

Aus der Klinik für Pferde,  
Allgemeine Chirurgie und Radiologie  
des Fachbereiches Veterinärmedizin  
der Freien Universität Berlin

# **Gewebedopplerparameter bei Pferden mit einer linksseitigen Herzklappeninsuffizienz unter ACE- Hemmer Therapie**

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

vorgelegt von  
Maike Rapp  
Tierärztin  
aus Duisburg

Berlin 2017

Journal-Nr.: 3960

Gedruckt mit der Genehmigung  
des Fachbereichs Veterinärmedizin  
der Freien Universität Berlin

Dekan: Univ.-Prof. Dr. Jürgen Zentek  
Erster Gutachter: Univ.-Prof. Dr. Heidrun Gehlen  
Zweiter Gutachter: Prof. Dr. Karl Heinz Lahrmann  
Dritter Gutachter: Univ.-Prof. Dr. Mahtab Bahramsoltani

Deskriptoren (nach CAB-Thesaurus): horses; heart diseases; aortic valve insufficiency (MeSH); drug effects; angiotensin-converting enzyme inhibitors (MeSH); drug therapy; echocardiography; ultrasonography, doppler (MeSH)

Tag der Promotion: 21.07.2017

## Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung .....	1
2	Literaturübersicht.....	2
2.1	Herzerkrankungen.....	2
2.1.1	Herzklappeninsuffizienzen.....	2
2.2	Renin-Angiotensin-Aldosteron-System (RAAS).....	5
2.2.1	Angiotensin 2 .....	6
2.2.2	Angiotensin 1-7 .....	7
2.2.3	Renin .....	7
2.2.4	Aldosteron.....	7
2.2.5	Angiotensin-Converting Enzym .....	8
2.2.6	Plasma- ACE-Konzentration.....	9
2.2.7	Aktivierung des RAAS.....	10
2.3	ACE-Hemmer.....	10
2.3.1	ACE-Hemmer — klinische Sicht .....	10
2.3.2	Enalapril.....	12
2.3.3	ACE-Hemmer Einsatz in der Humanmedizin.....	13
2.3.4	ACE-Hemmer Einsatz beim Pferd .....	14
2.4	Echokardiographie .....	15
2.4.1	Echokardiographie bei Pferden mit Mitral- und Aortenklappen-insuffizienzen..	15
2.4.2	Gewebedoppler.....	16
2.4.3	Gewebedopplermessungen beim Pferd.....	17
2.4.4	Strain- und Strain-Rate-Messungen .....	19
2.4.5	Strain- und Strain-Rate-Messungen bei Pferden .....	20
3	Material und Methoden.....	22
3.1	Ziel der Studie .....	22
3.2	Patientenauswahl.....	22
3.2.1	Probandengut.....	22
3.2.2	Einteilung der Probanden in Gruppen .....	24
3.3	Untersuchungen.....	25
3.3.1	Klinische Untersuchung.....	25
3.3.2	Blutprobenentnahme .....	25
3.3.3	Echokardiographische Untersuchung.....	26
3.4	Statistische Analyse .....	34
4	Ergebnisse der Untersuchungen .....	36
4.1	Ergebnisse der Anamnese und klinischen Allgemeinuntersuchung .....	36

4.1.1	Veränderung der Befunde zwischen der ersten und zweiten Untersuchung in Gruppe 2 (ohne Therapie).....	36
4.1.2	Auswirkung der dreimonatigen Therapie auf die klinischen Befunde .....	36
4.2	Akzeptanz und Verträglichkeit des Medikaments .....	36
4.3	Ergebnisse der Elektrokardiographie und Echokardiographie .....	36
4.3.1	Elektrokardiographie .....	36
4.3.2	Konventionelle Echokardiographie und Verteilung der Erkrankungen .....	36
4.3.3	Gewebedoppleruntersuchungen .....	43
4.4	Ergebnisse der Blutuntersuchung.....	46
4.4.1	Klinische Chemie .....	46
4.4.2	ACE-Plasmakonzentration .....	46
4.5	Variationskoeffizient .....	52
4.5.1	Zweidimensionale Messungen .....	52
4.5.2	Gewebedopplermessungen.....	52
4.5.3	Speckle Tracking.....	52
4.5.4	ACE-Messungen .....	52
4.6	Korrelation.....	54
4.6.1	Korrelation zwischen einer Aortenklappeninsuffizienz und den Messungen der Echokardiographie .....	54
4.6.2	Korrelation zwischen einer Mitralklappeninsuffizienz und den Messungen der Echokardiographie .....	54
4.6.3	Korrelation zwischen den PW- und Farbgewebedopplermessungen.....	54
4.6.4	Korrelation der Plasma-ACE-Aktivität mit verschiedenen Messungen .....	54
5	Diskussion.....	55
5.1	Diskussion der Probandenauswahl und des Studiendesigns.....	55
5.2	Konventionelle Echokardiographie .....	55
5.2.1	Variationskoeffizient .....	55
5.2.2	Korrelation zwischen Messungen der konventionellen Echokardiographie und Mitral- oder Aortenklappeninsuffizienzen .....	56
5.3	Gewebedoppler Echokardiographie .....	56
5.3.1	PW- und Farbgewebedoppler-Messungen .....	56
5.3.2	Strain und Strain Rate .....	58
5.4	Methode der ACE-Bestimmung.....	59
5.5	Verlauf der Erkrankung in drei Monaten ohne Therapie (Gruppe 2) und Auswirkung der dreimonatigen Applikation von Enalapril .....	60
5.5.1	Klinische Symptome.....	60
5.5.2	Plasma-ACE-Konzentration.....	60
5.5.3	Konventionelle Echokardiographie .....	61
5.5.4	PW- und Farbgewebedopplermessungen .....	62

5.5.5	Strain und Strain Rate .....	62
5.5.6	Orale Bioverfügbarkeit.....	62
5.5.7	Anwendung .....	63
5.6	Schlussfolgerung.....	64
6	Zusammenfassung.....	65
7	Summary.....	67
8	Literaturverzeichnis .....	69
9	Anhang.....	81
10	Danksagung .....	105
11	Selbständigkeitserklärung .....	106

## Abkürzungsverzeichnis

2D	Zweidimensional
$\Delta$	Differenz (Delta)
A	A-Welle, spätdiastolische Myokardbewegung ( <i>atrial contraction</i> )
ACE	Angiotensin-Converting-Enzym
ANOVA	Varianzanalyse ( <i>analysis of variance</i> )
Ao	Aorta
AV	Arabisches Vollblut
AVI	Aortenklappeninsuffizienz ( <i>aortic valve insufficiency</i> )
C	Celsius
cm	Zentimeter
CW	Kontinuierlicher Doppler ( <i>continuous wave doppler</i> )
E	E-Welle, frühdiaastolische Myokardbewegung ( <i>early relaxation</i> )
EKG	Elektrokardiogramm
FAPGG	Furanacryloyl-Phenylalanyl-Glycyl-Glycin
fps	Bildfrequenz ( <i>frames per second</i> )
FS	Verkürzungsfraction ( <i>fractional shortening</i> )
HHL	Hippuryl-Histidyl-Leucin
IKR	Interkostalraum
IVC	Isovolämische Kontraktion ( <i>isovolumetric contraction</i> )
IVCT	Dauer der isovolämischen Kontraktion ( <i>isovolumetric contraction time</i> )
IVR	Isovolämische Relaxation ( <i>isovolumetric relaxation</i> )
IVRT	Dauer der isovolämischen Relaxation ( <i>isovolumetric relaxation time</i> )
IVS	Interventrikularseptum
IVSppm	Dicke des Interventrikularseptums an den Papillarmuskeln
IVSumV	Dicke des Interventrikularseptums neben der Mitralklappe
K	Kalium
LA	Linker Vorhof
LADmax	Maximaler Innendurchmesser des linken Vorhofs
LADmV	Innendurchmesser des linken Vorhofs, gemessen zwischen den Mitralklappensegeln
LFW	Linke freie Wand
LKDLA	Linke kaudale lange Achse (2-Kammerblick)
LKDLA-Ao	Linke kaudale lange Achse mit Aorta
LKDLA-LAmax	Dimension des linken Atriums, gemessen parallel zur Mitralklappe an der weitesten Stelle in der linken kaudalen langen Achse

LKDLA-LAmv	Dimension des linken Atriums, gemessen zwischen den Ansätzen der beiden Mitralklappensegel in der linken kaudalen langen Achse
LKDLA-LV	Dimension des linken Ventrikels, gemessen parallel zur Mitralklappe in der linken kaudalen langen Achse
LV	Linker Ventrikel
LVDppm	Innendurchmesser des linken Ventrikels, gemessen zwischen den Papillarmuskeln
LVIDd	Innendurchmesser des linken Ventrikels diastolisch
LVIDs	Innendurchmesser des linken Ventrikels systolisch
LVuMV	Innendurchmesser des linken Ventrikels, gemessen an der maximalen Ausbreitung neben der Mitralklappe
MHz	Megahertz
min	Minute
ml	Milliliter
mm	Millimeter
MM	M-Mode
MVI	Mitralklappeninsuffizienz ( <i>mitral valve insufficiency</i> )
n	Stichprobenumfang
Na	Natrium
nm	Nanometer
p	Signifikanzniveau
p.os	Per os
PEPT	Peptidvermittelte Transportmechanismen
PW	Gepulster Doppler ( <i>pulsed wave doppler</i> )
PW-IVS_IVCT	Dauer der isovolumetrische Kontraktion des Interventrikularseptums, gemessen im PW-Doppler
PW-IVS_IVRT	Dauer der isovolumetrischen Relaxation des Interventrikularseptums, gemessen im PW-Doppler
PW-IVS_ST	Dauer der systolischen Myokardbewegung des Interventrikularseptums, gemessen im PW-Doppler
PW-IVS_Vmax A	Spätdiastolische Maximalgeschwindigkeit des Interventrikularseptums, gemessen im PW-Doppler
PW-IVS_Vmax E	Frühdiaastolische Maximalgeschwindigkeit des Interventrikularseptums, gemessen im PW-Doppler
PW-IVS_Vmax IVC	Isovolumetrische Kontraktionsgeschwindigkeit des Interventrikularseptums, gemessen im PW-Doppler
PW-IVS_Vmax IVR	Isovolumetrische Relaxationsgeschwindigkeit des Interventrikularseptums, gemessen im PW-Doppler
PW-IVS_Vmax S	Systolische Maximalgeschwindigkeit des Interventrikularseptums, gemessen im PW-Doppler

PW-LFW_IVCT	Dauer der isovolumetrischen Kontraktion der linken freien Wand, gemessen im PW-Doppler
PW-LFW_IVRT	Dauer der isovolumetrischen Relaxation der linken freien Wand, gemessen im PW-Doppler
PW-LFW_ST	Dauer der systolischen Bewegung der linken freien Wand, gemessen im PW-Doppler
PW-LFW_Vmax E	Frühdiaastolische Maximalgeschwindigkeit der linken freien Wand, gemessen im PW-Doppler
PW-LFW_Vmax IVC	Isovolumetrische Kontraktionsgeschwindigkeit der linken freien Wand, gemessen im PW-Doppler
PW-LFW_Vmax IVR	Isovolumetrische Relaxation der linken freien Wand, gemessen im PW-Doppler
PW-LFW_Vmax S	Systolische Maximalgeschwindigkeit der linken freien Wand, gemessen im PW-Doppler
PW-LFW-Vmax A	Spätdiaastolische Maximalgeschwindigkeit der linken freien Wand, gemessen im PW-Doppler
QH	Amerikanisches Quarter Horse
r	Korrelationskoeffizient
RAAS	Renin-Angiotensin-Aldosteron-System
r <sub>fc</sub>	Relative Zentrifugalbeschleunigung ( <i>relative centrifugal force</i> )
RFW	Rechte freie Wand
RKDKA	Rechte kaudale kurze Achse
RKDLA	Rechte kaudale lange Achse (4-Kammerblick)
RKDLA-Ao	Rechte kaudale lange Achse mit Aorta
RKDLA-Ao-AV	Innendurchmesser der Aorta, gemessen zwischen den Ansätzen der Klappensegel in der rechten kaudalen langen Achse mit Aorta
RKDLA-AO-AV	Innendurchmesser des <i>Sinus valsavae aortae</i> , gemessen parallel zur Aortenöffnung in der rechten kaudalen langen Achse mit Aorta
RKDLA-LAmax	Dimension des linken Atriums, gemessen parallel zur Mitralklappe an der weitesten Stelle in der rechten kaudalen langen Achse
RKDLA-LAmv	Dimension des linken Atriums, gemessen zwischen den Ansätzen der beiden Klappensegel der Mitralklappe in der rechten kaudalen langen Achse
RKDLA-LVppm	Dimension des linken Ventrikels, gemessen parallel zur Mitralklappe zwischen den Papillarmuskeln in der rechten kaudalen langen Achse
RKDLA-LVumv	Dimension des linken Ventrikels, gemessen parallel zur Mitralklappe an der weitesten Stelle in der rechten kaudalen langen Achse
RKRLA	Rechte kraniale lange Achse
ROI	<i>Region of Interest</i>
RotR Peak A AntSept	Spätdiaastolische Rotationsrate im Interventrikularseptum
RotR Peak A Sept	Spätdiaastolische Rotationsrate in der linken freien Wand
RotR Peak E AntSept	Frühdiaastolische Rotationsrate im Interventrikularseptum

RotR Peak E Sept	Frühdiastolische Rotationsrate
RotR Peak S AntSept	Systolische Rotationsrate im Interventrikularseptum
RotR Peak S Sept	Systolische Rotationsrate in der linken freien Wand
s	Sekunde
S	S-Welle, Systolische Myokardbewegung ( <i>systolic contraction</i> )
SR Peak G AntSept	Globale Strain im Interventrikularseptum (%)
SR Peak G Sept	Globale Strain in der linken freien Wand (%)
SrC Peak A AntSept	Zirkumferenzielle spätdiastolische Strain Rate im Interventrikularseptum (1/s)
SrC Peak A Sept	Zirkumferenzielle spätdiastolische Strain Rate in der linken freien Wand (1/s)
SrC Peak E AntSept	Zirkumferenzielle frühdiastolische Strain Rate im Interventrikularseptum (1/s)
SrC Peak E Sept	Zirkumferenzielle frühdiastolische Strain Rate in der linken freien Wand (1/s)
SrC Peak S AntSept	Zirkumferenzielle systolische Strain Rate im Interventrikularseptum (1/s)
SrC Peak S Sept	Zirkumferenzielle systolische Strain Rate in der linken freien Wand (1/s)
SrR Peak A AntSept	Radiale spätdiastolische Strain Rate im Interventrikularseptum (1/s)
SrR Peak A Sept	Radiale spätdiastolische Strain Rate in der linken freien Wand (1/s)
SrR Peak E AntSept	Radiale frühdiastolische Strain Rate im Interventrikularseptum (1/s)
SrR Peak E Sept	Radiale frühdiastolische Strain Rate in der linken freien Wand (1/s)
SrR Peak S AntSept	Radiale systolische Strain Rate im Interventrikularseptum (1/s)
SrR Peak S Sept	Radiale systolische Strain Rate in der linken freien Wand (1/s)
TDI	Gewebedoppler ( <i>tissue doppler imaging</i> )
TDI-IVS_IVCT	Dauer der isovolumetrischen Kontraktion des Interventrikularseptums, gemessen im Farbdoppler
TDI-IVS_IVRT	Dauer der isovolumetrischen Relaxation des Interventrikularseptums, gemessen im Farbdoppler
TDI-IVS_ST	Dauer der systolischen Bewegung des Interventrikularseptums, gemessen im Farbdoppler
TDI-IVS_VmaxA	Spätdiastolische Maximalgeschwindigkeit des Interventrikularseptums, gemessen im Farbdoppler
TDI-IVS_VmaxE	Frühdiastolische Maximalgeschwindigkeit des Interventrikularseptums, gemessen im Farbdoppler
TDI-IVS_VmaxIVC	Isovolumetrische Kontraktionsgeschwindigkeit des Interventrikularseptums, gemessen im Farbdoppler
TDI-IVS_VmaxIVR	Isovolumetrische Relaxationsgeschwindigkeit des Interventrikularseptums, gemessen im Farbdoppler
TDI-IVS_VmaxS	Systolische Maximalgeschwindigkeit des Interventrikularseptums, gemessen im Farbdoppler

TDI-LFW_IVCT	Dauer der isovolumetrischen Kontraktion der linken freien Wand, gemessen im Farbdoppler
TDI-LFW_ST	Dauer der systolischen Bewegung der linken freien Wand, gemessen im Farbdoppler
TDI-LFW_VmaxA	Spätdiastolische Maximalgeschwindigkeit der linken freien Wand, gemessen im Farbdoppler
TDI-LFW_VmaxE	Systolische Maximalgeschwindigkeit der linken freien Wand, gemessen im Farbdoppler
TDI-LFW_VmaxIVC	Maximalgeschwindigkeit der isovolumetrischen Kontraktion der linken freien Wand, gemessen im Farbdoppler
TDI-LFW_VmaxS	Systolische Maximalgeschwindigkeit der linken freien Wand, gemessen im Farbdoppler
TVI	Trikuspidalklappeninsuffizienz
U	Einheit ( <i>unit</i> )
V	Variationskoeffizient
VB	Vollblut
Vmax	Maximalgeschwindigkeit
WB	Warmblut

## Abbildungsverzeichnis

<i>Abbildung 1: Schematische Darstellung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems, modifiziert nach Welches et al. (Welches et al. 1993).....</i>	<i>6</i>
<i>Abbildung 2: Aufbau der Studie in Gruppe 1.....</i>	<i>24</i>
<i>Abbildung 3: Aufbau der Studie in Gruppe 2.....</i>	<i>24</i>
<i>Abbildung 4: PW-Gewebedoppler im Interventrikularseptum.....</i>	<i>29</i>
<i>Abbildung 5: PW-Gewebedoppler in der linken freien Wand.....</i>	<i>29</i>
<i>Abbildung 6: Darstellung der Myokardgeschwindigkeiten des Interventrikularseptums mit Markierung der systolischen (S), frühdiaistolischen (E) und spätdiaistolischen (A) Maximalgeschwindigkeiten. Gemessen wurden die Geschwindigkeiten mittels PW-Gewebedoppler.....</i>	<i>32</i>
<i>Abbildung 7: Farbgewebedopplermessungen im Interventrikularseptum. In der linken Bildhälfte ist das zweidimensionale Ultraschallbild des linken Ventrikels in der rechten kaudalen kurzen Achse dargestellt, mit Farbkodierung des Myokards und Lage der ROI (Region of interests) mittig im Interventrikularseptum. In der rechten Bildhälfte sind die Bewegungen des Myokards im zeitlichen Verlauf abgebildet.....</i>	<i>33</i>
<i>Abbildung 8: Beispiel für die radiale Strain Rate Messung (SrR). Links oben ist das zweidimensionale Ultraschallbild mit Aufteilung in die sechs Segmente zu erkennen. Rechts oben sind die segmentalen Geschwindigkeiten der Myokardbewegung, mit Markierung der Maximalgeschwindigkeiten dargestellt. Die Tabelle unten rechts enthält die segmentalen Durchschnittsgeschwindigkeiten: systolische (Peak S), frühdiaistolische (Peak E) und spätdiaistolische Geschwindigkeiten (Peak A).....</i>	<i>34</i>
<i>Abbildung 9: Dimensionsmessung des linken Atriums der Patienten in Gruppe 2, gemessen zwischen den Ansätzen der Mitralklappe (LAMv) in der linken kaudalen langen Achse (LKDLA) zu den Untersuchungszeitpunkten vor (prä 1), unmittelbar vor (prä 2) und nach Therapie (post), jeweils mit 3 Monaten Abstand.....</i>	<i>39</i>
<i>Abbildung 10: Dimensionsmessungen des linken Atriums, gemessen aus der linken kaudalen langen Achse (LKDLA) zu den Untersuchungszeitpunkten unmittelbar vor Beginn der Therapie (prä) und nach dreimonatiger Medikation (post) bei Pferden mit einer Aortenklappeninsuffizienz.....</i>	<i>40</i>
<i>Abbildung 11: Innendurchmesser der Aorta (Ao), gemessen in der rechten kaudalen Achse (RKDLA) vor (prä) und nach (post) dreimonatiger Therapie bei Pferden mit einer Aortenklappeninsuffizienz in Kombination mit einer Dilatation.....</i>	<i>41</i>
<i>Abbildung 12: Innendurchmesser des linken Atriums (LAm<sub>max</sub> und LAm<sub>v</sub>), gemessen aus der linken kaudalen langen Achse (LKDLA) bei Pferden mit einer Aortenklappeninsuffizienz und einer Dilatation, unmittelbar vor und nach der dreimonatigen Therapie mit dem ACE-Hemmer Enalapril.....</i>	<i>41</i>
<i>Abbildung 13: Zweidimensionale Messungen des linken Vorhofes bei Pferden mit einer Mitralklappeninsuffizienz vor Beginn (prä) und im Anschluss (post) an eine dreimonatige Therapie mit dem ACE-Hemmer Enalapril. (RKDLA = rechte kaudale lange Achse, LAm<sub>v</sub> =</i>	

<i>linker Vorhof gemessen zwischen der Mitralklappe, Lamax = linker Vorhof gemessen an der weitesten Stelle).</i> .....	42
<i>Abbildung 14: Messung der linken freien Wand (LFW) in der rechten kaudalen langen Achse (RKDLA) vor (prä) und nach dreimonatiger Therapie (post) bei Pferden mit einer Mitralklappeninsuffizienz.</i> .....	43
<i>Abbildung 15: Frühdiastolische Maximalgeschwindigkeit (V_maxA) im Interventrikularseptum (IVS), gemessen im Farbgewebedoppler (TDI) vor (prä) und nach dreimonatiger Therapie (post).</i> .....	44
<i>Abbildung 16: Dauer der isovolumetrischen Kontraktion (IVCT) der Patienten in Gruppe 2 im Interventrikularseptum (IVS), gemessen im PW-Doppler zu den Untersuchungszeitpunkten vor (prä 1), direkt vor (prä 2) und nach Therapie (post), jeweils mit drei Monaten Abstand zwischen den Messungen.</i> .....	45
<i>Abbildung 17: Konzentration der Plasmakonzentration des Angiotensin-Converting-Enzyms (ACE) direkt vor (prä) und nach (post) dreimonatiger Therapie in Gruppe 1.</i> .....	48
<i>Abbildung 18: Plasma-Konzentration des Angiotensin-Converting-Enzyms (ACE) der Patienten in Gruppe 2 zu den drei Untersuchungszeitpunkten vor der Therapie (prä 1), direkt vor (prä 2) und direkt im Anschluss an die Therapie (post).</i> .....	49
<i>Abbildung 19: Plasmakonzentration des Angiotensin-Converting-Enzyms (ACE) vor (prä) und nach (post) dreimonatiger Therapie mit Enalapril bei Pferden mit einer Aortenklappeninsuffizienz in Kombination mit einer Dilatation.</i> .....	50
<i>Abbildung 20: Plasmakonzentration des Angiotensin-Converting-Enzyms vor (prä) und nach (post) dreimonatiger Therapie mit Enalapril bei Pferden mit einer Mitralklappeninsuffizienz.</i>	51

## **Tabellenverzeichnis**

<i>Tabelle 1: Rasse, Geschlecht, Alter, Gewicht, Größe und Nutzung der Probanden.....</i>	<i>23</i>
<i>Tabelle 2: Beurteilung der Herzgeräusche, modifiziert nach Gehlen (Gehlen et al. 2010). ...</i>	<i>25</i>
<i>Tabelle 3: Beschreibung der Messung der Dimensionen, Wanddicken und Verkürzungsfraction in der rechten kaudalen langen Achse (RKDLA), der rechten kaudalen langen Achse mit Aorta (RKDLA-Ao), der linken kaudalen langen Achse (LKDLA) und der rechten kaudalen kurzen Achse (RKDKA), modifiziert nach Stadler &amp; Robine (1996).....</i>	<i>30</i>
<i>Tabelle 4: Referenzwerte für die 2D-Messungen der Echokardiographie, modifiziert nach Stadler &amp; Robine (1996). ....</i>	<i>31</i>
<i>Tabelle 5: Mittelwerte und Standardabweichung der Echokardiographie in Gruppe 1 und 2 unmittelbar vor Beginn der Therapie. Die zweidimensionalen Messungen des linken Ventrikels (LV), linken Atriums (LA) und der Aorta erfolgten von der linken (LKDLA) und rechten kaudalen langen Achse (RKDLA) sowie der rechten kaudalen langen Achse mit Aorta (RKDLA-Ao). ....</i>	<i>37</i>
<i>Tabelle 6: Ergebnisse der Echokardiographie vor Beginn der Therapie. Die Einteilung der Aorten- (AVI) und Mitralklappeninsuffizienz (MVI) erfolgte in geringgradig (ggr.), mittelgradig (mgr.) und hochgradig (hgr.). Bestehende Dilatationen des linken Ventrikels (LV), linken Atriums (LA) oder der Aorta wurden in der rechten kaudalen langen Achse (RKDLA) und linken kaudalen Achse (LKDLA) gemessen und sind in der Tabelle angegeben.....</i>	<i>38</i>
<i>Tabelle 7: ACE-Plasmakonzentration [U/l] der Patienten in Gruppe 1. ....</i>	<i>47</i>
<i>Tabelle 8: ACE-Plasmakonzentration [U/l] der Patienten in Gruppe 2. ....</i>	<i>47</i>
<i>Tabelle 9: Variationskoeffizienten der einzelnen Messparameter. ....</i>	<i>53</i>
<i>Tabelle 10: Zweidimensionale Messungen [cm] der Echokardiographie in der Gruppe 1 vor Beginn der Therapie. ....</i>	<i>85</i>
<i>Tabelle 11: Zweidimensionale Messungen [cm] der Echokardiographie in der Gruppe 1 nach dreimonatiger Therapie mit dem ACE-Hemmer Enalapril. ....</i>	<i>86</i>
<i>Tabelle 12: Zweidimensionale Messungen [cm] der Echokardiographie in der Gruppe 2 zum ersten Untersuchungszeitpunkt (vor Beginn der Therapie). ....</i>	<i>87</i>
<i>Tabelle 13: Zweidimensionale Messungen [cm] der Echokardiographie in Gruppe 2 zum zweiten Untersuchungszeitpunkt (direkt vor Beginn der Therapie). ....</i>	<i>88</i>
<i>Tabelle 14: Zweidimensionale Messungen [cm] der Echokardiographie in Gruppe 2 nach dreimonatiger Therapie mit dem ACE-Hemmer Enalapril. ....</i>	<i>89</i>
<i>Tabelle 15: PW-Gewebedopplermessungen [cm/s] in Gruppe 1 vor Beginn der Therapie. ...</i>	<i>90</i>
<i>Tabelle 16: PW-Gewebedopplermessungen [cm/s] in Gruppe 1 nach dreimonatiger Therapie mit dem ACE-Hemmer Enalapril. ....</i>	<i>91</i>
<i>Tabelle 17: PW-Gewebedopplermessungen [cm/s] in Gruppe 2 zum ersten Untersuchungszeitpunkt (vor Beginn der Therapie). ....</i>	<i>92</i>
<i>Tabelle 18: PW-Gewebedopplermessungen [cm/s] in Gruppe 2 zum zweiten Untersuchungszeitpunkt (direkt vor Beginn der Therapie). ....</i>	<i>93</i>

<i>Tabelle 19: PW-Gewebedopplermessungen [cm/s] in Gruppe 2 zum dritten Untersuchungszeitpunkt (nach dreimonatiger Therapie).....</i>	<i>94</i>
<i>Tabelle 20: Farbgewebedopplermessungen [cm/s] in Gruppe 1 vor Beginn der Therapie. ...</i>	<i>95</i>
<i>Tabelle 21: Farbgewebedopplermessungen [cm/s] in Gruppe 1 nach dreimonatiger Therapie. ....</i>	<i>96</i>
<i>Tabelle 22: Farbgewebedopplermessungen [cm/s] in Gruppe 2 zum ersten Untersuchungszeitpunkt (vor Beginn der Therapie).....</i>	<i>97</i>
<i>Tabelle 23: Farbgewebedopplermessungen [cm/s] in Gruppe 2 zum zweiten Untersuchungszeitpunkt (direkt vor Beginn der Therapie). ....</i>	<i>98</i>
<i>Tabelle 24: Farbgewebedopplermessungen [cm/s] in Gruppe 2 zum dritten Untersuchungszeitpunkt (nach dreimonatiger Therapie).....</i>	<i>99</i>
<i>Tabelle 25: Strain und Strain Rate Messungen in der Gruppe 1 zum Untersuchungszeitpunkt vor Beginn der Therapie .....</i>	<i>100</i>
<i>Tabelle 26: Strain und Strain Rate Messungen in der Gruppe 1 nach dreimonatiger Therapie .....</i>	<i>101</i>
<i>Tabelle 27: Strain und Strain Messungen in der Gruppe 2 zum ersten Untersuchungszeitpunkt (vor der Therapie).....</i>	<i>102</i>
<i>Tabelle 28: Strain und Strain Rate Messungen in der Gruppe 2 bei zweiten Untersuchungszeitpunkt (direkt vor Beginn der Therapie) .....</i>	<i>103</i>
<i>Tabelle 29: Strain und Strain Rate Messungen in der Gruppe 2 zum dritten Untersuchungszeitpunkt (nach dreimonatiger Enalapriltherapie) .....</i>	<i>104</i>

## 1 Einleitung

Herzerkrankungen stellen eine mögliche Ursache für Leistungsinsuffizienzen bei Pferden dar. Die häufigste kardiale Genese sind Herzklappeninsuffizienzen. Oft fallen Herzerkrankungen als Zufallsbefunde im Rahmen von Routineuntersuchungen durch ein Herzgeräusch oder eine Arrhythmie auf. Pferde können Herzerkrankungen oft lange ohne erkennbare klinische Symptome kompensieren. Die Symptome können plötzlich ohne vorherige Anzeichen auftreten.

Eine sichere Diagnose und Prognose der Herzerkrankung, kann nur mittels moderner Ultraschalltechnik gestellt werden. Dabei hat sich – sowohl in der Humanmedizin, als auch Tiermedizin – neben der konventionellen Echokardiographie die Gewebedopplertechnik etabliert. Hierzu zählen die PW-Gewebedoppler-, Farbgewebedoppler- und Speckle Tracking Technik. Während die konventionelle Echokardiographie dramatische Dysfunktionen des linken Ventrikels aufzeigen kann, bleiben subklinische Anomalitäten des Myokards oft unerkannt. Ein entscheidender Faktor bezüglich der Prognose bei Klappeninsuffizienzen ist die Beurteilung der diastolischen linksventrikulären Funktionen. Diese können mit Hilfe des Gewebedopplers beurteilt werden. Trotz moderner Technik ist der Verlauf einer Herzerkrankung individuell und bedarf zur genauen Einschätzung oft Verlaufsuntersuchungen.

Die Aktivierung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems spielt eine entscheidende Rolle im Verlauf einer Herzerkrankung. ACE-Hemmer bieten einen möglichen therapeutischen Ansatzpunkt dieser Aktivierung entgegenzuwirken. In der Humanmedizin ist ihr Einsatz weit verbreitet und mit diversen, groß angelegten Studien untersucht. Beim Pferd wird ihr Einsatz ebenfalls empfohlen. Allerdings gibt es nur wenige Studien über die Anwendung bei herzkranken Pferden. Enalapril zählt zu den empfohlenen ACE-Hemmern, obwohl von einer schlechten oralen Bioverfügbarkeit bei gesunden Pferden berichtet wird.

Ziel dieser Arbeit war es, die Wirksamkeit des ACE-Hemmers Enalapril (Enalatab®) bei oraler Applikation in einer Dosierung von 0,5 mg/kg Körpergewicht über einen Behandlungszeitraum von drei Monaten zu untersuchen. Neben der klinischen Untersuchung und konventionellen Echokardiographie, wurde die Gewebedopplerechokardiographie einbezogen. Diese beinhaltete die verschiedenen Verfahren (PW-, Farbgewebedoppler und Speckle Tracking). Zudem wurde die Plasmaaktivität des Angiotensin-Converting-Enzyms (ACE) überprüft.

## 2 Literaturübersicht

### 2.1 Herzerkrankungen

Herzerkrankungen können in „kongenital“ und „erworben“ differenziert werden. Die häufigsten kongenitalen Herzerkrankungen sind Ventrikel-Septum-Defekte und Atresien der Trikuspidalklappen (Hall et al. 2010). Daneben gibt es weitere Erkrankungen, wie Aortenklappenstenose, persistierendes *Foramen ovale*, persistierender *Ductus arteriosus*, Dysplasie der Mitralklappen, Atrium-Septum-Defekt und Fallotsche Tetralogie (Buergelt 2003; Reef et al. 2014). Häufig sind kongenitale Defekte, wie die Fallotsche Tetralogie komplexe Erkrankungen, die mit mehreren pathologischen Veränderungen vorkommen (Schmitz et al. 2008; Reef et al. 2014).

Erworbene Erkrankungen können degenerativer, entzündlicher oder neoplastischer Genese sein und das Perikard, das Myokard, das Endokard, die Herzklappen oder die Gefäße betreffen (Buergelt 2003). Die häufigsten erworbenen Herzerkrankungen sind Herzklappeninsuffizienzen (Vitale et al. 2012). Diese werden im nächsten Abschnitt näher beschrieben.

Im Rahmen von Routine- oder Verkaufsuntersuchungen sind Herzerkrankungen durch Herzgeräusche oder Arrhythmien bei einer Auskultation festzustellen (Gehlen 2010). Zwischen der Lautstärke eines Herzgeräusches und dem Schweregrad der Erkrankung besteht kein signifikanter Zusammenhang (Brown 1985; Stadler et al. 1992; Blissitt & Bonagura 1995; Reef 1995). Jedoch ist bei lauten Herzgeräuschen von einer hohen Intensität des Rückstroms auszugehen und bei sehr milden Rückflüssen sind selten Herzgeräusche hörbar (Stadler et al. 1995b; Buhl et al. 2005). Die Abklärung von Herzerkrankungen umfasst neben der klinischen Untersuchung in Ruhe und unter Belastung, ein Elektrokardiogramm (EKG) und die Echokardiographie (Hopster-Iversen et al. 2014; Reef et al. 2014). Zusätzlich ist die Bestimmung von Troponin und anderen herzspezifischen Biomarkern im Blut bei myokardialen Erkrankungen diagnostisch hilfreich (Trachsel et al. 2012; Leroux et al. 2014; Van Der Vekens et al. 2015). Eine invasive Methode zur Messung der Herzfunktion und des Kammerdruckes stellt die Herzkatheteruntersuchung dar (Stadler et al. 1995a; Durando 2003). Beim Fohlen ist zudem die röntgenologische Darstellung einer Kardiomegalie möglich (Kutasi et al. 2007).

#### 2.1.1 Herzklappeninsuffizienzen

Herzklappeninsuffizienzen können neben angeborenen Missbildungen durch degenerative Veränderungen, bakterielle Endokarditiden und Abrisse der *Chordae tendinae* verursacht werden (Bonagura 1990). Sie stellen den häufigsten Grund für eine Leistungsinsuffizienz kardialer Genese dar (Vitale et al. 2012). Die Beeinträchtigung der Leistungsfähigkeit des Pferdes ist abhängig von der betroffenen Herzklappe, der Anomalitätsform der Klappe, der Größe des Regurgitationsvolumens, dem Grad der Dilatation des Ventrikels oder Vorhofes und der Schwere der daraus resultierenden Volumenüberladung (Reef 1995). Durch die hohe Kompensationsfähigkeit der Pferde ist bei geringgradigen Herzerkrankungen in den meisten Fällen eine weitere Nutzung der Tiere möglich (Patteson & Cripps 1993; Kriz et al. 2000; Young & Wood 2000; Verdegaal et al. 2002). Einzelne Pferde werden sogar mit hochgradigen Dimensionsveränderungen noch einige Zeit erfolgreich sportlich genutzt

(Patteson 1994; Stadler et al. 1995b; Verdegaal et al. 2002). Jedoch steigt das Risiko eines kardiovaskulären Todes bei Linksherzerkrankungen im Vergleich zu herzgesunden Pferden (Stevens et al. 2009). Das Alter, die Nutzung und die Leistungsfähigkeit der Tiere und der Schweregrad der Erkrankung lassen keinen Rückschluss auf die individuelle Entwicklung der Erkrankung zu. Daher ist eine Beurteilung des Krankheitsverlaufs nur durch regelmäßige Nachkontrollen der Patienten möglich (Gehlen et al. 2003a; Reef et al. 2014).

Herzklappenklappenerkrankungen können zur Zellschädigung im Myokard führen. Der Prozess der molekularen, zellulären und interstitiellen Veränderung des Herzens wird als „*Remodelling*“ bezeichnet und manifestiert sich klinisch in Veränderungen der Größe, Funktion und Form des linken Ventrikels (Mi et al. 2013). Kongestives oder chronisches Herzversagen kann die Folge sein, wenn die kompensatorischen neurohumoralen und hämodynamischen Mechanismen erschöpft sind (Packer 1992b). Herzversagen ist gekennzeichnet durch die Unfähigkeit des Ventrikels, genügend Blut zu den Organen zu transportieren. Ödeme können aufgrund ungenügender Durchblutung der Niere und der dadurch resultierenden unzureichenden Natriumretention entstehen (Packer 1992b).

### **2.1.1.1 Aortenklappeninsuffizienz**

Die Aortenklappeninsuffizienz (AVI) zeichnet sich durch Rückfluss von Blut aus der Aortenwurzel in den linken Ventrikel aus (Reef & Spencer 1987). Auskultatorisch lässt sich ein pan-, holo- oder frühdiastolisches Herznebengeräusch mit *Punctum maximum* auf der linken Thoraxseite feststellen (Gehlen 2010; Marr 2010; Reef et al. 2014).

In ca. 30-40 % der Fälle tritt die Aortenklappeninsuffizienz in Kombination mit einer Mitralklappeninsuffizienz (MVI) auf (Stadler et al. 1995b; Verdegaal et al. 2002). Pferde mit Erkrankungen an beiden Herzklappen zeigen häufiger eine Leistungsinsuffizienz, entwickeln Arrhythmien und kongestives Herzversagen, während Aortenklappeninsuffizienzen allein oft keine Leistungseinbußen zur Folge haben (Patteson 1994; Reef 1995; Gehlen et al. 2003a).

