
,9862	69,58	50,34	88,83	33,80	20,60	47,00
1,093	78,67	59,41	97,93	38,44	25,24	51,66
1,195	87,33	68,06	106,61	42,87	29,65	56,10
1,294	95,65	76,35	114,95	47,12	33,89	60,37
1,388	103,66	84,34	122,99	51,22	37,97	64,48
1,569	118,94	99,55	138,34	59,03	45,73	72,34
1,739	133,40	113,93	152,87	66,42	53,07	79,78

Tabelle 33: Mittelwert (MW), oberes und unteres Konfidenzintervall (CI) des enddiastolischen (EDV) und endsystolischen Volumens (ESV) in ml

Gewicht in kg	EDV			ESV		
	MW	unteres CI	oberes CI	MW	unteres CI	oberes CI
2,5	10,68	-9,88	31,24	3,53	-9,73	16,78
5,0	15,82	-4,72	36,37	6,17	-7,07	19,42
7,5	20,97	0,44	41,49	8,82	-4,41	22,06
10,0	26,11	5,59	46,62	11,47	-1,76	24,70
12,5	31,25	10,74	51,75	14,12	0,90	27,34
15,0	36,39	15,89	56,89	16,77	3,55	29,98
17,5	41,53	21,04	62,02	19,41	6,20	32,63
20,0	46,67	26,18	67,16	22,06	8,85	35,27
25,0	56,95	36,47	77,44	27,36	14,15	40,56
30,0	67,24	46,74	87,73	32,65	19,44	45,86
35,0	77,52	57,01	98,03	37,95	24,72	51,17
40,0	87,80	67,27	108,33	43,24	30,00	56,48
45,0	98,08	77,52	118,65	48,54	35,28	61,80
50,0	108,36	87,76	128,97	53,83	40,55	67,12
60,0	128,93	108,21	149,64	64,42	51,07	77,78
70,0	149,49	128,64	170,35	75,02	61,57	88,46

Tabelle 34: Mittelwert (MW), oberes und unteres Konfidenzintervall des enddiastolischen und endsystolischen Volumens in ml (von 2,5 bis 20 kg: logarithmierten-potenzierten Werte (kursiv); ab größer 20 kg: natürliche Werte)

Gewicht in kg	EDV			ESV		
	MW	unteres CI	oberes CI	MW	unteres CI	oberes CI
2,5	5,85	4,22	9,19	,00	-9,73	16,78
5,0	11,61	8,24	17,85	,03	-7,07	19,42
7,5	17,32	12,19	26,35	,28	-4,41	22,06
10,0	22,98	16,08	34,74	1,11	-1,76	24,70
12,5	28,58	19,94	43,05	2,89	,90	27,34
15,0	34,13	23,76	51,31	5,93	3,55	29,98
17,5	39,61	27,56	59,51	10,49	6,20	32,63
20,0	45,04	31,34	67,67	16,76	8,85	35,27
25,0	56,95	36,46	77,43	27,36	14,15	40,56
30,0	67,24	46,74	87,72	32,65	19,44	45,86
35,0	77,52	57,01	98,02	37,95	24,72	51,17
40,0	87,80	67,26	108,33	43,24	30,00	56,48
45,0	98,08	77,51	118,64	48,54	35,28	61,80
50,0	108,36	87,75	128,96	53,83	40,55	67,12
60,0	128,93	108,21	149,64	64,42	51,07	77,78
70,0	149,49	128,63	170,34	75,02	61,57	88,46

Tabelle 35: Beeinflussung der Veränderung der echokardiographischen Parameter durch das Geschlecht, das Alter und das Körpergewicht (EDD: enddiastolischer Durchmesser; ESD: endsystolischer Durchmesser; LA/Ao: Verhältnis des linken Atriums zur Aorta; EDV: enddiastolisches Volumen; EF: Ejektions Fraktion; 95%CI: 95%iges Konfidenzintervall des Koeffizienten; Signifikanzniveau $p = 0,05$)

Parameter	Geschlecht		Alter		Gewicht	
	p =	95%CI	p =	95%CI	p =	95%CI
EDD	0,387	-0,35 – 0,14	0,485	-0,09 – 0,04	0,002*	0,022 – 0,08
ESD	0,228	-0,38 – 0,09	0,282	-0,12 – 0,03	0,227	-0,01 – 0,05
LA/Ao	0,517	-0,16 – 0,32	0,909	-0,61 – 0,07	0,152	-0,07 – 0,04
EDV	0,145	-1,32 – 8,53	0,096	-2,32 – 0,19	0,053	-0,01 – 1,7
ESV	0,707	-2,12 – 3,09	0,688	-0,56 – 0,85	0,159	-0,13 – 0,79
EF %	0,423	-3,42 – 7,91	0,076	-0,34 – 0,76	0,444	-0,34 – 0,76
TVI S basal	0,271	-0,154 –	0,947	-0,36 –	0,556	-0,04 –

