

II. Literaturübersicht

1. Kardiomyopathie

1.1. Begriffsbestimmung

Versuche zur Definition und Klassifikation der Kardiomyopathie stammen vor allem aus der Humanmedizin. Dort wurde der Begriff „Kardiomyopathie“ erstmals 1957 von Wallace Brigden in England verwendet, um eine Herzmuskelerkrankung unbekannter Ätiologie, die nicht auf eine Koronararterienerkrankung zurückzuführen ist, zu beschreiben.

Die erste von der World Health Organization (WHO) aufgestellte Definition der „Kardiomyopathie“ lautete 1968: „...Zustände von verschiedener, häufig unbekannter Ätiologie, mit den dominanten Merkmalen Kardiomegalie und Herzinsuffizienz; ausgeschlossen sind myokardiale Dysfunktion durch Herzklappenerkrankungen, Koronararterienerkrankungen oder systemische sowie Lungengefäßerkrankungen.“

Es wurde unterschieden zwischen „primärer Kardiomyopathie“, mit einer unbekanntem Ätiologie und „sekundären Kardiomyopathien, bei denen die Herzmuskelerkrankung in Verbindung mit einer einzigen Ursache oder einer systemischen Erkrankung bzw. einem Syndrom steht“ (*Abelmann 1984*).

Goodwin und Oakley beklagten 1972 das Vorkommen verschiedener Definitionen und Einteilungen der Kardiomyopathien und verlangten die Verwendung des Begriffes „Kardiomyopathie“ nur für diejenigen Herzmuskelerkrankungen, die vorher als „primäre Kardiomyopathien“ bezeichnet wurden. Den Begriff Kardiomyopathie definierten sie als „eine Fehlfunktion des Herzmuskels mit unbekanntem Grund oder Zusammenhang“ (*Goodwin und Oakley 1972*).

Dementsprechend lautete die 1980 von der WHO formulierte Definition der Kardiomyopathie einfacher: „Kardiomyopathien sind Herzmuskelerkrankungen mit unbekannter Ursache“.

Diesem Begriff stand der Begriff „Spezifische Herzmuskelerkrankungen“ gegenüber, der definiert war als „...Herzmuskelerkrankungen mit bekannter Ursache oder solche, die in Verbindung mit funktionellen Störungen anderer Organsysteme auftreten. Von diesen funktionellen Störungen sind ausgeschlossen: Funktionsstörungen des Myokards infolge systemischer oder pulmonaler Hypertension, Koronararterienerkrankungen, Herzklappenerkrankungen und kongenitale kardiale Anomalien“ (*WHO/ISFC 1980*).

Da mit steigendem Verständnis der Ätiologie und Pathogenese die Trennung dieser beiden Begriffe immer undeutlicher wurde, bemühte sich die WHO/ISFC 1995 wiederum um eine Neudefinition.

Kardiomyopathien sind seither definiert als „Erkrankungen des Myokards, die mit kardialer Dysfunktion einhergehen.“

1.2. Einteilung der Kardiomyopathien

Eine erste Klassifikation der Kardiomyopathien, auf Grund der funktionellen Pathologie wurde 1972 erstellt. Es wurde dort unterschieden zwischen kongestiver, hypertropher und obliterativer Kardiomyopathie (*Goodwin und Oakley 1972*).

Die neue Klassifikation der WHO/ISFC von 1995 teilt die Kardiomyopathien nach der dominanten Pathophysiologie oder, wenn möglich, nach ätiologischen/pathogenetischen Faktoren ein.

Kardiomyopathien werden klassifiziert als:

- Dilatative Kardiomyopathie
- Hypertrophe Kardiomyopathie
- Restriktive Kardiomyopathie
- Arrhythmogene rechtsventrikuläre Kardiomyopathie
- Unklassifizierte Kardiomyopathie

Die genauere Beschreibung der dilatativen Kardiomyopathie im Bericht der WHO/ISFC von 1995 lautet: „Die dilatative Kardiomyopathie ist charakterisiert durch Dilatation und verminderte Kontraktion des linken Ventrikels oder beider Ventrikel. Sie kann idiopathisch, familiär/genetisch, viral und/oder immunologisch, sowie alkoholisch/toxisch bedingt sein, oder mit einer erkennbaren kardiovaskulären Erkrankung im Zusammenhang stehen, bei der der Grad der myokardialen Dysfunktion nicht durch eine abnorme Volumenbelastung oder das Ausmaß ischämischer Schädigung erklärt werden kann. Histologische Befunde sind unspezifisch. Die Vorstellung (des Patienten) erfolgt üblicherweise mit Herzinsuffizienz, die häufig progressiv verläuft. Arrhythmien, Thromboembolien und plötzlicher Tod sind häufig und können in jedem Stadium der Erkrankung auftreten“ (*WHO/ISFC 1996*).

1.3. Spezifische Kardiomyopathien

Der Begriff „spezifische Kardiomyopathien“ wurde von der WHO 1995 eingeführt, um Herzmuskelerkrankungen zu beschreiben, die mit spezifischen kardialen oder systemischen Störungen einhergehen. Es werden 10 verschiedene Untergruppen der spezifischen Kardiomyopathien genannt. Für diese Erkrankungen wurde vorher der Begriff „spezifische Herzmuskelerkrankungen“ verwendet (*WHO/ISFC 1996*).

1.4. Herzmuskelerkrankungen des Hundes

Die Bezeichnungen der Herzmuskelerkrankungen des Hundes orientieren sich an den jeweiligen Benennungen der einzelnen Formen des Menschen. So erfolgt im Schrifttum häufig die Trennung von Kardiomyopathien und spezifischen Myokarderkrankungen entsprechend der Einteilung der WHO 1980. Allerdings wird der Begriff Kardiomyopathie in der Praxis als Bezeichnung für fast alle Myokarderkrankungen von unbekannter oder unsicherer Ätiologie verwendet (*Sisson und Thomas 1995*).

Auch die Einteilung der Kardiomyopathien stimmt in der Literatur häufig mit den in der Humanmedizin jeweils gültigen Bezeichnungen überein. Jedoch gibt es auch Abweichungen von dieser Nomenklatur. Oft wird der Begriff Kardiomyopathie für alle Myokarderkrankungen verwendet, und dann zwischen idiopathischen oder primären Kardiomyopathien und sekundären Kardiomyopathien unterschieden (*Cobb 1992*).

Die eindeutig häufigste Kardiomyopathie des Hundes ist die dilatative Form. Hypertrophe Kardiomyopathien scheinen beim Hund selten vorzukommen und bisher können keine Aussagen über Rassedisposition, sowie Alters- und Geschlechtsverteilung anhand der in der Literatur beschriebenen Fälle getroffen werden. Berichte über eine restriktive Kardiomyopathie bei Hunden liegen bisher nicht vor. Beschrieben ist eine Canine atrioventrikuläre Myopathie, deren Kennzeichen sehr dünnwandige Atrien und Bradyarrhythmien sind. Diese kann im Zusammenhang mit Skelettmuskelerkrankungen auftreten, und kommt gehäuft bei Englischen Springer Spaniels sowie Bobtails vor (*Sisson et al. 2000*).

2. Die dilatative Kardiomyopathie des Hundes

2.1. Ätiologie

Definitionsgemäß ist die Ursache der (idiopathischen) dilatativen Kardiomyopathie unbekannt (*WHO 1980*) und im allgemeinen wird davon ausgegangen, daß es sich bei der klinisch diagnostizierten dilatativen Kardiomyopathie (DKMP) des Hundes um eine primäre oder idiopathische Form handelt, solange kein Faktor, der zu einer spezifischen Myokarderkrankung führen kann als eindeutige Ursache für die jeweils vorliegenden Veränderungen nachgewiesen wird. Es sind allerdings eine Reihe potentieller Ursachen bekannt, die zu einer funktionellen Störung des Myokards führen können. Zu diesen zählen familiäre und genetische Faktoren, nutritive Mängel,

Stoffwechselerkrankungen, Störungen des Immunsystems, infektiöse Erkrankungen, myokardiale Toxine sowie „tachykardie-induzierte“ Kardiomyopathien (*Tidholm 2000*).

Immer häufiger wird angenommen, daß es sich bei der klinisch erkennbaren dilatativen Kardiomyopathie um ein Syndrom handelt, welches das Ergebnis des Einwirkens einer oder mehrerer unterschiedlicher pathologischer Faktoren ist, wobei diese Faktoren zum Zeitpunkt der Diagnose meist nicht (mehr) nachweisbar sind (*Fox 1988; Cobb 1992; Sisson und Thomas 1995; Kittleson 1998*). Eine Liste solcher Faktoren zeigt Tabelle 1.

Die beobachteten Rassedispositionen lassen auf eine Beteiligung genetischer Merkmale schließen. So wird für die Rassen Dobermann Pinscher, Boxer, Cocker Spaniel und auch Dalmatiner, Neufundländer und Irischer Wolfshund das Vorkommen einer hereditären Form der dilatativen Kardiomyopathie angenommen (*Calvert et al. 1982; Harpster 1983; Gooding et al. 1986 b; Freeman et al. 1996; Cobb et al. 1996*).

Beim Menschen wird davon ausgegangen, daß 25-30% der dilatativen Kardiomyopathien der sogenannten familiären Form zuzurechnen sind (*Mc Minn und Ross 1995*). Bisher konnten für diese Erkrankung vier verschiedene Formen der Vererbung festgestellt werden, von denen der autosomal dominante Erbgang die häufigste ist (*Ortiz-Lopez et al. 1996*). In einer Familie konnte das verantwortliche Gen auf Chromosom 1q32 lokalisiert werden (*Durand et al. 1995*).

Es ist wahrscheinlich, daß es beim Hund ebenfalls eine familiäre Form der DKMP gibt. Hinweise darauf geben rassetypische Eigenheiten der DKMP und die Tatsache, daß die Zucht bestimmter Hunderassen in einem Land häufig auf einige wenige Gründertiere zurückzuführen ist (*Meurs 1998*). Beispielhaft sei hier die Dobermannzucht in den USA angeführt, bei der sich fast alle Zuchtlinien zu sieben in den 40er Jahren importierten Rüden zurückverfolgen lassen, die alle nah miteinander verwandt waren. Drei dieser Hunde verstarben aufgrund einer Herzinsuffizienz (*Denlinger et al. 1969*).

Es wurde beim Dobermann von verschiedenen Autoren eine familiäre Häufung der DKMP beobachtet (*Calvert et al. 1982; Calvert 1991*), wobei jedoch trotz vieler betroffener Familienmitglieder in einigen Stammbäumen der Vererbungsmodus bisher nicht nachgewiesen werden konnte (*Meurs 1998; Meurs et al. 2001*). In einer Studie wird ein autosomal dominanter Erbgang mit verminderter Penetranz vermutet (*Hammer et al. 1996*). Für die verschiedenen Formen der Boxerkardiomyopathie wird ebenfalls eine familiäre Ätiologie angenommen (*Harpster 1983*;

Keene et al. 1991 b) und es wird von einer vermutlich autosomal rezessiv vererbten Form in einer Linie in den USA berichtet (*Goodwin und Cattiny 1995*). Auch für die dilatative Kardiomyopathie beim Cocker Spaniel wurde verschiedentlich der Verdacht einer genetischen Komponente geäußert (*Gooding et al. 1982; Gooding et al. 1986 b; Thomas 1987*) und ebenso beim Dalmatiner (*Freeman et al. 1996*). *Dukes Mc Ewan (1998 b)* stellte in Großbritannien eine familiäre Häufung beim Neufundländer fest, für die sie einen autosomal dominanten Erbgang mit unvollständiger, altersabhängiger Penetranz als wahrscheinlichen Grund ansieht.

Die genauen Auswirkungen der zugrundeliegenden genetischen Mutation solcher familiären DKMPs, sind bisher nur wenig erforscht. Möglicherweise handelt es sich bei dem Defekt in der mitochondrialen Atmungskette, der beim Dobermann mit dilatativer Kardiomyopathie nachgewiesen wurde (*Mc Cutcheon et al. 1992*) und beim myokardialen Carnitinmangel des Boxers (*Keene et al. 1991*) um vererbte Genmutationen. Außerdem kann es beim Hund (und beim Menschen) im Zusammenhang mit der Duchenne-Muskeldystrophie durch Mutationen des Dystrophin-Gens zu einer seltenen Form der X-Chromosom gebundenen DKMP kommen (*Moise et al. 1991*). Die Untersuchung der Rolle von Mutationen des Aktin-Gens, ein beim Menschen betroffenes Strukturgen, brachte beim Dobermann Pinscher bisher keine Erkenntnis (*Meurs et al. 2001*).

Die Abwesenheit ausgedehnter Entzündungen oder schwerer myokardialer Zerstörung bei den meisten an dilatativer Kardiomyopathie gestorbenen Hunden, spricht für die Hypothese, daß eine oder mehrere intrazelluläre Abnormitäten für die Entwicklung eines myokardialen Versagens verantwortlich sind (*Sisson und Thomas 1995*).

Der genaue Mechanismus, der zur Abnahme der Kontraktilität auf zellulärer Ebene führt, ist unbekannt. Bei den beobachteten biochemischen Veränderungen in den Myokardzellen bleibt ungeklärt, ob diese der Grund für die myokardiale Dysfunktion sind, oder ob sie eine generelle Folge der Zellschädigung darstellen.

Beim Dobermann wurde ein verminderter myokardialer Myoglobingehalt (*O'Grady et al. 1992; Mc Cutcheon et al. 1992*) sowie Veränderungen in der mitochondrialen Atmungskette festgestellt (*Mc Cutcheon et al. 1992*), die vielleicht eine Rolle in der Ätiologie der DKMP spielen. *O'Brien (1997)* deckte außerdem Abnormitäten des Creatinin-Kinase-Systems bei der DKMP auf, wobei eine verminderte Aktivität der CK-MB (= zytosolisches Isoenzym der Creatinkinase) auffällig war. Diese metabolischen Veränderungen stehen alle im Zusammenhang mit einer verminderten myokardialen Energieversorgung, die sich in einem Mangel an ATP widerspiegelt (*O'Brien 1997*).

Ein myokardialer L-Carnitinmangel, der ebenfalls zu einer Unterversorgung mit ATP führen kann, konnte bei einer Familie von Boxern (*Keene et al. 1991 b*) sowie beim Dobermann (*Keene et al. 1989*) nachgewiesen werden.