Die Ursache für chronische Aortenklappeninsuffizienzen können kongenitale Veränderungen, entzündliche Aortenklappenerkrankungen, infektiöse Endokarditiden, Überdehnung des Herzklappenringes bei Bindegewbserkrankungen und Aneurysmata (*Aneurisma dissecans*) sein (Stadler et al. 1995b). Akute Aortenklappeninsuffizienzen können durch infektiöse Endokarditiden hervorgerufen werden. Diese erstrecken sich häufig auf die Herzklappen des linken Herzens (Burgelt et al. 1985; Maxson & Reef 1997). Zwischen einer Aortenklappeninsuffizienz und dem Geschlecht, der Rasse oder dem Trainingszustand der Pferde gibt es keinen erkennbaren Zusammenhang (Stadler et al. 1995b; Buhl et al. 2005).

Das bei einer Insuffizienz rückströmende Blut muss zusätzlich zum effektiven Schlagvolumen in den Körperkreislauf gepumpt werden (Stadler et al. 1995b). Zu Beginn der Erkrankung kommt es trotz Volumenüberlastung zu einer Steigerung der Kontraktion des Herzmuskels. Dies ist ultrasonographisch in einer erhöhten Verkürzungsfraction (FS) zu erkennen. Erst bei mangelnder Kompensationsfähigkeit und Dilatation des linken Ventrikels kommt es zu einer Hypokinetik (Stadler et al. 1995b). Aufgrund der fortschreitenden Volumenüberlastung des linken Ventrikels kann es ebenfalls zur Volumenüberlastung und

Dilatation der Aorta kommen. Die Folge der Dilatation kann die Schlussunfähigkeit primär gesunder Herzklappen sein (Stadler et al. 1995b).

### **2.1.1.2 Mitralklappeninsuffizienz**

Mitralklappeninsuffizienzen sind durch einen Rückfluss von Blut aus dem linken Ventrikel in den linken Vorhof während der Systole gekennzeichnet. Sie äußern sich auskultatorisch durch ein pansystolisches Herznebengeräusch mit *Punctum maximum* im fünften Interkostalraum (IKR) auf der linken Thoraxseite (Gehlen 2010; Imhasly et al. 2010; Reef et al. 2014). Schwere Mitralklappeninsuffizienzen sind selten zu finden, während geringgradige häufig auftreten (Reef 1995; Imhasly et al. 2010). Die geringgradigen Rückflüsse sind in der Regel Zufallsbefunde und bleiben im weiteren Verlauf asymptomatisch (Imhasly et al. 2010). Insgesamt führen ca. 10 % der Mitralklappeninsuffizienzen zu Leistungsminderungen (Kriz et al. 2000; Verdegaal et al. 2002).

Die Schlussunfähigkeit kann beim Pferd durch Klappendysplasie, degenerative oder entzündliche Verdickung der Herzklappen, Prolaps der Mitralklappe, sowie verdickte oder rupturierte Chordae tendinae verursacht werden. Desweiteren kann die Mitralklappeninsuffizienz sekundär in Folge einer Vergrößerung des Annulus mitralis oder Dilatation des linken Ventrikels entstehen (Reef et al. 2014). Wie auch bei Aortenklappeninsuffizienzen scheint weder das Geschlecht, das Körpergewicht noch der Trainingszustand des Pferdes einen Einfluss auf die Entstehung einer Mitralklappeninsuffizienz zu haben (Buhl et al. 2005).

Die Folge einer Mitralklappeninsuffizienz kann eine Dilatation des linken Vorhofes und des linken Ventrikels sein (Kroneman 1991). Mit Dilatation des linken Vorhofes steigt das Risiko, Vorhofflimmern zu entwickeln (Reef et al. 2014). In den meisten Fällen bleibt die Erkrankung kompensiert, indem das Regurgitationsvolumen durch erhöhtes Schlagvolumen ausgeglichen wird (Kroneman 1991). Trotzdem ist von einem langsamen Fortschreiten der Erkrankung auszugehen (Imhasly et al. 2010). Kongestives Herzversagen kann bei schwerer Mitralklappeninsuffizienz mit Dilatation auftreten und sich durch Tachykardie oder Tachyarrhythmie, Lungenödem mit Dyspnoe oder Husten, Pleuraerguss, peripheren Ödemen, gestaute Jugularvenen, Venenpuls, Fieber, Belastungsintoleranz, Gewichtsverlust oder Durchfall äußern (Patteson 1994; Reef et al. 1998; Davis et al. 2002; Imhasly et al. 2010).

### **2.1.1.3 Trikuspidalklappeninsuffizienz**

Trikuspidalklappeninsuffizienzen sind bei Pferden häufig zu finden. Sie haben in der Regel keine klinische Bedeutung und weisen keine morphologische Veränderungen auf (Buhl et al. 2005; Reef et al. 2014). Bakterielle Endokarditiden betreffen nur selten die Trikuspidalklappe und kommen in der Regel im Rahmen einer septischen Thrombophlebitis der Jugularvene vor (Maxson & Reef 1997; Reef et al. 2014). Sekundäre Trikuspidalklappeninsuffizienzen können in Folge einer schweren Mitralklappeninsuffizienz oder Abriss der *Chordae tendinae*, assoziiert mit kongestivem Herzversagen, entstehen. Schwere Lungenerkrankungen sind seltener die Ursache (Reef et al. 2014).

Klinisch kann ein positiver Venenpuls den Verdacht auf eine Triskuspidalklappeninsuffizienz lenken (Gehlen 2010). Auskultatorisch äußert sich diese durch ein systolisches Herzgeräusch mit *Punctum maximum* auf der rechten Thoraxseite (Gehlen 2010).

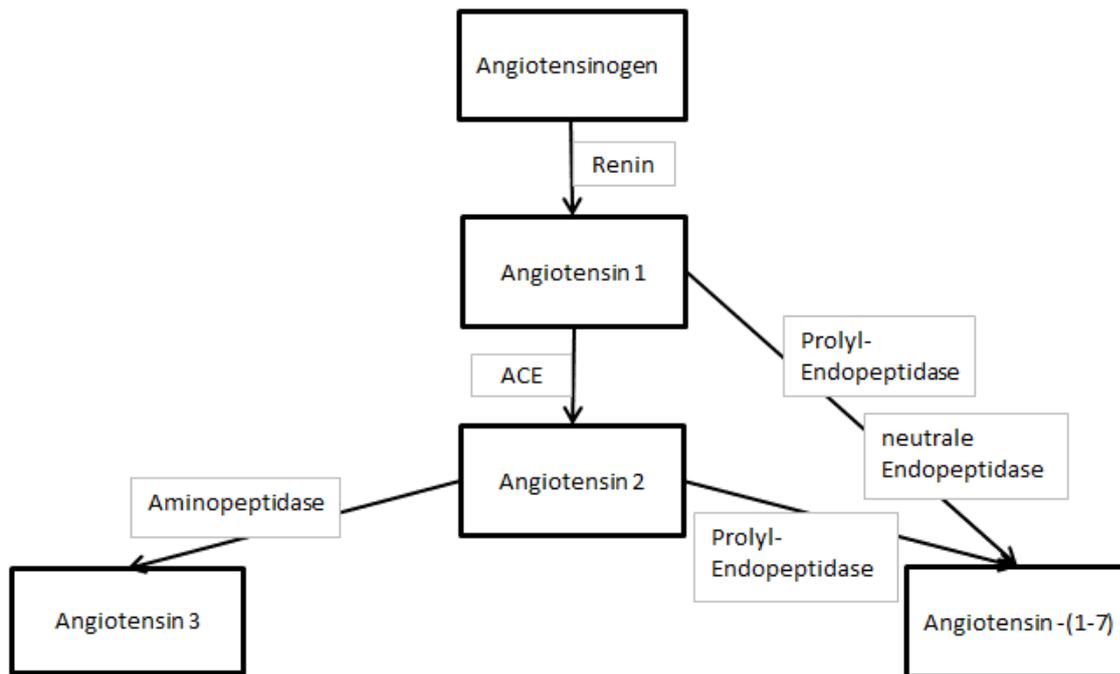
#### **2.1.1.4 Pulmonalklappeninsuffizienz**

Primäre Pulmonalklappeninsuffizienzen treten bei Equiden selten auf, während physiologische Rückflüsse häufiger zu finden sind (Gehlen 2010; Marr 2010). Im Rahmen einer pulmonären Hypertension kommt es zudem leicht zu einem Rückfluss an der Pulmonalklappe (Marr 2010). Bei der Auskultation wird, wie bei der Aortenklappeninsuffizienz, ein diastolisches Herzgeräusch mit *Punctum maximum* auf der linken Thoraxseite festgestellt (Gehlen 2010). Aufgrund des niedrigen Druckes im rechten Herzen sind sie jedoch selten hörbar (Marr 2010).

## **2.2 Renin-Angiotensin-Aldosteron-System (RAAS)**

Das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System ist ein komplexes System zur Regulation des Elektrolythaushaltes, Blutvolumens und arteriellen Blutdrucks (Vallotton 1987). Zudem wird es in Zusammenhang mit vielen weiteren physiologischen Prozessen, aber auch Entzündungen, Fibrosen und Organschäden gebracht (Romero et al. 2015). Eine vereinfachte Darstellung ist *Abbildung 1* zu entnehmen. Im Gegensatz zu vielen anderen Hormonen kann Angiotensin durch zirkulierende Enzyme im Blut gebildet werden (Ganong 1994). Daher wird auch von dem zirkulierenden Renin-Angiotensin-Aldosteron-System gesprochen.

In der Leber entsteht das Glykoprotein **Angiotensinogen**. Dies wird durch, in den Glomerula gebildetes **Renin**, ebenfalls ein Glykoprotein, in das Dekapeptid **Angiotensin 1** umgewandelt. Die Hauptumwandlung von Angiotensin 1 in das hochaktive **Angiotensin 2** wird durch das **Angiotensin-Converting-Enzym** (eine Peptidase) katalysiert. Angiotensin 2 ist einer der stärksten körpereigenen Vasokonstriktoren (Givertz 2001; Richter et al. 2014; Emdin et al. 2015).



**Abbildung 1:** Schematische Darstellung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems, modifiziert nach Welches et al. (Welches et al. 1993).

### 2.2.1 Angiotensin 2

Neben dem oben beschriebenen zirkulierenden Renin-Angiotensin-Aldosteron-System gibt es noch andere unabhängige Produktionswege des Angiotensin 2 in Geweben. Dazu zählen: Gehirn, Hypophysenvorderlappen, Hoden, Ovarien, Nebennierenrinde, Niere, Herz, Gefäßwände und braunes Fettgewebe (Ganong 1994). Angiotensin 2 kann durch gewebespezifische Plasminogenaktivatoren, Kathepsin G und Tonin, direkt aus Angiotensinogen gebildet werden oder über den Zwischenschritt Angiotensin 1, durch die im Herzgewebe vorkommenden Enzyme Chymase und Kathepsin G (Johnston & Risvanis 1997; Greven et al. 2007). Chymasen haben eine hohe Affinität zu Angiotensin 1, jedoch nicht zu Bradykinin und werden nicht von ACE-Hemmern inhibiert (Johnston & Risvanis 1997).

Angiotensin 2 ist ein starker Vasokonstriktor. Daneben hat es Einfluss auf die Adrenalinfreisetzung im Nebennierenmark und die Noradrenalinfreisetzung in den Nervenendigungen. Eine weitere Wirkung hat es auf den Natriumhaushalt. Einerseits fördert es direkt die Natriumresorption in den Nierentubuli, andererseits wirkt es indirekt durch Aldosteronfreisetzung auf die Natrium- und Flüssigkeitsretention (Greven et al. 2007; Emdin et al. 2015). Eine weitere Wirkungsweise ist die Aktivierung der Freisetzung von Vasopressin aus der Neurohypophyse (Schiavone et al. 1988; Emdin et al. 2015). Angiotensin 2 stimuliert zudem die Synthese verschiedener Wachstumsfaktoren sowie chemotaktischer Faktoren und fördert die Bildung von Superoxid-Anionen, die den potenten Vasodilatator Stickstoffmonoxid abbauen (Berkenboom 1998). Es hat eine kurze Halbwertszeit von nur vier Minuten und wird unter Abspaltung von Asparagin durch Aminopeptidasen in das Heptapeptid Angiotensin 3 umgewandelt. Dies wird durch Angiotensinasen in inaktive Peptide metabolisiert (Greven et al. 2007).

Es gibt zwei verschiedene Angiotensin-Rezeptoren. Angiotensin-Rezeptoren Typ 1 vermitteln alle kardiovaskulären und einige nicht kardiovaskulär assoziierten Effekte (Johnston & Risvanis 1997). Zu diesen Effekten gehören Vasokonstriktion, Stimulation der Aldosteronsynthese und -freisetzung, Natriumreabsorption in die renalen Tubuli, kardiales Wachstum, Proliferation der Gefäßmuskeln, Anstieg der peripheren noradrenergen Aktivität und der zentralen sympathischen Nervenaktivität, Stimulation der Vasopressinfreisetzung, Senkung des renalen Blutflusses und renale Inhibition von Renin (Johnston & Risvanis 1997). Sie sind in fast allen Geweben vorhanden (Emdin et al. 2015) und gehören zu den 7-Transmembran G-Protein gekoppelten Rezeptoren (Johnston & Risvanis 1997).

Angiotensin-Rezeptoren Typ 2 kommen vorwiegend im Myokard, Gefäßendothel, Nebennierenmark, Gehirn und Uterus vor (Johnston & Risvanis 1997; Emdin et al. 2015). Ihre Wirkung besteht in der Stimulation der Apoptose, des antiproliferativen Effekts, der embryonalen Differenzierung, des endothelialen Zellwachstums und der Vasodilatation. Die antiproliferativen und vasodilatativen Effekte sollen die wachstumsfördernde und vasokonstriktorische Wirkung der Typ 1 Rezeptoren ausgleichen (Johnston & Risvanis 1997).

### **2.2.2 Angiotensin 1-7**

Eine weitere aktive Form des Angiotensin 2 stellt das **Angiotensin 1-7** dar. Dieses kann aus Angiotensin 2 oder unabhängig vom Angiotensin-Converting Enzym durch zwei neutrale Endopeptidasen aus Angiotensin 1 gebildet werden. Angiotensin 1-7 ist eine N-terminale Heptapeptidase mit folgenden biologischen Wirksamkeiten: Aktivierung von Vasopressin, Stimulation der neuronalen Erregbarkeit über den Vagus-Knoten Komplex sowie Modulation des Baroreflexes und der Prostaglandinfreisetzung (Schiavone et al. 1988; Welches et al. 1993). Angiotensin 1-7 kann neben seinen eigenen Rezeptoren auch an Angiotensin 1- und Angiotensin 2-Rezeptoren binden (Fleming 2006).

### **2.2.3 Renin**

Renin wird in den glatten Muskelzellen der afferenten Gefäße des juxtaglomerulären Apparates der renalen Glomeruli über mehrere inaktive Vorstufen gebildet (Vallotton 1987). Renin ist verantwortlich für die Umwandlung von Angiotensinogen in Angiotensin 1. Es ist ausschließlich selektiv für dieses Substrat, was untypisch für Peptidasen ist (Welches et al. 1993). Die Reninfreisetzung wird durch die Wandspannung der afferenteren Arteriolen in den Glomerula, die Salzkonzentration in der *Macula densa* und neurohormonal durch den Sympathikus und den negativen Feedback-Mechanismus mit Angiotensin 2 beeinflusst (Greven et al. 2007; Emdin et al. 2015).

### **2.2.4 Aldosteron**

Im Rahmen des RAAS wird die Aldosteronsekretion durch Angiotensin 2 aktiviert (Givertz 2001; Takeda 2004; Fleming 2006). Seine Wirkung auf das Herz-Kreislaufsystem ist vielfältig (Givertz 2001; Takeda 2004). Aldosteron fördert die Natrium-Retention in den Nieren, steigert den Druck der Arterien und spielt zudem eine zentrale Rolle beim Remodelling (Brown & Hall 2005; Fleming 2006; Akif et al. 2010). In einer Studie von Gehlen et al. zeigten

fast alle Pferde mit Dimensionsveränderungen bei Klappeninsuffizienzen signifikant erhöhte Aldosteronkonzentrationen (Gehlen et al. 2007).

### 2.2.5 Angiotensin-Converting Enzym

1954 wurde von Skeegs et al. ein Enzym entdeckt, welches die Umwandlung von Angiotensin 1 in Angiotensin 2 bewirkt: das Angiotensin-Converting Enzym (ACE) (Skeegs et al. 1954). Dieses Enzym ist eine zinkenthaltende Peptidase mit einem Molekulargewicht zwischen 150.000 und 180.000 Dalton (Welches et al. 1993).

Es wurde bei verschiedenen Tierarten und dem Menschen im Blut und in unterschiedlichen Geweben wie Gehirn, Niere, Lunge, Leber, Herz und Hoden nachgewiesen (Welches et al. 1993). Es gibt zwei Formen dieses Enzyms. Die somatische Form kommt auf dem Gefäßendothel der Lunge, aber auch in allen anderen Endothelzellen, sowie glatten Muskelzellen, Monozyten, T-Lymphozyten und Adipozyten vor (Lieberman & Sastre 1983; Fleming 2006; Greven et al. 2007). So werden bei einmaliger Lungenpassage zwischen 20 und 40 % des Angiotensin 1 umgewandelt (Greven et al. 2007). Daneben gibt es die germinale Form im Hodengewebe (Fleming 2006). Beide Formen sind Ektoenzyme, die auf der Zelloberfläche vorkommen und zirkulierende Peptide hydrolysieren (Hooper & Turner 2003; Fleming 2006). Durch Abspaltung der membrangebundenen Form durch ACE-Sekretasen entsteht die gelöste Form. Diese Form ist im Serum und anderen Körperflüssigkeiten vorhanden (Xiao et al. 2004; Fleming 2006).

Die Hauptwirkung des ACE besteht in der Steigerung des Blutdruckes durch Katalysierung der Umwandlung des inaktiven Dekapeptids Angiotensin 1 in das vasokonstriktive Oktapeptid Angiotensin 2 (Skeegs et al. 1954; Koike et al. 1980; Brown & Hall 2005; Fleming 2006; Akif et al. 2010). Dieser Prozess ist Chlorid-Ionen abhängig (Skeegs et al. 1954; Welches et al. 1993; Skidgel & Erdös 2004). Versuche *in vitro* haben eine Aktivierung des Enzyms durch diverse weitere Anionen, wie Brom-, Sulfat-, Fluorid-, Nitrat- und Jod-Ionen gezeigt (Holmquist et al. 1979; Welches et al. 1993).

Das ACE hydrolysiert neben Angiotensin 1 eine Reihe weiterer endogener Peptide, wie Kallidin, Bradykinin, Substanz P, Angiotensin 1-7, N-Acetyl-Seryl-Aspartyl-Lysyl-Prolin und Amyloid-Beta-Protein (Welches et al. 1993; Skidgel & Erdös 2004; Greven et al. 2007; Devin et al. 2014). Das Enzym wirkt typischerweise als Peptidyldipeptidase über die Abspaltung des C-terminalen Restes des Substrates (Welches et al. 1993). Mit welcher Rate welches Substrat abgebaut wird, hängt von der Bindungsaffinität, der Konzentration des Peptides und der katalytischen Umsatzrate ab (Welches et al. 1993). Angiotensin 1 hat von den oben genannten Substraten die höchste Bindungsaffinität (Welches et al. 1993). C-terminal blockierte Substrate, wie Substanz P und luteinisierendes Releasing Hormon werden durch die Abspaltung an der N-terminalen Seite katalysiert (Welches et al. 1993). ACE hat durch Katalyse des Abbaus von Bradykinin, Kallidin und Substanz P auch einen vasodilatatorischen Effekt (Greven et al. 2007).

Durch die verschiedenen Substrate interagiert ACE neben dem kardiovaskulären System mit anderen Prozessen, wie Entzündungsreaktionen, Schmerzreaktionen, dem Glucosehaushalt und der Angiogenese (Sabatini et al. 2008).

Das **Angiotensin-Converting-Enzym 2** (ACE 2), ebenfalls ein Ektoenzym, ist ein Homolog des ACEs mit einer Übereinstimmung des katalytischen Teils zu 42 % (Donoghue et al. 2000; Tipnis et al. 2000). Im Gegensatz zu ACE hat es nur eine Metalloprotease und wird aufgrund des strukturellen Unterschieds nicht durch klassische ACE-Inhibitoren gehemmt (Guy et al. 2003; Brown & Hall 2005). Der aktive, extrazelluläre Teil des transmembranen Enzyms spaltet mit hoher Affinität Angiotensin 2 in Angiotensin 1-7 (Iyer et al. 1998; Raizada & Ferreira 2007). Ein weniger effizienter Weg der Produktion von Angiotensin 1-7 aus Angiotensin 1 über Angiotensin 1-9 wird ebenfalls durch ACE 2 katalysiert (Rice et al. 2004).

ACE 2 beeinflusst die Balance zwischen vasokonstriktiven und vasodilatatorischen Peptiden, insbesondere durch Reaktionen mit Angiotensin 2. Der Anstieg von ACE 2 bei kardialen Erkrankungen scheint der negativen Wirkung des klassischen RAAS entgegen zu wirken (Fleming 2006; Raizada & Ferreira 2007).

### 2.2.6 Plasma- ACE-Konzentration

In der Humanmedizin wird die ACE-Plasma Konzentration zur Diagnose und Kontrolle des Behandlungserfolgs bei verschiedenen Krankheiten wie zum Beispiel der Sarkoidose genutzt (Ferlitsch et al. 1980; Muller 2002).

Es ist schwierig, **Referenzwerte** für die ACE-Plasmakonzentration zu erstellen. In der Humanmedizin wird dies durch den **genetischen Polymorphismus** erklärt. Bei DD Individuen ist Aktivität im Plasma doppelt so hoch wie bei II Individuen, während die Aktivität bei ID Individuen typischerweise zwischen den Werten von DD und II Individuen liegt (Muller 2002). Beim Pferd liegt die Variation der ACE-Aktivität aufgrund des genetischen Polymorphismus nur bei 10 % (De Mello Costa et al. 2010). Einen größeren Einfluss scheint hingegen die **Jahreszeit** und der **Trainingszustand** zu haben (Coomer et al. 2003; De Mello Costa 2010). Rennpferde, die nicht im **Training** stehen oder eine mittlere bis schlechte Rennleistung bringen, haben eine niedrigere Plasmaaktivität als erfolgreiche Pferde (Richard et al. 2010; De Mello Costa et al. 2011c). Ebenfalls wurden bei erfolgreichen Kurzstreckenrennpferden höhere Werte als bei Langstreckenrennpferden gemessen (De Mello Costa et al. 2009). Bei Distanzpferden konnte dagegen kein Unterschied zwischen Höhe der ACE-Aktivität und Leistung, Herzfrequenz oder auch Totalprotein gefunden werden (De Mello Costa et al. 2010). Damit scheint die ACE-Aktivität unabhängig vom Hydrationsstatus zu sein (De Mello Costa et al. 2010). Bei akuter Belastung steigt die ACE-Aktivität. Innerhalb von 30 bis 60 Minuten nach Beendigung der Belastung werden die Ausgangswerte wieder erreicht. (Richard et al. 2010; De Mello Costa et al. 2011a). Zudem scheint das **Alter**, wie beim Menschen, einen Einfluss auf die ACE-Aktivität zu haben. So wurden bei Trabern im Alter von 19 bis 23 Monaten signifikant höhere Werte gemessen als bei älteren Tieren (Coomer et al. 2003). Dies ist vergleichbar mit der Humanmedizin, in der Kinder höhere Werte als Erwachsene aufweisen (Muller 2002). Ein geschlechtsspezifischer Unterschied konnte bisher beim Pferd nicht gezeigt werden (Coomer et al. 2003).

Für die Bestimmung der ACE-Aktivität gibt es mehrere verschiedene Verfahren. Diese beinhalten kolorimetrische, fluorometrische, radiochemische und flüssigkeitschromatographische Prozesse (Murray et al. 2004). Die beiden meist benutzten Methoden verwenden die Substrate Hippuryl-Histidyl-Leucin (HHL) oder Furanacryloyl-Phenylalanyl-Glycyl-Glycin (FAPGG) (Murray et al. 2004). HHL wird durch ACE gespalten. Nach

Freisetzung von Hippursäure reagiert der freie Aminosäurerest Histidin mit einem Aldehyd. Die Fluoreszenz dieses Produktes wird zu einem festgelegten Zeitpunkt gemessen (Welches et al. 1993; Murray et al. 2004). Eine bessere kinetische Eigenschaft weist das synthetische Substrat FAPGG auf, da es eine kontinuierliche photospektrometrische Messung ermöglicht (Welches et al. 1993). Durch die Hydrolyse des Substrates FAPGG in Furanlacryloyl-Phenylalanin und das Dipeptid Glycylglycin ändert sich das Absorptionsspektrum, da Glycylglycin nicht bei einer Wellenlänge zwischen 328 und 352 nm absorbiert wird (Holmquist et al. 1979; Harjanne 1984; Welches et al. 1993; Vermeirssen et al. 2002; Murray et al. 2004).

Die Werte der verschiedenen **Messmethoden** sind beim Pferd nicht direkt miteinander vergleichbar (De Mello Costa et al. 2011b). Die Unterschiede in der Höhe der ACE-Aktivität sind zum Teil beträchtlich (Juillerat et al. 1990). Selbst bei der gleichen Untersuchungsmethode kann es große Spannbreiten der Werte geben (Coomer et al. 2003; De Mello Costa et al. 2010).

## **2.2.7 Aktivierung des RAAS**

Die Aktivität des RAAS wird beim Pferd im Gegensatz zu anderen Spezies kaum durch den zirkadianen Rhythmus beeinflusst (Clarke et al. 1988). Die Beeinflussung durch die Fütterung ist dagegen groß. Bei Fütterung einmal täglich steigt die Reninkonzentration nach der Fütterung an, gefolgt von Aldosteron (Clarke et al. 1988).

Die Aktivierung des RAAS spielt, neben der Aktivierung des Sympathikus, eine zentrale Rolle im Fortschreiten linksventrikulärer Dysfunktion, der Entwicklung von Herzversagen und ist mitverantwortlich für den plötzlichen Herztod (Swedberg et al. 1990; Packer 1992a; Kasi et al. 2007; Richter et al. 2014). Dysfunktionen der Ionenkanäle sind entscheidende Faktoren bei der Entwicklung von Arrhythmien und Herzversagen (Nass et al. 2008). Die verlangsamte Reizweiterleitung ist vermutlich ursächlich für das erhöhte Risiko der ventrikulären Arrhythmien (Akar et al. 2004; Kasi et al. 2007). Einerseits wurde mit der veränderten Reizweiterleitung eine erhöhte Konzentration von Angiotensin 2 in Zusammenhang gebracht, andererseits eine herzspezifische ACE-Überproduktion mit Veränderungen der Connexine (Gap-Junctions im Herzgewebe) (Kasi et al. 2007).

Ein möglicher therapeutischer Ansatzpunkt, der Aktivierung des RAAS entgegenzuwirken sind ACE-Hemmer (Richter et al. 2014). Daneben gibt es Angiotensin-Rezeptor-Blocker und Mineralokortikoid-Rezeptor-Antagonisten (Mentz et al. 2013). In dieser Arbeit liegt der Fokus auf den ACE-Hemmern.

## **2.3 ACE-Hemmer**

### **2.3.1 ACE-Hemmer – klinische Sicht**

Der Einsatz von ACE-Hemmern bei Herzerkrankungen ist weit verbreitet (Endringer et al. 2014; Fagyas et al. 2014; Schilders et al. 2014). Sie gelten in der Anwendung beim Pferd als kardioprotektiv bei Mitral- und Aortenklappeninsuffizienz und werden therapeutisch bei Herzversagen eingesetzt (Bonagura et al. 2010). Ihre genaue Dosierung und ihr genauer Effekt beim Pferd sind noch weitestgehend unbekannt (Bonagura et al. 2010).

Die Medikation mit ACE-Hemmern stellt eine Langzeittherapie über Monate bis Jahre dar, daher ist nur eine orale Applikation möglich. Die gastrointestinale Resorption wird durch sogenannte „Prodrugs“ ermöglicht. Sie erhalten durch eine Estergruppe eine höhere Lipophilie und können somit passiv diffundieren (Ranadive et al. 1992; Toutain & Lefebvre 2004). Daneben gibt es noch aktive peptidvermittelte Transportmechanismen (PEPT) im Darm und der Niere. Die meisten ACE-Hemmer werden über PEPT-1 und PEPT-2 transportiert. Enalapril und Captopril haben nur eine sehr geringe Affinität für PEPT-2. Es gibt für Enalapril einen weiteren aktiven Transportmechanismus über organische Anionen-Transporter, die eine renale Reabsorption ermöglichen (Rubio-Aliaga & Daniel 2002). Die Prodrugs gelangen nach oraler Resorption über die *Vena portae* in die Leber, wo sie durch unspezifische Carboxylesterasen in die aktive Form umgewandelt werden (Toutain & Lefebvre 2004). Daneben wurde bei Ratten eine Verstoffwechslung im Blut und anderen Geweben beschrieben (Toutain & Lefebvre 2004). Die Elimination erfolgt über Umwandlung in die aktiven Metaboliten und anschließende vorwiegend renale Ausscheidung (Tocco et al. 1982; Greven et al. 2007; Mutschler 2012). Nur etwa 5-20 % werden über die Galle ausgeschieden (Richter et al. 2014).

ACE-Hemmer können anhand ihrer funktionellen Gruppe (Sylfhydrylgruppe, Phosphorylgruppe oder Carboxylgruppe) unterschieden werden (Brown & Vaughan 1998). Sie alle binden tief an der aktiven Gruppe des ACEs unter direkter Interaktion mit dem Zink-Ion. Eine erkennbare Strukturveränderung wurde dabei nicht entdeckt (Akif et al. 2010). Die Potenz der Interaktion des ACE-Hemmers mit dem ACE ist u.a. von der Lipophilie des Moleküls abhängig (Brown & Hall 2005). ACE-Hemmer verteilen sich im Körper und können frei vorliegen, aber auch unspezifisch an Albumin oder spezifisch an zirkulierendes oder gewebegebundenes ACE binden (Toutain & Lefebvre 2004). Für die hämodynamischen Effekte der ACE-Hemmung scheint das an Gefäße gebundene ACE verantwortlich zu sein (Macfadyen et al. 1991).

ACE-Hemmer schützen vor dem Fortschreiten diverser kardiovaskulärer Erkrankungen. Die beiden Hauptwirkungen bestehen in der Hemmung der Produktion von Angiotensin-2 und der Hemmung des Abbaus von Bradykinin (Unger 2002; Fleming 2006). Die verringerte Angiotensin-2-Konzentration bewirkt eine venöse und arterielle Vasodilatation und eine Verringerung des Plasmavolumens, wodurch es zu einer Vor- und Nachlastsenkung ohne Anstieg der Herzfrequenz kommt (Richter et al. 2014). Die Folge ist eine erhöhte Auswurfraction und ein verringertes enddiastolisches Volumen (Richter et al. 2014). Durch die Akkumulation von Bradykinin durch ACE-Hemmer kann es zu einer Stimulation der Produktion von Stickoxiden und Prostazyklinen kommen (Johnston & Risvanis 1997). Ein weiterer Wirkmechanismus entsteht durch die Akkumulation des ACE-Substrats N-Acetyl-Seryl-Aspartyl-Lysyl-Prolin (Fleming 2006). Dieses Substrat verhindert einerseits die Ablagerung von Kollagen im geschädigten Herzmuskel und andererseits die Aktivierung der ACE-Kaskade (Fleming 2006).

Mögliche Nebenwirkungen der ACE-Hemmer sind Husten, Beeinträchtigungen des Geschmackssinns, Hautausschlag, Kopfschmerzen, Übelkeit, Schwindelgefühl, Durchfall und Muskelkrämpfe. Selten sind akutes Nierenversagen, angioneurotische Ödeme und Leukopenie beschrieben (Brown & Hall 2005; Mutschler 2012). Husten und angioneurotische Ödeme sind durch die Störung des Metabolismus verschiedener Peptide wie Bradykinin, Substanz P und Prostaglandinen sowie deren Akkumulation zu erklären (Johnston &

Risvanis 1997). Husten tritt in der Humanmedizin bei ca. 0,5-20 % der behandelten Patienten auf, Angioödeme hingegen nur bei 0,1-0,2 %. (Israili & Hall 1992; Devita et al. 1994). Nach Myokardinfarkt wird von Hypotension als möglicher Nebenwirkung berichtet (Ambrosioni et al. 1995). Kontraindikationen sind Nierenerkrankungen, Schwangerschaft und die Stillzeit (Mutschler 2012; Shen et al. 2012). Vorsicht ist außerdem bei chronisch obstruktiven Lungenerkrankungen und bei gleichzeitiger Gabe von kaliumsparenden Diuretika geboten, da es zu einer Hyperkaliämie kommen kann. Zudem schwächen nichtsteroidale Antiphlogistika die blutdrucksenkende Wirkung, während Narkosemittel sie verstärken (Mutschler 2012).

Bei Langzeittherapie steigt die ACE-Konzentration im Blut wieder an, desweiteren können die Angiotensin 2- und die Reninkonzentration wieder ihren Ursprungswert erlangen. Trotzdem wird die blutdrucksenkende Wirkung aufrecht erhalten (Johnston et al. 1986; Liao & Husain 1995).

Einige Berichte beschreiben endogene ACE-Inhibitoren im Gewebe. Es ist möglich, dass diese Peptid-Inhibitoren weit im Gewebe verbreitet sind (Welches et al. 1993). So steigt die ACE-Aktivität bei der Verdünnung von Blutproben, was eine Dissoziation endogener Inhibitoren vom ACE vermuten lässt (Fagyas et al. 2014). Neben endogenen ACE-Inhibitoren wurde *in vitro* bei einigen Kohlenhydraten und zyklischen Polyolen (Cyclitolen) eine hemmende Wirkung festgestellt. So wurden D-Galaktose, D-Glucose, L-(+)-Barnesitol und myo-Inositol als starke ACE-Inhibitoren klassifiziert (Endringer et al. 2014). Alle Zucker scheinen an der gleichen Enzymregion zu binden, welche einen Tunnel direkt zum aktiven Zentrum darstellt (Endringer et al. 2014). Bei L-(+)-Barnesitol scheint die Hydroxylgruppe für die Inhibition des ACEs verantwortlich zu sein (Endringer et al. 2014). Einige dieser Stoffe werden als pflanzliche Arzneimittel zur Therapie eingesetzt, so wird z.B. in Brasilien die Pflanze *Hancornia speciosa* mit dem Pflanzenwirkstoff L-(+)-Barnesitol traditionell zur Therapie von Hypertension eingesetzt (Endringer et al. 2009).

### 2.3.2 Enalapril

Enalapril ist ein Prodrug, das durch Esterhydrolyse (Abspaltung der Ethylgruppe) in der Leber, im Blut und in anderen Geweben in Enalaprilat umgewandelt wird (Mutschler 2012). Die maximale Wirkung tritt durch die Metabolisierung verzögert ein, beim Menschen und Hund 4-6 Stunden nach oraler Aufnahme. Sie hält 12-14 Stunden an und nach 24 Stunden ist noch immer eine ausreichende Wirkung vorhanden (Swanson et al. 1984; Juillerat et al. 1990; Ware 2006; Richter et al. 2014). Die Halbwertszeit von Enalaprilat liegt mit 10,5 Stunden deutlich höher als die von Enalapril mit lediglich knapp zwei Stunden. Durch seine langsame Dissoziation vom Zielenzym ist eine einmalige Gabe täglich ausreichend (Greven et al. 2007; Mutschler 2012; Richter et al. 2014). Enalapril hat beim Menschen eine gute orale Resorption (Mutschler 2012) mit einer Bioverfügbarkeit von 30-40 % (Rubio-Aliaga & Daniel 2002; Greven et al. 2007). Die Bioverfügbarkeit von Enalapril wird durch die Nahrung nicht beeinflusst (Swanson et al. 1984).

Aufgrund seiner Substratähnlichkeit mit Angiotensin 1 bindet Enalaprilat im aktiven Zentrum des Angiotensin-Converting-Enzyms (Greven et al. 2007; Mutschler 2012). Die Carboxylgruppe von Enalaprilat bindet an das Zink-Ion des aktiven Zentrums des Proteins

(Akif et al. 2010). So wird die Umwandlung von Angiotensin 1 in das hochpotente Angiotensin 2 verhindert (Mutschler 2012).

### **2.3.3 ACE-Hemmer Einsatz in der Humanmedizin**

In der Humanmedizin ist der Einsatz von ACE-Hemmern weit verbreitet. Sie werden bei Risikopatienten mit arteriellen Erkrankungen, bei Herzinsuffizienzen, nach Herzinfarkten, bei Bluthochdruck und diabetischen Neuropathien verschrieben.

Bei Risikopatienten mit Koronarerkrankungen wird der Einsatz von ACE-Hemmern als präventives Medikament postuliert. Das Risiko eines primären kardiovaskulären Zwischenfalls wie Herzstillstand, Schlaganfall und Herzinfarkt wird durch den Einsatz signifikant reduziert (HOPE und EUROPA-Studie) (Yusuf et al. 2000; Fox et al. 2003). Die Wirksamkeit zusätzlich zu einer Standardtherapie mit Revaskularisierung und lipidsenkenden Mitteln konnte in der PEACE-Studie dagegen nicht bestätigt werden (Braunwald et al. 2004).

Bei Patienten mit bestehender Herzinsuffizienz konnte in der CONSENSUS- und der SOLVD-Studie eine signifikante Verbesserung der klinischen Symptome und eine Reduzierung der Mortalität und der Krankenhausaufenthalte aufgrund von Herzversagen im Vergleich zu Patienten, die ein Placebo erhielten, gezeigt werden (Swedberg & Kjeksus 1988; Yusuf 1991). In der PEP-CH Studie wurde ebenfalls eine Tendenz zur Verbesserung der Symptome mit weniger Krankenhausaufenthalten nachgewiesen, jedoch keine signifikante Reduzierung der Mortalität (Cleland et al. 2006).

Nach einem Herzinfarkt sollte möglichst schnell mit der Therapie mit ACE-Hemmern begonnen werden. Bei Therapiebeginn innerhalb der ersten 24 Stunden ist eine signifikante Verbesserung der Überlebenschancen und Verringerung der Entwicklung von schweren kongestiven Herzversagen, sowohl in Kurzzeit- als auch Langzeitprognosen festzustellen (SMILE) (Pfeffer et al. 1992; Ball et al. 1993; Devita et al. 1994; Ambrosioni et al. 1995; Collins et al. 1995; Køber et al. 1995; Hall et al. 1997). Besonders Patienten mit beeinträchtigter linksventrikulärer Funktion und Herzversagen profitieren von der Therapie (Pfeffer et al. 1992; Collins et al. 1995; Køber et al. 1995). In der PREAMI-Studie konnte zwar keine Verbesserung der klinischen Symptome gezeigt werden, jedoch eine deutliche Reduzierung der Progression des linksventrikulären Remodelling in der Echokardiographie (Ferrari et al. 2006). Im Gegensatz zu diesen Studien konnte in der CONSENSUS 2- Studie kein positiver Effekt von Enalapril bei Gabe innerhalb von 24 Stunden nach einem akuten Herzinfarkt gezeigt werden (Swedberg et al. 1992).