		0,5		-0,342		0,007
TVI E basal	0,868	-0,42 – 1,77	0,226	-0,115 – 0,356	0,216	-0,08 – 0,332
TVI A basal	0,866	-0, 884 – 0,677	0,674	0,789 – 0,345	0,191	-0,387 – 0,435
TVI S mittig	0,234	-0,132 – 0,678	0,354	-0,262 – 0,245	0,279	-0,199 – 0,877
TVI E mittig	0,187	-0,033 – 0,353	0,111	-0,172 – 0,352	0,749	-0,435 – 0,251
TVI A mittig	0,092	-0,025 – 0,536	0,354	-0,182 – 0,245	0,343	-0,235 – 0,234
TVI S apikal	0,169	-0,132 – 0,464	0,378	-0,132 – 0,245	0,418	-0,234 – 0,345
TVI E apikal	0,021	-0,049 – 0,193	0,761	-0,827 – 0,025	0,893	-0,089 – 0,199
TVI A apikal	0,315	-0,155	0,597	-0,132 – 0,178	0,896	-0,134 – 0,042
Strain basal	0,794	-1,58 – 1,52	0,383	-0,62 – 1,55	0,436	-0,26 – 0,6
Strain mittig	0,417	-1,81 – 4,34	0,264	-1,32 – 0,37	0,002*	0,19 – 0,82
Strain apikal	0,551	-5,72 – 3,11	0,723	-1,04 – 1,42	0,948	-0,5 – 0,47
SR S basal	0,459	-0,141 – 0,245	0,948	-0,133 – 0,186	0,948	-0,455 – 0,134
SR E basal	0,459	-0,526 – 0,124	0,727	-0,455 – 0,787	0,727	-0,241 – 0,244
SR A basal	0,856	-0,241 – 0,111	0,690	-0,142 – 0,177	0,690	-0,017 – 0,897
SR S mittig	0,402	-0,234 – 0,267	0,908	-0,194 – 0,141	0,908	-0,445 – 0,011
SR E mittig	0,889	0,003 – 0,133	0,760	-0,335 – 0,899	0,760	-0,109 – 0,791
SR A mittig	0,340	-0,120 – 0,129	0,524	-0,003 – 0,356	0,524	-0,218

						- 0,101
SR S apikal	0,889	-0,141 – 0,167	0,679	-0,141 – 0,331	0,679	-0,871 – 0,167
SR E apikal	0,566	-0,567 – 0,100	0,737	-0,566 – 0,088	0,737	-0,151 – 0,11
SR A apikal	0,465	-0,011 – 0,011	0,739	-0,673 – 0,536	0,739	-0,546 – 0,644

(Fortsetzung Tabelle 14: Beeinflussung der echokardiographischen Parameter durch das Geschlecht, das Alter und das Körpergewicht (EDD: enddiastolischer Durchmesser; ESD: endsystolischer Durchmesser; LA/Ao: Verhältnis des linken Atriums zur Aorta; EDV: enddiastolisches Volumen; ESV: endsystolisches Volumen; EF: Ejektions Fraktion; Signifikanzniveau $p = 0,05$; 95%CI: 95%iges Konfidenzintervall des Koeffizienten)

Tabelle 36: p-Werte für das Erreichen eines signifikanten Unterschiedes (*) für die echokardiographischen Parameter zwischen den beiden Therapiegruppen innerhalb eines Intervalls und innerhalb der Therapiegruppe zwischen den Intervallen