Als mögliche nutritive Abnormitäten, die eine Rolle bei der DKMP spielen können, werden beim Hund Carnitin- sowie Taurinmangel beschrieben (*Keene et al. 1991 a; Kittleson et al. 1997*). (Näheres siehe Kap. II.3 und II.4.).

Metabolische Erkrankungen, die im Zusammenhang mit einer dilatativen Kardiomyopathie stehen sollen, beinhalten Diabetes mellitus und Hypothyreose (*Atkins 1991*). (Siehe Kap. II.5.).

Tab. 1: Faktoren, die zu chronischem myokardialem Versagen bei Hunden führen können. Modifiziert nach *Sisson und Thomas (1995)* und *Kittleson (1998)*.

<i>Infektiöse Agentien</i>	<i>Medikamente und Toxine</i>
<i>Viren</i>	Adriamycin = Doxorubicin
Canines Parvovirus	Cobalt
Canines Staupevirus	Gossypol
Canines Herpesvirus	
<i>Pilze</i>	<i>Physische Insulte</i>
<i>Rickettsien</i>	Elektrischer Schock
Ehrlichia canis	Trauma
Rickettsia rickettsii	Hitzschlag
Bartonella elizabethae	
<i>Spirochaeten</i>	<i>Nutritive Mängel</i>
Borrelia burgdorferi	Taurinmangel
	L-Carnitinmangel
	Vitamin E- und Selenmangel
<i>Parasiten</i>	<i>Ischämie/Infarkt</i>
Trypanosoma cruzi	Septische Koronararterienembolie
Toxoplasma gondii	Atherosklerose
Toxocara canis	
	<i>Muskeldystrophie</i>
	Duchenne-Muskeldystrophie
<i>Endokrine Erkrankungen</i>	<i>Infiltrationen</i>
Schwere Hypothyreose	Glykogen Speicherkrankheit
Hyperthyreose	Mukopolysaccharidose
Phäochromozytom	Neoplasien

Autoantikörper gegen Myokardzellen, bzw. β -Rezeptoren, wie sie bei einigen Menschen mit dilatativer Kardiomyopathie gefunden worden sind, konnten bisher beim Hund bei dieser Erkrankung nicht nachgewiesen werden (*Cobb et al. 1994*). Es wird aber angenommen, daß bei einigen Infektionen vor allem hierdurch ausgelöste Autoimmunreaktionen eine Rolle bei der Entwicklung einer myokardialen Hypokinesie spielen (*Tidholm 2000*).

2.2. Auftreten

2.2.1. Häufigkeit

Über die Häufigkeit des Auftretens der dilatativen Kardiomyopathie beim Hund gibt es nur wenige Berichte. So wurde in einer italienischen Studie von *Fioretto und Delli Carri (1988)* eine Inzidenz von 1,1% von 7148 Hunden festgestellt. Laut einer Studie an der Purdue Universität, die mittels Auswertung der Veterinary Medical Data Base (VMDB) anhand der vorgestellten Hunde zwischen 1986 und 1991 vorgenommen wurde, konnte festgestellt werden, daß von 342 157 Hunden 1681 an einer dilatativen Kardiomyopathie litten. Dies entspricht einer Inzidenz von 0,5 % (*Buchanan 1992*). In der Universität von Californien, Davis lag zwischen 1986 und 1996 bei 0,35% der untersuchten Hunde eine dilatative Kardiomyopathie vor (*Kittleson 1998*).

Es ist jedoch offensichtlich, daß die dilatative Kardiomyopathie nach den erworbenen Herzklappenerkrankungen die häufigste Ursache für Herzinsuffizienz und kardiale Mortalität des Hundes darstellt (*Sisson und Thomas 1995*).

2.2.2. Rasseverteilung

Insgesamt sind von der DKMP vor allem reinrassige Hunde der größeren Rassen betroffen. In der oben genannten VMDB-Studie wurde ebenfalls eine Auswertung der Prävalenz innerhalb der einzelnen Rassen vorgenommen. An der Spitze standen hierbei der Schottische Deerhound mit einer Prävalenzrate von 6,0%, der Dobermann Pinscher mit 5,8%, der Irische Wolfshund mit 5,6%, die Deutsche Dogge mit 3,9%, der Boxer mit 3,4% und der Bernhardiner mit 2,6%. Insgesamt war dort die Prävalenz bei großen, reinrassigen Hunden und den Riesenrassen größer als bei Mischlingshunden und kleinen Hunden wie Englischen (0,69%) und Amerikanischen (0,34%) Cocker Spaniel und Springer Spaniel. Bei Hunden mit einem Gewicht unter 12 kg war die dilatative Kardiomyopathie selten zu finden (*Sisson und Thomas 1995*).

In einer retrospektiven Studie in Schweden waren bei 189 an klinisch manifester dilatativer Kardiomyopathie erkrankten Hunden die Rassen Neufundländer, Englische Cocker Spaniel, Dobermann Pinscher, Boxer, Airedale Terrier, Bernhardiner und Pudel überrepräsentiert; Deutsche Schäferhunde waren unterrepräsentiert (*Tidholm und Jönsson 1997*). Bei einer Untersuchungsreihe

von 59 Hunden mit dilatativer Kardiomyopathie in der Tschechoslowakei war der Dobermann (28 Tiere) am häufigsten vertreten. Mit absteigender Häufigkeit folgten Deutscher Schäferhund, Boxer und Deutsche Dogge (*Domanjko-Petric et al. 1998*). In den USA und Kanada ist der Dobermann Pinscher die wahrscheinlich am häufigsten betroffene Rasse (*Calvert 1986; Calvert 1991*). Die Anteile der Rassen in der Klinik der Universität von Californien im oben genannten Zeitraum verteilten sich wie folgt: 33% Dobermann Pinscher, 15% Boxer, 10% Dt. Doggen und Amerikanische Cocker Spaniel, 4% Golden und Labrador Retriever, sowie 3% Irische Wolfshunde (*Kienle 1998*).

2.2.3. Alters- und Geschlechtsverteilung

Die Angaben über das Alter beim Auftreten klinischer Symptome stimmen in der Literatur gut überein. Es handelt sich meist um junge bis mittelalte Hunde, vor allem im Alter zwischen vier und acht Jahren (*Ettinger et al. 1970; Fox 1988*).

Fox (1988) sieht die betroffenen Tiere als üblicherweise jung an, wobei das Spektrum von drei Monaten bis zu 14 Jahren reicht und im Durchschnitt bei vier bis sechs Jahren liegt. Dies stimmt mit den Ergebnissen von *Tidholm und Jönsson (1997)* überein. Zwischen vier und zehn Jahren schätzen andere Autoren das Durchschnittsalter der an dieser Kardiomyopathie erkrankten Hunde (*Sisson und Thomas 1995*). *Calvert et al. (1997 a)* ermittelten ein Alter zwischen fünf und zehn Jahren als typisch für das Auftreten klinischer Symptome beim Dobermann Pinscher. Beim Cocker Spaniel wurde das Auftreten klinischer Herzinsuffizienz-Symptome infolge DKMP in einem Alter zwischen 3,5 Monaten und elf Jahren beschrieben (*Staaen 1981; Thomas 1987; Wotton 1998*).

Eine neue Form der Erkrankung wurde beim Portugiesischen Wasserhund beobachtet. An dieser verstarben Welpen im Alter von einigen Wochen bis Monaten an plötzlichem Herztod oder innerhalb weniger Tage nach dem Auftreten einer Stauungsinsuffizienz (*Dambach et al. 1999*).

Die Angaben über die Geschlechtsverteilung sind weniger homogen. In älteren Berichten wird häufig eine Prädisposition für männliche Hunde gesehen (*Ettinger 1970; Fox 1988*). So lag auch bei der VMDB-Studie die Prävalenz für männliche Hunde bei 0,66% und für weibliche bei 0,34% (*Buchanan 1992*). In Abhängigkeit von Rasse und Untersucher wurden aber sowohl ein deutlich gehäuftes Vorkommen bei männlichen Tieren (*Calvert 1986; Calvert et al. 1997 b*), ein etwas häufigeres Auftreten bei männlichen Tieren (*Harpster 1983; Vollmar 2000*), keine Geschlechtsdisposition (*Tidholm und Jönsson 1996*) als auch ein häufigeres Auftreten bei weiblichen Tieren beobachtet (*Fox 1988*). *Sisson und Thomas (1995)* vermuten, daß bei der

Betrachtung von Tieren mit klinisch manifester Stauungsinsuffizienz der Anteil der weiblichen Tiere unterschätzt wird.

Für den Dobermann Pinscher wird häufig über eine deutliche Geschlechtsdisposition für männliche Tiere berichtet, die sowohl für die okkulte Form, als auch für die klinisch manifeste Form zwischen 70 und 80% liegt (*Calvert et al. 1982; Calvert 1986; Hammer et al. 1986; Calvert et al. 1997 b*). Dem gegenüber steht eine Studie, bei der für 88 Dobermänner mit okkulten DKMP keine Geschlechtsdisposition festgestellt werden konnte (*O'Grady und Horne 1992*). Bei der Boxerkardiomyopathie wurde ein Anteil männlicher Tiere von 56,3% gefunden (*Harpster 1983*). Für Cocker Spaniel wurde bisher keine Geschlechtsprädisposition bemerkt (*Sisson und Thomas 1995*).

2.3. Pathophysiologie

Die dilatative Kardiomyopathie ist eine chronisch progressive Myokarderkrankung, bei der eine oder mehrere unbekanntes Ursachen zu einer fortschreitenden Abnahme der myokardialen Kontraktilität führen. Am Anfang der Erkrankung steht eine zunächst meist gering ausgeprägte Kontraktilitätsabnahme, die sich, je nach Verlauf, in einem Zeitraum von wenigen Monaten bis mehreren Jahren zu einer hochgradig verminderten Kontraktilität entwickeln kann (*Calvert und Brown 1986; Koch et al. 1995*).

Die primäre Verschlechterung der systolischen Ventrikelfunktion, die durch eine verminderte systolische Druckentwicklung, ein erniedrigtes Auswurfvolumen sowie ein erhöhtes endsystolisches Kammervolumen gekennzeichnet ist, führt zu einer Aktivierung systemischer Regulationsmechanismen, wie dem Renin-Angiotensin-Aldosteron-System (*Koch et al. 1995*). Die resultierende Vasokonstriktion, sowie Natrium- und Wasserretention führen zu einer fortschreitenden Volumenbelastung (*Shannon et al. 1991*) und dadurch zu einem erhöhten enddiastolischen Volumen, was zur Erhöhung des diastolischen Kammerdiameters und zu exzentrischer Myokardhypertrophie führt. Durch die Zunahme der Ventrikelgröße kann das Schlagvolumen bei gering bis mäßig ausgeprägter Kardiomyopathie wieder ausreichend werden. Im weiteren Krankheitsverlauf wird jedoch der Punkt erreicht, an dem die Kompensation durch kardiovaskuläres System und Kammerwachstum nicht mehr ausreicht und der enddiastolische linksventrikuläre Druck ansteigt. Die Folge sind Lungengefäßstauung und Lungenödem (kongestive Herzinsuffizienz). Ist der rechte Ventrikel ebenfalls stark betroffen kommt es auch hier zum enddiastolischen Druckanstieg, was beim Hund meistens zu einem Aszites führt. In diesem Stadium

der Erkrankung ist das Schlagvolumen (stroke volume) vermindert (*Kittleson 1998*). Durch einen gesteigerten Sympathikotonus entsteht im weiteren Verlauf eine kompensatorische Tachykardie, durch die das Herzzeitvolumen (cardiac output) zunächst aufrecht erhalten werden kann; letztendlich kommt es jedoch zu myokardialem Versagen mit einer Abnahme des Herzzeitvolumens (*Shannon et al. 1991; Kittleson 1998*), welches sich in Schwäche, Synkopen oder kardiogenem Schock manifestieren kann.

Neben der systolischen Dysfunktion, die sich in einer verminderten Kontraktilität äußert, können weitere Störungen der Herzfunktion zur Entstehung der Herzinsuffizienz beitragen. Eine signifikante Rolle scheint eine diastolische Dysfunktion des Ventrikelmyokards zu spielen, die sich in der Abnahme der linksventrikulären Compliance, also der Dehnbarkeit, oder anders ausgedrückt, in einer erhöhten „Steifheit“ des Ventrikels äußert. Sie begünstigt zusätzlich einen enddiastolischen Druckanstieg (*Lord 1976*). Desweiteren tritt häufig eine funktionelle Mitralklappeninsuffizienz auf, die meist in geringem Maße zum Fortschreiten der Erkrankung beiträgt. Diese Insuffizienz wird zum einen durch eine Dilatation des atrioventrikulären Annulus durch die Erweiterung des Ventrikels und zum anderen durch eine Papillarmuskeldysfunktion bedingt (*Sisson und Thomas 1995; Kittleson 1998*).

Arrhythmien, insbesondere Vorhofflimmern, können eine weitere Rolle in der Genese der Herzinsuffizienz spielen. Allerdings ist nicht geklärt, ob Vorhofflimmern bei vorhandener Myokardinsuffizienz in dem Maße direkt zu einer Abnahme des Herzzeitvolumens führt wie dies bei gesunden Hunden der Fall ist. Bewiesen ist jedoch, daß durch anhaltende Tachykardie eine Myokardinsuffizienz verursacht werden kann (*Bonagura und Ware 1986; Shannon et al. 1991; Kittleson 1998*). Messungen der Sauerstoffspannung im Koronarsinus bei Hunden mit ausgeprägter DKMP lassen auf eine deutliche Hypoxie des Myokards im fortgeschrittenen Stadium schließen, die wahrscheinlich sekundär ist und zu einer weiteren Verschlechterung der Myokardfunktion führt (*Kittleson 1998*). Außerdem kann es durch die nachlassende Pumpleistung und die veränderte Kreislaufsituation zu systemischen Veränderungen und dadurch zu einer weiteren Beeinträchtigung des Allgemeinzustandes des Tieres kommen (*Sisson und Thomas 1995*).