Im Vergleich zwischen ACE-Hemmern Angiotensin-Rezeptor-Blockern sowohl bei Patienten mit symptomatischem Herzversagen als auch bei Patienten mit Herzinfarkt zeigte der ACE-Hemmer eine Reduzierung der Mortalität (Pitt et al. 2000; Dickstein et al. 2002). Diese Ergebnisse waren statistisch nicht signifikant und konnten in anderen Studien nicht bestätigt werden (Pitt et al. 1997; Pitt et al. 2000; Dickstein et al. 2002; Pfeffer et al. 2003). Trotzdem postulieren die Autoren, dass der Einsatz von ACE-Hemmern der alleinigen Therapie mit Angiotensin-Rezeptor-Blockern vorzuziehen ist (Pitt et al. 2000; Brown & Hall 2005). Für Patienten, die ACE-Hemmer nicht vertragen, sind Angiotensin-Rezeptor Blocker eine alternative Behandlungsmöglichkeit (Mentz et al. 2013).

Bei Hypertension reduzieren ACE-Hemmer signifikant das Risiko eines Schlaganfalls oder kardiovaskulären Zwischenfalls (PROGRESS), während in der ALLHAT-Studie keine Unterschiede zwischen dem ACE-Hemmer Lisinopril und dem Thiaziddiuretikum Chlorthalidone gefunden wurden (Furberg et al. 2002; Ratnasabapathy et al. 2003).

Patienten mit diabetischer Neuropathie profitieren ebenfalls von der Therapie mit einem ACE-Hemmer. Im Gegensatz zur Therapie mit einem Kalzium-Kanal-Blocker wiesen Patienten, die den ACE-Hemmer erhielten ein deutlich geringeres Risiko auf, einen Herzinfarkt zu entwickeln (FACET- und ABCD-Studie) (Tatti et al. 1998; Schrier et al. 2007).

In der Humanmedizin wird die Kombination aus ACE-Hemmern und selektiven Angiotensin-Rezeptor-Typ1-Blockern als sinnvoll erachtet, da der gesundheitsschädigende lokale Effekt der ACE-Hemmer damit verringert wird und der protektive erhöhte Kinin-Wert erhalten bleibt (Unger 2002). In der VALIANT-Studie traten allerdings vermehrt Nebenwirkungen bei der Kombination beider Medikamente auf (Pfeffer et al. 2003). Die Kombination beider Stoffgruppen zeigte in den klinischen Studien keine Reduktion des Mortalitätsrisikos, jedoch eine Abschwächung des Fortschreitens des klinischen Herzversagens (CHARM Overall, CHARM added, RESOLVD, ValHEFT, VALIANT (Pfeffer et al. 2003).

ACE-Hemmer der nächsten Generation sollen selektiv auf die N- oder auf die C-Domäne wirken und daher unerwünschte Nebenwirkungen, wie Senkung des Bradykinin- und Substanz P- Spiegels reduzieren (Akif et al. 2010).

#### **2.3.4 ACE-Hemmer Einsatz beim Pferd**

Es gibt bis jetzt nur wenige Studien über den Einsatz von ACE-Hemmern bei herzkranken Pferden (Guglielmini et al. 2002; Gehlen et al. 2003b; Goltz et al. 2009). Dennoch wird ihr Einsatz empfohlen (Bonagura et al. 2010; Gehlen & Ammer 2010; Sage & Mogg 2010). Dazu gehört auch die Gabe von Enalapril, obwohl von einer schlechten oralen Bioverfügbarkeit bei gesunden Pferden berichtet wird (Gardner et al. 2004; Gomez-Diez et al. 2014).

Ein Fallbericht beschreibt die orale Gabe von Ramipril bei einem Pferd mit kongestivem Herzversagen. In diesem Fall konnte eine blutdrucksenkende Wirkung gezeigt werden (Guglielmini et al. 2002). Bei Pferden mit Mitralklappeninsuffizienz kann nach Gehlen et al. Quinalapril eine signifikante Verbesserung des Schlagvolumens, des kardialen Outputs sowie eine Senkung der Mitralklappenregurgitation in der Echokardiographie bringen (Gehlen et al. 2003b). Zudem verbessert es bei Pferden mit Vorhofflimmern nach Goltz et al. die Chance einer medikamentösen Kardioversion (Goltz et al. 2009).

Die orale Gabe von Enalapril wurde bisher nur an gesunden Pferden untersucht. Trotz fehlendem Nachweis von Enalapril und Enalaprilat im Blut nach oraler Applikation konnte eine Tendenz der ACE-Hemmung und blutdrucksenkenden Wirkung gezeigt werden (Gardner et al. 2004). In einer Langzeitstudie über acht Wochen bei Ponyhengsten konnte dagegen weder in der ACE-Aktivität, noch in der konventionellen Echokardiographie eine Veränderung gefunden werden (Sleeper et al. 2008). Bei intravenöser Gabe von Enalaprilat wird die ACE-Aktivität sofort nach Applikation gesenkt und steigt innerhalb der nächsten 24 Stunden nicht wieder auf die Ausgangswerte (Muir et al. 2001). Quinalapril scheint trotz

einer Bioverfügbarkeit von nur 5 % eine ACE-Hemmung hervorzurufen, die in höherer Dosis (240 mg/Pferd) noch 24 Stunden nach Verabreichung nachzuweisen ist (Davis et al. 2014). Ramipril zeigt bei oraler Gabe ebenfalls eine Wirkung, indem es signifikant den Blutdruck reduziert (Luciani et al. 2007). Den größten Effekt in der Reduzierung der ACE-Plasma-Aktivität bei oraler Applikation wurde bis jetzt beim Pferd für Benazepril nachgewiesen (Afonso et al. 2013).

Für das Pferd wird eine Dosierung von 0,5 mg p.os. 1-2 x täglich empfohlen (Marr & Reimer 2005; Bonagura et al. 2010; Gehlen & Ammer 2010).

## **2.4 Echokardiographie**

Die Echokardiographie stellt beim Pferd eine fundamentale Methode zur Beurteilung der kardialen Funktion dar. 2D- und M-Mode-Messungen können für die Bestimmung der Herzgröße und der funktionalen Parameter verwendet werden (Buhl et al. 2004). Die Dimensionsmessungen sollten aus dem 2D-Bild durchgeführt werden (Reef 1998). Zudem sollten die Echogenität und die Bewegungsmuster der Herzklappen und des Herzmuskels beurteilt werden (Maxson & Reef 1997; Gehlen 2010). Die Kontraktilität des Herzmuskels kann über die Berechnung der Verkürzungsfraction (FS) aus dem M-Mode Bild quantifiziert werden (Long 1992). Abnormale Blutflüsse können mit Hilfe des Farbdopplers gefunden und beurteilt werden (Bonagura & Blissitt 1995). Daher sollten die Herzklappen und das Septum mit dem Farbdoppler auf ihre Funktionalität untersucht werden (Reef 1995; Young & Wood 2000). Für die Beurteilung der Myokardfunktion kann der Gewebedoppler herangezogen werden (Gehlen 2010).

### **2.4.1 Echokardiographie bei Pferden mit Mitral- und Aortenklappeninsuffizienzen**

Die Beurteilung des Schweregrades einer Insuffizienz erfolgt nach Auffindbarkeit, Intensität und Dauer des Rückflusses (Gehlen et al. 1998a). Zusätzlich kann die *Vena contracta* mit einbezogen werden (Gehlen et al. 1998b). Eine physiologische Regurgitation ist schwer auffindbar, zeigt nur geringgradige Turbulenzen von schwacher Intensität mit einer Geschwindigkeit unter 2 m/s (Gehlen et al. 1998a).

Die Beurteilung der Herzdimensionen und der Kontraktilität des Myokards sind prognostisch von Bedeutung. Hierfür können die von verschiedenen Autoren erstellten Referenzwerte hilfreich sein (Reef 1990; Long 1992; Patteson et al. 1995a; Slater & Herrtage 1995; Stadler & Robine 1996; Gehlen et al. 1998a). Daneben ist der optische Eindruck entscheidend. Ein runder, geschwollener Vorhof mit in den rechten Vorhof gewölbtem Atriumseptum ist ein Zeichen für eine Volumenüberladung im linken Vorhof (Reef et al. 1998). Eine Hypohydration kann die Beurteilung des Schweregrades einer linksseitigen Herzklappeninsuffizienz durch Abnahme des Lumens des linken Ventrikels und Atriums und einer Zunahme der Wanddicke der linken freien Wand verfälschen (Underwood et al. 2011).

Eine Aortenklappeninsuffizienz zeichnet sich ultrasonographisch im Farbdoppler durch einen Rückfluss des Blutes in den linken Ventrikel aus (Patteson 1994). Im Querschnitt der Aorta kann teilweise ein Ostium im Zentrum zwischen den Herzklappen dargestellt werden (Stadler et al. 1995b). Die Ursache hierfür wird entweder im Auseinanderweichen der

Herzklappensegel durch Vergrößerung im *Anulus fibrosus* oder in der Verkleinerung der Klappensegel aufgrund von Vegetationen oder fibrösen Veränderungen gesehen (Stadler et al. 1995b). In Folge einer *Endocarditis valvularis thromboticans* kann eine Verdickung des Echosignals der Aortenklappen gefunden werden (Stadler et al. 1995b). Aufgrund einer Volumenüberlastung kann ein hyperkinetisches Interventrikularseptum beobachtet werden, was in einer erhöhten Verkürzungsfraktion resultiert (Patteson 1994). Außerdem zeigt sich oft ein hochfrequentes Flattern des anterioren Mitralklappensegels (Reef & Spencer 1987; Patteson 1994; Stadler et al. 1995b). Deutlich seltener ist ein diastolisches Flattern der Aortenklappe zu sehen (Stadler et al. 1995b). Zudem kann ein frühsystolischer Mitralklappenschluss gefunden werden. In der Humanmedizin ist dies mit einer akuten schweren Aortenklappeninsuffizienz assoziiert, während es beim Pferd auch bei anderen Erkrankungen auftreten kann (Reef & Spencer 1987; Stadler et al. 1995b).

Eine häufige echokardiographische Veränderung bei einer Mitralklappeninsuffizienz sind Verdickungen oder Prolaps der Mitralklappensegel (Gladdery & Marr 1990; Bonagura & Blissitt 1995; Stadler et al. 1995c). Zusätzlich sind Dimensionsveränderungen des linken Ventrikels, besonders diastolisch gemessen, und eine leichte Erhöhung der Verkürzungsfraktion (FS) zu finden (Imhasly et al. 2010). Erst im Endstadium der Erkrankung sinkt, wie bei der Aortenklappeninsuffizienz, die FS wieder (Bonagura & Blissitt 1995; Reef et al. 1998). Eine ungünstige Prognose ist bei Dilatation des linken Atriums und des linken Ventrikels zu stellen. Bei alleiniger Dilatation des linken Atriums gilt sie als vorsichtig (Stadler et al. 1992).

#### **2.4.2 Gewebedoppler**

Die Gewebedopplertechnik ist in der Echokardiographie eine hilfreiche Methode zur Beurteilung der globalen und regionalen systolischen wie auch der diastolischen Funktion des Myokards (Kadappu & Thomas 2015). Der Einsatz ist in der Humanmedizin zur Diagnose und Prognose bei diversen Herzerkrankungen wie Koronarerkrankungen, Herzversagen, Herzklappenerkrankungen, Kardiomyopathien und Perikarditiden beschrieben. Myokardveränderungen und subklinische Dysfunktionen können frühzeitig erkannt werden (Kadappu & Thomas 2015).

Gewebedopplermessungen basieren auf der Filterung der Bewegungen des Myokards mit niedriger Frequenz und hoher Amplitude (Van de Veire et al. 2008). Sie sind winkelabhängig und benötigen eine hohe Bildrate (> 100 Bilder pro Sekunde) für eine genaue Analyse (Kadappu & Thomas 2015). Daher sind beim Pferd nur radiale und zirkumferenzielle Myokardgeschwindigkeiten und Deformationen aus der parasternalen Achse messbar (Sepulveda et al. 2005; Decloedt et al. 2013b).

Man kann zwischen dem gepulsten Spektralgewebedoppler (PW-Gewebedoppler) und dem Farbgewebedoppler unterscheiden. Mit Hilfe des gepulsten Spektraldopplers können einzelne Myokardsegmente analysiert werden (Gehlen et al. 2009b). Die Auswertung kann während der Untersuchung erfolgen (Kadappu & Thomas 2015). Nachteilig ist, dass nur kleine Abschnitte des Myokards untersucht werden können (Gehlen et al. 2009b). Der PW-Gewebedoppler misst Maximalgeschwindigkeiten, während der Farbgewebedoppler Durchschnittsgeschwindigkeiten ermittelt. So liegen die Werte im Spektralgewebedoppler über den Werten im Farbgewebedoppler (McCulloch et al. 2006).

### 2.4.3 Gewebedopplermessungen beim Pferd

Es sind, wie in der Human- und Kleintiermedizin unterschiedliche Bewegungsmuster des Myokards zu beobachten (Sepulveda et al. 2005; Spieker 2006; Klaus 2009; Schwarzwald et al. 2009b; Michutta 2012).

- Die **isovolumetrische Kontraktion (IVC)** spiegelt die Anspannungsphase zu Beginn des Herzzyklus wider (Gehlen & Stahl 2014). Sie ist definiert als höchster Wert zwischen R-Kurve im EKG und Beginn der Systole und findet zwischen Mitralklappenschluss und Aortenklappenöffnung statt (Neukirch 2012; Decloedt et al. 2013b).
- Die **systolische Welle (S)** ist die zweite Welle nach der IVC während der ventrikulären Kontraktion und Entleerung (Schwarzwald et al. 2009b; Gehlen & Stahl 2014). Sie findet während der ST-Strecke im EKG und zwischen der Aortenklappenöffnung und dem Aortenklappenschluss statt (Spieker 2006; Neukirch 2012). In der linken freien Wand (LFW) stellt sie sich wellenförmig dar (Spieker 2006).
- Die **isovolumetrische Relaxation (IVR)** ist die höchste Kurve zwischen dem Ende der Systole und Beginn der E-Kurve (Decloedt et al. 2013b). Zeitlich befindet sie sich zwischen Aortenklappenschluss und Mitralklappenöffnung (Neukirch 2012). In der LFW ist sie nicht immer eindeutig identifizierbar (Spieker 2006)
- Die **frühe diastolische Füllung (E)** spiegelt die schnelle ventrikuläre Füllung wider (Schwarzwald et al. 2009b; Gehlen & Stahl 2014). Sie ist definiert als Kurve nach der T-Zacke im EKG. In der LFW kann sie sich biphasisch darstellen (Spieker 2006).
- Die **späte diastolische Füllung (A)** stellt die atriale Kontraktion dar und findet zwischen P-Welle und Q-Zacke statt (Spieker 2006; Schwarzwald et al. 2009b; Gehlen & Stahl 2014). Die E- und die A-Wellen liegen beide zwischen Mitralklappenöffnung und –schluss (Neukirch 2012).

Die Myokardbewegungen zeigen regionale Unterschiede (Sepulveda et al. 2005). In der LFW stellen sich die systolischen Bewegungen positiv und die diastolischen negativ dar. Im Interventrikularseptum (IVS) verhalten sie sich umgekehrt. Nur die E-Welle verläuft oft in dieselbe Richtung wie in der LFW (Spieker 2006). Zeitlich erreicht die S-Welle ihr Maximum im IVS vor dem Maximum in der LFW (Spieker 2006). Im IVS sind die Bewegungsmuster im Gegensatz zur rechten freien Wand (RFW) und LFW komplex und uneinheitlich. Die S-, die A- und die E-Welle stellen sich oft biphasisch mit einem positiven und negativen Geschwindigkeitsmaximum dar (Sepulveda et al. 2005; Spieker 2006; Decloedt et al. 2013b). Das positive Maximum fehlt jedoch oft im IVS auf Höhe der *Chordae tendinae* (Decloedt et al. 2013b). Die zweiphasige A-Welle wird durch eine Verzögerung der Aktivität des linken Atriums im Vergleich zum rechten erklärt. Diese Verzögerung ist auch in dem zeitlich unterschiedlichen Beginn der A-Welle in den unterschiedlichen Myokardsegmenten zu erkennen (Decloedt et al. 2013b). Schwarzwald et al. interpretieren die zweite kleine positive Welle nach der E- und A-Welle in der LFW als passiven Rückstoß des linken Ventrikels (Schwarzwald et al. 2009b). In der LFW ist die IVR nicht immer eindeutig identifizierbar, während dies im IVS für die IVC zutrifft (Spieker 2006; Gehlen et al. 2009a; Decloedt et al. 2013b). Zudem besteht ein Unterschied in der Ultraschallebene, so ist auf Höhe der *Chordae tendinae* die IVR häufiger als auf Höhe der Papillarmuskel nicht zu erkennen (Decloedt et al. 2013b). Die Geschwindigkeiten der Myokardbewegung der linken freien Wand nehmen von

basal nach apikal ab. Dies konnte für das IVS nicht beobachtet werden (Iversen 2008; Klaus 2009).

Wie in der Humanmedizin sind die im PW-Modus ermittelten Geschwindigkeiten größer als die im Farbgewebedoppler (Kukulski et al. 2000; Spieker 2006; Nagel 2012). Dies gilt insbesondere für die LFW, während es im IVS durchaus unterschiedlich sein kann (Spieker 2006). Es ist aufgrund der Unterschiede zwischen den Untersuchern und den unterschiedlich gewählten Schnittebenen schwierig, die Messwerte der Studien direkt zu vergleichen,.

Die PW-Gewebedopplerdaten sind mit einer adäquaten Wiederholbarkeit zuverlässiger als die Farbgewebedopplerdaten (Sepulveda et al. 2005; Schwarzwald et al. 2007a; Schwarzwald et al. 2008; Schwarzwald et al. 2009b). Zudem zeigen systolische Geschwindigkeiten eine niedrigere Variabilität als diastolische, die zum Teil eine hohe Variabilität aufweisen (Schwarzwald et al. 2009b; Decloedt et al. 2013b).

Die spätdiastolische Geschwindigkeit (A-Welle) der linksventrikulären Hinterwand zeigt eine signifikante Abhängigkeit vom Gewicht und vom Stockmaß (Gehlen et al. 2009a). Zudem weisen einige Parameter Unterschiede zwischen Ruheherzfrequenzen und hohen Herzfrequenzen nach Belastung auf. Insbesondere systolische Spitzengeschwindigkeiten sind bei Herzfrequenzen von 110 und 120 Schlägen/Minute höher (Schefer et al. 2010).

Aorten- und Mitralklappeninsuffizienzen haben einen Anstieg der Geschwindigkeit der S-Welle zur Folge (Spieker 2006; Iversen 2008). Besonders auffällig ist dies bei Vergrößerung der Herzdimensionen (Iversen 2008). Insbesondere im Interventrikularseptum sind signifikant schnellere systolische Geschwindigkeiten bei Aorten- und vereinzelt bei Mitralklappeninsuffizienzen festzustellen (Klaus 2009). Eine Umkehr des E/A-Verhältnisses ist bei Mitralklappeninsuffizienz mit Dilatation des linken Vorhofes zu beobachten (Iversen 2008). Gesunde Pferde weisen ein E/A-Verhältnis  $>1$  auf (Decloedt et al. 2013b). Die spätdiastolischen Geschwindigkeiten (A-Welle) sind dagegen bei Pferden mit chronisch obstruktiver Lungenerkrankung signifikant erhöht (Stahl & Gehlen 2010). Bei Vorhofflimmern ist in der Regel keine A-Welle erkennbar, während die S- und die E-Wellen signifikant höhere Werte aufweisen als gesunde Kontrolltiere (Spieker 2006; Gehlen et al. 2009a).

Bei einem Pferd mit Myokardfibrose nach Intoxikation mit Ionophorantibiotikum konnte regionale Anomalität des Myokards sowohl im Gewebedoppler als auch 2D Strain beobachtet werden (Decloedt et al. 2012). Ebenso konnten bei Pferden mit atypischer Myopathie biphasische Bewegungsmuster mit signifikant erhöhten S-Werten gefunden werden. Zudem war das E/A-Verhältnis in der LFW signifikant niedriger als bei gesunden Pferden (Verheyen et al. 2012):

Eine weitere Studie konnte Verringerungen der Geschwindigkeiten unter Sedation mit Romifidin aufzeigen. Sowohl in der LFW als auch in der RFW waren die systolischen und frühdiaastolischen Geschwindigkeiten unter Sedierung signifikant niedriger als ohne Sedierung (Nagel 2012). Clenbuterol führt zu einer Verbesserung der diastolischen Funktion mit signifikantem Anstieg der E-Welle in der RFW und einem Anstieg des E/A-Quotienten im IVS und der LFW (Gehlen & Neukirch 2013).

#### 2.4.4 Strain- und Strain-Rate-Messungen

Strain Imaging wurde zur Quantifizierung der Beurteilung der globalen und regionalen Myokardfunktion entwickelt (Gorcsan & Tanaka 2011). In der Humanmedizin ist es von prognostischer Bedeutung (Cho et al. 2009).

Strain bezeichnet die Gesamtmenge der Myokarddeformation, prozentual zur enddiastolischen Wanddicke (Decloedt et al. 2013b). Die Veränderung der Strain im Zeitverlauf, also die Geschwindigkeit der Deformierung, wird als Strain Rate bezeichnet und in 1/s angegeben (D'Hooge et al. 2000; Decloedt et al. 2013b). Es gibt zwei verschiedene Prinzipien zur Messung von Strain und Strain Rate: Sie können entweder auf Farbdopplerdaten basieren (TDI Strain) oder durch Verfolgung der Graupixel im 2D-Bild, dem sogenannten Speckle Tracking (Gorcsan & Tanaka 2011). Beim Speckle Tracking wird die Durchschnittsgeschwindigkeit über ein gesamtes Myokardsegment gebildet (Wess et al. 2011). Für die Farbdopplerbilder wird eine höhere Bildrate genutzt, wodurch Zeitmessungen akkurater sind (Decloedt et al. 2013b). Der Vorteil des Speckle Trackings liegt in der Winkelunabhängigkeit (Urheim et al. 2000; Amundsen et al. 2006; Grabskaya et al. 2010; Gorcsan & Tanaka 2011). Zudem ist das Speckle Tracking weniger empfindlich gegenüber Rauschsignalen (Urheim et al. 2000; Biswas et al. 2013), und das räumliche Auflösungsvermögen ist höher (Biswas et al. 2013). Desweiteren nutzt Speckle Tracking zweidimensionale Messungen, während im TDI Strain nur eindimensionale Daten genutzt werden können (Hoit 2011). Ein weiterer Vorteil liegt in der deutlich kürzeren Bearbeitungszeit der Daten, da die Analyse semiautomatisch funktioniert (Wess et al. 2011). In einer Studie wiesen Messungen basierend auf Speckle Tracking eine größere Übereinstimmung von mit Magnet-Resonanzbildern auf als nur auf Dopplerdaten basierende Messungen (Amundsen et al. 2009). Dennoch korrelieren die Ergebnisse beider Methoden (Modesto et al. 2006).

Es sind longitudinale, radiale, zirkumferenzielle und drehende Bewegungsgrundlagen beschrieben (Gorcsan & Tanaka 2011):

- Die **radiale** und **transversale** Strain spiegeln die Myokardverdickung während der Einwärtsbewegung wider. Die radiale Strain wird in der kurzen Achse gemessen, für die transversale Strain wird von apikal geschallt (Biswas et al. 2013).
- Die **longitudinale** Strain bezieht sich auf die Verkürzung in der Länge des Myokards während der Systole durch die Bewegung der Herzbasis in Richtung Herzspitze (Biswas et al. 2013).
- **Zirkumferenzielle** Strain misst die Veränderung in der zirkulären Länge (Biswas et al. 2013).
- **Rotation** stellt die rotierende Bewegung des Myokards in Relation zu einer imaginären langen Achse von der Herzspitze zur Basis in der Mitte der linken Kammer dar. Rotation im Uhrzeigersinn sind negative Werte und gegen den Uhrzeigersinn positive (Biswas et al. 2013)

Definitionsgemäß sind Strain-Werte positiv bei der Verlängerung oder Verdickung des Myokards und negativ bei Verkürzung oder Verdünnung (Heimdal et al. 1998). Strain- und Strain-Rate-Messungen stellen zwar eine direktere Methode zur Messung der regionalen Myokardfunktion dar, trotzdem ist auch diese Methode durch die Kontraktilität und Bewegung

benachbarter Myokardsegmente beeinflusst (Urheim et al. 2000). Strain-Werte sind zudem in der subendokardialen Region höher als subepikardial (Adamu et al. 2009; Biswas et al. 2013). In der Humanmedizin konnte ein Zusammenhang zwischen Wanddicke und radialer und zirkumferenzieller Strain und Strain Rate gezeigt werden. So sind die Werte bei zunehmender Wanddicke größer (Becker et al. 2006). Bei Hunden konnte ein Zusammenhang der Messwerte mit der Herzfrequenz gefunden werden (Smith et al. 2012). Einige Autoren haben wie beim Farbgewebedoppler einen Geschwindigkeitsgradienten mit höheren apikalen Geschwindigkeiten mittels Speckle Tracking gezeigt (Biaggi et al. 2011), während andere Autoren dies nicht bestätigen konnten (Adamu et al. 2009; Wess et al. 2011).

Rotationsmessungen sind auch beim Speckle Tracking winkelabhängig, so dass für diese Messungen eine genaue Schallposition entscheidend ist (Grabskaya et al. 2010). Die Berechnung der Messwerte erfolgt automatisch über einen Algorithmus mit Hilfe einer Software. Dennoch ist die Analyse vom Untersucher abhängig. Der Zeitpunkt des Beginns der Analyse im Verhältnis zum EKG, die Verfolgung der Grenze des Endometriums, die Überprüfung der ROIS, die Verfolgung des Tissue trackings und die Beurteilung der Kurve abhängig zur R-Welle des EKGs und des Aortenklappenschlusses sind von Bedeutung (Smith et al. 2012). Insbesondere bei den radialen und transversalen Messungen scheinen das Programm zur Auswertung und die Bildrate einen größeren Einfluss als der Untersucher zu haben (Risum et al. 2012). Die inter- und intraobserver Variationen sind sowohl in der Humanmedizin als auch in der Kleintiermedizin und der equinen Kardiologie umstritten und reichen von guter Reproduzierbarkeit bis zu für den klinischen Einsatz zu großen Differenzen (Chetboul et al. 2007; Schwarzwald et al. 2007a; Schwarzwald et al. 2008; Amundsen et al. 2009; Wess et al. 2011; Risum et al. 2012; Biswas et al. 2013).

#### **2.4.5 Strain- und Strain-Rate-Messungen bei Pferden**

Es sind beim Pferd zirkumferenzielle, radiale und longitudinale Strain- und Strain-Rate-Messungen möglich (Schwarzwald et al. 2009a). Hierbei weisen systolische radiale Messungen auf Höhe der *Chordae tendinae* eine hohe Zuverlässigkeit auf, während zirkumferenzielle Messungen mit einer hohen Variabilität weniger zuverlässig sind (Schwarzwald et al. 2009a; Decloedt et al. 2013c). Die Variabilität der globalen und segmentalen Messungen auf Höhe der Papillarmuskeln in der kurzen Achse ist noch etwas geringer, als auf Höhe der *Chordae tendinae* (Decloedt et al. 2013c). Diastolische, insbesondere frühdiastolische, Messungen sind aufgrund eines inakkuraten Trackings oft ungültig (Schwarzwald et al. 2009a; Decloedt et al. 2011). Möglicherweise sind für die frühdiastolische Messungen höhere Bildraten nötig (Decloedt et al. 2013c).

Im Gegensatz zur Humanmedizin sind in der kurzen Achse Messungen in fast jedem Segment möglich, während bei denselben Pferden in der langen Achse mehrere Segmente nicht analysiert werden konnten (Decloedt et al. 2011; Decloedt et al. 2013c). Die einzelnen Segmente weisen deutliche Unterschiede auf. So sind die radialen Strain-Werte im IVS geringer als in den übrigen Myokardabschnitten (Decloedt et al. 2013c). In der LFW ist die Auswertung aufgrund der schlechten Bildqualität nicht immer möglich (Decloedt et al. 2013b). Radiale und longitudinale Strainmesswerte sinken bei hohen Herzfrequenzen, während Strain-Rate-Messwerte signifikant ansteigen (Schefer et al. 2010).

Neben der Herzfrequenz können auch Herzerkrankungen Einfluss auf Strain und Strain Rate Messungen haben. In der Humanmedizin sind postsystolische Bewegungen, also Bewegungen, die nach dem Aortenklappenschluss ihr Maximum erreichen, ein Zeichen für Hypertrophie und Ischämie (Abraham et al. 2007; Schwarzwald et al. 2009a; Biswas et al. 2013; Decloedt et al. 2013c). Beim Pferd werden postsystolische Bewegungen dagegen als physiologisch betrachtet (Schwarzwald et al. 2009a; Decloedt et al. 2013c).

Veränderte Werte in der rechten kranialen Achse im Bereich des rechtsventrikulären Ausflusstraktes weisen Pferde mit chronisch obstruktiver Bronchitis auf. Longitudinale und transversale spätdiastolische Messungen sind signifikant höher als bei gesunden Kontrollpferden. Longitudinale systolische und frühdiaastolische Strain-Rate-Messungen wiesen ebenfalls signifikant höhere Werte auf (Stahl & Gehlen 2010). Höhere Strain-Rate-Werte sind auch bei Pferden mit Mitralklappen- oder Aortenklappeninsuffizienz zu finden (Iversen 2008).

### **3 Material und Methoden**

#### **3.1 Ziel der Studie**

Das Ziel dieser Arbeit war die Wirksamkeit des ACE-Hemmers Enalapril nach oraler Aufnahme über einen Zeitraum von drei Monaten zu überprüfen. Neben der klinischen Untersuchung wurden dafür Echokardiographie-Aufnahmen analysiert. Diese beinhalten Aufnahmen der konventionellen Echokardiographie sowie Gewebedoppleraufnahmen. Zudem wurde die Beeinflussung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems durch Bestimmung der Plasmaaktivität des Angiotensin-Converting-Enzyms untersucht.

#### **3.2 Patientenauswahl**

Im Rahmen dieser Arbeit wurden 29 Pferde mit Mitralklappen- und Aortenklappeninsuffizienz untersucht. Die Studie fand im Zeitraum Juli 2011 bis April 2013 in der Klinik für Pferde, Radiologie und allgemeine Chirurgie der Freien Universität Berlin statt. Tiere mit pathologischen Arrhythmien, Lungenerkrankungen sowie anderen systemischen Erkrankungen wurden ausgeschlossen.

##### **3.2.1 Probandengut**

Bei den 29 Pferden handelt es sich um 22 Warmblüter, drei Traber, zwei Vollblutaraber, ein englisches Vollblut und ein American Quarter Horse. Der Großteil der Tiere wurde im Freizeitbereich eingesetzt oder als nicht reiterlich genutztes Koppelpferd gehalten. Lediglich ein Traber wurde im Rennsport, ein Vollblutaraber im Distanzsport und ein Springpferd bis zu Klasse M genutzt. Das Durchschnittsalter lag bei 17 ( $\pm 7,8$ ) Jahren, das Durchschnittskörpergewicht bei 540 ( $\pm 75,3$ ) kg und die Durchschnittsgröße bei 165 ( $\pm 9,5$ ) cm. Die genaue Beschreibung ist *Tabelle 1* zu entnehmen.

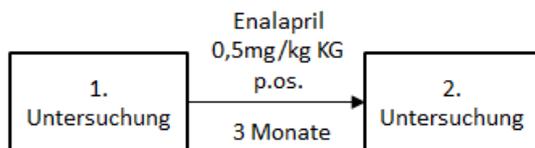
**Tabelle 1: Rasse, Geschlecht, Alter, Gewicht, Größe und Nutzung der Probanden.**

Pferd Nr.	Rasse	Geschlecht	Alter [Jahre]	Gewicht [kg]	Größe [cm]	Nutzung
1	WB	Wallach	16	690	172	Freizeitpferd
2	WB	Wallach	10	500	187	Springen bis Klasse A
3	VB	Hengst	23	465	156	Weidepferd
4	Traber	Wallach	5	525	160	Rennpferd
5	WB	Stute	20	583	168	Freizeitpferd
6	WB	Stute	30	526	159	Freizeitpferd
7	QH	Wallach	23	485	149	Freizeitpferd
8	WB	Stute	19	550	170	Weidepferd
9	WB	Stute	26	575	163	Freizeitpferd
10	WB	Stute	21	470	157	Weidepferd
11	WB	Wallach	8	680	183	Springen bis Klasse M
12	WB	Wallach	20	620	176	Freizeitpferd
13	WB	Wallach	18	600	175	Weidepferd
14	Traber	Wallach	27	420	151	Weidepferd
15	WB	Wallach	22	580	170	Weidepferd
16	WB	Wallach	24	515	162	Freizeitpferd
17	WB	Stute	4	518	158	Weidepferd
18	Traber	Wallach	10	535	162	Weidepferd
19	WB	Wallach	28	395	156	Weidepferd
20	WB	Wallach	20	550	164	Weidepferd
21	WB	Wallach	22	620	170	Freizeitpferd
22	WB	Wallach	7	530	173	Weidepferd
23	WB	Wallach	4	584	169	Dressur bis Klasse A/L
24	VA	Wallach	10	434	150	Distanzsport
25	WB	Wallach	8	600	166	Dressur bis Klasse L
26	WB	Wallach	18	600	170	Freizeitpferd
27	VA	Stute	14	420	156	Weidepferd
28	WB	Stute	7	480	163	Weidepferd
29	WB	Wallach	18	608	175	Weidepferd

## 3.2.2 Einteilung der Probanden in Gruppen

### 3.2.2.1 Gruppe 1

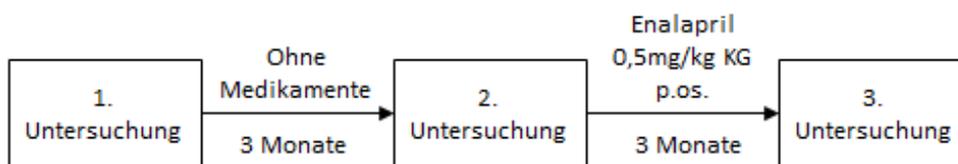
Die Pferde in Gruppe 1 (n = 12; Patienten Nr. 1-12) wurden zweimal im Abstand von drei Monaten untersucht. Vor der ersten Untersuchung erhielt keines der Tiere Medikamente. Zwischen der ersten und der zweiten Untersuchung erhielten die Probanden einmal täglich Enalaprilmaleat (Enalatab® 20 mg, CP-Pharma Handelsgesellschaft mbH, Burgdorf, Deutschland) per os in der Dosierung 0,5 mg/kg Körpergewicht (*Abbildung 2*). Zehn dieser Patienten hatten eine Aortenklappeninsuffizienz und sieben eine Mitralklappeninsuffizienz. Fünf dieser Patienten wiesen sowohl eine Aorten- als auch eine Mitralklappeninsuffizienz auf.



*Abbildung 2: Aufbau der Studie in Gruppe 1.*

### 3.2.2.2 Gruppe 2

Die Patienten in Gruppe 2 (n = 17, Patient Nr. 13-29) wurden, wie in *Abbildung 3* dargestellt, dreimal im Abstand von jeweils drei Monaten untersucht. In den ersten drei Monaten erhielten die Pferde keine Medikamente. In den darauffolgenden drei Monaten wurde den Tieren einmal täglich Enalaprilmaleat in derselben Dosierung wie den Pferden in Gruppe 1 verabreicht. In dieser Gruppe wiesen zehn Probanden eine Aortenklappeninsuffizienz und zehn eine Mitralklappeninsuffizienz auf. Drei dieser Tiere hatten eine Aorten- und eine Mitralklappeninsuffizienz.



*Abbildung 3: Aufbau der Studie in Gruppe 2.*

### 3.2.2.3 Pferde mit Aortenklappeninsuffizienz

Alle Pferde (n = 20) aus Gruppe 1 und Gruppe 2, die eine Aortenklappeninsuffizienz aufwiesen, wurden in dieser Gruppe zusammengefasst. Die statistische Auswertung erfolgte bei diesen Patienten zu zwei Untersuchungszeitpunkten, direkt vor Beginn der Therapie und im Anschluss an die dreimonatige Medikamentengabe. Insgesamt erfüllten 20 Probanden diese Kriterien.

### 3.2.2.4 Pferde mit Mitralklappeninsuffizienz

Dieser Gruppe wurden alle Pferde (n = 17) mit einer Mitralklappeninsuffizienz aus Gruppe 1 und Gruppe 2 zugeordnet. Patienten, die sowohl eine Mitralklappeninsuffizienz als auch eine Aortenklappeninsuffizienz aufwiesen, wurden sowohl in der Gruppe Aortenklappeninsuffizienz als auch der Gruppe der Mitralklappeninsuffizienz analysiert.

### 3.3 Untersuchungen

Die Patienten wurden im Idealfall über Nacht in der Klinik eingestallt. Falls dies nicht möglich war, wurden sie nach dem Transport für mindestens eine Stunde in eine Box mit Heu und Wasser zur freien Verfügung gestellt.

Bei allen Untersuchungsterminen erfolgte:

- eine klinische Allgemeinuntersuchung mit ausführlichem Vorbericht, sowie eine spezielle klinische Untersuchung des Herzkreislaufsystems und des Atmungstraktes
- eine Blutprobenentnahme für ein kleines Blutbild, die Bestimmung der Elektrolyte, sowie die Bestimmung des Angiotensin-Converting-Enzyms
- eine Echokardiographie mit parallel aufgenommenen EKG

#### 3.3.1 Klinische Untersuchung

Die klinische Allgemeinuntersuchung sowie die Untersuchung des Herzkreislaufsystems und des Atmungstraktes erfolgten nach einem standardisierten Untersuchungsprotokoll in Ruhe in der Box. Das Untersuchungsprotokoll ist dem Anhang zu entnehmen.