Parameter	Zwischen den beiden Therapien innerhalb eines Intervalls (p =)		
	Tag 1	Monat 1	Monat 3
LA/Ao	*0,003	0,261	0,157
EDD	0,310	0,22	0,618
ESD	0,510	0,197	0,659
AJet/ALA	0,134	0,202	0,511
EDV	0,940	0,435	0,850
ESV	0,930	0,410	0,707
MRV	0,335	0,751	0,821
TVI S basal	0,132	0,142	0,534
TVI E basal	0,142	0,459	0,546
TVI A basal	0,578	0,956	0,657
TVI S mittig	0,457	0,754	0,568
TVI E mittig	0,325	0,845	0,711
TVI A mittig	0,543	0,578	0,426
TVI S apikal	0,715	0,643	0,498
TVI E apikal	0,473	0,573	0,946
TVI A apikal	0,758	0,365	0,266
Strain basal	0,588	0,728	0,765
Strain mittig	0,496	0,415	0,164
Strain apikal	0,165	0,627	0,059
SR S basal	0,345	0,426	0,756
SR E basal	0,436	0,835	0,131
SR A basal	0,235	0,123	0,113
SR S mittig	0,423	0,314	0,342
SR E mittig	0,875	0,534	0,245
SR A mittig	0,325	0,243	0,152
SR S apikal	0,363	0,553	0,857
SR E apikal	0,945	0,854	0,541
SR A apikal	0,724	0,345	0,621

Pimobendan zwischen den Intervallen (p =)			
Intervall	Tag 1 + Monat 1	Monat 1 + Monat 3	Tag 1 + Monat 3
LA/Ao	0,430	0,323	0,709
EDD	0,449	0,116	0,393
ESD	0,160	0,322	0,901
AJet/ALA	0,134	0,234	0,456
EDV	0,351	0,137	0,536
ESV	0,264	0,123	0,639
MRV	0,605	0,365	0,194
TVI S basal	0,152	0,846	0,976
TVI E basal	0,676	0,505	0,970
TVI A basal	0,678	0,578	0,467
TVI S mittig	0,432	0,663	0,698
TVI E mittig	0,789	0,346	0,318
TVI A mittig	0,678	0,250	0,370
TVI S apikal	*0,022	0,712	0,185
TVI E apikal	0,815	0,456	0,387
TVI A apikal	0,346	0,678	0,285
Strain basal	0,282	0,536	0,768
Strain mittig	0,268	0,252	0,628
Strain apikal	0,262	0,236	0,939
SR S basal	0,512	0,573	0,832
SR E basal	0,209	0,452	0,543
SR A basal	0,647	0,573	0,224
SR S mittig	*0,002	0,145	0,180
SR E mittig	0,848	0,524	0,412
SR A mittig	0,733	0,738	0,696
SR S apikal	*0,009	0,483	0,582
SR E apikal	0,232	0,184	0,057
SR A apikal	0,135	0,282	0,825
Pimobendan + Ramipril zwischen den Intervallen (p =)			
Intervall	Tag 1 + Monat 1	Monat 1 + Monat 3	Tag 1 + Monat 3
LA/Ao	0,226	0,380	0,930
EDD	0,451	0,438	0,942
ESD	0,209	0,338	0,886
AJet/ALA	0,926	*0,017	*0,037
EDV	0,725	0,439	0,690
ESV	0,625	0,471	0,850
MRV	0,923	0,43	0,419
TVI S basal	0,207	0,151	0,075
TVI E basal	0,145	0,781	0,298
TVI A basal	0,078	0,574	0,678
TVI S mittig	0,076	0,087	0,428
TVI E mittig	0,178	0,219	0,674
TVI A mittig	*0,015	0,456	0,463
TVI S apikal	*0,006	0,298	0,576
TVI E apikal	0,998	0,105	0,472
TVI A apikal	0,131	0,611	0,749
Strain basal	0,592	0,868	0,592
Strain mittig	0,770	0,677	0,572

Strain apikal	0,710	0,705	0,997
SR S basal	0,413	0,426	0,520
SR E basal	0,185	0,421	0,933
SR A basal	0,114	0,362	0,520
SR S mittig	*0,002	0,090	0,052
SR E mittig	0,059	0,214	0,341
SR A mittig	0,255	0,162	0,277
SR S apikal	0,281	0,427	0,701
SR E apikal	0,239	0,462	0,122
SR A apikal	0,437	0,589	0,277

Fortsetzung Tabelle 35: p-Werte für das Erreichen eines signifikanten Unterschiedes für die echokardiographischen Parameter zwischen den beiden Therapiegruppen innerhalb eines Intervalls und innerhalb der Therapiegruppe zwischen den Intervallen

Tabelle 37: Entwicklung der Mittelwerte (MW) und der Standardabweichungen (SD) des E-A-Wellenverhältnisses in der Therapiegruppe Pimobendan über den Untersuchungszeitraum

TG P	Tag 1 MW ± SD	Monat 1 MW ± SD	Monat 3 MW ± SD
basal	-0,02 (3,7)	0,44 (3,6)	0,82 (3,4)
mittig	-0,95 (3,9)	-0,56 (2,2)	0,13 (3,2)
apikal	-0,81 (2,2)	-0,92 (2,5)	0,65 (2,9)

