

**Aus der Klinik für Pferde
des Fachbereichs Veterinärmedizin
der Freien Universität Berlin**

**Auswirkungen von PPID auf die kardiale Funktion
anhand von Gewebedoppler, Speckle Tracking, EKG
und Blutdruckmessung**

**Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Grades eines
Doktors der Veterinärmedizin
an der
Freien Universität Berlin**

**vorgelegt von
Judith Fisch
Tierärztin aus Bremen**

**Berlin 2020
Journal-Nr.: 4175**

**Aus der Klinik für Pferde
des Fachbereichs Veterinärmedizin
der Freien Universität Berlin**

**Auswirkungen von PPID auf die kardiale Funktion anhand von Gewebedoppler,
Speckle Tracking, EKG und Blutdruckmessung**

**Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Grades eines
Doktors der Veterinärmedizin
an der
Freien Universität Berlin**

**vorgelegt von
Judith Fisch
Tierärztin
aus Bremen**

**Berlin 2020
Journal-Nr.: 4175**

Gedruckt mit Genehmigung des Fachbereichs Veterinärmedizin
der Freien Universität Berlin

Dekan: Univ.-Prof. Dr. Jürgen Zentek
Erster Gutachter: Univ.-Prof. Dr. Heidrun Gehlen
Zweiter Gutachter: PD Dr. Friederike Stumpff
Dritter Gutachter: Prof. Dr. Leo Brunnberg

Deskriptoren (nach CAB-Thesaurus):

horses; diagnostic techniques; ultrasonography; ultrasonic diagnosis; ultrasonics;
blood pressure; heart rate; heart diseases; cardiac output

Tag der Promotion: 28.10.2020

Bibliografische Information der *Deutschen Nationalbibliothek*

Die Deutsche Nationalbibliothek verzeichnet diese Publikation in der Deutschen Nationalbibliografie; detaillierte bibliografische Daten sind im Internet über <<https://dnb.de>> abrufbar.

ISBN: 978-3-96729-086-8

Zugl.: Berlin, Freie Univ., Diss., 2020

Dissertation, Freie Universität Berlin

D188

Dieses Werk ist urheberrechtlich geschützt.

Alle Rechte, auch die der Übersetzung, des Nachdruckes und der Vervielfältigung des Buches, oder Teilen daraus, vorbehalten. Kein Teil des Werkes darf ohne schriftliche Genehmigung des Verlages in irgendeiner Form reproduziert oder unter Verwendung elektronischer Systeme verarbeitet, vervielfältigt oder verbreitet werden.

Die Wiedergabe von Gebrauchsnamen, Warenbezeichnungen, usw. in diesem Werk berechtigt auch ohne besondere Kennzeichnung nicht zu der Annahme, dass solche Namen im Sinne der Warenzeichen- und Markenschutz-Gesetzgebung als frei zu betrachten wären und daher von jedermann benutzt werden dürfen.

This document is protected by copyright law.

No part of this document may be reproduced in any form by any means without prior written authorization of the publisher.

alle Rechte vorbehalten | all rights reserved

© Mensch und Buch Verlag 2021

Choriner Str. 85 - 10119 Berlin

verlag@menschundbuch.de – www.menschundbuch.de

Inhalt

Abbildungsverzeichnis	I
Tabellenverzeichnis	III
Abkürzungsverzeichnis	VI
1. Einleitung	1
2. Literatur	3
2.1 Pituitary Pars Intermedia Dysfunction	3
2.1.1 Humanes Cushing Syndrom	5
2.2 Grundlagen der Echokardiographie	7
2.3 Gewebedoppleruntersuchungen	8
2.3.1 Gewebedoppleruntersuchung in der Humanmedizin	10
2.3.2 Gewebedoppleruntersuchung in der Kleintiermedizin	11
2.3.3 Gewebedoppleruntersuchung in der Pferdemedizin	12
2.4 Strain- und Strain Rate-Messungen	14
2.4.1 Strain und Strain Rate-Messungen in der Humanmedizin	16
2.4.2 Strain und Strain Rate-Messungen in der Tiermedizin	17
2.5 Elektrokardiographie und Herzfrequenzvariabilität	19
2.6 Blutdruckuntersuchung	24
3. Material und Methode	27
3.1 Probandengut	27
3.2 Untersuchungen	29
3.2.1 Klinische Untersuchung	29
3.2.2 Echokardiographische Untersuchung	29
3.2.3 Elektrokardiographie	32
3.2.4 Blutdruckmessung	33
3.2.5 Offline-Analyse der Untersuchungsdaten	34
3.2.6 Nachkontrolle	41
3.2.7 Statistische Auswertung	41
4. Ergebnisse	43

Inhalt

4.1 Studienpopulation	43
.....	46
4.2 Allgemeine und spezielle klinische Untersuchung	46
4.3 Echokardiographie 2D-Untersuchung	47
4.4 Gewebedopplerechokardiographische Ergebnisse	47
4.4.1 Prüfung auf eine Normalverteilung	48
4.4.2 Referenzwertvergleich	49
4.4.3 Einfluss durch das Signalement.....	52
4.4.4 Einfluss der Festsetzung der Diagnose	53
4.4.5 Einfluss der Therapie.....	53
4.4.6 Einfluss der phänotypischen Ausprägung von PPID	54
4.4.7 Vergleich des Datensatzes der Erstuntersuchung mit dem der Kontrolluntersuchung	54
4.4.8 Ergebnisse der Korrelationsanalyse	55
4.5 Ergebnisse der Strain und Strain Rate Imaging Datenerhebung	56
4.5.1 Referenzwertvergleich	58
4.5.2 Einfluss des Signalements.....	59
4.5.3 Einfluss der Festsetzung der Diagnose	60
4.5.4 Einfluss der Therapie.....	60
4.5.5 Einfluss der phänotypischen Ausprägung von PPID	60
4.5.6 Vergleich des Datensatzes der Erstuntersuchung mit dem der Kontrolluntersuchung	60
4.6 Ergebnisse der Herzfrequenzvariabilitätsuntersuchung.....	60
4.6.1 Einfluss des Signalements.....	62
4.6.2 Einfluss der Festsetzung der Diagnose	62
4.6.3 Einfluss der Therapie.....	62
4.6.4 Einfluss der phänotypischen Ausprägung von PPID	62
4.6.5 Vergleich des Datensatzes der Erstuntersuchung mit dem der Kontrolluntersuchung	63
4.6.6 Ergebnisse der Korrelationsanalyse	63

4.7 Ergebnisse der Blutdruckmessung.....	64
4.7.1 Ergebnisse der Korrelationsanalyse	67
4.8 Abweichung des Probandenpools in der Nachkontrolle.....	68
5. Diskussion.....	69
5.1 Material und Methodik.....	69
5.1.1 Probanden.....	70
5.1.2 Echokardiographie.....	71
5.1.3 Gewebedopplerechokardiographie	72
5.1.4 Strain und Strain Rate	75
5.1.5 Herzfrequenzvariabilitätsanalyse	77
5.1.6 Blutdruckmessung.....	79
5.2 Nachkontrolle	80
5.3 Fazit und Ausblick.....	81
6. Zusammenfassung.....	83
7. Summary.....	85
8. Literaturverzeichnis	87
9. Anhang.....	101
9.1 Studienprotokoll	101
9.2 Vergleichswerte	109
9.3 Auswertung der Echokardiographie 2D-Untersuchung.....	110
9.4 Auswertung der Gewebedopplerdaten	111
9.4.1 Die Wandbewegungsgeschwindigkeiten in Abhängigkeit von Signalelementfaktoren, Diagnosezeitpunkt oder Therapiestatus	113
9.5 Auswertung der Strain und Strain Rate Analyse.....	120
9.5.1 Deformation in Abhängigkeit von Signalelementfaktoren, Diagnosezeitpunkt oder Therapiestatus	122
9.5.2 Radiale Deformation des Herzens	125
9.6 Auswertung der Herzfrequenzvariabilitätsanalysedaten	126
9.6.1 Herzfrequenzvariabilität in Abhängigkeit von Signalelementfaktoren, dem Diagnosezeitpunkt, dem Therapiestatus oder dem PPID-Scoring	126

Inhalt

9.7 Auswertung der Blutdruckdaten	129
9.8 Ergebnisse des Fisher´s Exact Test.....	129
9.9 Regressionsberechnung	130
9.10 Bland-Altman-Methodenvergleich	131
Danksagung	132
Selbstständigkeitserklärung.....	133

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1 RKDKA: Ausschnitt aus PW-GD-Messung; die ROI ist auf der linksventrikulären freien Wand positioniert; LVW = linksventrikuläre (freie) Wand, Septum =interventrikuläres Septum.....	31
Abbildung 2 EKG-Aufnahme.....	33
Abbildung 3 Blutdruck-Analyse mit einem HDO-Blutdruckmessgerät	34
Abbildung 4 Ausschnitt einer farbkodierten GDE mit ROI auf der linksventrikulären freien Wand	35
Abbildung 5 Bearbeiteter Ausschnitt einer Geschwindigkeitskurve der linksventrikulären freien Wand mittels PW-GDE	36
Abbildung 6 Bearbeiteter Ausschnitt aus der Speckle Tracking Analyse; der zirkuläre ROI liegt auf dem gesamten zu sehenden Myokard	37
Abbildung 7 Radiale Strain-Kurve; systolische relative Verformung der einzelnen Segmente (anterioeptale = AntSept, anteriore = Ant, laterale = Lat, posteriore = Post, inferiore = Inf, septale = Sept)	38
Abbildung 8 Radiale Strain Rate-Kurve	38
Abbildung 9 EKG mit markierten R-Zacken in der Televet® 100 Software	39
Abbildung 10 HRV-Analyseausschnitt ermittelt mit der Kubios Software	40
Abbildung 11 HRV-Analyseergebnisse Time-Domain.....	40
Abbildung 12 HRV-Analyseergebnisse Frequency-Domain	41
Abbildung 13 Studienpatient mit diagnostiziertem PPID	46
Abbildung 14 Vergleich der Myokardgeschwindigkeitsdaten der LFW der herzgesunden Probanden mit externen Vergleichswerten erhoben mittels PW-GDE.....	52
Abbildung 15 Vergleich der frühdiastolischen Myokardgeschwindigkeit der LFW im Zusammenhang mit dem Alter.....	53
Abbildung 16 Vergleich der systolischen und frühdiastolischen Myokardgeschwindigkeiten der LFW der Erstuntersuchung und Nachkontrolle mittels farbkodierter GDE bei Probanden mit Therapie	54
Abbildung 17 Vergleich der Spitzengeschwindigkeiten von IVS und LFW der in Therapie stehenden Probanden aus der Erstuntersuchung und der Nachkontrolle	55
Abbildung 18 Korrelation des Alters mit LFW_PW_S1.....	55
Abbildung 19 Korrelation von LFW_PW_A1 mit dem PPID-Score	56
Abbildung 20 Vergleich der erhobenen Strain Rate Daten der LFW mit externen Vergleichswerten.....	59
Abbildung 21 Zusammenhang zwischen der phänotypischen Ausprägung von PPID mit der LF (n.u.).....	63

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 22 Korrelation von IVS_TVI_E1 mit dem LF/HF-Verhältnis	64
Abbildung 23 Korrelation der systolischen Spitzengeschwindigkeit des IVS mit dem systolischen Blutdruck	67
Abbildung 24 Korrelation von LFW_PW_E1 und LFW_PW_A1 mit dem diastolischen Blutdruck	68
Abbildung 25 schematische Darstellung der Deformation des Myokards in radialer Richtung während der diastolischen Relaxationsphase und der systolischen Kontraktionsphase (RKDKA)	125

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1 Gruppeneinteilung nach Signalement	28
Tabelle 2 Gruppeneinteilung nach Vorbericht und Adspektion.....	28
Tabelle 3 Grunddaten der Pferde	44
Tabelle 4 Korrelationskoeffizient beim Alter mit LFW_PW_S1	45
Tabelle 5 Mittelwerte und Standardabweichungen der Messwerte im Bereich des interventrikulären Septums mit PW-Gewebedoppler ermittelt	48
Tabelle 6 Mittelwerte und Standardabweichungen der Messwerte im Bereich des interventrikulären Septums mit Farbgewebedoppler ermittelt	48
Tabelle 7 Mittelwerte und Standardabweichungen der Messwerte im Bereich der linksventrikulären freien Wand mit PW-Gewebedoppler erfasst.....	49
Tabelle 8 Mittelwerte und Standardabweichungen der Messwerte im Bereich der linksventrikulären freien Wand mit dem Farbgewebedoppler erfasst	49
Tabelle 9 Vergleich der Daten des interventrikulären Septums mit externen Vergleichswerten	50
Tabelle 10 Vergleich der Daten der linksventrikulären freien Wand mit externen Vergleichswerten.....	51
Tabelle 11 Mittelwerte und Standardabweichungen der segmental radialen systolischen Strain Messungen.....	57
Tabelle 12 Mittelwerte und Standardabweichungen der radialen Strain Rate Messungen	58
Tabelle 13 Mittelwerte und Standardabweichungen Herzfrequenzvariabilitätsanalyse.....	61
Tabelle 14 Mittelwerte und Standardabweichungen der frequenzbezogenen Parameter der Herzfrequenzvariabilitätsanalyse	61
Tabelle 15 Mittelwerte und Standardabweichungen der Blutdruckmessung	65
Tabelle 16 Mittelwerte und Standardabweichungen für die Einteilung nach Geschlecht.....	65
Tabelle 17 Mittelwerte und Standardabweichungen für die Einteilung nach Alter	65
Tabelle 18 Mittelwerte und Standardabweichungen für die Einteilung nach Rasse.....	66
Tabelle 19 Mittelwerte und Standardabweichungen für die Einteilung nach dem Diagnosezeitpunkt.....	66
Tabelle 20 Mittelwerte und Standardabweichungen für die Einteilung nach Status.....	66
Tabelle 21 Mittelwerte und Standardabweichungen der Erstuntersuchung (\bar{x} 1) und Kontrolluntersuchung (\bar{x} 2) für die Probanden in Therapie	66
Tabelle 22 Mittelwerte und Standardabweichungen für die Einteilung nach Therapie ja/nein	66
Tabelle 23 Mittelwerte und Standardabweichungen für die Einteilung nach PPID-Score	67
Tabelle 24 modifizierte Vergleichswerte anhand Iversens	109

Tabellenverzeichnis

Tabelle 25 Vergleich der Fractional Shortening von der Erstuntersuchung und der Nachkontrolle	110
Tabelle 26 Vergleich der Fractional Shortening bei herzkranken und herzgesunden Probanden	110
Tabelle 27 kardiometrische Daten der herzkranken Probanden von der Erstuntersuchung und der Nachkontrolle	110
Tabelle 28 Vergleich der 1.US und 2.US	111
Tabelle 29 Vergleich der Daten der herzgesunden Probanden mit den Vergleichswerten ..	112
Tabelle 30 Vergleich anhand des Alters	113
Tabelle 31 Vergleich anhand der Rasse	114
Tabelle 32 Vergleich anhand des Geschlechts	115
Tabelle 33 Vergleich anhand des Diagnosezeitpunkts.....	116
Tabelle 34 Vergleich anhand des PPID-Scorings	117
Tabelle 35 Vergleich anhand der Therapie ja/nein.....	118
Tabelle 36 Vergleich der 1. und 2. US anhand der in Therapie stehenden Probanden	119
Tabelle 37 Vergleich der 1. US und 2.US	120
Tabelle 38 Vergleich der Daten mit externen Vergleichswerten.....	121
Tabelle 39 Vergleich der Daten der herzgesunden Probanden mit den Vergleichswerten ..	121
Tabelle 40 Vergleich anhand des Alters	122
Tabelle 41 Vergleich anhand der Rasse	122
Tabelle 42 Vergleich anhand des Geschlechts	123
Tabelle 43 Vergleich anhand des Diagnosezeitpunktes.....	123
Tabelle 44 Vergleich anhand der PPID-Scorings.....	123
Tabelle 45 Vergleich anhand des Therapiestatus	124
Tabelle 46 Vergleich der 1.US mit der 2. US bei in Therapie stehenden Probanden	124
Tabelle 47 Vergleich der 1.US mit der 2.US	126
Tabelle 48 Vergleich anhand des Alters	126
Tabelle 49 Vergleich anhand der Rasse	127
Tabelle 50 Vergleich anhand des Diagnosezeitpunktes.....	127
Tabelle 51 Vergleich anhand des PPID-Scorings	128
Tabelle 52 Vergleich der Gruppen von Therapie ja/nein	128
Tabelle 53 Vergleich der 1.US und 2.US	129
Tabelle 54 Vergleich anhand von Referenzwerten	129
Tabelle 55 Vergleich der 1.US und 2.US bei den in Therapie stehenden Probanden	129
Tabelle 56 Zusammenhänge zwischen den Signalementfaktoren	129
Tabelle 57 Korrelation zwischen Blutdruck und Gewebedopplerdaten.....	130
Tabelle 58 Korrelation zwischen der HRV-Parameter und den Gewebedopplerdaten	130

Tabelle 59 Korrelation zwischen PPID-Score und Gewebedoppler-Daten	130
Tabelle 60 Vergleich der Myokardgeschwindigkeiten mittels PW- und farbkodierten GD....	131

Abkürzungsverzeichnis

Definitionen

1/s	1/Sekunde
5-HT _{2B} -Serotoninrezeptor	5(Hydroxytryptamin)-Serotoninrezeptor; Subtyp 2B
ACTH	Adrenocorticotropin oder adrenocorticotropes Hormon
ACVIM	American College of Veterinary Internal Medicine
adrenocorticale	Nebennierenrinde betreffend
ADH	Antidiuretisches Hormon
ANOVA	einfaktorielle Varianzanalyse für mehr als zwei unabhängige Stichproben
Ant	anteriore Segment des Myokards; Strainanalyse
AntSept	anterioseptale Segment des Myokards; Strainanalyse
AR	Autoregressionsanalyse
A-Welle	spätdiastolische Welle
B-Mode	Brightness Mode
c-GD	farbkodierter (colour) Gewebedoppler
CLIP	Corticotropin like intermediate lobe protein
cm	Zentimeter
cm/s	Zentimeter pro Sekunde
COB	chronisch obstruktive Bronchitis
CRH	Corticotropin-releasing-Hormon
CUCV	coccygeal uncorrected values
CW-Doppler	Continuous Wave-Doppler
DAP	diastolischer, arterieller Blutdruck

DCM	dilatative Cardiomyopathie (in diesem Fall die Golden Retriever Muscular Dystrophy)
ECS	Equines Cushing Syndrom
EDTA	ethylene diamine tetraacetic acid
EF	Ejektionsfraktion
EKG	Elektrokardiogramm
et al.	et alii (deutsch = und andere)
EU	Erstuntersuchung
euglykämisch	der Blutglukosewert entspricht dem Nüchternwert (bis zu 100mg/dl)
E-Welle	frühdiaastolische Welle
Farbkodierte GDE	farbkodierte Gewebedopplerechokardiographie
farbkodierter GD	farbkodierter Gewebedoppler
FFT	Fast-Fourier-Transformation
FN-Richtlinien	Richtlinien der deutschen reiterlichen Vereinigung
Fractional Shortening	prozentuale Verkürzungsfraction
FS	Fractional Shortening
Glukoneogenese	Neubildung von Glukose aus Nicht-Kohlenhydrat-Vorstufen
ggr.	geringgradig
HCM	hypertrophe Kardiomyopathie
HDO	High Definition Oscillometrie
HF	high frequency power
hgr.	hochgradig
HRV	heart rate variability; deutsch = Herzfrequenzvariabilität
Hyperadrenokortizismus	Synonym mit Morbus Cushing und Cushing-Syndrom

Abkürzungsverzeichnis

Hypertension	Bluthochdruck
iatrogen	durch einen Arzt verursacht
Inf	inferiore Segment des Myokards; Strainanalyse
IVC	isovolumetrische Kontraktion
IVS	interventrikuläres Septum
IVS_PW_A1	spätdiastolische Spitzengeschwindigkeit des IVS mittels PW-GDE; Erstuntersuchung
IVS_PW_A_NK	spätdiastolische Spitzengeschwindigkeit des IVS mittels PW-GDE; Nachkontrolle
IVS_PW_E1	frühdiastolische Spitzengeschwindigkeit des IVS mittels PW-GDE; Erstuntersuchung
IVS_PW_E_NK	frühdiastolische Spitzengeschwindigkeit des IVS mittels PW-GDE; Nachkontrolle
IVS_PW_S1	systolische Spitzengeschwindigkeit des IVS mittels PW-GDE; Erstuntersuchung
IVS_PW_S_NK	systolische Spitzengeschwindigkeit des IVS mittels PW-GDE; Nachkontrolle
IVS_SS_A1	spätdiastolische Strain des IVS; Erstuntersuchung
IVS_SS_A_NK	spätdiastolische Strain des IVS; Nachkontrolle
IVS_SS_E1	frühdiastolische Strain des IVS; Erstuntersuchung
IVS_SS_E_NK	frühdiastolische Strain des IVS; Nachkontrolle
IVS_SS_S1	systolische Strain des IVS; Erstuntersuchung
IVS_SS_S_NK	systolische Strain des IVS; Nachkontrolle
IVS_SR_A1	spätdiastolische Strain Rate des IVS; Erstuntersuchung
IVS_SR_A_NK	spätdiastolische Strain Rate des IVS; Nachkontrolle
IVS_SR_E1	frühdiastolische Strain Rate des IVS; Erstuntersuchung

IVS_SR_E_NK	frühdiastolische Strain Rate des IVS; Nachkontrolle
IVS_SR_S1	systolische Strain Rate des IVS; Erstuntersuchung
IVS_SR_S_NK	systolische Strain Rate des IVS; Nachkontrolle
IVS_TVI_A1	spätdiastolische Spitzengeschwindigkeit des IVS mittels c-GD; Erstuntersuchung
IVS_TVI_A_NK	spätdiastolische Spitzengeschwindigkeit des IVS mittels c-GD; Nachkontrolle
IVS_TVI_E1	frühdiastolische Spitzengeschwindigkeit des IVS mittels c-GD; Erstuntersuchung
IVS_TVI_E_NK	frühdiastolische Spitzengeschwindigkeit des IVS mittels c-GD; Nachkontrolle
IVS_TVI_S1	systolische Spitzengeschwindigkeit des IVS mittels c-GD; Erstuntersuchung
IVS_TVI_S_NK	systolische Spitzengeschwindigkeit des IVS mittels c-GD; Nachkontrolle
kg	Kilogramm
kHz	Kilohertz
Lat	laterale Segment des Myokards; Strainanalyse
LF	low frequency power
LFW	linksventrikuläre freie Wand
LFW_PW_A1	spätdiastolische Spitzengeschwindigkeit der LFW mittels PW-GDE; Erstuntersuchung
LFW_PW_A_NK	spätdiastolische Spitzengeschwindigkeit der LFW mittels PW-GDE; Nachkontrolle
LFW_PW_E1	frühdiastolische Spitzengeschwindigkeit der LFW mittels PW-GDE; Erstuntersuchung
LFW_PW_E_NK	frühdiastolische Spitzengeschwindigkeit der LFW mittels PW-GDE; Nachkontrolle

Abkürzungsverzeichnis

LFW_PW_S1	systolische Spitzengeschwindigkeit der LFW mittels PW-GDE; Erstuntersuchung
LFW_PW_S_NK	systolische Spitzengeschwindigkeit der LFW mittels PW-GDE; Nachkontrolle
LFW_SS_A1	spätdiastolische Strain der LFW; Erstuntersuchung
LFW_SS_A_NK	spätdiastolische Strain der LFW; Nachkontrolle
LFW_SS_E1	frühdiaastolische Strain der LFW; Erstuntersuchung
LFW_SS_E_NK	frühdiaastolische Strain der LFW; Nachkontrolle
LFW_SS_S1	systolische Strain der LFW; Erstuntersuchung
LFW_SS_S_NK	systolische Strain der LFW; Nachkontrolle
LFW_SR_A1	spätdiastolische Strain Rate der LFW; Erstuntersuchung
LFW_SR_A_NK	spätdiastolische Strain Rater der LFW; Nachkontrolle
LFW_SR_E1	frühdiaastolische Strain Rate der LFW; Erstuntersuchung
LFW_SR_E_NK	frühdiaastolische Strain Rate der LFW; Nachkontrolle
LFW_SR_S1	systolische Strain Rate der LFW; Erstuntersuchung
LFW_SR_S_NK	systolische Strain Rate der LFW; Nachkontrolle
LFW_TVI_A1	spätdiastolische Spitzengeschwindigkeit der LFW mittels c-GD; Erstuntersuchung
LFW_TVI_A_NK	spätdiastolische Spitzengeschwindigkeit der LFW mittels c-GD; Nachkontrolle
LFW_TVI_E1	frühdiaastolische Spitzengeschwindigkeit der LFW mittels c-GD; Erstuntersuchung

LFW_TVI_E_NK	frühdiastolische Spitzengeschwindigkeit der LFW mittels c-GD; Nachkontrolle
LFW_TVI_S1	systolische Spitzengeschwindigkeit der LFW mittels c-GD; Erstuntersuchung
LFW_TVI_S_NK	systolische Spitzengeschwindigkeit der LFW mittels c-GD; Nachkontrolle
Lipolyse	gesteigerte Mobilisation von Fettsäuren
LVEDD	enddiastolisches Diameter der linksventrikulären Hinterwand
LVESD	endsystolisches Diameter der linksventrikulären Hinterwand
m	männlich
mk	männlich kastriert
m/s	Meter pro Sekunde
MAP	mittlerer, arterieller Blutdruck
max	maximaler Ergebniswert
mg/dl	Milligramm pro Deziliter
mgr.	mittelgradig
MHz	Megahertz
min	minimaler Ergebniswert
mmHg	Millimeter Quecksilbersäule
M-Mode	Motion Mode
ms	Millisekunde
ms ²	Quadratmillisekunde
MW	Mittelwert
MWU	Mann-Whitney- U-Test: nichtparametrischer Test bei nicht normalverteilten Daten
n	Anzahl der Probanden

Abkürzungsverzeichnis

n.u.	normalized units
Neoplasie	Neubildung von Gewebe/ Tumor
oCGIT	oral combined glucose insulin test
PD	Polydipsie = deutlich vermehrte Flüssigkeitsaufnahme bei beträchtlicher Erhöhung des Wasserbedarfs (Durst)
PEP-Carboxykinase	Phosphoenolpyruvat-Carboxykinase
PK	Pearsonskoeffizient
POMC	ProOpiomelanokortin
Positronen Emissions Tomografie	bildgebendes Verfahren der Nuklearmedizin (Anreicherung des Radionukleotids in stoffwechselreichen Bereichen/Geweben)
Post	posterior Segment des Myokards; Strainanalyse
PPID	Pituitary Pars Intermedia Dysfunction
Proteolyse	Proteinabbau
PU	Polyurie = deutliche Steigerung der ausgeschiedenen Harnmenge
PW-Doppler	Pulsed Wave-Doppler
PW-GD	pulsed wave Gewebedoppler
PW-GDE	pulsed wave Gewebedopplerechokardiographie
p-Wert	Irrtumswahrscheinlichkeitswert
Q-Analyse	quantitative Analyse
RFW	rechtsventrikuläre freie Wand
RKDKA	rechte kaudale kurze Achse
RKDKA-FS	Verkürzungsfraction (Fractional Shortening) gemessen aus der RKDKA
RKDLA	rechte kaudale lange Achse
RKDLA-Ao	RKDLA mit Aorta

RKDLA-IVS	interventrikuläres Septum gemessen aus der RKDLA
RKDLA-LA	linksventrikuläres Atrium gemessen aus der RKDLA
RKDLA-LFW	linksventrikuläre freie Wand gemessen aus der RKDLA
RKDLA-LVD-max	linksventrikulärer Diameter – maximal gemessen aus der RKDLA
RKDLA-LVD-PP	linksventrikulärer Diameter – Höhe Papillarmuskeln gemessen aus der RKDLA
RKDLA-MV	Mitralklappendiameter gemessen aus der RKDLA
RKDLA-RAD	rechtsatrialer Diameter gemessen aus der RKDLA
RKDLA-RVW	rechtsventrikuläre Wand gemessen aus der RKDLA
RKRLA	rechte kraniale lange Achse
RKRLA-PV	Pulmonalklappe gemessen aus der RKRLA
RKRLA-RA	rechtes Atrium gemessen aus der RKRLA
RKRLA-RV	rechter Ventrikel gemessen aus der RKRLA
RMSSD	Wurzel aus den gemittelten Quadraten der Differenzen aufeinanderfolgender RR-Intervalle
ROI	region of interest
RVW	rechtsventrikuläre freie Wand
s	Standardabweichung
SAP	systolischer, arterieller Blutdruck
SD	Standardabweichung
SDRR	Standardabweichung der Mittelwerte aller RR-Intervalle für 5-Minuten-Segmente
Sept	septale Segment des Myokards; Strainanalyse
sog.	sogenannte

Abkürzungsverzeichnis

SS	systolische relative Verformung
SR	Strain Rate
SR Ant	Strain Rate des anterioren Segments
SR AntSept	Strain Rate des anterioseptalen Segments
SR Inf	Strain Rate des inferioren Segments
SR Lat	Strain Rate des lateralen Segments
SR Post	Strain Rate des posterioren Segments
SR Sept	Strain Rate des septalen Segments
SR_A	spätdiastolische Strain Rate
SR_E	frühdiaastolische Strain Rate
SR_S	systolische Strain Rate
STE	Speckle Tracking Echokardiographie
Strain	englisch: Verformung
Strain Ant	Strain des anterioren Segments
Strain AntSept	Strain des anterioseptalen Segments
Strain Inf	Strain des inferioren Segments
Strain Lat	Strain des lateralen Segments
Strain Post	Strain des posterioren Segments
Strain Sept	Strain des septalen Segments
S-Welle	systolische Welle
TDI	Tissue doppler Imaging
TRH	Thyreotropin Releasing Hormon
TT	gepaarter t-Test bei normalverteilten Daten
TVI	Tissue velocity Imaging
VLF	very low frequency power
w	weiblich

\bar{x}	Mittelwert
α MSH	α Melanozyten stimulierendes Hormon
β -END	β -Endorphin
+	als Gruppierung: Probanden mit Therapie
-	als Gruppierung: Probanden ohne Therapie

1. Einleitung

Das Pferd hat in den letzten 60 Jahren die Entwicklung vom Arbeitstier zum Freizeitpartner mit einer festen Rolle in der Familie vollzogen. Mit der steigenden Fürsorge zur Sicherung des Wohlbefindens des Tieres stieg auch das Durchschnittsalter. Dies hatte zur Folge, dass vermehrt geriatrische Erkrankungen in der Pferdemedizin Einzug hielten. Eine dieser geriatrischen Erkrankungen ist die neurodegenerativ verlaufende Erkrankung PPID. PPID steht für eine Dysfunktion der Pars Intermedia der Hypophyse (Pituitary Pars Intermedia Dysfunction) und wird allgemeingängig als Equines Cushing Syndrom bezeichnet. Eine tumoröse Entartung der Pars Intermedia führt zu einer Erhöhung von ACTH (adrenocorticotropes Hormon). Sehr selten ist eine adrenocorticale Neoplasie ursächlich. Die Tiere zeigen hierbei unter anderem lokale oder generalisierte Hypertrichose, Muskelatrophie und Hufrehe. Als Therapeutikum gilt das dopamin-agonistisch wirkende Pergolid als Mittel der Wahl. Aufgrund eines negativen Feedbacks hemmt es die natürliche Produktion von ACTH im gesunden Gewebe der Hypophyse, wodurch die ACTH-Konzentration sinkt und daraufhin wieder im Referenzbereich liegt. Die Symptomatik wird dadurch reduziert, teilweise sogar ganz aufgehoben. Die Hufgesundheit sollte zusätzlich kontrolliert werden. Hufrehe als primäre Folgeerkrankung kann mit Folgeschüben einhergehen und bedarf metaphylaktischer Maßnahmen wie spezielle orthopädische Beschläge.

Eine verbesserte Aufklärung von Tierarzt und Tierbesitzer ließ die diagnostizierten Fälle an PPID ansteigen. Während erst davon ausgegangen wurde, dass PPID nur ältere Pferde betrifft gibt es inzwischen einige Studien mit PPID-Fällen im Alter von unter 10 Jahren.

Das humane Cushing Syndrom stand schon lange im Fokus der Wissenschaft. Viele Studien offenbarten ein erhöhtes Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen die zum Teil mit einer Hypertrophie des linken Ventrikels einhergingen. Die an humanem Cushing Syndrom erkrankten Patienten zeigten eine Hypertension, die Ergebnisse der Herzfrequenzvariabilitätsanalyse waren divergent. Mit sensitiven Methoden, wie dem Gewebedoppler und dem Strain Rate Imaging konnte frühzeitig eine kardiale Dysfunktion festgestellt werden. Während der Diastole kommt es zunächst zu einer Relaxation des Ventrikels, darauf folgt die aktive Kontraktion des Atriums (der Ventrikel befindet sich weiterhin in Relaxation). Die Systole spiegelt dann die Druckerhöhung im Ventrikel und dessen Kontraktion wieder. Relaxation und Kontraktion können bei einer kardialen Dysfunktion verändert sein. Das Pferd hat eine bessere Kompensationsfähigkeit bei gering- bis mittelgradigen Herzerkrankungen. Somit könnte gerade bei freizeitlicher Nutzung ein leicht herabgesetztes Leistungsvermögen nicht auffallen und erst im späteren Verlauf erkannt werden. Daher soll in der vorliegenden Studie die Annahme untersucht werden, ob PPID beim Pferd ebenfalls Auswirkungen auf die kardiale und autonome

Einleitung

Funktion hat, um im Weiteren die Früherkennung der Erkrankung und ihrer Folgen zu verbessern und entsprechend therapeutisch reagieren zu können.

Die Sensitivität der in der Humanmedizin verwendeten Techniken konnte teilweise auch in der Pferdemedizin bestätigt werden. Für die Beurteilung der Herzfunktion wurde in der vorliegenden Arbeit der Gewebedoppler und das zweidimensionale Speckle Tracking verwendet. Zur Erfassung der autonomen Funktion wurde die Herzfrequenzvariabilitätsanalyse durchgeführt. Außerdem wurde eine Blutdruckmessung vorgenommen, um eine mögliche Hypertonie aufzudecken.

Für diese Dissertation sollten folgende Fragen untersucht werden:

- Zeigen an PPID erkrankte Pferde kardiale und autonome Dysfunktion?
- Erfolgt durch die Therapie eine Reversion dieser möglichen Befunde?
- Können Klappenfibrosen während der Pergolidtherapie festgestellt werden?
- Hat die phänotypische Ausprägung von PPID einen Einfluss auf die kardialen Werte?

2. Literatur

2.1 Pituitary Pars Intermedia Dysfunction

Das Equine Cushing Syndrom (ECS), auch PPID (Pituitary Pars Intermedia Dysfunction) genannt, beruht meist auf einer langsam fortschreitenden tumorösen Erkrankung der melanotropen Zellen der Hypophyse. Es kommt durch vermehrte Oxidation zu Schäden und schließlich zur Degeneration der dopaminergen Neuronen, die vom Hypothalamus zur Hypophyse verlaufen. Infolgedessen schütten die Neuronen kein Dopamin mehr aus, wodurch dessen inhibitorische Wirkung auf die melanotropen Zellen entfällt (Pongratz, Graubner et al. 2010, Bradarić 2012, Spelta 2015, Durham 2016).

Neben dem beschriebenen Hypophysenadenom der Pars intermedia, kann für dieses Krankheitsbild beim Pferd äußerst selten auch ein Nebennierentumor (Brüns 2001, Gehlen 2015) oder eine Entartung der Pars distalis der Auslöser sein (Huskamp 2006). Eine Störung des Dopaminhaushalts mit resultierendem Dopaminmangel kann ebenfalls eine Pathophysiologie hinter dem Krankheitsbild PPID sein. Das Adenom bewirkt eine vermehrte Sekretion von ACTH (Adrenocorticotropin Hormon). Durch die erhöhte Neubildung des ACTH aus ACTH-Vorläufermolekülen, wie POMC (ProOpiomelanokortin) kann die Spaltung von ACTH in α MSH (Melanozyten stimulierendes Hormon) und CLIP (Corticotropin like intermediate lobe peptide) nicht mehr vollständig erfolgen, weshalb eine abnorme Konzentration an ACTH vorliegt (Huskamp 2006, Spelta 2015, Carmalt, Mortazavi et al. 2018, Secombe, Bailey et al. 2018). Die ACTH-Konzentration stimuliert die Kortisolproduktion der Nebennierenrinde, die deshalb ebenfalls ansteigt (Pongratz, Graubner et al. 2010). Die erhöhte Kortisolkonzentration stoppt durch eine rezeptorvermittelte negative Rückkopplung die ACTH Produktion der kortikotropen Zellen der Pars distalis. Die melanotropen Zellen der Pars intermedia hingegen produzieren ungehemmt weiter ACTH, da sie lediglich unter der tonisch-inhibitorischen Kontrolle des hypothalamischen Dopamins stehen (Durham 2017). Die absolute Kortisolkonzentration ist oft normal, allerdings folgt die Konzentrationskurve nicht mehr dem natürlichen zirkadianen Rhythmus (Brüns 2001, Moschos 2014). Morgan et al. stellten ebenfalls fest, dass bei an PPID erkrankten Pferden teilweise keine erhöhte Konzentration an Kortisol vorliegt. Als Kompensationsmechanismus würde die Kortisol-Clearance erhöht und der Kortisolmetabolismus verändert. Dies führe zu einer Aktivierung der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren-Achse (Morgan, Keen et al. 2018).

Das abnorme zirkadiane Kortisolprofil bewirkt, dass Glukose mobilisiert wird. Es kommt zu einer Hyperglykämie, infolgedessen ist auch eine Glukosurie möglich. Dabei hemmt Kortisol die Glukoseoxidation und erhöht die Glykogenbildung in der Leber (Klonk, Sauermost et al.

Literatur

1999, Wiesner and Ribbeck 2000). Zusätzlich kommt es zu einer erhöhten glomerulären Filtrationsrate durch Retention von Natriumionen, vermehrter Sekretion von Kalium- und Kalziumionen und verminderter ADH-Freisetzung (Klonk, Sauermost et al. 1999, Moschos 2014). Im späteren Verlauf der PPID kann die diabetogene Wirkung von Kortisol die Entstehung eines sekundären Diabetes mellitus begünstigen. Betroffene Pferde zeigen Polydipsie und Polyurie. Ein möglicher erhöhter Druck auf die Pars nervosa des Hypophysenhinterlappens wird als weitere Ursache für Polyurie und Polydipsie diskutiert (Moschos 2014, Horn, Bamford et al. 2018).

Kortisolbedingt weist der Organismus zunehmend eine katabole Stoffwechsellage auf. Dies macht sich durch Muskelatrophie und Gewichtsverlust bemerkbar. Glukoneogenese, Proteolyse und Lipolyse werden durch Induktion der Zielenzyme wie z.B. PEP-Carboxykinase und Glucose-6-Phosphatase verstärkt stimuliert. Katecholamine und Kortikotropin bewirken einen Anstieg von Fettsäuren aus dem Fettgewebe im Blut, welche als Energieträger in der Leber für die Glukoneogenese benötigt werden. Die Proteolyse liefert die Aminosäuren, vorwiegend aus Muskeln und Kollagen, für die Glukosebildung (von Engelhardt and Breves 2010). Zudem werden die basalen Keratinozyten (des Hufhorns) beeinträchtigt, wodurch Hufrehe ausgelöst werden kann (Huskamp 2006, Ireland and McGowan 2018). In einer Studie aus dem Jahr 2011 war 1/3 der Hufrehepatienten (n= 36) zusätzlich auch an PPID erkrankt (Karikoski, Horn et al. 2011). Aufgrund des Kortisols kommt es zu einer Vasokonstriktion und einem daraus resultierenden diastolischen Bluthochdruck(von Engelhardt and Breves 2010).

Pathophysiologisch werden beim Nebennierenrindentumor zunächst vermehrt Glukokortikoiden und Mineralokortikoide exprimiert. Erhöhte Konzentrationen von Mineralokortikoiden, wie Aldosteron, führen zu Hypertension und Hypokaliämie. Zu den Glukokortikoiden zählt das Kortisol. Im Falle eines primären Dopaminmangels entfällt das negative Feedback auf die Pars intermedia der Hypophyse, es kommt zu einer Hypertrophie/-plasie der Pars intermedia. Die vermehrte Produktion von POMC, α MSH und β -End potenzieren den Effekt von ACTH (von Engelhardt and Breves 2010).

Als erste klinische Anzeichen treten Leistungsschwäche, Hypertrichose (Spelta 2015, Durham 2016, Gehlen and Schwarz 2017) und eine disproportionale Fettverteilung am Bauch und am Nackenkamm auf. Zudem zeigen die betroffenen Pferde eine allgemeine Immunsuppression durch die Wirkung der Glukokortikoide, α MSH und β -END (Horn, Bamford et al. 2018). Anzeichen für diese sind Pilzinfektionen der Haut, Pyodermien und chronisch rezidivierende Infektionskrankheiten (Huskamp 2006, Moschos 2014). Wundheilungsstörungen und eine verzögerte Narbenbildung zeigen sich ebenfalls (Dietz 2006).

Diagnostiziert werden kann PPID, nach klinischem Verdacht, mittels Dexamethason-Suppressionstest, dem TRH-Stimulationstest mit Bestimmung des ACTH-Wertes oder einer Kombination aus beidem, wobei jedoch der Kortisolwert und nicht der ACTH-Wert bestimmt wird (Dietz 2006, Beech, Boston et al. 2011, Bradarić 2012, Moschos 2014). Eine weitere Möglichkeit zur Diagnostik ist die Blutentnahme mit ACTH-Bestimmung morgens zwischen 8 und 10 Uhr, in ein vorgekühltes EDTA-Plastikröhrchen (Spelta 2015). Die Probe muss dann aufgrund der Instabilität des Hormons ACTH sofort abzentrifugiert und das Plasma dann gekühlt (4°C) an das Labor geschickt werden. Falls für die Probenentnahme ein EDTA-Aprotinin-Röhrchen verwendet wird, reicht es aus diese Probe innerhalb von vier bis fünf Stunden abzuzentrifugieren und ungekühlt in das Labor zu senden. Generell müssen die saisonabhängigen Referenzbereiche beachtet werden (Pongratz, Graubner et al. 2010, Spelta 2015, Durham 2016, Horn, Bamford et al. 2018).

Therapiert wird PPID hauptsächlich mit Pergolid, einem Dopamin₂rezeptor-agonisierendem Ergolin-Derivat. Es senkt den Plasmaspiegel von ACTH, α MSH und POMC. Die dopaminerge Wirkung reduziert zusätzlich die Prolaktin-Produktion der Hypophyse, wodurch eine Fibrosierung und Zurückbildung der Tumore erfolgt. Schon zwei bis vier Wochen nach Therapiebeginn werden Verbesserungen beobachtet (Pongratz, Graubner et al. 2010). Ist das Pferd gut eingestellt, sollte alle sechs Monate eine Kontrolle des ACTH-Wertes erfolgen. Die Pergolid-Therapie reduziert nicht unbedingt das Risiko für Hufrehe. Daher sollte zusätzlich eine gute Hufpflege durchgeführt werden (Secombe, Bailey et al. 2018).

Humanmedizinische Studien stellten einen Zusammenhang zwischen der Gabe von α 2-Agonisten, wie Pergolid und dem Auftreten von fibrotischen Herzklappenveränderungen fest, welche sie mit der konventionellen Echokardiographie nachweisen konnten (Baseman, O'Suilleabhain et al. 2004, Antonini and Poewe 2007, Zanettini, Antonini et al. 2007, Tran, Brophy et al. 2015). Unter anderem wurde es auf die gleichzeitige Wirkung, als Agonist, auf die 5-HT_{2B}-Serotoninrezeptoren zurückgeführt. Die Stimulation dieser Rezeptoren bedingt eine Proliferation der Fibroblasten im Klappengewebe (Tran, Brophy et al. 2015). Beim Pferd gibt es dahingehend noch keine Studien.

2.1.1 Humanes Cushing Syndrom

Das humane Cushing Syndrom wurde nach dem amerikanischen Neurochirurgen Harvey Cushing benannt, synonym wird es auch Hyperkortizismus genannt (Fritsch 2009). Es ist eine Stoffwechselerkrankung, die durch ein langanhaltendes Überangebot von Glukokortikoiden verursacht wird.

Literatur

Glukokortikoide beeinflussen den Kohlenhydrat-, Fett- und Proteinstoffwechsel. Die verstärkte Lipolyse führt zu vermehrt auftretenden freien Fettsäuren; die angeregte Gluconeogenese bewirkt einen erhöhten Blutzuckerspiegel.

Die Ursachen für humanes Cushing unterteilt man in:

- Exogen
Überangebot an Glukokortikoiden führt zur Atrophie der Nebennierenrinde und langfristig zu einer sekundären Nebenniereninsuffizienz
- Endogen
 - ACTH-abhängig (85 % der endogenen Fälle)
 - Hypophysenadenom (Morbus Cushing/zentrales Cushing); Frauen sind häufiger betroffen als Männer
 - Bildung von ACTH, genauer CRH (Corticotropin-releasing-Hormon), in ektopen Geweben; z.B. bei einem Bronchialkarzinom
 - ACTH-unabhängig (15 %)
 - adrenales Cushing (Nebennierenrinden-Adenom oder -Karzinom)
 - Störung der hypothalamisch-hypophysären Regulation
 - ähnliche Symptomatik ist auch beim Kleinhirnbrückenwinkel-Tumor-Syndrom zu beobachten, hier zeigen sich jedoch noch zusätzlich Ausfälle der Gehirnnerven V, VII und VIII
 - Pseudo-Cushing Syndrom aufgrund von Alkoholabusus, Depressionen, Angststörungen oder vorangegangenen Schädelhirntraumata (Pschyrembel, Dornblüth et al. 2012)

Als Symptome zeigen sich, wie beim Pferd:

- Immunschwäche, diabetische Stoffwechsellage
- Muskelschwäche
- Stammfettsucht und Vollmondgesicht (abnorme Fettverteilung) (Muiesan, Lupia et al. 2003)
- Depressionen (beim Pferd Lethargie)

Des Weiteren sind beim Menschen Hypertonie, Hyperlipidämie (Muiesan, Lupia et al. 2003), Hypogonadismus, Hirsutismus (androgenbedingte Wirkung), Osteoporose, Amenorrhö und Akne als mögliches klinisches Erscheinungsbild bekannt. Zur Diagnose kann ein Dexamethason-Kurzzeittest oder ein Corticotropin-releasing hormone-Test (CRH-Test) durchgeführt werden. Als bildgebende Verfahren können Sonographie, Computertomografie oder eine Magnetresonanztomografie herangezogen werden (Arlt and Fassnacht 2019). Neben der chirurgischen Entfernung des tumorösen Gewebes gibt es konservative, medikamentöse Therapieansätze. Die ACTH-Ausschüttung der Tumore kann durch Somatostatinrezeptor-Agonisten verhindert werden. Das adrenostatisch wirkende Medikament Ketokonazol oder das Zytostatikum Mitotan blockieren die Kortisolsynthese, während Mifepriston, ein Antagonist an den Glukokortikoidrezeptoren, dessen Bindung und Wirkung verhindert.

2.2 Grundlagen der Echokardiographie

Die Echokardiographie basiert auf der Auswertung von reflektierten Schallwellen. Hierbei werden akustische Grenzflächen durch Messung der Dauer zwischen ausgesandten und wieder empfangenen Schallwellen erkannt. Da bei einem kontinuierlichen Senden von Schallwellen kein genaues Grenzflächenmuster erkannt werden kann, wird in der Echokardiographie das Prinzip des gepulsten Ultraschalls verwendet. Der Schallkopf sendet und empfängt reflektierte Schallwellen im Wechsel. Die verwendeten Schallköpfe arbeiten zumeist nach dem Phased-Array-Prinzip. Das bedeutet, dass piezoelektrische Kristalle zu 64-256 Einzelwellenfronten parallel angeordnet sind und eine gerichtete Gesamtfront bilden (Flachskampf 2007). Für eine gute Bildqualität dürfen keine Lufteinschlüsse zwischen Haut und Sonde vorliegen (Stadler 1988). Zur Vorbereitung wird beim Tier eine Rasur des entsprechenden Feldes, Entfetten mit Alkohol und anschließend ein Auftragen von Kontaktgel durchgeführt. Es werden zwei Untersuchungsmodi unterschieden. Bei dem zweidimensionalen B-Mode-Verfahren (B = brightness) werden die Herzstrukturen weitestgehend anatomisch dargestellt. In einem Schallwinkel von 60-90° werden circa 30-60 Bilder pro Sekunde erzeugt. Zudem existiert die M-Mode-Technik (M = motion). Hierbei werden eindimensionale Daten erhoben, die in einem Koordinatensystem dem zeitlichen Verlauf zugeordnet und so auf dem Bildschirm sichtbar werden. Es wird lediglich eine Linie kontinuierlich mit einem Schallstrahl abgesucht, sodass bis zu 2000 Messlinien pro Sekunde entstehen. Durch das hohe zeitliche Auflösungsvermögen ist der Untersucher in der Lage, Wand- und Klappenbewegungen zu messen (Gehlen, Iversen et al. 2009a).