Die Herzgeräusche wurden nach dem in der Klinik üblichen Einteilungssystem eingestuft (siehe *Tabelle 2*).

**Tabelle 2: Beurteilung der Herzgeräusche, modifiziert nach Gehlen (Gehlen et al. 2010).**

Grad 1	Leises, lokalisiertes Herznebengeräusch, erst nach sorgfältiger Auskultation wahrnehmbar
Grad 2	Leises, klares, nach wenigen Sekunden hörbares Herznebengeräusch
Grad 3	Ein moderates Herznebengeräusch, genauso laut wie die Herztöne, über einer großen Fläche des Thorax hörbar, ohne Brustwandschwirren
Grad 4	Lautes Geräusch, sofort hörbar, über einen großen Bereich des Thorax, ohne Brustwandschwirren, lauter als die Herztöne
Grad 5	Lautes Herznebengeräusch, nur hörbar, bei Kontakt des Stethoskop mit Brustwand, immer mit Brustwandschwirren
Grad 6	Lautes Geräusch, auch hörbar ohne direkten Kontakt zwischen Stethoskop und Thoraxwand, Brustwandschwirren

#### 3.3.2 Blutprobenentnahme

Die Blutproben wurden morgens um 7.45 Uhr genommen. Zu diesem Zeitpunkt waren die Pferde bereits gefüttert und es herrschte Ruhe im Stall. Falls dies nicht möglich war, erfolgte die Blutprobenentnahme im Laufe des Vormittags. Das Pferd wurde ruhig von einer erfahrenen Person aufgehalfert und am Strick fixiert. Die Blutentnahme erfolgte in der Box durch Punktion der *V. jugularis externa sinister* oder *dexter* mit einer 18 G Kanüle (B. Braun Melsungen AG, Melsungen, Deutschland). Die Elektrolyte und die klinische Chemie wurden routinemäßig aus einer EDTA bzw. Heparin stabilisierten Probe im klinikeigenen Labor mit dem Gerät PoCH-100 (scil animal care company GmbH, Viernheim, Deutschland) und Cobas b 123 (Roche Diagnostics GmbH, Mannheim, Deutschland) durchgeführt.

### **3.3.2.1 Bestimmung der ACE-Plasmakonzentration**

Die Messungen der ACE-Plasmaaktivität wurde bei Pferden der Gruppe 1 zwei- und bei Pferden der Gruppe 2 dreimal durchgeführt. Zur Bestimmung der ACE-Plasmaktivität wurden gekühlte 2 ml Heparin-Röhrchen (Lithium-Heparin-Monovetten, Sarstedt AG & Co., Nümbrecht, Deutschland, „Blutgas-Monovette®“, REF 05.1147.020) verwendet. Die Proben wurden unmittelbar nach Entnahme in einer Styroporkiste mit gefrorenen Kühlakkus ins klinikeigene Labor transportiert. Die Zentrifugation erfolgte bei 4 °C mit 2000 rfc über 10 min (Hermle Labortechnik GmbH, Wehingen, Deutschland, Tischkältezentrifuge Z326K). Der Überstand wurde in gekühlte, zuvor beschriftete Kryoröhrchen (Simport 1,5 ml, Micrewtube, Bernard-Pilon, Kanada) abpipettiert und anschließend bei -80 °C bis zur Analyse gelagert (DF8514GL, Skadi® Green Line, Ede, Niederlande).

Die anschließende Auswertung wurde im Labor der Laboklin GmbH&Co.KG in Bad Kissingen durchgeführt. Die Analyse erfolgte durch die photometrische Bestimmung der Enzymaktivität im Serum mittels FAPGG als synthetisches Substrat. Dazu wurde der ACE kinetic Test (BÜHLMANN Laboratories AG, Schönenbuch, Schweiz) auf Cobas® 8000 (Roche Diagnostics GmbH, Mannheim, Deutschland) verwendet.

Die Reagenzien und Seren wurden langsam auf Raumtemperatur erwärmt und anschließend jeweils 25 µl von der Patientenprobe bzw. dem Kalibrator und 250 µl des Substrats in ein Röhrchen pipettiert. Nachfolgend wurde das Probengemisch für 5 min im Wasserbad bei 37 °C inkubiert. In der Zwischenzeit wurde das Photometer mit destilliertem Wasser auf null kalibriert. Die Messung der Probe erfolgte nun in einer Mikroküvette bei 37 °C und 340 nm und nach 10 min erneut. Die Differenz der ersten und zweiten Messung wurde durch die Differenz des Kalibrators dividiert und anschließend mit der Enzymaktivität des Kalibrators multipliziert. Jede Probe wurde zweimal gemessen und der Mittelwert aus den beiden Messungen gebildet.

### **3.3.3 Echokardiographische Untersuchung**

Die echokardiographische Untersuchung erfolgte in einem halbabgedunkelten Behandlungsraum der Pferdeklunik. Keines der Pferde wurde für die Untersuchung sediert. Es wurde am Halfter mit Strick durch eine erfahrene Person fixiert. Je nach Charakter des Pferdes erfolgte die Untersuchung im Zwangsstand oder daneben.

#### **3.3.3.1 Technische Ausrüstung**

Die echokardiographischen Untersuchungen wurden mit dem Ultraschallgerät Vivid 7 (Firma GE Healthcare, Horton, Norway) und einer phased-array-sektor-Sonde (M4S Sonde, 1,5-4,3 Mhz, 20 x 28 cm Schallfläche) durchgeführt.

#### **3.3.3.2 Vorbereitung für die Echokardiographie.**

Beidseits hinter dem *Olecranon* wurde ein ca. 10 x 10 cm großer Bereich oberhalb der *V. epigastrica cranialis superficialis* rasiert. Nach der Rasur wurde die Haut gründlich mit Alkohol entfettet und anschließend Ultraschallgel aufgetragen.

### **3.3.3.3 EKG Ableitung**

Parallel zur Echokardiographie wurde ein in das Gerät integriertes EKG als modifizierte Basis-Spitzen-Ableitung geschrieben. Die rote Elektrode wurde in der linken Jugularrinne, die grüne Elektrode auf der linken Thoraxseite ca. 15 cm kaudal des Ellenbogens und die neutrale Elektrode kranial des linken Schulterblattes positioniert. Bei langsamen Herzfrequenzen wurde die T-Zacke vom Programm als erneute Herzaktion gewertet und die Herzfrequenz somit doppelt gezählt. Um trotzdem drei aufeinander folgende Herzzyklen zur Auswertung der Echokardiographie zu erhalten, wurde die Anzahl der aufzunehmenden Herzzyklen erhöht.

### **3.3.3.4 Standardechokardiographie**

Als Grundeinstellung wurden eine maximale Bildbreite von 90° und eine Eindringtiefe von 30 cm gewählt. Die Bildrate betrug in dieser Einstellung 70 Bilder pro Sekunde bei einer Frequenz von 1,7 MHz mit harmonischen Wellen. Die Eindringtiefe und der Fokus wurden anschließend für ein optimales zweidimensionales Graubild individuell angepasst.

Das Vorderbein der Pferde sollte auf der jeweiligen Schallseite leicht vorgestellt stehen. Die Schallpositionen wurden weitestgehend wie bereits von Stadler et al. beschrieben eingestellt (Stadler et al. 1988). Um reproduzierbare Standardschnitte zu erhalten, wurden die von Long et al und Reef charakterisierten anatomischen Punkte als Orientierungshilfen genutzt (Reef 1990; Long et al. 1992).

### **3.3.3.5 Zweidimensionale Messungen**

Begonnen wurde mit der rechten kaudalen langen Achse (RKDLA) (4-Kammerblick). Diese Aufnahme wurde im vierten IKR eine Handbreit oberhalb des Olekranons aufgenommen. Das linke Atrium wurde möglichst rund und der linke Ventrikel (LV) möglichst längs geschnitten. In dieser Einstellung sollte das IVS waagrecht im Bild mit wenig sichtbaren Papillarmuskeln bzw. wenigen *Chordae tendinae* erscheinen. Für die Darstellung der Aorta wurde aus dem 4-Kammerblick der Schallkopf um ca. 10 ° kranial gedreht (RKDLA-Ao). Die Aorta zeigt sich nun als Verlängerung des linken Ventrikels. Auch in diesem Bild sollte der Ventrikel längs geschnitten sein. Für die rechte kaudale kurze Achse (RKDKA) wurde der Schallkopf nach kaudal gedreht (Orientierung ca. 270 °). In diesem Schnitt wurde darauf geachtet, den Ventrikel möglichst mittig im Bild und die Papillarmuskeln symmetrisch darzustellen. Es wurde die Ebene knapp unter der Mitralklappe gewählt, so dass die Ansätze der Herzklappen so gerade noch erkennbar waren. Für die rechte kraniale lange Achse (RKRLA) wurde in den dritten IKR gewechselt und der Schallkopf kranial gekippt, so dass das rechte Herz (rechte Hauptkammer und rechter Vorhof) mit Längsschnitt der Pulmonalarterie dargestellt wurde.

Auf der linken Thoraxseite wurden zwei Schnitte aufgenommen: Die linke kaudale lange Achse (LKDLA) und die linke kaudale lange Achse mit Aorta (LKDLA-Ao). Die LKDLA wurde im vierten IKR angefertigt mit dorsokaudaler Ausrichtung, ½ bis eine Handbreit oberhalb des Olekranons. Zur Darstellung der Austreibungsphase des LV mit längsgeschnittener Aorta, sowie zwei Semilunarklappen wurde der Schallkopf leicht kranial gedreht (340-250 °).

### **3.3.3.6 M-Mode und Verkürzungsfraction (FS)**

Die Verkürzungsfraction (Fractional shorting, FS) als prozentualer Anteil der Verkürzung des linken Ventrikels, wurde über die Teichsche Formel (Gleichung 1) aus dem Innendurchmesser des linken Ventrikels diastolisch (LVIDd) und systolisch (LVIDs) berechnet (Voros et al. 1991; Long 1992; Stadler & Robine 1996):

$$FS = (LVIDd - LVIDs) / LVIDd \times 100$$

Es wurde ein M-Mode in der RKDKA mittig zwischen den Papillarmuskeln in einer Schnittebene knapp unterhalb der Mitralklappe aufgenommen. Die Messungen erfolgten enddiastolisch auf Höhe der Q-Zacke und systolisch bei maximaler Kontraktion.

Zusätzlich wurde jeweils ein M-Mode der Mitralklappe aus der RDKLA und der Aortenklappe aus der RKDLA-Ao aufgenommen. Es sollten jeweils die Herzklappenöffnung und der -schluss gut erkennbar sein.

### **3.3.3.7 Farbechokardiographie**

Alle Herzklappen wurden mithilfe des Farbdopplers auf Insuffizienzen untersucht. Dazu wurden die Herzklappen zunächst im 2D-Bild dargestellt und anschließend der Farbsektor über die Herzklappe gelegt. Signale die nur in ein oder zwei Bildern oder ganz knapp hinter Herzklappe zu sehen waren, wurden als physiologisch bewertet (Long et al. 1992). Die niedrigste Bildrate im Farbdopplermodus betrug 48 Bilder pro Sekunde. Die Eindringtiefe des Bildes wurde der Herzklappe angepasst. Die Trikuspidalklappe wurde aus der RKDLA, der RKDLA-Ao und der RKRLA untersucht. Die Beurteilung der Pulmonalklappe erfolgte in der RKRLA. Die Mitralklappe wurde von der linken Thoraxseite in der LDKLA, sowie der rechten Seite in der RKDLA befundet (Long et al. 1992). Die Aortenklappe wurde ebenfalls von beiden Thoraxseiten in der RKDLA-AO und LKDLA-Ao untersucht. Zudem wurden die drei Segel der Aortenklappe im Querschnitt dargestellt. Durch Veränderung des Schallwinkels wurde jeweils der Rückfluss maximal dargestellt. Unter Umständen wurde auch der Interkostalraum für eine maximale Darstellung des Rückflusses gewechselt. Anschließend wurde der Cursor knapp hinter die Herzklappe in den Rückstrom gelegt und die Rückflussgeschwindigkeit im kontinuierlichen Doppler (CW-Doppler) gemessen. Die Messskala wurde der Geschwindigkeit angepasst. Der Wandfilter lag bei 2 m/s.

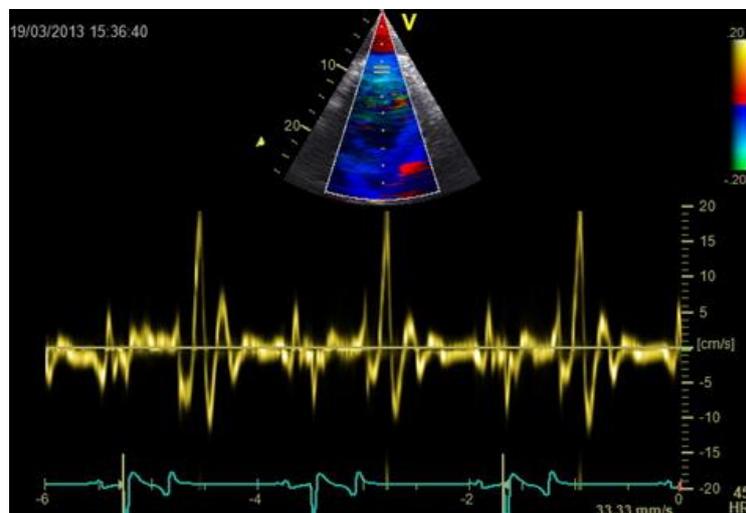
### **3.3.3.8 Gewebedopplerechokardiographie**

Der Sektorwinkel wurde für eine ausreichend hohe Bildrate der Gewebedoppleraufnahmen auf 60 ° reduziert. Eine Eindringtiefe von 28 cm war bei allen Pferden ausreichend, um die komplette LFW des linken Ventrikels darzustellen. Wie bereits bei der konventionellen Echokardiographie, wurde die Herzaktion direkt nach einem AV-Block von der Analyse ausgeschlossen.

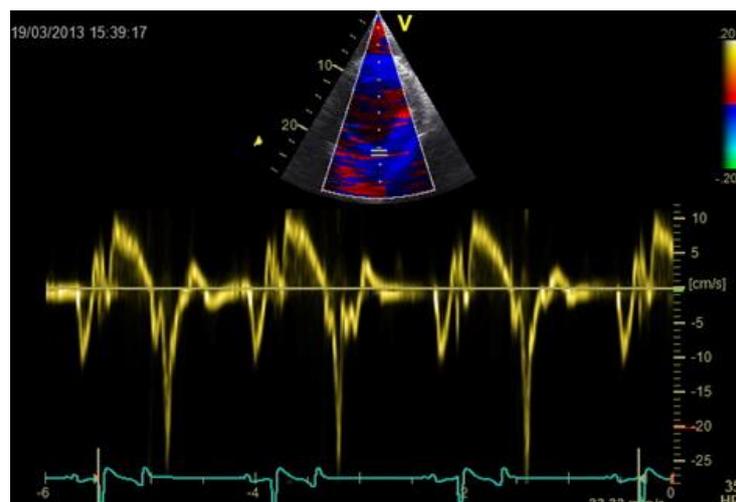
Die Gewebedoppleruntersuchungen erfolgten in der RKDKA. Der LV wurde mittig im Bild und die beiden Papillarmuskeln symmetrisch dargestellt. Es wurde die Herzklappenebene gesucht, um anschließend den Schallkopf so weit distal zu bewegen, dass die Mitralklappen soeben nicht mehr, aber die Ansätze der Chordae tendinae, sichtbar wurden. So wurden zunächst drei Herzzyklen für die Speckle Tracking Analyse im Offline Modus aufgenommen. Im Anschluss wurde die Geschwindigkeit des Myokards durch Farbe kodiert. Der Winkel des

Farbsektors betrug  $45^\circ$ . So wurde eine Bildrate von 129 Bildern pro Sekunde erreicht. Auch in dieser Einstellung wurde eine Bildschleife von drei Herzzyklen zur späteren Auswertung des Farbgewebedopplers gespeichert.

Für den PW-Gewebedoppler wurde die Messzelle zunächst mittig im IVS platziert. Dabei wurde darauf geachtet, dass sie weder in der Diastole, noch in der Systole ins Endo- oder Epikard gelangt. Der zu untersuchende Myokardabschnitt sollte sich senkrecht zum Schallkopf bewegen. Nun wurde in den PW-Modus umgeschaltet und die Kurven dreier aufeinanderfolgender Herzzyklen als Standbild gespeichert (*Abbildung 4*). Anschließend wurden dieselben Aufnahmen der linken freien Wand angefertigt (*Abbildung 5*). Aliasing-Phänomene konnten nicht immer vermieden werden, da die Messskala nur bis 15 cm/s reicht. Allerdings konnten sie bei der Auswertung durch nachträgliche Verschiebung der Nulllinie ausgeblendet werden.



**Abbildung 4:** PW-Gewebedoppler im Interventrikularseptum.



**Abbildung 5:** PW-Gewebedoppler in der linken freien Wand.

### 3.3.3.9 Beurteilung der konventionellen Echokardiographie

Die Auswertung der Echokardiographie erfolgte nachträglich mit einer speziellen Software (EchoPac Software Only©, Firma GE Healthcare, Horton, Norway).

Die 2D-Messungen wurden enddiastolisch zu Beginn des QRS-Komplexes im synchron aufgenommenen EKG durchgeführt. Die Ergebnisse der Messungen in Form einer Excel-Tabelle exportiert. Als Referenzwerte wurden die in der Klinik üblichen Werte, die ihrerseits weitestgehend auf den Messungen von Stadler und Robine basieren, verwendet (Stadler & Robine 1996). Die genaue Beschreibung der Messungen ist in *Tabelle 3* erläutert. Die verwendeten Referenzwerte sind in *Tabelle 4* benannt.

Der Schweregrad einer Herzklappeninsuffizienz wurde semiquantitativ beurteilt und in geringgradig (ggr.) bis hochgradig (hgr.) eingeteilt. Eine geringgradige Herklappeninsuffizienz hatte einen Rückfluss, der im Farbdoppler maximal  $\frac{1}{3}$  der zweidimensionalen Fläche des linken Atriums oder des linken Ventrikels darstellte. Der Rückfluss einer mittelgradigen (mgr.) Mitralklappeninsuffizienzen betrug zwischen  $\frac{1}{3}$  und  $\frac{1}{2}$  der zweidimensionalen Fläche des linken Atriums oder linken Ventrikels. Hochgradige Mitralklappeninsuffizien hatten ein Ausmaß größer als der  $\frac{1}{2}$  der Fläche des linken Atriums oder des linken Ventrikels (Buhl et al. 2005; Imhasly et al. 2010).

**Tabelle 3: Beschreibung der Messung der Dimensionen, Wanddicken und Verkürzungsfraction in der rechten kaudalen langen Achse (RKDLA), der rechten kaudalen langen Achse mit Aorta (RKDLA-Ao), der linken kaudalen langen Achse (LKDLA) und der rechten kaudalen kurzen Achse (RKDKA), modifiziert nach Stadler & Robine (1996).**

Schnitt	Messung	Beschreibung der Messung
RKDLA	LADmV	enddiastolisch zwischen den Ansätzen der beiden Mitralklappensegel
	LADmax	enddiastolisch zwischen den Ansätzen der beiden Mitralklappensegel
	LVumV	enddiastolisch parallel zur Messung des LAmV im Bereich des maximalen Durchmessers
	LVppm	enddiastolisch parallel zu den anderen beiden Messungen zwischen den Papillarmuskeln
	RFW	an der schmalsten Stelle der Wand senkrecht zum Endo- und Epikard
	IVSumv	an der schmalsten Stelle der Wand senkrecht zum Endo- und Epikard
	IVSppm	auf Höhe der Papillarmuskeln senkrecht zum Endo- und Epikard
	LFW	an der schmalsten Stelle der Wand senkrecht zum Endo- und Epikard
RKDLA-Ao	Ao-AV	zwischen den Ansätzen der beiden in diesem Schnitt sichtbaren Aortenklappensegel
	Ao-Sinus	parallel zur ersten Messung an der weitesten Stelle im Sinus valsavae
LKDLA	LA	enddiastolisch zwischen den Ansätzen der beiden Mitralklappensegel
	LAmax	enddiastolisch zwischen dem Ansatz des oberen Segels
	LV	parallel zur Messung des LA im maximalen Lumen des LV
RKDKA	FS	Messung enddiastolisch auf Höhe der Q-Zacke und systolisch bei maximaler Kontraktion, Berechnung der FS über die Teichsche Formel

**Tabelle 4: Referenzwerte für die 2D-Messungen der Echokardiographie, modifiziert nach Stadler & Robine (1996).**

Schnitt	Messung	Referenzwert
RKDLA	LADmV	10 cm
	LADmax	12,5 cm
	LVumV	13,5 cm
	LVDppm	11 cm
	RFW	1,5 cm
	IVSumv	2,7 cm
	IVSppm	4 cm
	LFW	2,5 cm
RKDLA-Ao	Ao-AV	7,7 cm
	Ao-Sinus	8,5 cm
LKDLA	LA	11,5 cm
	LAmx	13 cm
	LV	13,5 cm
RKDKA	FS	40 %

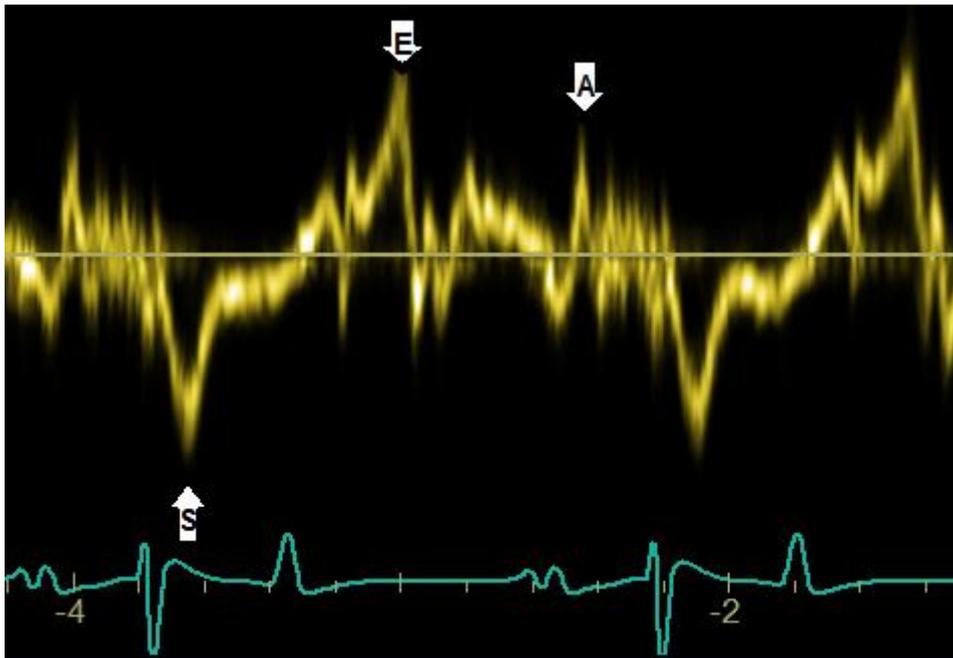
### 3.3.3.10 Auswertung der Gewebedoppler-Echokardiographie

Der Beginn und das Ende der Myokardgeschwindigkeiten zeichnete sich entweder durch das Durchkreuzen der Kurven mit der Nulllinie oder durch die Präsenz einer klaren Abweichung aus (Decloedt et al. 2013a). Die Kurven wurden sowohl im Farbgewebedoppler, als auch im PW-Gewebedoppler folgendermaßen definiert:

- Die **isovolumetrische Kontraktion (IVC)** wurde als höchster Wert zwischen R-Kurve im EKG und Beginn der Systole gewählt (Decloedt et al. 2013b). Bei vorhandenen Zeitmarkern wurde sich an dem Mitralklappenschluss und der Aortenklappenöffnung orientiert (Neukirch 2012).
- Die **systolische Welle (S)** wurde als Welle während der ST-Strecke im EKG zwischen der Aortenklappenöffnung und dem Aortenklappenschluss definiert (Spieker 2006; Neukirch 2012).
- Die **isovolumetrische Relaxation (IVR)** befindet sich zwischen dem Ende der Systole und Beginn der E-Kurve, bzw. zwischen Aortenklappenschluss und Mitralklappenöffnung (Neukirch 2012; Decloedt et al. 2013b).
- Die **frühe diastolische Füllung (E)** wurde definiert als Kurve nach der T-Zacke im EKG. Bei biphasischer Darstellung wurde die Welle mit dem größeren Ausschlag gemessen (Spieker 2006).
- Die **späte diastolische Füllung (A)** wurde als Kurve zwischen P-Welle und Q-Zacke im EKG gewählt (Spieker 2006; Schwarzwald et al. 2009b).

### 3.3.3.10.1 PW-Doppler Messungen

Die Bewegung des Myokards wurde während der Echokardiographie als Standbild gespeichert und die Maximalgeschwindigkeiten (IVC, S, IVR, E und A) in der Offline Analyse markiert. Die Messungen erschienen anschließend, wie die zweidimensionalen Messungen im „Worksheet“ und konnten in Form einer Excel-Tabelle exportiert werden. In *Abbildung 6* sind die systolischen, frühdiastolischen und spätdiastolischen Messungen der Myokardbewegung im Interventrikularseptum dargestellt.

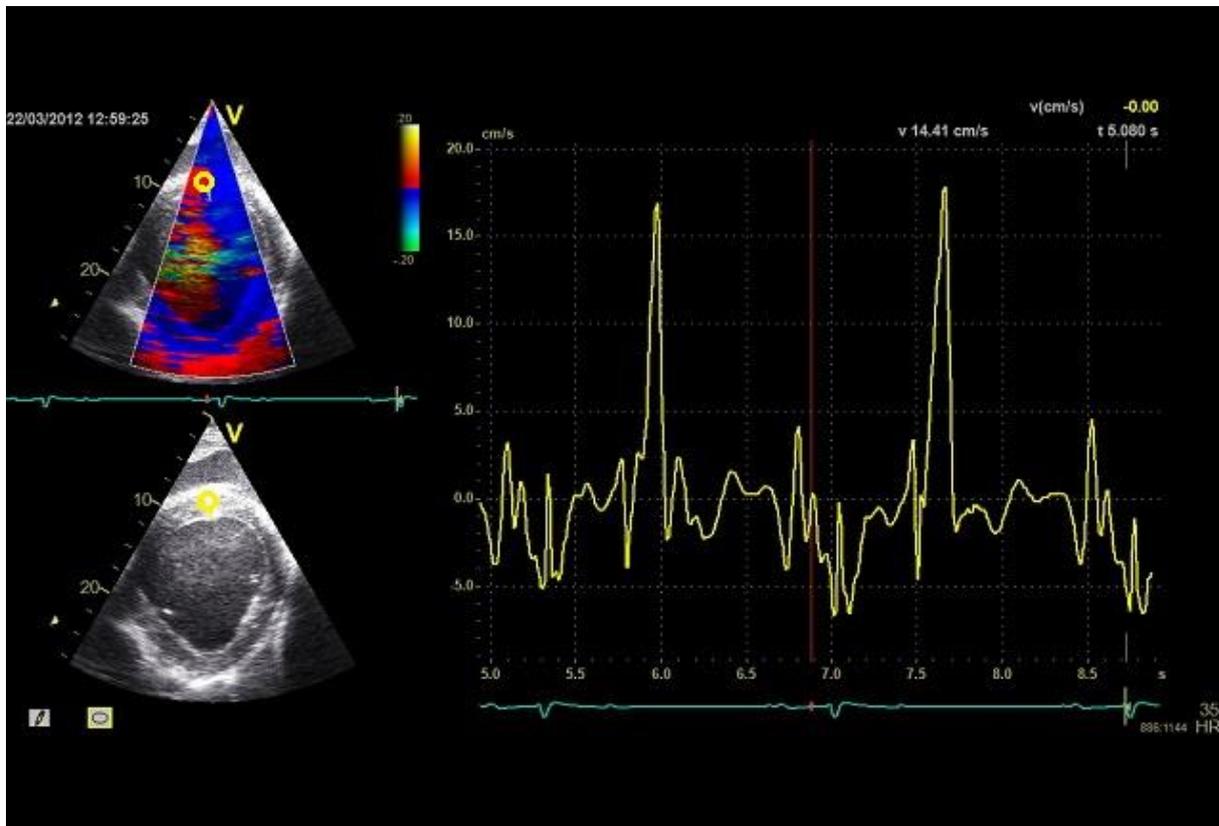


*Abbildung 6: Darstellung der Myokardgeschwindigkeiten des Interventrikularseptums mit Markierung der systolischen (S), frühdiastolischen (E) und spätdiastolischen (A) Maximalgeschwindigkeiten. Gemessen wurden die Geschwindigkeiten mittels PW-Gewebedoppler.*

### 3.3.3.10.2 Farbgewebedopplermessungen

Die Analyse des Farbgewebedopplers fand im Modus „Q-Analyse“ des Programms statt. Für die Beurteilung wurden jeweils drei aufeinanderfolgende Herzzyklen ausgewählt. Die ROI (Region of interest) wurde mittig im IVS bzw. in der LFW platziert. Im IVS betrug die Größe der ROI 18 x 18 mm, in der LFW wurde eine längliche ROI-Form gewählt mit 12 x 16 mm. So wurde etwa 2/3 des Myokards abgedeckt. Die korrekte Lage der ROI zentral zwischen Endo- und Epikard wurde Bild für Bild kontrolliert und bei Bedarf manuell korrigiert. Anhand eines im M-Mode geschnittenen Bildes der Aorten- bzw. Mitralklappe konnten Zeitmarker für die jeweilige Klappenöffnung und -schließung definiert werden (Lind et al. 2004; Keller 2007). Durch Berechnung in zeitlicher Relation zur R-Zacke im EKG wurden sie automatisch in die Sequenz des Gewebedopplers übertragen. Die Zeitmarker konnten nicht genutzt werden, wenn im EKG die Herzfrequenz doppelt gezählt wurde. Technisch war dies nicht für die Kurven des PW-Dopplers möglich. In diesen Fällen mussten die Zeiten aufgrund der Gewebedopplerkurven und des EKG's bestimmt werden.

Die Myokardbewegung wurde als Kurven im zeitlichen Verlauf neben dem Ultraschallbild dargestellt (Abbildung 7). Die Maximalgeschwindigkeiten wurden manuell markiert und die Werte im „Worksheet“ der Software gespeichert.



**Abbildung 7:** Farbgewebedopplermessungen im Interventrikularseptum. In der linken Bildhälfte ist das zweidimensionale Ultraschallbild des linken Ventrikels in der rechten kaudalen kurzen Achse dargestellt, mit Farbkodierung des Myokards und Lage der ROI (Region of interests) mittig im Interventrikularseptum. In der rechten Bildhälfte sind die Bewegungen des Myokards im zeitlichen Verlauf abgebildet.

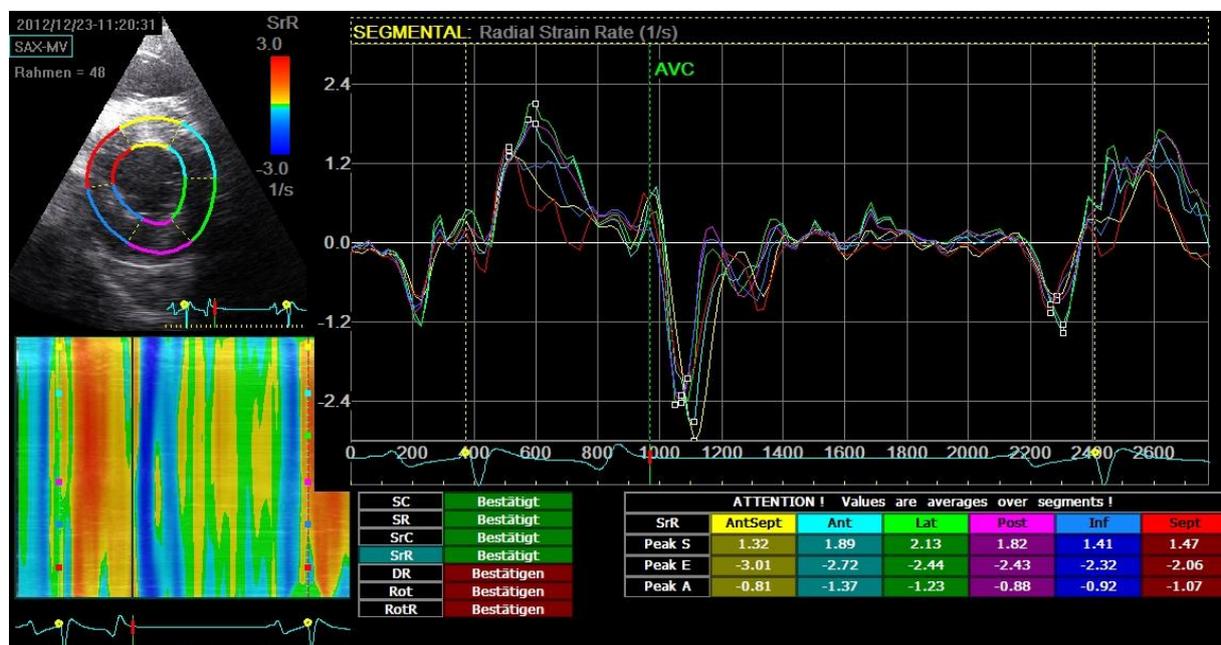
### 3.3.3.10.3 Strain und Strain Rate

Zur Strain und Strain Rate Analyse wurden wie bei den anderen Gewebedoppleraufnahmen die parasternale kurze Achse (RKDKA) gewählt. Die Aufnahme der Bildschleife zur späteren Offline-Analyse erfolgte im zweidimensionalen Graustufenbild mit harmonischen Wellen ohne dualen Fokus mit einer Bildrate von 129 Bildern pro Sekunde im Graustufenbild. Die Software basiert auf der Verfolgung von natürlichen akustischen Markern in Echtzeit. Durch Vergleich der Verschiebung der Punkte im Verlauf des Herzzyklus wird die 2D Strain und Strain Rate abgeleitet (Kim et al. 2009).

Die Messungen der Strain und Strain Rate wurden halbautomatisch im „2D Strain“-Modus des Programms durchgeführt. Zunächst wurde der Schnitt in der kurzen Achse auf Höhe der Mitralklappe („SAX-MV“) ausgewählt. Nun wurde endsystolisch das Endokard des linken Ventrikels umfahren und markiert und die ROI der Wanddicke angepasst (Declodt et al. 2012). Die ROI sollte als glatte Kurve angezeigt werden und darf nicht durch die Papillarmuskeln verlaufen. Das Perikard sollte außerhalb der ROI liegen (Technische Publikationen, Benutzerhandbuch Echopac). Es wurde überprüft, ob die Mittellinie der ROI sich zusammen mit dem 2D-Bild bewegt und die Qualität der Segmente ausreichend zur

Analyse war. Speckle Tracking startet automatisch und teilt den linken Ventrikel in sechs Segmente (s. *Abbildung 8*, oben links). Neben der globalen Strain (SR Peak G) wurden segmentale Messungen für das Interventrikularseptum (antsept) und die LFW (post) durchgeführt. Segmentale Maximalgeschwindigkeiten wurden für radiale (SrR) und zirkumferenzielle Strain Rate (SrC), sowie Rotationsrate (RotR) gemessen. Die segmentalen Messungen erfolgten jeweils systolisch (Peak S), frühdiastolisch (Peak E) und spätdiastolisch (Peak A). Die Berechnungen erfolgten durch Speckle Tracking. Speckle Tracking nutzt Lagrangian strain zur Analyse, also die Deformation im Vergleich zur Ausgangslänge (Hoit 2011). Der Referenzpunkt wurde auf den Beginn des QRS-Komplexes gelegt, falls dies nicht automatisch erfolgte (Risum et al. 2012).

Myokardiale Geschwindigkeitsprofile werden in der Software als Kurven dargestellt, maximale Geschwindigkeiten markiert und der Durchschnitt in dem Segment in einer Tabelle angezeigt (s. *Abbildung 8*) (Wess et al. 2011). Diese Werte wurden zur Auswertung herangezogen.



**Abbildung 8:** Beispiel für die radiale Strain Rate Messung (SrR). Links oben ist das zweidimensionale Ultraschallbild mit Aufteilung in die sechs Segmente zu erkennen. Rechts oben sind die segmentalen Geschwindigkeiten der Myokardbewegung, mit Markierung der Maximalgeschwindigkeiten dargestellt. Die Tabelle unten rechts enthält die segmentalen Durchschnittsgeschwindigkeiten: systolische (Peak S), frühdiastolische (Peak E) und spätdiastolische Geschwindigkeiten (Peak A).

### 3.4 Statistische Analyse

Die statistische Auswertung erfolgte mithilfe des Programms SPSS® Statistics 21 (IBM Deutschland GmbH, Ehningen, Deutschland). Die Untersuchung der Daten auf Normalverteilung wurde über die explorative Datenanalyse mit Anzeige der Normalverteilungsdiagramme in Form eines QQ-Diagramms und den beiden Testverfahren Kolmogorov Smirnov und Shapiro Wilk vorgenommen. Beim Shapiro Wilk Test wurde in der Signifikanz bei einem Wert  $p < 0,05$  die Nullhypothese nicht abgelehnt.

Der Variationskoeffizient für jeden Messparameter wurde für jeden Patienten aus drei aufeinanderfolgenden Herzzyklen berechnet. Daraus wurde der Mittelwert für alle Patienten gebildet. Es wurde die Untersuchung direkt vor Beginn der Medikation gewählt. Die Varianz wurde, wie in vorherigen Studien, bei < 5 % als sehr gering, bei 5-15 % als gering, bei 16-25 % als mittelgradig und bei > 25 % als hochgradig bewertet (Schwarzwald et al. 2007b; Stahl & Gehlen 2010; Decloedt et al. 2013c).

Zur Prüfung der Parameter auf Korrelation wurde der zweiseitige Pearson-Test für alle normalverteilten Daten verwendet. Für nichtparametrische Daten wurde der Spearman Rang Korrelationskoeffizient gewählt.

Alle Variablen, bei denen zu allen drei Untersuchungszeitpunkten keine Abweichung von der Normalverteilung gezeigt werden konnten, wurden in Gruppe 2 mittels „Analysis of Variance“ (ANOVA) und in Gruppe 1 mit dem gepaarten T-Test analysiert. Hier wurde ebenfalls  $p < 0,05$  als statistisch signifikant festgelegt.

Als nichtparametrischer Test für verbundene Stichproben wurde der Wilcoxon-Test verwendet.