2.4. Klinisches Erscheinungsbild der dilatativen Kardiomyopathie des Hundes

2.4.1. Anamnese

Da dem Stadium der Herzinsuffizienz bei der DKMP eine, von wenigen Monaten bis zu mehreren Jahren dauernde, sogenannte subklinische (asymptomatische, okkulte) Phase vorausgeht, werden häufig vorher unauffällige Tiere mit plötzlich aufgetretenen Symptomen vorgestellt. Als besonders charakteristisch wird dieses für den Dobermann angesehen (*Calvert et al. 1982; Calvert 1986*). Die beobachteten Symptome beinhalten Synkopen, nachlassende Belastbarkeit, Dyspnoe, Husten oder Aszites, welche allein oder in verschiedenen Kombinationen vorkommen. Zudem werden vorübergehende Anorexie, Gewichtsverlust und Lethargie beobachtet (*Ettinger und Suter 1970; Fox 1988; Keene 1989, Tidholm und Jönsson 1997*).

Beim Dobermann sollen Synkopen oder Kollaps häufiger vorkommen als bei anderen Hunderassen. Die meisten Dobermänner werden jedoch mit Symptomen einer Linksherzinsuffizienz vorgestellt (*Calvert et al. 1982*). Seit 1968 gibt es allerdings Berichte über den plötzlichen Herztod beim Dobermann und es hat den Anschein, daß der plötzliche, unerwartete Herztod bei klinisch unauffälligen Hunden eine häufigere Manifestation der DKMP beim Dobermann ist als eine sichtbare Stauungsinsuffizienz (*Calvert 1986; O'Grady und Horne 1995 a*). Symptome einer Rechtsherzinsuffizienz werden bei dieser Rasse seltener beobachtet und sind minimal ausgeprägt (*Calvert et al. 1982*).

Die DKMP der Englischen Cocker Spaniel scheint insgesamt milder zu verlaufen als die der großen Hunde und Rassen. Üblicherweise bleiben betroffene Tiere über einen langen Zeitraum (Jahre) klinisch unauffällig (*Gooding et al. 1986 b*). Allerdings ist auch ein relativ häufiges Auftreten von plötzlichem Tod ohne vorangegangene Symptome oder nach Symptomen einer Linksherzinsuffizienz bei jungen Hunden beobachtet worden (*Staadon 1981; Gooding et al. 1982*).

2.4.2. Klinische Allgemeinuntersuchung

In Folge der Herzinsuffizienz können Schwäche durch vermindertes Herzzeitvolumen, Dyspnoe bzw. Tachypnoe und Husten durch Lungenödem sowie eine Umfangszunahme des Abdomens durch Aszites auffallen. Blasse Schleimhäute, eine verlängerte kapilläre Rückfüllungszeit, sowie ein flacher und/oder unregelmäßiger Femoralispuls können diese Symptome begleiten (*Fox 1988*). Bei der Auskultation kann häufig ein systolisches, links- oder rechtsseitiges apikales Geräusch von geringer bis mäßiger Intensität wahrgenommen werden, das durch eine (funktionelle)

Atrioventikularklappeninsuffizienz bedingt ist. Eine schnelle, unregelmäßige Herzfrequenz sowie ein Galopprrhythmus können auftreten. Desweiteren können gedämpfte Herztöne und Lungengeräusche infolge verminderter Kontraktilität sowie dämpfende Effekte durch Perikard- oder Pleuraerguß vorhanden sein (*Fox 1988*). Als Besonderheit stellt sich die sogenannte „Boxerkardiomyopathie“ dar. Die Beschreibungen dieser Erkrankung in der Literatur beziehen sich alle auf die Untersuchungen an insgesamt 112 Boxern in einer Klinik in Massachusetts. Nach dem klinischen Erscheinungsbild können die meisten Boxer in eine von drei Gruppen eingeteilt werden:

-Asymptomatische Hunde: Arrhythmien werden als Zufallsbefund entdeckt.

-Hunde mit „Anfällen“: Vorstellung wegen Synkopen oder Schwächeanfällen, die üblicherweise im Zusammenhang mit Streß auftreten; ansonsten symptomfrei. Eine Arrhythmie ist bei der klinischen Untersuchung meist festzustellen.

-Hunde mit Stauungsinsuffizienz: Dominant sind Symptome einer Linksherzinsuffizienz oder von biventrikulärem Versagen.

Das charakteristische Merkmal der „Boxerkardiomyopathie“ ist die Arrhythmie. Den zweithäufigsten Befund stellt ein systolisches Herzgeräusch (41,1%) dar. Weitere klinische Befunde sind nicht spezifisch für die Boxerkardiomyopathie und ergeben sich aus den Folgen der Stauungsinsuffizienz (*Harpster 1983; Harpster 1991*).

2.4.3. Röntgenologische Befunde

Das charakteristische röntgenologische Kennzeichen der dilatativen Kardiomyopathie ist eine generalisierte Kardiomegalie. Im Anfangsstadium der Erkrankung kann diese fehlen, später reicht die Ausprägung der Herzvergrößerung von geringgradig bis hochgradig, was abhängig von der Schwere der Erkrankung und der Rasse ist (*Keene 1989; Kittleson 1998*).

Bei Hunderassen mit tiefem Brustkorb, wie Dobermann Pinscher und Boxer, scheint die Kardiomegalie geringer ausgeprägt zu sein und primär eine Vergrößerung des linken Vorhofs und/oder Ventrikels vorzukommen (*Calvert et al. 1982; Calvert 1986; Fox 1988; Keene 1989; Kittleson 1998*). Einer der ersten radiologisch sichtbaren Befunde ist die linksatriale Vergrößerung, die sich in einem Verlust der kaudalen Taille in der latero-lateralen Ansicht und als konvexe linkskardiale Kontur in der dorso-ventralen Ansicht darstellt. Bei der frühen Boxerkardiomyopathie wird vermutet, daß die Vergrößerung des linken Atriums durch eine Einschränkung der linksventrikulären Füllung zustande kommt, wohingegen in fortgeschrittenen Stadien die linksventrikuläre Dilatation und die damit verbundene Mitralklappeninsuffizienz stärker dazu beitragende Faktoren sind (*Harpster 1991*).

Beim Cocker Spaniel und bei den Riesenrassen scheint eine deutliche Kardiomegalie typischer, bzw. leichter erkennbar zu sein. Eine Rechtsherzvergrößerung kommt dabei häufiger vor (*Thomas 1987; Kittleson 1998*).

Weitere Befunde der röntgenologischen Untersuchung sind Anzeichen der Linksherzinsuffizienz, wie eine Erweiterung der Lungenvenen und Lungenödem, beginnend in der Hilusregion und in dorso-kaudalen Lungenfeldern (*Keene 1989*). Für den Dobermann Pinscher gilt das Lungenödem als typische Manifestation der Linksherzinsuffizienz (*Calvert et al. 1997 a*); mäßige bis schwere Pleuraergüsse kommen in der Regel bei dieser Rasse nicht vor (*Calvert 1986*).

Zeichen einer Rechtsherzinsuffizienz mit erweiterter Vena cava caudalis, leichte Pleuraergüsse, Hepatomegalie und Aszites treten wiederum häufiger bei Hunden der Riesenrassen und Cocker Spaniel auf (*Sisson und Thomas 1995*).

2.4.4. Elektrokardiographische Befunde

Krankheitstypische elektrokardiographische Veränderungen sind Hinweis auf Linksherzvergrößerung, Überleitungsstörungen und Tachyarrhythmien.

Als Merkmale einer linksventrikulären Vergrößerung werden folgende Veränderungen im EKG angesehen: Erhöhte R-Amplituden in den Ableitungen II und aVF, eine verlängerte Dauer des QRS-Komplexes, eine Verschiebung des ST-Strecken Segmentes und eine Linksverschiebung der elektrischen Herzachse (*Tilley 1989*).

Die häufigste Rhythmusstörung bei der dilatativen Kardiomyopathie ist das Vorhofflimmern.

Allerdings variieren die Aussagen über die Häufigkeit des Auftretens. Während *Ettinger und Suter (1970)* annehmen, daß Vorhofflimmern den vorherrschenden Rhythmus darstellt, wenn die Erkrankung klinisch sichtbar ist und *Lombard (1984 a)* bei 7 von 12 Mischlingshunden mit klinisch manifester dilatativer Kardiomyopathie Vorhofflimmern feststellte, fanden andere Autoren, daß diese Art der Rhythmusstörung hauptsächlich bei Hunden der Riesenrassen auftritt, ansonsten aber rasseabhängige Unterschiede in der Prävalenz des Vorhofflimmerns vorliegen (*Fox 1988*). *Tidholm und Jönsson (1997)* fanden bei 46% der Hunde mit klinisch manifester DKMP Vorhofflimmern als häufigste Arrhythmie, wobei allerdings keine Angabe über die Häufigkeit innerhalb einzelner Rassen gemacht wird.

Untersuchungen an Irischen Wolfshunden mit okkult oder klinisch manifester DKMP ergaben eine Vorkommenshäufigkeit des Vorhofflimmerns von 70 bis 82% (*Vollmar 1996; Vollmar 1998*

a). Die Auswertung der EKG von 37 erkrankten Neufundländern ergab bei 37,8% der Tiere Vorhofflimmern (*Tidholm und Jönsson 1996*).

Beim Dobermann hingegen liegt die Häufigkeit des Vorhofflimmerns infolge Dilatation des linken Atriums bei klinisch manifester DKMP lediglich bei 20-30% (*Calvert et al. 1982; Calvert 1986; Calvert et al. 1997 a*). Dafür scheint das Auftreten von ventrikulären Arrhythmien beim Dobermann häufiger zu sein, als bei anderen Rassen. Meist liegt zum Zeitpunkt der Diagnose ein Sinusrhythmus mit ventrikulären Tachyarrhythmien unterschiedlicher Ausprägung vor (*Calvert et al. 1982; Calvert 1986; Calvert et al. 1997 b*). *Calvert et al. (1982)* sahen vor allem unifokale, ventrikuläre Extrasystolen, die ihren Ursprung im linken Ventrikel hatten. Derartige Arrhythmien nehmen im Verlauf der Erkrankung meist zu, und es konnten Fälle von plötzlichem Tod durch Kammerflimmern dokumentiert werden. Im Langzeitelektrokardiogramm betroffener Tiere können häufig schon lange vor echokardiographisch erkennbaren Anzeichen der Erkrankung VES entdeckt werden (*Calvert et al. 2000*). Aus einem Studienpool von 103 asymptomatischen Dobermännern starben innerhalb von zwei Jahren alle Hunde, die bei Erstvorstellung mindestens eine ventrikuläre Extrasystole im EKG aufwiesen (*O'Grady und Horne, 1995 a und b*).

Beschrieben sind auch Synkopen und plötzlicher Tod durch paradoxe Sinusbradykardie und Asystolie im Zusammenhang mit Belastung. Typisch für dieses Krankheitsbild, das mit den beim Menschen beschriebenen neurokardiogenen Synkopen vergleichbar ist, ist das Auftreten mehrerer Synkopen oder todesähnlicher Zustände, die überlebt werden (*Calvert et al. 1996*).

Beim Boxer gilt das Auftreten von Arrhythmien als typisches Anzeichen. Am häufigsten kommen ventrikuläre Extrasystolen (84 %) vor, die vereinzelt, als Bigeminus oder gekoppelt auftreten. Von großem diagnostischen Wert sind auch paroxysmale ventrikuläre Tachykardien (38,4 %) mit QRS-Komplexen, die ventrikulären Extrasystolen gleichen. Meistens stammen die Extrasystolen aus der rechtsventrikulären Hinterwand, wodurch sie breit, vorwiegend positiv und bizarr aussehen. Vorhofflimmern (10,7%) und andere supraventrikuläre Arrhythmien (25,9%) sind seltener als Rhythmus zu finden (*Harpster 1983; Harpster 1991*). Durch Aufzeichnung von Langzeit-EKGs konnte ein zirkadian rhythmisch gehäuftes Auftreten von ventrikulären Extrasystolen mit einem Peak in den frühen Morgenstunden und einem am Nachmittag beobachtet werden (*Goodwin und Cattiny 1995*).

Beim Englischen Cocker Spaniel scheinen nach Untersuchungen in Australien Vorhofflimmern und andere Arrhythmien bei der DKMP nicht von Bedeutung zu sein (*Staadens 1981; Gooding et al. 1986 b*). Allerdings wird von charakteristisch langsamen Herzfrequenzen und bei vier Tieren von einem AV-Block zweiten Grades berichtet (*Gooding et al. 1986 b*). In einer Untersuchung in Großbritannien wiesen fünf von acht symptomatischen Hunden verschiedene supraventrikuläre Arrhythmien sowie hohe Herzfrequenzen auf (*Thomas 1987*). In einer größeren Studie im selben Land (27 Englische Cocker und 11 Springer Spaniel) traten Arrhythmien im Vergleich zur DKMP anderer Rassen weniger häufig auf (*Wotton 1998*).

Zeichen einer linksventrikulären Vergrößerung in Form eines verbreiterten QRS-Komplexes sind beim Dobermann Pinscher meistens vorhanden, wohingegen eine Erhöhung der R-Amplituden (selten höher als 2,5 mV) wenig ausgeprägt ist (*Calvert et al. 1982; Calvert 1986*). Beim EKG des Boxers liegen die Amplituden und Intervalle der P-, QRS- und T-Komplexe im Falle eines Sinusrhythmus meist innerhalb normaler Grenzen, obwohl gelegentlich Zeichen einer linksventrikulären Vergrößerung auftreten (*Harpster 1983, Harpster 1991*). Für den Cocker Spaniel sind deutlich erhöhte Amplituden der R-Zacken, tiefe Q-Zacken, ST-Strecken Senkungen und tiefe negative T-Wellen als typische Veränderung anzusehen (*Staadens 1981; Gooding et al. 1982; Thomas 1987; Wotton 1998*). Diese Zeichen von ventrikulärer Vergrößerung entwickeln sich über Jahre hinweg, lange vor dem Auftreten klinischer Symptome der Herzinsuffizienz und können zur Früherkennung der Erkrankung herangezogen werden (*Staadens 1981; Gooding et al. 1986 b*).

2.4.5. Echokardiographische Befunde

Die echokardiographische Untersuchung stellt die einzige nichtinvasive Möglichkeit zur Sicherung der klinischen Diagnose einer dilatativen Kardiomyopathie dar.

Durch Ausschluß anderer Herzerkrankungen, insbesondere primärer Klappenerkrankungen, und „Cor pulmonale“ können durch subjektive Beurteilung und quantitative Messungen die für die Erkrankung typischen Veränderungen identifiziert werden (*Calvert 1986*).