Tabelle 38: Entwicklung der Mittelwerte (MW) und der Standardabweichungen (SD) des E-A-Wellenverhältnisses in der Therapiegruppe Pimobendan und Ramipril über den Untersuchungszeitraum

TG P+R	Tag 1 MW ± SD	Monat 1 MW ± SD	Monat 3 MW ± SD
Basal	-0,58 (1,9)	-0,29 (2,5)	0,14 (3,7)
mittig	-1,21 (2,5)	-0,37 (2,4)	0,09 (2,6)
apikal	-1,18 (2,3)	-0,45 (2,6)	0,34 (2,6)

Tabelle 39: Prozentuale Entwicklung der Mittelwerte der Gewebegeschwindigkeit-Wellen (TVI) von Tag eins bis Monat eins sowie Monat drei in der Therapiegruppe Pimobendan (+ = Zunahme des Werts = entspricht bei den negativen E- und A-Wellen einer Zunahme der Negativität)

TG P	Tag 1 – Monat 1 in %	Tag 1 – Monat 3 in %
TVI S basal	+19,47	-4,78
TVI E basal	+4,8	+3,7
TVI A basal	+1,4	+5,6
TVI S mittig	+14,2	+3,1
TVI E mittig	+8,7	+15,4
TVI A mittig	+4,1	+1,3
TVI S apikal	+35,8	+21,8
TVI E apikal	+8,5	+12,66
TVI A apikal	+7,9	+22,2

Tabelle 40: Prozentuale Entwicklung der Mittelwerte der Gewebegeschwindigkeit-Wellen (TVI) von Tag eins bis Monat eins sowie Monat drei in der Therapiegruppe Pimobendan und Ramipril (+ = Zunahme des Werts = entspricht bei den negativen E- und A-Wellen einer Zunahme der Negativität)

TG P+R	Tag 1 – Monat 1 in %	Tag 1 – Monat 3 in %
TVI S basal	+11,0	+20,3
TVI E basal	+11,8	+13,6
TVI A basal	+14,5	+8,4
TVI S mittig	+13,1	+8,4
TVI E mittig	+15,2	+11,8
TVI A mittig	+25,9	+8,7
TVI S apikal	+21,2	+13,5
TVI E apikal	+3,5	+7,3
TVI A apikal	+29,5	+12,9

Tabelle 41: Prozentuale Entwicklung der Strain in den drei Segmenten, unterteilt in die beiden Therapiegruppen von Tag eins bis Monat eins sowie Monat drei (+ = Zunahme der Negativität, - = Abnahme der Negativität)

	Tag 1 – Monat 1 in %		Tag 1 – Monat 3 in %	
Therapiegruppe	TG P	TG P+R	TG P	TG P+R
Strain basal	+7,9	+6,2	+2,3	+8,4
Strain mittig	-0,9	-2,1	-19,8	+1,5
Strain apikal	+14,4	+3,7	+0,8	-0,02

Tabelle 42: Prozentuale Entwicklung der Mittelwerte der Strain Rate (SR) von Tag eins bis Monat eins sowie Monat drei in der Therapiegruppe Pimobendan (+ = Zunahme des Werts = entspricht bei der negativen S-Wellen einer Zunahme der Negativität)

TG P	Tag 1 – Monat 1 in %	Tag 1 – Monat 3 in %
SR S basal	+18,3	-5,9
SR E basal	+15,3	+12,2
SR A basal	-3,2	+6,3
SR S mittig	+31,2	+11,5
SR E mittig	-2,5	+2,0
SR A mittig	-2,5	-17,1
SR S apikal	+44,9	-0,3
SR E apikal	+22,4	+21,1
SR A apikal	+14,3	+2,9

Tabelle 43: Prozentuale Entwicklung der Mittelwerte der Strain Rate (SR) von Tag eins bis Monat eins sowie Monat drei in der Therapiegruppe Pimobendan und Ramiril (+ = Zunahme des Werts = entspricht bei der negativen S-Wellen einer Zunahme der Negativität)

TG P+R	Tag 1 – Monat 1 in %	Tag 1 – Monat 3 in %
SR S basal	+4,6	-6,3
SR E basal	+29,3	+18,6
SR A basal	+22,8	+15,6
SR S mittig	+40,6	+38,1
SR E mittig	+14,3	+24,4
SR A mittig	+12,9	-10,2
SR S apikal	-12,7	-3,5
SR E apikal	-10,7	-26,3
SR A apikal	-9,8	-16,2

Danksagung

Sehr herzlich bedanken möchte ich mich bei:

Frau Univ. Prof. Dr. Katrin Hartmann, meiner Doktormutter, die durch ihren wertvollen, fachlichen Rat zum Vorankommen der Doktorarbeit beigetragen hat. Neben der fachlichen Hilfestellung hat Sie auch für die Bereitstellung des nötigen Materials Sorge getragen und damit dieses Projekt überhaupt erst ermöglicht.