## **4 Ergebnisse der Untersuchungen**

### **4.1 Ergebnisse der Anamnese und klinischen Allgemeinuntersuchung**

Das Allgemeinbefinden aller 29 Pferde dieser Studie war zu jedem Untersuchungszeitpunkt ungestört. Vorberichtlich zeigten drei Pferde (Patient Nr. 1, 4 und 24) eine Leistungsschwäche. Bei den anderen Tieren waren die Herzgeräusche Zufallsbefunde, die im Rahmen von Routineuntersuchungen auffielen. 16 der 29 Patienten wiesen ein systolisches Herzgeräusch auf, von denen 15 holosystolisch und eins frühsystolisch waren. 13 Pferde hatten ein diastolisches Herzgeräusch, von denen zehn holodiastolisch und drei frühdiaastolisch waren. Bei zwei Pferden (Nr. 3 und 7) konnte Brustwandschwirren festgestellt werden. Die restliche klinische Untersuchung war bei allen Patienten unauffällig.

#### **4.1.1 Veränderung der Befunde zwischen der ersten und zweiten Untersuchung in Gruppe 2 (ohne Therapie)**

Das Allgemeinbefinden blieb in diesem Zeitraum bei allen Pferden ungestört. Die Qualität und Quantität der Herzgeräusche änderte sich nicht.

#### **4.1.2 Auswirkung der dreimonatigen Therapie auf die klinischen Befunde**

Die Besitzer von zwei Pferden berichteten über eine subjektive Verbesserung des Allgemeinbefindens. Eines der Pferde lag weniger in der Box. Ein Distanzpfred (Patient Nr. 24) zeigte eine bessere Leistungsfähigkeit, sowie eine Beruhigung der Herzfrequenz nach Belastung in kürzerer Zeit. Gemessen wurde die Herzfrequenz mit einem Pulsmessgerät durch die Besitzerin.

Die erhobenen klinische Befunde, wie Herzgeräusche und Brustwandschwirren änderten sich nicht.

### **4.2 Akzeptanz und Verträglichkeit des Medikaments**

Die Akzeptanz für die orale Einnahme der Medikamente war laut Aussagen der Besitzer bei allen Pferden gut. Keines der untersuchten Pferde zeigte Nebenwirkungen.

### **4.3 Ergebnisse der Elektrokardiographie und Echokardiographie**

#### **4.3.1 Elektrokardiographie**

Das EKG war bei allen Pferden zu allen zwei bzw. drei Untersuchungszeitpunkten unauffällig. Einige Patienten zeigten AV-Blöcke 2. Grades, die als physiologisch bewertet wurden.

#### **4.3.2 Konventionelle Echokardiographie und Verteilung der Erkrankungen**

Die Ergebnisse der echokardiographischen Untersuchung sind in *Tabelle 6* zusammengefasst. Die Zuordnung zu den einzelnen Erkrankungen erfolgte zu dem Untersuchungszeitpunkt direkt vor Beginn der Medikation. Die Mittelwerte der zweidimensionalen Messungen in Gruppe 1 und 2 sind mit Standardabweichungen in

*Tabelle 5* aufgeführt. Die Messungen der einzelnen Tiere sind den *Tabellen 10-14* im Anhang zu entnehmen.

In der echokardiographischen Untersuchung wurde in **Gruppe 1** bei zehn Pferden eine Aortenklappeninsuffizienz festgestellt. Eine Mitralklappeninsuffizienz wurde bei sieben Patienten gefunden. Fünf Patienten wiesen eine Aorten- und Mitralklappeninsuffizienz auf. Drei Patienten zeigten mit  $10,54 \pm 0,48$  cm eine Dilatation des linken Vorhofes (RKDLA\_LAmv) und vier mit  $15,49 \pm 1,55$  cm eine Dilatation des linken Ventrikels (RKDLA\_LVumv). Zudem hatten sechs Pferde eine Dilatation der *Sinus valsavae aortae* ( $8,80 \pm 0,39$  cm).

In **Gruppe 2** wurde bei zehn Probanden eine Aortenklappeninsuffizienz und bei zehn eine Mitralklappeninsuffizienz gefunden. Drei Pferde hatten eine Aorten- und Mitralklappeninsuffizienz. Sechs Patienten wiesen mit  $13,98 \pm 0,30$  cm eine Dilatation des linken Ventrikels auf (RKDLA\_LVumv). Fünf dieser Tiere zeigten auch in der linken kaudalen Achse mit  $14,27 \pm 0,39$  cm eine Dilatation des linken Ventrikels (LKDLA\_LV). Zudem wurde bei fünf Tieren mit  $10,77 \pm 0,49$  cm eine Dilatation des linken Atriums gemessen (RKDLA\_LamV). Sieben Pferde hatten mit  $8,73 \pm 0,28$  cm eine Dilatation der *Sinus valsavae aortae*.

Bei Patient Nr. 20 war nur ein leises diastolisches Herzgeräusch (Grad 1/6) hörbar, das bei höherer Herzfrequenz verschwand. Echokardiographisch konnte jedoch eine hgr. Aortenklappeninsuffizienz mit deutlicher Dilatation des linken Ventrikels und des *Sinus valsavae aortae* festgestellt werden.

**Tabelle 5: Mittelwerte und Standardabweichung der Echokardiographie in Gruppe 1 und 2 unmittelbar vor Beginn der Therapie. Die zweidimensionalen Messungen des linken Ventrikels (LV), linken Atriums (LA) und der Aorta erfolgten von der linken (LKDLA) und rechten kaudalen langen Achse (RKDLA) sowie der rechten kaudalen langen Achse mit Aorta (RKDLA-Ao).**

Schnitt	Messung	Gruppe 1 n = 12	Gruppe 2 n = 17
RKDLA	LVumV [cm]	$13,64 \pm 1,65$	$12,57 \pm 1,24$
RKDLA	LVppm [cm]	$11,82 \pm 1,90$	$10,55 \pm 1,30$
RKDLA	LAmV [cm]	$9,82 \pm 0,66$	$9,57 \pm 1,19$
RKDLA	LAmx [cm]	$9,99 \pm 0,67$	$9,71 \pm 1,26$
RKDLA-Ao	Aorta [cm]	$6,67 \pm 0,55$	$6,30 \pm 0,78$
RKDLA-Ao	Sinus aortae [cm]	$8,55 \pm 0,53$	$8,21 \pm 0,69$
LKDLA	LV [cm]	$13,12 \pm 1,4$	$12,83 \pm 1,22$
LKDLA	LA [cm]	$10,44 \pm 0,94$	$10,31 \pm 1,47$
LKDLA	LAmx [cm]	$11,39 \pm 1,08$	$11,26 \pm 1,44$

**Tabelle 6: Ergebnisse der Echokardiographie vor Beginn der Therapie. Die Einteilung der Aorten- (AVI) und Mitralklappeninsuffizienz (MVI) erfolgte in geringgradig (ggr.), mittelgradig (mgr.) und hochgradig (hgr.). Bestehende Dilatationen des linken Ventrikels (LV), linken Atriums (LA) oder der Aorta wurden in der rechten kaudalen langen Achse (RKDLA) und linken kaudalen Achse (LKDLA) gemessen und sind in der Tabelle angegeben.**

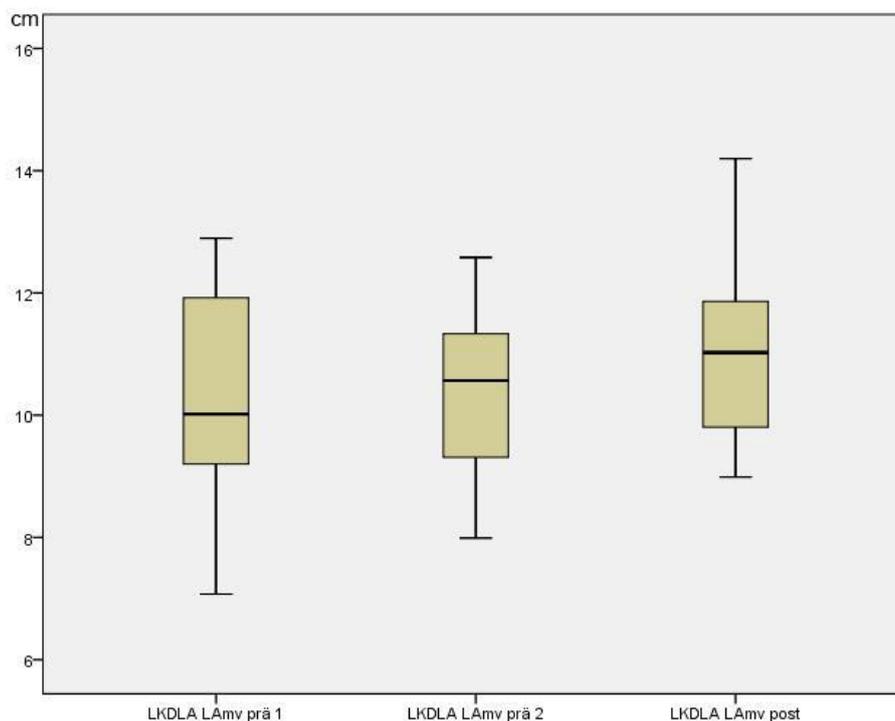
Gr.	Patient Nr.	AVI	MVI	Dimensionsveränderung (Mittelwert mit Standardabweichung)					
				LVumv (RKDLA) [cm]	LAmv (RKDLA) [cm]	Aorta (Sinus) [cm]	LV (LKDLA) [cm]	LAmv (LKDLA) [cm]	
1	1	hgr.	ggr.	15,32±0,19	10,61±0,48	8,54±0,38	15,09±0,35		
	2		hgr.						
	3	hgr.		17,27±0,16			16,03±0,33		
	4	ggr.	hgr.		10,03±0,60	8,55±0,27			
	5		hgr.			9,64±0,00			
	6	mgr.		15,84±0,25		9,16±0,42			
	7	mgr.				8,73±0,19			
	8	ggr.	ggr.						
	9	mgr.				8,87±0,23			
	10	mgr.							
	11	ggr.	mgr.		13,52±0,12	10,98±0,15		13,75±0,07	12,16±0,38
	12	ggr.	mgr.						
2	13		ggr.	14,29±0,13	11,30±0,48		14,57±0,07	12,58±0,19	
	14	ggr.	ggr.						
	15	ggr.	mgr.						
	16	hgr.		13,90±0,10					
	17		ggr.		10,16±0,23	9,11±0,13			
	18	ggr.				8,52±0,17			
	19	ggr.							
	20	hgr.		14,06±0,19		9,29±0,05	14,13±0,06		
	21	ggr.				8,79±0,50			
	22	ggr.							
	23		hgr.		13,83±0,25	11,25±0,1		14,73±0,30	12,32±0,50
	24	mgr.							
	25		hgr.		14,49±0,27	10,44±0,27	8,57±0,15	13,73±0,19	11,79±0,20
	26	ggr.	mgr.				8,72±0,21		
	27		ggr.						
	28		ggr.						
	29		mgr.		13,67±0,15	10,77±0,35	8,73±0,12	14,27±0,12	11,77±0,25

#### 4.3.2.1 Auswirkung der dreimonatigen Therapie in Gruppe 1

In Gruppe 1 konnten in der konventionellen Echokardiographie keine signifikanten Unterschiede zwischen der ersten und zweiten Untersuchung festgestellt werden.

#### 4.3.2.2 Auswirkung der dreimonatigen Therapie in Gruppe 2 in Gegenüberstellung zur dreimonatigen Phase ohne Therapie

In Gruppe 2 (n = 17) konnte mithilfe der ANOVA ein signifikanter Unterschied zwischen den Mittelwerten in der Dimensionsmessung des linken Atriums von der linken Thoraxseite (LKDLALAmv) gezeigt werden. Der Mittelwert zum ersten Untersuchungszeitpunkt betrug  $10,28 \pm 1,73$  cm, zum zweiten  $10,30 \pm 1,47$  cm und zum dritten  $10,98 \pm 1,33$  cm. Zwischen dem ersten und dem zweiten Untersuchungszeitpunkt war eine Tendenz zur Vergrößerung des Atriums ohne statistische Signifikanz ( $p = 1$ ) vorhanden. Der Unterschied zwischen der zweiten und dritten Untersuchung war statistisch signifikant ( $p = 0,004$ ) bei einer mittleren Differenz von  $\Delta = -0,67$  cm. Dies ist *Abbildung 9* zu entnehmen.



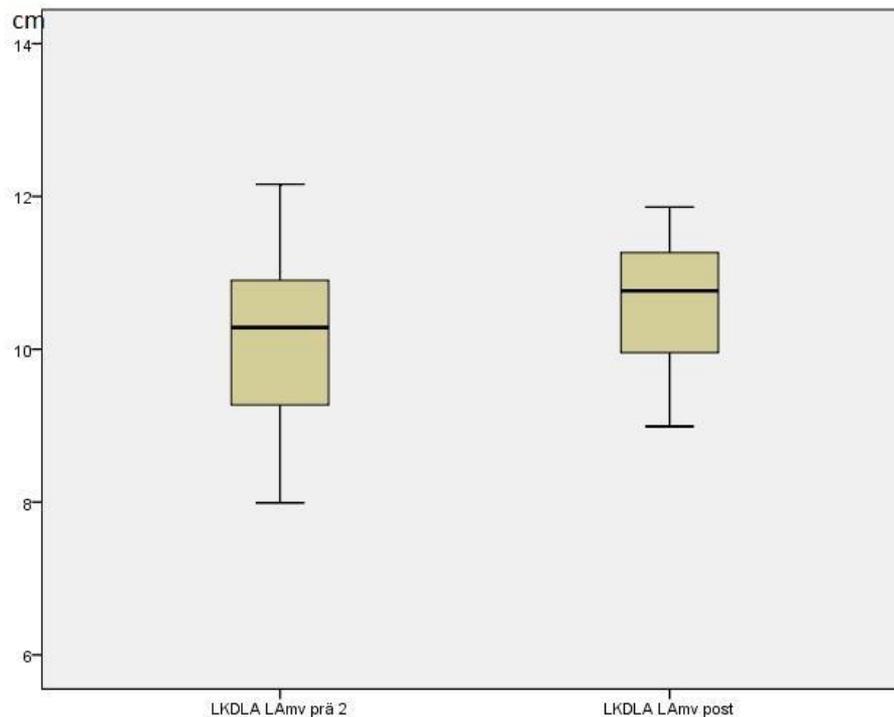
**Abbildung 9: Dimensionsmessung des linken Atriums der Patienten in Gruppe 2, gemessen zwischen den Ansätzen der Mitralklappe (LAmv) in der linken kaudalen langen Achse (LKDLA) zu den Untersuchungszeitpunkten vor (prä 1), unmittelbar vor (prä 2) und nach Therapie (post), jeweils mit 3 Monaten Abstand.**

#### 4.3.2.3 Auswirkung der dreimonatigen Therapie bei Pferden mit einer Aortenklappeninsuffizienz

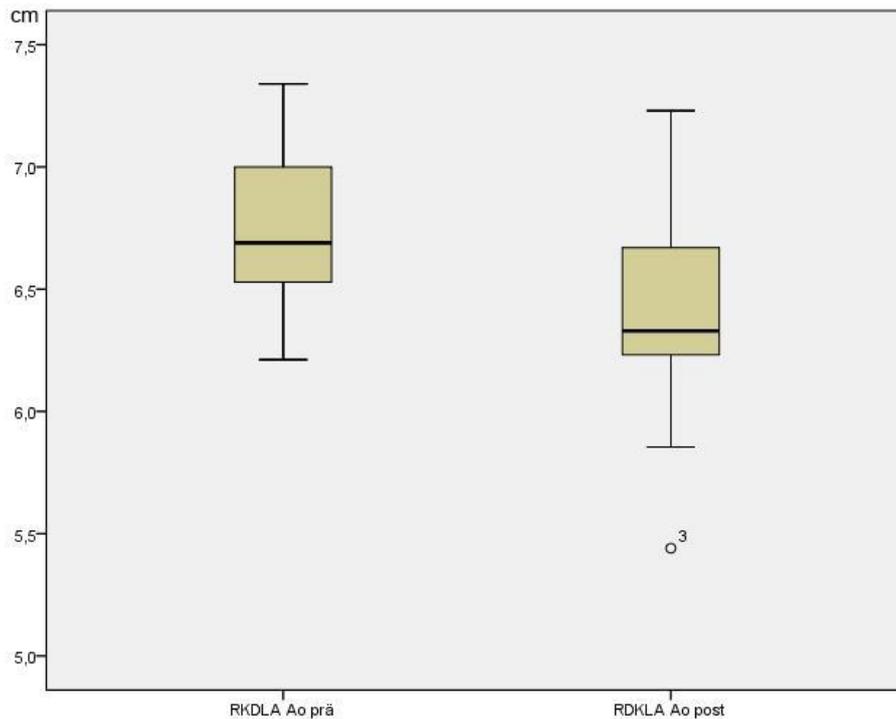
Bei Pferden mit einer Aortenklappeninsuffizienz (n = 20) konnte ein signifikanter Unterschied ( $p = 0,051$ ) vor und nach der Behandlung in den Dimensionen des linken Atriums (von links gemessen) mithilfe des gepaarten T-Tests gezeigt werden. Die Dimensionen (LKDLALAmv) betragen vor der Behandlung durchschnittlich  $10,13 \pm 1,10$  cm und nach der Therapie  $10,60 \pm 0,84$  cm. Die Differenz betrug  $\Delta = -0,47$  cm (*Abbildung 10*).

Bei Berücksichtigung der Pferde mit Aortenklappeninsuffizienz und einer Dilatation (n = 9) wurde eine signifikante Reduzierung des Innendurchmessers der Aorta (*Abbildung 11*) sowie eine Vergrößerung des Innendurchmesser des linken Atriums (*Abbildung 12*) beobachtet. Der Innendurchmesser der Aorta (RKDLA Ao) betrug vor der Therapie durchschnittlich

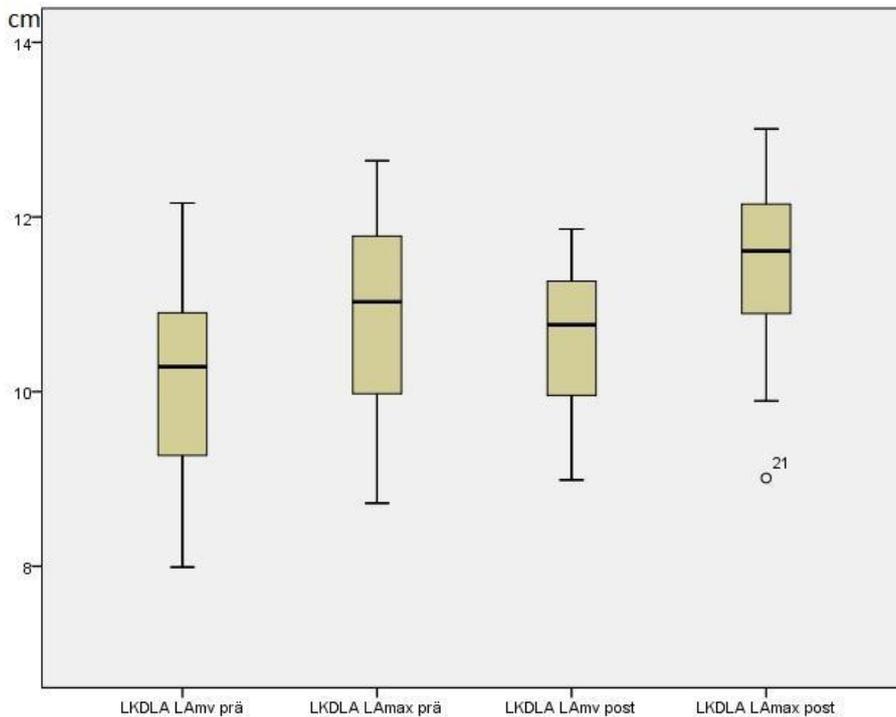
6,77 ± 0,36 cm und im Anschluss an die Therapie 6,37 ± 0,52 cm. Die Differenz lag bei  $\Delta = 0,40$  cm und war statistisch signifikant ( $p = 0,047$ ). Die Erhöhung des Innendurchmessers des linken Atriums (LKDLALAmv) von  $9,97 \pm 1,00$  cm auf  $10,90 \pm 0,65$  cm war statistisch ( $p = 0,004$ ) signifikant bei einer Differenz von  $\Delta = -0,93$  cm. Die Therapie führte zudem zu einer Erhöhung des maximalen Innendurchmesser des linken Atriums (LKDLALAmx) um  $\Delta = -1,09$  cm von  $10,82 \pm 1,20$  cm auf  $11,91 \pm 0,91$  cm ( $p = 0,001$ ).



**Abbildung 10: Dimensionsmessungen des linken Atriums, gemessen aus der linken kaudalen langen Achse (LKDLA) zu den Untersuchungszeitpunkten unmittelbar vor Beginn der Therapie (prä) und nach dreimonatiger Medikation (post) bei Pferden mit einer Aortenklappeninsuffizienz.**



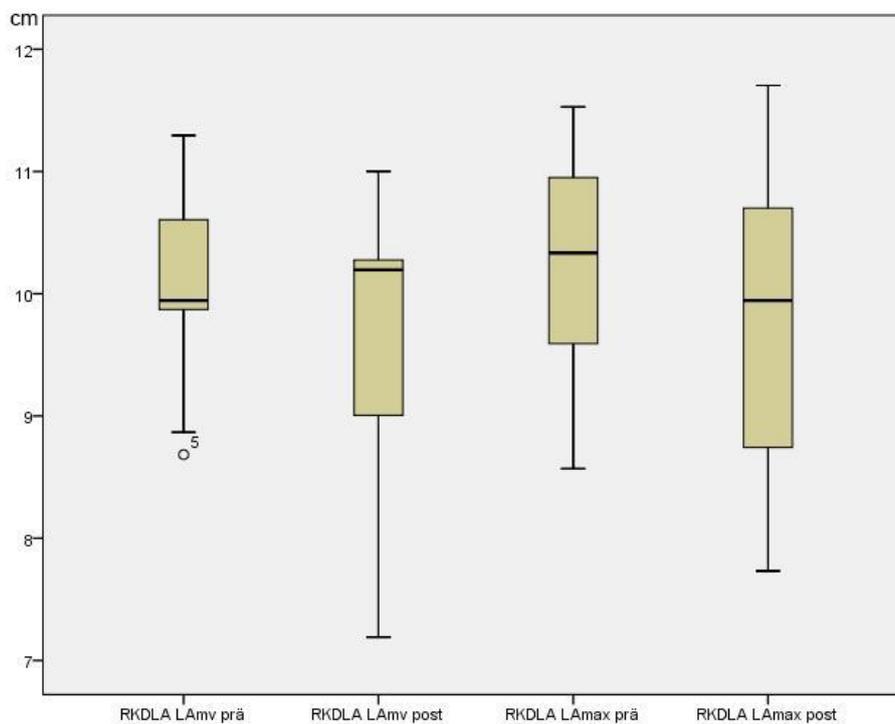
**Abbildung 11: Innendurchmesser der Aorta (Ao), gemessen in der rechten kaudalen Achse (RKDLA) vor (prä) und nach (post) dreimonatiger Therapie bei Pferden mit einer Aortenklappeninsuffizienz in Kombination mit einer Dilatation.**



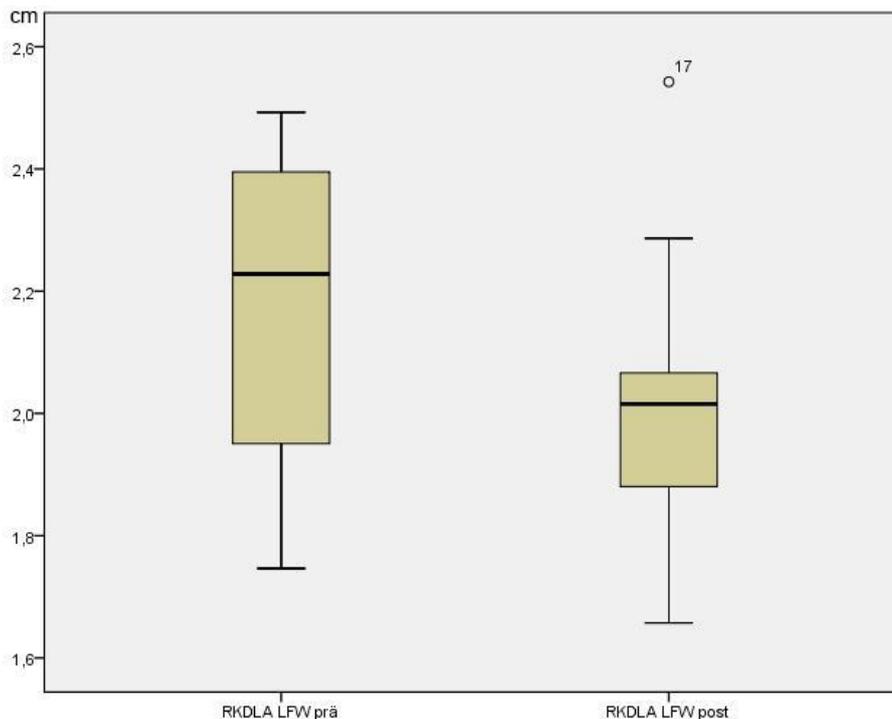
**Abbildung 12: Innendurchmesser des linken Atriums (LAmx und LAmv), gemessen aus der linken kaudalen langen Achse (LKDLA) bei Pferden mit einer Aortenklappeninsuffizienz und einer Dilatation, unmittelbar vor und nach der dreimonatigen Therapie mit dem ACE-Hemmer Enalapril.**

#### 4.3.2.4 Auswirkung der dreimonatigen Therapie bei Pferden mit einer Mitralklappeninsuffizienz

Bei Patienten mit einer Mitralklappeninsuffizienz ( $n = 17$ ) konnte eine signifikante Reduzierung der Dimensionen des linken Atriums (*Abbildung 13*) und eine Reduzierung der Wanddicke der linken freien Wand (RKDLALFW) (*Abbildung 14*) beobachtet werden. Die Messungen erfolgten von der rechten Thoraxseite. Im Parameter RDKLALAmv wurde eine Verringerung der Mittelwerte um  $\Delta = 0,50$  cm von  $10,09 \pm 0,75$  cm vor der Behandlung auf  $9,59 \pm 1,09$  cm nach der Behandlung gemessen ( $p = 0,013$ ). Die Messungen vor der Behandlung im Parameter RDKLALAmx ergaben vor der Behandlungen im Durchschnitt  $10,21 \pm 0,98$  cm und nach der Therapie  $9,83 \pm 1,11$  cm. Die Verkleinerung betrug damit  $\Delta = 0,38$  cm ( $p = 0,007$ ). Die Wanddicke der LFW verringerte sich von  $2,16 \pm 0,25$  cm auf  $2,00 \pm 0,23$  cm um  $\Delta = 0,16$  cm ( $p = 0,008$ ).



**Abbildung 13: Zweidimensionale Messungen des linken Vorhofes bei Pferden mit einer Mitralklappeninsuffizienz vor Beginn (prä) und im Anschluss (post) an eine dreimonatige Therapie mit dem ACE-Hemmer Enalapril. (RKDLA = rechte kaudale lange Achse, LAmv = linker Vorhof gemessen zwischen der Mitralklappe, Lamax = linker Vorhof gemessen an der weitesten Stelle).**



**Abbildung 14:** Messung der linken freien Wand (LFW) in der rechten kaudalen langen Achse (RKDLA) vor (prä) und nach dreimonatiger Therapie (post) bei Pferden mit einer Mitralklappeninsuffizienz.

### 4.3.3 Gewebedoppleruntersuchungen

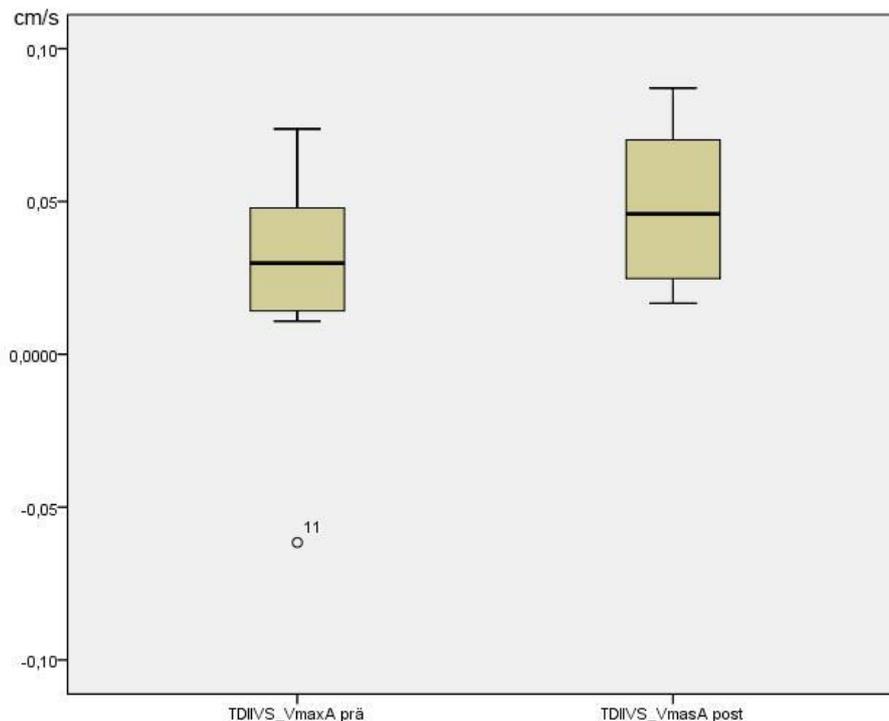
#### 4.3.3.1 Durchführbarkeit der Gewebedoppleruntersuchungen

Im Farbgewebedoppler war die IVR in der LFW und damit auch die Dauer der isovolämischen Relaxation (IVRT) schwer zu identifizieren und wurde daher von der Analyse ausgeschlossen. Alle anderen Kurven waren in den meisten Fällen gut erkennbar, nur in Einzelfällen konnten die Messungen nicht für alle Parameter durchgeführt werden.

Die Bildqualität im Strain und Strain Rate war nicht bei allen Patienten ausreichend. Insbesondere bei großen Pferden oder Tieren mit deutlich dilatierten linkem Ventrikel lagen die seitlichen Segmente des linken Ventrikels in der RKDKA nicht während des gesamten Zyklus im Bild und wurden von der Auswertung ausgeschlossen. Daher wurden globale Strain und Strain Rate für diese Patienten nicht gemessen und die Messungen auf das IVS und die LFW beschränkt.

#### 4.3.3.2 Auswirkung der dreimonatigen Therapie in Gruppe 1

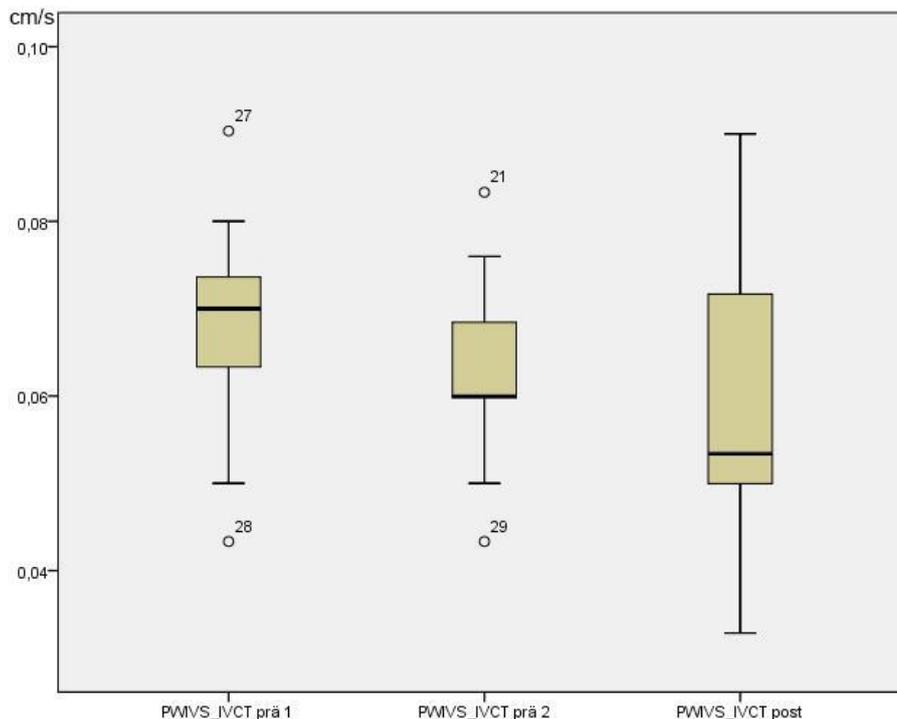
Im nichtparametrischen Verfahren wurde im Farbgewebedoppler im Interventrikularseptum in der frühdiastolischen Maximalgeschwindigkeit ( $n = 12$ , TDIIVS\_VmaxA) ein statistisch signifikanter Unterschied gefunden ( $p = 0,023$ ). Der Wert zum zweiten Untersuchungszeitpunkt ( $0,05 \pm 0,03$  cm/s) lag im Mittel um  $\Delta = -0,02$  cm/s höher als zum Zeitpunkt der ersten Untersuchung ( $0,03 \pm 0,03$  cm/s) (Abbildung 15).



**Abbildung 15: Frühdiastolische Maximalgeschwindigkeit ( $V_{maxA}$ ) im Interventrikularseptum (IVS), gemessen im Farbgewebedoppler (TDI) vor (prä) und nach dreimonatiger Therapie (post).**

#### **4.3.3.3 Auswirkung der dreimonatigen Therapie in Gruppe 2 in Gegenüberstellung zur dreimonatigen Phase ohne Therapie**

In den PW-Gewebedopplermessungen konnte im nichtparametrischen Verfahren ein signifikanter Unterschied im Parameter PWIVS\_IVCT ( $n = 17$ ) aufgezeigt werden. Die mittlere Differenz zwischen den Mittelwerten der ersten Untersuchung ( $0,07 \pm 0,01$  cm/s) zu den Mittelwerten der zweiten Untersuchung ( $0,06 \pm 0,01$ ) betrug  $\Delta = 0,01$  cm/s ( $p = 0,046$ ). Es bestand kein signifikanter Unterschied zwischen der zweiten und dritten Messung ( $0,06 \pm 0,02$  cm/s) (Abbildung 16). Im Farbgewebedoppler konnte kein signifikanter Unterschied festgestellt werden.



**Abbildung 16:** Dauer der isovolumetrischen Kontraktion (IVCT) der Patienten in Gruppe 2 im Interventrikularseptum (IVS), gemessen im PW-Doppler zu den Untersuchungszeitpunkten vor (prä 1), direkt vor (prä 2) und nach Therapie (post), jeweils mit drei Monaten Abstand zwischen den Messungen.

#### **4.3.3.4 Auswirkung der Therapie bei Pferden mit Aorten- oder Mitralklappeninsuffizienz**

Die separate Betrachtungen der Messungen bei Pferden mit Aorten- oder Mitralklappeninsuffizienz ergaben in den Gewebedopplermessungen keine signifikanten Unterschiede.

#### **4.3.3.5 Speckle Tracking Messungen**

##### **4.3.3.5.1 Auswirkung der dreimonatigen Therapie in den Speckle Tracking Messungen in Gruppe 1**

Mithilfe des gepaarten T-Test wurde in Gruppe 1 keine statistisch signifikanten Unterschiede gefunden.

##### **4.3.3.5.2 Auswirkung der dreimonatigen Therapie in den Messungen Speckle Tracking in Gruppe 2 in Gegenüberstellung zur dreimonatigen Phase ohne Therapie**

In den Strain und Strain Rate Messungen zeigte sich mithilfe der ANOVA im SrCPeakESept ein signifikanter Unterschied ( $n = 17$ ). Die Differenz der Mittelwerte zwischen dem ersten ( $1,61 \pm 0,36$  /s) und zweiten ( $1,86 \pm 0,48$  /s) Untersuchungszeitpunkt betrug  $\Delta = -0,25$  /s ( $p = 0,065$ ). Zwischen dem zweiten und dritten ( $1,59 \pm 0,48$  /s) Untersuchungszeitpunkt verkleinerte sich dagegen die Werte um  $\Delta = 0,27$  /s ( $p = 0,047$ ).

#### **4.3.3.5.3 Auswirkung der dreimonatigen Therapie in den Messungen Speckle Tracking bei Pferden mit einer Aortenklappeninsuffizienz**

In den Strain Rate Messungen konnte eine signifikante Erhöhung der RotRPeakEAntSept gezeigt werden. Die mittlere Differenz vergrößerte sich um  $\Delta = -5,86$  Grad/s von  $27,11 \pm 8,00$  Grad/s auf  $32,97 \pm 9,41$  Grad/s ( $n = 19$ ,  $p = 0,028$ ).

#### **4.3.3.5.4 Auswirkung der dreimonatigen Therapie in den Messungen Speckle Tracking bei Pferden mit einer Mitralklappeninsuffizienz**

Es konnte kein signifikanter Unterschied in den Messungen Speckle Tracking Messungen bei Pferden mit Mitralklappeninsuffizienz nachgewiesen werden.

### **4.4 Ergebnisse der Blutuntersuchung**

#### **4.4.1 Klinische Chemie**

Die Ergebnisse der Blutuntersuchung lagen bei allen Pferden zu allen zwei bzw. drei Untersuchungszeitpunkten in den Referenzbereichen.

#### **4.4.2 ACE-Plasmakonzentration**

Die Durchführung der Messung war in fast allen Fällen möglich. Zwei Proben konnten aus technischen Gründen nicht gemessen werden. Die anderen fehlenden Messungen sind aufgrund von Fehlern im Versand bzw. der Probenbearbeitung im Labor entstanden. Die Ergebnisse der Messungen sind *Tabelle 7* und *Tabelle 8* zu entnehmen.

In Gruppe 1 ( $n=14$ ) betrug die mittlere ACE-Plasmakonzentration vor der Therapie  $67,36 \pm 12,37$  U/l und nach der Therapie  $84,4 \pm 12,27$  U/l. In Gruppe 2 ( $n=17$ ) wurde zum ersten Untersuchungszeitpunkt eine ACE-Plasmakonzentration von  $69,43 \pm 16,34$  U/l, zum zweiten Untersuchungszeitpunkt von  $68,77 \pm 14,62$  U/l und im Anschluss an die dreimonatige Therapie von  $83,32 \pm 18,08$  U/l gemessen.