Die Dopplerechokardiographie detektiert die Reflektion von Schallwellen durch Erythrozyten, wodurch die Blutflussgeschwindigkeiten entlang des Schallstrahls gemessen werden können. Zu den konventionellen Dopplerverfahren zählt der PW-Doppler (PW = pulsed wave), bei dem

Schallwellen pulsatil ausgesandt werden. Geschwindigkeiten zwischen 1,5-2 m/s können hierbei problemlos erfasst und ausgewertet werden. Der Farbdoppler ist ein modifiziertes PW-Doppler-Verfahren, bei dem die Flussmessung flächenhaft erfolgt. Die Flüsse, die auf den Schallkopf zufließen werden rot, die vom Schallkopf wegfließen blau angefärbt (Gehlen, Iversen et al. 2009a). Wird jedoch das Nyquist-Limit überschritten, was bei Klappeninsuffizienz oft der Fall ist, kommt es zum sogenannten Aliasing-Phänomen. Das Nyquist-Gesetz besagt, dass zur korrekten Erkennung einer Schwingung einer bestimmten Frequenz diese mit der doppelten Frequenz abgetastet werden muss (Flachskampf 2007). Beim Farbdoppler wird es durch einen abrupten Farbumschlag sichtbar, beim PW-Doppler verlässt die Kurve den Anzeigebereich um auf der gegenüberliegenden Seite wieder zu erscheinen (Gehlen, Iversen et al. 2009a). Im CW-Doppler (CW= continuous wave) werden Schallwellen kontinuierlich losgesandt und empfangen. Dies ermöglicht die korrekte Messung auch höherer Geschwindigkeiten, weshalb er als Diagnostikum für Klappeninsuffizienzen dient. Sie werden mittels eines Fluss-Zeit-Diagrammes dargestellt. Ein parallel mitlaufendes EKG ermöglicht die Zyklusphasenbestimmung.

2.3 Gewebedoppleruntersuchungen

Erste Erwähnungen zu Myokardsignalen und deren Messung per Ultraschall erfolgten schon 1961 (Yoshida, Mori et al. 1961). Synonym dazu wird Tissue velocity Imaging (TVI) und Tissue Doppler Imaging (TDI) verwendet. Ende der 1990er wurde das Strain-Rate-Imaging-Verfahren entwickelt und erlangte immer mehr Bedeutung als kardiologisches Diagnostikum in der Medizin. Seit circa 15 Jahren wird TDI auch in der Tiermedizin, speziell in der Pferdemedizin, für wissenschaftliche Studien genutzt. Mittels Gewebedoppler können Daten erhoben werden, um mögliche Referenzbereiche der Myokardgeschwindigkeiten fürs gesunde Warmblutpferd festlegen zu können (Iversen 2008) oder die Auswirkung von COB beim Pferd auf die Herzfunktion ermittelt werden (Stahl 2010).

Während des kardialen Zyklus verformt sich der Herzmuskel ständig, wobei eine Verdickung, Verkürzung oder Torsion durch die Lageänderung einzelner Punkte im Myokard zueinander bewiesen werden können.

Der Gewebedoppler beruht ebenso wie die Blutflussgeschwindigkeitsmessung auf dem beschriebenen Dopplerprinzip. Es gibt den PW-Gewebedoppler (PW-GD), sowie den farbkodierten Gewebedoppler (farbkodierter GD), die wie oben beschrieben ihre Messdaten erheben. Hier sind die Signalintensität und die Amplituden hoch, dafür aber die Myokardgeschwindigkeiten eher gering (cm/s). Dies ermöglicht eine Abgrenzung zur Messung von Blutflussge-

schwindigkeiten. Der High-Pass-Filter wird hierfür ausgeschaltet, damit die höheren Amplituden der Myokardgeschwindigkeiten mehr hervorstechen. Das Nyquist-Gesetz, siehe Kap. 2.2, muss auch hier beachtet werden, um das Phänomen des Aliasing zu vermeiden. Dies ist jedoch aufgrund der niedrigen Geschwindigkeiten eher selten. Ein weiterer zu beachtender Faktor ist, dass die Bildwinkel für die zu untersuchende Region (ROI = region of interest) so schmal wie möglich gewählt werden, um eine hohe Bildrate zu erhalten (Pellerin, Cohen et al. 1997). Der Winkel zwischen Schallstrahl und Myokardbewegung sollte gering sein, damit es nicht zu Fehleinschätzungen der Geschwindigkeiten kommt (Nikitin and Witte 2004, Flachskampf 2007). Im Expert Consensus Statement zu aktuellen und sich entwickelnden Echokardiographietechniken zur quantitativen Beurteilung der Herzmechanik wird erklärt, dass der Einfallwinkel nicht die 15° an Abweichung übersteigen sollte, um die Fehlinterpretation auf unter 4 % zu halten (Mor-Avi, Lang et al. 2011).

Bei dem PW-GD wird zunächst aus dem Frequenzspektrum des reflektierten Signals durch Demodulation der Dopplerverschiebung die Frequenzverschiebung identifiziert. Danach erfolgt mittels des mathematischen Verfahrens der Fast Fourier Transformation die Errechnung der Frequenz aus dem demodulierten Signal. Für den farbkodierten GD hingegen wird die Autokorrelationsmethode genutzt, um aus der Phasenverschiebung zweier aufeinander ausgesendeten Impulse die Bewegungsgeschwindigkeit des Reflektors zu gewinnen (Flachskampf 2007).

Diese unterschiedlichen Methoden der Weiterverarbeitung führen dazu, dass der PW-GD die tatsächliche Spitzengeschwindigkeit an einem bestimmten Punkt des Myokards misst. Der farbkodierte GD hingegen liefert die gemittelte Geschwindigkeit eines größeren Segments, weshalb dieser Wert stets niedriger als die Maximalgeschwindigkeit der PW-Gewebedopplerechokardiographie (PW-GDE) ist (Flachskampf 2007, Mor-Avi, Lang et al. 2011). Die PW-GDE ermöglicht gegenüber der farbkodierten Gewebedopplerechokardiographie (farbkodierte GDE) eine sofortige Verfügbarkeit über die Geschwindigkeit im betreffenden Segment. Es ist jedoch eine gute Kooperation des Tieres notwendig, da mindestens ein kompletter Herzzyklus mit der ROI an ein und derselben Stelle zur Beurteilung aufgenommen werden muss. Hierbei ist nur ein sehr kleiner Bereich beurteilbar, da keine flüssige Übertragung der Bilder möglich ist. Mit der PW-GDE kann man zwar ein Sample Volume eines beliebigen Segments in Echtzeit erhalten, es ist jedoch nur die Beurteilung der gesetzten ROIs im aufgenommenen Herzzyklus durchführbar. Im Gegensatz dazu stehen die farbkodierten Gewebedoppleraufnahmen. Hierbei wird der Cineloop abgespeichert und erst offline die ROIs gesetzt. Somit ist eine Beurteilung mehrerer Segmente innerhalb des gleichen Herzzyklus und sogar parallel umsetzbar. Dies hat eine kürzere Untersuchungszeit am Tier zur Folge.

Aus den entstehenden Kurvenverläufen können einige Parameter ermittelt werden. In der Systole sind zwei Spitzengeschwindigkeiten zu finden die S-Welle und der IVC, welche in der Ejektionsphase in der Kurve sichtbar werden. Die S-Welle zeigt die systolische Spitzengeschwindigkeit des Myokards an, die IVC die isovolumetrische Kontraktion. Auch der diastolische Kurvenanteil wird aus zwei Komponenten zusammengesetzt der E-Welle und der A-Welle. Während die E-Welle die frühdiastolische Spitzengeschwindigkeit widerspiegelt, markiert die A-Welle die spätdiastolische Spitzengeschwindigkeit (genauere Erklärung siehe Kap. 3.2.5).

Bei den Ergebnissen muss beachtet werden, dass ein umgekehrtes E/A-Verhältnis durch altersabhängige Veränderungen im Herzmuskel bei älteren Probanden nicht ungewöhnlich ist (Flachskampf 2007).

2.3.1 Gewebedoppleruntersuchung in der Humanmedizin

Seit Mitte der 1990er wird die Gewebedopplertechnik zunehmend zur objektiven Beurteilung der Myokardfunktion eingesetzt. Lange wurde das Dopplerverfahren vor allem für die intrakardiale Blutflussbestimmung und nicht-invasive Beurteilung der Haemodynamik verwandt (Sahn 1988). 1989 gab es erste Studien worin mittels PW-GDE die linksventrikuläre, posteriore Wand untersucht wurde und das Potenzial der Gewebedopplertechnik für die Zukunft vorausgesagt wurde (Isaaz, Thompson et al. 1989). Sutherland et al. und Yamazaki et al. veröffentlichten daraufhin im Jahre 1994 erste Ergebnisse zur farbkodierten GDE (Sutherland, Stewart et al. 1994, Yamazaki, Mine et al. 1994). Yamazaki verglich M-Mode-Ergebnisse mit TDI-Ergebnissen und untersuchte dabei an gesunden Probanden die ventrikuläre Wandbewegung anhand des anteroseptalen und posterioren Segments und bestätigten das TDI ebenso akkurat die Geschwindigkeiten wiedergab. Daraufhin gab es 1997 von Sohn et al. und Katz et al. aus Südkorea und den USA Studien über diastolische Dysfunktionen und abnorme Segmente, die mit Gewebedoppleruntersuchungen diagnostiziert und identifiziert wurden (Katz, Gulati et al. 1997, Sohn, Chai et al. 1997). Gorcsan et al. konnten die Verlässlichkeit der GDE ebenfalls nachweisen, deren Ergebnisse sich gut mit denen der Sonomikrometrie und der Druckvolumenmessungen deckte (Gorcsan, Strum et al. 1997).

Die Prüfung der optimalen Frame Rate für die exakte Messung der Spitzengeschwindigkeiten beim Menschen stand im Fokus der Studie von Lind et al.. Das Resultat war, dass für Peak S und Peak E eine Mindestrate von 70 fps, für alle weiteren systolischen und diastolischen Parameter eine Rate von 100 fps benötigt werde, eine Abweichung von maximal $\leq 10\%$ reichte aus, um möglichst genaue Ergebnisse bei den Gewebedoppleruntersuchungen zu erhalten (Lind, Nowak et al. 2002).

Dass die systolische und die frühdiastolische Spitzengeschwindigkeit mit reduziertem Schlagvolumen ansteigt und bei Hypertension niedriger ist, zeigten Bruch et al. in ihrer Studie (Bruch, Stypmann et al. 2004). Bleeker et al. erhoben Daten zur rechtsventrikulären Myokardfunktion mittels B-Mode, TDI, Strain und Strain Rate um die Verwendbarkeit der Messergebnisse der neueren Ultraschalltechniken für Prognosen zu kardialen Erkrankungen zu analysieren und auch die Bedeutsamkeit der rechtsventrikulären Myokardfunktion hervorzuheben (Bleeker, Steendijk et al. 2006).

Ein Zusammenhang des Cushing Syndroms und mögliche Veränderungen der Myokardfunktion wurden bereits beim Menschen beschrieben. In der Studie von Bayram et al. 2009 stellten sie fest, dass der Peak E und das E/A-Verhältnis des linken Ventrikels abnehmen. Der Peak S und A und die isovolumetrische, myokardiale Relaxation (IVR) blieben unverändert. Somit zeigte sich, dass Patienten, die am Cushing Syndrom litten, eine beeinträchtigte Myokardfunktion aufweisen. Der Gewebedoppler ermöglicht eine Früherkennung der ersten Anzeichen für eine kardiovaskuläre Komplikation im Rahmen der Cushing Erkrankung, wie Coronaarterien-erkrankungen, kongestives Herzversagen oder aber auch Schlaganfall (Bayram, Ersoy et al. 2009). Auch Baykan et al. untersuchten im Jahre 2008 mögliche Auswirkungen auf die linksventrikuläre, diastolische Myokardfunktion, die vom Cushing Syndrom ausgehen könnten. Neben einer Verdickung der rechtsventrikulären Wand und dem interventrikulären Septum fanden sie noch eine positive Korrelation zwischen dem Serum-Kortisolwert und dem E/A-Verhältnis, sowie eine negative Korrelation zwischen dem Peak E, S und EF. Die Peak E und das E/A-Verhältnis waren, wie bei Bayram et al., niedriger bei den Cushing-Patienten als bei der Kontrollgruppe (Baykan, Erem et al. 2008). Eine myokardiale Fibrose und eine Abnahme vom Peak E, sowie ein Anstieg des Peak A stellten Yiu et al. bei Cushing-Patienten im Vergleich zu deren Kontrollgruppe fest (Yiu, Marsan et al. 2012).

2.3.2 Gewebedoppleruntersuchung in der Kleintiermedizin

Die GDE ist für die Kleintiermedizin anwendbar und etabliert. Killich stellte im Rahmen seiner Doktorarbeit 2006 Referenzwerte für die Myokardgeschwindigkeiten des gesunden Hundes mit unterschiedlichem Gewicht mittels Gewebedoppler vor. Zur Erhebung der Werte untersuchte er 199 Hunde, die weder bei der Allgemeinuntersuchung, Blutdruckmessung, EKG-Untersuchung, noch bei der echokardiographischen Untersuchung in den vier Kammern strukturelle oder funktionelle Veränderungen aufwiesen. Die Studie zeigte eine gute Reproduzierbarkeit, keine Abhängigkeit vom Geschlecht, jedoch von Gewicht, Herzfrequenz, Alter und Rasse (Killich 2006). 2006 veröffentlichte Wagner mit seiner Doktorarbeit Referenzwerte für gesunde Katzen, die er anhand von 109 Studienteilnehmern erhob (Wagner 2005). Da eine signifikante Rassen- und Gewichtsabhängigkeit in vorangegangenen Studien festgestellt

wurde, stellte Simak in seiner Studie Referenzwerte für den Dobermann Pinscher auf, um die Diagnostik per TDI bei der Dobermannkardiomyopathie zu erleichtern (Simak, Keller et al. 2011). Schon Mitte der 90er liefen erste Studien zu Gewebedoppleruntersuchungen bei Katzen mit hypertropher Kardiomyopathie (HCM). Fox et al. untersuchten die spontan auftretende feline HCM, vier Jahre später lief eine Studie zu der familiären HCM der Main Coon (Fox, Liu et al. 1995, Kittleson, Meurs et al. 1999). Die Ergebnisse ließen darauf schließen, dass ähnliche veränderte Werte wie bei Menschen mit hypertrophen Kardiomyopathien zu erwarten seien und Studien zu feline, myokardialen Erkrankungen das Potenzial hätten, stellvertretend als Tiermodell für humane Herzerkrankungen verwendet zu werden. Koffas et al. erhoben in einer weiteren Studie mit 18 Katzen, die keine Anzeichen einer HCM aufwiesen, Werte um die Gewebedoppleruntersuchung in der Tiermedizin weiter zu etablieren. Chetboul et al. untersuchten, inwiefern die Gewebedoppleruntersuchung schon in der präklinischen Phase, der mit einer Kardiomyopathie einhergehenden Golden Retriever Muskeldystrophie, Hinweise auf den weiteren Krankheitsverlauf geben könne. Die Untersuchungen wurden in der rechten parasternalen Kurzachse für die radialen Myokardgeschwindigkeiten und für die longitudinalen im apikalen Vierkammerblick durchgeführt. Die erkrankten Hunde wiesen keine merkliche Ventrikeldilatation oder andere ventrikulären Veränderungen auf. Die Studie zeigte eine deutliche Abnahme der Geschwindigkeiten. Wie Fox et al. bei der HCM der Katze feststellten, war eine Früherkennung der Erkrankung mittels TDI auch beim Hund möglich (Chetboul, Carlos et al. 2004). Choi et al. untersuchten die Geschwindigkeiten der linksventrikulären freien Wand auf der Mitralklappenebene bei großen Hunden (Choi, Kim et al. 2013). Die Anwendbarkeit der GDE für die Beurteilung der rechtsventrikulären Wand beim Hund wurde von Visser et al. untersucht (Visser, Scansen et al. 2015).

Es bestand das Interesse die zunehmend vorkommende geriatrische Krankheit Hyperadrenocortizismus beim Hund und eine Möglichkeit zur Früherkennung einer kardialen Dysfunktion zu untersuchen. 2015 veröffentlichten Oui et al. einen Artikel, der die Veränderung von TDI-, Strain- und Strain Rate-Werten bei Hunden mit iatrogenem Hyperkortisolismus beschrieb (Oui, Jeon et al. 2015). Es stellte sich heraus, dass die Hunde eine subklinische systolische und diastolische myokardiale Dysfunktion hatten.

2.3.3 Gewebedoppleruntersuchung in der Pferdemedizin

Erst knappe zehn Jahre später wurde das Interesse für Gewebedoppleruntersuchung beim Pferd und deren Etablierung als verlässliches Diagnostikum geweckt. Eine der ersten Studien lief 2005. Sepulveda et al. untersuchten die Reproduzierbarkeit des Gewebedopplerverfahrens mit farbkodierter und PW-GDE in der rechten und linken parasternalen Kurzachse. Bei 20 Warmblütern wurden hierfür Werte von S-, E- und A-Peak von RFW, IVS und LFW erhoben.

Nach Bestätigung der Anwendbarkeit und Reproduzierbarkeit des PW-Dopplers beim Pferd folgten 2008 und 2009 weitere Studien. Iversen stellte in ihrer Dissertation fest, dass die Myokardgeschwindigkeitskurven des Pferdes mit den typischen Geschwindigkeitskurven aus der Humanmedizin vergleichbar waren und einzelne Peaks identifiziert werden können (Iversen 2008). Die Gewebedoppleruntersuchungen wurden mittels farbkodierter und PW-GDE durchgeführt und das IVS sowie die LFW in der Systole und Diastole untersucht. Zudem wurde nach möglichen Unterschieden in der Gewebedoppleruntersuchung gesucht, indem sie die Probanden zunächst in Ruhe schallten und dann erneut nach Belastung. Das Ergebnis war, dass die Methode des Gewebedopplers auch beim Pferd wertvolle, objektive Informationen über die Ventrikelfunktion gibt. So wurden erhöhte S-Peak-Werte bei abweichenden Herzbefunden festgestellt. Bei hochgradigen Stadien der Mitralklappeninsuffizienz wurde eine Dysfunktion des Myokards nachgewiesen. Es zeigte sich ein stark erniedrigter S-Peak und ein umgekehrtes E/A-Verhältnis. Schwarzwald et al. untersuchten die Myokardfunktion mit TDI und Speckle Tracking, um diese als Diagnostikum für die linksventrikuläre, radiale und circumferenzielle Wandbewegung beim Pferd zu etablieren (Schwarzwald, Schober et al. 2009a, Schwarzwald, Schober et al. 2009b). Beide umfassten sechs Probanden, jeweils drei Englische Vollblüter und drei Amerikanische Traber im Alter zwischen acht und 14 Jahren. Sie wurden zweimal im Abstand von zwei Tagen von zwei verschiedenen Personen geschallt. Mit den Ergebnissen der Studien wurden die Durchführbarkeit und Zuverlässigkeit der gemessenen Werte erneut bestätigt. Klaus evaluierte die Übertragbarkeit der Schnittbildebene des aus der Humanmedizin stammenden 16 Segmente-Modells der American Society of Echocardiography. Er führte die Gewebedoppleruntersuchungen mit einem Farbdoppler und PW-Doppler durch. Untersucht wurden sechs Messpunkte mit dem Farbdoppler und fünf mit dem PW-Doppler in der Systole. Insgesamt wurden hierbei 7 verschiedene Messpositionen auf ihre Anwendbarkeit hin kontrolliert. Als Ergebnis stellte sich die Reproduzierbarkeit an allen verwendeten Messpositionen und eine Aussagefähigkeit der Messwerte heraus. Zudem läge eine unzureichende Erfassung der longitudinalen Wandbewegungen vor. Die PW-GDE zeigte stets höhere Werte als die farbkodierte GDE (Klaus 2009). Michuttas Studie hatte das Ziel, Geräteeinstellungsempfehlungen für die Gewebedoppleruntersuchung beim Pferd zu erheben, um die Reproduzierbarkeit zu erhöhen. Als Empfehlungen resultierten, dass größere ROIs zu bevorzugen seien (mindestens 2/3 des Myokards umfassend), die Kurvenglättung nicht durchgeführt werden sollte und das eine Bildrate von 73 bps ausreichend für eine exakte Kurvendarstellung bei Aufnahmen beim Pferd in Ruhe wäre (Michutta 2011).

Ob sich die GDE zur objektiven Beurteilung der rechtsventrikulären Myokardfunktion eignet wurde von Stahl überprüft. Hierfür untersuchte sie 20 gesunde und 41 an COB-erkrankte Pferde. Die Aufnahmen wurden im rechten, parasternalen Vierkammerblick durchgeführt. Die

Ergebnisse zeigten eine deutliche Erhöhung des A-Peaks und Senkung des E-Peaks im Vergleich zu gesunden Pferden: Die COB-erkrankten Pferden wiesen somit eine rechtsventrikuläre diastolische Dysfunktion auf. Als beste Anschallebene stellte sich die basale, die auf Höhe des Trikuspidalklappenannulus liegt, heraus (Stahl 2010). Die Zuverlässigkeit der Ergebnisse von Gewebedoppleruntersuchungen des rechtsventrikulären Myokards beim gesunden Pferd wurden in einer späteren Studie bestätigt (Decloedt, De Clercq et al. 2017)

Auch in den 24 Stunden nach erfolgreicher Kardioversion zur Behebung eines Vorhofflimmerns ist mittels TDI eine linksatriale, mechanische Dysfunktion weiterhin nachweisbar (Schwarzwald, Schober et al. 2007). Es zeigte sich eine deutliche Absenkung der linksatrialen Wandbewegung. Koenig et al. untersuchten, inwiefern die linksventrikuläre Myokardfunktion durch Mitralklappen-, Aorteninsuffizienzen und myokardiale Erkrankungen beeinträchtigt ist. Sie stellten eine Zunahme der isovolumetrischen Kontraktion und eine Abnahme der frühdiastolischen Spitzengeschwindigkeit, sowie des E/A-Verhältnisses fest. Zudem befanden sie, dass eine reduzierte frühdiastolische Spitzengeschwindigkeit und ein erniedrigtes E/A-Verhältnis als Kennzeichen einer linksventrikulären Dysfunktion zu deuten seien (Koenig, Mitchell et al. 2017). Schließlich überprüfte Rentz die Anwendbarkeit und mögliche Auswirkungen auf die Myokardfunktion bei Pferden mit Kolik (Rentz 2017).

Die mehrfachbelegte Reproduzierbarkeit und Anwendbarkeit der GDE, sowie der erfolgreiche Nachweis von veränderten Kurvenverläufen bei bestehenden kardiovaskulären Krankheiten, rechtfertigt die Verwendung dieser Technik bei der Einschätzung klinischer Fragestellungen beim Pferd.

2.4 Strain- und Strain Rate-Messungen

Strain ist eine dimensionslose Zahl, die in Prozent angegeben wird. Sie gibt Informationen über das Maß der Verformung eines bestimmten Abschnittes im Vergleich zur Ausgangslänge. Während die Daten aus der Gewebedoppleruntersuchung eine summarische Information über die Bewegung des gesamten Herzens widerspiegeln, da stets longitudinale und circumferenzielle Bewegungen Einfluss auf die gemessene radiale Bewegung haben, ermöglicht die Strain- und Strain Rate-Auswertung die Analyse einer lokalen Myokardverformung ohne Verfälschung durch Globalbewegungen (Hoffmann, Altiok et al. 2002, Pellerin, Sharma et al. 2003, Voigt and Flachskampf 2004, Corda, Pinna Parpaglia et al. 2019). Infarktgewebe kann passiv, durch angrenzendes, vitales Myokard bewegt werden. Dieses Phänomen, der passiven Bewegung, wird Tethering genannt. Es entstehen unveränderte TVI-Kurven (Wagner 2005). Die Strain/Strain Rate-Untersuchung ermöglicht es von einem Infarkt betroffene Myokardabschnitte zu ermitteln, da hierbei zwischen aktiv und passiv bewegtem Myokard unterschieden

werden kann. Die Messungen sind weitestgehend auch von Bewegungen des Herzens im Thorax unverfälscht (Hoffmann, Altiok et al. 2002).

Bei diesem Analyseverfahren kann man ebenfalls zwei verschiedene Techniken unterscheiden. Zum einen die Strain/Strain Rate-Auswertung aus Farbgewebedopplercineloops zum anderen die Erhebung der Werte aus Graubilddaten. Letzteres wird 2D-Speckle Tracking Echokardiographie (STE) genannt. Technische Grundlage ist die Verfolgung von hyperechogenen, 20-40 Pixel großen Punkten (Speckles), deren Positionsänderung von Bild zu Bild ermittelt werden. 2D-Speckle Tracking ist weniger von dem Ultraschallwinkel abhängig als die Strain Rate-Auswertung aus Farbgewebedopplercineloops (Urheim, Edvardsen et al. 2000, Chetboul, Gouni et al. 2007). In der vorangegangenen Studie von Urheim et al. zur Strain/Strain Rate-Analyse aus Farbgewebedopplercineloops wurde festgestellt, dass es teilweise zum gegensätzlichen Wert kommt, wenn sich der Anschlagwinkel dem Winkelfehler von 45° annähert (Urheim, Edvardsen et al. 2000). Es muss also darauf geachtet werden, dass der Schallstrahl nahezu parallel zur Verformungskomponente verläuft (Flachskampf 2007). Zudem liegt bei beiden Verfahren oft ein ungünstiges Rausch-Signal-Verhältnis vor, da die Werte aus der Differenz zweier nur unwesentlich unterschiedlicher, benachbarter Geschwindigkeitsmessungen ermittelt wird, sodass die Rauschteile eine deutlich höhere Gewichtung einnehmen (Voigt and Flachskampf 2004). Beim 2D-Speckle Tracking ist für eine genaue Musterverfolgung die Bildfrequenz sehr wichtig, sie darf nicht zu niedrig (≥ 100 Bilder/s) sein. Dann liefert es quantitative Informationen über zweidimensionale, globale und segmentale myokardiale Wandbewegungen und Deformationsparameter.

Zur Interpretation der entstehenden Kurven wird der Ruhezustand mit Null gleichgesetzt. Die Expansion bzw. Dehnung wird durch einen positiven Strain-Wert wiedergegeben und die Kompression bzw. Verkürzung des Gewebeabschnittes durch einen negativen Wert. Da der Ruhezustand des Myokards schwierig festzusetzen ist, wird als Ausgangswert der enddiastolische Wert genommen (Urheim, Edvardsen et al. 2000). Wenn man die Verformung des Myokards auf die Ausgangslänge (ursprüngliche Länge) bezieht und diese unveränderlich bleibt, spricht man von der Lagrangian Strain (ϵ_L):

$$\epsilon_L = (L - L_0) / L_0 = \Delta L / L_0$$

ϵ_L : Lagrangian Strain

L: Länge zum Messzeitpunkt

L_0 : ursprüngliche Länge

ΔL : Längenzunahme

Literatur

Wird die ursprüngliche Länge nicht gleich null gesetzt, sondern die Anfangslänge zu Beginn der Messung genommen, spricht man von der Natural oder Eulerian Strain. Dieser Ausgangswert ist veränderlich. Beide Strain-Berechnungen sind inhaltlich gleichwertig, ihre numerischen Ergebnisse unterscheiden sich jedoch. Sie können über eine Exponentialfunktion ineinander umgerechnet werden:

$$\epsilon_n = \int_0^L \frac{dl}{l}$$

ϵ_n : Natural/ Eulerian Strain

L: Länge zum zweiten Messzeitpunkt

l: momentane Länge zum ersten Messzeitpunkt

dl: Längenänderung zwischen l und L

Die Strain Rate gibt die zeitliche Ableitung der Myokarddeformierungsrate an und wird in der Einheit 1/s angegeben. Sie stellt die Verkürzungsgeschwindigkeit pro Faserlänge dar (Urheim, Edvardsen et al. 2000):

$$\dot{\epsilon} = \frac{\Delta L}{\Delta t}$$

$\dot{\epsilon}$: StrainRate in s^{-1}

ΔL : Längenzunahme

Δt : Zeit

2.4.1 Strain und Strain Rate-Messungen in der Humanmedizin

Anfang der 2000er Jahre stieg das Interesse in der Humanmedizin für die Untersuchung von Herzerkrankungen mittels Strain und Strain Rate-Messungen. Sie bietet die Möglichkeit zur Früherkennung von kardialen Pathologien, wie Ischämie, dilatative Kardiomyopathie, restriktive Kardiomyopathie, Hypertrophie und Koronararterienerkrankung (Voigt and Flachskampf 2004). Zuvor hatten schon Heimdahl et al. per Strain Rate Imaging des linken Ventrikels ermittelt, dass die Verformungsgeschwindigkeiten bei ehemaligen Infarktpatienten deutlich reduziert bis akinetisch seien (Heimdahl, Stoylen et al. 1998). Hoffman et al. führten eine Studie zur Genauigkeit von Strain- und Strain Rate-Messungen im Vergleich zu TDI, B-Mode und Positronen-Emissions-Tomografie bei Patienten mit einer heruntergesetzten linksventrikulären

Myokardfunktion durch und stellte deutliche Unterschiede fest (Hoffmann, Altiok et al. 2002). Ein Jahr später untersuchten Storaas et al. die Auswirkungen eines möglichen Winkelfehlers bei TDI und Strain-Messungen (Storaas, Aberg et al. 2003). In ihrer Studie konnten sie feststellen, dass Strain-Messungen weniger von einem Winkelfehler beeinflusst werden, mit der Begründung, dass bei dieser Technik die Geschwindigkeit von zwei Punkten genommen werden und diese sich dann ansatzweise in ihren Abweichungen ausgleichen.

2.4.2 Strain und Strain Rate-Messungen in der Tiermedizin

Erste Studien, in denen die Anwendbarkeit von Speckle Tracking in der Tiermedizin überprüft wurde, folgten ab 2005. Wagner versuchte unter anderem mögliche Referenzwerte für Strain und Strain Rate, auf TDI basierend, bei der Katze zu ermitteln. Er stellte jedoch eine sehr hohe Varianz des A-Peaks fest, wohingegen lediglich der Strain zuverlässig war (Wagner 2005). Schiller untersuchte in ihrer Studie verschiedene Einflüsse auf die Strain- und Strain Rate-Messungen, speziell der Unterschied bei diversen Auswertungsprogrammen interessierte sie (Schiller 2007). So nahm sie Cineloops beim 62 Katzen und wertete sie anschließend mit den Offline-Auswertungsprogrammen, dem norwegischen Echopac und dem belgischen SPEQLE aus. Echopac wies eine bessere Reproduzierbarkeit der Daten auf, außerdem gab es technische Einflussfaktoren wie den Zeitfilter und die Strainlänge.

Beim gesunden Hund weist die Strain- und Strain Rate-Messungen nur eine sehr geringe Messvariation auf, was das Potenzial dieses Untersuchungsverfahrens nur bestärkt. Chetboul et al. prüften mittels TDI und Strain-Messungen, ob die regionale systolische und diastolische Myokardfunktionen bei Hunden die an DCM leiden verändert sei (Chetboul, Gouni et al. 2007). Es zeigten sich Beeinträchtigungen der systolischen rechtsventrikulären Funktion und der diastolischen linksventrikulären Funktion. Die E- und A-Peaks waren deutlich niedriger und es zeigte sich ein umgekehrtes E/A-Verhältnis von < 1 . Zudem war der Strain Rate S-Peaks reduziert. Schon bei klinisch gesunden Hunden wies ein geringerer S-Peak-Wert auf erste rechtsventrikuläre Umbaumaßnahmen hin, was die Früherkennung einer rechtsventrikulären Dysfunktion implizierte.

Die Zuverlässigkeit des Speckle Tracking-Verfahrens beim Pferd ist noch fraglich. Iversen prüfte die Eignung dieser Methodik beim Pferd. Sie fand heraus, dass zwar der Strain bei herzkranken Probanden deutlich erhöht ist, jedoch eine hohe Schwankung bei den Messergebnissen vorlag, die methodisch bedingt waren (Iversen 2008). Ein Jahr später untersuchten Schwarzwald et al. erneut die Durchführbarkeit und Verlässlichkeit der Speckle Tracking-Methode und erhoben Werte zur linksventrikulären, radialen und circumferenziellen Wandbewe-

gung (Schwarzwald, Schober et al. 2009b). Die Werte für die radiale, systolische Wandbewegung waren verlässlich, die für die diastolische jedoch nicht. Die Werte für die circumferenzielle Wandbewegung sind systolisch, als auch diastolisch inakkurat und nicht zur Diagnostik anwendbar. 2010 lief eine Pilotstudie über die Anwendbarkeit der Gewebedopplertechniken am rechtsventrikulären Myokard (Stahl 2010). Im Vergleich zur Kontrollgruppe zeigten sich signifikante Unterschiede in den Deformationsparametern der an COB-erkrankten Pferde. Die atriale Kontraktionsgeschwindigkeit stieg im Intermediärbereich der longitudinal und transversal ausgerichteten Muskelfasern deutlich an, was in der Humanmedizin schon berichtet und als kompensatorische Folge auf das chronische Krankheitsgeschehen in der Lunge bewertet wurde. Zudem stellte Stahl fest, dass die Strainmessung von den körperspezifischen Einflussfaktoren unabhängig sind.

In den Jahren 2011-2015 erschienen weitere Artikel, die die Strain- und Strain Rate-Messungen als weiteres Diagnostikum in der Tiermedizin etablierten (Simak, Keller et al. 2011, Decloedt, Verheyen et al. 2013a, Visser, Scansen et al. 2015). Schließlich untersuchte Bildheim für ihre Dissertation den Einfluss des Alters auf die Strain und Strain Rate und untersuchte Pferde zwischen drei und 30 Jahren. Neben Gewebedopplerergebnissen, ähnlich denen in der Humanmedizin, fand sie heraus, dass die systolische Kontraktionsgeschwindigkeit und die frühdiastolische Relaxationsgeschwindigkeit der linksventrikulären freien Wand, sowie die systolische Kontraktions- und die spätdiastolische Relaxationsgeschwindigkeit des interventrikulären Septums durchs Alter beeinflusst werden. Mit steigendem Alter nehmen die genannten Parameter zu (Bildheim 2016).

Während Gehlen und Schlaga in ihrer Studie die Auswirkung einer dreimonatigen Trainingspause auf die myokardiale Funktion untersuchten und bis auf eine gesteigerte frühdiastolische Strain Rate des interventrikulären Septums keine signifikant veränderte Parameter feststellen konnten, studierten Flethoj et al. den Einfluss eines Ausdauertrainings auf die Myokardfunktion von Distanzpferden (Flethoj, Schwarzwald et al. 2016, Gehlen and Schlaga 2017). Nach dem Training konnten sie eine reduzierte frühdiastolische Strain Rate der linksventrikulären Myokardbewegung und unklare Ergebnisse für die systolische Myokardfunktion ermitteln. Chetboul et al. wiesen nach, dass mit der STE auch eine Aussage über die rechtsventrikuläre Myokardfunktion beim Hund getroffen werden kann (Chetboul, Damoiseaux et al. 2018).

Wie schon in der Humanmedizin beim humanen Cushing Syndrom (Baykan, Erem et al. 2008, Bayram, Ersoy et al. 2009) untersuchten Oui et al., da das Cushing-Syndrom in der Tiermedizin immer mehr Relevanz bekommt, elf Beagle, die iatrogen über 28 Tage in einen Hyperkortisolismus versetzt wurden (Oui, Jeon et al. 2015). Sie zeigten im basalen und apikalen Segment deutlich niedrigere Strain-Werte im Vergleich zu gesunden Hunden. Diese Ergebnisse

und die der TDI-Messung deuten auf eine subklinische linksventrikuläre systolische und diastolische Dysfunktion hin.

Beim Pferd gibt es bisher zu diesem Krankheitskomplex noch keine Untersuchungen mittels Strain Rate Imaging.

2.5 Elektrokardiographie und Herzfrequenzvariabilität

Schon 1902 wurden erstmalig von Wilhelm Einthoven Elektrokardiogramme (EKG) angefertigt. Produziert hatte er sie mit seinem selbstentwickelten Saitengalvanometer und machte somit die elektrische Aktivität des Herzens messbar (Gehlen 2010b).

Die standardmäßige Verwendung des Ruhe-EKGs für die Ultraschalldiagnostik und Narkoseüberwachung ist unumstritten (Reef 1999a). Norman J. Holter hatte in den 1960er Jahren ein System entwickelt, bei dem es möglich war drahtlos eine über mehrere Stunden dauernde Aufzeichnung und Speicherung eines Elektrokardiogramms durchzuführen. Dieses Holter-System erlangte auch in der Kleintiermedizin großes Interesse. Calvert, Jacobs und Pickus nahmen Langzeit-EKGs von Dobermann Pinschern auf, um bradykardie-assoziierte episodische Schwächen, Synkopen und plötzliche Aborte bei dieser Rasse zu untersuchen (Calvert, Jacobs et al. 1996). 1992 gaben Goodwin et al. eine Fallstudie heraus, bei der sie mit dem Langzeit-EKG eine Katze untersucht hatten, die an hypertropher Kardiomyopathie litt (Goodwin, Lombard et al. 1992). Buhl zeichnete Langzeit-EKGs bei Hunden nach der Narkose auf, um die Häufigkeit von auftretenden Arrhythmien zu evaluieren (Buhl 2001). Die beiden untersuchten Narkoseregime zeigten keine gehäufte Arrhythmieninduktion, es zeigte sich jedoch auch, dass ein präanarkotisches Kurzzeit-EKG nicht den Status des erkrankten Hundes im Hinblick auf das Arrhythmierisiko widerspiegelt.

In den letzten 30 Jahren rückte die Herzfrequenzvariabilität (HRV) immer mehr als nichtinvasive Methode für Aussagen über Prognosen von Erkrankungen in den Medizinfokus. Die HRV gibt die Abweichungen aufeinanderfolgender RR-Intervalle wieder, wenn diese mehr als 15% beträgt (Gehlen 2010b). Hierbei werden die Schwankungen der Herzfrequenz untersucht. Dies gilt bei Zeitspannen von fünf Minuten, aber auch bei EKGs die über 24 Stunden gemessen wurden. Je größer die Schwankungen sind, desto höher ist die Herzfrequenzvariabilität. Die RR-Intervalle ändern sich aufgrund von Sympathikus und Parasympathikus vermittelten Impulsen über die Erregungsleitungsbahnen. Somit ist die HRV auch ein Maß der neurovegetativen Aktivität oder der autonomen Funktion des Herzens (Uhlendorf 2009). Zur Evaluierung der HRV werden Elektrokardiogramme geschrieben und offline analysiert. Die RR-Schwankungen sind für das Auge im EKG nicht sichtbar, daher kennzeichnet das Programm die R-

Zacken mit Markern und berechnet die Abstände in ms. Diese Daten können daraufhin weiterverarbeitet und die Einflüsse von Sympathikus und Parasympathikus auf das Herz geprüft werden (Gehlen 2010b). Dies erfolgt durch eine Spektralanalyse. Die HRV zeigt gewisse Rhythmen. Dessen Variationen werden in unterschiedliche Frequenzen differenziert. Häufiges Auftreten (High Frequency = HF) spiegelt die Aktivität des Parasympathikus wieder und wird in erster Linie durch die Atmung geprägt. Seine Reaktionszeit auf veränderte äußere Einflüsse ist schneller als die des Sympathikus und zeigt somit ein häufiges Auftreten (high frequency) von Variabilität (Lenoir, Trachsel et al. 2017). Seltenes Auftreten (Low Frequency = LF) ist ein Zusammenspiel von Sympathikus- und Parasympathikusaktivität, sehr seltenes Auftreten (Very Low Frequency = VLF) und äußerst seltenes Auftreten (Ultra Low Frequency = ULF) werden durch Aktivitäten des peripheren vasomotorischen Tonus, wie der Thermoregulation, Renin-Angiotensin-System und Körperlagenänderungen erzeugt (Akselrod, Gordon et al. 1981). Das LF/HF-Verhältnis ist ein Maß für die sympathovagale Balance (Ohmura and Jones 2017).

Eine gesunde Herzfunktion ist durch irreguläre Zeitintervalle zwischen aufeinanderfolgenden Herzschlägen charakterisiert (Moss 1995). Es spiegelt die rhythmischen Schwingungen der regulierenden Komponenten der Herzaktivität wider, die für den Erhalt der kardiovaskulären Homöostase sorgen (Akselrod, Gordon et al. 1981).

Es gibt drei Hauptanalyseverfahren für die HFV-Auswertung. Die erste ist die **time-domain Methode**. Die resultierenden Parameter werden aus den Werten der RR-Intervalle und deren Differenzen mittels statistischer, mathematischer oder geometrischer Verfahren berechnet.

- \overline{RR} (mean): Durchschnittsdauer eines RR-Intervalls; \overline{HR} Herzfrequenz (heart rate= HR) die daraus errechenbare Durchschnittsherzfrequenz
- **SDRR**: (standard deviation of **RR**) Standardabweichung von \overline{RR} ; Sie spiegelt die Variabilität der gesamten EKG-Sequenz wider und ist von der EKG-Länge abhängig. Da die Variabilität mit der Länge des EKG's ansteigt; sowohl kurzzeit-, also auch langzeitbezogen, dürfen nur, um die Vergleichbarkeit zu erhalten, gleichlange EKG's miteinander verglichen werden; \uparrow SDRR parasympathische Aktivität überwiegt, \downarrow SDRR sympathische dominiert
- **RMSSD**: (**R**oot **M**ean **S**quare of **S**uccessive **D**ifferences between adjacent RR-Intervalls) Quadratwurzel der Mittelwerte der Summe aller quadrierten Differenzen benachbarter RR-Intervalle; Sie ist eine Kenngröße für die Erholungsfähigkeit des Körpers und für die Vagusaktivität
- **NN50**: absolute Anzahl der RR-Intervalle, die mehr als 50 ms voneinander abweichen; $pNN50$ (%) ist deren relativer Wert

Die geometrischen Parameter können nur aus Sequenzen von mindestens 20 Minuten kalkuliert werden.

- *RR-triangular index*: Dichteverteilungsmuster; Anzahl aller RR-Intervalle werden durch das Maximum der Dichteverteilung dividiert
- *TINN*: Triangularinterpolation der **RR**-Intervalle im Histogramm

Der Einfluss des Zufalls ist bei dieser Methode erheblich, deshalb sollte sie nicht als alleinige Informationsquelle für die Analyseergebnisse genutzt werden (Witte 2001).

Bei der **frequency-domain Methode** werden in der Offlineauswertung die zeitbezogenen Parameter anhand einer Spektralanalyse (Power Spectral Analysis) mittels Fast-Fourier-Transformation (FFT) oder Autoregressionsanalyse (AR) in frequenzbezogene umgerechnet (Gehlen 2010b). FFT ist eine nichtparametrische, mathematische Analyse, bei der die kontinuierlichen Veränderungen, die Spektral- und die Energiedichteverteilung, in Frequenzbereiche umgewandelt werden. Optisch werden die Daten durch Sinusamplituden aus den RR-Intervall-Mittelwerten dargestellt. Während bei der FFT ohne Vorauswahl alle Werte einer Datenserie übernommen werden, wird bei der AR eine Auswahl getroffen. Daraus folgt, dass die AR eine genauere Wiedergabe der Datenreihe ermöglicht (Berntson, Bigger et al. 1997). Um die Variationsbreite des FFT-Spektrums zu reduzieren, wird ein Periodogramm nach Welch erstellt, indem die Datenserie in teilweise überlappende Segmente unterteilt wird und Mittelwerte gebildet werden.

- *HF und LF-Power (ms^2), HF und LF-Power (%), Total Power (ms^2)*: absolute und relative Werte für die Frequenzbereiche, sowie die Energiedichte des gesamten Spektrums
- *HF und LF-Peak (Hz)*: Frequenzgipfel in den jeweiligen Banden
- *HF und LF (n.u.)*: HF und LF in normalisierten Einheiten (Units); sie stehen für die relativen Werte im Verhältnis zur Total Power abzüglich der VLF
- *LF/HF-Ratio*: spiegelt die sympathovagale Balance wider

Um eine Aussagekraft für VLF und ULF zu erhalten sollten nur Langzeit-EKGs genutzt werden (Malik, Camm et al. 1996, Berntson, Bigger et al. 1997).

Die frequency-domain Methode bietet bei kurzen Zeitintervallen eine verlässliche Beurteilung der Veränderungen in der sympathovagalen Balance. Die sympathische und parasympathische Aktivität lassen sich voneinander unterscheiden (Faust 2015). Da die time-domain, wie auch die frequency-domain Parameter auf denselben Datenserien basieren, kovariieren diese miteinander (Malik, Camm et al. 1996).

Das dritte Verfahren umfasst nichtlineare Methoden. Der Poincaré Plot oder Recurrence Plot ermöglicht, dass die Korrelation zwei aufeinanderfolgender RR-Intervalle grafisch dargestellt

wird. Die Deutung dieser Ergebnisse ist jedoch sehr komplex. In der Humanmedizin zeigten Untersuchungen mit diesen Methoden eher keine klare Anwendbarkeit für die Risikoeinschätzung von kardialen und nicht kardialen Erkrankungen (Uhlendorf 2009).

Die HRV ermöglicht eine bedeutsame Vorhersage über das Mortalitätsrisiko nach Myokardinfarkt (Kleiger, Miller et al. 1987, Malik, Camm et al. 1996).

Auch in der Pferdemedizin wurden bereits viele HRV-Studien durchgeführt. Clement und Barrey untersuchten den Einfluss von Tier, Alter, Geschlecht und Rasse. Sie kamen zu dem Schluss, nachdem besonders junge Pferde und Stuten eine höhere HRV zeigten, dass die erhöhte Emotionalität der ausschlaggebende Faktor ist (Clement and Barrey 1995). Nagel et al. fanden heraus, dass die Rasse keinen Einfluss auf die Referenzbereiche der HF, LF und anderer Analysekomponenten hat (Nagel, Aurich et al. 2011). Sie überprüften die Referenzbereiche von Warmblütern an Shetlandponys. Zur Etablierung der HRV in die Praxis fanden zwei Studien unter der Leitung von Kuwahara, welche die Eignung der HRV als Diagnostikum beim Pferd prüften, statt. Während in der einen zehn gesunde Englische Vollblüter, im Alter von drei bis fünf Jahren, den Probandenpool darstellten (Kuwahara, Hashimoto et al. 1996), wurde in der anderen nur ein Pferd mit bekanntem Vorhofflimmern in einer Fallstudie untersucht (Kuwahara, Hiraga et al. 1998). Die HRV erwies sich auch beim Pferd als geeignet. Das Vorhofflimmern wirkte sich durch eine veränderte parasymphatische und sympathische Aktivität aus. Beide waren erhöht, die Atemfrequenz ebenfalls. Dies hatte jedoch keine Auswirkung auf das LF/HF-Verhältnis. Während Thayer et al. Werte beim Pferd vor, während und nach der Arbeit aufstellte (Thayer, Hahn et al. 1997), wurde 2001 getestet, inwiefern sich autonome Stimuli, mittels wiederholter Atropininjektion, auf die HRV beim Pferd auswirkt (Ohmura, Hiraga et al. 2001). Die Injektionen bewirkten niedrigere LF- und HF-Werte, die Herzfrequenz stieg an. Durch die Abnahme beider Parameter zeigte sich keine Auswirkung auf das LF/HF-Verhältnis. Dies bewies, dass die HRV deutlich schneller auf autonome Schwankungen reagiert als die Herzfrequenz und somit ein sensitiver Marker für die autonome, kardiale Funktion ist.

Witte untersuchte im Rahmen ihrer Doktorarbeit, inwiefern die in der Humanmedizin gebräuchlichen Analyseparameter bei der HRV-Analyse beim Pferd anwendbar sind (Witte 2001). Die Zeitparameter wie SDRR oder RMSSD allein sind nicht aussagekräftig, die frequenzbezogenen Parameter (LF, HF, LF/HF-ratio) hingegen schon.

Das Interesse an der Trainingsphysiologie und den belastungsinduzierten Effekten auf das autonome Nervensystem stehen derzeit im Fokus (Gehlen 2010b). Die autonome Korrektur der Herzfrequenz und Herzfrequenzvariabilität ist von physiologischen Faktoren wie Fitness abhängig (Kinnunen, Laukkanen et al. 2006). Zudem ist es möglich anhand der HRV frühe Anzeichen für Überbelastung zu erkennen, was beim Menschen schon bewiesen wurde

(Laukkanen, Kaikkonen et al. 1998). In der Vorwettkampfphase der Pferde und einem Tag nach dem Rennen stieg die HRV an. Ruhetage und anaerobe Trainingsphasen bedeuteten mehr Stress mit einem Abfall von HF und einem gleichzeitigen Anstieg der HRV. Dass Stress niedrigere HF-Werte verursacht und gleichzeitig einen Anstieg von LF und HRV, bewiesen auch Schmidt et al., als sie Pferde während des Transports untersuchten (Schmidt, Hodl et al. 2010b). Untersuchungen zu Stresssituationen beim Pferd zeigten, dass die sympathovagale Balance mit der parasympathischen Kontrolle über die Herzaktivität korrelieren könnte (Scopa, Palagi et al. 2018)

Auch Schmerzen durch Hufrehe, Kastration und Bulbusexstirpation unter Allgemeinanästhesie beeinflussen die HRV (Rietmann, Stauffacher et al. 2004, Oel 2010). Der Schmerz zeigte stets eine Abnahme des vagalen Tonus mit reduzierten HF-Werten sowie erhöhten LF-Werten. Der erhöhte Sympathikustonius wurde bei der Bulbusexstirpation jedoch beim Zug an den Augenmuskel durch eine starke Vagusreizung verdeckt.