2.4.5.1. Veränderungen der linksventrikulären Parameter und des linksatrialen Diameters

Typische echokardiographisch feststellbare Veränderungen der fortgeschrittenen Stadien, die zum Auftreten klinischer Symptome führen, sind eine Dilatation des linken Ventrikels, die mit erhöhten enddiastolischen und endsystolischen linksventrikulären Diametern einhergeht, sowie eine

verminderte Verkürzungsfraction, welche durch Hypokinesie der linksventrikulären Hinterwand und des interventrikulären Septums entsteht (*Lombard 1984 a*). Zusätzliche Merkmale stellen eine verminderte systolische Dickenzunahme von Septum und linksventrikulärer Hinterwand und ein dilatiertes linkes Atrium dar (*Lombard 1984 a; Bonagura et al. 1985*).

Quantitative Angaben über den Grad der Abweichung echokardiographisch ermittelter Parameter von den jeweiligen Referenzbereichen zur Diagnose pathologischer Veränderungen sind in der Literatur selten. *Lombard (1984 a)* gibt eine Abweichung der Dimensionen des linken Ventrikels von über 20% des „Normalwertes“ als Zeichen einer Vergrößerung an.

Da der Hund im Gegensatz zur Katze oder zum Menschen eine große Variationsbreite in Körpergröße und Exterieur aufweist, ist die Ermittlung echokardiographischer Referenzwerte zur Beurteilung von Wanddicken und ventrikulären Diametern weitaus schwieriger als bei diesen Spezies, wodurch auch die quantitative Festlegung pathologischer Werte erschwert ist.

Frühe Veröffentlichungen von Referenzbereichen der kardialen Dimensionen des Hundes zeigen Korrelationen zum Körpergewicht und/oder zur Körperoberfläche auf. Allerdings handelt es sich meist um Studien an einer geringen Zahl von Tieren unterschiedlicher Rassen (*Mashiro et al. 1976; Boon et al. 1983; O'Grady et al. 1986; Lombard 1984 b*). (Siehe Anhang, Tabellen A1-A5).

Morrison et al. (1992) kamen zu dem Schluß, daß beim Hund zusätzlich zum Körpergewicht die Rasse einen großen Einfluß auf die Beschaffenheit und Relationen der einzelnen Herzstrukturen ausübt, und die Rasse somit einen wichtigen Faktor für die Ermittlung der Referenzbereiche echokardiographischer Parameter darstellt.

Es konnten vor allem für die diastolischen Werte von Hinterwanddicke und linksventrikulärem Diameter Unterschiede in der Korrelation zum Körpergewicht innerhalb der Rassen festgestellt werden. Seither finden sich in der Literatur vermehrt Versuche, Referenzbereiche für einzelne Rassen aufzustellen. Dabei wurden wiederholt Unterschiede zu den früher ermittelten Referenzbereichen beobachtet (*Morrison et al. 1992; Page et al. 1993; Snyder et al. 1995; Koch et al. 1996; Borgarelli 1996; Vollmar 1996; Sottiaux und Amberger 1997; Vollmar 1998a und b; Vollmar 1999 a; Della Torre et al. 2000*). (Siehe Tabelle A6). Zudem konnten Abhängigkeiten der linksventrikulären Parameter von Alter, Herzfrequenz und kardialer Zykluslänge aufgezeigt werden (*Jacobs und Mahjoob 1988 a; Sisson und Schaeffer 1991; Bayon et al. 1994*).

Angaben über definitiv pathologische Werte für die linksventrikulären Dimensionen bei der DKMP liegen nur für wenige Hunderassen vor (*O'Grady und Horne 1995 a; Calvert et al. 1997 a; Dukes Mc Ewan 1998 a; Minors und O'Grady 1998; Vollmar 2000*). Die ermittelten Bereiche der

entsprechenden Werte bei subklinischer DKMP überschneiden sich allerdings meist mit den Bereichen der Referenzwerte (*Calvert und Brown 1986; Koch et al. 1996; Vollmar 1999 b*). (Siehe Tabellen A7 bis A9).

Beim Dobermann verläuft die Erkrankung häufig mit einer langen okkulten Phase (zwei bis drei Jahre), in der echokardiographisch Anzeichen myokardialen Versagens sichtbar sein können, klinisch jedoch keinerlei Symptome auftreten (*Calvert und Brown 1986*). Die Abgrenzung zu herzgesunden Dobermännern ist jedoch schwierig, da diese Rasse scheinbar insgesamt im Vergleich zu anderen Rassen eine verminderte Ventrikelfunktion aufweist (*Smucker et al. 1990*). *O'Grady und Horne (1995a, b)* fanden durch Untersuchung asymptomatischer Dobermann Pinscher heraus, daß ein linksventrikulärer Durchmesser von über 4,60 cm in der Diastole und von über 3,80 cm in der Systole fast sichere Hinweise darauf sind, daß sich innerhalb der nächsten zwei Jahre eine Stauungsinsuffizienz entwickelt. In einer späteren Studie von *Minors und O'Grady (1998)* wird als weiterer Indikator eine FS $\leq 16\%$ angegeben.

Harpster (1991) fand bei 17 untersuchten Tieren mit Boxerkardiomyopathie eine signifikante linksventrikuläre Dilatation hauptsächlich bei Hunden mit Symptomen einer Stauungsinsuffizienz. Als Grenze für eine Dilatation wurde in dieser Studie ein linksventrikulärer diastolischer Durchmesser von 4,50 cm, bzw. für eine deutliche Dilatation von 5,50 cm gewählt. Entsprechende Werte für den systolischen Durchmesser betragen 2,50 und 3,50 cm.

In einigen Studien werden zur Beurteilung der Ventrikelgröße Hilfsparameter herangezogen. So wählen *Monnet et al. (1995)* in ihrer Studie einen LVDD von $> 44 \text{ mm/m}^2$ Körperoberfläche als Zeichen für eine linksventrikuläre Dilatation.

Die Indizes der linksventrikulären Funktion, d.h. die Ejektionsphasen-Indizes (wie z.B. FS%, EF%, LVHW % Δ , EPSS und Vcf) scheinen nur in geringem Maße abhängig von der Körpergröße zu sein (*O'Grady et al. 1986*), werden aber beeinflusst von der Herzfrequenz und von Tranquilizern (*Bonagura et al. 1985*). *Jacobs und Mahjoob (1988 b)* stellten allerdings eine negative Korrelation der Verkürzungsfraction zu Körpergewicht und Körperoberfläche fest. Genauso fanden *Della Torre et al. (2000)* eine Abnahme der Verkürzungsfraction mit steigender Körpergröße bei Hunden gleichen Somatotypes, wohingegen die systolische Dickenzunahme der LV-Hinterwand (LVHW % Δ) eine geringe Korrelation zur Körperoberfläche aufwies.

Häufig wird in der Literatur eine Verkürzungsfraction (FS) unter 25% als Diagnosekriterium für die dilatative Kardiomyopathie des Hundes verwendet (*Monnet et al. 1995; Tidholm und Jönsson 1996; Calvert et al. 1997a; Kittleson 1998*). Andere Autoren wählen hingegen eine FS unter 20% als Grenzwert für eine verminderte Verkürzungsfraction (*Kramer et al. 1995; Pion et al. 1998*).

Nach Auffassung von *Kittleson (1998)* entwickelt sich beim Hund eine kongestive Herzinsuffizienz infolge DKMP erst bei einer Verkürzungsfraction von unter 15%. Werden bei kongestiver Herzinsuffizienz Werte zwischen 20 und 40% ermittelt, handelt es sich wahrscheinlich um ein sekundäres myokardiales Versagen infolge Mitralklappeninsuffizienz. Übereinstimmend hiermit lag die FS beim Auftreten von kongestiver Herzinsuffizienz bei 40 Dobermännern unter 15% und häufig unter 10% (*Calvert et al 1997 a*). Bei 51 Dobermännern, die über einen Zeitraum von zwei Jahren keine Anzeichen einer Myokarderkrankung aufwiesen, lag die Verkürzungsfraction im Mittel bei 21% (13% bis 30%) (*O'Grady und Horne 1995 b*). Im Gegensatz dazu wiesen 21 gesunde Dobermänner in Frankreich bei sonst ähnlichen Parametern eine deutlich höhere Verkürzungsfraction (FS = 34,8% ± 6,3%) auf (*Sottiaux und Amberger, 1997*).

Koch et al. (1996) stellten fest, daß die Parameter der Ventrikeldimensionen und die Indizes der linksventrikulären Funktion eines Hundes mit dilatativer Kardiomyopathie in der Regel kaum mit den Symptomen und der Belastungsfähigkeit korrelieren, wodurch sich der Schweregrad der Herzinsuffizienz nicht direkt an den Ultraschallbefunden ablesen läßt.

Zu bedenken ist bei der Interpretation der Verkürzungsfraction, daß diese zunächst durch die primäre Erweiterung des endsystolischen Diameters des linken Ventrikels vermindert wird. Vergrößert sich zusätzlich der enddiastolische Diameter, wird dadurch der Wert der Verkürzungsfraction wieder erhöht, wodurch die FS allein also wenig geeignet zur Einschätzung der myokardialen Funktion ist (*Kittleson 1998*). Allerdings stellt die Verkürzungsfraction eine einfache Größe zur Einteilung der dilatativen Kardiomyopathie in Schweregrade dar. Es wird angenommen, daß Verkürzungsfractionen zwischen 20% und 25% leichte Formen, zwischen 15% und 20% mittelgradige und unter 15% schwere Formen repräsentieren (*Kittleson 1998*).

Weitere Parameter der linksventrikulären Funktion, die bei einer verminderten Kontraktilität herabgesetzt sind, stellen die Ejektionsfraction (EF) des linken Ventrikels und die Geschwindigkeit der zirkumferentialen Faserverkürzung (Vcf) dar. Zur Berechnung der EF% sind ebenfalls der

diastolische und systolische Kammerdiameter nötig (*Bonagura 1983*), zur Berechnung der Vcf wird außerdem die linksventrikuläre Ejektionszeit benötigt.

Der endsystolische Volumenindex (ESVI) gibt das endsystolische Volumen des linken Ventrikels im Verhältnis zur Körperoberfläche (KO) wieder. Laut *Knight (1995)* ist er eine geeignete Größe zur Feststellung myokardialer Dysfunktion in Anwesenheit deutlicher Vorlasterrhöhung. Beim Menschen gilt ein ESVI bis $30 \text{ ml/m}^2 \text{ KO}$ als normal. Ermittelte Werte für Beagles ($n=12$) und Dt. Doggen ($n=10$) ergaben deutliche Unterschiede zwischen beiden Rassen. Der Autor nimmt an, daß die Normalwerte für große Hunde über 30 ml/m^2 liegen. Weitere Angaben über diesen Parameter beim Hund liegen für die Rassen Dobermann Pinscher, Deerhound, Neufundländer, Dt. Dogge und Irischer Wolfshund vor (Siehe Anhang, Tabellen A6, A7 und A9). Es konnten deutliche Unterschiede des ESVI für gesunde Hunde, Hunde mit subklinischer und mit fortgeschrittener DKMP beobachtet werden (*Koch et al. 1996; Vollmar 1999 b*). In einer humanmedizinischen Studie wurde als Grenze für eine stark eingeschränkte Myokardfunktion ein ESVI von $> 90 \text{ ml/m}^2$ ermittelt (*Borow et al. 1980*). Formeln für die Berechnung der einzelnen Funktionsparameter befinden sich im Anhang.

Zur Beurteilung einer Vergrößerung des linken Vorhofes wird häufig der Quotient von endsystolischem Diameter des linken Atriums zu enddiastolischem Aortendiameter (LA/Ao) herangezogen. Beim Hund wird der Referenzbereich dieses Quotienten von *Bonagura (1983)* auf 0,8-1,2 geschätzt. Ein Überschreiten dieser Werte zeigt eine Dilatation des linken Vorhofes an. Beim Boxer fand *Harpster (1991)* eine deutliche Dilatation des linken Atriums ($\text{LA/Ao} > 1,4$) bei allen Hunden mit Stauungsinsuffizienz und bei zwei Tieren, die mit Anfällen vorgestellt wurden. In einer Studie mit 189 klinisch an DKMP erkrankten Hunden aus 38 verschiedenen Rassen reichten diese Quotienten von 1 bis 3,4 mit einem Mittelwert von 1,9 (*Tidholm und Jönsson 1997*)

2.4.5.2. Veränderungen der Mitralklappenbewegung

Der Abstand des E-Punktes des septalen Mitralklappensegels zum Septum (Engl.: E point septal separation = EPSS) stellt einen einfach ermittelbaren Parameter zur Beurteilung der Ventrikelfunktion dar, wobei eine Vergrößerung dieses Abstandes eine herabgesetzte Ventrikelfunktion anzeigt (*Massie et al. 1977*).

Für die Messung der EPSS sind für den Hund zwei verschiedene Methoden beschrieben worden: 1. die Messung des Abstandes zwischen E-Punkt und direkt senkrecht darüber liegendem Septumendokard (*Kienle und Thomas 1995*) und 2. die Messung des kürzesten Abstandes zwischen E-Punkt und Septumendokard eines Herzzyklus (*Massie et al. 1977*).

Kirberger (1991) ermittelte an Beagles und Deutschen Schäferhunden Einflüsse von Körpergröße, Rasse und Alter auf die EPSS bei gesunden Hunden. Bei der Messung der EPSS als den kürzesten Abstand zwischen E-Punkt und Septum innerhalb eines Herzzyklus lag der errechnete Mittelwert bei 0,33 cm und der Maximalwert bei 0,6 cm.

Eine erhöhte EPSS gilt beim Hund als sensitiver Parameter zur Diagnosesicherung einer DKMP vor Eintritt einer klinisch manifesten Herzinsuffizienz (*Calvert et al. 1982*).

Beim Dobermann soll eine erhöhte EPSS als einfach erkennbare echokardiographische Veränderung gelten, da sie auch im frühen Stadium einer DKMP nicht mit den Referenzbereichen überlappt (*Calvert 1986*). Als physiologisch für den Dobermann gilt eine EPSS bis 0,7 cm, gemessen direkt senkrecht über dem E-Punkt (*Calvert 1986; Calvert und Brown 1986*), als pathologisch wird eine EPSS > 0,8 cm angesehen (*Minors und O'Grady 1998*). Weitere Angaben über Referenzbereiche bei verschiedenen Rassen lassen sich der Tabelle A6 entnehmen.