**Tabelle 7: ACE-Plasmakonzentration [U/l] der Patienten in Gruppe 1.**

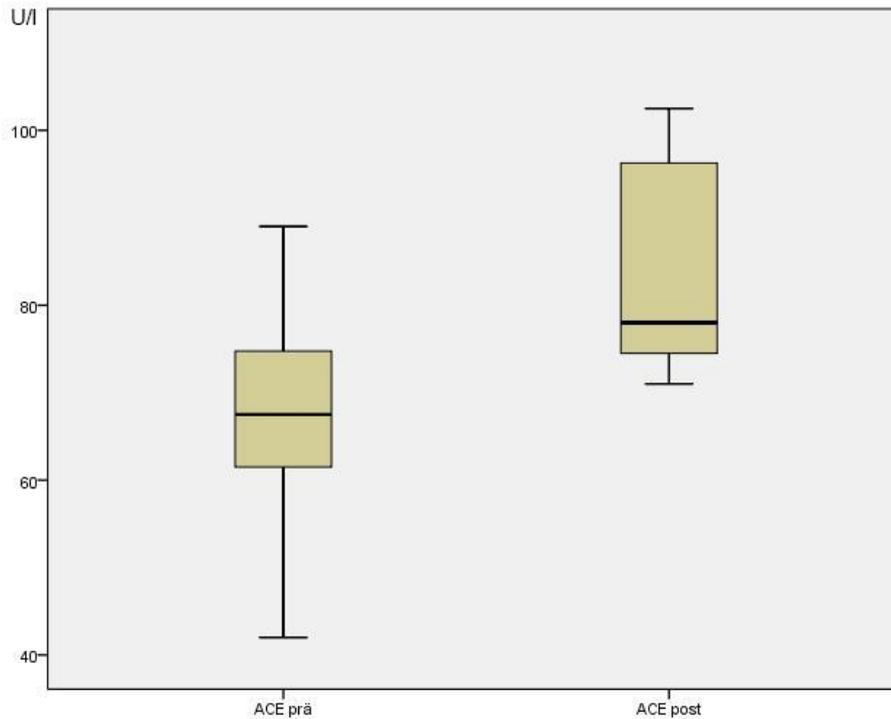
Patienten Nummer	Untersuchungszeitpunkt 1 (vor Therapie)			Untersuchungszeitpunkt 2 (nach Therapie)		
	Messung A	Messung B	Mittelwert	Messung A	Messung B	Mittelwert
1				103	104	103,5
2	89	89	89	105	100	102,5
3	62	61	61,5	73	72	72,5
4	76	61	68,5	94	95	94,5
5	77	80	78,5	79	77	78
6	69	73	71	98	98	98
7	66	69	67,5	75	73	74
8	44	40	42	72	70	71
9	75	82	78,5	104	99	101,5
10	61	56	58,5	84	83	83,5
11	64	59	61,5	77	59	68
12	63	66	64,5	72	78	75

**Tabelle 8: ACE-Plasmakonzentration [U/l] der Patienten in Gruppe 2.**

Patienten Nr.	Untersuchungszeitpunkt 0 (vor Therapie)			Untersuchungszeitpunkt 1 (direkt vor Therapie)			Untersuchungszeitpunkt 2 (nach Therapie)		
	Messung A	Messung B	Mittelwert	Messung A	Messung B	Mittelwert	Messung A	Messung B	Mittelwert
13									
14	42	42	42	59	53	56	82	82	82
15	65	64	64,5	69	100	84,5	104	99	101,5
16	85	90	87,5	75	67	71	66	63	64,5
17	89	83	86	63	64	63,5	77		77
18	67	61	64	71		71	80	82	81
19	86	86	86	92	98	95	130	131	130,5
20	85	86	85,5	82	92	87			
21	87	93	90	95	86	90,5	98	93	95,5
22	88	90	89	78	72	75	92	97	94,5
23				64	59	61,5	77	79	78
24	63	66	64,5	51	51	51	76	73	74,5
25	53	52	52,5	55	58	56,5	72	69	70,5
26				63	66	64,5	72	78	75
27	44	45	44,5	45	43	44	61	54	57,5
28	68	69	68,5	68	70	69	80	80	80
29									

#### 4.4.2.2 Auswirkung der dreimonatigen Therapie in Gruppe 1 auf die ACE-Plasma-Konzentration

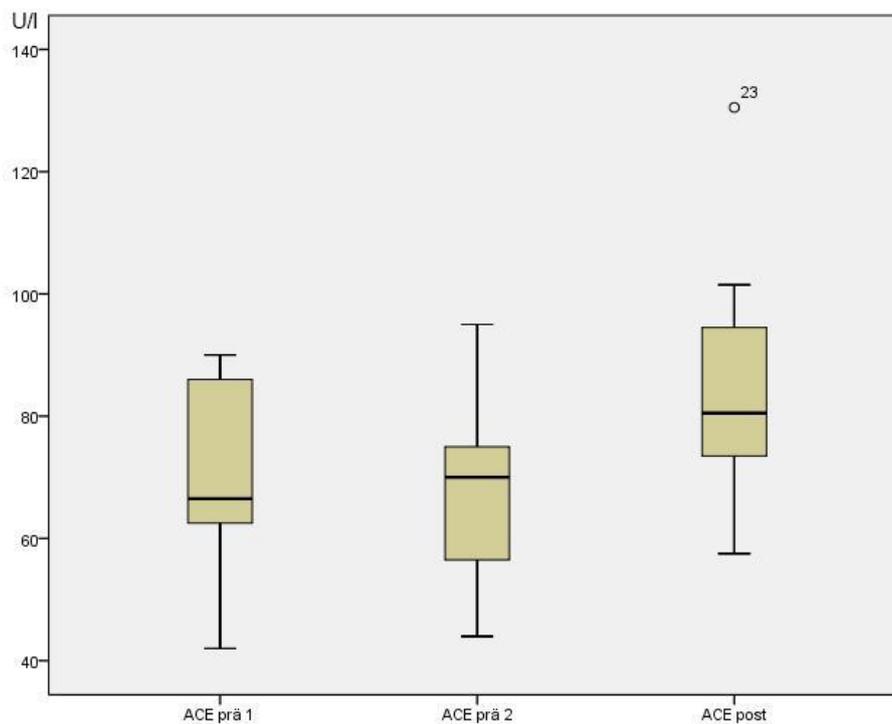
Mithilfe des gepaarten T-Tests wurde ein signifikanter Anstieg der Konzentration des Angiotensin-Converting-Enzyms im Serum von  $67,36 \pm 12,37$  U/l auf  $84,40 \pm 12,27$  U/l gezeigt. Die Veränderung der ACE-Plasma-Konzentration ist *Abbildung 17* zu entnehmen. Die Differenz der Mittelwerte betrug  $\Delta = -17,04$  U/l ( $n = 11$ ,  $p = 0,0$ ).



**Abbildung 17:** Konzentration der Plasmakonzentration des Angiotensin-Converting-Enzyms (ACE) direkt vor (prä) und nach (post) dreimonatiger Therapie in Gruppe 1.

#### 4.4.2.3 Auswirkung der dreimonatigen Therapie in Gruppe 2 auf die ACE-Plasma-Konzentration in Gegenüberstellung zur dreimonatigen Phase ohne Therapie

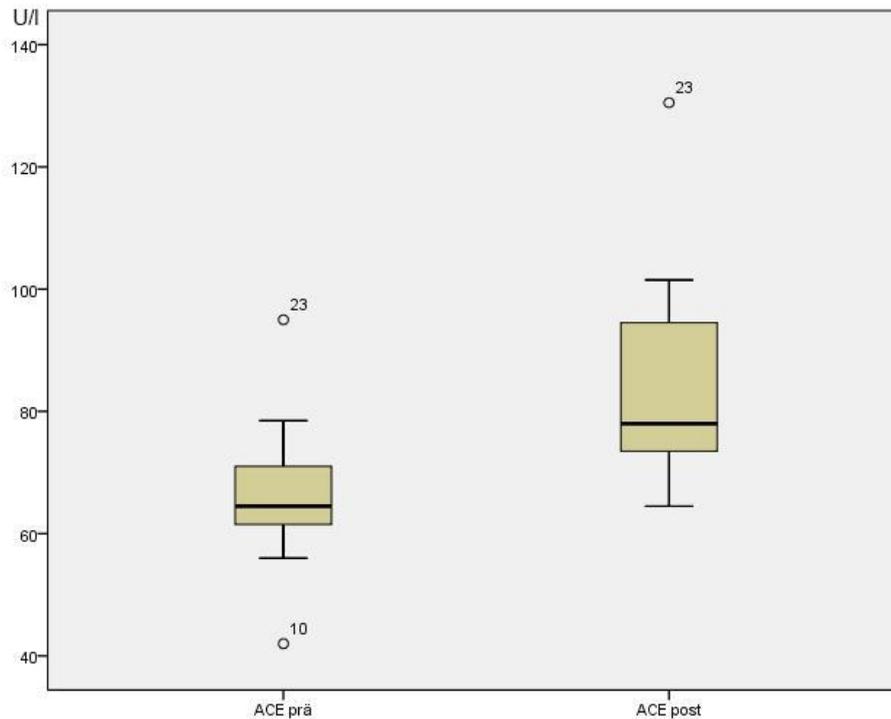
In der ACE-Plasmakonzentration konnte ein hochsignifikanter Unterschied festgestellt werden. Die Differenz der Mittelwerte betrug zwischen dem zweiten ( $69,78 \pm 14,62$  U/l) und dritten ( $83,32 \pm 18,08$  U/l) Untersuchungszeitpunkt  $\Delta = -14,54$  U/l ( $n = 14$ ,  $p = 0,0$ ). Die Werte bei jedem einzelnen Pferd waren im Anschluss an die Therapie höher als vor Beginn der Therapie, mit Ausnahme von Patient Nr. 16. Zwischen dem ersten ( $69,43 \pm 16,34$  U/l) und zweiten ( $69,78 \pm 14,62$  U/l) Untersuchungszeitpunkt war die Differenz statistisch nicht signifikant (Abbildung 18).



**Abbildung 18: Plasma-Konzentration des Angiotensin-Converting-Enzyms (ACE) der Patienten in Gruppe 2 zu den drei Untersuchungszeitpunkten vor der Therapie (prä 1), direkt vor (prä 2) und direkt im Anschluss an die Therapie (post).**

#### 4.4.2.5 Auswirkung der dreimonatigen Therapie auf die ACE-Plasma-Konzentration bei Pferden mit einer Aortenklappeninsuffizienz

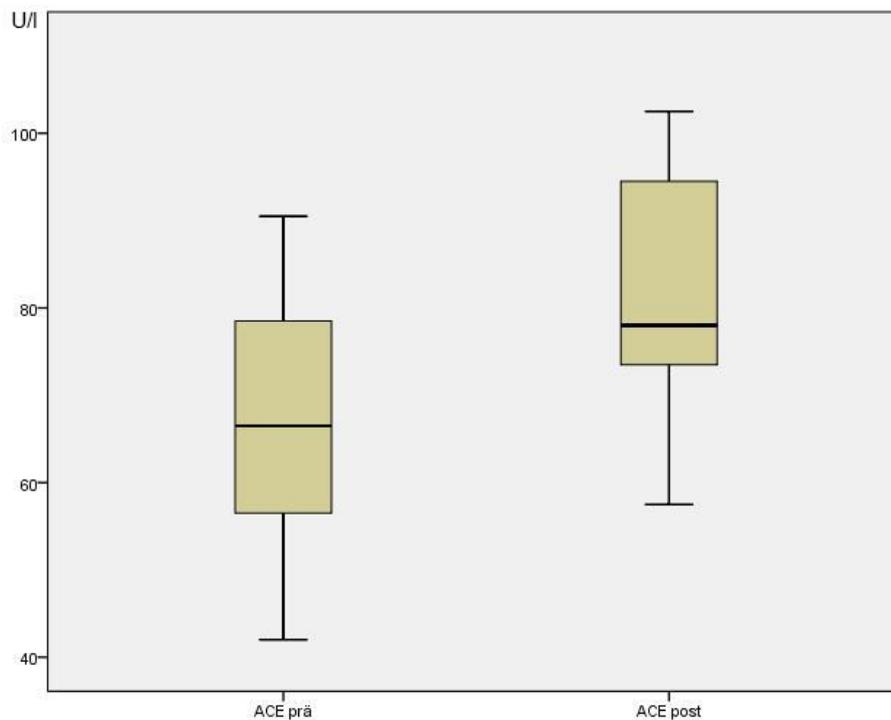
Die Analyse aller Pferde mit einer Aortenklappeninsuffizienz ergab keine signifikanten Unterschiede der ACE-Plasma-Konzentrationen vor Beginn und nach einer dreimonatigen Therapie. Bei Berücksichtigung der Pferde mit Aortenklappeninsuffizienz und einer Dilatation (n = 17) konnte eine statistisch signifikante Erhöhung der ACE-Plasma-Aktivität von  $66,15 \pm 11,30$  U/l vor der Behandlung auf  $83,62 \pm 16,08$  U/l nach der Therapie festgestellt werden ( $\Delta = -17,47$  U/l;  $p = 0$ ) (Abbildung 19).



**Abbildung 19: Plasmakonzentration des Angiotensin-Converting-Enzyms (ACE) vor (prä) und nach (post) dreimonatiger Therapie mit Enalapril bei Pferden mit einer Aortenklappeninsuffizienz in Kombination mit einer Dilatation.**

#### 4.4.2.7 Auswirkung der dreimonatigen Therapie auf die ACE-Plasmakonzentration bei Pferden mit einer Mitralklappeninsuffizienz

Es konnte eine signifikante Erhöhung der ACE-Plasmaaktivität von  $66,82 \pm 15,42$  U/l auf  $81,14 \pm 13,00$  U/l bei Pferden mit einer Mitralklappeninsuffizienz festgestellt werden. Die Differenz der Mittelwerte betrug  $\Delta = -14,32$  U/l ( $n = 14$ ,  $p = 0$ ) (Abbildung 20).



**Abbildung 20: Plasmakonzentration des Angiotensin-Converting-Enzyms vor (prä) und nach (post) dreimonatiger Therapie mit Enalapril bei Pferden mit einer Mitralklappeninsuffizienz.**

## 4.5 Variationskoeffizient

Bei der Durchführung der Messungen an drei aufeinander folgenden Herzzyklen fiel bei einigen Messparametern eine große Abweichung zwischen den einzelnen Herzzyklen bei guter Bildqualität auf. Daher wurde für alle Messparameter der Variationskoeffizient berechnet (*Tabelle 9*).

### 4.5.1 Zweidimensionale Messungen

Die zweidimensionalen Messungen hatten weitestgehend einen Variationskoeffizient deutlich unter  $V = 0,1$ . Lediglich die Messungen in der RFW hatte im Durchschnitt einen Variationskoeffizienten von  $V = 0,16$ , wobei bei acht Patienten ein hoher Variationskoeffizient vorlag, mit Werten bis zu  $V = 0,59$ . Im linken Ventrikel von der linken Thoraxseite (LKDLA) gemessen, wurde bei einem Patienten ein VK von  $V = 0,57$  festgestellt.

### 4.5.2 Gewebedopplermessungen

Bei den Messungen im **PW-Gewebedoppler** waren nur in Einzelfällen Variationskoeffizienten über  $V = 0,25$  festzustellen. Der Variationskoeffizient der Messparameter in der Gesamtheit lag unter  $V = 0,25$ . Ein Variationskoeffizient über  $V = 0,1$  lag bei folgenden Parametern vor: PWIVS\_VmaxA, PWIVS\_VmaxIVC, PWIVS\_VmaxIVR, PWIVS\_IVCT, PW-IVS\_IVRT und PW-LFW\_IVRT. Die restlichen Parameter lagen unter  $V = 0,1$ .

Im **Farbgewebedoppler** wurden bei einzelnen Patienten Variationskoeffizienten über  $V = 0,25$  gefunden. Diese zeichnen sich in der gesamten Gruppe mit Variationskoeffizienten über  $V = 0,1$  aus. Zu diesen Parametern zählen: TDI-IVS\_VmaxE, TDI-IVS\_VmaxIVC, TDI-IVS\_VmaxIVR, TDI-IVS\_IVCT, TDI-IVS\_IVRT, TDI-LFW\_VmaxIVC und TDI-LFW\_VmaxIVCT.

### 4.5.3 Speckle Tracking

Die Strain Rate Parameter zeigten in Einzelfällen sehr hohe Variationskoeffizienten bis zu  $V = 0,88$ . Im Durchschnitt über die gesamte Gruppe wiesen alle Parameter, mit Ausnahme der GS % einen Variationskoeffizienten über  $V = 0,1$  auf. SrCPeakSSept, SrCpeakASept und RotRPeakEAntSept hatten einen Variationskoeffizienten über  $V = 0,25$ .

### 4.5.4 ACE-Messungen

Die ACE-Messungen zeigten einen niedrigen Variationskoeffizienten mit Werten zwischen  $V = 0,016$  und  $V = 0,04$ .

**Tabelle 9: Variationskoeffizienten der einzelnen Messparameter.**

2D-Messungen		PW-Gewebedoppler		Farbgewebedoppler		Strain und Strain Rate	
Messparameter	VK	Messparameter	VK	Messparameter	VK	Messparameter	VK
RKDLA-LVumv	0,014	PW-IVS_VmaxS	0,067	TDI-IVS_VmaxS	0,080	SR Peak G AntSept	0,133
RKDLA-LVppm	0,029	PW-IVS_VmaxE	0,087	TDI-IVS_VmaxE	0,154	SR Peak G Sept	0,184
RKDLA-LAmv	0,031	PW-IVS_VmaxA	0,111	TDI-IVS_VmaxA	0,081	SrC Peak S AntSept	0,135
RKDLA-LAmx	0,034	PW-IVS_VmaxIVC	0,109	TDI-IVS_VmaxIVC	0,166	SrC Peak S Sept	0,254
RKDLA-RFW	0,160	PW-IVS_VmaxIVR	0,126	TDI-IVS_VmaxIVR	0,190	SrC Peak E AntSept	0,228
RKDLA-IVSppm	0,038	PW-IVS_ST	0,033	TDI-IVS_ST	0,028	SrC Peak E Sept	0,217
RKDLA-IVSumv	0,082	PW-IVS_IVCT	0,143	TDI-IVS_IVCT	0,223	SrC Peak A AntSept	0,204
RDKLA-LFW	0,069	PW-IVS_IVRT	0,137	TDI-IVS_IVRT	0,167	SrC Peak A Sept	0,377
RKDLA-Ao-AV	0,038	PW-LFW_VmaxS	0,032	TDI-LFW_VmaxS	0,040	SrR Peak S AntSept	0,126
RKDLA-Ao-AV	0,019	PW-LFW_VmaxE	0,028	TDI-LFW_VmaxE	0,058	SrR Peak S Sept	0,143
LKDLA-LV	0,020	PW-LFW_VmaxA	0,043	TDI-LFW_VmaxA	0,066	SrR Peak E AntSept	0,230
LKDLA-Lamv	0,028	PW-LFW_VmaxIVC	0,079	TDI-LFW_VmaxIVC	0,169	SrR Peak E Sept	0,232
LKDLA-Lamax	0,023	PW-LFW_VmaxIVR	0,085			SrR Peak A AntSept	0,214
		PW-LFW_ST	0,027	TDI-LFW_ST	0,034	SrR Peak A Sept	0,168
		PW-LFW_IVCT	0,094	TDI-LFW_IVCT	0,125	RotR Peak S AntSept	0,101
		PW-LFW_IVRT	0,164			RotR Peak S Sept	0,163
						RotR Peak E AntSept	0,277
						RotR Peak E Sept	0,209
						RotR Peak A AntSept	0,218
						RotR Peak A Sept	0,187

## **4.6 Korrelation**

### **4.6.1 Korrelation zwischen einer Aortenklappeninsuffizienz und den Messungen der Echokardiographie**

Es bestand eine signifikante positive Korrelation zwischen dem Schweregrad einer Aortenklappeninsuffizienz und der Dauer der isovolämischen Relaxation, gemessen im PW-Doppler im Interventrikularseptum (PWIVS\_IVRT,  $r = 0,527$  bei  $p = 0,03$ ). Dagegen wurde eine negative Korrelation zwischen dem Schweregrad einer Aortenklappeninsuffizienz und der maximalen systolischen Geschwindigkeit im IVS, gemessen im Farbgewebedoppler, gefunden (TDIIVS\_VmaxS,  $r = -0,575$ ,  $p = 0,01$ ).

### **4.6.2 Korrelation zwischen einer Mitralklappeninsuffizienz und den Messungen der Echokardiographie**

Zwischen dem Schweregrad der Mitralklappeninsuffizienz und den zweidimensionalen Maßen des linken Atriums, sowohl von der rechten als auch von der linken Thoraxseite gemessen, bestand eine signifikant positive Korrelation (RKDLALAmv:  $r = 0,5$ ,  $p = 0,06$ ; RKDLALAmv:  $r = 0,5$ ,  $p = 0,05$ ; LKDLALAmv:  $r = 0,55$ ,  $p = 0,02$  und LKDLALAmv:  $r = 0,59$ ,  $p = 0,01$ ).

### **4.6.3 Korrelation zwischen den PW- und Farbgewebedopplermessungen**

In den meisten Fällen konnte eine statistisch signifikante Korrelation zwischen der Messung im PW-Doppler und der entsprechenden Messung im Farbgewebedoppler gezeigt werden. Im Einzelnen sind dies: IVS\_VmaxS ( $r = 0,73$ ;  $p = 0$ ), IVS\_Vmax IVC ( $r = 0,502$ ;  $p = 0,06$ ), IVS\_ST ( $r = 0,557$ ;  $p = 0,03$ ), LFW\_VmaxS ( $r = 0,667$ ;  $p = 0$ ) und LFW\_VmaxA ( $r = 0,579$ ;  $p = 0,01$ ).

Eine signifikante Korrelation zwischen den Messungen im IVS und den entsprechenden Messungen in der linken freien Wand wurde nur bei wenigen Parametern festgestellt. Darunter zählen nur: PW\_IVRT (positive Korrelation) und PW\_VmaxA (negative Korrelation). Auch die Maximalgeschwindigkeiten und die entsprechenden Zeitmessungen korrelieren nur bei PWIVS\_IVR, TDILFW\_S und TDIIVS\_IVR signifikant.

### **4.6.4 Korrelation der Plasma-ACE-Aktivität mit verschiedenen Messungen**

Es konnte keine Korrelation der Plasma-ACE-Aktivität mit Alter, Gewicht, Größe, Schweregrad der Mitralklappeninsuffizienz oder der Aortenklappeninsuffizienz, 2D-Messungen oder der Dauer der Lagerung der Probe bei  $-70\text{ °C}$  gefunden werden.

## **5 Diskussion**

### **5.1 Diskussion der Probandenauswahl und des Studiendesigns**

Es wurde versucht eine möglichst einheitliche Patientenpopulation zu wählen. So waren 22 der 29 Probanden Warmblüter. Zudem sollte der Einfluss anderer systemischer Erkrankungen auf die Untersuchung minimiert werden, indem nur Pferde ohne weitere Erkrankungen in die Studie aufgenommen wurden. Insbesondere Lungenerkrankungen haben einen Einfluss auf die Herzfunktion (Stahl & Gehlen 2010). Die sorgfältige Anamnese, klinische Allgemeinuntersuchung und Analyse des Blutes sollten Hinweise auf mögliche Erkrankungen liefern.

Auf eine Sedation wurde bei allen Pferden verzichtet, da dies sowohl die Messergebnisse der herkömmlichen Echokardiographie als auch des Gewebedopplers beeinflusst (Patteson et al. 1995b; Gehlen et al. 2004; Buhl et al. 2007; Nagel 2012).

Herzerkrankungen haben einen individuellen Verlauf, daher ist es schwierig bei einer solch geringen Patientenzahl vergleichbare Probanden für eine Placebogruppe zu finden. Aus diesem Grund wurde in Gruppe 2 eine dreimonatige Periode ohne Medikation gewählt, um eine Tendenz des individuellen Verlaufs der Erkrankung bei den einzelnen Tieren zu erhalten. Die Besitzer und Untersucher wussten, dass das Pferd in diesem Zeitraum kein Medikament erhielt. Daher ist dies kein Ersatz für eine Placebogruppe.

Ein möglicher Anlass zu Kritik an dieser Arbeit ist die geringe Anzahl der Probanden (n=29), die zudem in zwei Gruppen aufgeteilt wurden. In der Humanmedizin wird zum Einsatz von ACE-Hemmern aufgrund der Verbesserung von klinischen Symptomen und Reduzierung der Mortalität angeraten. Diese Studien basieren auf deutlich größeren Patientenzahlen, mit bis zu 6000 Probanden unter Therapie (Swedberg & Kjekshus 1988; Yusuf 1991; Yusuf et al. 2000; Fox et al. 2003; Ferrari et al. 2006). Zudem waren die Behandlungszeiträume in diesen Studien zum Teil deutlich länger als in der vorliegenden Arbeit (Yusuf 1991; Fox et al. 2003; Ferrari et al. 2006). Dagegen beruhen Studien, die die Wirksamkeit von ACE-Hemmern mittels Ultraschalluntersuchungen bei Menschen, Hunden und Pferden überprüften, auf ähnlichen Patientenzahlen, wie in der hier vorgestellten Studie (Vieth 2001; Vinereanu et al. 2001; Franco et al. 2011; Kohkayasit & Surachetpong 2013).

### **5.2 Konventionelle Echokardiographie**

#### **5.2.1 Variationskoeffizient**

Die Reproduzierbarkeit der Messungen stellt die Bedingung für die Nachweisbarkeit einer Veränderung durch die Gabe von Enalapril dar. Die konventionelle Echokardiographie wies eine gute Reproduzierbarkeit der Messungen auf. Dies stimmt mit vorherigen Untersuchungen überein, die bei zweidimensionalen Messungen einen Messfehler von etwa 10 % einkalkulierten (Young & Scott 1998). Lediglich die Messungen der rechten freien Wand hatten eine hochgradige Variation mit über 25 % und sollten daher kritisch betrachtet werden.

## **5.2.2 Korrelation zwischen Messungen der konventionellen Echokardiographie und Mitral- oder Aortenklappeninsuffizienzen**

Die bestehende Korrelation zwischen dem Schweregrad der Mitralklappeninsuffizienz und den Maßen des Innendurchmessers des linken Vorhofes war zu erwarten, da die Dilatation eine Folge der Mitralklappeninsuffizienz und ein Kriterium zur Beurteilung des Schweregrades darstellt (Gehlen et al. 1998a; Gehlen et al. 1998b).

## **5.3 Gewebedoppler Echokardiographie**

### **5.3.1 PW- und Farbgewebedoppler-Messungen**

#### **5.3.1.1 Variationskoeffizient**

In dieser Studie konnte die bessere Reproduzierbarkeit der PW-Messungen im Vergleich zu den Farbgewebedopplerdaten bestätigt werden (Sepulveda et al. 2005; Schwarzwald et al. 2007a; Schwarzwald et al. 2008; Schwarzwald et al. 2009b; Wess et al. 2010). PW- und Farbgewebedoppler-Messungen sind eine gute Möglichkeit, um Veränderungen im Myokard früh zu erkennen. Sie reagieren jedoch sensibel auf Veränderungen in der Herzfrequenz oder der Vor- bzw. Nachlast (Schwarzwald et al. 2009b). In der hier vorgestellten Arbeit wurde nur die Varianz zwischen drei aufeinanderfolgenden Herzzyklen ausgewertet. Damit sind diese Einflüsse (Herzfrequenz und Ladung) als gering zu bewerten. Zudem wurden die Pferde von einer Person untersucht und ausgewertet, so dass keine Interobserver-Unterschiede bestanden. Desweiteren wurde für alle Untersuchungen ein Gerät mit derselben Einstellung sowie dieselbe Software zur Analyse genutzt. Demzufolge können die technischen Einflüsse als unbedeutend gewertet werden. Einem möglichen geringen Einfluss des Schallwinkels wurde durch die Vermeidung von Bewegungen des Ultraschallkopfes entgegengewirkt. Demzufolge sollte diese Veränderung zwischen den aufeinanderfolgenden Herzzyklen sehr gering sein. Die vorhandene Abnahme der Myokardgeschwindigkeit nach apikal (Klaus 2009) wurde zu minimieren versucht, indem die Lokalisation knapp unterhalb der Herzklappenebene gewählt wurde. Der Ansatz der Herzklappen konnte in dieser Ultraschallebene als guter Orientierungspunkt genutzt werden. Die Reproduzierbarkeit der Schnittebene war auch für die Verlaufsuntersuchungen von großer Bedeutung. Einen weiteren Einfluss hatte die genaue Positionierung der Messzelle mittig im Myokard, da die Geschwindigkeiten im Endokard deutlich schneller sind als im Epikard (Chetboul et al. 2004).

In der hier durchgeführten Studie wiesen die systolischen Maximalgeschwindigkeiten, sowohl im PW-, als auch im Farbgewebedoppler, Variationskoeffizienten unter  $V = 0,1$  auf. Dies entspricht Ergebnissen anderer Studien, die systolischen Daten eine höhere Zuverlässigkeit als diastolischen zuschreiben (Schwarzwald et al. 2009b; Decloedt et al. 2013b). Die höchsten Varianzen hatten die isovolumetrischen Messungen. Diese Messungen stellten auch die größte Schwierigkeit der Identifizierung der Kurven bei der Auswertung dar. Wie bereits in vorherigen Studien wurden in der linken freien Wand die Messungen der isovolumetrischen Relaxation im Farbgewebedoppler aufgrund ungenügender Identifizierung von der Analyse ausgeschlossen (Spieker 2006). Die schwierige Identifizierung schreiben Decloedt et al. ihrer kurzen Dauer zu (Decloedt et al. 2013b). Zudem wird eine höhere Varianz, insbesondere der isovolumetrischen Messungen, durch die Filtereinstellung „Kurvenglättung“ verursacht (Decloedt et al. 2013b; Michutta et al. 2015). Die Bildrate lag mit 129 Bildern pro Sekunde über der in der Literatur empfohlenen Bildrate. In der

Humanmedizin werden Bildraten über 100 Bildern pro Sekunde, und in der Kleintiermedizin Bildraten zwischen 125 und 145 Bildern pro Sekunde gefordert (Killich 2007). Unter Umständen ist dies für die isovolumetrischen Messungen nicht ausreichend.

### **5.3.1.2 Korrelation**

#### **5.3.1.2.1 Korrelation zwischen den PW- und Farbgewebedopplermessungen**

Die bestehende Korrelation zwischen PW und Farbgewebedopplermessungen wurde bereits in den Pilotstudien bei Pferden sowie in der Human- und Kleintiermedizin festgestellt (Spieker 2006; Wess et al. 2010; Kadappu & Thomas 2015). Dies wurde in der hier vorgestellten Arbeit bestätigt.

#### **5.3.1.2.2 Korrelation zwischen systolischen Geschwindigkeiten und Aorten- oder Mitralklappeninsuffizienzen**

In vorherigen Studien beim Pferd wurde sowohl bei Mitralklappen- als auch bei Aortenklappeninsuffizienzen eine Erhöhung der systolischen Maximalgeschwindigkeit gezeigt (Spieker 2006; Iversen 2008). In der vorliegenden Arbeit bestand dagegen eine negative Korrelation zwischen dem Schweregrad der Aortenklappeninsuffizienz und der systolischen Maximalgeschwindigkeit im Interventrikularseptum, gemessen im Farbgewebedoppler (TDIIVS\_VmaxS). Dies stimmt mit Ergebnissen der Humanmedizin überein. Patienten mit asymptomatischer schwerer Aortenklappen- und chronischer Mitralklappeninsuffizienz weisen eine erniedrigte systolische Geschwindigkeit auf (Goebel et al. 2010; Kadappu & Thomas 2015). Im frühen Krankheitsverlauf einer Aortenklappen- sowie einer Mitralklappeninsuffizienz findet durch die Volumenbelastung eine Zunahme der systolischen und frühdiastolischen Geschwindigkeiten statt. Erst bei der Entstehung von schweren Erkrankungen sinkt die Myokardgeschwindigkeit wieder (Vinereanu et al. 2001; Iversen 2008). Dies lässt die Annahme zu, dass die Aortenklappeninsuffizienz der Pferde der hier vorgestellten Studie schon fortgeschritten war. In der Humanmedizin ist eine erniedrigte systolische Geschwindigkeit ein Hinweis auf eine Belastungsintoleranz (Vinereanu 2001). Die Belastungsintoleranz war in dieser Studie schwer zu beurteilen, da ein Großteil der Pferde im Freizeitbereich genutzt oder als Weidepferde gehalten wurden. Lediglich eins der Pferde (Nr. 24) wies eine mittelgradige Aortenklappeninsuffizienz auf und wurde im Distanzsport genutzt.

In der Humanmedizin sind die Veränderungen besser in der langen Achse als in der kurzen Achse feststellbar (Vinereanu et al. 2001; Goebel et al. 2010). In der hier vorgestellten Arbeit wurden die Messungen in der kurzen Achse durchgeführt. Möglicherweise wären in der langen Achse Korrelationen in weiteren Messungen, z.B. im PW-Gewebedoppler nachweisbar.

#### **5.3.1.2.3 Korrelation zwischen frühdiastolischen Geschwindigkeiten und Mitralklappen- oder Aortenklappeninsuffizienzen**

Im Rahmen einer Mitralklappen- und Aortenklappeninsuffizienz kann es zu einer Reduzierung der frühdiastolischen Geschwindigkeiten kommen (Goebel et al. 2010; Chetboul & Tissier 2012). Untersuchungen zu kongestivem Herzversagen bei Hunden konnten dagegen höhere Werte als bei gesunden Hunden zeigen (Chetboul & Tissier 2012). Daraus lässt sich schließen,

dass das Stadium der Erkrankung eine Rolle spielt. In der hier vorgestellten Studie wurden Pferde mit unterschiedlichen Schweregraden einbezogen, es konnte jedoch kein Zusammenhang zwischen den Erkrankungen und den frühdiastolischen Messungen gezeigt werden, weder im PW- noch im Farbgewebedoppler. Ähnliche Ergebnisse wurden in anderen Studien festgestellt (Sokmen et al. 2007).

#### **5.3.1.2.4 Korrelation zwischen spätdiastolischen Geschwindigkeiten und Mitral- oder Aortenklappeninsuffizienzen**

Es konnte in dieser Arbeit kein Zusammenhang zwischen spätdiastolischen Messungen und Mitral- oder Aortenklappeninsuffizienzen festgestellt werden. Dies stimmt mit Studien der Humanmedizin überein (Gurlertop et al. 2004; Sokmen et al. 2007; Goebel et al. 2010). Pferde mit einer chronisch obstruktiven Lungenerkrankung weisen erhöhte spätdiastolische Geschwindigkeiten auf (Gehlen & Stahl 2014). Lungenerkrankungen stellten in der hier vorgestellten Studie ein Ausschlusskriterium der Probanden dar.

### **5.3.2 Strain und Strain Rate**

#### **5.3.2.1 Variationskoeffizient**

Die Strain und Strain Rate Messungen wiesen geringe bis hochgradige Varianzen auf. Dies entspricht vorherigen Studien, die eine methodisch bedingte geringe bis hohe Variabilität festgestellt haben (Iversen 2008; Decloedt et al. 2013c). Bei Hunden wird dagegen von sehr geringen bis geringen Varianzen berichtet (Suzuki et al. 2013). In dieser Arbeit wurde die Schallebene knapp unter der Mitralklappe gewählt, um anatomische Orientierungspunkte für ein reproduzierbares Bild zu erhalten. Die Varianz auf Höhe der Papillarmuskeln ist geringer als auf Höhe der *Chordae tendinae* (Decloedt et al. 2013c).

Ein Unterschied bestand zwischen systolischen und diastolischen Messungen. Diastolischen Messungen, insbesondere frühdiastolischen, wird eine hohe Varianz zugeschrieben (Schwarzwald et al. 2009a; Decloedt et al. 2011; Decloedt et al. 2013c). Dies entspricht den Ergebnissen dieser Arbeit. Diastolische Messungen zeigten mittel- bis hochgradige Varianzen, während systolische Strain und Strain Rate Messungen geringe Varianzen aufwiesen, mit Ausnahme der zirkumferenziellen Strain Rate und Rotation in der linken freien Wand. Eine mögliche Fehlerquelle könnte im inakkuraten Verfolgen der Graupixel trotz manueller Korrektur liegen (Schwarzwald et al. 2009a; Decloedt et al. 2011). Eine weitere Ursache könnte eine nicht ausreichende Schallqualität gewesen sein. Eine gute Schallqualität ist insbesondere für die LFW erforderlich (Iversen 2008). Zudem benötigt man für die Darstellung der linken freien Wand eine relativ hohe Eindringtiefe (Decloedt et al. 2013b). Unter Umständen müsste für die Strain und Strain Rate Messungen eine höhere Bildrate genutzt werden (Decloedt et al. 2013c). Technisch wird die Bildrate limitiert durch die benötigte Eindringtiefe und den Winkel des Bildes, um den gesamten linken Ventrikel in der kurzen Achse darzustellen. Die Bildrate in dieser Studie lag mit 129 Bildern pro Sekunde deutlich über den Empfehlungen in der Literatur (Iversen 2008; Decloedt et al. 2013c).

### **5.3.2.2 Korrelation zwischen Strain und Strain Rate Messungen und Aorten- oder Mitralklappeninsuffizienzen**

Iversen konnte eine Erhöhung der Verformung und Verformungsrate bei Pferden mit Aorten- und Mitralklappeninsuffizienz nachweisen (Vieth 2001). In der hier vorgestellten Arbeit zeigt sich dagegen kein Zusammenhang zwischen dem Schweregrad einer AVI oder MVI und den gemessenen Geschwindigkeiten. Allerdings wurden keine gesunden Pferde, sondern lediglich Pferde mit einer Herzklappeninsuffizienz im linken Herzen untersucht.

## **5.4 Methode der ACE-Bestimmung**

Die Entnahme der Blutproben und Messmethode der ACE-Plasmaaktivität mittels FAPPG als Substrat wurde in anderen Studien beim Pferd mit gutem Erfolg eingesetzt und daher für diese Arbeit gewählt (De Mello Costa et al. 2011b; Afonso et al. 2013).

Der Einfluss von Tageszeit und Stress auf die Plasma-ACE-Konzentration war gering, da die meisten Proben morgens um 7.45 Uhr genommen wurden und nur in Einzelfällen etwas später. Es wurde versucht, die Proben bei den Nachuntersuchungen zur selben Uhrzeit wie die erste Blutprobe zu nehmen.