Dr. Gerhard Wess, meinem Betreuer, der in ausgiebigen, kreativen Diskussionen starken Einfluss auf meine fachliche und wissenschaftliche Entwicklung genommen hat. Durch seine wertvollen Ratschläge und die zum richtigen Zeitpunkt hervorgebrachten Kritikpunkte und Korrekturvorschläge hat er maßgeblich zum Erfolg dieses Projektes beigetragen. Danke für die schöne Zeit, die ich sicherlich nie vergessen werde.

Außerdem:

Danke an meinem Kardio-Team, allen voran Lisa. Danke für die kreative und lustige Zusammenarbeit. Es hat mir jeden Morgen Spaß gemacht in die Klinik zu kommen, weil ich wusste, dass der Tag ereignisreich wird ☺. Auch die außerklinischen Unternehmungen mit euch werde ich sehr vermissen!

Danke an meinen Freundinnen Judith, Rotna, Chritty, Bettina und Katrin: ihr habt mich moralisch sowie fachlich unterstützt und hattet immer ein offenes Ohr für die einen oder anderen Problemchen. Ihr wart mir im Studium und bei der Promotion tolle Gefährten und da ich euch alle nach Düsseldorf mitnehmen werde, werdet ihr es ganz sicher auch im weiteren Berufsleben sein ☺.

Ich danke meiner kleinen Sushi, die mir zwar hin und wieder große Sorgen bereitet hat, ohne die ich jedoch weder Studium noch Promotion überstanden hätte. Und natürlich danke ich meiner großen, plüschigen Ronja, die mich davon überzeugt hat, Tierärztin werden zu wollen.

Ich danke Babara und Manfred: ihr habt was ich mache und liebe nicht nur respektiert sondern immer auch gefördert. Bei zu treffenden Entscheidungen konnte ich mich stets auf euren Rat verlassen. Ich danke euch für die tollen Stunden, die mich oft zum richtigen Zeitpunkt vor dem „Doktorarbeitsstress“ gerettet haben ☺.

Ich danke meinem Partner und Freund Philippe: du warst im Studium sowie auch jetzt, bei der Promotion, immer für mich da um mich zu unterstützen, mich zu beruhigen, mich von nervigen Dingen abzulenken und mich zu motivieren. Ich danke dir für die Geduld – schon seit 10 Jahren – und, dass du auf mich stolz bist und mir dadurch das Gefühl gibst, den richtigen Weg zu gehen. Ich liebe dich!

Ich danke meinen geliebten Großeltern, allen voran meinem Opa Hans, der so begeistert meinen tierärztlichen Werdegang verfolgt und unterstützt hat. Nach einiger Zeit hat er sogar, trotz leichter „hygienischer“ Skepsis, seinen Sessel mit Sushi geteilt. Leider könnt ihr das Ende meiner Doktorarbeit nicht miterleben. Ich danke euch für alles und werde euch immer vermissen.

Und schließlich danke ich meinen Eltern.

Danke an meine Mama: du warst und bist immer, wirklich immer, an meiner Seite um mich zu unterstützen. Bei jeder Prüfung im Studium und bei jedem Vortrag, den ich gehalten habe, hast du mitgefiebert und warst mindestens genauso nervös wie ich, wodurch ich wieder ein wenig gelassener wurde. In Momenten, in denen ich nicht mehr weiter wusste, warst du da um mich seelisch und moralisch wieder aufzubauen.

Danke an meinem Papa: du hast immer an mich geglaubt! Du hast mich bereits im Studium stundenlang, telefonisch anatomische Begriffe abgefragt und mich nun bei meiner/unserer ;-) Doktorarbeit im höchsten Maße unterstützt. Du warst immer da, um mir im richtigen Moment doch noch einen begehbaren Weg zu zeigen und mir zu sagen, dass alles gar nicht so schlimm ist, wie es gerade scheint.

Danke, dass ihr jede zu treffende Entscheidung mit mir zusammen abgewogen habt und danke an eine höhere Instanz, für die besten Eltern der Welt...

Ich hab euch ganz arg lieb!