Lenoir et al. verglichen beim Pferd die Analyse der HRV mit dem Televet® Elektrokardiogramm mit der, die mit dem Polar® heart rate meter (HRM) ermittelt wurde. Hierbei zeigte sich die Analyse des Televet® Elektrokardiogramms als akkurater und mit weniger Artefakten behaftet (Lenoir, Trachsel et al. 2017).

Auch bei anderen Tierarten wurde die Anwendbarkeit der HRV-Analyse getestet. Mohr et al. untersuchten nichtinvasive Methoden zur Stressermittlung beim Kalb und der Kuh (Mohr, Langbein et al. 2002). Hagen prüfte, inwiefern sich die Rasse und das Melksystem auf die HRV bei der Kuh auswirkt (Hagen, Langbein et al. 2005). De Jong et al. überprüften wie sich die HRV beim Schwein durch gezielten sozialen Stress verändere (de Jong, Sgoifo et al. 2000).

Palestrini et al. ließen 17 Hunde einen Verhaltens-Test durchlaufen und untersuchten mittels HRV deren Reaktion auf verschiedene emotionale Situationen (Palestrini, Previde et al. 2005).

Auswirkung des Cushing-Syndroms auf die HRV konnte in der Humanmedizin bereits bewiesen werden (Fallo, Maffei et al. 2009, Chandran, Ali et al. 2013). Während als Ergebnis der Analyse von Fallo et al. eine sympathovagale Imbalance und erhöhte HF-Werte, sowie unveränderte LF-Werte und ein reduziertes LF/HF-Verhältnis auftraten, zeigte die Analyse der Kurzzeit-EKGs von Chandran et al. eine deutlich veränderte sympathovagale Imbalance mit erhöhtem LF/HF-Verhältnis, was eine sympathische Dominanz impliziert. Eine geringe HRV und allgemein niedrigere Werte für HF und LF und dem mittleren LF/HF-Verhältnisses waren weitere Ergebnisse der Studie von Chandran et al..

2.6 Blutdruckuntersuchung

Die ersten Untersuchungen zur Ermittlung des Blutdrucks kann man schon bis ins 17. Jahrhundert zurückdatieren, als der britische Pfarrer Stephen Hales mittels Glasrohr und Blutsäule den Blutdruck eines Pferdes bestimmte (Gehlen 2010a). Der Blutdruck ist ein wichtiger Parameter zur Einschätzung der aktuellen Herz-Kreislauf-Situation. Erhardt betont dies erneut, da die Werte oft schon frühzeitige Hinweise auf folgende Veränderung liefern würden (Erhardt 2002). Er empfiehlt bei einer einmaligen Messung mit erhöhten Werten zwei Wiederholungsmessungen an verschiedenen Tagen innerhalb von acht bis zehn Tagen. Bei erneuter Bestätigung der Hypertonie, aber Fehlen von akut schmerzhaften Ursachen, Aufregung oder aber Adipositas, sei ein pathologisches Geschehen als Ursache wahrscheinlich, auch wenn sich noch keine deutliche Symptomatik gezeigt hat. Besonders für das Narkosemonitoring ist die Blutdruckmessung wichtig, da Hypotonie über einen längeren Zeitraum zu dauerhaften hypoxischen Schäden an verschiedenen Organsystemen führen kann (Erhardt 2002).

Bei der Blutdruckmessung werden der systolische, arterielle Druck (SAP), der diastolische, arterielle Druck (DAP) und der mittlere, arterielle Druck (MAP) ermittelt. Der SAP ermöglicht eine Aussage über die kardiale Situation, da er das Produkt des kardialen Auswurfes und des systemischen Gefäßwiderstandes ist (Magdesian 2004). Der DAP hingegen liefert Informationen zur arteriellen Gefäßsituation. Dieser Druck wird erzeugt, indem sich die elastischen Fasern in den Arterienwänden kontrahieren und das Blut weitertransportiert wird, aber auch die Viskosität des Blutes ist hierbei ein wichtiger Faktor (Gehlen 2010a). Der MAP ist nur ein Durchschnittsdruckwert innerhalb eines Schlagintervalls (Walders and Gehlen 2014), er ist unabhängig von den systolischen und diastolischen Schwankungen, die im Gefäßsystem herrschen. Da der Blutdruck leicht beeinflussbar ist sollten immer drei Messungen durchgeführt werden um den Status quo erheben zu können (Sporri 1965, Gehlen 2010a).

Die Methoden zur Blutdruckermittlung lassen sich in direkte und indirekte Blutdruckmessungen unterteilen. Für die direkte Messung wird ein Katheter entweder in die Arteria facialis (Heliczler, Lorello et al. 2016) (Tunsmeyer, Hopster et al. 2015) oder in die Arteria tibialis (Seliskar, Zrimsek et al. 2013) gelegt. Die invasive Methode mit einem Katheter wird zwar als Goldstandard gesehen, da hiermit eine kontinuierliche, genaue Beurteilung des systolischen und diastolischen Druckes erfolgen kann, sie ist jedoch sehr durch das Lumen des Katheters, die Länge des Schlauchsystems sowie durch regionale, vaskuläre Dämpfung beeinflussbar (Erhardt 2002). Unter die nichtinvasiven, indirekten Methoden fallen die Palpation, die Oszillometrie und die Ultraschall-Doppler-Flow-Detektormethode. Bei der Palpation kann nur der Puls gefühlt werden, die Pulswelle bleibt aus, wenn der systolische Blutdruck unter 70mmHg (Hypotonie) fällt. Generell zeigen die indirekten Methoden geringgradige Abweichungen von den Werten die durch die direkte Blutdruckmessung ermittelt wurden, die Abweichungen bleiben

jedoch meistens im erträglichem Rahmen (Erhardt 2002). Die Dopplertechnik und die Oszillometrie erfolgen nach dem Riva-Rocci-Prinzip. Hierbei wird äußerlich eine Manschette mit Manometer an eine Gliedmaße, seit Bodey et al. bevorzugt an die Schwanzbasis (Bodey, Young et al. 1994), angelegt. Die Manschette wird aufgepumpt, bis kein Blutfluss mehr in der Arterie erfolgt und schließlich die Luft wieder langsam abgelassen. Die Dopplermethode funktioniert über den sogenannten Doppler-Shift. Gemessen wird die Frequenzänderung, die erfolgt, wenn die Erythrozytenbewegung wiedereinsetzt. Während bei der Dopplertechnik noch die Messstelle rasiert werden muss, kommt die neue indirekte Messmethode High Definition Oszillometrie ohne Rasur aus. Der Patient kann sogar in einer entspannten Position bleiben. Hierfür wird eine modifizierte pneumatische Manschette um die Schwanzbasis gelegt (Erhardt 2002). Solange der Patient sich relativ ruhig verhält sind auch keine Fehlmessungen, verursacht durch Muskelkontraktionen, zu erwarten. Anders als bei der Ultraschall-Doppler-Flow-Detektion kann hiermit nicht nur der SAP, sondern auch der MAP und der DAP bestimmt werden.

Bei der Untersuchung sollte stets darauf geachtet werden, dass die Messung auf Höhe der Herzbasis erfolgt, damit die Werte nicht verfälscht werden (Gehlen 2010a). Wenn das Tier während der Messung in Rückenlage liegt, ist der tatsächliche Blutdruck mindestens 15-20mmHg höher (Magdesian 2004). Idealerweise sollten beim Pferd die Messungen an der Schweifrübe erfolgen, an der Arteria coccygealis (Gehlen 2010a, Tunsmeier, Hopster et al. 2015). Ebenfalls zu beachten ist die Manschettenweite. 1/5 des Schweifumfangs wäre optimal (Soder, Brojer et al. 2012). Zu enge Manschetten verursachen zu hohe, zu weite liefern zu niedrige Werte. Weitere Studien am Kleintier und am Pferd zeigten, dass die Manschettenweite circa 40 % des Schweif-/Schwanzumfangs betragen sollte (Brown, Atkins et al. 2007, Olsen, Pedersen et al. 2016).

Die Invasivität und der technische Aufwand der intraarteriellen Blutdruckmessung verringert die Akzeptanz in der Praxis und führt dazu, dass die indirekten Methoden bevorzugt werden (Martel, Egnier et al. 2013).

In den letzten zehn Jahren wurden einige Studien zur Akzeptanz des Tieres, sowie zur Präzision und Exaktheit von High Definition Oszillometrie im Vergleich zu der direkten Blutdruckmessung durchgeführt (Meyer, Jenni et al. 2010, Mitchell, McMahon et al. 2010, Martel, Egnier et al. 2013, Tunsmeier, Hopster et al. 2015, Heliczner, Lorello et al. 2016). Zur Gewährleistung eines Standardablaufs der Untersuchung veröffentlichte das American College of Veterinary Internal Medicine ein Consensus Statement Referenzbereiche für normotensiv, hypertensiv und hypotensiv, den Untersuchungsablauf und anschließende Therapien beim Kleintier. Eine Vergleichbarkeit der Ergebnisse ist nun möglich (Brown, Atkins et al. 2007). Wernick et al. untersuchten die Anwendbarkeit der ACVIM Leitlinien für High Definition Oszillometrie (Memo-diagnostic MD_15/90 Pro) im Gegensatz zur direkten Blutdruckmessung und der Auswertung

mit Dinamap am anästhesierten Hund (Wernick, Doherr et al. 2010). Sie gaben zu bedenken, dass die erhobenen Werte nur valid für anästhesierte Hunde wären, mit einem sehr kleinen Blutdruckbereich (76-137mmHg). Die High Definition Oszillometrieapparatur erfordert beim Hund keine lange Gewöhnungsphase, was die Handhabung in der Praxis deutlich erleichtert (Mitchell, McMahon et al. 2010). Seliskar et al. untersuchten die Übereinstimmung von der Ultraschall-Doppler-Flow-Detektormethode und der High Definition Oszillometrie mit der direkten Blutdruckmessung, ebenfalls an anästhesierten Hunden. Sie stellten fest, dass die Dopplermethode zu hohe Werte hervorbrachte und nicht den ACVIM-Anforderungen gerecht wurde. Die High Definition Oszillometrie zeigte limitierte Übereinstimmungen. So wurden die meisten Anforderungen für MAP und DAP erfüllt, SAP jedoch von den Werten her unterschätzt (Seliskar, Zrimsek et al. 2013).

Erste Erhebungen von Blutdruckmessdaten durch die High Definition Oszillometrie an Tieren mit Herzklappenerkrankungen oder Vorhofflimmern wurden beim Hund retrospektiv von Hanzlicek et al. (Hanzlicek, Baumwart et al. 2016) und beim Pferd von Walders und Gehlen (Walders and Gehlen 2014) veröffentlicht. Die Referenzbereiche vom Continuous Wave Doppler konnten für die High Definition Oszillometrie (HDO) beim Hund nicht übernommen werden (Hanzlicek, Baumwart et al. 2016). Generell ist die HDO beim Pferd anwendbar, bietet jedoch nicht die Möglichkeit den Erfolg einer Therapie und die Entwicklung einer Herzerkrankung zu überwachen (Walders and Gehlen 2014).

Nostell untersuchte 2015 den Blutdruck mittels High Definition Oszillometrie vor und während eines euglykämischen-hyperinsulinämischen Clamptest beim Pferd. Es zeigte sich eine Absenkung von des MAP und des DAP sowie des SAP. Dies wurde auf die vasodilatatorische Wirkung von Insulin zurückgeführt (Nostell, Lindase et al. 2016).

3. Material und Methode

Ziel dieser Studie war es, Auswirkung der Pituitary Pars Intermedia Dysfunction auf die Herzfunktion zu untersuchen. Hierfür wurden Ultraschallsequenzen des Herzens, aus der rechten, kaudalen Kurzachse im B-Mode und mittels PW- und Farbgewebedoppler, angefertigt. Diese wurden Offline unter Zuhilfenahme der Q-Analyse ausgewertet. Zusätzlich wurde der Blutdruck oszillometrisch gemessen. Es wurde ein fünfminütiges EKG für die offline Beurteilung des autonomen Nervensystems angefertigt. Eine Nachkontrolle erfolgte nach mindestens drei Monaten bei etwa der Hälfte der Probanden. Um das Gewicht der Probanden festzustellen wurden sie auf der geeichten Waage der Klinik für Pferde der FU Berlin gewogen. Bei Außenterminen erfolgte die Gewichtsbestimmung mittels Bandmaß.

3.1 Probandengut

Im Rahmen dieser Doktorarbeit wurden an Pituitary Pars Intermedia Dysfunction erkrankte Pferde untersucht. Die Probanden waren entweder Patienten in der Klinik für Pferde, Allgemeine Chirurgie und Radiologie der Freien Universität Berlin oder ehemalige, in der Stammkartei der Klinik als an PPID erkrankt vermerkte Patienten. Während der Untersuchungen waren alle Probanden klinisch schmerzfrei. Es lag keine akute Hufrehe oder ähnliches vor.

Es erfolgten verschiedene Einteilungen in Subgruppen anhand des Signalements und des Vorberichts. Gemäß der FN-Richtlinien wurde eine Einteilung der Rasse anhand der Größe in Pony (Rasse 2), bis Stockmaß 148 cm und Pferd (Rasse 3) vorgenommen (Tab. 1). Das Stockmaß wurde mittels Bandmaß erfasst. Bezüglich des Geschlechts wurde eine Gruppierung nach Stute (w = weiblich), Hengst (m = männlich) und Wallach (mk = männlich kastriert) erstellt, welche in zwei Subgruppen Null (w) und Eins (m/mk) unterteilt wurde. Eine Kategorisierung der Probanden anhand des Alters erfolgte unter Zuhilfenahme der deskriptiven Datenanalyse (Tab. 1).

Tabelle 1 Gruppeneinteilung nach Signalement

	Gruppe 0	Gruppe 1	
Geschlecht	weiblich	männlich/ männlich kastriert	
	Kat. 1	Kat. 2	Kat. 3
Alter (Jahre)	≤ 23	24 - ≤ 27	> 27
	Rasse 2	Rasse 3	
Rasse	≤ 148 cm Pony	> 148 cm Pferd	

Der Probandenpool wurde außerdem anhand des Therapiestatus in zwei Gruppen unterteilt (Tab.2).

Schließlich erfolgte noch eine Gruppeneinteilung anhand der phänotypischen Hauptkriterien, die sowohl Bradarić in ihrer Dissertation, als auch Pongratz et al. in ihrer Studie identifizierten und für ihre Bewertung der ECS-Ausprägungen heranzogen (Pongratz, Graubner et al. 2010, Bradarić 2012). Die Punkte Hypertrichose, Hyperhidrose, Leistungsschwäche, Apathie (abnormes Verhalten), Polyurie/Polydipsie (PU/PD), Muskelatrophie, Senkrücken, Pendelabdomen (abnorme Fettdepots), Hufrehe und Abmagerung wurde auf Bestehen hin im Vorbericht erfragt und visuell beurteilt. Die ersten acht Kriterien wurden dann nach Bradarić, je nach ihrer Ausprägung, mit Punkten von null (nicht vorhanden) bis drei (deutlich ausgeprägt) bewertet (Bradarić 2012). Lediglich PU/PD wurden mit null oder eins beurteilt, je nachdem ob keine PU/PD (0) oder eine (1) bestand.

Tabelle 2 Gruppeneinteilung nach Vorbericht und Adspektion

	Gruppe 6	Gruppe 7
Diagnose	neu (≤ 1 Woche)	alt (> 1 Woche)
	Gruppe +	Gruppe -
Therapie	ja	nein
	PPID 1	PPID 2
PPIDScore	0-3,5 Punkte	3,6 und mehr Punkte

3.2 Untersuchungen

Bei allen Probanden wurde ein Vorbericht erhoben, eine klinische Allgemeinuntersuchung, eine echo- und eine elektrokardiographische Untersuchung, sowie eine oszillometrische Blutdruckmessung durchgeführt.

Während aller, die Studie umfassenden, Untersuchungen wurde die Umgebung möglichst dunkel und ruhig gehalten. Die Untersuchungen wurden in einem Zeitraum von neun bis 16 Uhr durchgeführt.

3.2.1 Klinische Untersuchung

Die klinische Allgemeinuntersuchung mit einem Schwerpunkt auf das Herz-Kreislaufsystem und die Vorberichterhebung wurden anhand eines einheitlichen Protokolls (siehe Anhang Kap. 9.1) festgehalten.

3.2.2 Echokardiographische Untersuchung

Die echokardiographischen Untersuchungen wurden mit dem mobilen Ultraschallgerät Vivid i (S/N: 020988VI, Ultrasound Tirat Carmel, phased array 3S-RS Sonde, 1,7/3,4 MHz octave harmonics) der Firma GE Healthcare Medical Systems durchgeführt, die benutzte Software war 10.2.x. Zunächst wurde eine circa 10 x 10 cm große Fläche auf der linken und rechten Körperseite auf Höhe des Ellenbogens in der Axillargegend im Bereich des dritten und vierten Interkostalraum rasiert. Diese dann mit Alkohol entfettet und Ultraschallgel (Servoson von Servoprax GmbH) aufgetragen. Alle Studienteilnehmer wurden echokardiographisch per B-Mode, M-Mode und Farbdoppler voruntersucht. Darauf folgte die Untersuchung mittels PW- und Farbgewebedoppler. Alle Einzelbilder und Cineloops wurden auf der internen Festplatte des Gerätes gespeichert und anschließend auf den Arbeitscomputer überspielt. Geschallt wurde mit einer 3,4 MHz-Sonde (Eindringtiefe 30 cm, Phased Array), die Offline-Auswertung der gewebedopplerechokardiographischen Cineloops erfolgte durch das Bearbeitungsprogramm EchoPAC (GE VINGMED ULTRASOUND AS Horton, Norwegen; Echopac 110.x.x) am Computer.

Die echokardiographische Voruntersuchung umfasste die von Stadler et al. (Stadler, D'Agostino et al. 1988) erhobenen Schnittbildebene beim Pferd. Je nach Tiergröße und Rasse auf die Referenzbereiche von Robine und Stadler (Stadler and Robine 1996), Stadler und Gehlen (Gehlen and Stadler 2002), Slater und Herrtage (Slater and Herrtage 1995) und Haubold (Haubold 2006) hin bewertet. Die Dimensionen des Herzens wurden enddiastolisch im B- und M-Mode gemessen. Alle Klappen (Mitral-, Trikuspidal-, Aorten- und Pulmonalklappe)

Material und Methode

wurden mit dem Farbdopplerverfahren auf mögliche Regurgitationen hin untersucht. Während der Ultraschallaufnahmen wurde synchron ein EKG mittels einer bipolaren Basis-Apex-Brustwandableitung aufgezeichnet. Hierfür wurden drei Klippelektroden am Tier fixiert: rot (Basis) - auf der linken Halsseite auf der Höhe der Fossa jugularis kranial der Apertura thoracica, gelb (Neutral) – an die linke Halsseite und grün (Apex) – in der Axillargegend an der linken Thoraxseite. Dies ist wichtig für die Kurvenidentifikation in der Offline-Analyse (Lind, Nowak et al. 2002).

Folgende Messungen wurden durchgeführt:

1.) RKDLA (rechte kaudale lange Achse)

- LVW: linksventrikuläre Wand auf Höhe der Papillarmuskeln
- IVS: interventrikuläres Septum auf Höhe der Papillarmuskeln
- RVW: rechtsventrikuläre Wand
- LA max: maximaler linker Vorhofdurchmesser
- LA MV: linker Vorhofdurchmesser auf Höhe der Mitralklappe
- LV uMV: linker Ventrikel direkt unter der Mitralklappenebene
- LV PPM: linker Ventrikel auf Höhe der Papillarmuskeln
- RA: rechter Vorhofdurchmesser
- Ao: Durchmesser des Aortensinus
- Blutfluss-Doppleruntersuchung der Trikuspidalklappe sowohl im Vier-, als auch im Fünf-Kammer-Blick
- Blutfluss-Doppleruntersuchung der Aortenklappe im Fünf-Kammer-Blick

2.) RKRLA (rechte kraniale lange Achse)

- RA: rechter Vorhofdurchmesser auf Höhe der Trikuspidalklappe
- RV: rechter Ventrikeldurchmesser
- PA: Pulmonalarteriendurchmesser
- Blutfluss-Doppleruntersuchung der Trikuspidalklappe
- Blutfluss-Doppleruntersuchung der Pulmonalklappe

3.) LKDLA (linke kaudale lange Achse)

- LA max: maximaler linker Vorhofdurchmesser
- Blutfluss-Doppleruntersuchung der Mitralklappe
- Blutfluss-Doppleruntersuchung der Aortenklappe

Die M-Mode-Aufzeichnungen wurden in der RKDKA (rechten kaudalen kurzen Achse) erstellt (Gehlen 2010a). Der M-Mode ermöglicht eine Beurteilung der Kontraktilität des linken Ventrikels über die FS (fractional shortening) in %. Messungen erfolgen am linken Ventrikel, am IVS und an der linksventrikulären Hinterwand, endsystolisch (LVESD) und enddiastolisch

(LVEDD). Da die Winkelabhängigkeit nicht zu vernachlässigen ist musste teilweise von den Standardschnittbildern abgewichen werden, um den Klappenrückfluss exakter beurteilen zu können (Long 1990)

Die gewebedopplerechokardiographischen Sequenzen mittels PW-GDE wurden in der rechten, kaudalen kurzen Achse kurz unter der Mitralklappenebene, auf Höhe der Papillarmuskeln an drei Punkten (rechte freie Wand (RFW), interventrikuläres Septum (IVS) und linksventrikuläre freie Wand (LFW)) mit jeweils mindestens drei Herzzyklen aufgenommen. Hierbei wurde der linke Ventrikel mittig ausgerichtet (Abb. 1).

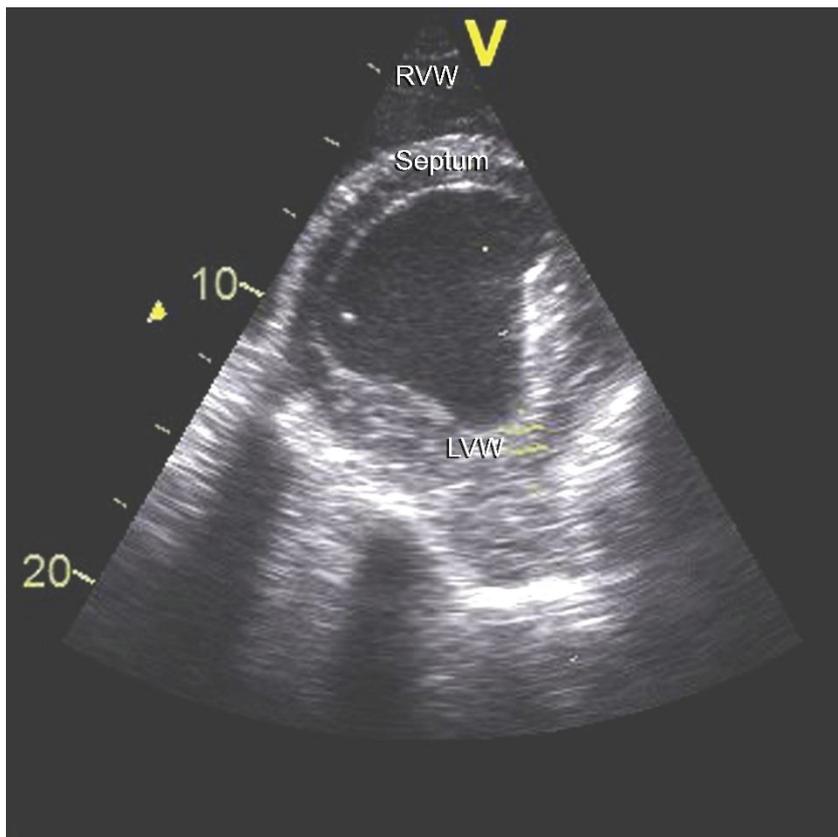


Abbildung 1 RKDKA: Ausschnitt aus PW-GD-Messung; die ROI ist auf der linksventrikulären freien Wand positioniert; LVW = linksventrikuläre (freie) Wand, Septum = interventrikuläres Septum; RVW = rechtsventrikuläre (freie) Wand

Die Aufnahmen im B-Mode mit darübergelegtem TVI-Modus wurden ebenfalls in der rechten, kaudalen Kurzachse angefertigt, an den gleichen drei Fixpunkten (RFW, IVS und LFW) und mit ebenfalls mindestens drei Herzzyklen. Dies erfolgte nach den Angaben Iversens (2008). Zudem wurden noch Cineloops von mindestens drei Herzzyklen im B-Mode der rechten, kaudalen Kurzachse kurz unterhalb der Mitralklappenebene, auf Höhe der Papillarmuskeln aufgenommen. Um eine angemessene Frame Rate zu erhalten wurden Fensterbreite und Eindringtiefe an die jeweilige Herzgröße angepasst. Die Eindringtiefe betrug circa 30 cm. Indem die

Frame Rate zwischen 40-80 fps im Graubild gehalten wurde, konnte eine möglichst hohe zeitliche Auflösung gewährleistet werden. Der Frequenzbereich wurde im TVI-Modus auf 0,4 kHz festgesetzt, um mögliches Aliasing zu vermeiden. Für die PW-Gewebedopplerauswertung musste ein Sample Volume bereits während der Untersuchung am Tier jeweils auf einen Punkt ausgerichtet werden (linksventrikuläre freie Wand, interventrikuläres Septum und rechtsventrikuläre freie Wand). Die ROIs wurden in der Diastole subendokardial platziert. Die hierbei entstehenden Geschwindigkeit-Zeit-Kurven wurden als Standbild abgespeichert und anschließend ausgewertet. Die Skala reichte hierbei von -20 bis +20 cm/s, war jedoch veränderbar.

Für die Strain- und Strain Rate-Messungen wurden weitere Cineloops im Graubild aufgenommen.

3.2.3 Elektrokardiographie

Ein fünfminütiges Elektrokardiogramm (EKG) wurde von jedem Probanden aufgenommen. Hierzu wurde der portable Televet 100 (S/N: TV 100-06120126) Telemetric ECG & Holter von Kruteck verwendet, der mittels einer eingelegten Spezial-SD-Karte die EKGs speicherte. Anschließend konnten die Daten auf den Computer überspielt und mit Televet 100 Version 4.1.3 ausgelesen und mit Kubios HRV Version 2.2 ausgewertet werden.

Für das EKG wurde eine modifizierte, bipolare Herzbasis-Herzspitzen-Ableitung durchgeführt. Dabei wurden zwei Klebeelektroden (Scintact®, Leonard Lang GmbH, Innsbruck, Österreich) in der Herzgegend, hinter dem Ellenbogenhöcker (5. Interkostalraum; VL (gelbe) und HL (grüne) Elektrode) parallel zum Sternum und zwei in der linken Sattellage (6. und 7. Interkostalraum, oberes Thoraxdrittel; VR (rote) und neutrale (schwarze) Elektrode) positioniert (Abb. 2).

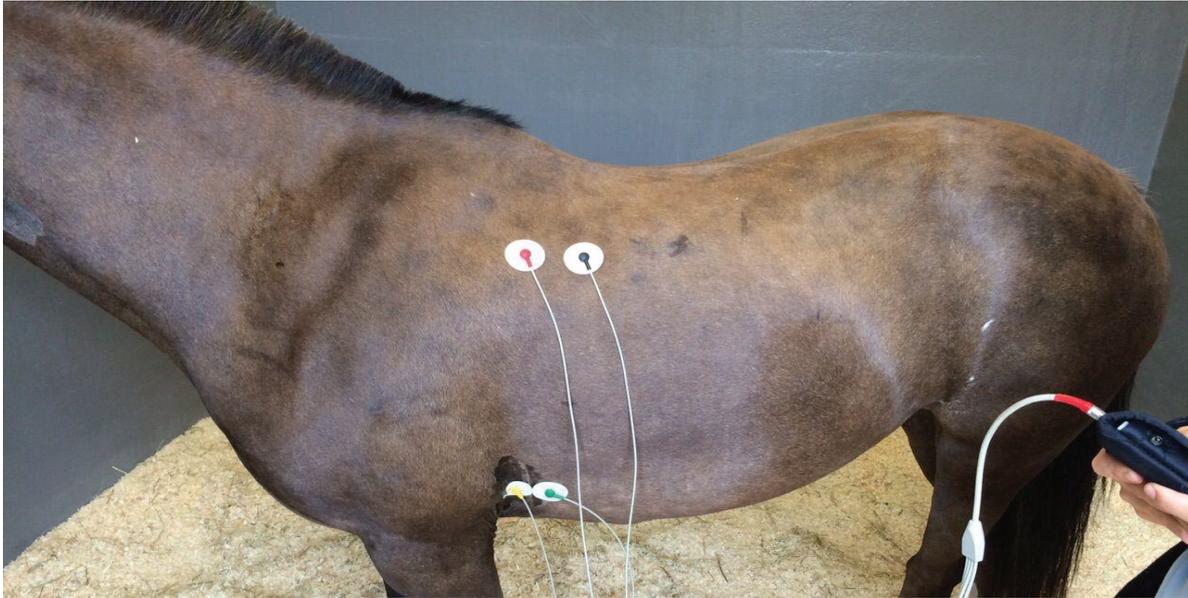


Abbildung 2 EKG-Aufnahme

Die Sampling Rate betrug 500 Hz. Durch das Bluetooth-Verfahren konnten die erhobenen EKGs direkt eingesehen und beurteilt werden da sie auf einen Laptopbildschirm übertragen wurden. Mögliche Lagekorrekturen oder aber eine kleine Rasur zur störungsfreieren Übertragung konnten dadurch durchgeführt werden.

Der Proband wurde mit Halfter und Strick leicht fixiert, um eventuelle Bewegungsartefakte zu verhindern. Der Teletrecorder wurde für die Dauer der Aufzeichnung von einer Hilfsperson gehalten.

3.2.4 Blutdruckmessung

Die Blutdruckmessungen wurden ebenfalls von jedem Probanden mittels aufblasbarer Schweifmanschette durchgeführt. Die Untersuchung erfolgte nachdem alle anderen erfolgt waren, so konnte sich der Proband akklimatisieren und sich mit Untersucher und dem Untersuchungsraum vertraut machen. Gemessen wurde an der Schweifrübenwurzel, über der Arteria coccygealis. Verwendet wurde das Memo Diagnostic Equine MD15, 90 und Pro (High Definition Oszillometrie) der Firma S+B medVET GmbH (Babenhausen, Germany). Diese Methode umfasst zusätzlich noch eine MDS Analyse Software (Version PC 1.7.5.2) für die Kommunikation mit dem Computer (Abb. 3). Die gemessenen Schwingungsamplituden waren synchron sichtbar. Die Messungen konnten wiederholt werden, wenn es zu Artefakten, Arrhythmien gekommen oder aber die Schweifmanschette noch nicht exakt genau angelegt worden war. Insgesamt wurden drei aufeinanderfolgende Messungen vorgenommen.

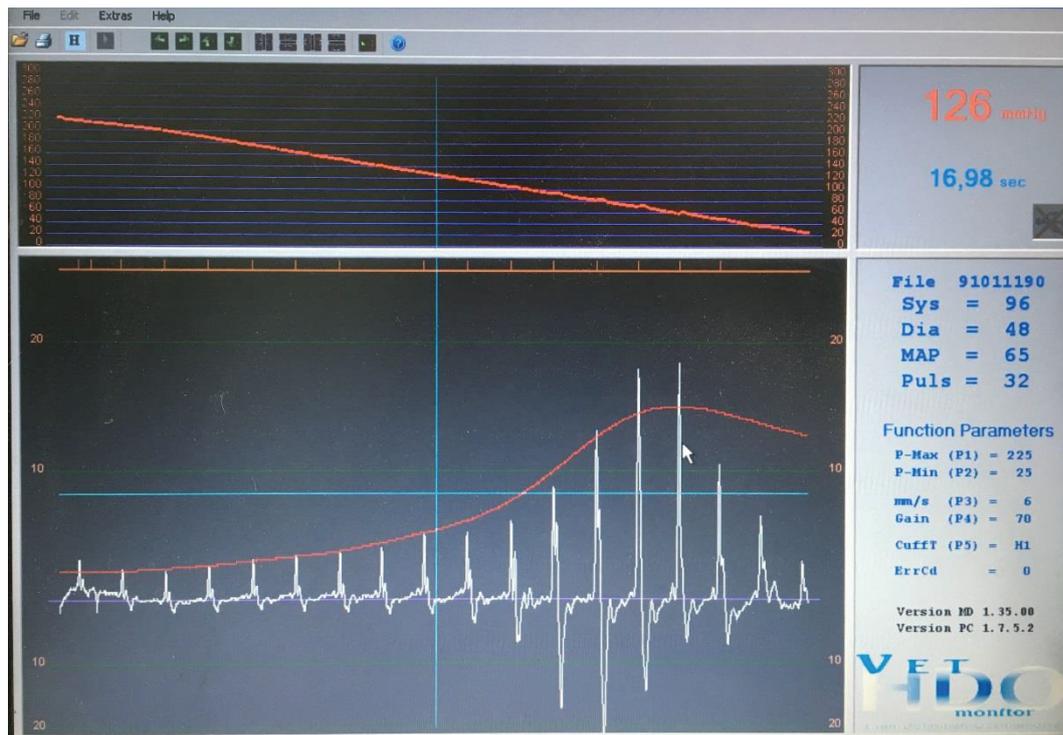


Abbildung 3 Blutdruck-Analyse mit einem HDO-Blutdruckmessgerät

3.2.5 Offline-Analyse der Untersuchungsdaten

3.2.5.1 Echokardiographische Untersuchung

Die Farbgewebedopplerdaten wurden mit der Software Echopac Version 110.x.x. unter dem Menüpunkt Q-Analyse aufgerufen und die ROIs (region of interest; RFW, IVS und LFW) gesetzt (Abb. 4). Die Größen der ROIs variierten, da sie den individuellen Herzgrößen angepasst wurden. Die ROI wurde stets mittig gesetzt und nahm 2/3 der untersuchten Wand ein (Michutta 2011). So wurde die ROI der linksventrikulären freien Wand und des IVS, die standardmäßig auf 12x16mm festgelegt war, mit 8x12, 10x14 und 10x16, die der rechten Hinterwand mit 6x10, 8x12, 10x14 und 10x16 bei Bedarf modifiziert. Der Neigungswinkel betrug 0°.

Damit bei zu starken Herzbewegungen die ROIs nicht außerhalb des jeweiligen Analysebereiches wanderten, wurden sie von Bild zu Bild manuell positioniert. Dieser Schritt wird als „Tracken“ bezeichnet. Es wurden stets drei Herzzyklen ausgewertet und daraus dann der gemittelte Wert errechnet.

Hierbei wurden die Geschwindigkeiten durch eine Kurve dargestellt, anhand derer mit Hilfe des EKGs die Spitzengeschwindigkeiten identifiziert werden konnten. Die für diese Studie erhobenen Parameter waren IVC, die Spitzengeschwindigkeit der isovolumetrischen Kontraktion, S, die Spitzengeschwindigkeit der systolischen Kontraktion, E, die Spitzengeschwindigkeit der frühdiastolischen Relaxation und A, die Spitzengeschwindigkeit der spätdiastolischen Relaxation (Abb. 4 und 5). Die Kurvenidentifikation erfolgte nach den von Spieker ermittelten Kurvenprofilen (Spieker 2006).

Die isovolumetrische Kontraktionsphase (IVC) beginnt mit dem absteigenden Ast der Q-Zacke und endet mit dem aufsteigenden Ast nach der R-Zacke im EKG. Die Systole (S-Welle) setzt am Endpunkt der IVC ein und hört mit dem Durchkreuzen der Nulllinie des systolischen Schenkels auf. Hier erfolgen die Kontraktion und die Entleerung des Ventrikels.

Die frühdiastolische Relaxation (E-Welle) wird mit dem Durchkreuzen des systolischen Schenkels der Nulllinie eingeleitet und endet beim erneuten Durchkreuzen der Nulllinie der frühdiastolischen Relaxationskurve. In diesem Zeitraum erfolgt die Füllung des linken Ventrikels.

Schließlich erfolgt synchron zur P-Zacke des EKGs die spätdiastolische Relaxation (A-Welle), die mit dem Schneiden der Nulllinie des entgegengesetzten Schenkels der Welle endet. Zu diesem Zeitpunkt erfolgen die aktive Kontraktion und die Entleerung des Vorhofs.



Abbildung 4 Ausschnitt einer farbkodierten GDE mit ROI auf der linksventrikulären freien Wand

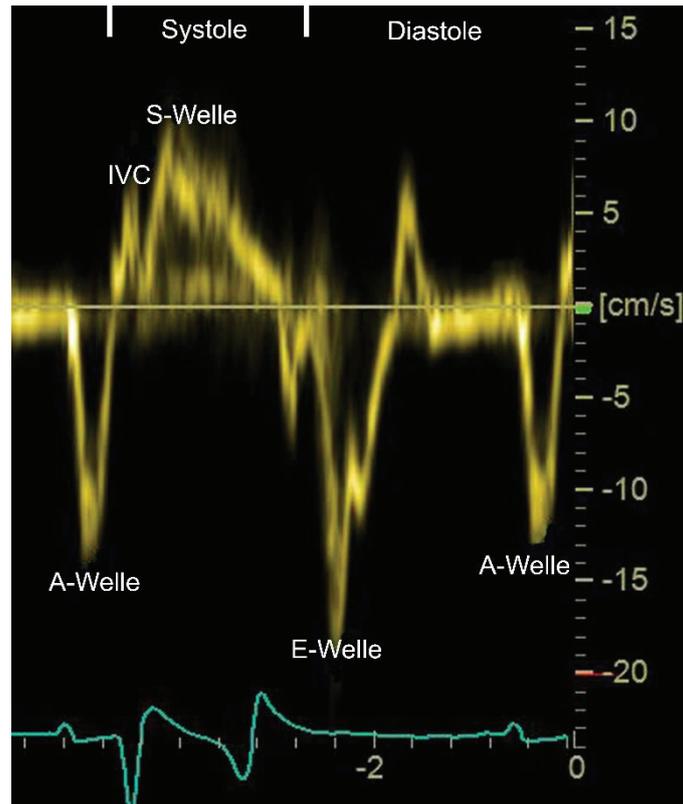


Abbildung 5 Bearbeiteter Ausschnitt einer Geschwindigkeitskurve der linksventrikulären freien Wand mittels PW-GDE

Die Offline-Auswertung der Bilder vom PW-GD umfasste die Identifizierung von IVC, Systole, E-Welle und A-Welle (Abb. 5). Das E/A-Verhältnis wurde ebenfalls beurteilt.

Die zusätzlich aufgezeichneten B-Mode-Sequenzen für die Strain- und Strain Rate- Auswertung wurden ebenfalls im Auswertungsprogramm aufgerufen. Es wurden jeweils drei aufeinanderfolgende Herzzyklen einzeln analysiert. Es wurde im Programm die Untersuchungsform SAX-PM (shortaxis-papillary muscle) gewählt. Zunächst wurde das Ende der Systole identifiziert, dann manuell das Endokard des linken Ventrikels umfahren. Daraufhin wurde vom Programm automatisch eine zirkuläre ROI auf dem gesamten Myokard eingezeichnet und der Schwerpunkt des Ventrikels errechnet. Wichtig hierbei war es, dass 100 ms des vorangegangenen, sowie des nachfolgenden Herzzyklus mit in die Analyse eingeschlossen waren. Durch die Software erfolgte dann eine Aufteilung des Myokards in sechs Segmente, wobei spezielle Graustufenmuster identifiziert und anschließend mittels einer Bild zu Bild-Verfolgung mit einem speziellen Algorithmus ausgewertet wurden (Abb. 6). Diese, sowie die Myokarddicke konnten nach der Analyse manuell nachjustiert werden.

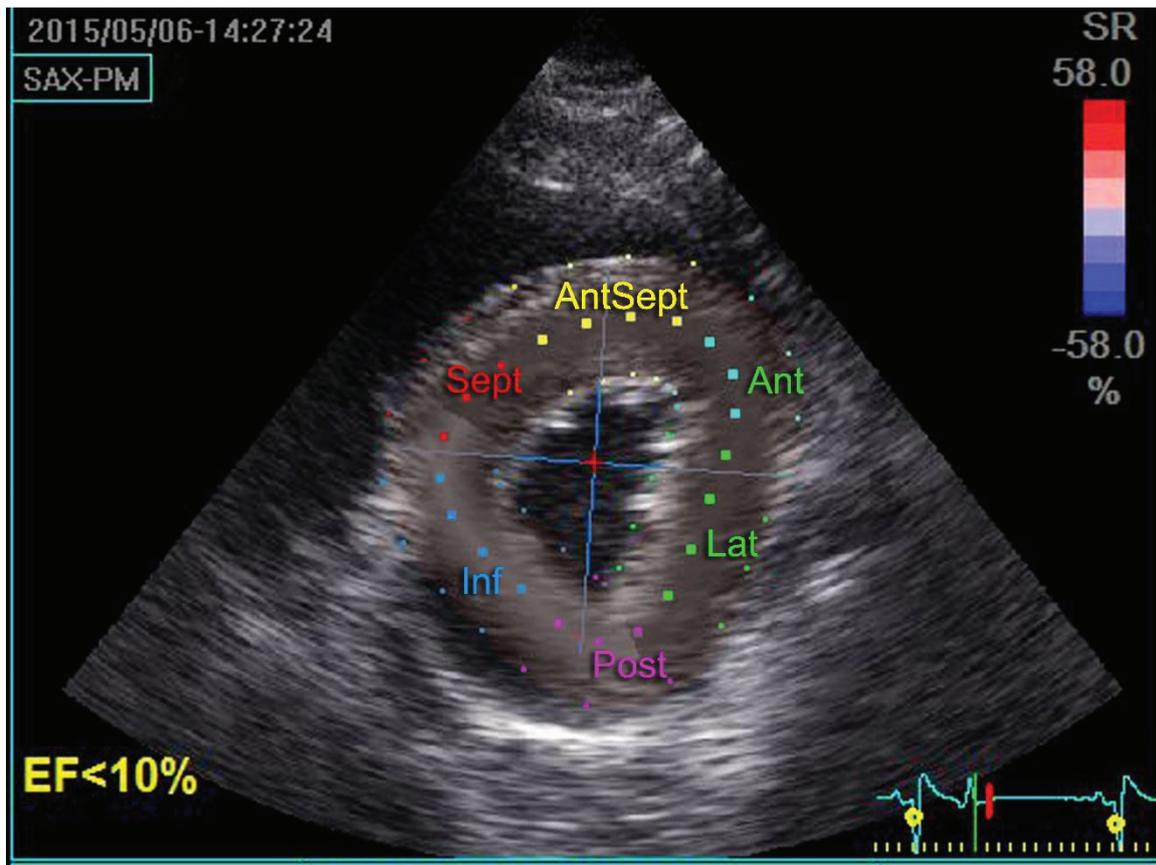


Abbildung 6 Bearbeiteter Ausschnitt aus der Speckle Tracking Analyse; der zirkuläre ROI liegt auf dem gesamten zu sehenden Myokard

Diese Segmente wurden anerkannt und daraufhin wurden die Strain (%)- und Strain Rate (%/s)-Werte ermittelt. Die sich ergebenden Werte stellen Mittelwerte aus dem jeweiligen gesamten Segment dar. Während für Strain nur die systolische relative Verformung (**SS**) ermittelt wurde, erfolgte im Rahmen der Strain Rate-Analyse eine systolische (**SR_S**), frühdiastolische (**SR_E**) und spätdiastolische (**SR_A**) Verformungsgeschwindigkeitsidentifizierung (Abb.7 und 8). Aus den drei Herzzyklen erfolgte dann eine Mittelwertberechnung für Strain und StrainRate. In der hier präsentierten Studie standen nur das „**AntSept**“ (anterioseptale) und das „**Post**“ (posteriore) Segment im Fokus.

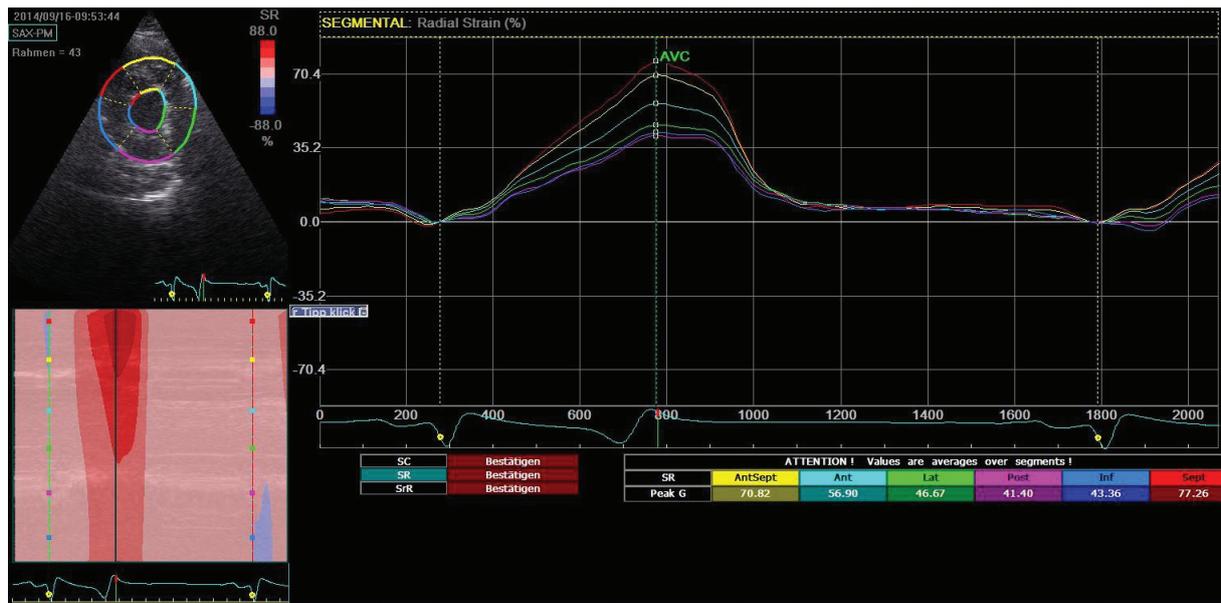


Abbildung 7 Radiale Strain-Kurve; systolische relative Verformung der einzelnen Segmente (anteroeptale = AntSept, anteriore = Ant, laterale = Lat, posteriore = Post, inferiore = Inf, septale = Sept)

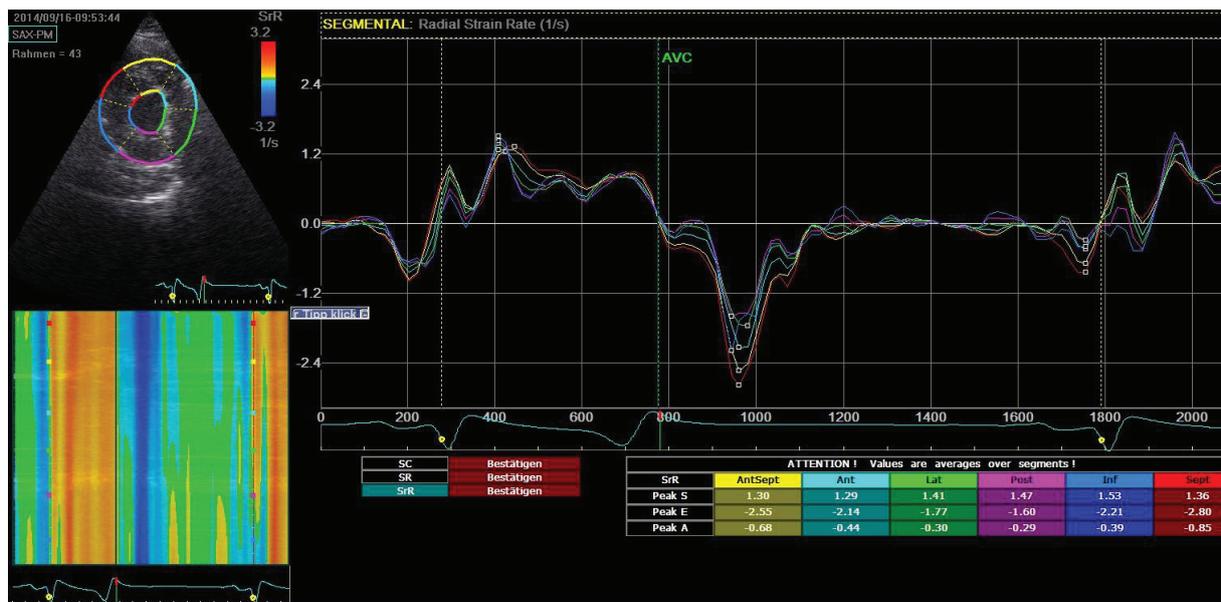


Abbildung 8 Radiale Strain Rate-Kurve

3.2.5.2 Elektrokardiographische Untersuchung

Im Televet 100 Version 4.1.3 wurden die EKGs als DAT-Dateien zunächst importiert. Die Darstellung erfolgte mit einem 50 Hz Filter, 20 mm/mV Gain und 50 mm/s. Der Filter sollte das EKG von Artefakten, verursacht durch unruhiges EKG-Kabel oder aber Muskelzittern, bereinigen. Jeweils eine Folge von fünf artefaktfreien Minuten wurde zur Analyse herangezogen. Zunächst wurde eine RR-Intervallanalyse (Markierung der R-Zacken im EKG) mit einer maximalen Abweichung von 30% durchgeführt, welche anschließend manuell korrigiert und als reine

RR-Intervall-TXT-Datei (RR-Abstände werden in Millisekunden angegeben) exportiert wurde (Abb. 9).