Die Ursache für eine Erweiterung des E-Punkt-Septum-Abstandes kann zu Beginn der Erkrankung eine erhöhte Vorlast und/oder ein „steifer“ linker Ventrikel sein (*Calvert et al. 1982*). Bei klinisch manifester DKMP liegt üblicherweise eine deutliche Erhöhung der EPSS vor, welche eine Erweiterung des linken Ventrikels und ein vermindertes Auswurfvolumen anzeigt (*Bonagura und Herring 1985*). Das verminderte systolische Auswurfvolumen bedingt wiederum einen verminderten diastolischen transmitralen Bluteinstrom, wodurch die Mitralklappen-Exkursion in der Diastole abnimmt. Zusammen mit der Anterior-Verschiebung des Septums im dilatierten Herzen ergibt sich bei myokardialen Versagen eine extrem große EPSS (*Calvert und Brown 1986*).

Als zuverlässiges Zeichen für einen erhöhten linksventrikulären enddiastolischen Druck gilt beim Menschen das Auftreten der sogenannten „B-Schulter“ während des Klappenschlusses nach der Vorhofsystole. Sie bezeichnet eine zwischen A- und C-Punkt auftretende erneute Bewegung nach anterior (*Feigenbaum 1981*). Bei Untersuchungen von *Pipers et al. (1981)* lag bei allen Hunden, die ein derart verändertes Mitralklappenmuster aufwiesen, der mittels Herzkatheter ermittelte enddiastolische Druck im linken Ventrikel über 30 mmHg, wobei ein Druck von 15 mmHg als

Normalwert angesehen wurde. *Calvert und Brown (1986)* konnten allerdings nur bei Dobermännern mit hochgradiger Dilatativer Kardiomyopathie, die mit Lungenödem einher ging, eine „B-Schulter“ registrieren.

Bei Hunden mit Vorhofflimmern fehlt aufgrund der ausbleibenden Vorhofkontraktion der A-Peak während der Diastole, wodurch das septale Mitralissegel lediglich eine E-Welle beschreibt (*Wingfield et al. 1982; Lombard 1984 a*).

2.5. Laborbefunde

Herzinsuffizienzen, unabhängig von der zugrunde liegenden Ursache, können durch verminderte Blut- und Sauerstoffversorgung verschiedener Organe zu Veränderungen blutchemischer Parameter führen.

In einer Studie an 12 Hunden mit klinisch manifester DKMP wurden leichte Erhöhungen der Harnstoff- und Kreatininkonzentration sowie der Konzentration der Alkalischen Phosphatase beobachtet. Desweiteren lagen leichte Hypoalbuminämien und erhöhte Aktivitäten der GPT vor (*Lombard 1984 a*). In einer größeren Studie mit klinisch erkrankten Tieren hatten 35% eine leichte Hyperglykämie, wofür die Autoren einen Anstieg von diabetogen wirkenden Hormonen wie Katecholamine und Glukokortikoide verantwortlich machen. Eine leichte Erhöhung harnpflichtiger Substanzen (gemessen anhand des Harnstoff-Stickstoffs) lag bei 26% der Hunde vor. Von 58 getesteten Hunden hatten 17% erniedrigte Thyroxinspiegel und 33% eine Hypercholesterinämie. Für beide Veränderungen konnte keine eindeutige Erklärung gefunden werden (*Tidholm und Jönsson 1997*).

Auch andere Autoren sind der Meinung, daß eine prärenale Azotämie durch verminderte Nierenperfusion und/oder geringgradig erhöhte Leberenzymaktivitäten, bedingt durch eine Leberkongestion, bei Hunden mit DKMP vorkommen können. Bei schwerer Herzinsuffizienz kann Hypoproteinämie und Hyponatriämie (durch erhöhte Wasserretention, nicht durch systemischen Mangel) auftreten. Letztere stellt beim Menschen einen schlechten Prognosefaktor dar (*Nelson und Conto 1998; Kittleson 1998*).

In einer Untersuchung an herzinsuffizienten Hunden unterschiedlicher NYHA-Stadien (Grundleiden nicht angegeben) im Vergleich zu herzgesunden Hunden, konnte für die Plasmaharnstoffkonzentration ein schwach signifikanter Anstieg über alle Stadien hinweg festgestellt werden, wobei der geometrische Mittelwert den Grenzwert des Referenzbereiches (8,3 mmol/l = 50,3 mg/dl) in der Gruppe der Hunde im NYHA-Stadium III überschritt. Die Kreatininkonzentration blieb über alle Stadien innerhalb des Referenzbereiches (bis 160 µmol/l = 1,8 mg/dl), zeigte aber zwischen Stadium II und IV einen signifikanten Anstieg. Die

Natriumkonzentration blieb innerhalb des Referenzbereiches (>140 mmol/l) und zeigte nur einen schwach signifikanten Abfall von Stadium III zu IV (*Lindemeier et al. 2000*).

In der humanmedizinischen Literatur wird des öfteren von einem Zusammenhang zwischen einer verminderten Magnesiumkonzentration (Mg) im Plasma und einer Herzinsuffizienz berichtet. Ursachen für einen Magnesiummangel können eine verminderte Aufnahme mit der Nahrung, gastrointestinale Verluste (z.B. Vomitus, Malabsorptionssyndrome), renale Verluste (Niereninsuffizienz, Flüssigkeitstherapie, Endokrinopathien) oder erhöhter Umsatz (Katecholamine, muskuläre Ischämie) sein (*Khanna et al. 1998*). Außerdem wird angenommen, daß eine kongestive Herzinsuffizienz durch die Aktivierung des Renin-Angiotensin-Aldosteronsystems zu einem erhöhten renalen Verlust von Mg und so zur Hypomagnesämie führen kann (*Wester 1992*). Beim Menschen gibt es zahlreiche Berichte über Mg-Verluste im Zusammenhang mit Diuretikatherapie, wobei vor allem Schleifendiuretika für ein Magnesiumdefizit verantwortlich zu sein scheinen. Auch Digitalispräparate stehen im Verdacht einen negativen Einfluß auf den Magnesiumspiegel des Körpers zu nehmen (*Wester 1992*).

Als Folge eines Magnesiummangels für das Herz wird in der humanmedizinischen Literatur vor allem eine höhere Inzidenz von supraventrikulären und ventrikulären Arrhythmien beschrieben. So konnten bei Infarktpatienten mit Hypomagnesämie im Vergleich zu solchen mit normalem Magnesiumspiegel im Plasma vermehrt ventrikuläre Tachykardien, Kammerflimmern, Vorhofflimmern und supraventrikuläre Extrasystolen beobachtet werden (*Dyckner 1980*). In einer weiteren Studie an 188 Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz unterschiedlicher Ursache wurde beim Vorliegen einer Hypomagnesämie ein gehäufteres Vorkommen von ventrikulären Extrasystolen und Episoden ventrikulärer Tachykardien, sowie eine schlechtere Langzeitprognose (beurteilt anhand der Überlebensrate nach einem Jahr) als bei Patienten mit normalen Magnesiumkonzentrationen im Plasma beobachtet. Ebenso wiesen Patienten mit Hypermagnesämie eine schlechtere Prognose auf (*Gottlieb et al. 1990*).

Über eine signifikante Senkung der Plasmakonzentration von Mg (und Kalium) durch Therapie herzinsuffizienter Hunde mit Diuretika berichten *Cobb und Michell (1992)*.

Boiko (1996) fand beim Vergleich der Plasmamagnesiumkonzentrationen bei herzkranken Hunden im Mittel um 13% niedrigere Magnesiumspiegel als bei herzgesunden Hunden, was vermuten läßt, daß ein generalisierter Mg-Mangel bei herzkranken Hunden häufiger vorkommt. Der Mittelwert der

Magnesiumkonzentration von 30 gesunden Hunden betrug $0,84 \pm 0,09$ mmol/L. Es zeigte sich kein Unterschied der Magnesiumkonzentration zwischen Hunden mit dilatativer Kardiomyopathie und Hunden mit Mitralklappenfibrosen, und es konnte kein Einfluß einer Vorbehandlung mit Furosemid und/oder β -Methyldigoxin beobachtet werden.

In einer Studie an 188 Hunden mit Hypomagnesämie war ebenfalls ein Zusammenhang zwischen kardiovaskulären Erkrankungen und einer verminderten Magnesiumkonzentration im Serum vorhanden. Auffällig häufig wurde eine Hypomagnesämie bei den Rassen Collie und Deutscher Schäferhund festgestellt. Im Vergleich dazu lagen die Magnesiumkonzentrationen von 46 gesunden Hunden zwischen 0,7 und 1,03 mmol/L (*Khanna et al. 1998*).

2.6. Prognose

Die dilatative Kardiomyopathie stellt beim Hund eine Erkrankung mit insgesamt ungünstiger Prognose dar. Nach dem Auftreten klinischer Symptome der kongestiven Herzinsuffizienz sterben die meisten Hunde innerhalb eines Zeitraumes von sechs Monaten bis zwei Jahren an den Folgen der Kardiomyopathie (*Sisson und Thomas 1995*).

Da einige schwer erkrankte Hunde durch effiziente Herztherapie noch eine Zeit von vielen Monaten bis zu wenigen Jahren ohne Beschwerden überleben konnten, andere Individuen jedoch innerhalb der ersten 48 Stunden nach Therapiebeginn verstarben, ist die Prognose im Einzelfall zum Zeitpunkt der Diagnose schwierig zu stellen (*Sisson et al. 2000*).

In einer schwedischen Studie mit 189 Hunden unterschiedlicher Rassen, die mit Stauungsinsuffizienz infolge DKMP vorgestellt wurden, betrug die Überlebensrate nach einem Jahr 17,5% und nach zwei Jahren 7,5%. Der Median der Überlebenszeit lag bei 27 Tagen (*Tidholm et al. 1997*). In einer Studie aus Colorado mit 37 Hunden, von denen sich bei Erstvorstellung 11 in den NYHA Klassen I und II befanden (also noch keine Anzeichen einer Stauungsinsuffizienz aufwiesen), wurden Überlebensraten von 37,5 % nach einem Jahr und von 28% nach zwei Jahren ermittelt. Die mediane Überlebenszeit betrug dort 65 Tage (*Monnet et al. 1995*).

Als Faktoren, die zur Abschätzung der Überlebenszeit dienen können, wurden das Vorliegen von Pleuraerguß und Lungenödem in einer Studie (*Monnet et al. 1995*) und Dyspnoe, Aszites, sowie ein geringes Alter beim Auftreten klinischer Symptome in einer anderen Studie (*Tidholm et al. 1997*) gefunden.

Im Gegensatz zu früheren Vermutungen korrelierte das Auftreten von Arrhythmien hier nicht mit der Überlebenszeit.

Für echokardiographische Funktionsparameter, wie die Verkürzungsfraktion, die EPSS und die systolische Dickenzunahme von LVHW und IVS, wie auch für den Quotienten LA/Ao als Zeichen einer linksatrialen Dilatation konnte ebenfalls keine prognostische Bedeutung gefunden werden (*Monnet et al. 1995; Tidholm et al. 1997*). Auch ein prognostischer Zusammenhang mit der Rasse konnte in der schwedischen Studie nicht aufgedeckt werden (*Tidholm et al. 1997*).

Beim Dobermann Pinscher ist von einer durchschnittlich schlechteren Prognose als bei anderen Rassen berichtet worden (*Calvert et al. 1982*), was sich in einer späteren Studie mit 66 Dobermann Pinschern, die mit Stauungsinsuffizienz infolge DKMP vorgestellt wurden anhand einer Überlebensrate von 8% nach einem Jahr, sowie von 3% nach zwei Jahren bestätigte. Dort wird von einer medianen Überlebenszeit von 6,5 Wochen und einer mittleren Überlebenszeit von 9,7 Wochen berichtet, wobei Hunde mit Linksherzversagen länger überlebten (11 Wochen) als solche mit biventrikulärer Insuffizienz (5,6 Wochen). Neben biventrikulärem kongestivem Herzversagen erwies sich Vorhofflimmern (Überlebenszeit von 4,1 Wochen) als negativer Prognosefaktor (*Calvert et al. 1997 b*).

Beim Boxer kommt es im Verlauf der Erkrankung meist zum Fortschreiten leichter Arrhythmien zu schweren, potentiell lebensbedrohlichen Arrhythmien und eventuell zur Stauungsinsuffizienz. Dieser Prozeß kann individuell unterschiedlich schnell innerhalb von Monaten oder Jahren ablaufen. Bei klinisch manifester Herzinsuffizienz wurden selten Überlebenszeiten von mehr als drei bis sechs Monaten beobachtet, wohingegen die Langzeitprognose für Hunde der ersten beiden Kategorien der Boxerkardiomyopathie (siehe Kap. 2.4.2.) jedoch besser zu sein schien als bei anderen dilatativen Kardiomyopathien (*Harpster 1991*).

Für den Cocker Spaniel kann die Prognose im Vergleich zur dilatativen Kardiomyopathie anderer Rassen etwas günstiger gestellt werden. Oft präsentiert sich die Erkrankung als sehr langsam fortschreitend und es gibt Tiere, die mehrere Zustände mit Symptomen schwerer Stauungsinsuffizienz, teilweise auch ohne Therapie, überstehen, was im deutlichen Gegensatz zur DKMP der Hunde großer Rassen steht (*Gooding et al. 1996 b*). *Thomas (1987)* beobachtete eine gute initiale Besserung der Symptome auf die Therapie. Jedoch verstarben die meisten Cocker Spaniels innerhalb der nächsten zwei Jahre nach dem Auftreten von Symptomen der Herzinsuffizienz. *Wotton (1998)* hingegen berichtet über insgesamt lange Überlebenszeiten bis zu neun Jahren.

Beim Irischen Wolfshund wurde bei Vorstellung in unterschiedlichen klinischen Stadien eine mediane Überlebenszeit von 5,1 Monaten gefunden (*Vollmar 2000*).

2.7. Befunde der pathologischen Untersuchung

Bei der makroskopischen Untersuchung erscheint das Herz infolge der Dilatation aller Kammern häufig abgerundet. Oft weisen die dilatierten Ventrikel ein blasses, verdicktes und fibrotisches Endokard auf. Eher selten treten ausgedehnte blasse Areale myokardialer Nekrose, die bis ins Endokard reichen auf. Ebenso kommen multiple myokardiale Mikroinfarkte oder Thromben im linken Atrium vor.