Ein wichtiger Kritikpunkt an dieser Studie ist, dass der Zeitraum zwischen letzter Gabe von Enalapril und der Blutprobenentnahme nicht berücksichtigt wurde. So konnten zwischen zwei und 22 Stunden zwischen der letzten Gabe des Medikaments und der Entnahme der Blutprobe liegen. Die maximale Wirkung von ACE-Hemmern lag in vorherigen Studien zwischen ein bis zwei Stunden nach oraler Applikation. Die Wirkung von Ramipril ist zwar noch 24 Stunden nach Gabe nachweisbar, aber bei oraler Gabe von Enalapril wurde in vorherigen Studien dagegen nur eine Tendenz zur Senkung der ACE-Aktivität zwischen 45 und 120 Minuten nach Applikation gefunden (Afonso et al. 2013). Die Blutproben zur Bestimmung der ACE-Plasmakonzentration wurden in der vorliegenden Studie nur in seltenen Fällen in diesem Zeitraum genommen. Eine Tendenz einer Blutdrucksenkung wurde sechs bis acht Stunden nach Gabe festgestellt (Gardner et al. 2004). In der vorliegenden Studie wurde der Blutdruck nicht gemessen. Die Fütterung scheint keinen Einfluss auf die maximale Wirkung von ACE-Hemmern zu haben (Afonso et al. 2013). Daher bekamen die Pferde Wasser und Heu zur freien Verfügung gestellt.

In dieser Studie wurde nur die Plasmaaktivität des ACEs bestimmt. Ein Teil des ACEs kommt jedoch im Gewebe und an das Gefäßendothel gebunden vor. Besonders letzteres scheint große hämodynamische Bedeutung zu haben (Macfadyen et al. 1991). Diese Form wurde nicht analysiert. Das ACE im Plasma stellt die gelöste Form dar, die durch Abspaltung der membrangebundenen Enzyme entsteht (Xiao et al. 2004; Fleming 2006). Die Bindungskraft an das gewebsgebundene ACE ist von der Lipophilie und Penetrationsfähigkeit des ACE-Inhibitors abhängig. In klinischen Studien konnte allerdings kein Unterschied im Behandlungserfolg bei unterschiedlichen ACE-Hemmern mit unterschiedlicher Lipophilie gefunden werden (Kohkayasit & Surachetpong 2013).

ACE-Hemmer haben einen positiven Einfluss auf die neuroendokrine Aktivität, insbesondere des RAAS (Swedberg et al. 1990). ACE hydrolysiert neben Angiotensin 2 weitere endogene Peptide. Kallidin, Bradykinin, Substanz P, Angiotensin 1-7, N-Acetyl-Seryl-Aspartyl-Lysyl-

Prolin und Amyloid-Beta-Protein zählen zu diesen Stoffen (Welches et al. 1993; Skidgel & Erdös 2004; Greven et al. 2007; Devin et al. 2014). Der Einfluss von Enalapril auf diese Peptide wurde in dieser Arbeit nicht analysiert.

## **5.5 Verlauf der Erkrankung in drei Monaten ohne Therapie (Gruppe 2) und Auswirkung der dreimonatigen Applikation von Enalapril**

### **5.5.1 Klinische Symptome**

Die Besitzer von drei Pferden berichteten in der hier vorgestellten Studie über eine subjektive Verbesserung des Allgemeinbefindens der Tiere durch den Einsatz des ACE-Hemmers. Dies entspricht einer vorherigen Studie, in der es nach der subjektiven Einschätzung der Besitzer zu einer signifikanten Verbesserung der Leistung der Pferde gekommen ist (Vieth 2001). Ähnliche Ergebnisse werden in der Kleintiermedizin beschrieben (Kohkayazit & Surachetpong 2013). Im Zeitraum ohne Therapie konnte in Gruppe 2 keine Veränderung der klinischen Symptome festgestellt werden. Dies ist mit der hohen Kompensationsfähigkeit von Herzerkrankungen bei Pferden zu erklären (Patteson & Cripps 1993; Kriz et al. 2000; Young & Wood 2000; Verdegaal et al. 2002).

In allen Studien fehlte eine Plazebogruppe um die psychische Wirkung auf die Besitzer beurteilen zu können. Demnach ist die subjektive Einschätzung durch die Besitzer kritisch zu betrachten.

### **5.5.2 Plasma-ACE-Konzentration**

In dieser Studie wurde ein Anstieg der ACE-Plasmakonzentration unter dreimonatiger Therapie mit dem ACE-Hemmer Enalapril festgestellt, während zwischen den Untersuchungszeitpunkten ohne Therapie kein signifikanter Unterschied bestand. Demzufolge ist ein starker Zusammenhang zwischen der Medikamentengabe und dem Anstieg des ACEs im Plasma zu vermuten. Dies widerspricht den Erwartungen, dass Enalapril die Produktion des ACEs hemmt und damit die ACE-Plasmakonzentration senkt (Franco et al. 2011). In der Humanmedizin gibt es widersprüchliche Ergebnisse. Älteren Studien zufolge steigt die Plasma-ACE-Konzentration bei Langzeittherapie nach kurzfristiger Senkung wieder an. Jedoch werden die Ausgangswerte erreicht und nicht signifikant höhere Werte (Johnston et al. 1986; Liao & Husain 1995). In einer aktuellen Studie beim Menschen dagegen wurde ein Anstieg der ACE-Plasmakonzentration trotz Hemmung des RAAS bei chronischer Applikation von Enalaprilat gezeigt (Schilders et al. 2014). Diese Erhöhung der ACE-Plasmaaktivität entspricht den Ergebnissen der hier vorgestellten Arbeit. Eine mögliche Ursache könnte in dem fehlenden negativen Feedback-Mechanismus liegen. Das ACE ist an Enalapril gebunden und interagiert somit nicht mit Aldosteron 2, wodurch die ACE-Produktion steigt (Schilders et al. 2014).

Der Trainingszustand der Pferde nimmt Einfluss auf die ACE-Konzentration (Richard et al. 2010; De Mello Costa et al. 2011a). In der hier durchgeführten Studie hat sich die Nutzung der Tiere im Verlauf der Studie kaum verändert. Es wurde lediglich bei einem Pferd (Pferd Nr. 1) von einer weiteren reiterlichen Nutzung als Jagdpferd abgeraten. Vorherige Studien berichten von einer niedrigen ACE-Konzentration bei Pferden, die nicht im Training stehen (Richard et al. 2010, Costa et al. 2011). Demzufolge hätte die ACE-Konzentration eher sinken müssen. Eine weitere Bedeutung wird der Jahreszeit zugeschrieben (Coomer et al. 2003; De

Mello Costa 2010). Die Jahreszeit wurde in dieser Arbeit nicht berücksichtigt, daher ist ein Einfluss nicht auszuschließen.

### **5.5.3 Konventionelle Echokardiographie**

Die Gabe von Enalapril hatte in der hier vorgestellten Arbeit eine positive Wirkung auf den Innendurchmesser der Aorta bei Pferden mit einer Aortenklappeninsuffizienz in Verbindung mit einer Dilatation. Der Innendurchmesser der Aorta war bei der zweiten Untersuchung statistisch signifikant kleiner als bei der ersten Untersuchung. Eine statistisch signifikante Reduzierung zeigte sich auch in der Größe des Innendurchmessers des linken Atriums bei Pferden mit einer Mitralklappeninsuffizienz. Ein möglicher Erklärungsansatz ist die Verringerung des enddiastolischen Volumens durch die Senkung der Vor- und Nachlast durch den ACE-Hemmer Enalapril (Richter et al. 2014).

In Gruppe 2 sowie bei Pferden mit einer Aortenklappeninsuffizienz war dagegen eine signifikante Vergrößerung des linken Atriums festzustellen. In Gruppe 2 lag zwischen der ersten und zweiten Untersuchung lediglich eine Tendenz zur Vergrößerung des linken Atriums vor. In diesem Zeitraum erhielten die Pferde keine Medikamente. Dies ist als langsames Fortschreiten der Herzerkrankung zu interpretieren. Das rückströmende Blut verursacht eine Volumenüberlastung (Stadler et al. 1995b). Im Rahmen einer Mitralklappeninsuffizienz kommt es zu einer Volumenüberlastung im linken Atrium. Bei einer Aortenklappeninsuffizienz kommt es zunächst zu einer Volumenüberlastung im linken Ventrikel und erst im Verlauf der Erkrankung zu einer Volumenüberlastung im linken Atrium (Stadler et al. 1995b). Es ist von einem Fortschreiten der Erkrankung trotz hoher Kompensationsfähigkeit und Therapie auszugehen (Imhasly et al 2010). Der individuelle Verlauf der Herzerkrankungen ist schwer vorher zu sehen (Gehlen et al. 2003a; Reef et al. 2014). Möglicherweise ist das stärkere Fortschreiten in den drei Monaten mit Therapie als individueller Verlauf der Herzerkrankung anzusehen.

Vieth (2001) konnte in seiner Arbeit keine Veränderung der Herzdimensionen nachweisen, trotz Selektion der Patienten, die mindestens eine mittelgradige Mitralklappeninsuffizienz aufwiesen. In der Kleintiermedizin wurde ebenfalls keine Veränderung der Herzdimension oder des Schweregrades der Mitralklappeninsuffizienz nach einer Therapie gefunden (Biller et al. 1998; Kohkayasit & Surachetpong 2013). Lediglich eine Veränderungen der Dicke der linken freien Wand und eine Reduzierung der Verkürzungsfraktion wurde bei Hunden festgestellt (Biller et al. 1998). Dies konnte in der hier vorgestellten Arbeit bestätigt werden. Pferde mit Mitralklappeninsuffizienz wiesen durch die Behandlung mit Enalaprilat eine Reduzierung der Dicke der linken freien Wand auf.

Vieth (2001) konnte eine Erhöhung des Schlagvolumens durch den Einsatz von Quinalapril nachweisen. Jedoch konnte er die Erhöhung des Schlagvolumens nur bei herzkranken Pferden, nicht jedoch bei herzgesunden Pferden nachweisen. Dies lässt die Schlussfolgerung zu, dass dieser Effekt nur bei Pferden mit aktiviertem RAAS messbar ist. Das Schlagvolumen wurde im Rahmen der hier vorgestellten Arbeit nicht analysiert.

#### **5.5.4 PW- und Farbgewebedopplermessungen**

Im Farbgewebedoppler konnte eine statistisch signifikante Erhöhung der spätdiastolischen Geschwindigkeit im Interventrikularseptum (TDIIVS\_VmaxA) zwischen der ersten und zweiten Untersuchung in Gruppe 1 aufgezeigt werden. Beim Menschen sinken die früh- und spätdiastolischen Geschwindigkeiten im Krankheitsverlauf einer Aortenklappeninsuffizienz (Paraskevaidis et al. 2007). Die Erhöhung der spätdiastolischen Geschwindigkeit der hier präsentierten Arbeit lässt daher die Spekulation auf einen positiven Effekt des ACE-Hemmers und einer Verbesserung der Relaxation zu. Dies entspricht Ergebnissen der Kleintiermedizin (Gerlach 2009). Die anderen Messparameter des Gewebedopplers wiesen keine statistisch signifikanten Ergebnisse auf, so dass die Veränderung nur eines Parameters vorsichtig interpretiert werden sollte.

#### **5.5.5 Strain und Strain Rate**

In Gruppe 1 wurde ein signifikanter Unterschied vor und nach der Applikation von Enalapril in der systolischen zirkumferenziellen Strain Rate in der linken freien Wand (SrCPeakSSept) festgestellt. Jedoch ist die Aussagekraft dieses Parameters fraglich, aufgrund der hochgradigen Varianz von 25 %. Zudem besteht zwischen der SrCPeakS und der Herzfrequenz eine Korrelation (Suzuki et al. 2013). Die Analyse wurde nur bei ruhigen Herzfrequenzen durchgeführt. Jedoch ist ein Einfluss der Herzfrequenz nicht ganz auszuschließen.

Es wurde eine signifikante Erhöhung der frühdiaastolischen Rotation im Interventrikularseptum (RotRPeakEAntSept) bei Pferden mit Aortenklappeninsuffizienz festgestellt. Dieses Ergebnis ist ebenfalls sehr kritisch zu betrachten, da dieser Messparameter eine hochgradige Varianz von 28 % aufwies.

Eine weiteres statistisch signifikante Veränderung wurde in der zirkumferenziellen frühdiaastolischen Strain in der linken freien Wand gemessen (SrCPeakESept). Zwischen der ersten und zweiten Untersuchung wurde ein Anstieg festgestellt, während zwischen der zweiten und dritten Untersuchung eine Senkung der Geschwindigkeit festgestellt wurde. Auch die Messung SrCPeakESept wies eine mittelgradige Varianz von 22 % auf.

Dies entspricht der Literatur, in der die Varianzen der Spitzengeschwindigkeiten in einem Segment von niedrig bis hoch reichen (Decloedt et al. 2013c). Die Methode entsprach weitestgehend den hier verwendeten Untersuchungen (Geräte, Durchführung). Die hier höher gemessenen Varianzen entsprechen den höheren Varianzen der Messungen auf Höhe der *Chordae tendinae* im Vergleich zu denen auf Höhe der Papillarmuskeln (Decloedt et al. 2013c). Laut Decloedt (2013c) sollten für die segmentale Beurteilung nur radiale Messungen verwendet werden. In den radialen Messungen konnten in dieser Studie keine statistisch signifikante Veränderung durch Gabe von Enalapril festgestellt werden. Die nachgewiesenen Veränderungen sind daher aufgrund der mittel- bis hochgradigen Varianz von geringer Aussagekraft.

#### **5.5.6 Orale Bioverfügbarkeit**

Die orale Bioverfügbarkeit von Enalapril scheint bei gesunden Pferden gering zu sein (Gardner et al. 2004; Gomez-Diez et al. 2014). Garder et al. (2004) konnten in ihrer Studie

nach oraler Applikation weder Enalapril noch Enalaprilat im Blut nachweisen. Jedoch war eine Tendenz zur ACE-Hemmung und blutdrucksenkenden Wirkung vorhanden. Die Metabolisierung des Prodrugs Enalapril in Enalaprilat dagegen ist gut sowie die Bindung an das ACE (Muir et al. 2001; Gardner et al. 2004).

Eine mögliche Ursache für die unterschiedliche orale Bioverfügbarkeit könnte in den verschiedenen Transportmechanismen über den Darm liegen. Neben passiver Diffusion findet eine peptidtransportvermittelte Resorption im Dünndarm statt. Enalapril hat eine geringe Affinität zu PEPT-2, so dass ihre Aufnahme durch PEPT-1 oder andere Transportmechanismen stattfindet (Rubio-Aliaga & Daniel 2002). Das Vorhandensein dieser Transportmechanismen beim Pferd ist noch weitestgehend ungeklärt. Im Jejunum wurden zwei peptidvermittelte Transportmechanismen nachgewiesen. Bisher ist jedoch noch nicht geklärt, ob die Aufnahme von Enalapril über einen dieser Transportmechanismen funktioniert (Cehak et al. 2013).

Daher stellt sich die Frage, ob beim Pferd ACE-Hemmer mit einer besseren oralen Bioverfügbarkeit als Enalapril eingesetzt werden sollten. Die beste Wirksamkeit anhand einer Senkung der ACE-Plasmaaktivität wurde beim Pferd bisher für den ACE-Hemmer Ramipril nachgewiesen (Afonso et al. 2013). Möglicherweise könnte dieser ACE-Hemmer auch in der Echokardiographie eine bessere Wirksamkeit vorweisen. Eine weitere Möglichkeit der Verbesserung der Wirksamkeit könnte in einer höheren Dosis oder häufigeren Gabe des Medikaments liegen. Schilders et al. (2014) konnte jedoch in der Humanmedizin keine Verbesserung durch Erhöhung der Dosis feststellen.

### **5.5.7 Anwendung**

Der Einsatz von ACE-Hemmern beim Pferd ist in Deutschland eingeschränkt möglich. Nachteile der Therapie sind neben den Kosten die fehlende Zulassung für Pferde und die Dopingrelevanz für den Turniersport (Vieth 2001). Zudem ist die Anwendung beim Lebensmittel liefernden Tier nicht zulässig, daher ist der Status der Tiere als Schlachtpferde zu beachten (Vetidata, Stand 22.11.2015). In Deutschland ist kein ACE-Hemmer für Pferde zugelassen, so dass diese Arzneistoffe für das Pferd umgewidmet werden müssen (Vetdiata, Stand 22.11.2015). Es sind mehrere Arzneimittel mit dem Inhaltsstoff Enalaprilat für Hunde zugelassen. Ein zugelassenes Medikament ist Enalatab®, das in dieser Studie verwendet wurde. Die Kosten von Enalatab® betragen für ein Pferd mit 600 kg Körpergewicht ca. 150 € zzgl. MwSt im Monat. Die anderen in Deutschland zugelassenen Medikamente enthalten entweder eine niedrigere Dosierung oder Fleischaromazusätze, so dass die Akzeptanz bei Pferden vermutlich gering sein wird. Bei einem anderen Hersteller steht ausdrücklich in der Packungsbeilage, dass von dem Einsatz bei anderen Tierarten als dem Hund abgeraten wird. In der höchsten erhältlichen Dosis (20 mg/Tablette) benötigt ein Pferd mit 600 kg Körpergewicht und einer Dosierung von 0,5 mg/kg 15 Tabletten pro Tag. Die Pferde dieser Arbeit haben, laut Aussagen ihrer Besitzer, das Medikament gut oral aufgenommen. Es ist jedoch zu vermuten, dass die Gabe einer solchen Menge nicht bei jedem Pferd ohne Probleme möglich ist.

Bisher sind beim Pferd noch keine Nebenwirkungen von ACE-Hemmern beschrieben. Eine der häufigsten Nebenwirkung beim Menschen ist Husten (Israili & Hall 1992; Devita et al. 1994). Weitere mögliche Nebenwirkungen sind Hautveränderungen, angioneurotische

Ödeme, Durchfall oder Muskelkrämpfe (Brown & Hall 2005; Mutschler 2012). Die Studien beim Pferd basieren auf niedrigen Fallzahlen und kurzer Behandlungsdauer, so sind Nebenwirkungen bei längerer Gabe nicht auszuschließen.

## **5.6 Schlussfolgerung**

In der vorliegenden Studie waren die Strain und Strain Rate Messungen aufgrund ihrer hohen Variabilität weniger für die Verlaufskontrollen geeignet als die PW- und Farbgewebedopplerdaten.

Enalapril (Enalatab®) zeigte eine sehr gute Verträglichkeit bei den Tieren in der vorgestellten Studie. Der Einsatz ist allerdings aufgrund der hohen Kosten, der Dopingrelevanz für den Turniersport und dem nicht erlaubten Einsatz bei Schlachtpferden nur eingeschränkt möglich.

Die Ergebnisse dieser Arbeit lassen eine Wirkung des ACE-Hemmers stark vermuten. Der Innendurchmesser der Aorta verkleinerte sich statistisch signifikant unter der Therapie. Im Farbgewebedoppler konnte eine statistisch signifikante Verringerung der frühdiastolischen Myokardgeschwindigkeit im Interventrikularseptum gezeigt werden. Dies lässt die Hypothese zu, dass der Einsatz des ACE-Hemmers eine Verbesserung der Relaxation des linken Ventrikels zur Folge hat. Zudem zeigte der ACE-Plasmaspiegel einen statistisch signifikanten Veränderung durch den Einsatz von Enalapril.

Studien der Humanmedizin basieren auf einer Verlängerung der Überlebenszeit und einer Reduzierung von kardiologischen Zwischenfällen durch den Einsatz von ACE-Hemmern. Dies wurde mit groß angelegten Studien untersucht. In der equinen Medizin basieren die bisherigen Studien hingegen nur auf geringen Fallzahlen. Zudem muss bei Pferden mit hochgradigen Herzerkrankungen immer das Verletzungsrisiko der Menschen beachtet werden, die mit diesen Tieren umgehen.

## 6 Zusammenfassung

Es gibt bisher nur wenige Studien über den Einsatz von ACE-Hemmern bei Pferden mit Herzerkrankungen, dennoch wird ihr Einsatz vielfach empfohlen. Ziel dieser Arbeit war es, die Wirksamkeit des ACE-Hemmers Enalapril bei Pferden mit einer linksseitigen Herzklappeninsuffizienz zu untersuchen. Im Rahmen dieser Studie wurde eine klinische Allgemeinuntersuchung, eine spezielle Herz-Kreislauf-Untersuchung sowie eine konventionelle Echokardiographie und Gewebedopplerechokardiographie mit PW-Gewebedoppler, Farbgewebedoppler und Speckle Tracking durchgeführt. Außerdem wurde die ACE-Plasmaaktivität bestimmt.

Das Probandengut umfasste 29 Pferde mit einer Aorten- und/oder Mitralklappeninsuffizienz. Alle Tiere erhielten über einen Zeitraum von drei Monaten einmal täglich Enalapril (Enalatab®, CP-Pharma) oral in der Dosierung 0,5 mg/kg Körpergewicht. Alle Pferde wurden unmittelbar vor Beginn der Therapie und im Anschluss an die dreimonatige Therapie untersucht. Die Probanden wurden in zwei Gruppen unterteilt, wobei Gruppe 1 zusätzlich drei Monate vor Start der Medikation untersucht wurde, um eine Tendenz des individuellen Verlaufes der Herzerkrankung zu ermitteln.

Zu allen Untersuchungszeitpunkten erfolgte neben der klinischen Untersuchung eine Echokardiographie. Die konventionelle Echokardiographie umfasste Dimensionsmessungen von der linken und rechten Thoraxseite, die Berechnung der Verkürzungsfraktion (FS) aus dem M-Mode sowie die Beurteilung des Schweregrades der Herzklappeninsuffizienz mittels Farbdoppler und Messung der Rückflussgeschwindigkeit. Die Gewebedopplerechokardiographie wurde in der rechten kaudalen kurzen Achse knapp unterhalb der Herzklappenebene der Mitralklappe durchgeführt. Es wurde die Myokardgeschwindigkeit im Interventrikularseptum und der linken freien Wand mittels PW- und Farbgewebedoppler gemessen. Die Verformungsparameter Strain und Strain Rate wurden per Speckle Tracking Methode analysiert. Zudem erfolgten photometrische Messungen der ACE-Plasmakonzentration.

Alle Pferde der hier vorgestellten Arbeit vertrugen das Medikament in der angegebenen Dosierung sehr gut. Drei Besitzer berichteten über eine subjektive Verbesserung des Allgemeinbefindens.

In der konventionellen Echokardiographie konnte bei Pferden mit einer Aortenklappeninsuffizienz in Verbindung mit einer Dilatation eine signifikante Verringerung des Durchmessers der Aorta festgestellt werden. Der Durchmesser der Aorta war vor Beginn der Therapie um  $\Delta = 0,39$  cm größer ( $p = 0,047$ ). Pferde mit Mitralklappeninsuffizienz wiesen eine statistisch signifikante Vergrößerung des Innendurchmessers des linken Vorhofes auf.

Zudem wurde unter der Therapie ein statistisch signifikanter Anstieg der ACE-Plasma-Aktivität verzeichnet. Dies widersprach den Erwartungen, dass Enalapril die ACE-Konzentration senkt. Allerdings wurde in dieser Studie nur das zirkulierende ACE gemessen und nicht das gewebsgebundene.

Im PW-Gewebedoppler konnten keine Veränderungen gezeigt werden. Im Farbgewebedoppler wurde dagegen eine statistisch signifikante Verringerung der

frühdiastolischen Spitzengeschwindigkeit im Interventrikularseptum gezeigt. In Gruppe 1 waren die Messwerte vor Beginn der Therapie um  $\Delta = 0,03$  cm/s ( $p = 0,023$ ) höher, als nach der dreimonatigen Therapie mit dem ACE-Hemmer. Im Gegensatz dazu war in den drei Monaten ohne Medikation kein signifikanter Unterschied nachweisbar. Dies lässt die Vermutung zu, dass Enalapril trotz Anstieg der ACE-Plasmaaktivität bei Pferden mit einer linksseitigen Herzklappeninsuffizienz einen positiven Einfluss auf die Relaxation des Myokards hat. In Gruppe 2 konnte die Reduzierung der frühdiastolischen Geschwindigkeit im Interventrikularseptum nicht bestätigt werden.

Es wurden ebenfalls statistisch signifikante Veränderungen im Speckle Tracking nachgewiesen. Jedoch sind diese Ergebnisse aufgrund der hohen Varianz dieser Messungen wenig aussagekräftig.

Diese Studie zeigt einen Effekt des ACE-Hemmers Enalapril bei Pferden mit einer linksseitigen Herzklappeninsuffizienz auf das Myokard und das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System. Jedoch weisen nicht alle Ergebnisse auf eine positive Wirkung hin. Daher sind weitere Studien wünschenswert.

## 7 Summary

### Tissue Doppler examination of horses with left side cardiac valve insufficiency receiving ACE-inhibitor therapy

ACE-inhibitors are often used in horses, even though only one study exists that investigate the effect of these drugs in horses suffering from heart disease. The goal of the present study was to evaluate the drug effect of enalapril in horses with mitral or aortic valve insufficiency. Clinical examination, including specific examination of the cardiovascular system, was performed. Standard echocardiography and tissue Doppler imaging with PW-tissue doppler, color tissue Doppler and speckle tracking was used. The Plasma-ACE-concentration was also measured.

The study included 29 horses with aortic or mitral valve insufficiency. The horses were treated with enalapril (Enalatab®, CP-Pharma) with an oral dosage of 0.5 mg/kg over a period of three months. All horses were examined immediately prior to the course of medication and after the three month therapy period. The Horses horses were divided into two groups and horses in group 1 were examined a third time, before a period of three months without medication before the start of the treatment. Thereby, the longer-term progress of the disease could be assessed.

Clinical examination and echocardiography were performed at every examination time point. Standardized right and left parasternal B-mode and color flow Doppler images were recorded for evaluation of cardiac dimensions, cardiac contraction (fractional shortening) and valvular function. For tissue Doppler imaging and two-dimensional speckle tracking a right parasternal short axis image was acquired at the chordal level immediately below the mitral valve. Tissue Doppler imaging was used to measure myocardial velocities in the left ventricular free wall and the interventricular septum. Myocardial deformation was measured by two-dimensional speckle tracking. ACE concentrations in the serum were measured by photometric analysis.

No horses in the present study showed any signs of adverse effects in reponse to treatment with ACE-inhibitors. Furthermore, the owners of three horses reported a generally improved condition.

A statistically significant reduction in the dimension of the aorta was demonstrated after enalapril treatment in horses with aortic valve insufficiency and dilatation. The average dimension of the aorta was  $\Delta = 0,39$  cm ( $p = 0,047$ ) larger before starting the therapy. Horses with mitral valve insufficiency showed a significant increase in the dimension of the left atrium.

Contrary to expectations, a statistically significant increase in the ACE concentration in the serum was noticed during the therapy. The analysis monitored only circulating ACE and not the tissue-bound form.

No significant changes were detected with the PW-tissue Doppler imaging. The color tissue Doppler technique suggested a significant decrease in the early diastolic myocardial velocity in the interventricular septum. Within group 1 the average values before starting the medication were  $\Delta = 0,03$  cm/s ( $p = 0,023$ ) greater than after the treatment with enalapril over the three months. Conversely, no significant change was measured in the period without medication. These results indicate a positive effect and an improvement of myocardial relaxation of

enalapril, despite the increased ACE concentration in the serum. The change in the early diastolic velocity could not be confirmed in group 2.

The myocardial movement measured using the speckle tracking method also showed significant changes. However, this detection must be interpreted with caution because of high variance within these parameters.

This study showed an effect of the ACE-inhibitor enalapril in horses with left side heart valve insufficiency on the myocardium and the renin-angiotensin-aldosterone-system. However, a beneficial effect was not detected in every case, therefore additional studies are advised to investigate this further.

## 8 Literaturverzeichnis

- Abraham TP, Dimaano VL, Liang HY (2007) Role of tissue Doppler and strain echocardiography in current clinical practice. *Circulation* 116, 2597-2609.
- Adamu U, Schmitz F, Becker M et al. (2009) Advanced speckle tracking echocardiography allowing a three-myocardial layer-specific analysis of deformation parameters. *European Journal of Echocardiography* 10, 303-308.
- Afonso T, Giguere S, Rapoport G et al. (2013) Pharmacodynamic Evaluation of 4 Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors in Healthy Adult Horses. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 27, 1185-1192.
- Akar FG, Spragg DD, Tunin RS et al. (2004) Mechanisms underlying conduction slowing and arrhythmogenesis in nonischemic dilated cardiomyopathy. *Circulation Research* 95, 717-725.
- Akif M, Georgiadis D, Mahajan A et al. (2010) High-Resolution Crystal Structures of *Drosophila melanogaster* Angiotensin-Converting Enzyme in Complex with Novel Inhibitors and Antihypertensive Drugs. *Journal of Molecular Biology* 400, 502-517.
- Ambrosioni E, Borghi C, Magnani B (1995) The effect of the angiotensin-converting-enzyme inhibitor zofenopril on mortality and morbidity after anterior myocardial infarction. The Survival of Myocardial Infarction Long-Term Evaluation (SMILE) Study Investigators. *The New England journal of medicine* 332, 80-85.
- Amundsen BH, Crosby J, Steen PA et al. (2009) Regional myocardial long-axis strain and strain rate measured by different tissue Doppler and speckle tracking echocardiography methods: a comparison with tagged magnetic resonance imaging. *European Journal of Echocardiography* 10, 229-237.
- Amundsen BH, Helle-Valle T, Edvardsen T et al. (2006) Noninvasive myocardial strain measurement by speckle tracking echocardiography - Validation against sonomicrometry and tagged magnetic resonance imaging. *Journal of the American College of Cardiology* 47, 789-793.
- Ball SG, Cowan JC, Winter C et al. (1993) Effect of ramipril on mortality and morbidity of survivors of acute myocardial infarction with clinical evidence of heart failure. *The Lancet* 342, 821-828.
- Becker M, Hoffmann R, Kuehl HP et al. (2006) Analysis of myocardial deformation based on ultrasonic pixel tracking to determine transmural in chronic myocardial infarction. *European Heart Journal* 27, 2560-2566.
- Berkenboom G (1998) Bradykinin and the therapeutic actions of angiotensin-converting enzyme inhibitors. *American Journal of Cardiology* 82, 11S-13S.
- Biaggi P, Carasso S, Garceau P et al. (2011) Comparison of Two Different Speckle Tracking Software Systems: Does the Method Matter? *Echocardiography-a Journal of Cardiovascular Ultrasound and Allied Techniques* 28, 539-547.
- Biller B, Horauf A, Kraft W (1998) Treatment of mitral valve insufficiency in dogs with the ACE inhibitor enalapril. A clinical progress study. *Tierärztliche Praxis Ausgabe K, Kleintiere/Heimtiere* 26, 21-30.
- Biswas M, Sudhakar S, Nanda NC et al. (2013) Two- and three-dimensional speckle tracking echocardiography: clinical applications and future directions. *Echocardiography (Mount Kisco, NY)* 30, 88-105.
- Blissitt KJ, Bonagura JD (1995) Colour flow Doppler echocardiography in horses with cardiac murmurs. *Equine Veterinary Journal Supplement*, 82-85.
- Bonagura JD (1990) Clinical evaluation and management of heart disease. *Equine Veterinary Education* 2, 31-37.
- Bonagura JD, Blissitt KJ (1995) Echocardiography. *Equine Veterinary Journal Supplement*, 5-17.
- Bonagura JD, Reef VB, Schwarzwald CC (2010) Chapter 8 - Disorders of the Cardiovascular System. In: *Equine Internal Medicine (Third Edition)*. Reed SM, Bayly WM & Sellon DC (eds). W.B. Saunders, Saint Louis. pp. 372-487.

- Braunwald E, Pfeffer MA, Domanski M et al. (2004) Angiotensin-converting-enzyme inhibition in stable coronary artery disease. *New England Journal of Medicine* 351, 2058-2068.
- Brown B, Hall AS (2005) Renin-angiotensin system modulation: The weight of evidence. *American Journal of Hypertension* 18, 127S-133S.
- Brown CM (1985) Acquired cardiovascular-disease. *Veterinary Clinics of North America-Equine Practice* 1, 371-382.
- Brown NJ, Vaughan DE (1998) Angiotensin-converting enzyme inhibitors. *Circulation* 97, 1411-1420.
- Buergelt CD (2003) Equine cardiovascular pathology: an overview. *Animal health research reviews / Conference of Research Workers in Animal Diseases* 4, 109-129.
- Buergelt CD, Cooley AJ, Hines SA et al. (1985) Endocarditis in 6 horses. *Veterinary Pathology* 22, 333-337.
- Buhl R, Ersboll AK, Eriksen L et al. (2004) Sources and magnitude of variation of echocardiographic measurements in normal standardbred horses. *Veterinary Radiology & Ultrasound* 45, 505-512.
- Buhl R, Ersboll AK, Eriksen L et al. (2005) Use of color Doppler echocardiography to assess the development of valvular regurgitation in Standardbred trotters. *Javma-Journal of the American Veterinary Medical Association* 227, 1630-1635.
- Buhl R, Ersboll AK, Larsen NH et al. (2007) The effects of detomidine, romifidine or acepromazine on echocardiographic measurements and cardiac function in normal horses. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia* 34, 1-8.
- Cehak A, Schroeder B, Feige K et al. (2013) In vitro studies on intestinal peptide transport in horses. *Journal of Animal Science* 91, 5220-5228.
- Chetboul V, Atlianassiadis N, Carlos C et al. (2004) Quantification, repeatability, and reproducibility of feline radial and longitudinal left ventricular velocities by tissue Doppler imaging. *American Journal of Veterinary Research* 65, 566-572.
- Chetboul V, Serres F, Gouni V et al. (2007) Radial strain and strain rate by two-dimensional speckle tracking echocardiography and the tissue velocity based technique in the dog. *Journal of veterinary cardiology : the official journal of the European Society of Veterinary Cardiology* 9, 69-81.
- Chetboul V, Tissier R (2012) Echocardiographic assessment of canine degenerative mitral valve disease. *Journal of Veterinary Cardiology* 14, 127-148.
- Cho G-Y, Marwick TH, Kim H-S et al. (2009) Global 2-Dimensional Strain as a New Prognosticator in Patients With Heart Failure. *Journal of the American College of Cardiology* 54, 618-624.
- Clarke LL, Ganjam VK, Fichtenbaum B et al. (1988) Effect of feedig on renin-angiotensin-aldosterone system of the horse. *American Journal of Physiology* 254, R524-R530.
- Cleland JGF, Tendera M, Adamus J et al. (2006) The perindopril in elderly people with chronic heart failure (PEP-CHF) study. *European Heart Journal* 27, 2338-2345.
- Collins R, Peto R, Flather M et al. (1995) ISIS-4: A randomised factorial trial assessing early oral captopril, oral mononitrate, and intravenous magnesium sulphate in 58 050 patients with suspected acute myocardial infarction. *The Lancet* 345, 669-685.
- Coomer RPC, Forhead AJ, Bathe AP et al. (2003) Plasma angiotensin-converting enzyme (ACE) concentration in Thoroughbred racehorses. *Equine Veterinary Journal* 35, 96-98.
- D'Hooge J, Heimdal A, Jamal F et al. (2000) Regional strain and strain rate measurements by cardiac ultrasound: principles, implementation and limitations. *European Journal of Echocardiography* 1, 154-170.
- Davis JL, Gardner SY, Schwabenton B et al. (2002) Congestive heart failure in horses: 14 cases (1984-2001). *Journal of the American Veterinary Medical Association* 220, 1512-1515.
- Davis JL, Kruger K, LaFevers DH et al. (2014) Effects of quinapril on angiotensin converting enzyme and plasma renin activity as well as pharmacokinetic parameters of quinapril and its active metabolite, quinaprilat, after intravenous and oral administration to mature horses. *Equine Veterinary Journal* 46, 729-733.

- De Mello Costa MF (2010) Angiotensin-converting enzyme (ACE) in horses and its relationship to performance and fitness. The University of Melbourne, 259.
- De Mello Costa MF, Anderson GA, Davies HM et al. (2010) Circulating angiotensin converting enzyme in endurance horses: effect of exercise on blood levels and its value in predicting performance. *Equine Veterinary Journal* 42, 152-154.
- De Mello Costa MF, Anderson GA, Davies HM et al. (2011a) Effects of acute exercise on angiotensin I-converting enzyme (ACE) activity in horses. *Equine Veterinary Journal* 44, 487-489.
- De Mello Costa MF, Carmona AK, Alves MFM et al. (2011b) Determination of angiotensin I-converting enzyme activity in equine blood: lack of agreement between methods of analysis. *Journal of Veterinary Science* 12, 21-25.
- De Mello Costa MF, Davies HM, Anderson GA et al. (2009) Association between resting angiotensin-converting enzyme (ACE) activities in equine plasma and racing success for spring and endurance in thoroughbred racehorses in Australia. In: *Proceedings of the 11th International Congress of the World Equine Veterinary Association*. Guarujá, SP, Brazil.
- De Mello Costa MF, Davies HM, Anderson GA et al. (2011c) Effects of two training protocols on Angiotensin I-converting enzyme (ACE) activity in horses. *Equine Veterinary Journal* 43, 466-470.
- Decloedt A, Verheyen T, Sys S et al. (2013a) Influence of atrioventricular interaction on mitral valve closure and left ventricular isovolumic contraction measured by tissue Doppler imaging. *Circulation: Cardiovascular Imaging* 6, 109-116.
- Decloedt A, Verheyen T, Sys S et al. (2011) Quantification of Left Ventricular Longitudinal Strain, Strain Rate, Velocity, and Displacement in Healthy Horses by 2-Dimensional Speckle Tracking. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 25, 330-338.
- Decloedt A, Verheyen T, Sys S et al. (2012) Tissue Doppler Imaging and 2-Dimensional Speckle Tracking of Left Ventricular Function in Horses Exposed to Lasalocid. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 26, 1209-1216.
- Decloedt A, Verheyen T, Sys S et al. (2013b) Evaluation of tissue Doppler imaging for regional quantification of radial left ventricular wall motion in healthy horses. *American Journal of Veterinary Research* 74, 53-61.
- Decloedt A, Verheyen T, Sys S et al. (2013c) Two-dimensional speckle tracking for quantification of left ventricular circumferential and radial wall motion in horses. *Equine Veterinary Journal* 45, 47-55.
- Devin JK, Pretorius M, Nian H et al. (2014) Substance P Increases Sympathetic Activity During Combined Angiotensin-Converting Enzyme and Dipeptidyl Peptidase-4 Inhibition. *Hypertension* 63, 951-957.
- Devita C, Fazzini PF, Geraci E et al. (1994) GISSI-3: effects of lisinopril and transdermal glyceryl trinitrate singly and together on 6-week mortality and ventricular function after acute myocardial infarction. *The Lancet* 343, 1115-1122.
- Dickstein K, Kjekshus J, Comm OS et al. (2002) Effects of losartan and captopril on mortality and morbidity in high-risk patients after acute myocardial infarction: the OPTIMAL randomised trial. *The Lancet* 360, 752-760.
- Donoghue M, Hsieh F, Baronas E et al. (2000) A novel angiotensin-converting enzyme-related carboxypeptidase (ACE2) converts angiotensin I to angiotensin 1-9. *Circulation Research* 87, E1-E9.
- Durando MM (2003) Clinical techniques for diagnosing cardiovascular abnormalities in performance horses. *Clinical Techniques in Equine Practice* 2, 266-277.
- Emdin M, Fatini C, Mirizzi G et al. (2015) Biomarkers of activation of renin-angiotensin-aldosterone system in heart failure: how useful, how feasible? *Clinica Chimica Acta* 443, 85-93.
- Endringer DC, Oliveira OV, Braga FC (2014) In vitro and in silico inhibition of angiotensin-converting enzyme by carbohydrates and cyclitols. *Chemical Papers* 68, 37-45.
- Endringer DC, Pezzuto JM, Braga FC (2009) NF-kappa B inhibitory activity of cyclitols isolated from *Hancornia speciosa*. *Phytomedicine* 16, 1064-1069.