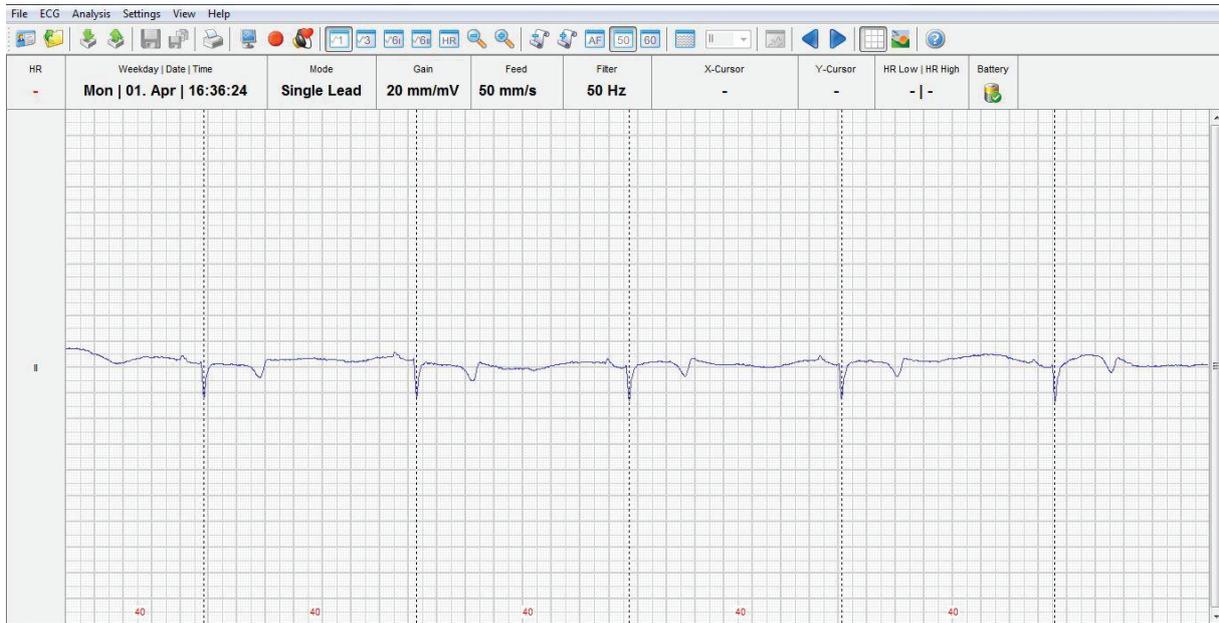


Abbildung 9 EKG mit markierten R-Zacken in der Televet® 100 Software

Diese Datei ist in das Programm Kubios HRV Version 2.2 (Biosignal Analysis and Medical Imaging Group, Department Angewandte Physik, Universität Kuopio, Finnland) überführt worden. Als Analyseeinstellung wurden die von Kuwahara und Hashimoto et al. ermittelten Frequenzbereiche verwendet (Kuwahara, Hashimoto et al. 1996, Ohmura and Jones 2017):

- VLF: 0 - 0,04
- LF: 0,01 - 0,07
- HF: 0,07 – 0,6

Zudem wurde die RR-Interpolation auf 4Hz und um störende niederfrequente Trendlinienkomponenten herauszufiltern ein Cut-Off-Wert von 5000 Lamda eingestellt. Mit einer Standardlänge von drei Minuten lief über jedes EKG die Kubios Software, folgende Werte sind analysiert worden (Abb. 10, 11 und 12):

Frequency-domain Analyse:

- LF (n.u.)
- HF (n.u.)
- LF/HF

Material und Methode

Das LF/HF sollte beim Pferd 1,5 betragen, falls LF/HF <1,5 liegt eine erhöhte Parasympathikusaktivität vor (Gehlen 2010b).

Time-domain Analyse:

- MeanRR (ms)
- SDNN (ms)
- RMSSD (ms)

Diese Parameter wurden aufgrund der Empfehlung der Task Force für die Kurzzeit-EKG-Analyse gewählt (Malik, Camm et al. 1996).

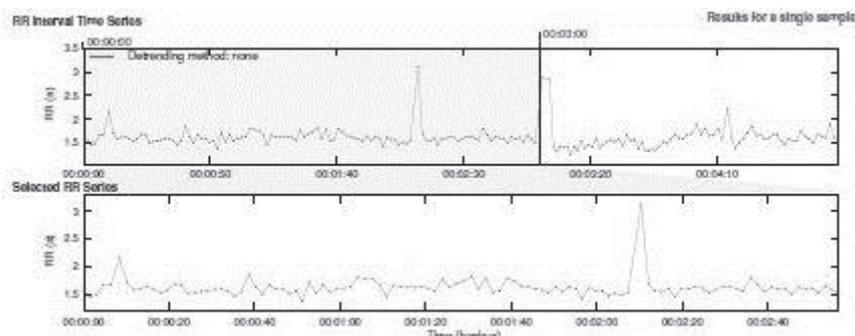


Abbildung 10 HRV-Analyseausschnitt ermittelt mit der Kubios Software

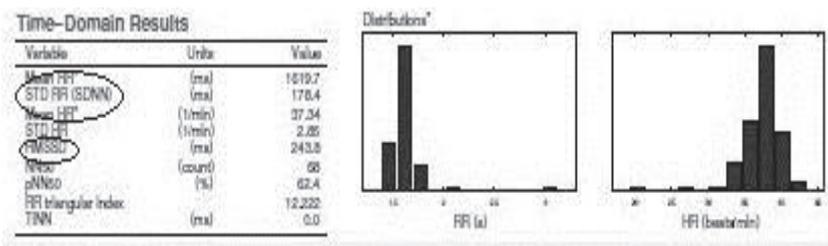


Abbildung 11 HRV-Analyseergebnisse Time-Domain

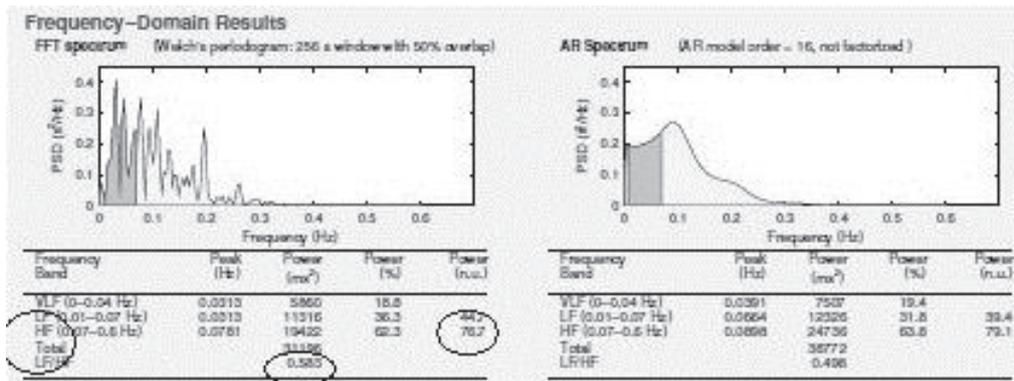


Abbildung 12 HRV-Analyseergebnisse Frequency-Domain

3.2.5.3 Blutdruckmessung

Aus den, mit dem Memo Diagnostic Equine MD15, 90 und Pro (High Definition Oszillometrie) der Firma S+B medVET GmbH (Babenhausen, Germany), aufgezeichneten Werten für den systolischen, arteriellen Druck (SAP; mmHg), diastolischen, arteriellen Druck (DAP; mmHg) und mittleren arteriellen Druck (MAP; mmHg) wurden jeweils die Mittelwerte errechnet.

3.2.6 Nachkontrolle

Es erfolgte eine Nachkontrolle nach drei bis sieben Monaten. Es wurden erneut die in Kapitel 3.2.1-3.2.4 beschriebenen Untersuchungen durchgeführt, die je nach Probanden entweder in der Pferdeklunik der FU Berlin oder in deren eigenen Stall stattfand.

3.2.7 Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung erfolgte mit den Computersoftware Microsoft Excel 2016.Ink (Microsoft Corporation, Redmond, USA) und IBM® SPSS® Statistics (Version 24.0.0. 64-Bit-Version). Die Irrtumswahrscheinlichkeit wurde auf $p \leq 0,05$ = signifikant festgelegt.

Zunächst wurde der Datensatz deskriptiv mit Histogrammen und Blogspots ausgewertet, danach auf Normalverteilung überprüft. Zur ersten Einschätzung der Verteilung wurden die Schiefe und Kurtosis jeweils durch ihre Standardfehler geteilt. Wenn der sich ergebene Wert zwischen -1,96 und 1,96 lag, wies es auf eine Normalverteilung hin. Zusätzlich wurde der Shapiro-Wilk-Test ($p \geq 0,05$) durchgeführt, da der Stichprobenumfang < 100 betrug.

Folgende Signifikanzgrenzen wurden für die Irrtumswahrscheinlichkeit für alle Test festgelegt:

- nicht signifikant ($p = > 0,05$)
- signifikant ($p = \leq 0,05$)

Material und Methode

- höchst signifikant ($p = \leq 0,01$)

Die normalverteilten Daten wurden daraufhin mittels eines gepaarten t-Test, die nicht normalverteilten Daten mit einem nichtparametrischen Test, wie dem Mann-Whitney-U-Test in verschiedenen Kombinationen weiter untersucht. Die herangezogenen Referenzwerte sind die gemittelten aus der Doktorarbeit von Frau Iversen (Iversen 2008). Anschließend wurden statistische Zusammenhänge der Herzfunktion, autonomen Funktion und der arteriellen Blutdrücke mit dem Signalement, Herzgesundheit, Diagnosezeitpunkt, Therapie und PPID-Scoring ermittelt. Je nach Subgruppenumfang, wurde ein t-Test für zwei unabhängige Stichproben oder eine ANOVA, eine einfaktorielle Varianzanalyse für mehr als zwei unabhängige Stichproben, bei den nicht normalverteilten ein Mann-Whitney-U-Test durchgeführt. Zusätzlich zur Prüfung der Normalverteilung musste noch eine Varianzgleichheitsprüfung zuvor erfolgt sein. Im Falle, dass keine Varianzgleichheit vorherrschte wurde der nichtparametrische Kruskal-Wallis-Test gemacht.

Wenn eine Signifikanz zwischen den Mittelwerten der Gruppen bestand, wurde der Bonferroni-Test, ein Post hoc-Test, ebenfalls durchgeführt, um die Gruppen paarweise miteinander zu vergleichen.

Inwiefern eine Variable mit einer weiteren Variablen im Zusammenhang stand wurde mittels einer bivariaten Korrelation untersucht. Je nachdem, ob die Datenreihen normal- oder nicht normalverteilt waren, wurde eine Korrelation nach Pearson oder eine Korrelation nach Spearman ausgeführt.

Zusammenhänge zwischen kategorialen Variablen wurden aufgrund des geringen Stichprobenumfangs mittels Fisher's Exact Test geprüft. Sofern es Variablen mit > zwei Kategorien betraf kam die Freeman-Halton Erweiterung zum Einsatz (Kap. 9.8, Tab. 56).

Zur Überprüfung ob eine Übereinstimmung zwischen den Methoden vom Pulsed Wave- und farbkodierten Gewebedopplerverfahren vorliegt wurde ein Testverfahren nach Bland-Altman angewandt.

Die visuelle Wiedergabe der Ergebnisse wurde in Form von grafischen Abbildungen und Tabellen mit Microsoft Excel 2016 erstellt. Die Angaben in den Tabellen umfassten die jeweiligen Mittelwerte und Standardabweichungen, sowie bei nicht normalverteilten und daraufhin logarithmierten Datenreihen zusätzlich noch den Median, minimalen (Min) und maximalen (Max) Ergebniswert.

4. Ergebnisse

Die Ergebnisse aller deskriptiven Statistiken und statistischer Analysen sind im Anhang (Kap. 9, Tab. 24 – 60) zu finden.

4.1 Studienpopulation

Die untersuchte Population dieser Studie setzte sich aus insgesamt 28 Pferden und Ponys zusammen, 10 Stuten, 17 Wallache und ein Hengst. Das Durchschnittsalter betrug 24.86 ± 3.46 (16-20 Jahre), das mittlere Gewicht war 380.1 ± 179.36 kg (110 - 735 kg) und die durchschnittliche Größe 145.36 ± 27 cm (98 - 184 cm). Am häufigsten war das Shetlandpony vertreten ($n = 8$), die übrigen Probanden setzten sich aus Araber-Mix ($n = 1$), Kleinpferd ($n = 2$), Warmblut ($n = 4$), Haflinger ($n = 2$), Isländer ($n = 1$), Sachsen-Anhaltiner ($n = 1$), Trakehner-Vollblut ($n = 1$), Hannoveraner ($n = 1$), Araber ($n = 1$), Welsh-Mix ($n = 1$), Pony ($n = 3$), Brandenburger ($n = 1$), Norweger ($n = 1$) und Hessisches Warmblut ($n = 1$) zusammen (Tab. 3)

Ergebnisse

Tabelle 3 Grunddaten der Pferde

Proband	Alter	Gewicht (in kg)	Größe (in cm)	Geschlecht	Rasse
1	22	354.6	150	W	Araber-Mix
2	19	201.8	108	mk	Shetlandpony
3	29	254.22	129	mk	Kleinpferd
4	25	468.6	174.5	M	Warmblut
5	19	603.92	178	mk	Sachsen-Anhaltiner
6	19	735	184	mk	Warmblut
7	22	516.3	163	W	Trakehner-Vollblut
8	23	497.9	152	W	Haflinger
9	28	393.16	146	W	Haflinger
10	24	265.9	135	W	Kleinpferd
11	30	161.29	104	mk	Shetlandpony
12	20	500.55	178	mk	Hannoveraner
13	23	458.72	148	mk	Welsh-Mix
14	26	412.9	157	mk	Araber
15	23	609.86	176	mk	Warmblut
16	30	135.24	107	mk	Shetlandpony
17	20	452.82	149	mk	Isländer
18	27	128.9	98	mk	Shetlandpony
19	27	645.06	175	mk	edles Warmblut
20	27	339.9	147.5	mk	Pony
21	25	578.36	177	mk	Brandenburger
22	27	155	110	mk	Shetlandpony
23	30	250.78	134	W	Norweger
24	25	254.36	132	W	Pony
25	25	356.61	144	W	Pony
26	25	142.8	105	mk	Shetlandpony
27	28	249	131	W	Shetlandpony
28	28	591.68	181	mk	Hessisches Warmblut
MW	24.86	380.1	145.36		

Legende: m = männlich; w = weiblich; mk = männlich kastriert; MW = Mittelwert

Die Probandengruppe setzte sich aus fast doppelt ($n = 18$) so vielen männlichen Probanden als weiblichen ($n = 10$) zusammen.

Das Alter der Probanden wurde in drei Kategorien gegliedert. Die Kategorie 1 schließt alle Probanden bis zu einem Alter ≤ 23 ($n = 10$) ein, Kategorie 2 Alter 23 bis < 27 ($n = 7$) und die Kategorie 3 alle Probanden die ≥ 27 Jahre alt sind ($n = 11$). Die Mittelwerte lagen in der Kategorie 1 bei 21 Jahren, 25 Jahre in der Kategorie 2 und in der Kategorie 3 bei 29 Jahre. Die Einteilung der Rassen in Pony und Pferd erfolgte mittels Stockmaßes, wobei galt Rasse 2 Ponys ≤ 148 cm und Rasse 3 Pferde > 148 cm. Annähernd gleich viele Probanden repräsentieren die Rasse 2 ($n = 12$) wie auch Rasse 3 ($n = 16$).

Keiner der Signalementparameter korrelierte mit den anderen erhobenen Werten aus der Herzultraschalluntersuchung, der Blutdruckmessung und der Herzfrequenzvariabilitätsmessung.

Lediglich die systolische Spitzengeschwindigkeit der linksventrikulären freien Wand (LFW_PW_S1) korrelierte negativ mit dem Alter (Tab. 4).

Tabelle 4 Korrelationskoeffizient beim Alter mit LFW_PW_S1

	Alter
Korrelationskoeffizient (Pearson)	0,012
Signifikanz	-0,468

Fünf der 28 Probanden wiesen mittelgradige bis hochgradige abweichende Herzbefunde und zwei geringgradige Befunde auf. Die geringgradigen Befunde wurden jedoch im Weiteren als gesund geführt, da diese Befunde meist auf klappenschlussassoziierte Regurgitationen und Verwirbelungen zurückzuführen waren und als physiologisch angesehen werden (Blissitt and Bonagura 1995, Marr and Reef 1995, Spieker 2006). Die Einteilung des Pools erfolgte in herzgesund (Gruppe 4) (n = 23) und herzkrank (Gruppe 5) (n = 5).

Von den 24 herzgesunden Probanden wurden 12 aufgrund der Diagnose PPID therapiert oder im Rahmen der Studie antherapiert und 12 trotz bestehender Diagnose nicht therapiert.

Die Kategorisierung nach Therapiestatus zeigte, dass gleich viele Probanden eine Therapie gegen PPID (Kategorie „+“) (n = 14) und keine Therapie (Kategorie „-“) (n = 14) erhielten.

Die Gruppe 6 (n = 17) und Gruppe 7 (n = 11) unterschieden sich darin, ob schon seit längerem die Diagnose PPID vorlag (6 = alt) oder PPID erst kurz vor der Erstuntersuchung (7 = neu), vor weniger als einer Woche, diagnostiziert wurde.

Die Klassifizierung der phänotypischen Ausprägungen von PPID setzt sich aus zwei Kategorien zusammen. Die PPID 1 umfasst alle Probanden deren Phänotyp 0 - 3,5 Punkte in der Ausprägung der Symptome nach Bradarić aufweist, PPID 2 alle Probanden, die ein stärker ausgeprägtes klinisches Bild zeigen und deren Ausprägungen zusammen $\geq 3,6$ Punkte ergeben (Bradarić 2012). Die Abbildung 13 zeigt einen Proband der Kategorie PPID 2.



Abbildung 13 Studienpatient mit diagnostiziertem PPID

4.2 Allgemeine und spezielle klinische Untersuchung

Während der speziellen klinischen Untersuchung fielen vier Pferde auf, die ein holodiastolisches oder ein holosystolisches und holodiastolisches Herzgeräusch sowie eine erhöhte Atemfrequenz hatten. Ein weiteres Tier zeigte ein mittelgradiges Unterbauchödem, geblähte Nüstern auch in Ruhe und einer Herzfrequenz von 48/min bei der Kontrolluntersuchung. Alle anderen waren sowohl in der allgemeinen, als auch der speziellen klinischen Untersuchung ohne besonderen Befund. Die mittlere Ruheherzfrequenz bei den Untersuchungen lag bei 39 ± 7 Schlägen pro Minute.

Einer der Probanden zeigte sich in der Nachkontrolle, trotz PPID-Therapie, deutlich verschlechtert. Muskelatrophie und Abmagerung waren stark ausgeprägt. Zudem schien er Probleme beim Fellwechsel zu haben.

4.3 Echokardiographie 2D-Untersuchung

Fünf der Probanden wurden als herzkrank kategorisiert, da sie entweder eine gering- mittelgradige oder aber eine hochgradige Aorteninsuffizienz zeigten, die teilweise schon mit Dimensionsveränderungen einhergingen. Die durchschnittliche Geschwindigkeit der Aorteninsuffizienz betrug $4,99 \pm 0,99$ m/s. Der Aortendurchmesser war im Vergleich mit den jeweiligen Normwerten vergrößert. Die, nach Gehlen und Stadler unter die Kategorie der Warmblüter fallenden, betroffenen Probanden wiesen einen Durchmesser von $8,85 \pm 0,35$ cm, die nach Slater und Herrtage als große Ponys geltende Probanden einen von $7,10 \pm 0,71$ cm und der Proband, der unter die Kategorie der kleinen Ponys fiel, einen von 5 cm (Slater and Herrtage 1995, Gehlen and Stadler 2002) auf. Die übrigen 23 waren in der B-Mode-Untersuchung ohne besonderen Befund. Die Bewertung der kardiometrischen Messungen erfolgte nach den von Stadler (Stadler and Robine 1996, Gehlen and Stadler 2002) und Gehlen (Gehlen 2010a) und, speziell für die Isländer, von Haubold (Haubold 2006) als physiologisch gewertete Grenzen. Abweichungen von den Referenzwerten wurden bei der Rasse Shetlandpony zugelassen. Es existieren keine spezifischen Referenzwerte im B-Mode für das Shetlandpony. Der von Al-Haidar et al. festgestellte Einfluss der Rasse auf die Dimensionsmessungen am Herzen lässt eine rassenbedingte Abweichung von den Referenzwerten vermuten (Al-Haidar, Farnir et al. 2013).

Der Mittelwert der Fractional Shortening betrug im gesamten Probandenpool $45,64 \pm 6,77$ %. Die Gruppe der herzkranken Probanden ($n = 5$) zeigte mit $46,8 \pm 3,19$ % keinen statistisch signifikanten Unterschied im Vergleich zur Gruppe der herzgesunden Probanden ($n = 23$; MW $45,39 \pm 7,35$ %) ($p = 0,379$).

Der Vergleich der Erstuntersuchung mit der Nachkontrolle brachte keinen signifikanten Veränderungen der Fractional Shortening zu Tage (Kap. 9.3, Tab. 25). Die Fractional Shortening war sowohl im Gesamtpool ($p = 0,750$), als auch in der Gruppe der herzkranken Probanden ($p = 0,479$) nicht signifikant unterschiedlich. Im Direktvergleich von herzgesunden und herzkranken Probanden konnten ebenso keine Signifikanzen festgestellt werden (Kap.9.3, Tab. 26). Der Proband mit der gering-mittelgradigen Aorteninsuffizienz zeigte nun eine hochgradige Insuffizienz 4,98 m/s.

Die Dimensionsveränderungen verstärkten sich im Vergleich der Daten der herzkranken Probanden der Erstuntersuchung mit denen der Nachkontrolle (siehe Kap.9.3, Tab. 27).

4.4 Gewebedopplerechokardiographische Ergebnisse

Wie in der Dissertation von Michutta wurden zur Darstellung und Auswertung der Gewebedopplerergebnisse nur positive Werte verwendet. Die Vorzeichen sind vernachlässigbar, da

Ergebnisse

sie lediglich die Bewegungsrichtung des Myokards zum Schallkopf hin angeben und keine Veränderung des quantitativen Betrages der erhobenen Werte bewirken (Michutta 2011).

Der Peak für die isovolumetrische Kontraktionsgeschwindigkeit (IVC) war schwieriger festzusetzen als die anderen Geschwindigkeitspeaks, da keine eindeutigen Peaks zugeordnet werden konnten. Die Mittelwerte wurden daher nur aus 22 bei den PW-Gewebedoppleruntersuchungen und bei den Farbgewebedoppleruntersuchungen nur aus 20 Datensätzen des interventrikulären Septums erhoben. Die IVC der linksventrikulären freien Wand wurde sowohl bei den Daten der PW-GDE, wie auch bei denen der Farbgewebedoppleruntersuchung aus 22 Datensätzen ermittelt. Aus diesem Grund wurde die isovolumetrische Kontraktionsgeschwindigkeit nicht für die weitere statistische Analyse herangezogen.

4.4.1 Prüfung auf eine Normalverteilung

Die Analyse der Myokardgeschwindigkeiten im Bereich des interventrikulären Septums ergab folgende Ergebnisse (Tab. 5 und 6).

Tabelle 5 Mittelwerte und Standardabweichungen der Messwerte im Bereich des interventrikulären Septums mit PW-Gewebedoppler ermittelt

	n	MW (cm/s)	SD (cm/s)	p-Wert (Shapiro-Wilk)	z (Kurtosis)	z (Schiefe)	Min (cm/s)	Max (cm/s)	Median (cm/s)
S	28	6,30	± 2,94	0,342	-0,285	0,016	3,02	16,98	6
E	28	12,18	± 4,11	0,386	-0,290	0,393			
A	28	8,07	± 3,89	0,074	0,346	0,855			
E/A	28	1,6	± 1,01	0,228	3,92	1,74	0,62	7,08	1,56
IVC	22	6,43	± 2,98	0,881	0,33	1,61	3,02	14,13	6

Legende: S = systolische Spitzengeschwindigkeit; E = frühdiaastolische Spitzengeschwindigkeit;

A = spätdiaastolische Spitzengeschwindigkeit; IVC = isovolumetrische Kontraktion; n = Anzahl der Probanden; MW = Mittelwert;

SD = Standardabweichung; Min = minimaler Ergebniswert; Max = maximaler Ergebniswert

Tabelle 6 Mittelwerte und Standardabweichungen der Messwerte im Bereich des interventrikulären Septums mit Farbgewebedoppler ermittelt

	n	MW (cm/s)	SD (cm/s)	p-Wert (Shapiro-Wilk)	z (Kurtosis)	z (Schiefe)
S	28	3,1	± 3,05	0,000	5,59	2,25
E	28	7,75	± 4,78	0,07	-1,107	0,276
A	28	3,41	± 2,41	0,074	0,370	0,770
E/A	28	6,03	± 11,37	0,000	17,03	3,895
IVC	20	2,57	± 1,56	0,129	2,712	1,077

Legende: siehe Legende Tabelle 5

Da die isovolumetrische Kontraktionsgeschwindigkeit schwieriger als die anderen Spitzengeschwindigkeiten zu ermitteln war, konnte dieser Parameter nicht vom kompletten Probandenpool erhoben werden. Auf Grund dessen wurde diese Geschwindigkeit nicht weiterführend statistisch untersucht.

Die Geschwindigkeiten des Myokards im Bereich der linksventrikulären freien Wand lauteten wie folgt (Tab. 7 und 8):

Tabelle 7 Mittelwerte und Standardabweichungen der Messwerte im Bereich der linksventrikulären freien Wand mit PW-Gewebedoppler erfasst

	n	MW (cm/s)	SD (cm/s)	p-Wert (Shapiro-Wilk)	z (Kurtosis)	Z (Schiefe)
S	28	10,36	± 2,9	0,086	-1,213	0,030
E	28	14,79	± 5,7	0,686	0,168	0,263
A	28	13,14	± 4,21	0,282	-0,512	0,333
E/A	28	1,25	± 0,62	0,518	0,419	0,570
IVC	22	8,99	± 2,93	0,327	-0,317	-0,047

Legende: siehe Legende Tabelle 5

Tabelle 8 Mittelwerte und Standardabweichungen der Messwerte im Bereich der linksventrikulären freien Wand mit dem Farbgewebedoppler erfasst

	n	MW (cm/s)	SD (cm/s)	p-Wert (Shapiro-Wilk)	z (Kurtosis)	Z (Schiefe)	Min (cm/s)	Max (cm/s)	Median (cm/s)
S	28	7,26	± 1,78	0,410	0,582	0,692			
E	28	15,47	± 4,62	0,871	2,319	1,074			
A	28	9,73	± 3,48	0,094	-0,575	0,546			
E/A	28	1,65	± 0,78	0,470	-0,149	0,327	0,76	4,37	1,7
IVC	22	3,76	± 1,63	0,497	0,848	-0,617			

Legende: siehe Legende Tabelle 5

4.4.2 Referenzwertvergleich

Die mit dem PW-Gewebedoppler und mit dem Farbgewebedoppler erhobenen Parameter wurden im weiteren Verlauf mit Vergleichswerten von herzgesunden Pferden (Iversen 2008) verglichen.

Das daraus resultierende Ergebnis war, dass die systolische (PW: $p = 0,002$, Farbgewebedoppler: $p = 0,012$) signifikant und die frühdiastolische Spitzengeschwindigkeit (PW: $p = 0,000$, Farbgewebedoppler: $p < 0,001$) des interventrikulären Septums hochsignifikant niedriger waren als die Vergleichswerte. Die spätdiastolische Spitzengeschwindigkeit des interventrikulären Septums war im PW-Gewebedoppler ($p = 0,008$) signifikant höher. Bei der Gegenüberstellung der erhobenen Daten der linksventrikulären freien Wand mit den Vergleichswerten

Ergebnisse

stellte sich ein signifikanter Unterschied bei der frühdiastolischen (PW: $p = 0,000$, Farbgewebedoppler: $p = 0,044$) und der spätdiastolischen Spitzengeschwindigkeit (PW: $p = 0,004$, Farbgewebedoppler: $p = 0,002$) heraus. Wobei die E-Welle (frühdiastolische Spitzengeschwindigkeit) signifikant niedriger und die A-Welle (spätdiastolische Spitzengeschwindigkeit) signifikant höher war (Tab. 9 und 10).

Tabelle 9 Vergleich der Daten des interventrikulären Septums mit externen Vergleichswerten

PW-GDE					
	Min	Max	$\bar{x} \pm s$	Vergleichswert	p-Wert
interventrikuläres Septum					
Erstuntersuchung					
<i>IVS_PW_S1</i>	3,02	16,98	$6,30 \pm 2,94$	8,36	0,002
<i>IVS_PW_E1</i>	5	21	$12,18 \pm 4,11$	17,06	0,000
<i>IVS_PW_A1</i>	2	18	$8,07 \pm 3,887$	5,98	0,008
Nachkontrolle					
<i>IVS_PW_S_NK</i>	3	11	$6,88 \pm 2,446$	8,36	0,024
<i>IVS_PW_E_NK</i>	6	20	$11,88 \pm 3,462$	17,06	0,000
<i>IVS_PW_A_NK</i>	4	14	$8,29 \pm 2,568$	5,98	0,002
farbkodierte GDE					
	Min	Max	$\bar{x} \pm s$	Vergleichswert	p-Wert
interventrikuläres Septum					
Erstuntersuchung					
<i>IVS_TVI_S1</i>	0	14	$3,10 \pm 3,05$	3,92	0,011
<i>IVS_TVI_E1</i>	0	16	$7,75 \pm 4,78$	12,34	0,000
<i>IVS_TVI_A1</i>	0	9	$3,41 \pm 2,42$	2,86	0,236
Nachkontrolle					
<i>IVS_TVI_S_NK</i>	0	5	$2,78 \pm 1,46$	3,92	0,004
<i>IVS_TVI_E_NK</i>	3	16	$7,94 \pm 4,47$	12,34	0,001
<i>IVS_TVI_A_NK</i>	0,15	7,78	$3,37 \pm 1,80$	2,86	0,249

Legende: \bar{x} = Mittelwert; s = Standardabweichung; Min = minimaler Ergebniswert; Max = maximaler Ergebniswert; PW-GDE = pulsed wave Gewebedopplerechokardiographie; *IVS_PW_S1* = systolische Spitzengeschwindigkeit des interventrikulären Septums (IVS) mittels PW-GDE; *IVS_PW_E1* = frühdiastolische Spitzengeschwindigkeit des IVS mittels PW_GDE; *IVS_PW_A1* = spätdiastolische Spitzengeschwindigkeit des IVS mittels PW_GDE; *_NK* = vorherige Parameter in der Nachkontrolle; farbkodierte GDE = farbkodierte Gewebedopplerechokardiographie; *IVS_TVI_S1* = systolische Spitzengeschwindigkeit des IVS mittels farbkodierter GDE; *IVS_TVI_E1* = frühdiastolische Spitzengeschwindigkeit des IVS mittels farbkodierter GDE; *IVS_TVI_A1* = spätdiastolische Spitzengeschwindigkeit des IVS mittels farbkodierter GDE

Tabelle 10 Vergleich der Daten der linksventrikulären freien Wand mit externen Vergleichswerten

PW-GDE					
	Min	Max	$\bar{x} \pm s$	Vergleichswert	p-Wert
linksventrikuläre freie Wand					
Erstuntersuchung					
<i>LFW_PW_S1</i>	6	15	10,36 ± 2,90	11,15	0,159
<i>LFW_PW_E1</i>	5	29	14,79 ± 5,70	25,97	0,000
<i>LFW_PW_A1</i>	6	23	13,14 ± 4,21	10,61	0,004
Nachkontrolle					
<i>LFW_PW_S_NK</i>	6	15	11,29 ± 2,62	11,15	0,823
<i>LFW_PW_E_NK</i>	7	23	15,06 ± 5,09	25,61	0,000
<i>LFW_PW_A_NK</i>	8	21	14,12 ± 3,95	10,61	0,002
farbkodierte GDE					
	Min	Max	$\bar{x} \pm s$	Vergleichswert	p-Wert
linksventrikuläre freie Wand					
Erstuntersuchung					
<i>LFW_TVI_S1</i>	4	12	7,28 ± 1,78	7,14	0,681
<i>LFW_TVI_E1</i>	8	29	15,47 ± 4,62	17,31	0,044
<i>LFW_TVI_A1</i>	5	17	9,73 ± 3,48	7,41	0,002
Nachkontrolle					
<i>LFW_TVI_S_NK</i>	3,83	10,06	7,16 ± 1,69	7,14	0,964
<i>LFW_TVI_E_NK</i>	8	29,31	17,42 ± 5,81	17,31	0,940
<i>LFW_TVI_A_NK</i>	4	12,25	8,19 ± 2,48	7,41	0,210

Legende: siehe Tabelle 9; LFW = linksventrikuläre freie Wand; LFW_PW_S1 = systolische Spitzengeschwindigkeit der LFW mittels PW_GDE; LFW_PW_E1 = frühdiastrische Spitzengeschwindigkeit der LFW mittels PW_GDE; LFW_PW_A1 = spätdiastrische Spitzengeschwindigkeit der LFW mittels PW_GDE; LFW_TVI_S1 = systolische Spitzengeschwindigkeit der LFW mittels farbkodierter GDE; LFW_TVI_E1 = frühdiastrische Spitzengeschwindigkeit der LFW mittels farbkodierter GDE; LFW_TVI_A1 = spätdiastrische Spitzengeschwindigkeit der LFW mittels farbkodierter GDE

Im Vergleich der erfassten Mittelwerte der Erstuntersuchung zur Kontrolluntersuchung fiel keine Signifikanz auf (siehe Anhang, Kap. 9.4, Tab. 28).

Ähnliche Ergebnisse lieferte die statistische Untersuchung mit den als „herzgesund“ definierten Probanden (n = 23) (siehe Kap.9.4, Tab. 29). Die systolische (p < 0,001) und die frühdiastrische (p < 0,001) Spitzengeschwindigkeit des interventrikulären Septums waren hoch signifikant niedriger. Die ermittelten Parameter der linksventrikulären freien Wand wiesen im PW-Gewebedoppler (PW-GD) und Farbgewebedoppler (c-GD) eine signifikante niedrigere E-Welle (PW: p < 0,001, c-GD: p = 0,021) und eine signifikant höhere A-Welle auf (PW-GD: p = 0,019, c-GD: p = 0,007) (Abb. 14).

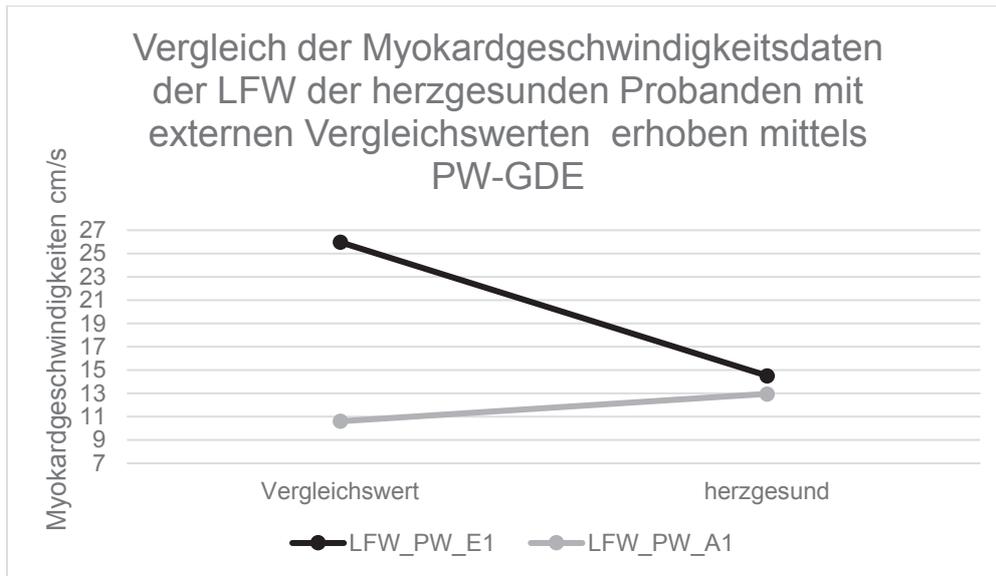


Abbildung 14 Vergleich der Myokardgeschwindigkeitsdaten der LFW der herzgesunden Probanden mit externen Vergleichswerten erhoben mittels PW-GDE; LFW_PW_E1 = frühdiastolische Spitzengeschwindigkeit der linksventrikulären freien Wand (LFW) mittels pulsed wave Gewebedopplerchokardiographie (PW-GDE), LFW_PW_A1 = spät-diastolische Spitzengeschwindigkeit der LFW mittels PW-GDE

Die Analyse der Gewebedopplerergebnisse (PW-GDE und farbkodierten GDE) zeigte somit eine signifikant niedrigere frühdiastolische Wandbewegung vom IVS und der LFW, zusätzlich konnte in der PW-GDE ein signifikanter Anstieg der spät-diastolischen Spitzengeschwindigkeit (A-Welle) ermittelt werden. Für die LFW konnte dieses Ergebnis für die spät-diastolische Spitzengeschwindigkeit auch in der farbkodierten GDE belegt werden.

4.4.3 Einfluss durch das Signalement

Es konnte keine Signifikanz beim Mittelwertvergleich der Geschlechter mittels Farbgewebedoppler gefunden werden. Im PW-Gewebedoppler hingegen zeigte sich bei der systolischen Spitzengeschwindigkeit, dass die männlichen Probanden eine signifikant ($p = 0,014$) höhere Spitzengeschwindigkeit aufwiesen (weiblich ($n = 10$): $8,6 \pm 2,63$, männlich ($n = 18$): $11,33 \pm 2,62$). Die Prüfung der Mittelwerte in der Gruppeneinteilung nach Rasse zeigte eine Signifikanz bei den Werten zur E-Welle des interventrikulären Septums, die mit dem PW-Gewebedoppler gemessen wurden ($p = 0,002$). Die Gruppe der Pferde ($n = 16$) zeigte mit $14,13 \pm 3,98$ einen höheren E-Welle als die Gruppe der Ponys ($n = 12$) mit $9,58 \pm 2,64$. Ansonsten zeigte sich hinsichtlich der Rasse keine statistisch signifikanten Unterschiede anhand der ermittelten Werte (siehe Kap. 9.4.1, Tab. 31). Die Gruppierung anhand des Alters wies nur im Farbgewebedoppler eine Signifikanz auf. Die E-Welle der linksventrikulären freien Wand nahm mit dem Alter ab und zeigte einen signifikanten Unterschied ($p = 0,033$) zwischen den Kategorien ($p =$

0,023). Im Speziellen traf dies bei Kategorie 1 (n = 10, MW: 16,95 ± 3,61) und Kategorie 3 (n = 11, 12,39 ± 3,71) zu (Abb.15).

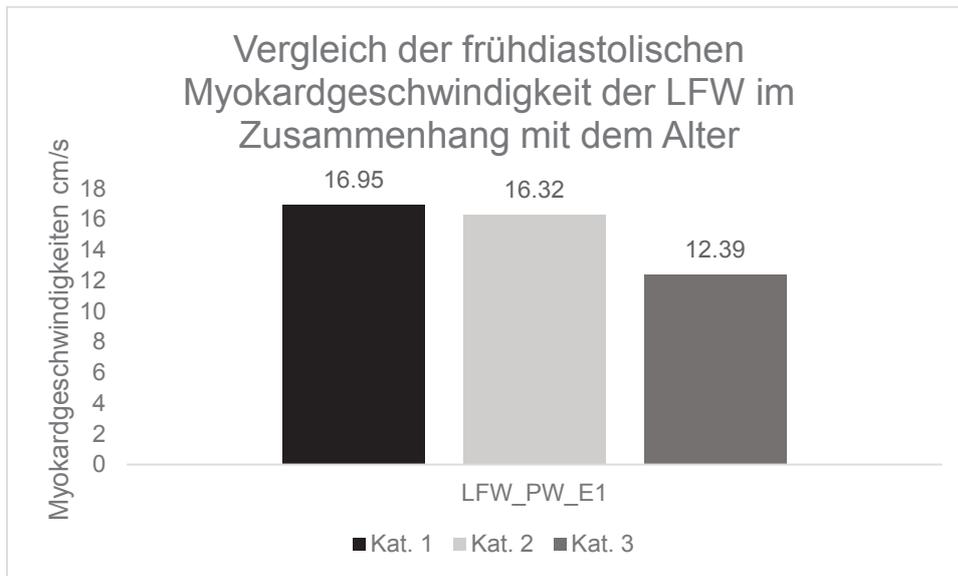


Abbildung 15 Vergleich der frühdiastolischen Myokardgeschwindigkeit der LFW im Zusammenhang mit dem Alter; farbkodierte GDE = farbkodierte Gewebedopplerechokardiographie, LFW_TVJ_E1 = frühdiastolische Spitzengeschwindigkeit der linksventrikulären freien Wand mittels farbkodierte GDE

4.4.4 Einfluss der Festsetzung der Diagnose

Bei der Untersuchung, ob ein statistisch signifikanter Unterschied festzustellen war, wenn die Diagnose PPID schon länger (Gruppe 7, n = 12) bestand oder erst unmittelbar (Gruppe 6, n = 16) festgesetzt wurde, konnte keine Signifikanz ermittelt werden.

4.4.5 Einfluss der Therapie

Inwiefern ein signifikanter Unterschied zwischen den Mittelwerten der Erstuntersuchung und Kontrolluntersuchung der Probanden, die eine Therapie mit Pergolid erhielten, bestand, wurde ebenfalls untersucht. Hierbei zeigten nur die erhobenen Daten der linksventrikulären freien Wand im Farbgewebedoppler eine Signifikanz. Die S-Welle war signifikant höher ($p = 0,041$) und die E-Welle ($p = 0,020$) bei der Kontrolluntersuchung signifikant niedriger (Abb.16). Der Vergleich der beiden Gruppen, Therapie ja (+) und Therapie nein (-), führte keine Signifikanz zu Tage (Tab. 35).

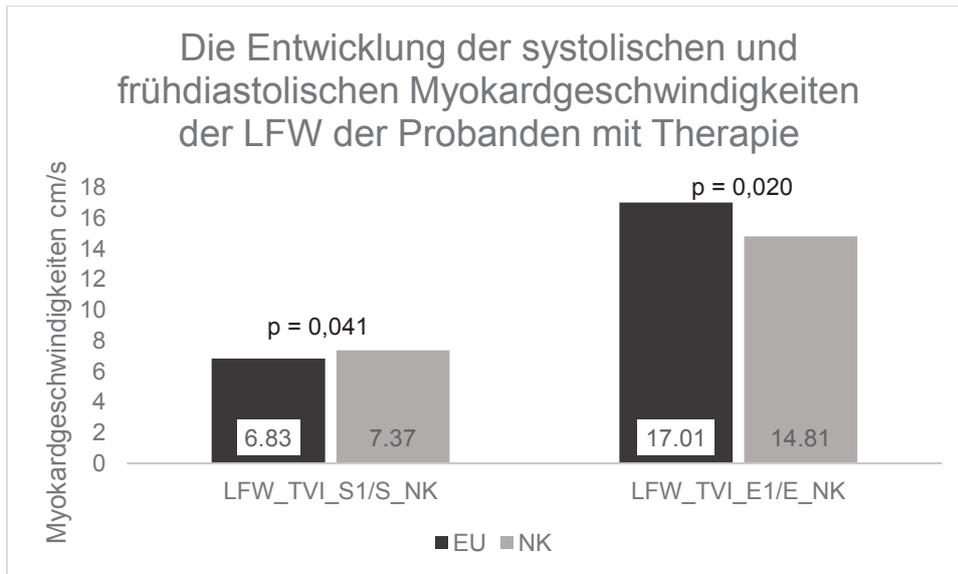


Abbildung 16 Vergleich der systolischen und frühdiastolischen Myokardgeschwindigkeiten der linksventrikulären freien Wand (LFW) der Erstuntersuchung (EU) und Nachkontrolle (_NK) mittels farbkodierter Gewebedopplerechokardiographie (GDE) bei Probanden mit Therapie; LFW_TVI_S1 = systolische Spitzengeschwindigkeit der LFW mittels farbkodierter GDE, LFW_TVI_E1 = frühdiastolische Spitzengeschwindigkeit der LFW mittels farbkodierter GDE

4.4.6 Einfluss der phänotypischen Ausprägung von PPID

Zwischen den Gruppen nach der phänotypischen Ausprägung von PPID konnten bei den erhobenen Parametern ebenfalls keine Signifikanzen festgestellt werden.

4.4.7 Vergleich des Datensatzes der Erstuntersuchung mit dem der Kontrolluntersuchung

Der Vergleich der Daten der Erstuntersuchung und der Kontrolluntersuchung deckte keine Signifikanzen sowohl bei den Daten des PW-GD, als auch bei denen des Farbgewebedopplers auf. Die Daten der Probanden, die eine Therapie erhielten, zeigten zwar keine signifikanten Unterschiede, dennoch stieg die systolische Spitzengeschwindigkeit der LFW (LFW_PW_S1/S_NK) weiter an und die frühdiastolische, sowie die spätdiastolische Spitzengeschwindigkeit von IVS und LFW und die systolische Spitzengeschwindigkeit des IVS nahmen weiter ab (Abb. 17).

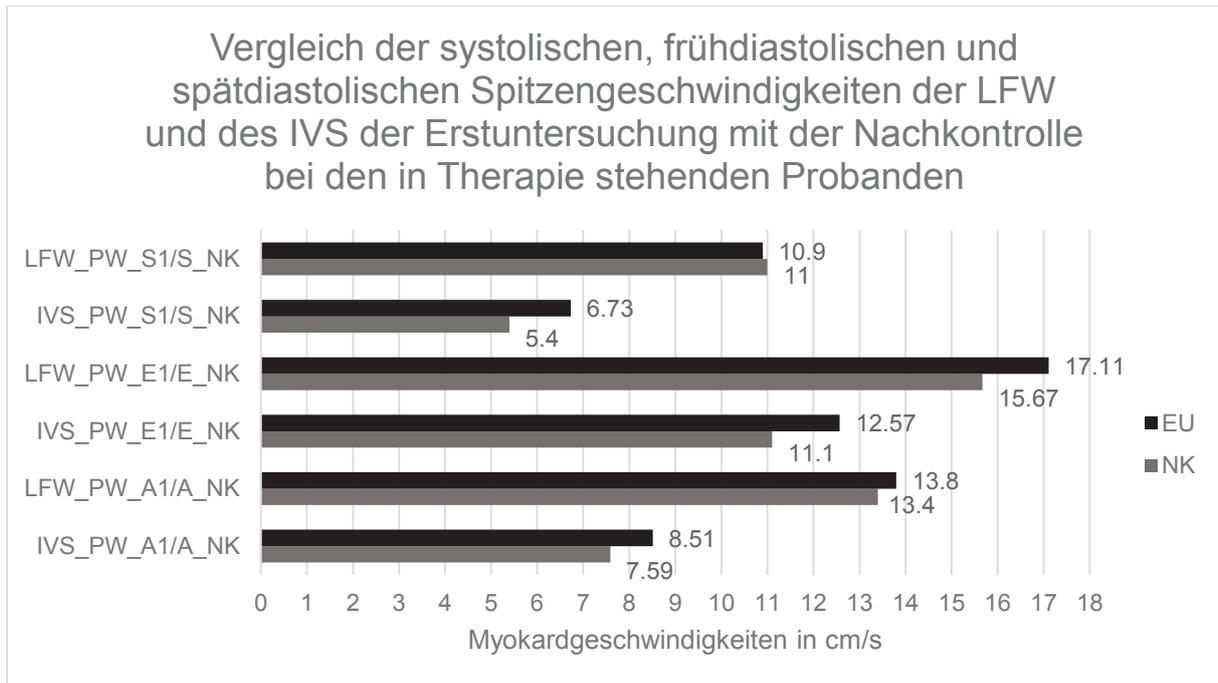


Abbildung 17 Vergleich der Spitzengeschwindigkeiten von IVS und LFW der in Therapie stehenden Probanden aus der Erstuntersuchung und der Nachkontrolle; siehe Legende Tab. 9 und 10

4.4.8 Ergebnisse der Korrelationsanalyse

Bei den Signalelementparametern zeigte sich keine Signifikanz, außer bei dem Alter und dem Diagnosezeitpunkt. Das Alter korrelierte negativ mit der systolischen Spitzengeschwindigkeit der linksventrikulären freien Wand in der PW-GDE (LFW_PW_S1) ($p = 0,012$; Pearsonkorrelationskoeffizient (PK) = - 0,468) (Abb.18).