Das relative Herzgewicht überschreitet meist 0,8% des Körpergewichtes (*Van Vleet et al. 1981*). Konkrete Angaben hierüber liegen von vier untersuchten Englischen Cocker Spaniels vor, deren relative Herzgewichte zwischen 1,2 und 1,5% lagen (*Staaen 1981*).

Auffällig ist auch eine Atrophie und Abflachung der Papillarmuskeln (*Sandusky et al. 1984*). Häufig wird von zusätzlich vorhandenen endokardotischen, knotigen Verdickungen an den Mitralklappensegeln berichtet, die aufgrund ihrer geringen Ausprägung jedoch nicht als Ursache der weiteren Veränderungen angesehen werden. Fraglich bleibt, ob sie als Folge der funktionellen Mitralinsuffizienz angesehen werden können (*Harpster 1983; Thomas 1987*).

In anderen Organen wie Niere, Leber und Milz findet man häufig kleinere ischämische Infarkte (*Van Vleet et al. 1981*).

2.7.1. Histologische Befunde

Während in der älteren Literatur die histopathologischen Veränderungen der dilatativen Kardiomyopathie als relativ unspezifisch beschrieben werden, befassen sich neuere Artikel mit charakteristischen Veränderungen des Myokards bei dieser Erkrankung.

Zu den unspezifischen Befunden zählen Areale myokardialer Nekrosen und Fibrosen, sowie die Degeneration von Myozyten, die am deutlichsten in der Wand des linken Ventrikels zu finden sind (*Etinger und Suter 1970; Van Vleet et al. 1981; Sandusky et al. 1984*).

Bei einigen Hunden läßt sich eine Hypertrophie der Myozyten beobachten und bei einigen sarkoplasmatische Vakuolen (*Van Vleet et al. 1981*). Als weitere Veränderungen sind eine erhöhte Anzahl von Lipidvakuolen und zahlreiche Glykogengranula beschrieben (*Sandusky et al. 1984*).

Zeichen von Myokarditis oder eine „Zellunordnung“ konnten *Van Vleet et al. (1981)* nicht feststellen.

Eine spezifische Art der Myozytendegeneration stellt das Auftreten von sogenannten „attenuated wavy fibers“ dar. Hierbei handelt es sich um Myozyten mit einem deutlich verminderten Dickendurchmesser ($<2/3$ des normalen Diameters) und wellenförmigem Aussehen. Diese „attenuated wavy fibers“ wurden in einer Studie bei 98% der histologisch untersuchten Hunde mit kongestiver Herzinsuffizienz infolge dilatativer Kardiomyopathie gefunden, wohingegen bei einer Kontrollgruppe von Hunden mit anderen Herzerkrankungen lediglich bei einem Tier mit Pulmonalstenose derart veränderte Myozyten in geringem Ausmaß vorkamen. Besonders deutlich trat diese Veränderung subendokardial in der linksventrikulären Hinterwand auf, wobei dort bei 63% der Hunde mit DKMP zusätzlich fibrotische Veränderungen nachweisbar waren (*Tidholm et al. 1998*).

Bei histopathologischen Untersuchungen der Herzen von Dobermann Pinschern, die durch Stauungsinsuffizienz oder plötzlichem Herztod infolge DKMP verstarben, fanden sich Myozytendegeneration und Ersatz durch Bindegewebe oder seltener durch Adipozyten (*Hazlett et al. 1983; Calvert et al. 1997a*). In einer neueren retrospektiven Studie an 32 Dobermann-Herzen von Tieren mit klinisch diagnostizierter DKMP, werden neben den unspezifischen und teilweise entzündlichen Veränderungen mit diffuser Verteilung bei 30 Herzen charakteristische myokardiale Veränderungen beschrieben, die nur in der linksventrikulären Hinterwand zu finden waren. Diese bestanden aus Myofibrillendegeneration und -atrophie und Ersatz der Myozyten durch dichte Kollagenbündel und Ansammlungen von Adipozyten. Üblicherweise waren die Veränderungen schon mit bloßem Auge als blasse lineare Zone entlang der Längsachse des linken Ventrikels erkennbar, wobei sie häufig über 50% der Hinterwand ausmachten (*Everett et al. 1999*).

Im Unterschied zu anderen Rassen scheint bei der Boxerkardiomyopathie die rechtsventrikuläre Hinterwand als erstes und am schwersten von degenerativen Veränderungen betroffen zu sein, zu einem gewissen Grad sind aber alle Anteile von Vorhöfen und Hauptkammern betroffen (*Harpster 1991*).

Tidholm (2000) vermutet, daß bei der dilatativen Kardiomyopathie des Hundes zwei histologisch unterschiedliche Formen zu finden sind: der „fatty infiltration-degenerative“ Typ und der „attenuated wavy fiber“ Typ, wobei einige Rassen, insbesondere Dobermann Pinscher und Boxer, von beiden Typen betroffen sein können.

Histologische und ultrastrukturelle Untersuchungen ergaben bisher keine weitere Erkenntnis über die verantwortlichen Mechanismen für die verminderte Myokardfunktion bei der DKMP des Hundes (*Sisson et al. 2000*).

3. L-Carnitin

3.1. Die physiologische Bedeutung von L-Carnitin für das Herz

L-Carnitin ist ein wasserlösliches Aminosäurederivat mit niedrigem Molekulargewicht (MG = 156), das in hohen Konzentrationen in Skelett- und Herzmuskulatur von Säugetieren vorkommt. Chemisch handelt es sich um die quarternäre Ammoniumverbindung 3-Hydroxy-4N-Trimethylaminobuttersäure (*Bremer 1983*).

Die Synthese von L-Carnitin erfolgt aus L-Methionin und L-Lysin in mehreren Syntheseschritten, für die Ascorbinsäure, Niacin, Pyridoxin sowie Fe^{2+} als Cofaktoren benötigt werden. Bis zur letzten Vorstufe, dem Butyrobetain, kann die Synthese in der Muskulatur und anderen Geweben stattfinden. Beim Hund erfolgt die anschließende Hydroxylierung zu L-Carnitin fast ausschließlich in der Leber und in unbedeutendem Maße in den Nieren. Die Eigensyntheseleistung wird auf 2,9 bis 28 μmol L-Carnitin/kg Körpergewicht pro Tag geschätzt (*Rebouche und Engel 1983*).

Die Steuerung der Synthese ist (beim Menschen) abhängig von der Nahrungszusammensetzung, dem Lebensalter und dem Hormonstatus (*Böhles 1985*). Zusätzlich erfolgt die Aufnahme von L-Carnitin mit der Nahrung.

Beim Hund hat die Fütterung einer kommerziellen Diät einen geringen Einfluß auf die postprandiale Konzentration des freien Carnitins, so daß physiologische Konzentrationen im Plasma nicht überschritten werden (*Fischer 1993*). Wird aber statt kommerziellem Dosenfutter, welches einen geringen Carnitingehalt aufweist (0,7-5,0% des Gehaltes in Fleisch), zusätzlich oder hauptsächlich carnitinreiches Fleisch verfüttert, kann die Konzentration des freien L-Carnitins im Plasma nach einigen Wochen signifikant ansteigen (*Keene et al. 1991a*).

Das im Plasma frei lösliche L-Carnitin wird zu den Zielorganen Herz- und Skelettmuskel transportiert und über einen aktiven Transportmechanismus in den Myozyten angereichert (*Bremer, 1983*). Beim Menschen handelt es sich bei diesem Transporter um einen Natriumionen-abhängigen organischen Kationen/Carnitin Kotransporter (OCTN2), der in Niere, Skelettmuskel, Herz, Plazenta, Prostata und Schilddrüse in höherer Dichte vorkommt als in anderen Geweben (*Tamai et al. 1998*).

Beim Hund befinden sich 95-98% des Gesamtkörpercarnitins in Myokard und Skelettmuskulatur, wobei die absoluten Konzentrationen in der Skelettmuskulatur höher liegen, als im Myokard. Weniger als 5% des Gesamtpools verteilen sich somit auf die restlichen Gewebe und den Extrazellularraum. Die Konzentration von L-Carnitin im Myokard ist bis zu 100 mal höher als im Plasma bzw. Serum (*Rebouche und Enge, 1983*).

Carnitin liegt im Körper frei und als Carnitinerester vor. Die metabolisch aktive Form ist freies L-Carnitin. Veresterte Formen sind Acylcarnitin, Acetylcarnitin und Palmitoylcarnitin. Als Gesamtcarnitin bezeichnet man die Summe aus freiem Carnitin und Carnitinerestern (*Bremer 1983*).

Die Hauptfunktion des L-Carnitins in der Muskulatur besteht im Transport von freien, langkettigen Fettsäuren in die Mitochondrien. Für diesen Transport muß es zur Esterbildung der freien Fettsäuren mit dem L-Carnitin kommen. Zunächst werden hierzu die Fettsäuren durch Acyl-CoA-Synthetase an der äußeren Mitochondrienmembran oder dem endoplasmatischen Retikulum durch Bindung an freies CoA zu Acyl-CoA aktiviert. Das Einschleusen durch das L-Carnitin-Carryersystem beginnt mit der Übertragung der Fettsäure aus der Acyl-CoA Verbindung auf L-Carnitin mittels Carnitinacyltransferase I (CAT I). Die Carnitintranslokase transportiert dann diese Carnitin-Acyl-Verbindung durch die äußere und innere Mitochondrienmembran, wonach im Inneren des Mitochondriums die Carnitintransferase II (CAT II) die Fettsäure wiederum auf freies CoA überträgt. Das Carnitin steht danach erneut als Carrier zur Verfügung. Die aktivierte langkettige Fettsäure kann im Mitochondrium durch Beta-Oxidation zu Acetyl-Gruppen und diese im Citratzyklus zu Kohlendioxid und Wasser unter Freisetzung von metabolischer Energie (ATP) abgebaut werden (*Bremer 1983*).

Da nur an L-Carnitin gebundene langkettige Fettsäuren in die Mitochondrien gelangen können, ist deren Beta-Oxidation ohne Carnitin nicht möglich. Eine große Bedeutung hat die Funktion des Carnitins im Myokard, das beim Menschen bis zu 70% seiner Energie durch Beta-Oxidation gewinnt (*Regitz et al. 1987*).

Eine weitere Funktion des L-Carnitins besteht in einer protektiven Wirkung gegenüber Acyl-Gruppen und anderen potentiell toxischen Substanzen in den Mitochondrien, die bei vielen metabolischen Störungen in diesen akkumulieren. Diese Substanzen werden durch freies Carnitin gebunden und als Ester aus den Mitochondrien herausgeschleust (*Bremer 1983*).

In verschiedenen Tiermodellen wurde beobachtet, dass Veränderungen im Carnitin-Stoffwechsel zu Störungen des myokardialen Energiehaushaltes führen, die mit einer Einschränkung der systolischen Ventrikelfunktion einhergehen. Zusätzlich findet gleichzeitig eine Akkumulation von langkettigen Fettsäure-Coenzym-A-Estern statt (Regitz et al. 1987).

Die Ausscheidung von Carnitin erfolgt vor allem renal als freies Carnitin und als Acylcarnitin, wobei beim Menschen ca. 95% aus dem Glomerulumfiltrat reabsorbiert werden (Bremer 1983). Beim Hund erfolgt die tubuläre Reabsorption vermutlich in geringerem Maße (Hamlin und Buffington 1989) und die Eliminationsrate über den Harn soll 0,1-0,3 $\mu\text{mol/kg/Tag}$ betragen (Herve und Le Bobinnec 1994). Weniger als 10% werden über die Faeces ausgeschieden (Rebouche und Engel 1983). Während der Laktation erfolgt zusätzlich eine Ausscheidung mit der Milch. Der Gesamtcarnitin-Gehalt der Milch der Hündin wird mit 82 $\mu\text{mol/l}$ angegeben (Gross 1998).

Die Konzentration von L-Carnitin im Plasma und in der Muskulatur scheint bei gesunden Menschen gut zu korrelieren (Reichmann und Van Lindeneiner 1994).

Richtwerte für die physiologischen Konzentrationen der unterschiedlichen Plasma- und Myokardcarnitine des Hundes wurden von Keene et al. (1988) nach Untersuchung sechs gesunder, adulter Beagle aufgestellt. Weitere veröffentlichte Carnitinkonzentrationen ergab die Bestimmung bei sechs Greyhounds (Keene et al. 1991a). Fischer (1993) ermittelte die Konzentration von freiem L-Carnitin im Plasma fünf gesunder erwachsener Beagle im Tagesverlauf. Weitere Referenzbereiche ermittelten Neu et al. (1997) durch Messungen im Plasma 14 adulter Hunde unterschiedlicher Rassen. Die aktuellsten Angaben stammen von Keene und Sanderson (Zitat nach Pion et al. 1998).

Tab. 2: Angaben über Plasmacarnitinkonzentrationen beim Hund in $\mu\text{mol/l}$.

	Keene et al., 1988 (n=6) ¹	Keene et al., 1991a (n=6) ¹	Fischer, 1993 (n=5) ²	Neu et al., 1997 (n=14) *	Keene und Sanderson (n=k.a.)
Gesamtcarnitin	24,9 ($\pm 6,6$)	k.A.	k.A.	22,7 (1,12)	12-38
Freies Carnitin	21,9 ($\pm 7,0$)	26,2 ($\pm 4,5$)	17,6 (11,7-23,5)	19,63 (1,26)	8-36
Carnitinester	3,1 ($\pm 2,3$)	k.A.	k.A.	2,16 (2,46)	0-7

¹ = Angaben als arithmetischer Mittelwert \pm Standardabweichung, ² = arithmetischer Mittelwert und Min.-Max., * = Angaben als geometrischer Mittelwert und Streufaktor, k.A.= Keine Angabe

3.2. L-Carnitin und Herzinsuffizienz

Beim Menschen unterscheidet man zwischen primären, also genetisch bedingten, und sekundären L-Carnitin Mangelzuständen.