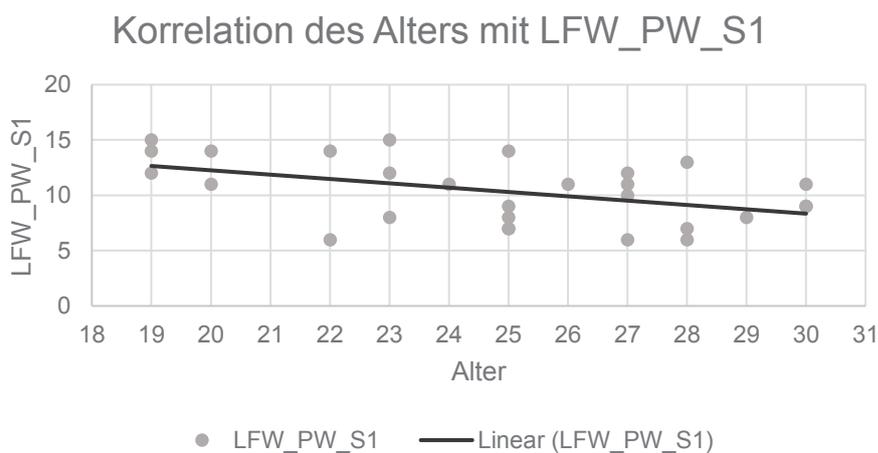


Abbildung 18 Korrelation des Alters mit LFW_PW_S1 (systolische Spitzengeschwindigkeit der linksventrikulären freien Wand mittels pulsed wave Gewebedopplerechokardiographie)

Ergebnisse

Die Stärke der phänotypischen Ausprägung vom PPID korrelierte negativ mit der spätdiastolischen Spitzengeschwindigkeit der linksventrikulären freien Wand (PW: $p = 0,044$; $PK = -0,384$) (Abb. 19).

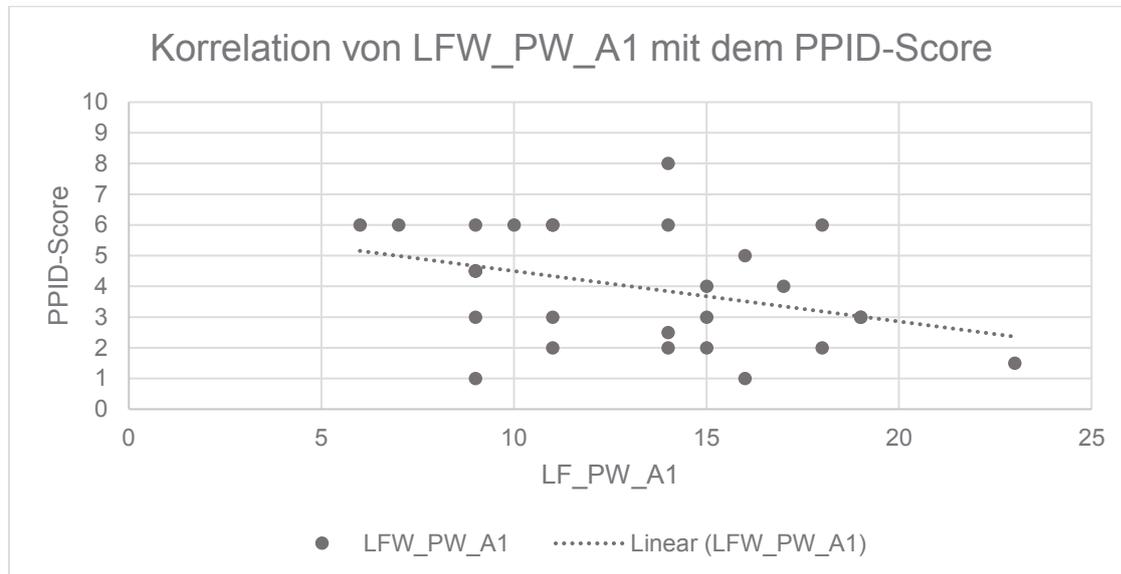


Abbildung 19 Korrelation von LFW_PW_A1 mit dem PPID-Score; siehe Legende Tab. 9

4.5 Ergebnisse der Strain und Strain Rate Imaging Datenerhebung

Alle Parameter der Strain Messungen waren normalverteilt (siehe Tab. 11 und 12). Die zur Auswertung herangezogene 2D-Bilder hatten eine Frame Rate von 44,1 bis 74 bps. In vier Fällen war die Datenerhebung aller peripheren Segmente (anterioseptal, anterior, lateral, inferior, septal und posterior) nicht möglich. Die im Zentralstrahl liegenden Segmente (anterioseptal und posterior) waren davon nicht betroffen. Das anteriore Segment konnte 24mal, das laterale, inferiore und septale Segment 27mal erfasst werden. Systolisch zeigten alle Segmente einen positiven Peak, was eine Elongation der myokardialen Fasern bedeutet. Die frühdiastolischen und spätdiastolischen Strain Rate Peaks geben jeweils eine maximale Verkürzungsrate der Fasern an.

Tabelle 11 Mittelwerte und Standardabweichungen der segmental radialen systolischen Strain Messungen

	n	MW (%)	SD (%)	p-Wert (Shapiro-Wilk)	Z (Kurtosis)	z (Schiefe)	Min (1/s)	Max (1/s)	Median (1/s)
Strain AntSept	28	62,01	± 17,25	0,145	-0,952	-0,174			
Strain Ant	24	59,78	± 15,66	0,348	-0,927	-0,247			
Strain Lat	27	53,84	± 15,74	0,988	-0,022	0,127			
Strain Post	28	49,71	± 14,54	0,649	-0,130	0,430			
Strain Inf	27	51,31	± 15,65	0,125	-1,003	0,396			
Strain Sept	27	61,15	± 21,41	0,360	0,869	0,303			

Legende: n = Anzahl der Probanden; MW = Mittelwert; SD = Standardabweichung, Min = minimaler Wert,

Max = maximaler Wert

AntSept = anterioseptales Segment

Ant = anteriores Segment

Lat = laterales Segment

Post = posteriores Segment

Inf = inferiors Segment

Sept = septales Segment

Die ermittelten Werte der Strain Rate Messung sind in nachfolgender Tabelle zu sehen (Tab.12).

Tabelle 12 Mittelwerte und Standardabweichungen der radialen Strain Rate Messungen

	n	MW (1/s)	SD (1/s)	p-Wert (Shapiro-Wilk)	z (Kurtosis)	Z (Schiefe)	Min (1/s)	Max (1/s)	Median (1/s)
systolische radiale Strain Rate (Peak S)									
SR AntSept	28	1,45	± 0,24	0,461	0,943	-0,068			
SR Ant	24	1,52	± 0,23	0,779	0,667	-0,517			
SR Lat	27	1,53	± 0,24	0,629	-0,237	0,186			
SR Post	28	1,41	± 0,22	0,004	3,56	1,58	1,12	2,15	1,36
SR Inf	27	1,48	± 0,28	0,096	1,049	0,887	1,06	2,19	1,43
SR Sept	27	1,52	± 0,27	0,277	-0,038	0,460			
frühdiastrische radiale Strain Rate (Peak E)									
SR AntSept	28	- 1,84	± 0,45	0,092	0,078	-0,618			
SR Ant	24	- 1,96	± 0,38	0,814	-0,565	0,140			
SR Lat	27	- 1,88	± 0,53	0,894	0,070	-0,289			
SR Post	28	- 1,68	± 0,49	0,854	-0,763	-0,160			
SR Inf	27	- 1,69	± 0,49	0,087	-0,949	-0,434			
SR Sept	27	- 1,82	± 0,64	0,255	0,138	-0,652			
spätdiastrische radiale Strain Rate (Peak A)									
SR AntSept	28	- 1,26	± 0,49	0,254	-0,652	-0,427			
SR Ant	24	- 1,38	± 0,52	0,126	-0,114	-0,466			
SR Lat	27	- 1,36	± 0,52	0,032	0,694	-0,926	-2,63	-0,65	-1,26
SR Post	28	- 1,29	± 0,40	0,152	0,430	-0,740			
SR Inf	27	- 1,27	± 0,41	0,515	-0,448	-0,299			
SR Sept	27	- 1,25	± 0,52	0,269	-0,880	-0,360			

Legende: siehe vorherige Tabelle; SR = Strain Rate

4.5.1 Referenzwertvergleich

Statistisch weiterführende Untersuchungen wurden, wie schon in vorherigen Studien nur mit dem anterioseptalen und posterioren Segment unternommen (Gehlen and Schlaga 2017, Gehlen and Bildheim 2018b). Das anterioseptale Segment dient zur Beurteilung der Verformungsrate des interventrikulären Septums und das posteriore Segment für die der linksventrikulären freien Wand. Verglichen mit den als Referenz herangezogenen, gemittelten Werten (Iversen 2008) zeigte sich die anterioseptale Strain (IVS_SS1) hochsignifikant höher ($p <$

0,001). Die systolische Strain Rate des anterioseptalen Segments (IVS_SR_S1) war signifikant niedriger ($p = 0,001$) die frühdiastolische ebenso ($p < 0,001$). Während die Strain des posterioren Segments (LFW_SS1) keine Signifikanz aufwies, zeigte sich alle Strain Rate Parameter des Segments signifikant. Die systolische (LFW_SR_S1) ($p = 0,003$), frühdiastolische (LFW_SR_E1) ($p < 0,001$) und die spätdiastolische (LFW_SR_A1) ($p < 0,001$) Strain Rate waren alle signifikant niedriger (Abb. 20).

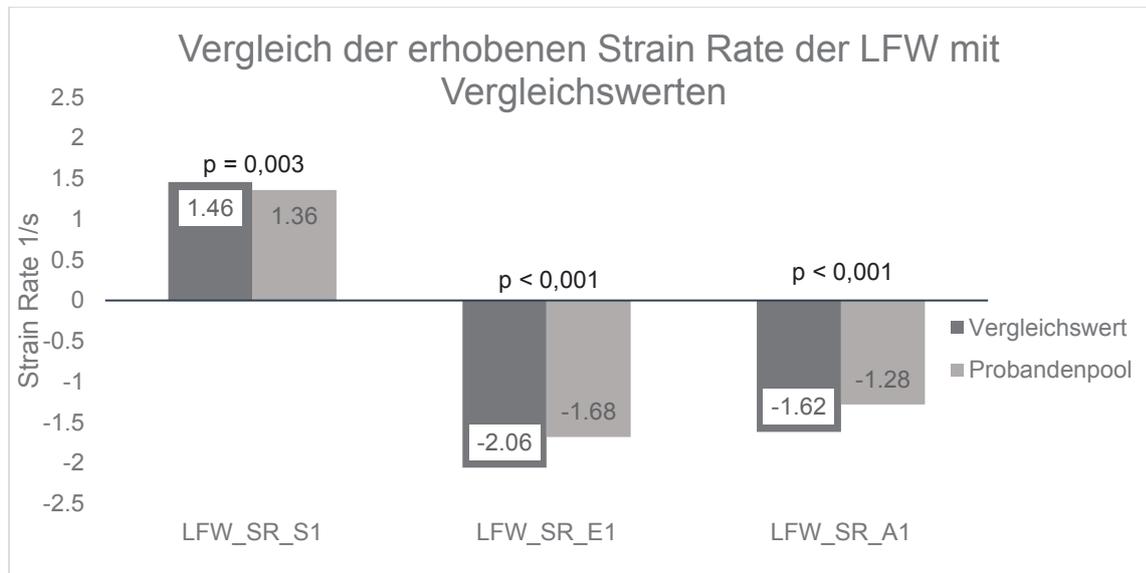


Abbildung 20 Vergleich der erhobenen Strain Rate Daten der LFW mit externen Vergleichswerten; LFW_SR_S1 = systolische Strain Rate linksventrikulären freien Wand (LFW), LFW_SR_E1 = frühdiastolische Strain Rate der LFW, LFW_SR_A1 = spätdiastolische Strain Rate der LFW

Wie schon beim PW-GD und farbkodierten GD zeigte die Analyse der als „herzgesund“ definierten Probanden ähnliche Signifikanzen. Die Strain des anterioseptalen Segments (IVS_SS1) ($p = 0,002$) war signifikant höher. Die E-Welle der Strain Rate des anterioseptalen Segments (IVS_SR_E1) ($p = 0,001$), sowie die S-Welle dieses Segments (IVS_SR_S1) ($p = 0,001$) zeigten signifikant niedrigere Mittelwerte als die Vergleichswerte. Das posteriore Segment lies eine Signifikanz der E-Welle (LFW_SR_E1) ($p = 0,001$) und A-Welle (LFW_SR_A1) ($p < 0,001$) der linksventrikulären freien Wand erkennen. Die Werte waren signifikant niedriger.

4.5.2 Einfluss des Signalements

Das Geschlecht aber auch das Alter als Gruppierungsmöglichkeit zeigten sowohl im Strain, als auch beim Strain Rate keine statistisch signifikant unterschiedlichen Mittelwerte. Lediglich die E-Welle des anterioseptalen Segments (IVS_SR_E1) wies eine Signifikanz im Rassenvergleich auf ($p = 0,033$). Die Gruppe der Pferde ($n = 16$) hatte einen niedrigeren Mittelwert ($-1,7 \pm 0,35$) als die der Ponys ($n = 12$; MW: $-2,02 \pm 0,52$).

4.5.3 Einfluss der Festsetzung der Diagnose

Bei der Prüfung auf Signifikanzen, aufgrund des Zeitpunkts der Festsetzung der Diagnose, konnte kein statistisch signifikanter Unterschied für die Strain und Strain Rate Daten festgestellt werden.

4.5.4 Einfluss der Therapie

Bei der Betrachtung des in Therapie stehenden Probandenpoolteils daraufhin, ob es eine Signifikanz zwischen den Daten der Erstuntersuchung und der Kontrolluntersuchung gäbe, zeigte die systolische Strain Rate des anterioseptalen Segments (IVS_SR_S1) eine signifikant höheren Mittelwert bei der Kontrolluntersuchung im Vergleich zur Erstuntersuchung ($p = 0,036$). Die systolische Strain Rate des posterioren Segments war vergleichsweise signifikant niedriger ($p = 0,037$) in der Kontrolluntersuchung (MW: $1,35 \pm 0,01$) als in der Erstuntersuchung (MW: $1,67 \pm 0,65$). Bei der statistischen Prüfung der Subgruppen nach Therapiestand (ja/nein) konnte keine Signifikanz festgestellt werden (siehe Kap. 9.5, Tab. 45).

4.5.5 Einfluss der phänotypischen Ausprägung von PPID

Inwiefern die unterschiedlichen phänotypischen Ausprägungen von PPID sich auf die Strain und Strain Rate auswirken, konnten keine statistisch signifikanten Daten ermittelt werden.

4.5.6 Vergleich des Datensatzes der Erstuntersuchung mit dem der Kontrolluntersuchung

Wie schon beim PW-Gewebedoppler und dem farbkodierten Gewebedoppler konnten bei den Datensätzen der Erstuntersuchung und Kontrolluntersuchung zur Strain und Strain Rate keine Signifikanzen festgestellt werden.

4.6 Ergebnisse der Herzfrequenzvariabilitätsuntersuchung

Für die Herzfrequenzvariabilitätsanalyse standen die Daten aus Untersuchungen von 27 Probanden zur Verfügung. Ein Proband fiel aufgrund mangelnder Kooperationsbereitschaft heraus.

Die Ergebnisse der Herzfrequenzvariabilitätsanalyse auf Normalverteilung sind der folgenden Tabelle zu entnehmen (Tab. 13).

Tabelle 13 Mittelwerte und Standardabweichungen Herzfrequenzvariabilitätsanalyse

Time Domain									
	n	MW	SD	p (Shapiro-Wilk)	z (Kurtosis)	z (Schiefe)	Min	Max	Median
MeanHR (bpm)	27	40,87	7,84	0,257	-0,513	0,522			
MeanRR (ms)	27	1542,9	291,42	0,453	-0,559	0,240			
SDRR (ms)	27	121,78	105,68	0,680	1,10	0,12	35,48	501,18	119,09
RMSSD (ms)	27	143,52	148,31	0,455	-0,99	0,10	33,11	794,33	158,09

Frequency Domain									
LF (n.u.)	27	51,58	46,46	0,549	-0,179	0,128	35,48	501,18	119,09
HF (n.u.)	27	77,59	12,59	0,492	-0,639	-0,354			
LF/HF (ms ²)	27	0,6739	1,12	0,265	0,259	1,237	0,146	2,5	0,6010

Legende:

Mean HR= mittlere Herzfrequenz

Mean RR= mittlere Dauer eines RR-Intervalls

SDRR= Standardabweichung des durchschnittlichen RR-Intervalls

RMSSD= durchschnittliche Quadratwurzel aufeinanderfolgender RR-Intervalls

ms= Millisekunde

bpm = beats per minute

ms²= Quadratmillisekunde

n.u.= normalisierte Einheit (normalized units)

LF= low frequency power

HF= high frequency power

time domain= zeitbezogene Parameter

frequency domain= frequenzbezogene Parameter

Alle weiteren statistischen Auswertungen beziehen sich, bei den frequenzbezogenen Parametern auf die Werte der Fast Fourier Transformation-basierten Spektralanalyse. Im Probandenpool dominierten die Werte des HF-Bereich, die LF/HF-Ratio beträgt $0,67 \pm 1,12$, was eine erhöhte Parasympathikusaktivität bedeutet (Tab. 14) (Gehlen 2010b).

Tabelle 14 Mittelwerte und Standardabweichungen der frequenzbezogenen Parameter der Herzfrequenzvariabilitätsanalyse

	LF (n.u.)	HF (n.u.)	LF/HF (ms ²)
Mittelwert	51,58	77,59	0,67
Standardabweichung	$\pm 46,46$	$\pm 12,59$	$\pm 1,12$

Legende: LF = low frequency power; HF = high frequency power

4.6.1 Einfluss des Signalements

Die statistische Analyse der Herzfrequenzvariabilitätsdaten auf bestehende Signifikanzen aufgrund des Signalements ergab lediglich einen signifikanten Unterschied zwischen den Gruppierungen der Rasse. Die Gruppe der Pferde ($n = 16$; MW: $38,02 \pm 7,13$) hatte eine signifikant niedrigere mittlere Herzfrequenz ($p = 0,031$) als die Gruppe der Ponys ($n = 12$; MW: $44,44 \pm 7,44$). Dagegen war die mittlere Dauer eines RR-Intervalls bei den Pferden (MW: $1654,58 \pm 295,61$) signifikant höher ($p = 0,023$) als bei der Gruppe der Ponys (MW: $1403,3 \pm 226,39$). Alle weiteren zeitbezogenen, als auch die frequenzbezogenen Parameter zeigten keine Signifikanz.

4.6.2 Einfluss der Festsetzung der Diagnose

Bei der Prüfung des möglichen Einflusses des Diagnosezeitpunktes wiesen die beiden zeitbezogenen Parameter RMSSD ($p = 0,023$) und SDRR ($p = 0,015$) signifikant höhere Mittelwerte auf, wenn die Diagnose unmittelbar (\leq eine Woche) gestellt wurde.

4.6.3 Einfluss der Therapie

Im Vergleich der Subgruppen nach Therapie (ja/ nein) konnte kein statistisch signifikanter Unterschied festgestellt werden (Kap. 9.6.1, Tab. 52).

4.6.4 Einfluss der phänotypischen Ausprägung von PPID

Die zeitbezogenen Parameter zeigten keine Signifikanz, lediglich der frequenzbezogene Parameter LF zeichnete einen signifikanten Unterschied zwischen den Mittelwerten der Gruppen ab ($p = 0,054$). Die Gruppe mit stärkerer phänotypischer Ausprägung (PPID 2: $n = 14$; MW: $65,45 \pm 57,34$) hatte einen höheren LF als PPID 1 ($n = 13$; MW: $39,91 \pm 24,04$) (Abb. 21).

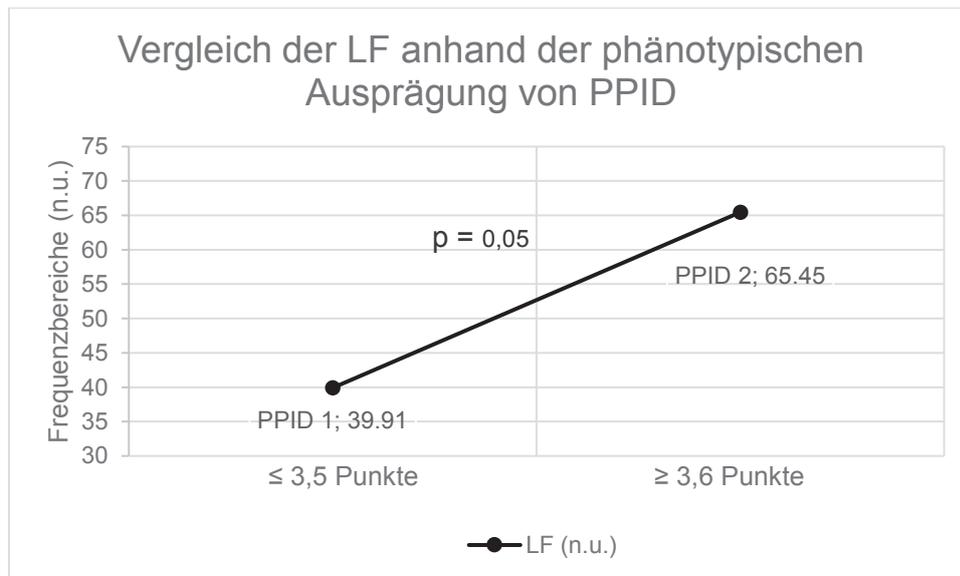


Abbildung 21 Zusammenhang zwischen der phänotypischen Ausprägung von PPID mit der LF (n.u.); LF = low frequency power

4.6.5 Vergleich des Datensatzes der Erstuntersuchung mit dem der Kontrolluntersuchung

Sowohl die Werte der zeitbezogenen, wie auch die der frequenzbezogenen Parameter zeigten keine signifikant unterschiedlichen Ergebnisse bei dem Vergleich der Daten der Erstuntersuchung mit denen der Kontrolluntersuchung (Kap. 9.6, Tab. 47).

4.6.6 Ergebnisse der Korrelationsanalyse

Die frequenzbezogenen Herzfrequenzparameter zeigten signifikante Korrelationen mit Daten des interventrikulären Septums. LF korrelierte positiv mit der frühdiastolischen (IVS_TVI_E1) (Farbgewebedoppler: $p = 0,013$; $PK = 0,470$) und der spätdiastolischen Spitzengeschwindigkeit (IVS_PW_A1) (PW: $p = 0,048$; $PK = 0,384$). HF wiederum wies nur mit der spätdiastolischen Spitzengeschwindigkeit (IVS_PW_A1) eine negative Korrelation auf (PW: $p = 0,012$; $PK = -0,478$). Für LF/HF-Verhältnis konnte eine Korrelation mit der frühdiastolischen (IVS_TVI_E1) (Farbgewebedoppler: $p = 0,020$; $PK = -0,445$) (Abb. 22) und der spätdiastolischen Spitzengeschwindigkeit (IVS_PW_A1) (PW: $p = 0,028$; $PK = 0,422$) ermittelt werden.

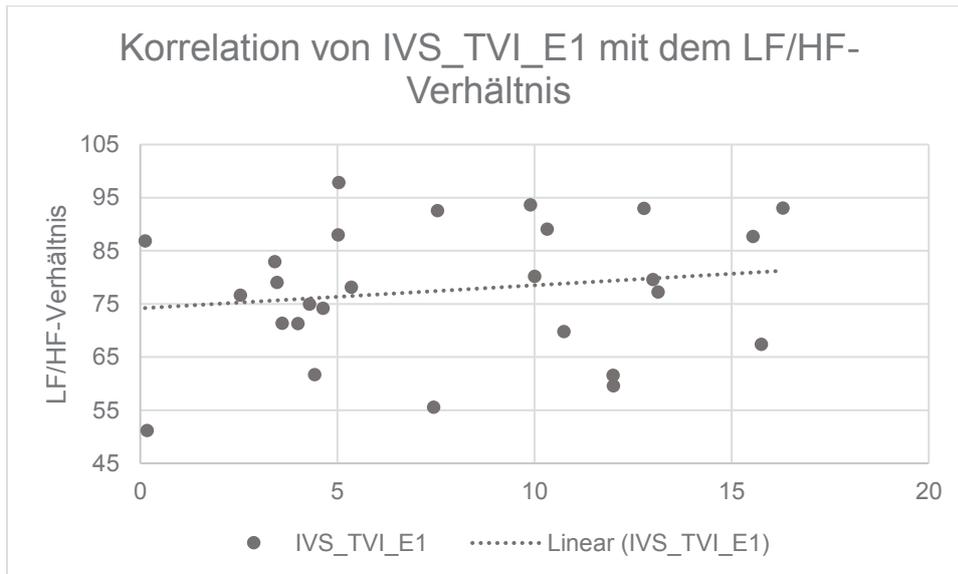


Abbildung 22 Korrelation von IVS_TVI_E1 mit dem LF/HF-Verhältnis; siehe Legende Tab. 9 und 13

Die zeitbezogenen Herzfrequenzparameter SDRR ($p = 0,015$; PK = 0,465) und RMSSD ($p = 0,023$; PK = 0,436) wiesen eine statistisch signifikante Korrelation mit dem Diagnosezeitpunkt auf.

4.7 Ergebnisse der Blutdruckmessung

Bei der Erstuntersuchung konnte die Blutdruckmessung nur bei 25 von 28 Probanden durchgeführt werden. Durch die Tierhalter war bereits bekannt, dass diese drei Probanden bei Manipulation des Schweifes zu Abwehrreaktionen neigten.

Die gemessenen Parameter, systolischer arterieller Blutdruck (SAP), diastolischer arterieller Blutdruck (DAP) und mittlerer arterieller Blutdruck (MAP), wiesen keine signifikanten Unterschiede zu den Referenzwerten (Walders and Gehlen 2014) auf (siehe Kap. 9.7, Tab. 55). In der folgenden Tabelle sind Mittelwerte und Standardabweichungen der Parameter dargestellt (Tab. 15).

Tabelle 15 Mittelwerte und Standardabweichungen der Blutdruckmessung

	n	MW (cm/s)	SD (cm/s)	p (Shapiro-Wilk)	z (Kurtosis)	z (Schiefe)
SAP (mmHg)	25	117,48	18,81	0,599	-0,755	-0,129
DAP (mmHg)	25	69,52	16,08	0,559	-0,231	0,422
MAP (mmHg)	25	86,92	15,99	0,742	-0,429	0,206

Legende: n = Anzahl der Probanden; MW = Mittelwert; SD = Standardabweichung

SAP= systolischer arterieller Blutdruck

DAP= diastolischer arterieller Blutdruck

MAP= mittlerer arterieller Blutdruck

Der Vergleich der Daten aus der Erstuntersuchung mit denen der Kontrolluntersuchung ergab keine signifikanten Unterschiede. Die Tabelle hierfür ist im Anhang zu finden (Kap. 9.7, Tab. 53). Auch die Einteilungen in die verschiedenen Subgruppen (Geschlecht, Alter, Rasse, Diagnose, Status, Therapie und PPID-Scoring) führten keine Signifikanz zu Tage (Tab. 16 -23).

Tabelle 16 Mittelwerte und Standardabweichungen für die Einteilung nach Geschlecht

	w ± s	m ± s	Test	p-Wert
SAP	116,10± 9,95	118,40± 23,25	TT	0,738
DAP	67,24± 10,39	71± 19,18	TT	0,529
MAP	84,9± 8,42	88,26±19,69	TT	0,565

Legende: w = weiblich; m = männlich/männlich kastriert; s = Standardabweichung; TT = t-Test; siehe Legende der vorherigen Tabelle

Tabelle 17 Mittelwerte und Standardabweichungen für die Einteilung nach Alter

	Kat.1	Kat.2	Kat.3	Test	Signifikanz
SAP	118,40±15,48	120±22,96	114,78±21,17	ANOVA	0,864
DAP	70,29±16,22	75,39±20,74	64,74±12,61	ANOVA	0,464
MAP	87,82±14,72	91,67±20,98	82,75±14,51	ANOVA	0,576

Legende: siehe Legende Tab. 15

Kat.1 = Probanden ≤ 23

Kat.2 = > 23 bis < 27

Kat.3 = ≥ 27

Ergebnisse

Tabelle 18 Mittelwerte und Standardabweichungen für die Einteilung nach Rasse

	Rasse 2	Rasse 3	Test	Signifikanz
SAP	113± 22,03	120,98± 15,8	TT	0,304
DAP	65,25± 17,25	72,87± 14,86	TT	0,247
MAP	82,56± 18,16	90,34± 13,77	TT	0,235

Legende: Rasse 2 = Pony; Rasse 3 = Pferd; TT = t-Test; siehe Legende Tab. 15

Tabelle 19 Mittelwerte und Standardabweichungen für die Einteilung nach dem Diagnosezeitpunkt

	Neu	Alt	Test	Signifikanz
SAP	118,8± 17,4	115,12± 21,99	TT	0,647
DAP	70,41± 16,09	67,92± 16,92	TT	0,720
MAP	87,98± 19,49	85,02± 17,62	TT	0,666

Legende: neu = < eine Woche; alt = > eine Woche; siehe Legende Tab. 15 und 18

Tabelle 20 Mittelwerte und Standardabweichungen für die Einteilung nach Status

	$\bar{x} \pm s$	Test	p-Wert
SAP	115± 18,46	TT	0,466
DAP	68,23± 14,96	TT	0,595
MAP	85,23± 15,1	TT	0,512

Legende: \bar{x} = Mittelwert; siehe Legende Tab. 15 und 18

Tabelle 21 Mittelwerte und Standardabweichungen der Erstuntersuchung ($\bar{x} 1$) und Kontrolluntersuchung ($\bar{x} 2$) für die Probanden in Therapie

	$\bar{x}1 \pm s$	$\bar{x}2 \pm s$	Test	p-Wert
SAP	108±18,66	105,13±18,29	TT	0,750
DAP	63,09±16,65	66,25±22,4	TT	0,726
MAP	79,57±16,92	81,88±19,67	TT	0,788

Legende: $\bar{x}1$ = Mittelwert der Erstuntersuchung; $\bar{x}2$ = Mittelwert der Kontrolluntersuchung; siehe Legende Tab. 15 und 18

Tabelle 22 Mittelwerte und Standardabweichungen für die Einteilung nach Therapie ja/nein

	+	-	Test	Signifikanz
SAP	114,14±19,32	120,57± 18,54	TT	0,405
DAP	68,61± 19,77	70,36± 12,54	TT	0,794
MAP	85,24± 19,01	88,46± 13,21	TT	0,625

Legende: + = Proband erhält Therapie; - = Proband erhält keine Therapie; siehe Legende Tab. 15 und 18

Tabelle 23 Mittelwerte und Standardabweichungen für die Einteilung nach PPID-Score

	PPID 1	PPID 2	Test	Signifikanz
SAP	116,54± 20,26	118,51± 17,95	TT	0,800
DAP	70,79± 15,88	68,14± 16,89	TT	0,690
MAP	87,50± 16,64	86,28± 15,97	TT	0,853

Legende: Gruppe 1 = 0 - 3,5; Gruppe 2 = $\geq 3,6$; siehe Legende Tab. 15 und 18

4.7.1 Ergebnisse der Korrelationsanalyse

Der SAP, der DAP und der MAP korrelierten mit einigen Parametern der Gewebedopplerdaten und Straindaten. Der SAP korrelierte positiv mit der frühdiastolischen Spitzengeschwindigkeit des interventrikulären Septums im Gewebedoppler (PW: $p = 0,035$, $PK = 0,42$, IVS_PW_E1 ; Farbgewebedoppler: $p = 0,003$, $PK = 0,56$, IVS_TVI_E1), siehe Abbildung 23.

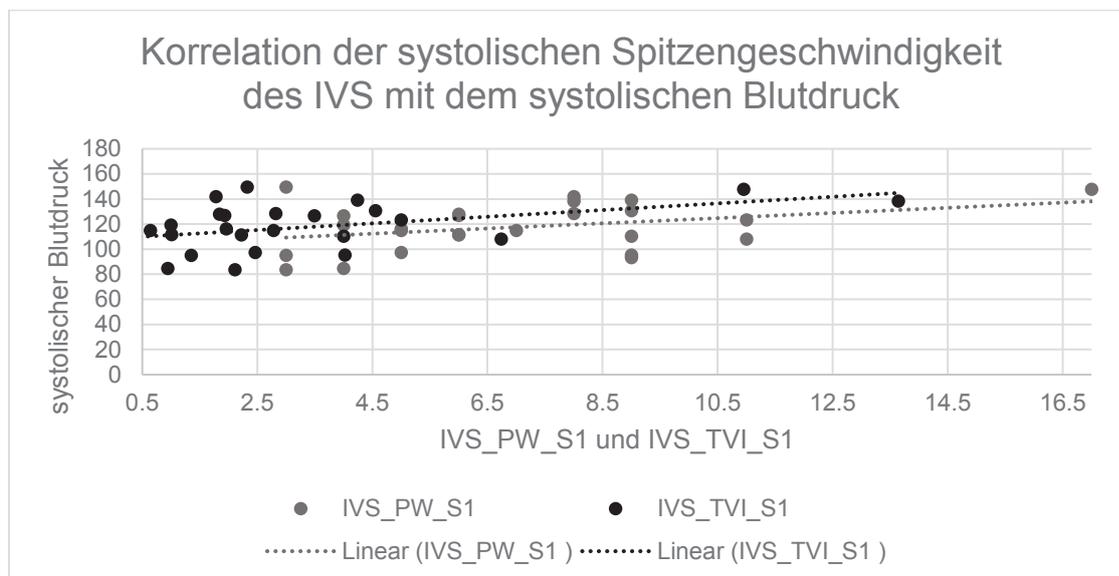


Abbildung 23 Korrelation der systolischen Spitzengeschwindigkeit des IVS mit dem systolischen Blutdruck; siehe Legende Tabelle 9

Der DAP korrelierte ebenfalls positiv mit der systolischen Spitzengeschwindigkeit des interventrikulären Septums (IVS_PW_S1) (PW: $p = 0,024$; $PK = 0,45$) und der linksventrikulären freien Wand (LFW_PW_S1) (PW: $p = 0,039$; $PK = 0,42$). Dies galt auch für die Korrelation von DAP mit der frühdiastolischen Spitzengeschwindigkeit des interventrikulären Septums (IVS_PW_E1) (PW: $p = 0,026$; $PK = 0,48$) und der spätdiastolischen Spitzengeschwindigkeit der linksventrikulären freien Wand (PW: $p = 0,001$, $PK = 0,61$, LFW_PW_A1 ; Farbgewebedoppler: $p = 0,016$, $PK = 0,5$, LFW_TVI_A1). Der mittlere arterielle Druck korrelierte mit der systolischen Spitzengeschwindigkeit des interventrikulären Septums (IVS_PW_S1) (PW: $p =$

Ergebnisse

0,028; PK = 0,439), der frühdiastolischen Spitzengeschwindigkeit (PW: $p = 0,013$, PK = 0,49, LFW_PW_E1; Farbgewebedoppler: $p = 0,015$, PK = 0,48, LFW_TVI_E1) und der spätdiastolischen Spitzengeschwindigkeit der linksventrikulären freien Wand (PW: $p = 0,006$, PK = 0,53, LFW_PW_A1; Farbgewebedoppler: $p = 0,05$, PK = 0,395, LFW_TVI_A1). Dieser Zusammenhang ist in Abbildung 24 dargestellt. Zudem wies er eine ebenfalls positive Korrelation mit der systolischen Strain Rate des anterioseptalen Segments (AntSept_SR_S1) auf ($p = 0,015$; PK = 0,48).

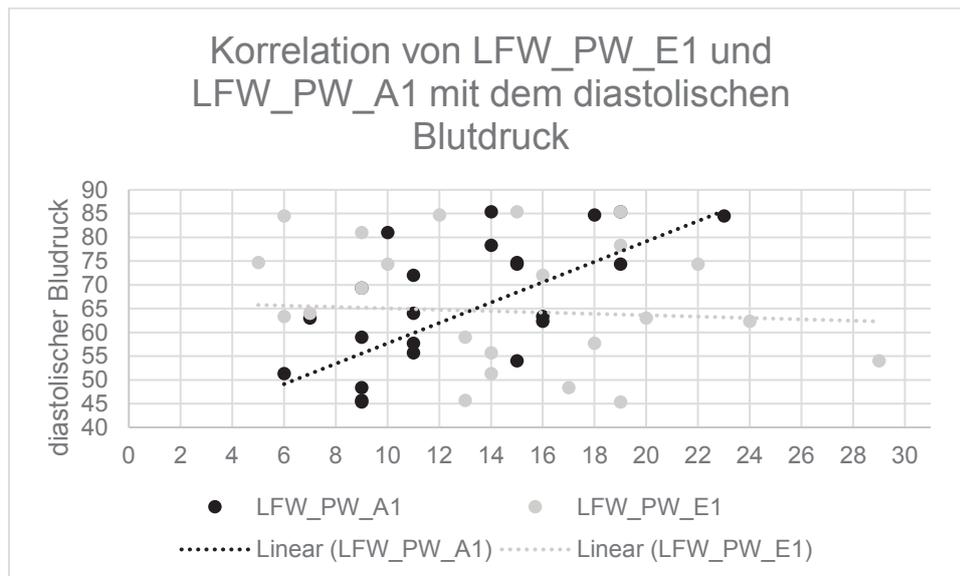


Abbildung 24 Korrelation von LFW_PW_E1 und LFW_PW_A1 mit dem diastolischen Blutdruck; siehe Legende Tabelle 10

4.8 Abweichung des Probandenpools in der Nachkontrolle

Der Probenumfang in der Nachkontrolle betrug 17. Die fehlenden Probanden setzten sich zusammen aus in der Zeit verstorbene ($n = 4$), bei den sieben weiteren lehnten die Besitzer die Nachkontrolle ab oder es lagen andere Gründe vor, aus denen die Nachkontrolle nicht erfolgen konnte. Für die Blutdruckmessungen standen daher nur 14 Probanden zur Verfügung.

5. Diskussion

Die Beurteilung der myokardialen Funktion mittels Gewebedoppler und Speckle Trackings zählt heutzutage noch nicht als Routinediagnostikum. Bisherige Studien beim Pferd befassten sich mit der Anwendbarkeit der Gewebedoppleruntersuchungen und des Speckle Trackings (Sepulveda, Perkins et al. 2005, Spieker 2006, Schwarzwald, Schober et al. 2009b, Decloedt, Verheyen et al. 2013a). Dass die Gewebedoppleruntersuchung zur Zeit nur ein Objekt der Forschung und Wissenschaft ist, liegt vermutlich an dem hohen technischen und finanziellen Aufwand (Klaus 2009). Den Einfluss einer Allgemeinanästhesie auf die Myokardgeschwindigkeiten wurde von Wittschorek in ihrer Studie bestätigt (Wittschorek 2015). In der Humanmedizin identifizierte veränderte Myokardgeschwindigkeiten bei myokardialen Erkrankungen, wie unter anderem bei Mitralklappeninsuffizienz (Sohn, Chai et al. 1997, Oki, Iuchi et al. 1999, Urhausen, Kindermann et al. 2003, Bruch, Stypmann et al. 2004), wurden außerdem in wissenschaftlichen Studien beim Pferd untersucht (Schwarzwald, Schober et al. 2007, Iversen 2008, Koenig, Mitchell et al. 2017, Ven, Decloedt et al. 2018).

Dadurch, dass sich die Rolle des Pferdes vom Arbeitstier zum Freizeitpartner entwickelt hat, treten geriatrische Erkrankungen wie PPID immer häufiger auf und stehen mehr im Fokus der Wissenschaft (Brüns 2001, Beech, Boston et al. 2011, Bradarić 2012, Sojka-Kritchevsky and Johnson 2014, Durham 2016, Carmalt, Mortazavi et al. 2018, Morgan, Keen et al. 2018, Secombe, Bailey et al. 2018).

Die adrenocorticale Neoplasie oder eine Störung des Dopaminhaushalts erhalten aufgrund ihres seltenen Vorkommens neben dem Hypophysenadenoms als PPID-Auslöser weniger Beachtung (Brüns 2001, Gehlen 2015). Im Rahmen der PPID kommt es zu einer gesteigerten Lipolyse, Proteolyse und Glukoneogenese, was zu einem erhöhten Freisetzen von Fettsäuren und Aminosäuren, sowie einer erhöhten Glukosebildung aus Nicht-Kohlenhydrat-Vorstufen führt (von Engelhardt and Breves 2010).

Diese Studie untersuchte die kardiale und autonome Funktion sowie den arteriellen Blutdruck von Pferden mit PPID. Die Zielsetzung dieser Studie war es, mögliche analoge Befunde, wie kardiale Dysfunktion, autonome Dysfunktion oder arterielle Hypertension, die beim humanen Cushing Syndrom bewiesen wurden, auch beim PPID am Pferd nachzuweisen.

5.1 Material und Methodik

Alle Untersuchungen wurden von einem Untersucher durchgeführt um einen untersucherbedingten Einfluss so gering wie möglich zu halten. Es wurden keine Zwangsmaßnahmen, wie

Sedation durchgeführt, um Auswirkungen dieser auf die Hämodynamik und die echokardiographischen Parameter auszuschließen (Patteson, Gibbs et al. 1995). Atmungsartefakte ließen sich durch die niedrigere Atemfrequenz des Pferdes nahezu vermeiden (Klaus 2009).

5.1.1 Probanden

In der Zeitspanne von August 2014 bis einschließlich April 2016 wurden 28 Pferde untersucht, 17 davon zweimal. Es handelt sich um Klinikpatienten oder um, in der Kartei der Klinik als PPID positiv geführte, ehemalige Patienten der Klinik für Pferde der FU Berlin. Die Tiere waren zum Zeitpunkt der Studie klinisch unauffällig, mit Ausnahme eines Probanden aus der Nachkontrolle mit Unterbauchödem, welcher jedoch schon zuvor als herzkrank geführt wurde. Der Probandenpool wies ein breites Größen- und Rassenspektrum auf. Die Altersstruktur war in dem untersuchten Pool weitgehend homogen. Aufgrund des Alters und des Phänotyps wurde keine Abklärung auf ein gleichzeitiges Bestehen von EMS durchgeführt (Johnson 2002, Frank 2009, Durham, McGowan et al. 2014). Die Probanden waren vorwiegend von normaler bis magerer Statur und das Alter lag zwischen 19 und 30 Jahren. Es war jedoch nicht vollständig auszuschließen, dass im Zeitraum der beiden Untersuchungen bei einem der Probanden auch das Equine metabolische Syndrom (EMS) subklinisch koexistierte (Durham 2016). Dass die Ergebnisse unserer Studie allein auf die Endokrinopathie PPID zurückzuführen sind und nicht zusätzlich auch durch die Endokrinopathie EMS beeinflusst wurden, kann somit nicht absolut ausgeschlossen werden. Die Pferde wurden zumeist freizeitlich genutzt.

Dass PPID als geriatrische Erkrankung beim Pferd zählt, spiegelt auch der hohe Altersdurchschnitt (24,86 Jahre) der untersuchten Population wieder (Schott 2002). Die in der Humanmedizin bewiesene myokardiale Abhängigkeit vom Alter (Gessner, Blazek et al. 1998, Bildheim 2016) konnte in dieser Studie nicht nachgewiesen werden. Die Ergebnisse der Gewebedoppelmessungen und die des Speckle Trackings zeigten keine signifikanten Unterschiede bei der Gruppeneinteilung anhand des Alters und deren Mittelwertvergleiche (siehe Anhang, Kap. 9.4.1, Tab. 30 und Kap. 9.5.1, Tab. 40). Dies kann darauf zurückzuführen sein, dass sich alle Probanden im oberen Drittel ihres Lebens befanden (19-30 Jahre). Sowohl Bildheim, als auch Lagerhausen bestätigten den Einfluss des Alters auf die myokardiale Funktion beim Pferd in vorherigen Studien (Gehlen and Lagerhausen 2017, Gehlen and Bildheim 2018a, Gehlen and Bildheim 2018b). Deren Populationen setzen sich zum einen bei Bildheim aus einem breiteren Altersspektrum zusammen (drei Monate bis 30 Jahre), zum anderen bei Lagerhausen aus Probanden, die sich im ersten Drittel ihres Lebens befanden, in dem der Körper sich noch massiv im Wachstum befindet (zwei Wochen bis 3 Jahre alt).

Um einen positiven Einfluss der Therapie von PPID auf die Herzfunktion feststellen zu können wurde der Probandenpool in zwei Subgruppen unterteilt. Zum einen die Gruppe, die eine Therapie gegen PPID erhielt und zum anderen die Gruppe, die keine Therapie bekam. Das Ergebnis des Mittelwertvergleichs der Messdaten in den Subgruppen Therapie ja oder nein ist vorsichtig zu bewerten, da die tägliche Medikamentengabe nicht kontrolliert wurde und sich bei „Therapie ja“ nur auf die Aussage der Besitzer gestützt wurde. Die Pergolidgabe muss regelmäßig und ausreichend erfolgen, da schon nach ein paar Tagen nach dem Absetzen wieder ein deutlich erhöhter ACTH-Wert messbar ist (McFarlane, Banse et al. 2017).

Dass die untersuchte Population eine repräsentative Stichprobe der in Deutschland lebenden, an PPID erkrankten, Pferde darstellt kann nicht bestätigt werden. Von Beginn an handelte es sich in unserer Studie um eine eingeschränkte Population, da sie sich nur aus aktuellen oder ehemaligen Patienten der Klinik für Pferde der FU Berlin zusammensetzt. Dies widerspricht den Voraussetzungen für die Statistik einer repräsentativen, zufällig ausgewählten Stichprobe. Mit diesem Hintergrund sind die Ergebnisse dieser Studie nicht allgemeingültig extrapolierbar und sollten vorsichtig beurteilt werden.

5.1.2 Echokardiographie

Die in der Humanmedizin mit α 2-Agonisten in Zusammenhang gebrachten fibrotischen Klappenveränderungen konnten in unserer Studie nicht bestätigt werden (Baseman, O'Suilleabhain et al. 2004, Antonini and Poewe 2007, Bhattacharyya, Schapira et al. 2009). Bis auf die fünf Probanden mit Aorteninsuffizienz, wurden keine besonderen Befunde erhoben. Die Aorteninsuffizienz zählt jedoch als typisches geriatrisches Problem beim Pferd (Spieker 2006). Eine Deutung dieser Befunde als Einfluss des Pergolids auf die Klappen ist abwegig, da die Studienpopulation mit einem Altersdurchschnitts von 24,86 Jahren in die Gruppe der geriatrischen Patienten fallen und somit eine altersbedingte Erkrankung der Klappen wahrscheinlicher ist. Zudem erhielten zwei von fünf der herzkranken Probanden keine Therapie, es zeigten jedoch alle herzkranken Probanden eine Verschlechterung der Werte. Bei einem der herzkranken Pferde wurde Pergolid einen Monat vor der Nachkontrolle abgesetzt. Die Veränderungen in der Nachkontrolle dieses Probanden können somit nicht auf die Pergolidgabe zurückzuführen sein. McFarlane et al. fanden heraus, dass Pergolid nach der letzten Gabe maximal nach sieben Tagen noch nachweisbar ist und, dass der ACTH schon am zweiten Tag erhöht ist (McFarlane, Banse et al. 2017).

Die Fractional Shortening (FS) mit einem Mittelwert von $45,64 \pm 6,77$ % war im Vergleich zum Warmblüter (53 - 71 %) reduziert. Es existieren noch keine Normwerte für Ponys, weshalb ein weiterer Vergleich nicht durchgeführt werden konnte. Bei einer durchschnittlichen Größe des

Probandenpools von 146 cm, scheint die von Slater und Herrtage festgestellte Abhängigkeit der Werte von der Tiergröße und Rasse ein bedingender Faktor für die reduzierte FS zu sein (Slater and Herrtage 1995, Al-Haidar, Farnir et al. 2013). Die Größe eines Warmblüters beträgt ≥ 148 cm, weshalb der Pool mit Normwerten eines Ponys verglichen werden sollte. Somit kann nicht eindeutig festgesetzt werden, ob an PPID erkrankte Pferde eine reduzierte Fractional Shortening aufweisen. Dass die M-Mode-Untersuchung ohne besonderen Befund ausgefallen ist, eine Dysfunktion jedoch bei der GDE und der STE nachgewiesen werden konnte, deckt sich mit Ergebnissen vorheriger Studien (Ven, Decloedt et al. 2018, Corda, Pinna Parpaglia et al. 2019). Ven et al. zeigten, dass speziell bei der Aorteninsuffizienz erst bei mittelgradigen und hochgradigen Insuffizienzen Veränderungen der Dimensionen im B-Mode messbar sind (Ven, Decloedt et al. 2018).