Der primäre Carnitinmangel wird als Zustand definiert, der durch einen Membrantransportdefekt von L-Carnitin bedingt wird. Als Ursache hierfür wurde eine Mangelmutation eines für die Expression des OCTN2-Transporters verantwortlichen Gens aufgedeckt (*Seth et al. 1999*). Ein solcher Defekt des Kationen/Carnitin-Kotransporters scheint beim Menschen in einem autosomal rezessivem Erbgang vererbt zu werden (*Treem et al. 1988*). Durch verminderte Anreicherung von Carnitin in der Muskulatur und eine verminderte Aufnahme in die Niere kann es neben niedrigen myokardialen Konzentrationen zu einer erniedrigten Plasmacarnitinkonzentration kommen (*Treem et al. 1988; Tamai et al. 1998*).

Der sekundäre Carnitinmangel kann sich auf bestimmte Gewebe beschränken oder ebenfalls im Blut zu niedrigen Carnitinspiegeln führen. Als Ursache des sekundären L-Carnitinmangels wird ein erhöhter Bedarf an L-Carnitin angesehen, der nicht durch eine Transportstörung bedingt ist. Ein Beispiel sind Defekte der Acyl-CoA Dehydrogenase, die zu einer Ansammlung von toxischen Zwischenprodukten in den Mitochondrien führen (*Tamai et al. 1998*). Weitere mögliche Ursachen können Malabsorption, unzureichende Synthese, abnorme renale Verluste (Tubulopathien), sowie eine verminderte exogene Zufuhr darstellen (*Carrol et al. 1987*).

Der myokardiale Carnitinmangel wird auch als „Carnitininsuffizienz“ bezeichnet. Es gilt als erwiesen, daß ein myokardialer L-Carnitinmangel über einen verminderten myokardialen ATP-Gehalt zur Einschränkung der systolischen Funktion und zu einer Verschlechterung der Herzleistung führt (*Böhles 1985; Neu 1995*).

Andererseits kann eine Verminderung des Carnitingehalts im Myokard sekundär aufgrund verschiedener Herzerkrankungen entstehen. Beim Menschen konnten bei Patienten im NYHA-Herzinsuffizienzstadium III und IV aufgrund dilatativer Kardiomyopathie oder koronarer Herzerkrankung im Vergleich zur herzgesunden Kontrollgruppe im Mittel erniedrigte Myokardkonzentrationen und gleichzeitig erhöhte Plasmakonzentrationen von Carnitin beobachtet werden (*Regitz et al. 1987*). Eine signifikante Erhöhung des Serumcarnitins bei Patienten mit unterschiedlich gearteter Herzinsuffizienz, die mit der Höhe des NYHA-Stadiums korrelierte fand sich in einer weiteren Untersuchung, wobei sich ein initial erhöhter Carnitinspiegel (vor allem des freiem Carnitins) nur bei der dilatativen Kardiomyopathie als prognostisch ungünstiges Zeichen

herausstellte. Die Ursache für die Erhöhung des Serumcarnitins blieb unbekannt, wobei ein Zusammenhang zu Nieren- oder Leberfunktionsstörungen ausgeschlossen werden konnte (*Conte et al. 1987*).

In der Humanmedizin spielt der Quotient von verestertem zu freiem Carnitin im Plasma eine Rolle bei der Diagnose des myokardialen Carnitinmangels. Übersteigt dieser bei normaler Konzentration an freiem Carnitin im Plasma einen Wert von 0,4, so spricht dies für eine Carnitininsuffizienz (*Keene 1992*). Über diagnostische Hinweise eines erhöhten Quotienten aus Acyl-Carnitin zu freiem Carnitin gibt es bisher keine Berichte beim Hund.

Um einen myokardialen L-Carnitinmangel beim Hund sicher zu diagnostizieren, ist eine Myokardbiopsie unerlässlich. Diese kann als transvenöse endomyokardiale Biopsie durchgeführt werden (*Keene et al. 1990*). Zur Diagnosesicherung ist die Messung von freiem und verestertem Carnitin im Myokard essentiell. Hierbei gelten Konzentrationen von freiem Carnitin unter 3,5 nmol/mg nichtkollagenem Protein als Hinweis für einen myokardialen Mangel und ein Quotient von verestertem zu freiem Carnitin von über 0,4 als Diagnostikum für eine Carnitininsuffizienz (*Keene 2000*).

Keene et al. (1988) fanden bei sieben von 20 untersuchten Hunden mit klinisch und radiologisch apparenter dilatativer Kardiomyopathie einen myokardialen L-Carnitinmangel. Drei dieser Hunde zeigten erniedrigte und vier physiologische oder erhöhte Plasma-Carnitinkonzentrationen. Sie schätzten daraufhin die Häufigkeit eines Carnitinmangels im Myokard auf 17-60% der Hunde mit dilatativer Kardiomyopathie. Bei 13 von 18 Dobermännern mit klinisch manifester dilatativer Kardiomyopathie wurde ebenfalls eine Carnitininsuffizienz gefunden. Nur eines der Tiere hatte eine verminderte Carnitinkonzentration im Plasma (*Keene et al. 1989*). Beim Dobermann mit DKMP schätzten die Autoren die Inzidenz eines myokardialen Carnitinmangels auf 44-87%.

Desweiteren wurde ein myokardialer L-Carnitinmangel bei vier Tieren einer Boxerfamilie (Elterntiere und zwei männliche Wurfgeschwister) nachgewiesen, die an schweren bzw. moderaten Formen der dilatativen Kardiomyopathie litten. Eines dieser Tiere hatte eine erniedrigte, eines eine erhöhte und zwei eine im Referenzbereich liegende bzw. grenzwertig erhöhte L-Carnitinkonzentration im Plasma. Dieses galt sowohl für das freie, als auch für das veresterte Carnitin (*Keene et al. 1991 b*). *Kittleson et al. (1997)* berichten über verminderte myokardiale Carnitinkonzentrationen bei vier Amerikanischen Cocker Spaniels.

Da bei den Hunden mit nachgewiesenem myokardialem L-Carnitinmangel in den verschiedenen Studien sowohl erniedrigte, normale und erhöhte Konzentrationen an freiem, verestertem und Gesamtcarnitin gefunden wurden, ist deutlich ersichtlich, daß die Blutplasmakonzentration keine Rückschlüsse auf die Carnitinkonzentration im Myokard zuläßt. Lediglich ein deutlich erniedrigter Carnitinspiegel im Blut scheint ein relativ sicherer Hinweis für einen myokardialen Mangel zu sein. Hier gilt eine Plasma Konzentration von freiem Carnitin unter 8,0 µmol/l als Diagnosekriterium für einen systemischen Mangel (*Keene 2000*).

Eine bessere Korrelation scheint beim Carnitinmangel zwischen der L-Carnitinkonzentration des Skelettmuskels und der des Myokards zu bestehen (*Keene, persönliche Mitteilung*).

Die Ätiologie eines myokardialen L-Carnitinmangels beim Hund ist ungeklärt. Es wird eine Störung des Carnitintransportes in die Myozyten und/oder ein erhöhter zellulärer Efflux aus diesen heraus als Pathomechanismus vermutet (*Keene et al. 1991 b*). Pathogenetisch scheint ein vererbter Defekt, der zu myokardialem L-Carnitinmangel führt, von Bedeutung zu sein, da einzelne Familien bestimmter Rassen betroffen sind (*Keene 1992*).

In einer neueren Studie an 53 herzinsuffizienten Hunden mit verschiedenen Grunderkrankungen und 14 gesunden Kontrolltieren konnte eine Korrelation zwischen erhöhten Plasmacarnitinkonzentrationen und dem Schweregrad der Herzinsuffizienz gemäß der NYHA-Stadien gefunden werden. Es zeigte sich eine leicht verminderte Gesamtcarnitinkonzentration bei Tieren im NYHA-Stadium I und ein stufenförmiger Anstieg der Konzentration bis zum NYHA-Stadium IV. Unterschiede der Veränderung der Carnitinkonzentration im Plasma in Bezug auf die zugrunde liegenden Herzerkrankungen wurden nicht festgestellt. Die Autoren sehen daher Entgleisungen des myokardialen Carnitinstoffwechsels und daraus resultierende Erhöhungen des Carnitinspiegels im Plasma als unspezifischen Prozeß an, dessen Ausmaß im wesentlichen vom Schweregrad der Herzinsuffizienz bestimmt wird. Die Carnitin-Plasmakonzentration kann also lediglich zur klinischen und prognostischen Beurteilung der Herzinsuffizienz herangezogen werden. Der Quotient aus Acyl-Carnitin und freiem Carnitin wies weder zur Kontrollgruppe noch zwischen den einzelnen Insuffizienzstadien signifikante Unterschiede auf. Allerdings konnte eine schwach signifikante Erhöhung des Quotienten für die Patientengruppe mit dilatativer Kardiomyopathie im Vergleich zur Kontrollgruppe beobachtet werden. (*Neu et al. 1997*).

Von 11 untersuchten Amerikanischen Cocker Spaniels mit dilatativer Kardiomyopathie hatte ein Hund eine grenzwertig erniedrigte, alle anderen eine normale bis leicht erhöhte Plasmacarnitinkonzentration (*Kittleson et al. 1997*).

3.3. Therapeutische Bedeutung von L-Carnitin

Kommerziell zu beziehendes L-Carnitin (erhältlich in Tablettenform, als Pulver, Sirup oder flüssig) wird von Hunden nach oraler Gabe schnell und vollständig resorbiert. Die Plasmaspiegel bleiben bis zu acht Stunden lang erhöht, und durch orale Verabreichung von L-Carnitin in Dosen zwischen 50–100 mg/kg KGW 3x täglich kann die Plasmakonzentration beim Hund auf das 10–20fache der Ausgangswerte angehoben werden. Nach 1 bis 3 Monaten kommt es in den meisten Fällen zu einer Anhebung des myokardialen Carnitinspiegels (*Keene 1992*).

Durch eine orale Substitution von 3x täglich einem Gramm L-Carnitin pro Tier konnte bei sechs Amerikanischen Cocker Spaniels eine Anhebung des Plasmacarnitinspiegels im Durchschnitt um das Zwölfwache innerhalb von vier Monaten beobachtet werden (*Kittleson et al. 1997*).

Einen therapeutischen Effekt einer L-Carnitin Substitution beim Hund konnten *Keene et al. (1991 b)* nachweisen. Durch hochdosierte L-Carnitin Gaben (220 mg/kg KGW/d drei Wochen lang i.v., dann per os) gelang es bei zwei männlichen Boxern desselben Wurfs, innerhalb von sechs Monaten ohne Einsatz weiterer Therapeutika eine klinische und echokardiographische Normalisierung, bzw. deutliche Verbesserung der dilatativen Kardiomyopathie zu erzielen. Bei einem der Tiere konnte dadurch eine Konversion vom Vorhofflimmern zum Sinusrhythmus erreicht werden.

Die orale Substitution von L-Carnitin in einer Dosis von 150 mg/kg KGW/d bei Dobermännern mit dilatativer Kardiomyopathie neben der konventionellen Therapie erbrachte eine signifikant längere Überlebenszeit bei den Tieren mit gleichzeitig vorhandenem myokardialen Carnitinmangel gegenüber Dobermännern ohne myokardialen Carnitinmangel (*Keene et al. 1989*). Allerdings werden auch Fälle von Hunden beschrieben, bei denen nach Substitution ein hoher L-Carnitin Plasmaspiegel, weiterhin ein myokardialer L-Carnitinmangel beobachtet wurde, was auf das Vorkommen eines Membrantransport-Defektes hindeutet (*Keene 1991*).

Von einem Therapieerfolg durch zusätzliche orale L-Carnitinsubstitution in einer Dosis von 50 mg/kg KGW 3x täglich bei einer Labradorhündin mit dilatativer Kardiomyopathie, die nach vorheriger zweimonatiger medikamenteller Standardtherapie keine klinische Besserung zeigte, berichten *Mc Entee et al. (1995)*.

Keene (1992, 2000) ist der Meinung, daß eine Carnitinsubstitution zusätzlich zur Pharmakotherapie eine sinnvolle Ergänzung in der Therapie der DKMP des Hundes darstellt, auch wenn es keinen Beweis für einen palliativen Effekt bei Tieren ohne Carnitininuffizienz gibt. Aufgrund der hohen therapeutischen Sicherheit stehen diesem lediglich die hohen Kosten der Substanz entgegen. Eine versuchsweise durchgeführte Therapie sollte über drei bis sechs Monate dauern und der Erfolg durch wiederholte echokardiographische und klinische Untersuchung überprüft werden. Für große Hunde (25-40 kg) empfiehlt er eine Dosis von 2 Gramm 2-3x täglich.

4. Taurin

4.1. Metabolismus und Verteilung im Körper

Taurin ($\text{SO}_3\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-H}_2\text{N}$) ist eine schwefelhaltige β -Aminosäure, die im Körper aller Tierarten, jedoch nicht oder nur in Spuren in pflanzlichen Organismen vorkommt (*Jacobsen und Smith 1968*). Es liegt im Körper in freier Form vor, ohne Bestandteil von Proteinen zu sein, wobei sich die höchsten Konzentrationen in Herz, Netzhaut, Zentralnervensystem und Skelettmuskulatur befinden. Auch in Thrombozyten und Leukozyten ist Taurin angereichert, wohingegen die Konzentrationen in Erythrozyten und im Plasma gering sind (*Jacobsen und Smith 1986; Pion et al. 1991*).

Die Taurinkonzentration im Herzen liegt 100-bis 250fach über der Plasmakonzentration und wird durch einen aktiven, natrium-und chloridabhängigen Transportmechanismus aufrechterhalten (*Pion et al. 1991*). Beim Hund macht Taurin ca. 40% des Pools an freien Aminosäuren im Myokard aus (*Kramer et al. 1995*).

Die körpereigene Biosynthese kann ausgehend von den Aminosäuren Methionin oder Zystein in der Leber erfolgen. Fleisch-und Allesfresser nehmen einen Großteil des benötigten Taurins direkt mit der Nahrung auf, wohingegen Pflanzenfresser ihren Bedarf fast vollständig durch Eigensynthese decken müssen (*Huxtable 1978*).

Die Ausscheidung von Taurin erfolgt bei allen Säugetieren sowohl über die Galle in Form von Gallensäuren, als auch in unveränderter Form über die Niere (*Huxtable 1992*). Der Mensch scheidet 95% des Taurins renal aus, wobei 25% hiervon vorher zu Sulfat (SO_4) abgebaut werden (*Sturmann et al. 1975*).