5.1.3 Gewebedopplerechokardiographie

Aufgrund fehlender Referenzwerte wurden die Gewebedoppleruntersuchungen in Anlehnung an die Studie von Iversen in der rechten kaudalen kurzen Achse, submitral durchgeführt und mit deren erhobenen Werten für das gesunde Pferd verglichen (Iversen 2008). Dies gilt auch für die Strain und Strain Rate Auswertungen. Diese war bei jedem Probanden immer gut darstellbar. In der Humanmedizin werden die Untersuchungen sowohl radial, als auch longitudinal beurteilt. Eine Beurteilung der longitudinalen Geschwindigkeiten von apikal in der langen Achse ist jedoch aufgrund des Schallschattens des Sternums nicht möglich. Durch die Winkelabhängigkeit des Gewebedopplermessverfahrens ist die longitudinale Bewegung am adulten Pferd zusätzlich nicht möglich, da die Bewegungsrichtung nicht parallel zum Schallstrahl gerichtet ist. Infolge des Geschwindigkeitsgradienten vom Endokard zum Epikard hin wurde die ROI immer mittmyokardial gesetzt (Chetboul, Carlos et al. 2004, Flethoj, Schwarzwald et al. 2016). Die Größe der ROIs wurden manuell an die entsprechende Wanddicke angepasst um genauere Ergebnisse erzielen zu können (Michutta 2011). Auf Grund der Globalbewegungen des Herzens, der Torsionsbewegungen des Ventrikels um seine Längsachse und Atemexkursion musste die ROI mehrfach in der Analyse korrigiert werden (Spieker 2006, Iversen 2008). Eine exakte Beurteilung derselben Stelle ist somit nicht durchgehend möglich (Bartel, Müller et al. 1997). Da sich starke Veränderungen der Wandbewegungsgeschwindigkeiten auf benachbarte Abschnitte übertragen und somit in gemilderter Form erkennbar sind, ist dies durch wiederholte Messungen mehrerer Herzzyklen vernachlässigbar (Iversen 2008). Die ROIs können an drei verschiedenen Punkten gesetzt werden, an der linksventrikulären freien Wand (LFW), dem interventrikulären Septum (IVS) und an der rechtsventrikulären freien Wand (RFW). Alle drei Fixpunkte zeigen charakteristische Kurvenmorphologien (Chetboul, Sampedrano et al. 2005, Spieker 2006). Unterschiede vor allem zwischen dem IVS und LFW

oder RFW sind darauf zurückzuführen, dass das IVS zusätzlich noch von der Bewegung der RFW beeinflusst wird (Bartel, Müller et al. 1997). Killich befandete die Amplituden der rechtsventrikulären freien Wand grundsätzlich als höher im Vergleich zur linksventrikulären freien Wand (Killich 2006). Bei Klappenerkrankungen können aufgrund der veränderten hämodynamischen Bewegung die Jets direkt oder indirekt auf das IVS treffen und somit ebenfalls die myokardiale Bewegung beeinflussen (Oki, Iuchi et al. 1999). Im Fokus dieser Studie stehen das IVS und die LFW, sie waren gut darstell- und reproduzierbar. Die RFW wurde nicht beurteilt. Zum einen liegt sie zu nah an der Ultraschallsonde und ist dadurch oft nicht gut bewertbar, zum anderen ist das Myokard an dieser Stelle in diesem Schnitt (RKDKA) vergleichsweise dünn und trabekulär, was eine mittmyokardiale Positionierung der ROI erschwert (Declodt, De Clercq et al. 2017). Zudem liegen auch nur wenige Vergleichsstudien hierzu vor (Stahl 2010, Declodt, De Clercq et al. 2017).

Das im Vergleich zum Menschen und Kleintier größere Herz hat zur Folge, dass ein größeres sonografisches Fenster benötigt wird, indessen wird die zeitliche Auflösung reduziert. Um dennoch qualitative Bilder zu erhalten, ist die Frame Rate im Vergleich zur Human- und Kleintiergeräteinstellungen geringer (Lind, Nowak et al. 2002, Wagner 2005, Killich 2006). Folglich ist eine adäquate Bewertung der schnellen isovolumetrischen Bewegungen des Herzens nicht möglich. Die niedrigere Herzfrequenz des Pferdes und die benötigte höhere Eindringtiefe des Schallstrahls kann die genannten Einschränkungen teilweise unterbinden. Die niedrigere Herzfrequenz bewirkt, dass schnelle Vorgänge ebenfalls langsamer ablaufen. Dennoch wurde in dieser Studie auf weiterführende Analysen zur isovolumetrischen Kontraktionsgeschwindigkeit verzichtet, da sie trotzdem schlecht beurteilbar war. Ähnliche Konsequenzen wurden in Vergleichsstudien gezogen (Nikitin and Cleland 2002, McCulloch, Zoghbi et al. 2006, Spieker 2006, Iversen 2008). Die Zuordnung der anderen Kurvenpunkte, systolische Spitzengeschwindigkeit, frühdiastolische Spitzengeschwindigkeit und die spätdiastolische Spitzengeschwindigkeit, war dank des simultan erstellten, akkuraten EKGs gut durchzuführen (Lind, Nowak et al. 2002, Klaus 2009). Das E/A-Verhältnis wurde lediglich mit Mittelwert und Standardabweichung erhoben jedoch nicht weiter statistisch untersucht, da ein Einfluss durch das Alter nicht ausgeschlossen werden kann (Flachskampf 2007).

Alle Parameter, bis auf die frühdiastolische Spitzengeschwindigkeit der linksventrikulären freien Wand, unterschieden sich höchst signifikant ($p < 0,001$) im Methodenvergleich nach Bland-Altman (Kap. 9.10, Tab. 60). Die Geschwindigkeiten der farbkodierten GDE waren im Mittel 62,29 % langsamer als die, der PW-GDE. Dass die Messungen mittels PW-GDE deutlich höher waren als die bei der farbkodierten GDE ist darin begründet, dass bei der PW-GDE Maximalwerte und bei der farbkodierten GDE Mittelwerte ermittelt werden. Die Ergebnisse unserer Studie decken sich mit denen vieler anderer Studien (Kukulski, Voigt et al. 2000, Spieker

Diskussion

2006, Klaus 2009, Mor-Avi, Lang et al. 2011). Sie sind somit nicht austauschbar (Wess, Killich et al. 2010, Ven, Decloedt et al. 2018).

Die Ergebnisse der Studie zeigten eine verminderte frühdiastolische Wandbewegung vom IVS und der LFW, sowie eine erhöhte spätdiastolische Spitzengeschwindigkeit. Die Spitzengeschwindigkeit der Frühdiastole spiegelt die Relaxationsfähigkeit des Ventrikels wider, die der Spätdiastole gibt Auskunft über die Vorhofkontraktion. Der Anstieg der A-Welle gilt als Kompensationsmechanismus des Herzens (Ven, Decloedt et al. 2018). Die reduzierte Relaxationsfähigkeit des Ventrikels führt zu einer Zunahme der atrialen Kontraktion, damit der Herzkammer ausreichend Blut zur Verfügung steht um einen adäquaten Blutfluss zu gewährleisten. Falls dies nicht mehr genügt, kommt es zum Remodelling im Myokard. Schon milde Veränderungen können eine nachweisbare Dysfunktion nach sich ziehen. Im späteren Verlauf kann es jedoch zu einer Pseudonormalisierung mit einer scheinbar wiederhergestellten Myokardfunktion kommen (Koenig, Mitchell et al. 2017). Ein intrakardialer Kontrollmechanismus, der Frank-Starling-Mechanismus, dient zur Kontrolle der intra-individuellen Ventrikelfüllungsschwankungen durch unterschiedliche Kontraktionskraft. Hierbei bleibt die Herzfrequenz unbeeinflusst (Spieker 2006, Iversen 2008). Als Ursache für die Abnahme der frühdiastolischen Spitzengeschwindigkeit wird ein steiferes Myokard gehandelt. Dieses wird durch Umbauprozesse im Myokard hervorgerufen. Es kommt zu einem Untergang von Kardiomyozyten und myokardialen β -Rezeptorzellen und gleichzeitig zum Einbau von Kollagenfasern und Bindegewebe (Shan, Bick et al. 2000, Gehlen and Bildheim 2018a). Auch Fettinfiltrate werden diskutiert (Schefer, Hagen et al. 2011). Eventuell existierende andere Mechanismen, die bei PPID am Herz zu einer reduzierten Relaxationsfähigkeit führen könnten, sind noch nicht bekannt. Einige Probanden zeigten zusätzlich noch eine Reduzierung des E/A-Verhältnisses (PW-GD: IVS n= 5, LFW n= 10; farbkodierten GD: IVS n= 6, LFW n= 7). Eine reduzierte frühdiastolische Spitzengeschwindigkeit mit einem geringeren E/A-Verhältnis oder sogar einer Umkehr des Verhältnisses steht in der Humanmedizin, wie auch in vorangegangenen Studien in der Veterinärmedizin für eine diastolische Dysfunktion (Iversen 2008, Bayram, Ersoy et al. 2009, Pereira, Delgado et al. 2010, Koenig, Mitchell et al. 2017, Gehlen and Bildheim 2018a). Eine diastolische Dysfunktion konnte mehrfach in Zusammenhang mit humanem Cushing Syndrom gebracht werden (Muiesan, Lupia et al. 2003, Baykan, Erem et al. 2008, Bayram, Ersoy et al. 2009, Pereira, Delgado et al. 2010). Grund dafür ist die langanhaltend erhöhte Kortisolkonzentration, die zur linksventrikulären Hypertrophie und konzentrischem Remodeling führt. Die genaue Pathognomie ist noch unklar.

Die Koexistenz von Hypertension und einer Hypertrophie des linken Ventrikels konnten in unserer Studie nicht bestätigt werden (Arnaldi, Angeli et al. 2003, Uziębło-Życzkowska, Krzesiński et al. 2017). Oui et al. konnten eine myokardiale Dysfunktion beim Hund mittels

Gewebedoppler nachweisen, nachdem sie bei den Probanden einen iatrogenen Hyperkortisolismus hervorgerufen hatten (Oui, Jeon et al. 2015). Eine alleinige Umkehr des E/A-Verhältnisses ist eine Veränderung, die mit dem Alter korreliert (Flachskampf 2007). Die systolische Spitzengeschwindigkeit war nur beim IVS in der PW-GDE und der farbkodierten GDE signifikant reduziert. Dies spricht für eine zusätzlich beginnende systolische Dysfunktion (Schefer, Hagen et al. 2011, Oui, Jeon et al. 2015). Dass die systolische Spitzengeschwindigkeit reduziert ist, konnte bei einer caninen Kardiomyopathie und in der Humanmedizin bei einer chronischen Herzinsuffizienz beobachtet werden (Witte, Nikitin et al. 2004, Chetboul, Gouni et al. 2007). Der Einfluss von Rasse auf die Gewebedopplerdaten konnte nicht eindeutig nachgewiesen werden. Lediglich die frühdiastolische Spitzengeschwindigkeit des IVS zeigte in der PW-GDE einen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Subgruppen ($p = 0,002$). Al-Haidar et al. hatten in ihrer Studie einen Einfluss der Rasse nachgewiesen, ihre Einteilung erfolgte nach der eingetragenen Rasse (Al-Haidar, Farnir et al. 2013). Da Al-Haidar et al. einen möglichen Körpergrößeneinfluss diskutierten, ebenso wie Lombard et al. in ihrer Studie, erfolgte in dieser Studie die Rasseeinteilung in Pony und Pferd, orientiert an den FN-Richtlinien, um den Faktor Körpergröße innerhalb der Gruppen zu minimieren (Lombard, Evans et al. 1984). Eine Reversibilität der Geschwindigkeitsdaten zu denen von herzgesunden Pferden konnte nicht festgestellt werden (siehe Kap. 9.4, Tab. 28). Zu gegensätzlichen Ergebnissen kamen andere Studien, die den Verlauf der Therapie einer akuten Myokarditis (Iversen 2008) und eines Vitamin E-/ Selenmangel (Schefer, Hagen et al. 2011) untersuchten. Dies kann auf die in 5.1.1 genannte Problematik der exakten Medikamentengabe zurückzuführen sein.

Zusammengefasst deuten die Ergebnisse der Gewebedoppleruntersuchungen auf eine beginnende diastolische Dysfunktion mit beginnender systolischer Dysfunktion hin. Sie stellten sich ähnlich den Ergebnissen von myodegenerativen Kardiomyopathien (Chetboul, Gouni et al. 2007), akuter Myokarditiden (Iversen 2008), eines Nährstoffmangels mit Myodegeneration (Schefer, Hagen et al. 2011) und strukturellen, myokardialen Umbauprozessen mit steigendem Alter (Gehlen and Bildheim 2018a) dar.

5.1.4 Strain und Strain Rate

In unserer Studie wurden die radiale Strain- und Strain Rate des IVS und der LFW gemessen. Diese bewies sich als gut anwendbar und aussagekräftig beim Pferd (Schwarzwald, Schober et al. 2009b). Sie ist technisch einfacher zu untersuchen, da die Bildebene mit einer höheren Bildqualität und einer kompletten Darstellung des linken Ventrikels besser darzustellen ist. Die Trackingqualität steigt ebenfalls (Decloedt, Verheyen et al. 2013a). In der Human- und Kleintiermedizin wird meist mit dem longitudinalen Strain und Strain Rate gearbeitet (Wagner 2005, Pereira, Delgado et al. 2010). Es gibt jedoch auch Vergleichsstudien in der Kleintiermedizin,

in denen sowohl radialer als auch longitudinaler Strain gemessen werden (Killich 2006, Javornik 2007). Javornik stellte in ihrer Studie zur Mitralklappenendokardiose fest, dass eine kontraktile Dysfunktion zunächst nur im longitudinalen Strain und Strain Rate erkennbar ist, der Nachweis mit radialem Strain und Strain Rate konnte erst im späteren Verlauf der Erkrankung erbracht werden. Die Analyse der longitudinalen Myokardfunktion wurde in unserer Studie nicht durchgeführt, da bisher statistisch verwendbare Referenzwerte für longitudinale Strain und Strain Rate beim Pferd zum Vergleich der Daten fehlen. Im Verlauf des praktischen Teils unserer Studie waren diesbezüglich nur zwei Studien an fünf und 10 Pferden veröffentlicht worden (Schefer, Bitschnau et al. 2010, Decloedt, Verheyen et al. 2011).

Die verwendete Methode zur Messung der Verformung einzelner Myokardsegmente ist die Speckle Tracking-Echokardiographie (STE). Hierbei erfolgt die Analyse anhand eines 2D-Graubilds. Als Vorteil gegenüber der Gewebedoppleruntersuchung, kann die Messung winkelunabhängig erfolgen und das sogenannte Tethering, Bewegungsartefakte der Nachbarsegmente, entfällt ebenso (Chetboul, Gouni et al. 2007, Iversen 2008, Corda, Pinna Parpaglia et al. 2019). Es ist unempfindlich gegenüber Globalbewegungen des Herzens und gilt als die Methode zur Messung der radialen Strain und Strain Rate (Teske, De Boeck et al. 2007). Der Untersuchungszyklus umfasst eine diastolische Relaxationsphase, in der sich das Myokard in radialer Richtung verkürzt und gleichzeitig die Wanddicke abnimmt und eine systolische Kontraktionsphase, in der sich das Myokard in radiale Richtung gegensätzlich verhält (Kap.9.5.2, Abb. 25). STE gibt also Auskunft über die ventrikuläre Relaxation und ermöglicht ein Einschätzen des Füllungsdrucks. Sowohl Dandel et al., als auch Wildiers et al. fanden heraus, dass die Strain und Strain Rate Messungen akkurater und sensitiver als Gewebedopplermessungen sind. Es ist möglich eine intraventrikuläre Asynchronität aufzudecken, da der ganze Ventrikel analysiert wird und nicht nur eine ROI. Im Vergleich seien die Daten der Strain Ratemessungen sogar sensitiver als die der Strain (Dandel, Lehmkuhl et al. 2009). Dies ermögliche als Präventivmaßnahme, bei nichtkardialen Erkrankungen ohne Befund in der konventionellen Echokardiographie, eine Früherkennung einer myokardialen Dysfunktion im subklinischen Zustand (Wildiers, Jurcut et al. 2008, Dandel, Lehmkuhl et al. 2009).

Die Verformungsanalyse zeigte deutliche Abweichungen von den Vergleichswerten. Der Strain des IVS war signifikant vergrößert. Bildheim stellte in ihrer Arbeit zur Auswirkung der Alterung auf die Myokardfunktion des Pferdes keine Abhängigkeit der Strain, IVS und LFW, fest (Bildheim 2016). Reduzierter longitudinaler Strain beider Segmente wurden in einer Studie zum iatrogenen Hyperkortisolismus beobachtet (Oui, Jeon et al. 2015). Das in dieser Arbeit der Strain des IVS und der LFW nicht herabgesetzt waren kann mit der Aussage von Javornik erklärt werden, welcher herausgefunden hatte, dass Anzeichen einer Dysfunktion zunächst im longitudinalen Strain und erst später im radialen Strain zu erkennen sind (Javornik 2007).

Corda et al. zeigten zusätzlich, dass die STE sensitiver milde bis moderate Veränderungen in der Myokard-funktion nachweist, als die konventionelle Echokardiographie (Corda, Pinna Parpaglia et al. 2019). Die systolische, frühdiastolische und spätdiastolische Strain Rate der LFW in dieser Studie wies signifikant niedrigere Werte nach. Zudem zeigte sich am IVS eine verminderte frühdiastolische Relaxationsgeschwindigkeit und eine reduzierte systolische Kontraktionsgeschwindigkeit. Wildiers et al. stellten fest, dass reduzierte Verformungsraten auf eine subklinische myokardiale Dysfunktion hindeuten, selbst wenn diese in der konventionellen Echokardiographie noch nicht ermittelbar war (Wildiers, Jurcut et al. 2008). Grundsätzlich niedrigere Werte wurden auch in einer Studie zum humanen Cushing Syndrom befundet. Sie führten es auf eine diastolische Dysfunktion und eine beginnende systolische Dysfunktion des linken Ventrikels zurück (Pereira, Delgado et al. 2010). Bei der Untersuchung, inwiefern bestimmte Medikamente und deren Dosierungen sich auf die Verformungsgeschwindigkeiten auswirken, war das Ergebnis ebenfalls reduzierte Verformungskurven (Wildiers, Jurcut et al. 2008, Decloedt, Verheyen et al. 2012). Eine Erhöhung der systolischen Kontraktionsgeschwindigkeit der beiden untersuchten Segmente konnte Bildheim als altersbedingte Veränderung in ihrer Studie nachweisen. Außerdem zeigte die frühdiastolische der LFW und die spätdiastolische des IVS einen Anstieg der Werte mit steigendem Alter. Die nicht angestiegenen Verformungsparameter zeigten keine signifikante Veränderung (Bildheim 2016). Die Ergebnisse der STE-Analyse untermauern die Ergebnisse der Gewebedoppleruntersuchung. Sie weisen ebenfalls auf eine diastolische myokardiale Dysfunktion mit beginnender systolischer Dysfunktion hin. Die bei PPID vorherrschende erhöhte ACTH-Konzentration regt die Kortisolproduktion an. Dies hat zur Folge, dass die Kortisolkonzentration langanhaltend erhöht ist. Mehrere Studien in der Humanmedizin bewiesen, dass eine langanhaltende erhöhte Kortisolkonzentration als Ursache für eine myokardiale Dysfunktion aufgrund des Auslösens von struktureller, myokardialer Umbauprozesse gilt (Muiesan, Lupia et al. 2003, Baykan, Erem et al. 2008, Bayram, Ersoy et al. 2009, Pereira, Delgado et al. 2010).

5.1.5 Herzfrequenzvariabilitätsanalyse

Das Fehlen verlässlicher Referenzwerte, bisherige Veröffentlichungen zeigen zu weit auseinandergelagerte Werte, z.B. SDRR $193,1 \pm 9,4$ (Visser, van Reenen et al. 2002) und 66 ± 8 (Schmidt, Aurich et al. 2010a), schränkt die Handhabung der HRV beim Pferd deutlich ein. Aufgrund der hohen interindividuellen (Schmidt, Mostl et al. 2010c) und täglichen Variabilität (Lenoir, Trachsel et al. 2017) dienen bei einigen Studien die Probanden als ihre eigene Kontrolle (Oel 2010, Nagel, Aurich et al. 2011).

Bisherige Studien am Pferd wurden durchgeführt um mögliche Auswirkungen von Stressfaktoren auf die autonome Funktion zu beweisen. Die geprüften Stressoren waren Trächtigkeit

Diskussion

(Nagel, Aurich et al. 2011), unbekannte Situationen wie z.B. Transport oder Training (Visser, van Reenen et al. 2002, Schmidt, Aurich et al. 2010a, Schmidt, Mostl et al. 2010c), Schmerzstimuli während einer Operation (Oel 2010) und Euthanasie (Walther 2018).

Weitere Studien wurden mit Fokus auf eine Erkrankung hin umgesetzt. Rietmann et al. untersuchten Pferde mit Schmerzen aufgrund einer akuten Hufrehe und Faust Koliker (Rietmann, Stauffacher et al. 2004, Faust 2015). In dieser Arbeit sollte das weitere Bestehen der Funktionalität des vegetativen Nervensystems untersucht werden. Aufgrund der bestehenden endokrinologischen Erkrankung wurde eine autonome Neuropathie angenommen. Die Untersuchung und folgende Analyse wurde nach den Empfehlungen der Task Force und Faust durchgeführt (Malik, Camm et al. 1996, Faust 2015). Jedes EKG war fünfminütig und wurde in ruhiger Atmosphäre mittels Klebeelektroden aufgenommen. Eventuelle Stresseinwirkungen konnten nicht vollständig ausgeschlossen werden, da die Untersuchungen teilweise in der Klinik durchgeführt wurden und Stress aufgrund der unbekannten Umgebung für das Tier hervorgerufen worden sein kann.

Witte stellte in ihrer Arbeit fest, dass die zeitbezogenen Parameter wie SDRR und RMSSD allein gesehen keine Aussagekraft hätten. Anders sei es bei den frequenzbezogenen Parametern LF, HF und LF/HF (Witte 2001). Daher lag der Fokus in der vorliegenden Studie auf den frequenzbezogenen Parametern.

Die Angaben erfolgten in normalized units (n.u.), welche die Ergebnisse der Spektraldichtenanalyse abzüglich der VLF und ULF sind. Es konnte ein niedriges LF/HF ($0,67 \text{ ms}^2$) und ein erhöhtes HF festgestellt werden. Was für eine sympathovagale Imbalance mit erhöhter Parasympathikusaktivität spricht (Akselrod, Gordon et al. 1981). Der Parasympathikus reagiert schneller auf veränderte Gegebenheiten als Sympathikus und ist ein Indikator für eine höhere Herzfrequenzvariabilität (Sammito, Thielmann et al. 2014).

Diese Ergebnisse sind komplett gegensätzlich zu einer Studie in der Humanmedizin zum humanen Cushing Syndrom in der ein erhöhtes LF/HF und höhere LF-Werte gefunden wurden (Chandran, Ali et al. 2013). In einer anderen Studie jedoch wurden ebenfalls ein niedriges LF/HF jedoch höhere HF-Werte bei Patienten mit humanem Cushing Syndrom festgestellt (Fallo, Maffei et al. 2009). Chandran et al. verglichen die Cushing Patienten mit einer im Alter, Geschlecht und Body Mass Index übereinstimmenden, sonst aber gesunden Kontrollgruppe. Die Kontrollgruppe in der Studie von Fallo et al. hingegen wies neben Übereinstimmung in Alter, Geschlecht und Body Mass Index auch die gleichen Erkrankungen wie die Cushing Patienten (Hypertension, Diabetes mellitus und Obesitas) auf. Als potenzielle Ursache wird eine autonome Anpassung zum Ausgleich der Effekte von Kortisol auf den Blutdruck und die kardiale Funktion diskutiert. Die wirkliche Ursache steht jedoch noch offen.

Mögliche Einflüsse wie Alter, Geschlecht und Rasse konnten nicht bewiesen werden. Ohmura et al. konnten einen Anstieg der HF und eine Abnahme des LF/HF-Verhältnis mit steigendem Alter in ihrer Studie feststellen. Dies betraf besonders Pferde, die älter als 25 Jahre waren (Ohmura and Jones 2017). Aufgrund dieser Resultate können die Veränderungen in der HRV-Analyse nicht sicher auf die Pathophysiologie der PPID zurückgeführt werden. Auch der Faktor Alter, in der vorliegenden Studie mit einem Mittelwert von $24,86 \pm 3,46$ Jahren, kann als mögliche Ursache nicht ausgeschlossen werden. Es war lediglich die MeanRR bei der Gruppe der Pferde signifikant höher. Da jedoch bis auf die MeanHR, bei der die Gruppe der Ponys eine signifikant höhere durchschnittliche Herzfrequenz zeigte, kein weiterer HRV-Parameter rasenbedingte Unterschiede aufwies, ist dieser Einfluss vernachlässigbar. Dieses Auftreten von niedriger Herzfrequenz mit gleichzeitiger erhöhten MeanRR entspricht den biologischen Prinzipien der Säugetiere. Neben der Allen-Regel und Bergmann-Regel gilt mit steigender Körpergröße fährt die metabolische Umsetzung herunter (sog. Spezifische metabolische Rate) (Ohmura and Jones 2017). Zudem verhält sich die Herzfrequenz proportional zur metabolischen Rate (Schmidt-Nielsen and Knut 1984). Schwarzwald, Kedo et al. konnten die Antiproportionalität von Herzfrequenz zur Körpergröße beim Pferd ebenfalls nachweisen (Schwarzwald, Kedo et al. 2012). Dass die Rasse kein Einfluss auf die HRV hat wurde ebenfalls von Nagel et al. in einer Studie mit Warmblütern und Shetlandponys bewiesen (Nagel, Aurich et al. 2011).

Die RMSSD und auch die SDRR in unserer Studie waren im Vergleich des Diagnosezeitpunkts bei länger zurückliegender Diagnose höher als wenn die Diagnose unmittelbar gestellt wurde (\leq eine Woche). Die RMSSD und die SDRR spiegeln die Parasympathikusaktivität wider. Hohe Werte bedeuten eine gute Regulationsfähigkeit von chronischer Belastung. Bezogen auf die Feststellung Wittes wird diesen Signifikanzen keine Bedeutung beigemessen, da sie die in diesem Vergleich einzigen auffälligen Parameter sind (Witte 2001).

5.1.6 Blutdruckmessung

Die in der Studie verwendete High Definition Oscillometry Technik (HDO) ist eine in der Veterinärmedizin etablierte nichtinvasive Methode der Blutdruckmessung (Bodey, Young et al. 1994, Magdesian 2004, Brown, Atkins et al. 2007, Schmelting, Niehoff et al. 2009, Gent 2015). Während der arterielle systolische Blutdruck (SAP) ein Maß für die Herzfunktion ist, gibt der arterielle diastolische Blutdruck (DAP) Auskunft über die periphere Gefäßsituation (Magdesian 2004). Die Angaben zur Blutdruckmessung erfolgten in CUCV (coccygeal uncorrected values). Für jeden Zentimeter Abweichung von der Herzhöhe müsste sonst eine Korrektur der Werte um 0,7 mmHg erfolgen (Olsen, Pedersen et al. 2016). Außerdem sei zu erwähnen, dass nur

eine Cuffweite für die Untersuchungen verwendet wurde. Dies könnte bei zu geringem Schweifumfang zur Missinterpretation der Werte führen (Soder, Brojer et al. 2012).

Die für die Blutdruckergebnisse herangezogenen Referenzwerte stammen aus der Studie zur High Definition Oscillometry Technik beim Pferd von Walders und Gehlen und wurden ebenfalls in CUCV angegeben (Walders and Gehlen 2014). Ihre Ergebnisse zeigten, dass kein Einfluss von Alter, Geschlecht, Größe und Gewicht auf die Blutdruckwerte vorherrscht. Dass ebenso die Rasse kein Effekt auf den Blutdruck hat, wiesen Soder und Brojer nach (Soder, Brojer et al. 2012). Gleiche Ergebnisse spiegeln sich in dieser Studie wider. Es sind keine statistisch signifikanten Unterschiede bei den Mittelwerten zwischen den entsprechenden Subgruppen gefunden worden (siehe Kap.4.7; Tab. 16 – 23).

Heliczner et al. fanden heraus, dass mit der Oszillometrie, verglichen mit der invasiven Blutdruckmessung (Goldstandard), ebenso Aussagen zu Trends von Hyper- und Hypotension beim Pferd getroffen werden können (Heliczner, Lorello et al. 2016).

Ein isoliert erhöhter DAP, der in der Humanmedizin als Frühphase einer systemischen Hypertonie gilt und als Indikator für ein mögliches Entstehen einer kardiovaskulären Erkrankung gehandelt wird, konnte in dieser Studie nicht festgestellt werden (Wei, Li et al. 2014).

Dass bei an humanem Cushing Syndrom leidende Patienten ein höheres Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen, insbesondere auch einer arteriellen Hypertension, besteht, ist in der Humanmedizin bewiesen (Arnaldi, Angeli et al. 2003, Uziębło-Życzkowska, Krzesiński et al. 2017). Die Ergebnisse unserer Studie können dies beim Pferd mit PPID nicht bestätigen. Es wurden keine Signifikanzen bei dem Vergleich mit den Referenzwerten festgestellt (siehe Kap. 9.7, Tab. 54). Eine kortisolbedingte diastolische Hypertension (von Engelhardt and Breves 2010) konnte in dieser Studie nicht beobachtet werden.

5.2 Nachkontrolle

Dadurch, dass einige der Probanden verstarben, die Besitzer eine Nachkontrolle ablehnten oder andere Gründe vorlagen, weshalb die Nachkontrolle nicht stattfinden konnte, war der Probandenpool mit $n = 17$ deutlich geringer als bei der Erstuntersuchung. Dies schränkt die Aussagekraft der statistischen Tests ein, da die Gruppengrößen der für die Erstuntersuchung durchgeführten Unterteilungen teilweise sehr klein gewesen wären. Auf eine weitere statistische Analyse dieser Subgruppen wurde verzichtet. Lediglich der Direktvergleich von Erstuntersuchung und Nachkontrolle, sowie der Vergleich der Erstuntersuchung mit der Nachkontrolle von den nur in Therapie stehenden Probanden, wurden durchgeführt. Hierbei zeigten nur die systolische und die frühdiastolische Spitzengeschwindigkeit der linksventrikulären freien

Wand im farbkodierten GD und in der Strain Rate Messungen die systolische Kontraktionsgeschwindigkeit des IVS und der LFW signifikante Unterschied, im Vergleich der in Therapie stehenden Patienten. Während die systolische Spitzengeschwindigkeit anstieg, jedoch weiterhin im Referenzbereich lag, waren alle anderen Daten niedriger als die vorherigen Ergebnisse.

Die in der Nachkontrolle signifikant niedrigeren Werte der frühdiastolischen Spitzengeschwindigkeit und der systolische Strain Rate der linksventrikulären freien Wand sprechen für einen progressiven Verlauf der linksventrikulären systolischen und diastolischen, myokardialen Dysfunktion trotz Therapie.

Zum einen ist dies konträr zu Ergebnissen von Verlaufsstudien zu Therapieeinflüssen (Iversen 2008, Schefer, Hagen et al. 2011), welche eine Reversibilität der Dysfunktionen mit Behandlung feststellen konnten, zum anderen sind die Ergebnisse vorsichtig zu bewerten aufgrund der in 5.1.1 genannten Problematik zur Therapiekontrolle und der hohe Altersdurchschnitt der untersuchten Population.

5.3 Fazit und Ausblick

Die vorliegende Arbeit ist eine zukunftsorientierte, nicht verblindete Studie ohne interne Kontrollgruppe. Der Probandenpool umfasste $n = 28$ bei der Erstuntersuchung, die für Verlaufsvergleiche durchgeführte Nachkontrolle enthielt nur noch 17 Fälle der Studienpopulation. Daher ist keines der Ergebnisse allgemein verwendbar. Die Werte der GDE und der Strain und Strain Rate Messungen, der an PPID erkrankten Pferde, lassen auf eine diastolische myokardiale Dysfunktion mit beginnender systolischer Dysfunktion schließen. Während die Analyse der autonomen Funktion mittels EKG eine sympathovagale Imbalance durch eine erhöhte Parasympathikusaktivität und ein daraus resultierender Anstieg der Herzfrequenzvariabilität zeigte, stellte sich der Blutdruck normotensiv dar. Diese Ergebnisse decken sich nur im Bereich der Gewebedoppleruntersuchungen und des STE mit Befunden bei Menschen mit humanen Cushing Syndrom. Für das humane Cushing Syndrom wurde ein erhöhtes Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen festgestellt, welche sich oft durch eine zusätzliche Hypertension manifestiert. Die Ergebnisse zur HRV divergieren, Fallo et al. fanden eine erhöhte Parasympathikusaktivität und ein reduziertes LF/HF-Verhältnis heraus, bei Chandran et al. zeigte sich hingegen eine erhöhte Sympathikusaktivität mit erhöhtem LF/HF-Verhältnis.

Im Rahmen dieser Arbeit konnte deutlich mittels GDE und STE bewiesen werden, dass an PPID erkrankte Pferde eine myokardiale Dysfunktion aufweisen. Die GDE stellte sich als die sensitivere Methode dar, da schon erste Kompensationsmechanismen aufgezeigt werden konnten.

Diskussion

Einige Punkte sollten jedoch in Folgestudien weitergehend untersucht werden. Aufgrund des hohen Altersdurchschnitts kann in dieser Studie nicht sicher gesagt werden, ob die myokardiale Dysfunktion durch einen natürlichen Umbau des Myokards im Alter oder aber durch die Endokrinopathie selbst bedingt ist. Daher sollten zukünftige Studien zum Gewebedoppler und STE in Betracht ziehen PPID-Patienten jüngeren Alters zu untersuchen (Schott 2002). Des Weiteren könnten im Vorhinein eine Bewertung anhand des Cresty Neck Scores von Carter et al. und ein oraler kombinierter Glukose-Insulin-Test (oCGIT) durchgeführt werden, um eine mögliche Koexistenz des Equinen metabolischen Syndroms ausschließen zu können. Um die unter 5.1.1 angesprochene Problematik der kontrollierten Medikamentengabe zu minimieren könnte ein Studienprotokoll mit einer stärkeren Überwachung des ACTH-Wertes sinnvoll sein. Außerdem wäre eine größere Fallzahl für generalisierbare Ergebnisse zu empfehlen.

Die in der Humanmedizin festgestellte Dosisabhängigkeit von α 2-Agonisten für ein kardiovaskuläres Risiko, wie Klappenfibrosen und Herzinsuffizienz (Tran, Brophy et al. 2015), könnte in einer weiteren Studie beim PPID erkrankten Pferd, welches eine Pergolidtherapie erhält, im Hinblick auf fibrotische Veränderungen an den Klappen untersucht werden.

Eine groß angelegte Studie ($n \geq 100$) zur Ermittlung von Referenzwerten für GDE und STE fürs gesunde Pferd ist ebenfalls empfehlenswert, um bessere Vergleichs- und Interpretationsmöglichkeiten in nachfolgenden Studien zu bekommen.

6. Zusammenfassung

„Auswirkungen von PPID auf die kardiale Funktion anhand von Gewebedoppler, Speckle Tracking, EKG und Blutdruckmessung“

Das Synonym für PPID "Equines Cushing Syndrom" leitet sich von dem humanen Cushing Syndrom ab. Beide Syndrome zeigen ähnliche Symptome, wie Immunschwäche, Muskelschwäche, abnormale Fettverteilung, Lethargie und verändertes Haar-/ Fellwachstum. Anders als in der Pferdemedizin existieren in der Humanmedizin Studien in denen am Cushing Syndrom erkrankte Patienten mittels Gewebedoppler, Speckle Tracking, EKG und Blutdruckmessung untersucht wurden. Ihre Herzfrequenzvariabilität wurde ebenfalls untersucht. Es wurden hierbei eine diastolische Myokarddysfunktion mit subklinischer systolischer Dysfunktion und eine arterielle Hypertension festgestellt. Die Ergebnisse über die Herzfrequenzvariabilität divergierten auseinander.

Ziel dieser Studie war es mögliche Auswirkungen auf die kardiale Funktion auch beim Pferd mit PPID nachzuweisen. Um die Herzfunktion beurteilen zu können wurden die Geschwindigkeiten und die Verformungsparameter des Myokards, im Speziellen des interventrikulären Septums und der linksventrikulären freien Wand, bestimmt. Methoden der Wahl waren hierbei die sensitive Gewebedoppler- und die zweidimensionale Speckle Tracking-Echokardiographie. Zur Bewertung der autonomen Funktion konnte ein Elektrokardiogramm mit anschließender Herzfrequenzvariabilitätsanalyse durchgeführt werden. Die via Sinusknoten vermittelten Erregungsraten geben Rückschlüsse über die autonome Funktion. Zudem wurde die Messung des Blutdrucks vorgenommen, um eine mögliche arterielle Hypertension beweisen zu können.

Im Rahmen der Erstuntersuchung wurden insgesamt 28 Pferde mit PPID untersucht. Es handelte sich um aktuelle und ehemalige Patienten der Klinik für Pferde der Freien Universität Berlin. Die Analyse der Herzfrequenzvariabilität zeigte eine erhöhte Parasympathikusaktivität mit reduziertem LF/HF-Verhältnis ($0,67 \text{ ms}^2$). Der Blutdruck war normotensiv. Gegenüber gesunden Pferden zeigten die Probanden eine diastolische und eine beginnende systolische myokardiale Dysfunktion. Sie zeigten eine reduzierte frühdiastolische Spitzengeschwindigkeit von IVS (PW: $12,18 \pm 4,11 \text{ cm/s}$; c-GD: $7,75 \pm 4,78 \text{ cm/s}$) und LFW (PW: $14,79 \pm 5,79 \text{ cm/s}$; c-GD: $15,47 \pm 4,62 \text{ cm/s}$), was für eine herabgesetzte Relaxation durch eine verminderte Elastizität des Myokards spricht. Zusätzlich zeigte sich eine reduzierte systolische Spitzengeschwindigkeit des IVS (PW: $p = 0,002$; c-GD: $p = 0,011$), welches auf eine verminderte Kontraktionsfä-

Zusammenfassung

higkeit hinweist. Einige Tiere zeigten zusätzlich ein reduziertes E/A-Verhältnis. Die spätdiastolische Spitzengeschwindigkeit wies im Gewebedoppler schon eine Erhöhung auf, welche für einen bekannten Kompensationsmechanismus steht (IVS:PW: $8,07 \pm 3,89$ cm/s; c-GD: $3,41 \pm 2,42$ cm/s; LFW: PW: $13,14 \pm 4,21$ cm/s; c-GD: $9,73 \pm 3,48$ cm/s). Aufgrund der fehlenden Relaxationsfähigkeit wird die atriale Kontraktionskraft erhöht um eine ausreichende Füllmenge bereitstellen zu können. Ähnliche Ergebnisse konnte auch das Speckle Tracking hervorbringen, hier zeigte sich die spätdiastolische Relaxationsgeschwindigkeit jedoch nicht signifikant erhöht (IVS_SR_A: $p = 0,867$; LFW_SR_A: $p = 0,394$). Die GDE zeigte sich in diesem Fall die sensitivere Methode. Diese Befunde konnten schon in Studien zum humanen Cushing Syndrom nachgewiesen werden.

In der Nachkontrolle nach drei bis sieben Monaten konnten trotz Therapie keine signifikanten Verbesserungen festgestellt werden. Einige Parameter zeigten sogar eine weitere Verschlechterung der Werte. Dies spricht für einen progressiven Verlauf der Erkrankung.

Die vorliegende Studie konnte eine kardiale Dysfunktion und eine sympathovagale Imbalance mit erhöhter Parasympathikusaktivität belegen, eine Hypertension lag jedoch in der Studienpopulation nicht vor. Zum Ausschluss des Einflusses des Alters sollten zukünftige Studien auf PPID-Patienten jüngeren Alters zurückgreifen. Hierfür wäre die longitudinale Verformungsanalyse eine interessante Wahl, da diese sich in Studien der Kleintiermedizin sensitiver in der Früherkennung von Dysfunktionen zeigte. Zudem wäre eine größere Fallzahl von Vorteil.

7. Summary

„Effects of PPID on cardiac function shown with tissue Doppler, speckle tracking, ECG and blood pressure measurement“

The synonym for PPID „Equine Cushing Syndrome“ is derived from the human cushing syndrome. Both of them show similar symptoms such as immunodeficiency, myasthenia, abnormal fat distribution, lethargy and diversified hair/fur growth. In contrast to equine medicine, studies in humans have been performed in which patients with Cushing Syndrome were examined by tissue Doppler, speckle tracking, ECG and blood pressure measurement. In addition, heart rate variability was investigated. Patients were found to have diastolic myocardial dysfunction with sub-clinical systolic dysfunction in addition to arterial hypertension. Heart rate variability was divergent.

The main goal of the present study was to investigate cardiac function of horses with PPID. For this, velocity and deformation parameters of the interventricular septum and the leftventricular free wall were determined via tissue Doppler and speckle-tracking-Echocardiography. An electrocardiogram with following heart rate variability analysis was executed to evaluate the autonomic function. The excitement rate, transmitted via sinus node, gives feedback on the autonomic function. In addition, a blood pressure measurement was performed to detect a possible arterial hypertension.

28 horses with PPID were investigated during the primary examination. All of them were current or former patients of the „Klinik für Pferde der Freien Universität Berlin“. When compared to those from healthy horses, measurements indicated a beginning diastolic and systolic dysfunction. The systole displays a rising pressure and contraction of the ventricle. The subject group featured a reduced early diastolic peak velocity of the interventricular septum (PW: $12,18 \pm 4,11$ cm/s; c-GD: $7,75 \pm 4,78$ cm/s) and the leftventricular free wall (PW: $14,79 \pm 5,79$ cm/s; c-GD: $15,47 \pm 4,62$ cm/s), indicating a lowered relaxation through decreased elasticity of the myocardium. Furthermore, a reduced systolic peak velocity of the interventricular septum (PW: $p = 0,002$; c-GD: $p = 0,011$) was observed, suggesting a decreased contractility. Additionally, several animals indicated a reduced E/A-ratio. Through tissue Doppler analysis, a late diastolic peak velocity increase was diagnosed, which represents a known compensatory mechanism (IVS:PW: $8,07 \pm 3,89$ cm/s; c-GD: $3,41 \pm 2,42$ cm/s; LFW: PW: $13,14 \pm 4,21$ cm/s; c-GD: $9,73 \pm 3,48$ cm/s). Due to missing relaxation ability, the atrial contractile force rises to ensure a sufficient filling quantity. Similar results were observed by speckle tracking, though the late diastolic relaxation speed was not significantly increased (IVS_SR_A: $p = 0,867$; LFW_SR_A:

Summary

$p = 0,394$). These findings resemble those in humans suffering from Cushing Syndrome. The analysis of heart rate variability indicated a raised parasympathetic activity in correlation with reduced LF/HF-ratio ($0,67 \text{ ms}^2$). The blood pressure was normotensiv.

A follow-up check after three to seven months did not, show any significant improvements, despite a therapy. Some parameters even indicated a further decline of the values, suggesting a progressive development of the disease.

The current study demonstrates cardiac dysfunction and sympathovagal imbalance with raised parasympathetic activity in horses suffering from PPID. Hypertension was not observed in the study group. In future studies of PPID, younger patients should be investigated since the influence of age. Longitudinal strain analysis could be an interesting choice, since studies on small animals indicate that this parameter is more sensitive in early diagnosis of a dysfunction. Future studies should also include a higher number of cases.

8. Literaturverzeichnis

Akselrod, S., D. Gordon, F. A. Ubel, D. C. Shannon, A. C. Berger and R. J. Cohen (1981). "Power spectrum analysis of heart rate fluctuation: a quantitative probe of beat-to-beat cardiovascular control." Science **213**(4504): 220-222.

Al-Haidar, A., F. Farnir, S. Deleuze, C. F. Sandersen, A. A. Leroux, L. Borde, S. Cerri and H. Amory (2013). "Effect of breed, sex, age and body weight on echocardiographic measurements in the equine species." Res Vet Sci **95**(1): 255-260.

Antonini, A. and W. Poewe (2007). "Fibrotic heart-valve reactions to dopamine-agonist treatment in Parkinson's disease." Lancet Neurol **6**(9): 826-829.

Arlt, P. D. m. W. and P. D. m. M. Fassnacht. (2019, 2012). "Cushing Syndrom." Retrieved 09.01.2019, from <https://www.endokrinologie.net/cushing-syndrom.php>.

Arnaldi, G., A. Angeli, A. B. Atkinson, X. Bertagna, F. Cavagnini, G. P. Chrousos, G. A. Fava, J. W. Findling, R. C. Gaillard, A. B. Grossman, B. Kola, A. Lacroix, T. Mancini, F. Mantero, J. Newell-Price, L. K. Nieman, N. Sonino, M. L. Vance, A. Giustina and M. Boscaro (2003). "Diagnosis and complications of Cushing's syndrome: a consensus statement." J Clin Endocrinol Metab **88**(12): 5593-5602.

Bartel, T., S. Müller, D. Schürger, B. Gaßmann, V. Rüttermann and R. Erbel (1997). "Quantitative Gewebe-Doppler-Echokardiographie im Vergleich mit M-mode-Messungen bei Gesunden." Zeitschrift für Kardiologie **86**(2): 131-137.

Baseman, D. G., P. E. O'Suilleabhain, S. C. Reimold, S. R. Laskar, J. G. Baseman and R. B. Dewey, Jr. (2004). "Pergolide use in Parkinson disease is associated with cardiac valve regurgitation." Neurology **63**(2): 301-304.

Baykan, M., C. Erem, O. Gedikli, A. Hacıhasanoglu, T. Erdogan, M. Kocak, S. Kaplan, A. Kiris, C. Orem and S. Celik (2008). "Assessment of left ventricular diastolic function and Tei index by tissue Doppler imaging in patients with Cushing's Syndrome." Echocardiography **25**(2): 182-190.

Bayram, N. A., R. Ersoy, C. Aydin, K. Gul, T. Keles, O. Topaloglu, T. Durmaz, E. Bozkurt and B. Cakir (2009). "Assessment of left ventricular functions by tissue Doppler echocardiography in patients with Cushing's disease." J Endocrinol Invest **32**(3): 248-252.

Beech, J., R. Boston and S. Lindborg (2011). "Comparison of cortisol and ACTH responses after administration of thyrotropin releasing hormone in normal horses and those with pituitary pars intermedia dysfunction." J Vet Intern Med **25**(6): 1431-1438.

Berntson, G. G., J. T. Bigger, Jr., D. L. Eckberg, P. Grossman, P. G. Kaufmann, M. Malik, H. N. Nagaraja, S. W. Porges, J. P. Saul, P. H. Stone and M. W. van der Molen (1997). "Heart rate variability: origins, methods, and interpretive caveats." Psychophysiology **34**(6): 623-648.

Bhattacharyya, S., A. H. Schapira, D. P. Mikhailidis and J. Davar (2009). "Drug-induced fibrotic valvular heart disease." Lancet **374**(9689): 577-585.

Bildheim, L.-M. (2016). Evaluierung altersabhängiger Veränderungen der Myokardgeschwindigkeit und Myokardverformung mittels Gewebedopplerechokardiographie und Speckle Tracking beim Pferd.

Bleeker, G. B., P. Steendijk, E. R. Holman, C. M. Yu, O. A. Breithardt, T. A. Kaandorp, M. J. Schalij, E. E. van der Wall, P. Nihoyannopoulos and J. J. Bax (2006). "Assessing right

ventricular function: the role of echocardiography and complementary technologies." Heart **92 Suppl 1**: i19-26.

Blissitt, K. J. and J. D. Bonagura (1995). "Colour flow Doppler echocardiography in normal horses." Equine Vet J Suppl(19): 47-55.

Bodey, A. R., L. E. Young, D. H. Bartram, M. J. Diamond and A. R. Michell (1994). "A comparison of direct and indirect (oscillometric) measurements of arterial blood pressure in anaesthetised dogs, using tail and limb cuffs." Res Vet Sci **57**(3): 265-269.

Bradarić, Z. (2012). "Untersuchung zum Equinen Cushing Syndrom und Prüfung der Wirksamkeit von Vitex agnus-castus (Mönchspfeffer) bei der Behandlung des Equinen Cushing Syndroms."

Brown, S., C. Atkins, R. Bagley, A. Carr, L. Cowgill, M. Davidson, B. Egner, J. Elliott, R. Henik, M. Labato, M. Littman, D. Polzin, L. Ross, P. Snyder and R. Stepien (2007). "Guidelines for the Identification, Evaluation, and Management of Systemic Hypertension in Dogs and Cats." Journal of Veterinary Internal Medicine **21**(3): 542-558.

Bruch, C., J. Stypmann, R. Gradaus, G. Breithardt and T. Wichter (2004). "Stroke volume and mitral annular velocities. Insights from tissue Doppler imaging." Z Kardiol **93**(10): 799-806.

Brüns, C. (2001). Diagnose und Therapieverlauf des equinen Cushing-Syndroms
- Rolle des endogenen ACTH -

Tierärztliche Hochschule Hannover.

Buhl, K. (2001). Postnarkotische Langzeit-EKG-Untersuchungen beim Hund Tierärztliche Hochschule Hannover.

Calvert, C. A., G. J. Jacobs and C. W. Pickus (1996). "Bradycardia-associated episodic weakness, syncope, and aborted sudden death in cardiomyopathic Doberman Pinschers." J Vet Intern Med **10**(2): 88-93.

Carmalt, J. L., S. Mortazavi, R. C. McOnie, A. L. Allen and S. Unniappan (2018). "Profiles of pro-opiomelanocortin and encoded peptides, and their processing enzymes in equine pituitary pars intermedia dysfunction." PLoS One **13**(1): e0190796.

Chandran, D. S., N. Ali, A. K. Jaryal, V. P. Jyotsna and K. K. Deepak (2013). "Decreased autonomic modulation of heart rate and altered cardiac sympathovagal balance in patients with Cushing's syndrome: role of endogenous hypercortisolism." Neuroendocrinology **97**(4): 309-317.

Chetboul, V., C. Carlos, S. Blot, J. L. Thibaud, C. Escriou, R. Tissier, J. L. Retortillo and J. L. Pouchelon (2004). "Tissue Doppler assessment of diastolic and systolic alterations of radial and longitudinal left ventricular motions in Golden Retrievers during the preclinical phase of cardiomyopathy associated with muscular dystrophy." American Journal of Veterinary Research **65**(10): 1335-1341.

Chetboul, V., C. Damoiseaux, H. P. Lefebvre, D. Concordet, L. Desquilbet, V. Gouni, C. Poissonnier, J. L. Pouchelon and R. Tissier (2018). "Quantitative assessment of systolic and diastolic right ventricular function by echocardiography and speckle-tracking imaging: a prospective study in 104 dogs." J Vet Sci **19**(5): 683-692.

- Chetboul, V., V. Gouni, C. C. Sampedrano, R. Tissier, F. Serres and J. L. Pouchelon (2007). "Assessment of regional systolic and diastolic myocardial function using tissue Doppler and strain imaging in dogs with dilated cardiomyopathy." J Vet Intern Med **21**(4): 719-730.
- Chetboul, V., C. C. Sampedrano, V. Gouni, D. Concordet, T. Lamour, J. Ginesta, A. P. Nicolle, J. L. Pouchelon and H. P. Lefebvre (2005). "Quantitative assessment of regional right ventricular myocardial velocities in awake dogs by Doppler tissue imaging: repeatability, reproducibility, effect of body weight and breed, and comparison with left ventricular myocardial velocities." J Vet Intern Med **19**(6): 837-844.
- Choi, J., H. Kim and J. Yoon (2013). "Pulsed tissue Doppler imaging of the left ventricular septal mitral annulus in healthy dogs." J Vet Sci **14**(1): 85-90.
- Clement, F. and E. Barrey (1995). "[Heart rate fluctuations in the horse at rest: (2) Biological variation factors related to behavioural profile]." C R Acad Sci III **318**(8): 867-872.
- Cordeiro, A., M. L. Pinna Parpaglia, G. Sotgiu, R. Zobba, P. Gomez Ochoa, J. Prieto Ramos and A. French (2019). "Use of 2-dimensional speckle-tracking echocardiography to assess left ventricular systolic function in dogs with systemic inflammatory response syndrome." J Vet Intern Med **33**(2): 423-431.
- Dandel, M., H. Lehmkuhl, C. Knosalla, N. Suramelashvili and R. Hetzer (2009). "Strain and strain rate imaging by echocardiography - basic concepts and clinical applicability." Curr Cardiol Rev **5**(2): 133-148.
- de Jong, I., A. Sgoifo, E. Lambooji, S. Korte, H. Blokhuis and J. Koolhaas (2000). "Effects of social stress on heart rate and heart rate variability in growing pigs." Can. J Anim. Sic **80**(2): 273-280.
- Decloedt, A., D. De Clercq, S. Ven Sofie, N. Van Der Vekens, S. Sys, B. Broux and G. van Loon (2017). "Echocardiographic measurements of right heart size and function in healthy horses." Equine Vet J **49**(1): 58-64.
- Decloedt, A., T. Verheyen, S. Sys, D. De Clercq and G. van Loon (2011). "Quantification of left ventricular longitudinal strain, strain rate, velocity, and displacement in healthy horses by 2-dimensional speckle tracking." J Vet Intern Med **25**(2): 330-338.
- Decloedt, A., T. Verheyen, S. Sys, D. De Clercq and G. van Loon (2012). "Tissue Doppler imaging and 2-dimensional speckle tracking of left ventricular function in horses exposed to lasalocid." J Vet Intern Med **26**(5): 1209-1216.
- Decloedt, A., T. Verheyen, S. Sys, D. De Clercq and G. van Loon (2013a). "Two-dimensional speckle tracking for quantification of left ventricular circumferential and radial wall motion in horses." Equine Vet J **45**(1): 47-55.
- Dietz, O., Huskamp, B. (2006). Handbuch Pferdepraxis ; 3., völlig neubearbeitete Auflage. Stuttgart, Dietz, O., Huskamp, B.
- Durham, A. E. (2016). "Endocrine Disease in Aged Horses." Vet Clin North Am Equine Pract **32**(2): 301-315.
- Durham, A. E. (2017). "Therapeutics for Equine Endocrine Disorders." Vet Clin North Am Equine Pract **33**(1): 127-139.

- Durham, A. E., C. M. McGowan, K. Fey, Y. Tamzali and J. H. van der Kolk (2014). "Pituitary pars intermedia dysfunction: Diagnosis and treatment." Equine Veterinary Education **26**(4): 216-223.
- Erhardt, W. (2002). Indikationen zur Blutdruckmessung. Blutdruck auf den Punkt gebracht: Ein Leitfaden für die Kleintierpraxis. B. Egner. Berlin, Parey Buchverlag Berlin: 73-92.
- Erhardt, W., Henke, J. (2002). Indirekte Blutdruckmessungen. Blutdruck auf den Punkt gebracht. B. Egner. Parey Buchverlag Berlin: 129-144.
- Fallo, F., P. Maffei, A. Dalla Pozza, M. Carli, P. Della Mea, M. Lupia, F. Rabbia and N. Sonino (2009). "Cardiovascular autonomic function in Cushing's syndrome." J Endocrinol Invest **32**(1): 41-45.
- Faust, M.-D. C. (2015). Herzfrequenzvariabilitätsmessung bei Pferden mit Kolik.
- Flachskampf, F. A. (2007). Praxis der Echokardiographie Das Referenzwerk zur echokardiographischen Diagnostik. Georg Thieme Verlag Stuttgart, Flachskampf, F. A.
- Flethoj, M., C. C. Schwarzwald, M. M. Haugaard, H. Carstensen, J. K. Kanters, L. H. Olsen and R. Buhl (2016). "Left Ventricular Function After Prolonged Exercise in Equine Endurance Athletes." J Vet Intern Med **30**(4): 1260-1269.
- Fox, P. R., S. K. Liu and B. J. Maron (1995). "Echocardiographic assessment of spontaneously occurring feline hypertrophic cardiomyopathy. An animal model of human disease." Circulation **92**(9): 2645-2651.
- Frank, N. (2009). "Equine metabolic Syndrome." Journal of Equine Veterinary Science **29**(5): 259-267.
- Fritsch, P. (2009). Dermatologie und Venerologie für das Studium. Heidelberg, Springer Medizin Verlag Heidelberg.
- Gehlen, H. (2015). Equines Cushing Syndrom. Endokrinologie Stoffwechsel. Berlin, Berlin-Brandenburgische Akademie der Wissenschaften FU-Klinik für Pferde, Pferdeheilkunde Curriculum.
- Gehlen, H. and L. M. Bildheim (2018a). "Evaluation of age-dependent changes of myocardial velocity using pulsed wave and colour tissue Doppler imaging in adult warmblood horses." J Anim Physiol Anim Nutr (Berl) **102**(6): 1731-1742.
- Gehlen, H. and L. M. Bildheim (2018b). "Speckle-tracking analysis of myocardial deformation in correlation to age in healthy horses." J Vet Sci **19**(5): 676-682.
- Gehlen, H., C. Iversen and P. Stadler (2009a). "Grundlagen der Gewebedopplerechokardiographie beim Pferd." Pferdeheilkunde **25**(1): 4-10.
- Gehlen, H. and H. L. Lagershausen (2017). "Einfluss des Alters auf echokardiographische B- und M-Mode-Variablen bei juvenilen Warmblutpferden." Pferdeheilkunde **33**(3): 10.
- Gehlen, H. and A. Schlaga (2017). "Einfluss einer 3-monatigen Trainingspause auf die Herzgröße und Myokardfunktion beim Trabrennpferd." Pferdeheilkunde **33**(1): 14-22.
- Gehlen, H. and B. Schwarz (2017). 26 Hypertrichose (Hirsutismus). Differenzialdiagnosen Innere Medizin beim Pferd. H. Gehlen. Stuttgart, Enke Verlag.

Gehlen, H. and P. Stadler (2002). "Atrial fibrillation in warmblood horses - Echocardiography, therapy, prognosis and outcome in 72 cases." Pferdeheilkunde **18**(6): 530-536.

Gehlen, H. P. N., N; Stadler, P (2010a). 4.2 Ultraschalluntersuchung des Herzens. Pferdekardiologie. Hannover, Schlütersche: 44-79.

Gehlen, H. S., P; Poulsen Nautrup, C; Egner, B (2010b). 4.1 Elektrokardiographie. Pferdekardiologie. Hannover, Schlütersche: 31- 43.

Gent, T. C., Schwarz, A., Hatz, L. A., Gozalo-Marcilla, M., Schauvliege, S., Frank Gasthuys, F., Bettschart-Wolfensberger, R. (2015). "Evaluation of accuracy of invasive and non-invasive blood pressure monitoring in relation to carotid artery pressure in anaesthetised ponies." Pferdeheilkunde **31**(1): 33-38.

Gessner, M., G. Blazek, W. Kainz, M. Gruska and G. Gaul (1998). "Application of pulsed-Doppler tissue imaging in patients with dual chamber pacing: the importance of conduction time and AV delay on regional left ventricular wall dynamics." Pacing Clin Electrophysiol **21**(11 Pt 2): 2273-2279.

Goodwin, J. K., C. W. Lombard and D. D. Ginex (1992). "Results of continuous ambulatory electrocardiography in a cat with hypertrophic cardiomyopathy." J Am Vet Med Assoc **200**(9): 1352-1354.

Gorcsan, J., 3rd, D. P. Strum, W. A. Mandarino, V. K. Gulati and M. R. Pinsky (1997). "Quantitative assessment of alterations in regional left ventricular contractility with color-coded tissue Doppler echocardiography. Comparison with sonomicrometry and pressure-volume relations." Circulation **95**(10): 2423-2433.

Hagen, K., J. Langbein, C. Schmied, D. Lexer and S. Waiblinger (2005). "Heart rate variability in dairy cows-influences of breed and milking system." Physiol Behav **85**(2): 195-204.

Hanzlicek, A. S., R. D. Baumwart and M. E. Payton (2016). "Systolic arterial blood pressure estimated by mitral regurgitation velocity, high definition oscillometry, and Doppler ultrasonography in dogs with naturally occurring degenerative mitral valve disease." J Vet Cardiol **18**(3): 226-233.

Haubold, A. E. M. (2006). Normwerterhebung echokardiographischer Parameter bei herzgesunden Islandpferden, Tierärztliche Hochschule Hannover.

Heimdal, A., A. Stoylen, H. Torp and T. Skjaerpe (1998). "Real-time strain rate imaging of the left ventricle by ultrasound." J Am Soc Echocardiogr **11**(11): 1013-1019.

Heliczner, N., O. Lorello, D. Casoni and C. Navas de Solis (2016). "Accuracy and Precision of Noninvasive Blood Pressure in Normo-, Hyper-, and Hypotensive Standing and Anesthetized Adult Horses." J Vet Intern Med **30**(3): 866-872.

Hoffmann, R., E. Altiok, B. Nowak, N. Heussen, H. Kuhl, H. J. Kaiser, U. Bull and P. Hanrath (2002). "Strain rate measurement by doppler echocardiography allows improved assessment of myocardial viability inpatients with depressed left ventricular function." J Am Coll Cardiol **39**(3): 443-449.

Horn, R., N. J. Bamford, T. Afonso, M. Sutherland, J. Buckerfield, R. H. H. Tan, C. J. Secombe, A. J. Stewart and F. R. Bertin (2018). "Factors associated with survival, laminitis and insulin dysregulation in horses diagnosed with equine pituitary pars intermedia dysfunction." Equine Vet J.

Huskamp, B., Dietz, O. (2006). Handbuch Pferdepraxis. Enke Verlag Stuttgart, Dietz, O., Huskamp, B.

Ireland, J. L. and C. M. McGowan (2018). "Epidemiology of pituitary pars intermedia dysfunction: A systematic literature review of clinical presentation, disease prevalence and risk factors." Vet J **235**: 22-33.

Isaaz, K., A. Thompson, G. Ethevenot, J. L. Cloez, B. Brembilla and C. Pernot (1989). "Doppler echocardiographic measurement of low velocity motion of the left ventricular posterior wall." Am J Cardiol **64**(1): 66-75.

Iversen, C. C. S. (2008). Gewebedopplerechokardiographie bei Warmblutpferden in Ruhe und nach Belastung.

Javornik, A. (2007). Tissue Velocity, Strain und Strain Rate bei Hunden mit Mitralklappenendokardiose München, LMU, Diss., 2007, Ludwig-Maximilians-Universität München

Johnson, P. J. (2002). "The equine metabolic syndrome peripheral Cushing's syndrome." Vet Clin North Am Equine Pract **18**(2): 271-293.

Karikoski, N. P., I. Horn, T. W. McGowan and C. M. McGowan (2011). "The prevalence of endocrinopathic laminitis among horses presented for laminitis at a first-opinion/referral equine hospital." Domest Anim Endocrinol **41**(3): 111-117.

Katz, W. E., V. K. Gulati, C. M. Mahler and J. Gorcsan Iii (1997). "Quantitative Evaluation of the Segmental Left Ventricular Response to Dobutamine Stress by Tissue Doppler Echocardiography." The American Journal of Cardiology **79**(8): 1036-1042.

Killich, M. (2006). Tissue Doppler Imaging: Erstellung von Referenzwerten für Tissue Velocity Imaging, Strain und Strain Rate beim Hund Ludwig-Maximilians Universität München.

Kinnunen, S., R. Laukkanen, J. Haldi, O. Hanninen and M. Atalay (2006). "Heart rate variability in trotters during different training periods." Equine Vet J Suppl(36): 214-217.

Kittleson, M. D., K. M. Meurs, M. J. Munro, J. A. Kittleson, S. K. Liu, P. D. Pion and J. A. Towbin (1999). "Familial hypertrophic cardiomyopathy in maine coon cats: an animal model of human disease." Circulation **99**(24): 3172-3180.

Klaus, C. S. (2009). Gewebedoppler-Echokardiographie (GDE) beim Pferd: Schnittebenen der myokardialen Wandbewegungsanalyse Berlin, Freie Univ., Diss., 2009, Mensch & Buch Verl.

Kleiger, R. E., J. P. Miller, J. T. Bigger, Jr. and A. J. Moss (1987). "Decreased heart rate variability and its association with increased mortality after acute myocardial infarction." Am J Cardiol **59**(4): 256-262.

Klonk, D. S., R. Sauermost, D. Freudig, D. M. Bonk, D. A. Sendtko, D. H. Genaust and D. C. Gack. (1999). "Lexikon der Biologie - Cortisol

" Lexikon der Biologie, from <http://www.spektrum.de/lexikon/biologie/cortisol/15438>.

Koenig, T. R., K. J. Mitchell and C. C. Schwarzwald (2017). "Echocardiographic Assessment of Left Ventricular Function in Healthy Horses and in Horses with Heart Disease Using Pulsed-Wave Tissue Doppler Imaging." J Vet Intern Med **31**(2): 556-567.

- Kukulski, T., J. U. Voigt, U. M. Wilkenschhoff, J. M. Strotmann, B. Wranne, L. Hatle and G. R. Sutherland (2000). "A comparison of regional myocardial velocity information derived by pulsed and color Doppler techniques: an in vitro and in vivo study." Echocardiography **17**(7): 639-651.
- Kuwahara, M., S. Hashimoto, K. Ishii, Y. Yagi, T. Hada, A. Hiraga, M. Kai, K. Kubo, H. Oki, H. Tsubone and S. Sugano (1996). "Assessment of autonomic nervous function by power spectral analysis of heart rate variability in the horse." J Auton Nerv Syst **60**(1-2): 43-48.
- Kuwahara, M., A. Hiraga, T. Nishimura, H. Tsubone and S. Sugano (1998). "Power spectral analysis of heart rate variability in a horse with atrial fibrillation." J Vet Med Sci **60**(1): 111-114.
- Laukkanen, R., H. Kaikkonen and T. Karppinen (1998). "Heart rate and heart rate variability in male orienteers before, during and after intensive training camp." Scientific Journal of Orienteering **14**(1-2): 13-23.
- Lenoir, A., D. S. Trachsel, M. Younes, E. Barrey and C. Robert (2017). "Agreement between Electrocardiogram and Heart Rate Meter Is Low for the Measurement of Heart Rate Variability during Exercise in Young Endurance Horses." Front Vet Sci **4**: 170.
- Lind, B., J. Nowak, J. Dorph, J. van der Linden and L. A. Brodin (2002). "Analysis of temporal requirements for myocardial tissue velocity imaging." Eur J Echocardiogr **3**(3): 214-219.
- Lombard, C. W., M. Evans, L. Martin and J. Tehrani (1984). "Blood pressure, electrocardiogram and echocardiogram measurements in the growing pony foal." Equine Vet J **16**(4): 342-347.
- Long, K. J. (1990). "Doppler echocardiography in the horse." Equine Veterinary Education **2**(1): 15-17.
- Magdesian, K. G. (2004). "Monitoring the critically ill equine patient." Vet Clin North Am Equine Pract **20**(1): 11-39.
- Malik, M., A. J. Camm, J. T. Bigger, G. Breithardt, S. Cerutti, R. J. Cohen, P. Coumel, E. L. Fallen, H. L. Kennedy, R. E. Kleiger, F. Lombardi, A. Malliani, A. J. Moss, J. N. Rottman, G. Schmidt, P. J. Schwartz and D. H. Singer (1996). "Heart rate variability. Standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use." European Heart Journal **17**(3): 354-381.
- Marr, C. M. and V. B. Reef (1995). "Physiological valvular regurgitation in clinically normal young racehorses: prevalence and two-dimensional colour flow Doppler echocardiographic characteristics." Equine Vet J Suppl(19): 56-62.
- Martel, E., B. Egner, S. A. Brown, J. N. King, A. Laveissiere, P. Champeroux and S. Richard (2013). "Comparison of high-definition oscillometry -- a non-invasive technology for arterial blood pressure measurement -- with a direct invasive method using radio-telemetry in awake healthy cats." J Feline Med Surg **15**(12): 1104-1113.
- McCulloch, M., W. A. Zoghbi, R. Davis, C. Thomas and H. Dokainish (2006). "Color tissue Doppler myocardial velocities consistently underestimate spectral tissue Doppler velocities: impact on calculation peak transmitral pulsed Doppler velocity/early diastolic tissue Doppler velocity (E/Ea)." J Am Soc Echocardiogr **19**(6): 744-748.
- McFarlane, D., H. Banse, H. K. Knych and L. K. Maxwell (2017). "Pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of pergolide mesylate following long-term administration to

horses with pituitary pars intermedia dysfunction." Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics **40**(2): 158-164.

Meyer, O., R. Jenni, A. Greiter-Wilke, A. Breidenbach and H. H. Holzgrefe (2010). "Comparison of telemetry and high-definition oscillometry for blood pressure measurements in conscious dogs: effects of torcetrapib." J Am Assoc Lab Anim Sci **49**(4): 464-471.

Michutta, J.-I. (2011). Einflüsse von Geräteeinstellungen auf myokardiale Geschwindigkeitsprofile in der Gewebedopplerechokardiographie beim Pferd Berlin, Freie Univ., Diss., 2012, Mensch-und-Buch-Verl.

Mitchell, A. Z., C. McMahon, T. W. Beck and R. D. Sarazan (2010). "Sensitivity of two noninvasive blood pressure measurement techniques compared to telemetry in cynomolgus monkeys and beagle dogs." J Pharmacol Toxicol Methods **62**(1): 54-63.

Mohr, E., J. Langbein and G. Nurnberg (2002). "Heart rate variability: a noninvasive approach to measure stress in calves and cows." Physiol Behav **75**(1-2): 251-259.

Mor-Avi, V., R. M. Lang, L. P. Badano, M. Belohlavek, N. M. Cardim, G. Derumeaux, M. Galderisi, T. Marwick, S. F. Nagueh, P. P. Sengupta, R. Sicari, O. A. Smiseth, B. Smulevitz, M. Takeuchi, J. D. Thomas, M. Vannan, J. U. Voigt and J. L. Zamorano (2011). "Current and evolving echocardiographic techniques for the quantitative evaluation of cardiac mechanics: ASE/EAE consensus statement on methodology and indications endorsed by the Japanese Society of Echocardiography." J Am Soc Echocardiogr **24**(3): 277-313.

Morgan, R. A., J. A. Keen, N. Homer, M. Nixon, A. M. McKinnon-Garvin, J. A. Moses-Williams, S. R. Davis, P. W. F. Hadoke and B. R. Walker (2018). "Dysregulation of Cortisol Metabolism in Equine Pituitary Pars Intermedia Dysfunction." Endocrinology **159**(11): 3791-3800.

Moschos, D. m. v. A. (2014). Das Equine Cushing Syndrom. Diagnostic Update- Idexx Laboratories. Fachberatung Pferd Idexx Vet Med Labor Ludwigsburg, Vet Med Labor GmbH Division of IDEXX Laboratories: 4.

Moss, A. (1995). Preface. Heart rate variability. Heart rate variability. M. Malik, Camm, AJ. Armonk, N.Y.: iii-iv.

Muiesan, M. L., M. Lupia, M. Salvetti, C. Grigoletto, N. Sonino, M. Boscaro, E. A. Rosei, F. Mantero and F. Fallo (2003). "Left ventricular structural and functional characteristics in Cushing's syndrome." J Am Coll Cardiol **41**(12): 2275-2279.

Nagel, C., J. Aurich, F. Palm and C. Aurich (2011). "Heart rate and heart rate variability in pregnant warmblood and Shetland mares as well as their fetuses." Animal Reproduction Science **127**(3-4): 183-187.

Nikitin, N. P. and J. G. Cleland (2002). "[Use of myocardial tissue Doppler imaging in cardiology]." Kardiologia **42**(3): 66-79.

Nikitin, N. P. and K. K. Witte (2004). "Application of tissue Doppler imaging in cardiology." Cardiology **101**(4): 170-184.

Nostell, K. E., S. S. Lindase and J. T. Brojer (2016). "Blood pressure in Warmblood horses before and during a euglycemic-hyperinsulinemic clamp." Acta Vet Scand **58**(Suppl 1): 65.

Oel, C., Gerhards, H., Gehlen, H. (2010). "Einfluss von Schmerzstimuli auf die Herzfrequenzvariabilität bei Pferden in Allgemeinanästhesie." Pferdeheilkunde **26**(2): 232-238.

- Ohmura, H., A. Hiraga, H. Aida, M. Kuwahara and H. Tsubone (2001). "Effects of repeated atropine injection on heart rate variability in Thoroughbred horses." J Vet Med Sci **63**(12): 1359-1360.
- Ohmura, H. and J. H. Jones (2017). "Changes in heart rate and heart rate variability as a function of age in Thoroughbred horses." J Equine Sci **28**(3): 99-103.
- Oki, T., A. Iuchi, T. Tabata, Y. Mishiro, H. Yamada, M. Abe, Y. Onose, T. Wakatsuki and S. Ito (1999). "Left ventricular systolic wall motion velocities along the long and short axes measured by pulsed tissue Doppler imaging in patients with atrial fibrillation." J Am Soc Echocardiogr **12**(2): 121-128.
- Olsen, E., T. L. Pedersen, R. Robinson and P. Haubro Andersen (2016). "Accuracy and precision of oscillometric blood pressure in standing conscious horses." J Vet Emerg Crit Care (San Antonio) **26**(1): 85-92.
- Oui, H., S. Jeon, G. Lee, S. Park, K. O. Cho and J. Choi (2015). "Tissue Doppler and strain imaging of left ventricle in Beagle dogs with iatrogenic hypercortisolism." J Vet Sci **16**(3): 357-365.
- Palestrini, C., E. P. Previde, C. Spiezio and M. Verga (2005). "Heart rate and behavioural responses of dogs in the Ainsworth's Strange Situation: A pilot study." Applied Animal Behaviour Science **94**(1-2): 75-88.
- Patteson, M. W., C. Gibbs, P. R. Wotton and P. J. Cripps (1995). "Effects of sedation with detomidine hydrochloride on echocardiographic measurements of cardiac dimensions and indices of cardiac function in horses." Equine Vet J Suppl(19): 33-37.
- Pellerin, D., L. Cohen, F. Larrazet, F. Pajany, S. Witchitz and C. Veyrat (1997). "Preejectional left ventricular wall motion in normal subjects using Doppler tissue imaging and correlation with ejection fraction." Am J Cardiol **80**(5): 601-607.
- Pellerin, D., R. Sharma, P. Elliott and C. Veyrat (2003). "Tissue Doppler, strain, and strain rate echocardiography for the assessment of left and right systolic ventricular function." Heart **89 Suppl 3**: iii9-17.
- Pereira, A. M., V. Delgado, J. A. Romijn, J. W. Smit, J. J. Bax and R. A. Feelders (2010). "Cardiac dysfunction is reversed upon successful treatment of Cushing's syndrome." Eur J Endocrinol **162**(2): 331-340.
- Pongratz, A., C. Graubner and M. Wehrli Eser (2010). "Equines Cushing Syndrom – Wirkungen einer Langzeittherapie mit Pergolid." Pferdeheilkunde **26**(4): 598-603.
- Pschyrembel, W., O. Dornblüth and C. Zink (2012). Pschyrembel klinisches Wörterbuch: Mit klinischen Syndromen und Nomina Anatomica, De Gruyter.
- Reef, V. B. (1999a). Ambulatory and Exercise Electrocardiography and Post-Exercise Echocardiography. Cardiology of the Horse (first Edition). C. M. Marr. Philadelphia, W. B. Saunders.
- Rentz, A. (2017). Echokardiografische Untersuchung zur Myokardfunktion bei Pferden mit Kolik Monografie, Freie Universität Berlin.
- Rietmann, T. R., M. Stauffacher, P. Bernasconi, J. A. Auer and M. A. Weishaupt (2004). "The association between heart rate, heart rate variability, endocrine and behavioural pain

measures in horses suffering from laminitis." J Vet Med A Physiol Pathol Clin Med **51**(5): 218-225.

Sahn, D. J. (1988). "Instrumentation and physical factors related to visualization of stenotic and regurgitant jets by Doppler color flow mapping." J Am Coll Cardiol **12**(5): 1354-1365.

Sammito, S., B. Thielmann, R. Seibt, A. Klussmann, M. Weippert and I. Böckelmann (2014). "Leitlinie Nutzung der Herzschlagfrequenz und der Herzfrequenzvariabilität in der Arbeitsmedizin und der Arbeitswissenschaft." AWMF online **042**(002): 60.

Schefer, K. D., C. Bitschnau, M. A. Weishaupt and C. C. Schwarzwald (2010). "Quantitative analysis of stress echocardiograms in healthy horses with 2-dimensional (2D) echocardiography, anatomical M-mode, tissue Doppler imaging, and 2D speckle tracking." J Vet Intern Med **24**(4): 918-931.

Schefer, K. D., R. Hagen, S. K. Ringer and C. C. Schwarzwald (2011). "Laboratory, electrocardiographic, and echocardiographic detection of myocardial damage and dysfunction in an Arabian mare with nutritional masseter myodegeneration." J Vet Intern Med **25**(5): 1171-1180.

Schiller, S. (2007). Farbgewebedoppler bei der gesunden Katze: Einfluss von Auswertungsprogrammen, Software- und Aufnahmeeinstellungen auf die Gewebesgeschwindigkeit, Strain und Strain Rate München, LMU, Diss.,2007, Ludwig-Maximilians Universität.

Schmelting, B., M. Niehoff, B. Egner, S. H. Korte and G. F. Weinbauer (2009). "High Definition Oscillometry: a novel technique for non-invasive blood pressure monitoring in the cynomolgus monkey (*Macaca fascicularis*)." J Med Primatol **38**(5): 293-301.

Schmidt-Nielsen, K. and S. N. Knut (1984). Scaling: Why is Animal Size So Important?, Cambridge University Press.

Schmidt, A., J. Aurich, E. Mostl, J. Muller and C. Aurich (2010a). "Changes in cortisol release and heart rate and heart rate variability during the initial training of 3-year-old sport horses." Horm Behav **58**(4): 628-636.

Schmidt, A., S. Hodl, E. Mostl, J. Aurich, J. Muller and C. Aurich (2010b). "Cortisol release, heart rate, and heart rate variability in transport-naive horses during repeated road transport." Domest Anim Endocrinol **39**(3): 205-213.

Schmidt, A., E. Mostl, C. Wehnert, J. Aurich, J. Muller and C. Aurich (2010c). "Cortisol release and heart rate variability in horses during road transport." Horm Behav **57**(2): 209-215.

Schott, H. C., 2nd (2002). "Pituitary pars intermedia dysfunction: equine Cushing's disease." Vet Clin North Am Equine Pract **18**(2): 237-270.

Schwarzwald, C. C., M. Kedo, K. Birkmann and R. L. Hamlin (2012). "Relationship of heart rate and electrocardiographic time intervals to body mass in horses and ponies." J Vet Cardiol **14**(2): 343-350.

Schwarzwald, C. C., K. E. Schober, A. S. Berli and J. D. Bonagura (2009b). "Left ventricular radial and circumferential wall motion analysis in horses using strain, strain rate, and displacement by 2D speckle tracking." J Vet Intern Med **23**(4): 890-900.

- Schwarzwald, C. C., K. E. Schober and J. D. Bonagura (2007). "Echocardiographic evidence of left atrial mechanical dysfunction after conversion of atrial fibrillation to sinus rhythm in 5 horses." J Vet Intern Med **21**(4): 820-827.
- Schwarzwald, C. C., K. E. Schober and J. D. Bonagura (2009a). "Methods and reliability of tissue Doppler imaging for assessment of left ventricular radial wall motion in horses." J Vet Intern Med **23**(3): 643-652.
- Scopa, C., E. Palagi, C. Sighieri and P. Baragli (2018). "Physiological outcomes of calming behaviors support the resilience hypothesis in horses." Sci Rep **8**(1): 17501.
- Secombe, C. J., S. R. Bailey, M. A. de Laat, K. J. Hughes, A. J. Stewart, J. M. Sonis and R. Tan (2018). "Equine pituitary pars intermedia dysfunction: current understanding and recommendations from the Australian and New Zealand Equine Endocrine Group." Aust Vet J **96**(7): 233-242.
- Seliskar, A., P. Zrimsek, J. Sredensek and A. D. Petric (2013). "Comparison of high definition oscillometric and Doppler ultrasound devices with invasive blood pressure in anaesthetized dogs." Vet Anaesth Analg **40**(1): 21-27.
- Sepulveda, M. F., J. D. Perkins, I. M. Bowen and C. M. Marr (2005). "Demonstration of regional differences in equine ventricular myocardial velocity in normal 2-year-old Thoroughbreds with Doppler tissue imaging." Equine Vet J **37**(3): 222-226.
- Shan, K., R. J. Bick, B. J. Poindexter, S. Shimoni, G. V. Letsou, M. J. Reardon, J. F. Howell, W. A. Zoghbi and S. F. Nagueh (2000). "Relation of tissue Doppler derived myocardial velocities to myocardial structure and beta-adrenergic receptor density in humans." J Am Coll Cardiol **36**(3): 891-896.
- Simak, J., L. Keller, M. Killich, K. Hartmann and G. Wess (2011). "Color-coded longitudinal interventricular septal tissue velocity imaging, strain and strain rate in healthy Doberman Pinschers." J Vet Cardiol **13**(1): 1-11.
- Slater, J. D. and M. E. Herrtage (1995). "Echocardiographic measurements of cardiac dimensions in normal ponies and horses." Equine Veterinary Journal **27**(S19): 28-32.
- Soder, J., J. T. Brojer and K. E. Nostell (2012). "Interday variation and effect of transportation on indirect blood pressure measurements, plasma endothelin-1 and serum cortisol in Standardbred and Icelandic horses." Acta Vet Scand **54**: 37.
- Sohn, D.-W., I.-H. Chai, D.-J. Lee, H.-C. Kim, H.-S. Kim, B.-H. Oh, M.-M. Lee, Y.-B. Park, Y.-S. Choi, J.-D. Seo and Y.-W. Lee (1997). "Assessment of Mitral Annulus Velocity by Doppler Tissue Imaging in the Evaluation of Left Ventricular Diastolic Function." Journal of the American College of Cardiology **30**(2): 474-480.
- Sojka-Kritchevsky, J. E. and P. J. Johnson (2014). "Current status and future directions: equine pituitary pars intermedia dysfunction and equine metabolic syndrome." Equine Vet J **46**(1): 99-102.
- Spelta, C. W. (2015). "Equine pituitary pars intermedia dysfunction: current perspectives on diagnosis and management." Vet Med (Auckl) **6**: 293-300.
- Spieker, E. P. (2006). Gewebe-Doppler-Echokardiographie beim Pferd: eine Pilotstudie Berlin, Freie Univ., Diss., 2006, Mensch-und-Buch-Verl.

- Sporri, H. (1965). "Studies of cardiac dynamics in animals (horses, cattle, sheep, goats)." Ann N Y Acad Sci **127**(1): 379-392.
- Stadler, P. (1988). "Echokardiographie beim Pferd / Physikalischtechnische Grundlagen." Pferdeheilkunde **4**(3): 111-115.
- Stadler, P., U. D'Agostino and E. Deegen (1988). "Methodik der Schnittbildechokardiographie beim Pferd
" Pferdeheilkunde **4**(4): 161-174 S.
- Stadler, P. and F. Robine (1996). "Die Kardiometrie beim gesunden Warmblutpferd mit Hilfe der Schnittbildechographiem B-Mode." Pferdeheilkunde **12**(1): 35-43.
- Stahl, A. H. (2010). "Gewebedopplerechokardiographische Untersuchung der rechtsventrikulären Myokardfunktion gesunder und COB erkrankter Pferde." 1-176.
- Storaa, C., P. Aberg, B. Lind and L. A. Brodin (2003). "Effect of angular error on tissue Doppler velocities and strain." Echocardiography **20**(7): 581-587.
- Sutherland, G. R., M. J. Stewart, K. W. Groundstroem, C. M. Moran, A. Fleming, F. J. Guell-Peris, R. A. Riemersma, L. N. Fenn, K. A. Fox and W. N. McDicken (1994). "Color Doppler myocardial imaging: a new technique for the assessment of myocardial function." J Am Soc Echocardiogr **7**(5): 441-458.
- Teske, A. J., B. W. De Boeck, P. G. Melman, G. T. Sieswerda, P. A. Doevendans and M. J. Cramer (2007). "Echocardiographic quantification of myocardial function using tissue deformation imaging, a guide to image acquisition and analysis using tissue Doppler and speckle tracking." Cardiovasc Ultrasound **5**: 27.
- Thayer, J. F., A. W. Hahn, M. A. Pearson, J. J. Sollers, 3rd, P. J. Johnson and W. E. Loch (1997). "Heart rate variability during exercise in the horse." Biomed Sci Instrum **34**: 246-251.
- Tran, T., J. M. Brophy, S. Suissa and C. Renoux (2015). "Risks of Cardiac Valve Regurgitation and Heart Failure Associated with Ergot- and Non-Ergot-Derived Dopamine Agonist Use in Patients with Parkinson's Disease: A Systematic Review of Observational Studies." CNS Drugs **29**(12): 985-998.
- Tunsmeyer, J., K. Hopster, K. Feige and S. B. Kastner (2015). "Agreement of high definition oscillometry with direct arterial blood pressure measurement at different blood pressure ranges in horses under general anaesthesia." Vet Anaesth Analg **42**(3): 286-291.
- Uhlendorf, F. (2009). Vergleichende Untersuchung zu elektrokardiographischen Techniken und der Analyse der Herzfrequenzvariabilität mit dem Langzeit-EKG bei Warmblutpferden. Hannover, Tierärztl. Hochsch.: 179.
- Urhausen, A., M. Kindermann, M. Bohm and W. Kindermann (2003). "Images in cardiovascular medicine. Diagnosis of myocarditis by cardiac tissue velocity imaging in an olympic athlete." Circulation **108**(4): e21-22.
- Urheim, S., T. Edvardsen, H. Torp, B. Angelsen and O. A. Smiseth (2000). "Myocardial strain by Doppler echocardiography. Validation of a new method to quantify regional myocardial function." Circulation **102**(10): 1158-1164.
- Uziębło-Życzkowska, B., P. Krzesiński, P. Witek, G. Zieliński, A. Jurek, G. Gielerak and A. Skrobowski (2017). "Cushing's Disease: Subclinical Left Ventricular Systolic and Diastolic

Dysfunction Revealed by Speckle Tracking Echocardiography and Tissue Doppler Imaging." Frontiers in Endocrinology **8**(222).

Ven, S., A. Decloedt, D. De Clercq, L. Vera, F. Rademakers and G. van Loon (2018). "Detection of subclinical left ventricular dysfunction by tissue Doppler imaging in horses with aortic regurgitation." Equine Vet J **50**(5): 587-593.

Visser, E. K., C. G. van Reenen, J. T. van der Werf, M. B. Schilder, J. H. Knaap, A. Barneveld and H. J. Blokhuis (2002). "Heart rate and heart rate variability during a novel object test and a handling test in young horses." Physiol Behav **76**(2): 289-296.

Visser, L. C., B. A. Scansen, K. E. Schober and J. D. Bonagura (2015). "Echocardiographic assessment of right ventricular systolic function in conscious healthy dogs: repeatability and reference intervals." J Vet Cardiol **17**(2): 83-96.

Voigt, J. U. and F. A. Flachskampf (2004). "Strain and strain rate. New and clinically relevant echo parameters of regional myocardial function." Z Kardiol **93**(4): 249-258.

von Engelhardt, W. and G. Breves (2010). Physiologie der Haustiere. Stuttgart, Enke Verlag.

Wagner, T. (2005). Tissue-Doppler-Imaging (TDI): Erstellung von Referenzwerten für Tissue Velocity, Strain und Strain-Rate bei der Katze. Doktor, LMU.

Walders, W. and H. Gehlen (2014). "[Noninvasive blood pressure measurement using high definition oscillometry in horses with heart diseases]." Tierarztl Prax Ausg G Grosstiere Nutztiere **42**(1): 22-31.

Walther, M. (2018). Untersuchung zur Tötung von Pferden Monografie, Freie Universität Berlin.

Wei, F. F., Y. Li, L. Zhang, T. Y. Xu, F. H. Ding, J. A. Staessen and J. G. Wang (2014). "Association of target organ damage with 24-hour systolic and diastolic blood pressure levels and hypertension subtypes in untreated Chinese." Hypertension **63**(2): 222-228.

Wernick, M., M. Doherr, J. Howard and T. Francey (2010). "Evaluation of high-definition and conventional oscillometric blood pressure measurement in anaesthetised dogs using ACVIM guidelines." J Small Anim Pract **51**(6): 318-324.

Wess, G., M. Killich and K. Hartmann (2010). "Comparison of pulsed wave and color Doppler myocardial velocity imaging in healthy dogs." J Vet Intern Med **24**(2): 360-366.

Wiesner, E. and R. Ribbeck (2000). Lexikon der Veterinärmedizin. Stuttgart, Enke: 1630 S.

Wildiers, H., R. Jurcut, J. Ganame, L. Herbots, P. Neven, J. De Backer, H. Denys, V. Cocquyt, F. Rademakers, J. U. Voigt and R. Paridaens (2008). "A pilot study to investigate the feasibility and cardiac effects of pegylated liposomal doxorubicin (PL-DOX) as adjuvant therapy in medically fit elderly breast cancer patients." Critical Reviews in Oncology Hematology **67**(2): 133-138.

Witte, E. (2001). Herzfrequenzvariabilität beim Pferd in Ruhe und nach Belastung Berlin, Freie Univ., Diss., 2001.

Witte, K. K., N. P. Nikitin, R. De Silva, J. G. Cleland and A. L. Clark (2004). "Exercise capacity and cardiac function assessed by tissue Doppler imaging in chronic heart failure." Heart **90**(10): 1144-1150.

Wittschorek, J. (2015). Echokardiographische Untersuchung zum Einfluss der Allgemeinanästhesie auf die Myokardkontraktilität beim Pferd.

Yamazaki, N., Y. Mine, A. Sano, M. Hirama, K. Miyatake, M. Yamagishi and N. Tanaka (1994). "Analysis of Ventricular Wall-Motion Using Color-Coded Tissue Doppler Imaging-System." Japanese Journal of Applied Physics Part 1-Regular Papers Short Notes & Review Papers **33**(5b): 3141-3146.

Yiu, K. H., N. A. Marsan, V. Delgado, N. R. Biermasz, E. R. Holman, J. W. Smit, R. A. Feelders, J. J. Bax and A. M. Pereira (2012). "Increased myocardial fibrosis and left ventricular dysfunction in Cushing's syndrome." Eur J Endocrinol **166**(1): 27-34.

Yoshida, T., M. Mori, Y. Nimura, G. Hikita, S. Taka Gishi, K. Nakanishi and S. Satomura (1961). "Analysis of heart motion with ultrasonic Doppler method and its clinical application." Am Heart J **61**: 61-75.

Zanettini, R., A. Antonini, G. Gatto, R. Gentile, S. Tesei and G. Pezzoli (2007). "Valvular heart disease and the use of dopamine agonists for Parkinson's disease." N Engl J Med **356**(1): 39-46.

9. Anhang

9.1 Studienprotokoll

Studienprotokoll

Im Rahmen der kardiologischen Studie zu PPID

1. Anamnese

Besitzer:

Name:

Wohnort:

Telefonnr.:

Erstuntersuchung

Datum:

Ort:

Kontrolluntersuchung

Datum:

Ort:

Datum der Erstuntersuchung:

Name des Pferdes (+ Identifikationsnr.):

Anhang

Alter: _____

Größe: _____ cm

Rasse: _____

Gewicht: _____ kg

Geschlecht: w m mk

Nutzung: _____

Haltung: Weide

Stall

Offenstall

Fütterung: _____

Entwurmungsmanagement:

Impfstatus: Influenza

Tetanus

Herpes

Bekannte Vorerkrankung:

Wann und womit wurde ECS/EMS diagnostiziert?:

Welche Symptome zeigt/zeigte Ihr Pferd?:

- ⤴ Haarkleidveränderungen
- ⤴ lokalisiertes Schwitzen
- ⤴ PU/PD
- ⤴ Rehe
- ⤴ Infektionsanfälligkeit
- ⤴ supraorbitale Fettpolster
- ⤴ Abmagerung
- ⤴ Muskelatrophie
- ⤴ Polyphagie
- ⤴ Leistungsschwäche

Wenn Ihr Pferd therapiert wird, womit und wie lange? Wie lautet die Dosierung? :

Werden regelmäßig Kontrollen durchgeführt? :

Haben sie seitdem eine Besserung feststellen können? : ja nein

Herzspezifische Symptome

- Leistungsinsuffizienz
- apathisch, matt
- Synkopen, Anfälle (Schürfwunden?)
- Ödeme
- Husten, Dyspnoe

Anhang

Fotos

- Seite links
- Seite rechts
- von hinten
- von vorne

2. Allgemeinuntersuchung

Haltung: _____ o.b.B.

Verhalten:

Ernährungszustand: adipös sehr gut gut mäßig kachektisch

Pflegezustand (Reheringe, Pantoffelhufe):

Habitus: ggr. akut mgr. akut hgr. akut chron. krank

Atmung:

Puls:

Temperatur:

Nasenausfluss: ja nein

spontaner Husten, Hustenreflex: auslösbar nicht auslösbar

Unterkieferlymphknoten: o.b.B. ggr. vergrößert mgr. vergrößert hgr. vergrößert

Schleimhäute/KFZ: _____ o.b.B.