Für die Katze stellt Taurin eine essentielle Aminosäure dar, was zum einen durch einen niedrigen Gehalt des Enzyms Cysteinsulfonsäure-Decarboxylase (katalysiert den vorletzten Schritt der Synthese) bedingt wird, wodurch die Taurinsynthese limitiert ist. Bei ungenügender Aufnahme von

Taurin mit der Nahrung, kann die Synthese also nicht gesteigert werden (*Knopf et al. 1978*). Zusätzlich wird Taurin in stärkerem Umfang zur Konjugation von Gallensäuren benötigt als bei den meisten anderen Tierarten, da die Katze nicht die Fähigkeit besitzt diese mit Glycin zu konjugieren (*Morris et al. 1990*).

Hunde können Gallensäuren sowohl mit Taurin als auch mit Glycin konjugieren. Außerdem besitzt der Hund einen effizienteren enterohepatischen Kreislauf als die Katze, so daß die Synthese geringer Mengen Taurins ausreicht, um fäkale Verluste auszugleichen (*Bunch 1990*). Hypothetische Gründe für einen Taurinmangel beim Hund können eine verminderte Fähigkeit der Absorption von Taurin (z.B. gastrointestinaler „bacterial overgrowth“ und Membran Transport-Defekte), gestörter enterohepatischer Kreislauf der taurin-konjugierten Gallensäuren, Unfähigkeit Taurin durch Glycin bei der Konjugation der Gallensäuren zu ersetzen und erhöhte renale Exkretion von Taurin (*Kramer et al. 1995*).

Eine Übersicht veröffentlichter Angaben der Referenzbereiche für die physiologische PTK des Hundes gibt Tabelle 3. *Kittleson et al. (1997)* sahen einen Bereich von 50-180 nmol/ml als normal an, dagegen liegen die Konzentrationen neuerer Veröffentlichungen zwischen 41 und 100 nmol/ml (*Pion et al. 1998; Sanderson et al. 2001*).

Tab. 3: Referenzbereiche für Plasmataurinkonzentrationen von Hunden in nmol/ml.

Taurin im Plasma	Kramer und Fox, 1989 (n=9)	Kramer et al., 1995 (n=24) ¹	Kramer et al., 1995 (n=23) ²	Pion et al., 1998 (n=k.a.)	Sanderson et al., 2001 (n=18)
Norm	73 (± 18,7)*	48-80	61-121	45-100	41-97
Median	k.A.	63	88	k.A.	k.A.
Min.-Max.	k.A.	44-224	52-180	k.A.	k.A.

*: arithmetischer Mittelwert ± Standardabweichung

¹: Na-Citrat als Gerinnungshemmer

²: Lithiumheparin als Gerinnungshemmer

k.A.: Keine Angabe

4.2. Taurin und Herzinsuffizienz

Die einzelnen Funktionen des Taurins im Myokard sind nicht vollständig geklärt. Fest steht jedoch, daß seine Hauptfunktion in der Beeinflussung der Kalziumhomöostase der Herzmuskelzelle liegt. Eine positiv inotrope Wirkung entsteht durch die Erhöhung des Einstroms und eine Vergrößerung

des intrazellulären Kalziumpools (*Huxtable 1987*). Weitere Funktionen bestehen in einem protektiven Effekt durch Osmoregulation und einer Inaktivierung von Radikalen (*Huxtable 1992*).

Bei der Katze gibt es nachweislich Formen der dilatativen Kardiomyopathie, die mit einem Taurinmangel und damit verbundenen erniedrigten Plasmataurinwerten einhergehen. Die Substitution von Taurin führt in den meisten dieser Fälle zu einer Verbesserung der Herzfunktion (*Pion et al. 1987; Kattinger 1997*). Allerdings ist festgestellt worden, daß ein Taurinmangel allein nicht in jedem Fall zu einer dilatativen Kardiomyopathie führt (*Skrodzki und Trautvetter 1991; Pion et al. 1991*). Es wird angenommen, daß diese Form der DKMP durch einen Taurinmangel und weitere, noch nicht identifizierte Faktoren hervorgerufen wird (*Pion et al. 1991*).

Die Hauptursache für einen Taurinmangel stellt bei der Katze eine ungenügende Aufnahme von Taurin mit der Nahrung dar (*Hayes und Trautwein 1989*). Durch eine Erhöhung des Tauringehaltes in kommerzieller Katzennahrung konnte daher ein Rückgang der Vorkommenshäufigkeit der dilatativen Kardiomyopathie bei Katzen beobachtet werden (*Kattinger 1997*). Als weitere mögliche Ursache für ein Taurindefizit wird ein mikrobieller Abbau von Taurin durch Darmbakterien diskutiert (*Kearns und Sunvold 1996*).

Die Möglichkeit, daß ein Taurinmangel auch bei anderen Säugetierspezies mit einer dilatativen Kardiomyopathie im Zusammenhang stehen könnte, fand durch eine Studie über niedrige Plasmataurinkonzentrationen bei Füchsen mit DKMP Beachtung (*Moise et al. 1991*).

Kramer und Fox (1989) hingegen fanden bei Untersuchungen des Plasmataurinpiegels von herzinsuffizienten Hunden im Vergleich zu herzgesunden eine signifikante Erhöhung der Taurinkonzentration im Plasma. Die höchsten Werte lagen bei Tieren mit erworbener AV-Klappeninsuffizienz vor, und Hunde mit dilatativer Kardiomyopathie wiesen im Mittel leicht höhere Konzentrationen als die gesunden Hunde auf. In einer anderen Studie erbrachte der Vergleich der Plasmataurinkonzentration von gesunden Hunden (n= 47) und Hunden mit DKMP (n= 76) keine signifikanten Unterschiede. Allerdings litten 12 von 13 Hunden, die eine PTK unter 25 nmol/ml aufwiesen, an einer dilatativen Kardiomyopathie. Auffällig war, daß vier von sechs erkrankten Hunden der Rasse Golden Retriever und drei von drei Cocker Spaniel eine verminderte PTK aufwiesen (*Kramer et al. 1995*). *Freeman et al. (2000)* stuften 15 von 30 untersuchten Hunden unterschiedlicher Rassen mit dilatativer Kardiomyopathie als taurindefizient anhand erniedrigter Taurinkonzentration in Plasma (<30 nmol/ml) und Vollblut (<200 nmol/ml) ein. Die Analyse des

Tauringehaltes in der Nahrung dieser Tiere erbrachte keinen Hinweis auf einen nutritiv bedingten Taurinmangel, und orale Supplementierung hatte unterschiedliche Auswirkungen. Die Bedeutung von Taurin für die DKMP des Hundes und seine Beziehung zum Gehalt in der Diät bleibt weiter unklar.

4.3. Therapeutische Bedeutung von Taurin

Bei fünf amerikanischen Cocker Spaniels mit dilatativer Kardiomyopathie wurde ein Taurinmangel und bei zwei dieser Tiere ein zusätzlicher Carnitinmangel anhand erniedrigter Plasmakonzentrationen diagnostiziert. Bei einem Hund konnte durch Taurin-Substitution (500 mg 2x tgl.) eine Erhöhung der Plasmataurinkonzentration, aber keine echokardiographisch meßbare Besserung der Herzfunktion erzielt werden. Der Hund mit zusätzlich erniedrigtem Plasmacarnitinspiegel zeigte nach zweimonatiger oraler Zufuhr beider Substanzen eine Verbesserung der Verkürzungsfraction (*Kittleson et al. 1991*). Bei weiteren elf amerikanischen Cocker Spaniel mit dilatativer Kardiomyopathie und einer PTK unter 50 nmol/ml konnten durch die Substitution von Taurin (3x tgl. 500 mg) und L-Carnitin (3x tgl. 1g) über vier Monate eine Verbesserung der myokardialen Funktion erreicht werden. Obwohl für die Verkürzungsfraction und die linksventrikulären Diameter keine „Normalwerte“ erreicht werden konnten, blieben alle Tiere, auch nach Absetzen der zunächst zusätzlich verabreichten kardiovaskulären Therapeutika, klinisch unauffällig (*Kittleson et al. 1997*).

Bei sechs von sieben Hunden unterschiedlicher Rassen mit Urolithiasis und DKMP wurden niedrige Plasmataurinkonzentrationen (< 41 nmol/ml) ermittelt. Durch konventionelle Therapie sowie L-Carnitin- und Taurinsubstitution, bei einigen Tieren auch ohne konventionelle Therapie, konnte bei allen Hunden eine Verbesserung der myokardialen Funktion erreicht werden. Die Überlebenszeit dieser sieben war im Vergleich zu einer Kontrollgruppe von sieben Hunden mit DKMP unter konventioneller Therapie mit 38,7 zu 9 Monaten deutlich länger (*Pion et al. 1998*).

Pion et al. (1998) raten aufgrund weiterer klinischer Erfahrungen dazu, auch bei Hunden aus nicht für einen Taurinmangel bekannten Rassen eine PTK-Bestimmung durchzuführen, oder diese für mindestens vier Monate mit Taurin zu substituieren, um anhand einer Verbesserung der myokardialen Funktion einen Taurinmangel nachzuweisen.

5. Hypothyreose

5.1. Die physiologische Bedeutung von Schilddrüsenhormonen für das Herz

Schilddrüsenhormone haben durch verschiedene, nicht vollständig geklärte Mechanismen Einfluß auf die Kontraktilität des Myokards: Am myokardialen Sarkolemm kontrollieren sie die Natrium-Kalium-ATPase Aktivität und am sarkoplasmatischen Retikulum die Ca-ATPase Aktivität (*Williams und Braunwald 1988*). Außerdem sollen sie Einfluß auf die Synthese und Isoenzymzusammensetzung von Myosin haben. Indirekt unterstützen sie die kardiale Leistung durch Kontrolle der Anzahl und Affinität der adrenergen Rezeptoren (*Williams und Braunwald 1988*).

Klinisch erkennbare Effekte der Schilddrüsenhormone beinhalten einen direkten positiv inotropen Effekt (erhöhte Kontraktilität), eine Stimulation myokardialer Hypertrophie (Zunahme von Ventrikelgröße und -masse), sowie eine erhöhte Ansprechbarkeit auf adrenerge Stimulation (erhöhte Herzfrequenz) (*Kienle et al. 1994*).

5.2. Hypothyreose des Hundes

Die Hypothyreose ist die am häufigsten diagnostizierte Endokrinopathie des Hundes, von der meist mittelalte bis alte und mittelgroße bis große Hunde betroffen sind. Eine Hypothyreose verursacht polysystemische Störungen mit Symptomen, die durch verminderten basalen Metabolismus und Zellstoffwechsel hervorgerufen werden. Die zwei Hauptursachen der Hypothyreose beim Hund sind immunvermittelte Thyreoiditis und idiopathische Atrophie der Schilddrüse (*Atkins 1991*).

Zur Diagnosesicherung wurde in der Vergangenheit neben der Bestimmung der T₄-Konzentration im Serum sowohl der TSH-Stimulationstest als auch der TRH-Test durchgeführt. Der TRH-Test hat sich als nicht brauchbar für die Differenzierung von hypothyreoten und kranken euthyreoten („euthyroid-sick“) Hunden erwiesen und wird daher nicht mehr empfohlen (*Frank 1996*). Der TSH-Test ist nicht für den Hund zugelassen und zusätzlich kostenintensiv (*Dixon und Mooney 1999*). Heutzutage wird eine einmalige Bestimmung der TSH- und der T₄-Konzentration im Serum als ausreichend für die Diagnostik angesehen (*Dixon et al. 1996*).

Da allerdings verschiedene nichtthyreoidale Erkrankungen und unterschiedliche Medikamente die Konzentration der zirkulierenden Thyreoidhormone bei euthyreoten Hunden beeinflussen können, sollte zur Beurteilung der Schilddrüsenfunktion die Krankengeschichte, klinische Befunde, der Allgemeinzustand des Patienten, die Hautbeschaffenheit, verabreichte Medikamente und begleitende Störungen evaluiert werden (*Calvert et al. 1998*).

5.3. Auswirkungen einer Hypothyreose auf das Herz

Obwohl zahlreiche invasive und nichtinvasive Studien einen Zusammenhang zwischen dem Mangel an Schilddrüsenhormonen und einer reversiblen Abnahme der myokardialen Kontraktilität gezeigt haben, bleibt offen, ob eine Hypothyreose allein beim Hund eine dilatative Kardiomyopathie mit Stauungsinsuffizienz verursachen kann (*Kienle et al. 1994*).

Miller et al. (1984) wiesen durch experimentell verursachte Hypothyreose an Beagles Veränderungen echokardiographischer Parameter nach. 1994 berichtete *Panciera* über einen signifikanten Anstieg der Verkürzungsfraktion und eine Verkleinerung des LV-Diameters in der Systole nach ca. zweimonatiger Levothyroxin Substitution bei elf hypothyreoten Hunden. Die wiederholte echokardiographische Untersuchung von zehn hypothyreoten Hunden mit verminderter Verkürzungsfraktion in der Klinik und Poliklinik für kleine Haustiere der FU Berlin ergab bei neun der Hunde nach vier-bis sechsmonatiger Levothyroxin Substitution eine Normalisierung derselben (*Janßen-Sinn 1996*).

Durch Verabreichung von Levothyroxin an euthyreote, herzgesunde Beagles in therapeutischer Dosis über acht Wochen konnten hingegen weder echokardiographisch meßbare Veränderungen der linksventrikulären Funktion noch Veränderungen im EKG beobachtet werden (*Panciera et al. 1992*).

EKG-Veränderungen treten beim Hund erst in fortgeschrittenen Fällen von Hypothyreose auf. Beschrieben wurden Sinusbradykardie, Niedervoltage der QRS-Komplexe sowie Inversion der T-Wellen. Seltener treten Vorhofflimmern und andere Arrhythmien auf (*Kienle et al. 1994*). Unter Thyroxinsubstitution hypothyreoter Hunde beobachtete *Panciera (1994)* nach acht Wochen einen signifikanten Anstieg der P-Wellen- und R-Zacken- Amplituden im EKG.

Bisher konnte beim Hund keine Beziehung zwischen sichtbarer Stauungsinsuffizienz und Hypothyreose aufgezeigt werden (*Calvert et al. 1982; Calvert et al. 1998*). *Boon (1998 b)* ist der Meinung, daß Symptome einer Herzinsuffizienz durch eine Hypothyreose nur entstehen, wenn vorher bereits eine Schädigung des Myokards besteht.