3. spezielle Untersuchung

Ödeme:

Herzauskultation (FIRAG):

Herzspitzenstoß:

Venenpuls: + / - Pseudovenenpuls

Atmungstyp:

Atemgeräusch:

4. EKG-Untersuchung:

mind. 5 Komplexe aufzeichnen, telemetrisch

Frequenz:

Rhythmus:

Morphologie:

5. Echokardiographie

RKDLA	5 Herzzyklen <input type="checkbox"/>
	Farbdoppler Trikuspidalklappe <input type="checkbox"/> ; CW <input type="checkbox"/> (v= m/sec)
	Herzdimensionen (cm):

Anhang

	RVW RAD IVS LVW LVD- PP LVD-max MV LAD
RKDLA-Ao	5 Herzzyklen <input type="checkbox"/>
	Farbdoppler Trikuspidalklappe <input type="checkbox"/> ; CW <input type="checkbox"/> (v= m/sec)
	Farbdoppler Aorta <input type="checkbox"/> ; CW <input type="checkbox"/> (v= m/sec)
	Messung Aortensinus (cm)
RKRLA	5 Herzzyklen <input type="checkbox"/>
	Farbdoppler Trikuspidalklappe <input type="checkbox"/> ; CW <input type="checkbox"/> (v= m/sec)
	Farbdoppler Pulmonalklappe <input type="checkbox"/> ; CW <input type="checkbox"/> (v= m/sec)
	Messung (cm): RAD RVD PA
RKDKA	5 Herzzyklen <input type="checkbox"/>
	M-Mode-Messungen (cm): IVSd LVDd LVWd IVSs LVDs LVWs FS (%)
	TVI: 5 Herzzyklen <input type="checkbox"/>
	TDI: RVW <input type="checkbox"/> IVS <input type="checkbox"/> LVW <input type="checkbox"/>

LKDLA	5 Herzzyklen <input type="checkbox"/>
	Farbdoppler Mitralklappe <input type="checkbox"/> ; CW <input type="checkbox"/> (v= m/sec)
LKDLA-Ao	5 Herzzyklen <input type="checkbox"/>
	Farbdoppler Mitralklappe <input type="checkbox"/> ; CW <input type="checkbox"/> (v= m/sec)
	Farbdoppler Aorta <input type="checkbox"/> ; CW <input type="checkbox"/> (v= m/sec)

6. Blutdruckmessung (3 Durchgänge)

(mittels Schweißdruckmanschette)

	1 Messung	2 Messung	3 Messung
SAP (systolischer, mmHg)			
DAP (diastolischer, mmHg)			
MAP (mittlerer, mmHg)			

Ergebnisprotokoll Teil II-Farbgewebedoppler und Strain (Rate)-Messungen

Name:

Probandennr.:

Untersuchung 1				Bez.	Untersuchung 2		
1	2	3	Ø		1	2	3
				TDI-LFW			
				S			
				E			
				A			
				IVC			
				TDI-IVS			
				S			
				E			
				A			
				IVC			
				TDI-RFW			
				S			
				E			
				A			
				IVC			

Untersuchung 1				Strain (SS)			
Peak G	Ant Sept				Post		

Untersuchung 1				Strain Rate (SR)			
Peak S	Ant Sept				Post		
Peak S							
Peak E							
Peak A							

Anhang

Untersuchung 2				Strain (SS)			
Peak G	Ant Sept					Post	

				Strain Rate (SR)			
	Ant Sept					Post	
Peak S							
Peak E							
Peak A							

9.2 Vergleichswerte

Tabelle 24 modifizierte Vergleichswerte anhand Iversens

Strain	Min	Max	Mittelwert
Ant Sept	28,36	61,22	44,79
Post	37,72	62,96	50,34
StrainRate			
SR_S Ant Sept	1,38	1,87	1,625
SR_E	-1,66	-2,86	- 2,26
SR_A	-0,9	-1,58	-1,24
SR_S Post	1,32	1,92	1,46
SR_E	-1,77	-2,35	-2,06
SR_A	-0,98	-2,26	-1,62
PW			
LFW_S	8,1	14,2	11,15
LFW_E	19,76	32,18	25,97
LFW_A	7,02	14,24	10,61
IVS_S	6,6	10,12	8,36
IVS_E	13,21	20,91	17,06
IVS_A	3,46	8,5	5,98
TVI			
LFW_S	5,67	8,61	7,14
LFW_E	12,06	22,56	17,31
LFW_A	5,45	9,37	7,41
IVS_S	2,38	5,46	3,92
IVS_E	9,43	15,25	12,34
IVS_A	0,94	4,78	2,86

9.3 Auswertung der Echokardiographie 2D-Untersuchung

Tabelle 25 Vergleich der Fractional Shortening von der Erstuntersuchung und der Nachkontrolle

	EU	NK	Signifikanz
Probandenpool	45,29 ± 6,91	45,88 ± 6,62	0,750

Tabelle 26 Vergleich der Fractional Shortening bei herzkranken und herzgesunden Probanden

	herzkrank	herzgesund	Signifikanz
EU	46,8 ± 3,19	45,39 ± 7,35	0,379
NK	46,75 ± 6,55	44,85 ± 7,21	0,602
Signifikanz	0,479	0,974	

Legende: EU = Erstuntersuchung; NK = Nachkontrolle

Tabelle 27 kardiometrische Daten der herzkranken Probanden von der Erstuntersuchung und der Nachkontrolle

Proband:	4	14	15	16	21
RKDLA_LVD max	13.7	11.1	14.1	6.4	11.1
RKDLA_LVD_max_A		11.2	14.9		9.5
RKDLA_LVW	2.5	2.4	2.5	1.8	4.1
RKDLA_LVW_A		2.3	2.7		3.2
RKDLA_LAD	9.1	7.4	11.3	5.1	8.7
RKDLA_LAD_A		8.4	12.9		6.4
RKDLA_IVS	3.1	2.5	2.8	2.4	2.1
RKDLA_IVS_A		3	2.9		2.9
RKDLA_MV	9.3	7.2	11.3	5.2	8.6
RKDLA_MV_A		8.3	12.8		8.2
RKRLA_RAD	4.8	7.4	6.7	4.7	7.8
RKRLA_RAD_A		7.1	8.9		7.1
RKRLA_RVD	10	6.5	8.2	5.1	7.2
RKRLA_RVD_A		7.1	8.9		7.4
RKDLA_RVW		1.5	3.7		
RKDLA_RVW_A					
RKRLA_PV	7.8	5.3	7.5	4.3	5.4
RKRLA_PV_A		5.5	8.2		5.8

9.4 Auswertung der Gewebedopplerdaten

Tabelle 28 Vergleich der 1.US und 2.US

PW-GDE				
n=17	EU	NK	Test	Signifikanz
<i>interventrikuläres Septum</i>				
PW_IVS_S	6,3 ± 2,94	6,42 ± 2,86	TT	0,685
PW_IVS_E	12,06 ± 4,56	11,88 ± 3,46	TT	0,872
PW_IVS_A	8,82 ± 4,23	8,29 ± 2,57	TT	0,681
PW_IVS_E/A	1,6 ± 1,01	1,44 ± 0,55	TT	0,485
PW_IVS_IVC	6,43 ± 2,98	5,71 ± 2,58	TT	0,241
<i>linksventrikuläre freie Wand</i>				
PW_LFW_S (n=17)	10,41 ± 2,5	11,29 ± 2,62	TT	0,242
PW_LFW_E (n=16)	16,25 ± 5,5	15,06 ± 5,1	TT	0,299
PW_LFW_A	13 ± 3,55	14,12 ± 3,95	TT	0,295
PW_LFW_E/A	1,25 ± 0,45	1,06 ± 0,42	TT	0,037
PW_LFW_IVC	9,61 ± 3,11	8,18 ± 2,32	TT	0,072
farbkodierte GDE				
	EU	NK	Test	Signifikanz
<i>interventrikuläres Septum</i>				
TVI_IVS_S	3,1 ± 3,4	2,78 ± 1,46	MWU	0,557
TVI_IVS_E	5,37 ± 3,2	7,88 ± 4,16	MWU	0,248
TVI_IVS_A	3,31 ± 2,56	3,38 ± 1,80	TT	0,914
TVI_IVS_E/A	6 ± 11,37	8,24 ± 23,86	MWU	0,711
TVI_IVS_IVC	2,57 ± 1,56	2,1 ± 2,04	MWU	0,345
<i>linksventrikuläre freie Wand</i>				
TVI_LFW_S	6,92 ± 1,42	7,16 ± 1,69	TT	0,549
TVI_LFW_E	14,9 ± 1,35	16,49 ± 1,42	TT	0,055
TVI_LFW_A	8,48 ± 2,75	8,19 ± 2,48	TT	0,685
TVI_LFW_E/A	2,21 ± 1,26	1,82 ± 0,87	MWU	0,170
TVI_LFW_IVC	3,75 ± 1,45	2,92 ± 1,39	TT	0,058

Legende: EU = Erstuntersuchung; NK = Nachkontrolle

Tabelle 29 Vergleich der Daten der herzgesunden Probanden mit den Vergleichswerten

PW-GDE						
n = 23	$\bar{x} \pm s$	Test	p-Wert	Min	Max	Median
interventrikuläres Septum						
IVS_PW_S1	6,22 ± 2,35	TT	< 0,001			
IVS_PW_E1	12 ± 4,23	TT	< 0,001			
IVS_PW_A1	6,75 ± 3,89	TT	0,272	1,99	18,2	7
linksventrikuläre freie Wand						
LFW_PW_S1	10,09 ± 3,04	TT	0,108			
LFW_PW_E1	14,52 ± 5,20	TT	< 0,001			
LFW_PW_A1	12,96 ± 4,46	TT	0,019			
Farbkodierte GDE						
	$\bar{x} \pm s$	Test	p-Wert	Min	Max	Median
interventrikuläres Septum						
IVS_TVI_S1	2,33 ± 1,35	TT	< 0,001			
IVS_TVI_E1	7,28 ± 4,22	TT	< 0,001			
IVS_TVI_A1	3,62 ± 2,45	TT	0,152			
linksventrikuläre freie Wand						
LFW_TVI_S1	7,41 ± 1,89	TT	0,502			
LFW_TVI_E1	14,93 ± 5,02	TT	0,021	7,94	29,51	15
LFW_TVI_A1	9,49 ± 3,39	TT	0,007			

9.4.1 Die Wandbewegungsgeschwindigkeiten in Abhängigkeit von Signalelementfaktoren, Diagnosezeitpunkt oder Therapiestatus

Tabelle 30 Vergleich anhand des Alters

PW-GDE								
	Kat.1 (10)	Kat.2 (7)	Kat.3 (11)	Test	Signifikanz			
<i>interventrikuläres Septum</i>								
IVS_PW_S1	7,48 ± 2,87 Min 3,02 Med 7,48 Max 10,96	6,57 ± 4,33 Min 3,02 Med 6 Max 16,98	6,09 ± 2,83 Min 3,02 Med 6 Max 10,96	ANOVA	0,940			
IVS_PW_E1	13 ± 4,52	12,86 ± 5,46	11 ± 2,61	ANOVA	0,491			
IVS_PW_A1	9,9 ± 4,41	7,14 ± 3,58	7 ± 3,23	ANOVA	0,181			
<i>linksventrikuläre freie Wand</i>								
LFW_PW_S1	12,1 ± 3	9,57 ± 2,57	9,27 ± 2,37	ANOVA	0,052			
LFW_PW_E1	13 ± 6,09	14,14 ± 3,39	16,82 ± 6,27	ANOVA	0,301			
LFW_PW_A1	14,5 ± 5,5	12,57 ± 3,78	12,27 ± 3	ANOVA	0,456			
farbkodierte GDE								
	Kat.1	Kat.2	Kat.3	Test	Signifikanz	BF 1-2	BF 1-3	BF 2-3
<i>interventrikuläres Septum</i>								
IVS_TVI_S1	3,55 ± 3,79	3,43 ± 3,6	3,48 ± 1,9	KW	0,841			
IVS_TVI_E1	8,89 ± 4,17	7,57 ± 5,79	6,83 ± 4,86	ANOVA	0,626			
IVS_TVI_A1	4,16 ± 2,73	2,64 ± 2,82	3,22 ± 1,81	ANOVA	0,432			
<i>linksventrikuläre freie Wand</i>								
LFW_TVI_S1	7,68 ± 1,97 Min 5 Med 7,59 Max 11	7,01 ± 1,14 Min 5 Med 6,79 Max 8	6,62 ± 2,03 Min 4 Med 6,74 Max 12	ANOVA	0,384			
LFW_TVI_E1	16,95 ± 3,61 Min 12,88 Med 17,49 Max 25,12	16,32 ± 5,69 Min 10,47 Med 15,88 Max 29,51	12,39 ± 3,71 Min 7,94 Med 12,37 Max 19,49	ANOVA	0,023	1,0	0,033	0,115
LFW_TVI_A1	9,38 ± 4	10,04 ± 4,68	9,86 ± 2,22	ANOVA	0,922			

Legende: Kat.1 = 23 ≤ Jahre; Kat. 2 = 24 bis ≤ 27 Jahre; Kat. 3 = > 27Jahre; PW = PW-GD; TVI = farbkodierter GD

Tabelle 31 Vergleich anhand der Rasse

PW-GDE				
	Rasse 2	Rasse 3	Test	Signifikanz
<i>interventrikuläres Septum</i>				
PW_IVS_S	5,32 ± 2,42 Min 3 Med 5 Max 10,96	7,16 ± 3,31 Min 3 Med 8 Max 16,98	TT	0,071
PW_IVS_E	9,58 ± 2,64	14,13 ± 3,98	TT	0,002
PW_IVS_A	7,58 ± 3,63	6,44 ± 4,15	TT	0,575
PW_IVS_E/A	1,37 ± 1,09 Min 0,62 Med 1,19 Max 6	1,79 ± 1 Min 0,83 Med 1 Max 7,08	MWU	0,121
<i>linksventrikuläre freie Wand</i>				
PW_LFW_S	9,42 ± 2,68	11,06 ± 2,93	TT	0,140
PW_LFW_E	17,08 ± 5,25	13,06 ± 5,56	TT	0,063
PW_LFW_A	13,25 ± 3,36	13,06 ± 4,85	TT	0,910
PW_LFW_E/A	1,36 ± 0,47	1,17 ± 0,71	TT	0,446
farbkodierte GDE				
	Rasse 1	Rasse 2	Test	Signifikanz
<i>interventrikuläres Septum</i>				
TVI_IVS_S	2,17 ± 1,38 Min 0,93 Med 2,03 Max 6,76	1,60 ± 2,69 Min 0,02 Med 2,48 Max 13,49	MWU	0,802
TVI_IVS_E	7,21 ± 3,56	8,15 ± 5,6	TT	0,593
TVI_IVS_A	4,29 ± 2,32	2,75 ± 2,34	MWU	0,074
TVI_IVS_E/A	1,73 ± 2,15 Min 0,53 Med 1,61 Max 9,77	3,56 ± 6,76 Min 0,87 Med 3,63 Max 57,54	TT	0,111
<i>linksventrikuläre freie Wand</i>				
TVI_LFW_S	6,89 ± 1,85 Min 4,17 Med 7,5 Max 9,77	7,22 ± 1,86 Min 5,01 Med 6,97 Max 11,75	TT	0,613
TVI_LFW_E	14,62 ± 3,13	16,1 ± 5,5	TT	0,410
TVI_LFW_A	9,68 ± 2,89	9,77 ± 3,95	TT	0,945
TVI_LFW_E/A	1,54 ± 0,65 Min 0,76 Med 1,67 Max 2,57	1,74 ± 0,96 Min 0,89 Med 1,73 Max 4,37	TT	0,480

Legende: 1 Rasse 2 ≤ 148 cm; Rasse 3 > 148 cm

Tabelle 32 Vergleich anhand des Geschlechts

PW-GDE				
	w ± s	m ± s	Test	p-Wert
interventrikuläres Septum				
IVS_PW_S1	5,98 ± 1,86 Min 3,98 Med 6 Max 8,91	6,49 ± 3,65 Min 3,02 Med 8 Max 16,98	TT	0,589
IVS_PW_E1	12,20 ± 3,74	12,17 ± 4,41	TT	0,984
IVS_PW_A1	7,92 ± 4,82 Min 3,98 Med 7,74 Max 15,85	6,83 ± 3,63 Min 2 Med 7 Max 18,2	TT	0,462
IVS_PW_E/A	1,61 ± 1,63 Min 0,62 Med 1,8 Max 2,75	1,59 ± 1,86 Min 0,69 Med 1,4 Max 7,08	TT	0,949
IVS_PW_IVC	6,62 ± 3,62 Min 3,98 Med 7 Max 12,88	6,34 ± 4,82 Min 3,02 Med 6 Max 14,12	TT	0,857
linksventrikuläre freie Wand				
LFW_PW_S1	8,60 ± 2,63	11,33 ± 2,62	TT	0,014
LFW_PW_E1	13,70 ± 5,95	15,39 ± 5,64	TT	0,463
LFW_PW_A1	13,10 ± 4,15	13,17 ± 4,36	TT	0,969
LFW_PW_E/A	1,2 ± 0,59	1,28 ± 0,64	TT	0,759
LFW_PW_IVC	8,09 ± 2,28	9,5 ± 3,21	TT	0,287
farbkodierte GDE				
	w ± s	m ± s	Test	p-Wert
interventrikuläres Septum				
IVS_TVI_S1	2,21 ± 1,236	3,59 ± 3,633	MWU	0,436
IVS_TVI_E1	6,96 ± 3,36	8,19 ± 5,45	TT	0,466
IVS_TVI_A1	3,92 ± 2,048	3,13 ± 2,608	TT	0,415
IVS_TVI_E/A	2,96 ± 3,11	7,49 ± 13,52	MWU	0,595
IVS_TVI_IVC	2,25 ± 0,98	1,69 ± 1,77	MWU	0,841
linksventrikuläre freie Wand				
LFW_TVI_S1	7,06 ± 1,60	7,40 ± 1,91	TT	0,632
LFW_TVI_E1	14,03 ± 4,12 Min 8,51 Med 15,43 Max 19,49	15,32 ± 4,46 Min 7,94 Med 14,87 Max 29,51	TT	0,457
LFW_TVI_A1	9,98 ± 3,38	9,59 ± 3,63	TT	0,783
LFW_TVI_E/A	1,61 ± 0,78 Min 0,95 Med 1,86 Max 3,63	1,67 ± 0,82 Min 0,76 Med 1,60 Max 4,37	TT	0,828
LFW_TVI_IVC	4,04 ± 1,3	3,59 ± 1,81	TT	0,551

Legende: w = weiblich; m = männlich und männlich kastriert

Tabelle 33 Vergleich anhand des Diagnosezeitpunkts

PW-GDE				
	Neu	Alt	Test	Signifikanz
<i>interventrikuläres Septum</i>				
PW_IVS_S	6,78 ± 3,24 Min 3 Med 6 Max 16,98	5,63 ± 2,72 Min 3 Med 6 Max 8,91	TT	0,271
PW_IVS_E	12,18 ± 3,88	12,18 ± 4,64	TT	0,997
PW_IVS_A	8,41 ± 4,4	7,55 ± 3	MWU	
<i>linksventrikuläre freie Wand</i>				
PW_LFW_S	10,12 ± 2,91	10,73 ± 2,97	TT	0,596
PW_LFW_E	14,59 ± 6,39	15,09 ± 4,7	TT	0,825
PW_LFW_A	12,94 ± 4,33	13,45 ± 4,18	TT	0,759
farbkodierte GDE				
	Neu	Alt	Test	Signifikanz
<i>interventrikuläres Septum</i>				
TVI_IVS_S	3,81 ± 3,65	2 ± 1,25	MWU	
TVI_IVS_E	8,19 ± 5	7,07 ± 4,49	TT	0,554
TVI_IVS_A	3,4 ± 2,6	3,44 ± 2,22	TT	0,963
<i>linksventrikuläre freie Wand</i>				
TVI_LFW_S	7,28 ± 1,89	7,28 ± 1,69	TT	0,999
TVI_LFW_E	15 ± 5,59 Min 7,94 Med 15,16 Max 29,51	14,54 ± 3,41 Min 10,74 Med 14,05 Max 19,5	TT	0,766
TVI_LFW_A	9,82 ± 3,2	9,59 ± 4	TT	0,868

Legende: 2 neu = ≤ eine Woche; alt = > eine Woche

Tabelle 34 Vergleich anhand des PPID-Scorings

PW_GDE				
n=17	PPID 1	PPID 2	Test	Signifikanz
<i>interventrikuläres Septum</i>				
PW_IVS_S	5,48 ± 1,61 Min 3,62 Med 6 Max 10,96	6,72 ± 1,48 Min 3,98 Med 6 Max 16,98	TT	0,410
PW_IVS_E	11,77 ± 4,15	12,53 ± 4,19	TT	0,633
PW_IVS_A	8,46 ± 4,7	7,73 ± 3,15	TT	0,630
PW_IVS_E/A	1,51 ± 1,07 Min 0,69 Med 1,39 Max 6,03	1,67 ± 1,11 Min 0,62 Med 1,73 Max 7,08	TT	0,650
PW_IVS_IVC	7,67 ± 3,71	6 ± 1,79	TT	0,378
<i>linksventrikuläre freie Wand</i>				
PW_LFW_S	10,77 ± 3,09	10 ± 2,78	TT	0,494
PW_LFW_E	15,85 ± 6,28	13,87 ± 5,18	TT	0,369
PW_LFW_A	14,85 ± 4,2	11,67 ± 3,74	TT	0,044
PW_LFW_E/A	1,17 ± 0,54	1,32 ± 0,69	TT	0,515
PW_LFW_IVC	8,91 ± 3,24	9,06 ± 2,74	TT	0,905
farbkodierte GDE				
	PPID 1	PPID 2	Test	Signifikanz
<i>interventrikuläres Septum</i>				
TVI_IVS_S	2,61 ± 1,8	3,53 ± 3,83	MWU	0,821
TVI_IVS_E	8,45 ± 4,21	7,14 ± 5,28	TT	0,480
TVI_IVS_A	4,05 ± 2,6	2,86 ± 2,18	TT	0,198
TVI_IVS_E/A	2,29 ± 3,59 Min 0,59 Med 1,33 Max 21,38	2,94 ± 5,04 Min 0,53 Med 1,66 Max 57,54	TT	0,589
TVI_IVS_IVC	2,92 ± 0,96	2,34 ± 1,86	MWU	0,181
<i>linksventrikuläre freie Wand</i>				
TVI_LFW_S	7,03 ± 2	7,50 ± 1,59	MWU	0,681
TVI_LFW_E	14,55 ± 4,31 Min 8,51 Med 15 Max 25,12	15,11 ± 5,13 Min 7,94 Med 15,88 Max 29,51	TT	0,738
TVI_LFW_A	9,59 ± 3,2	9,85 ± 3,8	TT	0,848
TVI_LFW_E/A	1,59 ± 0,65 Min 0,76 Med 1,79 Max 2,57	1,7 ± 0,97 Min 0,95 Med 1,55 Max 4,37	TT	0,720
TVI_LFW_IVC	4,01 ± 1,66	3,51 ± 1,64	TT	0,482

Tabelle 35 Vergleich anhand der Therapie ja/nein

PW-GDE				
	+	-	Test	Signifikanz
<i>interventrikuläres Septum</i>				
PW_IVS_S	6,73 ± 3,49 Min 3,02 Med 7,48 Max 16,98	5,9 ± 2,69 Min 3,02 Med 6 Max 10,96	TT	0,432
PW_IVS_E	11,58 ± 5,72 Min 5 Med 13 Max 19	11,40 ± 3,22 Min 7 Med 12 Max 20,89	TT	0,913
PW_IVS_A	8,45 ± 3,82 Min 5 Med 7,5 Max 18	6,14 ± 3,91 Min 2 Med 6 Max 13	TT	0,092
<i>linksventrikuläre freie Wand</i>				
PW_LFW_S	11,21 ± 3,06	9,5 ± 2,53	TT	0,119
PW_LFW_E	15,21 ± 5,3	14,36 ± 6,23	TT	0,698
PW_LFW_A	13,71 ± 4,2	12,57 ± 4,27	TT	0,483
farbkodierte GDE				
	+	-	Test	Signifikanz
<i>interventrikuläres Septum</i>				
TVI_IVS_S	2,77 ± 2,75	3,43 ± 3,38	MWU	0,408
TVI_IVS_E	7,25 ± 4,71	8,24 ± 4,96	TT	0,593
TVI_IVS_A	3,86 ± 2,41	2,97 ± 2,42	TT	0,338
<i>linksventrikuläre freie Wand</i>				
TVI_LFW_S	7,17 ± 1,61	7,39 ± 1,99	TT	0,751
TVI_LFW_E	15,31 ± 2,87	15,62 ± 6,0	TT	0,861
TVI_LFW_A	9,20 ± 3,63	10,26 ± 3,37	TT	0,432

Legende: + = Therapie ja; - = Therapie nein

Tabelle 36 Vergleich der 1. und 2. US anhand der in Therapie stehenden Probanden

PW-GDE				
	$\bar{x}1 \pm s$	$\bar{x}2 \pm s$	Test	p-Wert
interventrikuläres Septum				
IVS_PW_S1/S_NK	6,73 ± 2,21 Min 3 Med 7,48 Max 16,98	5,4 ± 2,53 Min 3 Med 6 Max 8,91	TT	0,383
IVS_PW_E1/E_NK	12,57 ± 4,88	11,1 ± 2,77	TT	0,887
IVS_PW_A1/A_NK	8,51 ± 1,5	7,59 ± 1,27	MWU	0,260
linksventrikuläre freie Wand				
LFW_PW_S1/S_NK	10,90 ± 2,81	11 ± 2,79	TT	0,906
LFW_PW_E1/E_NK	17,11 ± 4,01	15,67 ± 2,65	TT	0,350
LFW_PW_A1/A_NK	13,80 ± 3,97	13,40 ± 2,95	TT	0,721
Farbkodierte GDE				
	$\bar{x}1 \pm s$	$\bar{x}2 \pm s$	Test	p-Wert
interventrikuläres Septum				
IVS_TVI_S1/S_NK	2,77 ± 2,75	2,69 ± 1,62	MWU	0,075
IVS_TVI_E1/E_NK	6,18 ± 3,90	8,04 ± 4,05	TT	0,098
IVS_TVI_A1/A_NK	3,86 ± 2,41	3,53 ± 1,74	MWU	0,445
linksventrikuläre freie Wand				
LFW_TVI_S1/S_NK	6,83 ± 1,65	7,37 ± 1,68	TT	0,041
LFW_TVI_E1/E_NK	17,01 ± 1,24 Min 10,47 Med 14,79 Max 19,49	14,81 ± 1,25 Min 12,88 Med 16,30 Max 26,30	TT	0,020
LFW_TVI_A1/A_NK	8,57 ± 3,31	8,40 ± 1,99	TT	0,859

Legende: $\bar{x}1$ = Mittelwert der ersten Untersuchung; $\bar{x}2$ = Mittelwert der zweiten Untersuchung

9.5 Auswertung der Strain und Strain Rate Analyse

Tabelle 37 Vergleich der 1. US und 2.US

n=17	EU	NK	Test	Signifikanz
<i>linksventrikuläre freie Wand – Segment posterior -</i>				
LFW_SS	47,24 ± 13,26	52,23 ± 17,69	TT	0,096
LFW_SR_S	1,4 ± 0,22	1,63 ± 0,61	MWU	0,098
LFW_SR_E	-1,53 ± 0,38	-1,57 ± 0,54	TT	0,675
LFW_SR_A	-1,22 ± 0,26	-1,28 ± 0,44	TT	0,625
<i>interventrikuläres Septum – Segment anterioseptal</i>				
	EU	NK	Test	Signifikanz
IVS_SS	64,48 ± 16,29	63,11 ± 11,3	TT	0,759
IVS_SR_S	1,45 ± 0,19	1,52 ± 0,20	TT	0,226
IVS_SR_E	-1,95 ± 0,5	-1,96 ± 0,43	TT	0,913
IVS_SR_A	-1,21 ± 0,3	-1,26 ± 0,49	MWU	0,776

Tabelle 38 Vergleich der Daten mit externen Vergleichswerten

	Min	Max	$\bar{x} \pm s$	Vergleichswert	p-Wert
Erstuntersuchung					
<i>interventrikuläres Septum – Segment anterioseptal -</i>					
IVS_SS1	33,18	96,44	62,01 ± 17,25	44,79	0,000
IVS_SR_S1	1	2	1,45 ± 0,24	1,625	0,001
IVS_SR_E1	-2,78	-1,07	-1,84 ± 0,45	-2,26	0,000
IVS_SR_A1	-2,17	-0,43	-1,26 ± 0,49	-1,24	0,867
<i>linksventrikuläre freie Wand – Segment posterior -</i>					
LFW_SS1	25,49	85,73	49,01 ± 14,54	50,34	0,819
LFW_SR_S1	1,12	1,67	1,36 ± 0,15	1,46	0,003
LFW_SR_E1	-2,65	-0,82	-1,68 ± 0,49	-2,06	0,000
LFW_SR_A1	-2,23	-0,64	-1,28 ± 0,41	-1,62	0,000

	Min	Max	$\bar{x} \pm s$	Vergleichswert	p-Wert
Nachkontrolle					
<i>interventrikuläres Septum - Segment anterioseptal -</i>					
IVS_SS_NK	40,72	84,18	63,11 ± 11,30	44,79	0,000
IVS_SR_S_NK	1,17	1,93	1,52 ± 0,21	1,625	0,041
IVS_SR_E_NK	-3	-1	-1,96 ± 0,43	-2,26	0,011
IVS_SR_A_NK	-1,99	-0,78	-1,21 ± 0,30	-1,24	0,394
<i>linksventrikuläre freie Wand - Segment posterior -</i>					
LFW_SS_NK	18,37	88,46	52,23 ± 17,69	50,34	0,665
LFW_SR_S_NK	0,95	1,86	1,40 ± 0,23	1,46	0,364
LFW_SR_E_NK	-2,90	-0,89	-1,57 ± 0,54	-2,06	0,002
LFW_SR_A_NK	-1,98	-0,53	-1,28 ± 0,44	-1,62	0,007

Tabelle 39 Vergleich der Daten der herzgesunden Probanden mit den Vergleichswerten

n=23	$\bar{x} \pm s$	Test	p-Wert	Min	Max	Median
<i>interventrikuläres Septum – Segment anterioseptal -</i>						
IVS_SS1	60,85 ± 17,36	MWU	0,002			
IVS_SR_S1	1,44 ± 0,25	TT	0,001			
IVS_SR_E1	-1,85 ± 0,42	MWU	0,001			
IVS_SR_A1	-1,21 ± 0,43	TT	0,762			
<i>linksventrikuläre freie Wand – Segment posterior -</i>						
LFW_SS1	51,07 ± 14,98	TT	0,817			
LFW_SR_S1	1,39 ± 0,22	TT	0,204	1,12	2,14	1,35
LFW_SR_E1	-1,75 ± 0,40	TT	0,001			
LFW_SR_A1	-1,24 ± 0,38	TT	0			

9.5.1 Deformation in Abhängigkeit von Signalelementfaktoren, Diagnosezeitpunkt oder Therapiestatus

Tabelle 40 Vergleich anhand des Alters

n=23	Kat.1	Kat.2	Kat.3	Test	Signifikanz
interventrikuläres Septum – Segment anterioseptal -					
IVS_SS1	63,72 ± 15,03	61,51 ± 13,39	60,78 ± 22,08	ANOVA	0,929
IVS_SR_S1	1,47 ± 0,25	1,46 ± 0,24	1,43 ± 0,26	ANOVA	0,908
IVS_SR_E1	-1,82 ± 0,36	-2,01 ± 0,53	-1,74 ± 0,48	ANOVA	0,473
IVS_SR_A1	-1,03 ± 0,46	-1,28 ± 0,46	-1,45 ± 0,49	ANOVA	0,147
linksventrikuläre freie Wand – Segment posterior -					
LFW_SS1	46,68 ± 12,95 Min 34,67 Med 42,14 Max 70,79	51,05 ± 24,15 Min 25,70 Med 54,05 Max 85,11	46,53 ± 13,99 Min 28,84 Med 48,93 Max 66,07	ANOVA	0,793
LFW_SR_S1	1,39 ± 0,15	1,49 ± 0,36	1,37 ± 0,17	ANOVA	0,491
LFW_SR_E1	-1,62 ± 0,47	-1,85 ± 0,62	-1,63 ± 0,44	ANOVA	0,595
LFW_SR_A1	-1,07 ± 0,34	-1,44 ± 0,27	-1,36 ± 0,49	ANOVA	0,133

Tabelle 41 Vergleich anhand der Rasse

	Rasse 2	Rasse 3	Test	Signifikanz
interventrikuläres Septum – Segment anterioseptal -				
IVS_SS	65,35 ± 17,26	59,51 ± 17,36	TT	0,385
IVS_SR_S	1,47 ± 0,22	1,43 ± 0,26	TT	0,676
IVS_SR_E	-2,02 ± 0,52	-1,7 ± 0,35	MWU	0,033
IVS_SR_A	-1,38 ± 0,52	-1,17 ± 0,47	TT	0,273
linksventrikuläre freie Wand – Segment posterior -				
LFW_SS	54,37 ± 14,19	46,20 ± 14,22	TT	0,114
LFW_SR_S	1,44 ± 0,25 Min 1,26 Med 1,36 Max 2,14	1,35 ± 0,2 Min 1,22 Med 1,35 Max 1,78	MWU	0,347
LFW_SR_E	-1,78 ± 0,43	-1,6 ± 0,52	TT	0,334
LFW_SR_A	-1,46 ± 0,45	-1,14 ± 0,33	TT	0,044

Tabelle 42 Vergleich anhand des Geschlechts

	w ± s	m ± s	Test	p-Wert
interventrikuläres Septum – Segment anterioseptal -				
IVS_SS1	60,20 ± 17,69	63,12 ± 17,41	TT	0,657
IVS_SR_S1	1,48 ± 0,28	1,43 ± 0,23	TT	0,630
IVS_SR_E1	-1,74 ± 0,51	-1,89 ± 0,42	TT	0,395
IVS_SR_A1	-1,32 ± 0,53	-1,22 ± 0,48	TT	0,643
linksventrikuläre freie Wand – Segment posterior -				
LFW_SS1	52,80 ± 17,03	47,99 ± 13,17	TT	0,412
LFW_SR_S1	1,39 ± 0,31 Min 1,12 Med 1,34 Max 2,14	1,39 ± 0,15 Min 1,17 Med 1,36 Max 1,78	TT	0,966
LFW_SR_E1	-1,63 ± 0,42	-1,71 ± 0,53	TT	0,673
LFW_SR_A1	-1,44 ± 0,54	-1,19 ± 0,30	TT	0,200

Tabelle 43 Vergleich anhand des Diagnosezeitpunktes

	neu	alt	Test	Signifikanz
linksventrikuläre freie Wand – Segment posterior -				
LFW_SS	50,67 ± 14,72	48,21 ± 14,82	TT	0,670
LFW_SR_S	1,44 ± 0,24	1,36 ± 0,19	MWU	
LFW_SR_E	-1,75 ± 0,54	-1,57 ± 0,39	TT	0,361
LFW_SR_A	-1,28 ± 0,48	-1,28 ± 0,30	TT	0,986
interventrikuläres Septum – Segment anterioseptal -				
IVS_SS	61,91 ± 17,93	62,18 ± 16,99	TT	0,968
IVS_SR_S	1,5 ± 0,24	1,38 ± 0,24	TT	0,231
IVS_SR_E	-1,76 ± 0,44	-1,96 ± 0,45	TT	0,260
IVS_SR_A	-1,28 ± 0,48	-1,22 ± 0,52	TT	0,775

Tabelle 44 Vergleich anhand der PPID-Scorings

	PPID 1	PPID 2	Test	Signifikanz
interventrikuläres Septum – Segment anterioseptal -				
IVS_SS	66,64 ± 16,91	58,01 ± 17,08	TT	0,192
IVS_SR_S	1,49 ± 0,22	1,41 ± 0,26	TT	0,407
IVS_SR_E	-1,85 ± 0,51	-1,83 ± 0,4	TT	0,911
IVS_SR_A	-1,39 ± 0,43	-1,14 ± 0,52	TT	0,172
linksventrikuläre freie Wand – Segment posterior -				
LFW_SS	50,92 ± 9,9	48,66 ± 17,91	TT	0,690
LFW_SR_S	1,39 ± 0,12	1,43 ± 0,28	MWU	0,786
LFW_SR_E	-1,63 ± 0,43	-1,72 ± 0,55	TT	0,654
LFW_SR_A	-1,27 ± 0,42	-1,29 ± 0,41	TT	0,888

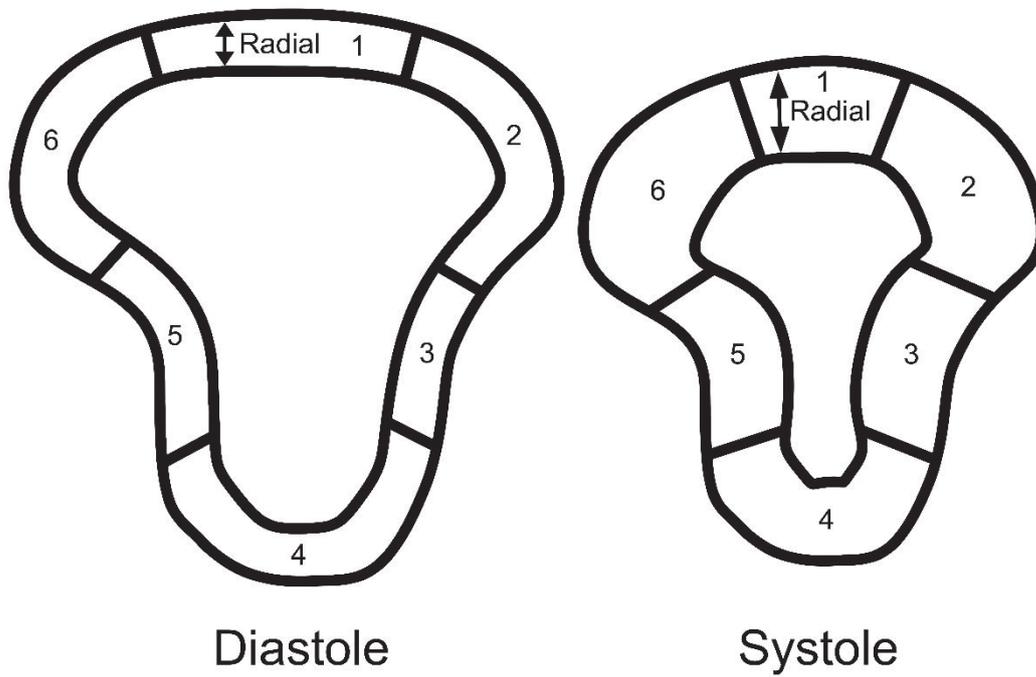
Tabelle 45 Vergleich anhand des Therapiestatus

	+	-	Test	Signifikanz
interventrikuläres Septum – Segment anterioseptal -				
IVS_SS	60,79 ± 14,89	63,23 ± 19,81	TT	0,716
IVS_SR_S	1,44 ± 0,26	1,47 ± 0,23	TT	0,738
IVS_SR_E	-1,84 ± 0,42	-1,83 ± 0,48	TT	0,967
IVS_SR_A	-1,66 ± 0,46	-1,35 ± 0,52	TT	0,345
linksventrikuläre freie Wand – Segment posterior -				
LFW_SS	47,13 ± 13,63	52,28 ± 15,45	TT	0,359
LFW_SR_S	1,37 ± 0,19	1,45 ± 0,25	MWU	0,385
LFW_SR_E	-1,62 ± 0,46	-1,74 ± 0,53	TT	0,545
LFW_SR_A	-1,22 ± 0,27	-1,34 ± 0,52	TT	0,471

Tabelle 46 Vergleich der 1.US mit der 2. US bei in Therapie stehenden Probanden

	$\bar{x}_1 \pm s$	$\bar{x}_2 \pm s$	Test	p-Wert
interventrikuläres Septum – Segment anterioseptal -				
IVS_SS1/SS_NK	60,45 ± 13,59	63,86 ± 10,94	TT	0,491
IVS_SR_S1/S_NK	1,41 ± 0,23	1,57 ± 0,20	TT	0,036
IVS_SR_E1/E_NK	-1,87 ± 0,50	-2,01 ± 0,32	TT	0,422
IVS_SR_A1/A_NK	-1,23 ± 0,47	-1,17 ± 0,18	TT	0,706
linksventrikuläre freie Wand – Segment posterior -				
LFW_SS1/SS_NK	46,02 ± 14,17	53,07 ± 22,36	TT	0,089
	1,67 ± 0,65 Min 1,12 Med 1,33 Max 1,78	1,35 ± 0,01 Min 1,2 Med 1,49 Max 3,47		
LFW_SR_S1/S_NK			TT	0,037
LFW_SR_E1/E_NK	-1,57 ± 0,38	-1,70 ± 0,60	TT	0,395
LFW_SR_A1/A_NK	-1,17 ± 0,19	-1,27 ± 0,47	TT	0,569

9.5.2 Radiale Deformation des Herzens



Legende: 1 = antero-septales Segment; 2 = anteriore Segment; 3 = laterales Segment; 4 = posteriore Segment; 5 = inferiore Segment; 6 = septales Segment

Abbildung 25 schematische Darstellung der Deformation des Myokards in radialer Richtung während der diastolischen Relaxationsphase und der systolischen Kontraktionsphase (RKDKA)

9.6 Auswertung der Herzfrequenzvariabilitätsanalysedaten

Tabelle 47 Vergleich der 1.US mit der 2.US

	EU	NK	Test	Signifikanz
zeitbezogene Parameter				
Mean HR (bpm)	41,83 ± 9,13	40,66 ± 6,26	TT	0,551
Mean NN (ms)	1516,32 ± 321	1530,94 ± 205,02	TT	0,806
SDNN (ms)	115 ± 1,94	138,04 ± 2,53	TT	0,542
RMSSD (ms)	133,9 ± 2,19	146,96 ± 2,89	TT	0,792
frequenzbezogene Parameter				
	EU	NK	Test	Signifikanz
LF (n.u.)	51,58 ± 38,41	203,22 ± 382,26	MWU	0,076
HF (n.u.)	77,59 ± 12,59	68,67 ± 20,48	MWU	0,246
LF/HF (ms ²)	-0,17 ± 0,34	0,10 ± 0,51	TT	0,102

9.6.1 Herzfrequenzvariabilität in Abhängigkeit von Signalelementfaktoren, dem Diagnosezeitpunkt, dem Therapiestatus oder dem PPID-Scoring

Tabelle 48 Vergleich anhand des Alters

	Kat.1	Kat.2	Kat.3	Test	Signifikanz
zeitbezogene Parameter					
Mean HR (bpm)	41,58 ± 9,48	40,09 ± 7,88	40,71 ± 6,71	ANOVA	0,932
Mean RR (ms)	1549,86 ± 361,26	1558,03 ± 310,01	1525,35 ± 224,04	ANOVA	0,972
SDRR (ms)	194,64 ± 159,31	120,8 ± 79,42	148,80 ± 95,83	ANOVA	0,451
RMSSD (ms)	164,06 ± 245,33 Min 40,74 Med 196,97 Max 794,33	125,46 ± 132,55 Min 38,02 Med 112,69 Max 354,81	137,97 ± 155,5 Min 33,11 Med 171 Max 407,38	ANOVA	0,824
frequenzbezogene Parameter					
	Kat.1	Kat.2	Kat.3	Test	Signifikanz
LF (n.u.)	52,88 ± 37,05 Min 20,89 Med 47,40 Max 165,95	46,31 ± 69,51 Min 14,45 Med 42,90 Max 199,53	54,25 ± 34,84 Min 22,38 Med 52,13 Max 128,82	ANOVA	0,891
HF (n.u.)	77,81 ± 10,52	81,97 ± 14,1	74,3 ± 13,69	ANOVA	0,482
LF/HF (ms ²)	0,69 ± 0,59	0,57 ± 0,97	0,74 ± 0,66	ANOVA	0,811

Tabelle 49 Vergleich anhand der Rasse

	Rasse 2	Rasse 3	Test	Signifikanz
zeitbezogenen Parameter				
Mean HR (bpm)	44,44 ± 7,44	38,02 ± 7,13	TT	0,031
Mean RR (ms)	1403,3 ± 226,39	1654,58 ± 295,61	TT	0,023
SDNN (ms)	106,41 ± 91,94 Min 35,48 Med 88,63 Max 316,23	135,68 ± 135,23 Min 38,02 Med 139,41 Max 501,19	TT	0,414
RMSSD (ms)	117,52 ± 121,19 Min 38,02 Med 85,02 Max 407,38	168,42 ± 203,08 Min 33,11 Med 193,82 Max 794,33	TT	0,305
frequenzbezogene Parameter				
	Rasse 2	Rasse 3	Test	Signifikanz
LF (n.u.)	54,15 ± 38,32 Min 14,45 Med 52,13 Max 138,04	49,61 ± 44,76 Min 15,13 Med 42,90 Max 199,53	TT	0,744
HF (n.u.)	76,48 ± 12,97	78,48 ± 12,66	TT	0,689
LF/HF (ms²)	0,72 ± 0,65 Min 0,15 Med 0,64 Max 2,24	0,64 ± 0,69 Min 0,16 Med 0,6 Max 2,51	TT	0,719

Tabelle 50 Vergleich anhand des Diagnosezeitpunktes

	neu	Alt	Test	Signifikanz
zeitbezogene Parameter				
Mean HR (bpm)	41,09 ± 6,60	40,55 ± 9,69	TT	0,865
Mean NN (ms)	1510,37 ± 234,08	1590,22 ± 366,70	TT	0,495
SDNN (ms)	91,66 ± 81,96 Min 35,48 Med 92,92 Max 501,19	184,12 ± 113,6 Min 70,79 Med 178,48 Max 426,58	TT	0,015
RMSSD (ms)	104,69 ± 117,33 Min 33,11 Med 90,64 Max 794,33	227,09 ± 202,06 Min 57,54 Med 248,88 Max 616,59	TT	0,023
frequenzbezogene Parameter				
LF (n.u.)	50,56 ± 44,65 Min 14,45 Med 50,24 Max 165,96	53,10 ± 38,55 Min 20,89 Med 47 Max 199,53	TT	0,856
HF (n.u.)	76,65 ± 14,28	78,95 ± 10,14	TT	0,649
LF/HF (ms²)	0,67 ± 0,75 Min 0,15 Med 0,63 Max 2,51	0,68 ± 0,54 Min 0,22 Med 0,60 Max 2,29	TT	0,973

Tabelle 51 Vergleich anhand des PPID-Scorings

	PPID 1	PPID 2	Test	Signifikanz
zeitbezogene Parameter				
Mean HR (bpm)	40,85 ± 5,03	40,9 ± 7,88	TT	0,989
Mean NN (ms)	1516,77 ± 330,27	1567,16 ± 260,48	TT	0,662
SDNN (ms)	115,56 ± 114,69 Min 35,48 Med 106,49 Max 501,19	127,91 ± 111,25 Min 41,69 Med 128,85 Max 426,58	TT	0,733
RMSSD (ms)	139,7 ± 164,64 Min 38,02 Med 151,11 Max 794,33	147,19 ± 176,87 Min 33,11 Med 175 Max 616,59	TT	0,882
frequenzbezogene Parameter				
LF (n.u.)	39,91 ± 24,04 Min 14,45 Med 44,19 Max 89,13	65,45 ± 57,34 Min 15,14 Med 52,13 Max 99,53	TT	0,054
HF (n.u.)	78,92 ± 11,83	76,36 ± 13,58	TT	0,608
LF/HF (ms²)	0,52 ± 0,4 Min 0,15 Med 0,58 Max 8,51	0,8 ± 0,93 Min 0,16 Med 0,6 Max 2,52	TT	0,081

Tabelle 52 Vergleich der Gruppen von Therapie ja/nein

	+ (14)	- (13)	Test	Signifikanz
zeitbezogene Parameter				
Mean HR (bpm)	40,48 ± 8,95	41,3 ± 6,77	TT	0,791
Mean NN (ms)	1578,40 ± 335,67	1504,66 ± 242,67	TT	0,522
SDNN (ms)	147,84 ± 116,57 Min 38,02 Med 167 Max 436,58	98,85 ± 96,46 Min 35,48 Med 94,10 Max 501,18	TT	0,169
RMSSD (ms)	175,86 ± 179,92 Min 40,74 Med 222,38 Max 616,59	116,01 ± 136,91 Min 33,11 Med 87,19 Max 794,32	TT	0,238
frequenzbezogenen Parameter				
LF (n.u.)	51,49 ± 99,67 Min 15,14 Med 47,49 Max 199,53	51,68 ± 44,08 Min 14,45 Med 47,09 Max 165,96	TT	0,989
HF (n.u.)	77,81 ± 11,31	77,35 ± 14,30	TT	0,925
LF/HF (ms²)	0,67 ± 0,61 Min 0,16 Med 0,606 Max 2,29	0,68 ± 0,75 Min 0,15 Med 0,58 Max 2,51	TT	0,960

9.7 Auswertung der Blutdruckdaten

Tabelle 53 Vergleich der 1.US und 2.US

	EU	NK	Test	Signifikanz
SAP	116,5 ± 19,71	117,24 ± 20,49	TT	0,902
DAP	67,84 ± 15,1	73,12 ± 20,44	TT	0,324
MAP	85,49 ± 16	89 ± 17,67	TT	0,495

Tabelle 54 Vergleich anhand von Referenzwerten

	Min	Max	$\bar{x} \pm s$	Vergleichswert	p-Wert
SAP	83,67	149,67	117,48 ± 18,81	118	0,892
DAP	45,34	107,34	69,52 ± 16,08	70	0,882
MAP	60	122	86,92 ± 15,99	87	0,979

Tabelle 55 Vergleich der 1.US und 2.US bei den in Therapie stehenden Probanden

	$\bar{x}_1 \pm s$	$\bar{x}_2 \pm s$	Test	p-Wert
SAP/SAP_A	108 ± 18,66	105,13 ± 18,29	TT	0,750
DAP/DAP_A	63,09 ± 16,65	66,25 ± 22,4	TT	0,726
MAP/MAP_A	79,57 ± 16,92	81,88 ± 19,67	TT	0,788

9.8 Ergebnisse des Fisher's Exact Test

Tabelle 56 Zusammenhänge zwischen den Signalelementfaktoren

	Alterkat	Geschlecht	Rasse	Status
Alterkat		p = 0,889	p = 0,151	p = 0,522
Geschlecht	p = 0,889		p = 0,698	p = 0,266
Rasse	p = 0,151	p = 0,698		p = 0,616
Status	p = 0,522	p = 0,266	p = 0,616	

9.9 Regressionsberechnung

Tabelle 57 Korrelation zwischen Blutdruck und Gewebedopplerdaten

1. Variable	2. Variable	r ² (Korrelationskoeffizient)	p-Wert
SAP	IVS_PW_E1	0,42	0,035
	IVS_TVI_E1	0,56	0,003
DAP	IVS_PW_S1	0,45	0,024
	IVS_PW_E1	0,48	0,016
	LFW_PW_S1	0,42	0,039
	LFW_PW_A1	0,61	0,001
	IVS_SR_S1	0,50	0,010
MAP	IVS_PW_S1	0,44	0,028
	IVS_PW_E1	0,49	0,013
	IVS_TVI_E1	0,48	0,015
	LFW_PW_A1	0,53	0,006
	LFW_TVI_A1	0,39	0,051
	IVS_SR_S1	0,48	0,015

Tabelle 58 Korrelation zwischen der HRV-Parameter und den Gewebedopplerdaten

1. Variable	2. Variable	r ²	p-Wert
LF (n.u.)	IVS_PW_A1	0,38	0,048
	IVS_TVI_E1	-0,47	0,013
HF (n.u.)	IVS_PW_A1	-0,48	0,012
LF/HF	IVS_PW_A1	0,42	0,028
	IVS_TVI_E1	-0,45	0,020

Tabelle 59 Korrelation zwischen PPID-Score und Gewebedoppler-Daten

1. Variable	2. Variable	r ²	p-Wert
PPID	LFW_PW_A1	-0,38	0,044

9.10 Bland-Altman-Methodenvergleich

Tabelle 60 Vergleich der Myokardgeschwindigkeiten mittels PW- und farbkodierten GD

	MW ± s	Signifikanz
<i>interventrikuläres Septum</i>		
IVS_S1	3,79 ± 2,74	p = < 0,001
IVS_E1	4,43 ± 5,58	p = < 0,001
IVS_A1	4,66 ± 3,33	p = < 0,001
<i>linksventrikuläre freie Wand</i>		
LFW_S1	3,07 ± 2,36	p = < 0,001
LFW_E1	- 0,68 ± 8	p = 0,656
LFW_A1	3,41 ± 3,28	p = < 0,001

Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich ganz herzlich bei allen bedanken, die das Gelingen dieser Arbeit ermöglicht haben.

Ein besonderer Dank gilt meiner Doktormutter Frau Prof. Heidrun Gehlen, die mir die Möglichkeit gab die Arbeit zu diesem interessanten Thema durchzuführen und mich mit großer Geduld unterstützte. Vielen Dank für die gute Betreuung, schnelle Beantwortung meiner Fragen und für die Bereitstellung der benötigten Mittel.

Frau Laura Pieper danke ich für die kompetente statistische Beratung.

Ich bedanke mich bei den Assistenten der Klinik für Pferde der FU Berlin dafür, dass sie nicht müde wurden Patienten auf ihre Tauglichkeit für die Studie zu überprüfen und mir somit die Patientenakquise deutlich erleichterten.

Einen großen Dank auch an die Pferdebesitzer, die es mir erlaubten ihre Pferde in die Studie mit aufzunehmen.

Mein Dank geht an alle Angestellten der Klinik für Pferde der FU Berlin, alle Studenten und Praktikanten die mir die Pferde festgehalten haben.

Ich bedanke mich bei meinen Mitdoktoranden Katja-Sophie Klein, Maike Walther, Nina Jaburg und Sarah Liertz, die mir das Ankommen in Berlin und den Einstieg in das wissenschaftliche Arbeiten erleichterten. Vielen Dank liebe Sarah für die tolle Zusammenarbeit, mit allen Höhen und Tiefen während der teilweise abenteuerlichen Anfahrtswege, der Untersuchungen und nicht zuletzt für die Motivation für das tägliche Arbeiten an der Dissertation und die fachliche Kritik.

Ein ganz besonderer Dank geht an Patte, der immer an mich glaubte, stets wusste mich aus meinen Tiefen rauszuholen und mir bei technischen Problemen half.

Mein allergrößter Dank geht an meine Familie, die mich stets bedingungslos unterstützte und nicht nachließ meine Arbeit auch das zweite oder dritte Mal zu lesen.

Selbstständigkeitserklärung

Hiermit bestätige ich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig angefertigt habe. Ich versichere, dass ich ausschließlich die angegebenen Quellen und Hilfen in Anspruch genommen habe.

Berlin, den 28.10.2020

Judith Fisch



9 783967 290868
mbvberlin | mensch und buch verlag

49,90 Euro | ISBN: 978-3-96729-086-8