- Fagyas M, Uri K, Siket IM et al. (2014) New Perspectives in the Renin-Angiotensin-Aldosterone System (RAAS) I: Endogenous Angiotensin Converting Enzyme (ACE) Inhibition. *Plos One* 9, 11.
- Ferlitsch A, Kummer F, Muller MM et al. (1980) Angiotensin Converting Enzyme (ACE) - Blood Test for Dignasosis of Sarcoidosis. *Klinische Wochenschrift* 58, 195-198.
- Ferrari R, Chiariello M, Nicolosi GL et al. (2006) Effects of angiotensin-converting enzyme inhibition with perindopril on left ventricular remodeling and clinical outcome - Results of the randomized Perindopril and Remodeling in Elderly with Acute Myocardial Infarction (PREAMI) study. *Archives of Internal Medicine* 166, 659-666.
- Fleming I (2006) Signaling by the angiotensin-converting enzyme. *Circulation Research* 98, 887-896.
- Fox KM, Bertrand M, Ferrari R et al. (2003) Efficacy of perindopril in reduction of cardiovascular events among patients with stable coronary artery disease: randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial (the EUROPA study). *The Lancet* 362, 782-788.
- Franco RP, Pereira GT, Camacho AA (2011) Clinical evaluation of enalapril maleate and furosemide usage in dogs with degenerative myxomatous mitral valve, chf functional class Ib. *Pesquisa Veterinaria Brasileira* 31, 791-797.
- Furberg CD, Wright JT, Davis BR et al. (2002) Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic - The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *Jama-Journal of the American Medical Association* 288, 2981-2997.
- Ganong WF (1994) Origin of the angiotensin-II secreted by cells. *Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine* 205, 213-219.
- Gardner SY, Atkins CE, Sams RA et al. (2004) Characterization of the pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of the angiotensin-converting enzyme inhibitor, enalapril, in horses. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 18, 231-237.
- Gehlen H (2010) Equine cardiologic diagnostics in practice. *Praktische Tierarzt* 91, 668-675.
- Gehlen H, Ammer H (2010) Pharmakotherapie. In: *Pferdekardiologie*. Gehlen H (ed). Schlütersche, Hannover. pp. 155-164.
- Gehlen H, Iversen C, Stadler P (2009a) Tissue Doppler echocardiographic examinations at rest and after exercise in horses with atrial fibrillation. *Pferdeheilkunde* 25, 11-16.
- Gehlen H, Iversen C, Stadler P (2009b) Tissue Doppler Imaging in the horse. *Pferdeheilkunde* 25, 4-10.
- Gehlen H, Kroker K, Deegen E et al. (2004) Influence of detomidine on cardiac function and hemodynamic in horses with and without heart murmur. *Schweizer Archiv für Tierheilkunde* 146, 119-126.
- Gehlen H, Michl A, Stadler P (2003a) Clinical and echocardiographic follow-up study in warm-blood horses with heart valve insufficiency. *Pferdeheilkunde* 19, 379-386.
- Gehlen H, Neukirch S (2013) Tissue Doppler Imaging and Two-Dimensional Speckle Tracking of Left Ventricular Function in Healthy Horses After Clenbuterol Application. *Journal of Equine Veterinary Science* 33, 1076-1081.
- Gehlen H, Stadler P, Deegen E (1998a) A cardiological scoring scheme for standardisation of cardiac examination in horses. *Pferdeheilkunde* 14, 107-114.
- Gehlen H, Stadler P, Deegen E (1998b) Grading of equine mitral valve insufficiency by colour flow doppler echocardiography. *Pferdeheilkunde* 14, 303-314.
- Gehlen H, Stadler P, Deegen E (2010) Diagnostik von Herzerkrankungen. In: *Pferdekardiologie*. Gehlen H (ed). Schlütersche, Hannover. pp. 15-30.
- Gehlen H, Stahl AH (2014) Evaluation of Right Ventricular Myocardial Function in Healthy Horses With Recurrent Airway Obstruction Using Tissue Doppler Imaging. *Journal of Equine Veterinary Science* 34, 1096-1104.
- Gehlen H, Sundermann T, Rohn K et al. (2007) Plasma atrial natriuretic peptide concentration in warmblood horses with heart valve regurgitations. *J Vet Cardiol* 9, 99-101.

- Gehlen H, Vieht JC, Stadler P (2003b) Effects of the ACE Inhibitor Quinapril on Echocardiographic Variables in Horses with Mitral Valve Insufficiency. *Journal of Veterinary Medicine Series A* 50, 460-465.
- Gerlach N (2009) Referenzwerterstellung für die Simpson-Scheibchensummations-Methode und Untersuchung des Einflusses einer zusätzlich zu Pimobendan und Furosemid verabreichten Angiotensin-Converting-Enzym-Therapie auf die Entwicklung selektiver Ultraschallparameter bei Hunden mit dekompensierter Mitralklappenendokardiose. Tierärztliche Fakultät, Ludwigs-Maximilians-Universität, München, pp. 153.
- Givertz MM (2001) Manipulation of the renin-angiotensin system. *Circulation* 104, E14-E18.
- Gladdery AJM, Marr CM (1990) Echocardiography for the practitioner. *Equine Veterinary Education* 2, 11-14.
- Goebel B, Poerner T, Gorenflo M et al. (2010) Regional Myocardial Function in Children with Chronic Aortic Regurgitation. *Echocardiography-a Journal of Cardiovascular Ultrasound and Allied Techniques* 27, 1021-1027.
- Goltz A, Gehlen H, Rohn K et al. (2009) Therapy of atrial fibrillation with class-1A and class-1C antiarrhythmic agents and ACE inhibitors. *Pferdeheilkunde* 25, 220-227.
- Gomez-Diez M, Munoz A, Caballero JMS et al. (2014) Pharmacokinetics and pharmacodynamics of enalapril and its active metabolite, enalaprilat, at four different doses in healthy horses. *Research in Veterinary Science* 97, 105-110.
- Gorcsan J, III, Tanaka H (2011) Echocardiographic Assessment of Myocardial Strain. *Journal of the American College of Cardiology* 58, 1401-1413.
- Grabskaya E, Spira C, Hoffmann R et al. (2010) Myocardial Rotation but Not Circumferential Strain Is Transducer Angle Dependent: A Speckle Tracking Echocardiography Study. *Echocardiography-a Journal of Cardiovascular Ultrasound and Allied Techniques* 27, 809-814.
- Greven J, von Knobloch R, Lübbecke F (2007) Pharmaka mit Einfluss auf die Nieren, den Wasser-, Elektrolyt- und Säure-Basen-Haushalt. In: *Pharmakologie und Toxikologie für Studium und Praxis*. Estler C-J, Schmidt H & von Hirschhausen E (eds). Schattauer, Stuttgart. pp. 549-596.
- Guglielmini C, Giuliani A, Testoni S et al. (2002) Use of an ACE inhibitor (ramipril) in a horse with congestive heart failure. *Equine Veterinary Education* 14, 297-302.
- Gurlertop Y, Yilmaz M, Acikel M et al. (2004) Tissue Doppler properties of the left atrial appendage in patients with mitral valve disease. *Echocardiography-a Journal of Cardiovascular Ultrasound and Allied Techniques* 21, 319-324.
- Guy JL, Jackson RM, Acharya KR et al. (2003) Angiotensin-converting enzyme-2 (ACE2): Comparative modeling of the active site, specificity requirements, and chloride dependence. *Biochemistry* 42, 13185-13192.
- Hall AS, Murray GD, Ball SG (1997) Follow-up study of patients randomly allocated ramipril or placebo for heart failure after acute myocardial infarction: AIRE Extension (AIREX) Study. *The Lancet* 349, 1493-1497.
- Hall TL, Magdesian KG, Kittleson MD (2010) Congenital Cardiac Defects in Neonatal Foals: 18 Cases (1992-2007). *Journal of Veterinary Internal Medicine* 24, 206-212.
- Harjanne A (1984) Automated kinetic determination of angiotensin-converting enzyme in serum. *Clinical Chemistry* 30, 901-902.
- Heimdal A, Stoylen A, Torp H et al. (1998) Real-time strain rate imaging of the left ventricle by ultrasound. *Journal of the American Society of Echocardiography* 11, 1013-1019.
- Hoit BD (2011) Strain and Strain Rate Echocardiography and Coronary Artery Disease. *Circulation-Cardiovascular Imaging* 4, 179-190.
- Holmquist B, Bünning P, Riordan JF (1979) A continuous spectrophotometric assay for angiotensin converting enzyme. *Analytical Biochemistry* 95, 540-548.
- Hooper NM, Turner AJ (2003) An ACE structure. *Nature Structural Biology* 10, 155-157.
- Hopster-Iversen C, Gehlen H, Stadler P (2014) Use of Tissue Doppler Imaging in horses - exercise stress echocardiography with Tissue Doppler Imaging in healthy horses and horses with cardiac disease. *Pferdeheilkunde* 30, 444-454.
- Imhasly A, Tschudi PR, Lombard CW et al. (2010) Clinical and echocardiographic features of mild mitral valve regurgitation in 108 horses. *Veterinary Journal* 183, 166-171.

- Israili ZH, Hall WD (1992) Cough and angioneurotic edema associated with angiotensin-converting enzyme-inhibitor therapy - a review of the literature and pathophysiology. *Annals of Internal Medicine* 117, 234-242.
- Iversen CCS (2008) Gewebedopplerechokardiographie bei Warmblutpferden in Ruhe und Belastung. Klinik für Pferde, Tierärztliche Hochschule Hannover, Hannover, pp.
- Iyer SN, Ferrario CM, Chappell MC (1998) Angiotensin-(1-7) contributes to the antihypertensive effects of blockade of the renin-angiotensin system. *Hypertension* 31, 356-361.
- Johnston CI, Jackson B, Cubela R et al. (1986) Evaluation of angiotensin converting enzyme (ACE) in the pharmacokinetics and pharmacodynamics of ACE inhibitors. *Journal of Cardiovascular Pharmacology* 8, S9-S14.
- Johnston CI, Risvanis J (1997) Preclinical Pharmacology of Angiotensin II Receptor Antagonists: Update and Outstanding Issues. *American Journal of Hypertension* 10, 306S-310S.
- Juillerat L, Nussberger J, Menard J et al. (1990) Determinants of angiotensin-II generation during converting enzyme-inhibition. *Hypertension* 16, 564-572.
- Kadappu KK, Thomas L (2015) Tissue Doppler Imaging in Echocardiography: Value and Limitations. *Heart Lung and Circulation* 24, 224-233.
- Kasi VS, Xiao HD, Shang LL et al. (2007) Cardiac-restricted angiotensin-converting enzyme overexpression causes conduction defects and connexin dysregulation. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology* 293, H182-H192.
- Keller LJM (2007) Zweidimensionales Speckle Tracking im Vergleich zu dopplerbasierten Ultraschallmethoden zur Bestimmung der myokardialen Funktionsparameter Tissue Velocity, Strain Rate und Strain. Tierärztliche Fakultät, Ludwigs-Maximilians-Universität, München, pp. 204.
- Killich M (2007) Tissue Doppler Imaging: Erstellung von Referenzwerten für Tissue Velocity Imaging, Strain und Strain Rate beim Hund. Tierärztliche Fakultät, Ludwigs-Maximilians-Universität, München, pp. 156.
- Kim DG, Lee KJ, Lee S et al. (2009) Feasibility of Two-Dimensional Global Longitudinal Strain and Strain Rate Imaging for the Assessment of Left Atrial Function: A Study in Subjects with a Low Probability of Cardiovascular Disease and Normal Exercise Capacity. *Echocardiography-a Journal of Cardiovascular Ultrasound and Allied Techniques* 26, 1179-1187.
- Klaus CS (2009) Gewebedoppler-Echokardiographie (GDE) beim Pferd Schnittebenen der myokardialen Wandbewegungsanalyse. Tierärztliche Fakultät, Freie Universität Berlin, Berlin, pp. 120.
- Køber L, Torp-Pedersen C, Carlsen JE et al. (1995) A Clinical Trial of the Angiotensin-Converting-Enzyme Inhibitor Trandolapril in Patients with Left Ventricular Dysfunction after Myocardial Infarction. *New England Journal of Medicine* 333, 1670-1676.
- Kohkayasi P, Surachetpong S (2013) Short Term Echocardiographic and Clinical Effects of Ramipril on Dogs with Asymptomatic Degenerative Mitral Valve Disease. *Thai Journal of Veterinary Medicine* 43, 337-346.
- Koike H, Ito K, Miyamoto M et al. (1980) Effects of long-term blockade of angiotensin converting enzyme with captopril (SQ14,225) on hemodynamics and circulating blood-volume in SHR. *Hypertension* 2, 299-303.
- Kriz NG, Hodgson DR, Rose RJ (2000) Prevalence and clinical importance of heart murmurs in racehorses. *Journal of the American Veterinary Medical Association* 216, 1441-1445.
- Kroneman J (1991) Some systolic murmurs of the left heart in the horse. *Praktische Tierarzt* 72, 512-515.
- Kukulski T, Voigt JU, Wilkenshoff UM et al. (2000) A comparison of regional myocardial velocity information derived by pulsed and color Doppler techniques: An in vitro and in vivo study. *Echocardiography-a Journal of Cardiovascular Ultrasound and Allied Techniques* 17, 639-651.
- Kutasi O, Voros K, Biksi I et al. (2007) Common atrioventricular canal in a newborn foal - Case report and review of the literature. *Acta Veterinaria Hungarica* 55, 51-65.

- Leroux AA, Al Haidar A, Remy B et al. (2014) Atrial Natriuretic Peptide as an Indicator of the Severity of Valvular Regurgitation and Heart Failure in Horses. *Journal of Equine Veterinary Science* 34, 1226-1233.
- Liao YB, Husain A (1995) The chymase-angiotensin system in humans - biochemistry, molecular-biology and the potential role in cardiovascular-diseases. *Canadian Journal of Cardiology* 11, F13-F19.
- Lieberman J, Sastre A (1983) Angiotensin-converting enzyme activity in postmortem human tissues. *Laboratory Investigation* 48, 711-717.
- Lind B, Nowak J, Cain P et al. (2004) Left ventricular isovolumic velocity and duration variables calculated from colour-coded myocardial velocity images in normal individuals. *European journal of echocardiography : the journal of the Working Group on Echocardiography of the European Society of Cardiology* 5, 284-293.
- Long KJ (1992) Two-dimensional and M-mode echocardiography. *Equine Veterinary Education* 4, 303-310.
- Long KJ, Bonagura JD, Darke PG (1992) Standardised imaging technique for guided M-mode and Doppler echocardiography in the horse. *Equine Veterinary Journal* 24, 226-235.
- Luciani A, Civitella C, Santori D et al. (2007) Haemodynamic effects in healthy horses treated with an ACE-inhibitor (Ramipril). *Veterinary Research Communications* 31, 297-299.
- Macfadyen RJ, Lees KR, Reid JL (1991) Tissue and plasma angiotensin converting enzyme and the response to ACE inhibitor drugs. *British Journal of Clinical Pharmacology* 31, 1-13.
- Marr CM (2010) Chapter 16 - Cardiac murmurs: valvular regurgitation and insufficiency. In: *Cardiology of the Horse*. Bowen M & Marr CM (eds). Saunders Elsevier, Edinburgh. pp. 207-216.
- Marr CM, Reimer JM (2005) Chapter 8: The cardiovascular system. In: *The equine manual*. Higgins AJ & Snyder JR (eds). Elsevier Saunders, Edinburgh. pp. 455-483.
- Maxson AD, Reef VB (1997) Bacterial endocarditis in horses: ten cases (1984–1995). *Equine Veterinary Journal* 29, 394-399.
- McCulloch M, Zoghbi WA, Davis R et al. (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). *Journal of the American Society of Echocardiography* 19, 744-748.
- Mentz RJ, Bakris GL, Waeber B et al. (2013) The past, present and future of renin–angiotensin aldosterone system inhibition. *International Journal of Cardiology* 167, 1677-1687.
- Mi Y, Raedle-Hurst T, Rentzsch A et al. (2013) The Novel Two-Dimensional Strain Reflects Improvement and Remodeling of Left-Ventricular Function Better Than Conventional Echocardiographic Parameters After Aortic Valve Repair in Pediatric Patients. *Pediatric Cardiology* 34, 30-38.
- Michutta J-I (2012) Einflüsse von Geräteeinstellungen auf myokardiale Geschwindigkeitsprofile in der Gewebedopplerechokardiographie beim Pferd. *Tierärztliche Fakultät, Freie Universität Berlin, Berlin*, pp. 132.
- Michutta J-I, Schmitz R, Koehler W et al. (2015) Smoothed or not How does temporal smoothing influence myocardial velocity profile in Doppler cardiosonography in the horse. *Pferdeheilkunde* 31, 435-440.
- Modesto KM, Cauduro S, Dispenzieri A et al. (2006) Two-dimensional acoustic pattern derived strain parameters closely correlate with one-dimensional tissue Doppler derived strain measurements. *European Journal of Echocardiography* 7, 315-321.
- Muir WW, Sams RA, Hubbell JAE et al. (2001) Effects of enalaprilat on cardiorespiratory, hemodynamic, and hematologic variables in exercising horses. *American Journal of Veterinary Research* 62, 1008-1013.
- Muller BR (2002) Analysis of serum angiotensin-converting enzyme. *Annals of Clinical Biochemistry* 39, 436-443.

- Murray BA, Walsh DJ, FitzGerald RJ (2004) Modification of the furanacryloyl-l-phenylalanylglycylglycine assay for determination of angiotensin-I-converting enzyme inhibitory activity. *Journal of Biochemical and Biophysical Methods* 59, 127-137.
- Mutschler E (2012) Herz-Kreislauf-System. In: Mutschler Arzneimittelwirkungen: Lehrbuch der Pharmakologie, klinischen Pharmakologie und Toxikologie. Mutschler E, Geisslinger G, Kroemer HK, et al. (eds). Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, Stuttgart. pp. 451-560.
- Nagel D (2012) Die Auswirkung des  $\alpha$ 2-Adrenozeptor-Agonisten Romifidin auf die Myokardfunktion des Pferdes, gemessen mit der Gewebedopplerechokardiographie und 2D Speckle-Tracking. Tierärztlichen Fakultät, Ludwig-Maximilians-Universität München, pp. 173.
- Nass RD, Aiba T, Tomaselli GF et al. (2008) Mechanisms of disease: ion channel remodeling in the failing ventricle. *Nature Clinical Practice Cardiovascular Medicine* 5, 196-207.
- Neukirch S (2012) Gewebedopplerechokardiographische Untersuchung der Wirkung des  $\beta$ <sub>2</sub>-Sympathomimetikums Clenbuterol auf den Herzmuskel gesunder und an RAO erkrankter Pferde. Tierärztliche Fakultät, Freie Universität Berlin, Berlin, pp. 199.
- Packer M (1992a) The neurohormonal hypothesis - a theory to explain the mechanism of disease progression in heart failure. *Journal of the American College of Cardiology* 20, 248-254.
- Packer M (1992b) Pathophysiology of chronic heart failure. *The Lancet* 340, 88-92.
- Paraskevaïdis IA, Kyrzopoulos S, Farmakis D et al. (2007) Ventricular long-axis contraction as an earlier predictor of outcome in asymptomatic aortic regurgitation. *American Journal of Cardiology* 100, 1677-1682.
- Patteson MW (1994) Echocardiographic evaluation of horses with aortic regurgitation. *Equine Veterinary Education* 6, 159-166.
- Patteson MW, Cripps PJ (1993) A survey of cardiac auscultatory findings in horses. *Equine Veterinary Journal* 25, 409-415.
- Patteson MW, Gibbs C, Wotton PR et al. (1995a) Echocardiographic measurements of cardiac dimensions and indices of cardiac function in normal adult thoroughbred horses. *Equine Veterinary Journal Supplement*, 18-27.
- Patteson MW, Gibbs C, Wotton PR et al. (1995b) Effects of sedation with detomidine hydrochloride on echocardiographic measurements of cardiac dimensions and indices of cardiac function in horses. *Equine Veterinary Journal Supplement*, 33-37.
- Pfeffer MA, Braunwald E, Moyé LA et al. (1992) Effect of Captopril on Mortality and Morbidity in Patients with Left Ventricular Dysfunction after Myocardial Infarction. *New England Journal of Medicine* 327, 669-677.
- Pfeffer MA, McMurray JJV, Velazquez EJ et al. (2003) Valsartan, Captopril, or Both in Myocardial Infarction Complicated by Heart Failure, Left Ventricular Dysfunction, or Both. *New England Journal of Medicine* 349, 1893-1906.
- Pitt B, Poole-Wilson PA, Segal R et al. (2000) Effect of losartan compared with captopril on mortality in patients with symptomatic heart failure: randomised trial - the Losartan Heart Failure Survival Study ELITE II. *The Lancet* 355, 1582-1587.
- Pitt B, Segal R, Martinez FA et al. (1997) Randomised trial of losartan versus captopril in patients over 65 with heart failure (Evaluation of Losartan in the Elderly Study, ELITE). *The Lancet* 349, 747-752.
- Raizada MK, Ferreira AJ (2007) ACE2: A New Target for Cardiovascular Disease Therapeutics. *Journal of Cardiovascular Pharmacology* 50, 112-119.
- Ranadive SA, Chen AX, Serajuddin ATM (1992) Relative lipophilicities and structural pharmacological considerations of various angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitors. *Pharmaceutical Research* 9, 1480-1486.
- Ratnasabapathy Y, Lawes CMM, Anderson CS (2003) The perindopril protection against recurrent stroke study (PROGRESS) - Clinical implications for older patients with cerebrovascular disease. *Drugs & Aging* 20, 241-251.
- Reef VB (1990) Echocardiographic examination in the horse - the basics. *Compendium on Continuing Education for the Practicing Veterinarian* 12, 1312-1320.

- Reef VB (1995) Heart murmurs in horses: determining their significance with echocardiography. *Equine Veterinary Journal Supplement*, 71-80.
- Reef VB, Bain FT, Spencer PA (1998) Severe mitral regurgitation in horses: clinical, echocardiographic and pathological findings. *Equine Veterinary Journal* 30, 18-27.
- Reef VB, Bonagura J, Buhl R et al. (2014) Recommendations for Management of Equine Athletes with Cardiovascular Abnormalities. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 28, 749-761.
- Reef VB, Spencer P (1987) Echocardiographic evaluation of equine aortic-insufficiency. *American Journal of Veterinary Research* 48, 904-909.
- Rice Gillian I, Thomas Daniel A, Grant Peter J et al. (2004) Evaluation of angiotensin-converting enzyme (ACE), its homologue ACE2 and neprilysin in angiotensin peptide metabolism. *Biochemical Journal* 383, 45-51.
- Richard EA, Fortier GD, Pitel PH et al. (2010) Sub-clinical diseases affecting performance in Standardbred trotters: Diagnostic methods and predictive parameters. *Veterinary Journal* 184, 282-289.
- Richter A, Löscher W, Ungemach FR (2014) Herz- und kreislaufwirksame Pharmaka. In: *Pharmakotherapie bei Haus- und Nutztieren*. Löscher W, Richter A & Potschka H (eds). Parey, Berlin ; Wien. pp. 173-198.
- Risum N, Ali S, Olsen NT et al. (2012) Variability of Global Left Ventricular Deformation Analysis Using Vendor Dependent and Independent Two-Dimensional Speckle-Tracking Software in Adults. *Journal of the American Society of Echocardiography* 25, 1195-1203.
- Romero C, Orias M, Weir MR (2015) Novel RAAS agonists and antagonists: clinical applications and controversies. *Nature Reviews Endocrinology* 11, 242-252.
- Rubio-Aliaga I, Daniel H (2002) Mammalian peptide transporters as targets for drug delivery. *Trends in Pharmacological Sciences* 23, 434-440.
- Sabatini RA, Guimarães PB, Fernandes L et al. (2008) ACE Activity Is Modulated by Kinin B2 Receptor. *Hypertension* 51, 689-695.
- Sage A, Mogg TD (2010) Chapter 7 - Pharmacology of drugs used to treat cardiac disease. In: *Cardiology of the Horse* Marr CM & Bowen IM (eds). Saunders Elsevier, Edinburgh. pp. 75-87.
- Schefer KD, Bitschnau C, Weishaupt MA et al. (2010) Quantitative Analysis of Stress Echocardiograms in Healthy Horses with 2-Dimensional (2D) Echocardiography, Anatomical M-Mode, Tissue Doppler Imaging, and 2D Speckle Tracking. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 24, 918-931.
- Schiavone MT, Santos RA, Brosnihan KB et al. (1988) Release of vasopressin from the rat hypothalamo-neurohypophysial system by angiotensin-(1-7) heptapeptide. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 85, 4095-4098.
- Schilders JEM, Wu HY, Boomsma F et al. (2014) Renin-Angiotensin System Phenotyping as a Guidance Toward Personalized Medicine for ACE Inhibitors: can the Response to ACE Inhibition be Predicted on the Basis of Plasma Renin or ACE? *Cardiovascular Drugs and Therapy* 28, 335-345.
- Schmitz RR, Klaus C, Grabner A (2008) Detailed echocardiographic findings in a newborn foal with tetralogy of Fallot. *Equine Veterinary Education* 20, 298-303.
- Schrier RW, Estacio RO, Mehler PS et al. (2007) Appropriate blood pressure control in hypertensive and normotensive type 2 diabetes mellitus: a summary of the ABCD trial. *Nature Clinical Practice Nephrology* 3, 428-438.
- Schwarzwald CC, Schober K, Bonagura JD (2007a) Echocardiographic characterization of left ventricular radial wall motion in horses using tissue Doppler imaging: Methodology and reliability. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 21, 590-591.
- Schwarzwald CC, Schober KE, Berli ASJ et al. (2009a) Left Ventricular Radial and Circumferential Wall Motion Analysis in Horses Using Strain, Strain Rate, and Displacement by 2D Speckle Tracking. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 23, 890-900.

- Schwarzwald CC, Schober KE, Bonagura JD (2007b) Methods and reliability of echocardiographic assessment of left atrial size and mechanical function in horses. *American Journal of Veterinary Research* 68, 735-747.
- Schwarzwald CC, Schober KE, Bonagura JD (2008) Echocardiographic characterization of left ventricular radial and circumferential wall motion in horses using strain, strain rate, and displacement by 2D speckle tracking: Methodology and reliability. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 22, 759-760.
- Schwarzwald CC, Schober KE, Bonagura JD (2009b) Methods and Reliability of Tissue Doppler Imaging for Assessment of Left Ventricular Radial Wall Motion in Horses. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 23, 643-652.
- Sepulveda MF, Perkins JD, Bowen IM et al. (2005) Demonstration of regional differences in equine ventricular myocardial velocity in normal 2-year-old thoroughbreds with Doppler tissue imaging. *Equine Veterinary Journal* 37, 222-226.
- Shen XZ, Ong FS, Bernstein EA et al. (2012) Nontraditional Roles of Angiotensin-Converting Enzyme. *Hypertension* 59, 763-768.
- Skeggs LT, Marsh WH, Kahn JR et al. (1954) The existence of two forms of hypertension. *The Journal of Experimental Medicine* 99, 275-282.
- Skidgel RA, Erdös EG (2004) Angiotensin converting enzyme (ACE) and neprilysin hydrolyze neuropeptides: a brief history, the beginning and follow-ups to early studies. *Peptides* 25, 521-525.
- Slater JD, Herrtage ME (1995) Echocardiographic measurements of cardiac dimensions in normal ponies and horses. *Equine Veterinary Journal Supplement*, 28-32.
- Sleeper MM, McDonnell SM, Ely JJ et al. (2008) Chronic oral therapy with enalapril in normal ponies. *J Vet Cardiol* 10, 111-115.
- Smith DN, Bonagura JD, Culwell NM et al. (2012) Left ventricular function quantified by myocardial strain imaging in small-breed dogs with chronic mitral regurgitation. *Journal of Veterinary Cardiology* 14, 231-242.
- Sokmen G, Sokmen A, Duzenli A et al. (2007) Assessment of myocardial velocities and global function of the left ventricle in asymptomatic patients with moderate-to-severe chronic aortic regurgitation: A tissue doppler echocardiographic study. *Echocardiography-a Journal of Cardiovascular Ultrasound and Allied Techniques* 24, 609-614.
- Spieker EP (2006) Gewebe-Doppler-Echokardiographie beim Pferd eine Pilotstudie. *Tierärztliche Fakultät, Freie Universität Berlin, Berlin*, pp. 119.
- Stadler P, D'Agostino U, Deegen E (1988) Real-time, two-dimensional echocardiography in warmblooded horses. *Pferdeheilkunde* 4, 161-174.
- Stadler P, Fruhauf B, Deegen E (1995a) Determination of Diastolic Heart Function with Echocardiography and Measurement of Pulmonary Wedge Pressure in Horses. *Pferdeheilkunde* 11, 109-120.
- Stadler P, Hoch M, Fruhauf B et al. (1995b) Echocardiography in horses with and without heart murmurs in aortic regurgitation. *Pferdeheilkunde* 11, 373-383.
- Stadler P, Hoch M, Radu I (1995c) Echocardiography in the horse with special regard to color-flow doppler technique. *Praktische Tierarzt* 76, 1015-1023.
- Stadler P, Robine F (1996) B-mode echocardiographic measurement of heart dimensions in warm-blooded horses without heart disease. *Pferdeheilkunde* 12, 35-43.
- Stadler P, Weinberger T, Kinkel N et al. (1992) B-Mode-, M-Mode- und dopplersonographische Befunde bei der Mitralklappeninsuffizienz des Pferdes. *Journal of Veterinary Medicine Series A* 39, 704-718.
- Stahl AH, Gehlen H (2010) Equine myocardial right ventricular outflow tract function in horses with RAO. *Pferdeheilkunde* 26, 335-343.
- Stevens KB, Marr CM, Horn JNR et al. (2009) Effect of left-sided valvular regurgitation on mortality and causes of death among a population of middle-aged and older horses. *Veterinary Record* 164, 6-10.
- Suzuki R, Matsumoto H, Teshima T et al. (2013) Clinical assessment of systolic myocardial deformations in dogs with chronic mitral valve insufficiency using two-dimensional speckle-tracking echocardiography. *Journal of Veterinary Cardiology* 15, 41-49.

- Swanson BN, Vlases PH, Ferguson RK et al. (1984) Influence of food on the bioavailability of enalapril. *Journal of Pharmaceutical Sciences* 73, 1655-1657.
- Swedberg K, Eneroth P, Kjekshus J et al. (1990) Effects of enalapril and neuroendocrine activation on prognosis in severe congestive heart failure (follow-up of the CONSENSUS trial). *The American Journal of Cardiology* 66, D40-D45.
- Swedberg K, Held P, Kjekshus J et al. (1992) Effects of the Early Administration of Enalapril on Mortality in Patients with Acute Myocardial-Infarction - Results of the Cooperative New Scandinavian Enalapril Survival Study-II (Consensus-II). *New England Journal of Medicine* 327, 678-684.
- Swedberg K, Kjekshus J (1988) Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure: Results of the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study (CONSENSUS). *The American Journal of Cardiology* 62, 60A-66A.
- Takeda Y (2004) Pleiotropic actions of aldosterone and the effects of eplerenone, a selective mineralocorticoid receptor antagonist. *Hypertension Research* 27, 781-789.
- Tatti P, Pahor M, Byington RP et al. (1998) Outcome results of the Fosinopril Versus Amlodipine Cardiovascular Events Randomized Trial (FACET) in patients with hypertension and NIDDM. *Diabetes Care* 21, 597-603.
- Tipnis SR, Hooper NM, Hyde R et al. (2000) A human homolog of angiotensin-converting enzyme - Cloning and functional expression as a captopril-insensitive carboxypeptidase. *Journal of Biological Chemistry* 275, 33238-33243.
- Tocco DJ, deLuna FA, Duncan AE et al. (1982) The physiological disposition and metabolism of enalapril maleate in laboratory animals. *Drug Metabolism and Disposition* 10, 15-19.
- Toutain PL, Lefebvre HP (2004) Pharmacokinetics and pharmacokinetic/pharmacodynamic relationships for angiotensin-converting enzyme inhibitors. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics* 27, 515-525.
- Trachsel DS, Grenacher B, Weishaupt MA et al. (2012) Plasma atrial natriuretic peptide concentrations in horses with heart disease: A pilot study. *Veterinary Journal* 192, 166-170.
- Underwood C, Norton JL, Nolen-Walston RD et al. (2011) Echocardiographic Changes in Heart Size in Hypohydrated Horses. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 25, 563-569.
- Unger T (2002) The role of the renin-angiotensin system in the development of cardiovascular disease. *The American Journal of Cardiology* 89, 3-9.
- Urheim S, Edvardsen T, Torp H et al. (2000) Myocardial strain by Doppler echocardiography - Validation of a new method to quantify regional myocardial function. *Circulation* 102, 1158-1164.
- Vallotton MB (1987) The renin-angiotensin system. *Trends in Pharmacological Sciences* 8, 69-74.
- Van de Veire NR, De Sutter J, Bax JJ et al. (2008) Technological advances in tissue Doppler imaging echocardiography. *Heart* 94, 1065-1074.
- Van Der Vekens N, Decloedt A, Ven S et al. (2015) Cardiac Troponin I as Compared to Troponin T for the Detection of Myocardial Damage in Horses. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 29, 348-354.
- Verdegaal L, Voorhout G, van Loon G et al. (2002) Heart murmurs found at pre-purchase or veterinary examinations - inventory and follow-up of 77 clinically healthy horses. *Pferdeheilkunde* 18, 263-272.
- Verheyen T, Decloedt A, De Clercq D et al. (2012) Cardiac Changes in Horses with Atypical Myopathy. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 26, 1019-1026.
- Vermeirssen V, Van Camp J, Verstraete W (2002) Optimisation and validation of an angiotensin-converting enzyme inhibition assay for the screening of bioactive peptides. *Journal of Biochemical and Biophysical Methods* 51, 75-87.
- Vieth J (2001) Untersuchung der Wirkung von ACE-Hemmern bei Pferden mit Mitralklappeninsuffizienz. *Klinik für Pferde, Tierärztliche Hochschule Hannover, Hannover*, pp. 155.

- Vinereanu D, Ionescu AA, Fraser AG (2001) Assessment of left ventricular long axis contraction can detect early myocardial dysfunction in asymptomatic patients with severe aortic regurgitation. *Heart* 85, 30-36.
- Vitale V, Sgorbini M, Caivano D et al. (2012) Valvular insufficiency in the horse: personal observations (2005-2011). *Ippologia* 23, 3-8.
- Voros K, Holmes JR, Gibbs C (1991) Measurement of cardiac dimensions with 2-dimensional echocardiography in the living horse. *Equine Veterinary Journal* 23, 461-465.
- Ware WA (2006) Kapitel 1- Kardiovaskuläre Erkrankungen. In: *Innere Medizin der Kleintiere*. Fischer U (ed). Nelson, Richard W., Couto, C. Guillermo, München. pp. 1-219.
- Welches WR, Bridget Brosnihan K, Ferrario CM (1993) A comparison of the properties and enzymatic activities of three angiotensin processing enzymes: Angiotensin converting enzyme, prolyl endopeptidase and neutral endopeptidase 24.11. *Life Sciences* 52, 1461-1480.
- Wess G, Keller LJM, Klausnitzer M et al. (2011) Comparison of longitudinal myocardial tissue velocity, strain, and strain rate measured by two-dimensional speckle tracking and by color tissue Doppler imaging in healthy dogs. *Journal of veterinary cardiology : the official journal of the European Society of Veterinary Cardiology* 13, 31-43.
- Wess G, Killich M, Hartmann K (2010) Comparison of Pulsed Wave and Color Doppler Myocardial Velocity Imaging in Healthy Dogs. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 24, 360-366.
- Xiao HD, Fuchs S, Frenzel K et al. (2004) Circulating versus local angiotensin II in blood pressure control: Lessons from tissue-specific expression of angiotensin-converting enzyme (ACE). *Critical Reviews in Eukaryotic Gene Expression* 14, 137-145.
- Young LE, Scott GR (1998) Measurement of cardiac function by transthoracic echocardiography: day to day variability and repeatability in normal Thoroughbred horses. *Equine Veterinary Journal* 30, 117-122.
- Young LE, Wood JLN (2000) Effect of age and training on murmurs of atrioventricular valvular regurgitation in young Thoroughbreds. *Equine Veterinary Journal* 32, 195-199.
- Yusuf S (1991) Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. The SOLVD Investigators. *The New England journal of medicine* 325, 293-302.
- Yusuf S, Sleight P, Pogue J et al. (2000) Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. *New England Journal of Medicine* 342, 145-153.

## 9 Anhang

### Untersuchungsbogen

Datum: _____	<input type="checkbox"/> AVI	→ <input type="checkbox"/> ggr. <input type="checkbox"/> mgr. <input type="checkbox"/> hgr.
Laufende Nr. i.d. Studie: _____	<input type="checkbox"/> MVI	→ <input type="checkbox"/> ggr. <input type="checkbox"/> mgr. <input type="checkbox"/> hgr.
	<input type="checkbox"/> PVI	→ <input type="checkbox"/> ggr. <input type="checkbox"/> mgr. <input type="checkbox"/> hgr.
	<input type="checkbox"/> TVI	→ <input type="checkbox"/> ggr. <input type="checkbox"/> mgr. <input type="checkbox"/> hgr.
	Dilatation: <input type="checkbox"/> LA <input type="checkbox"/> LV <input type="checkbox"/> Aorta <input type="checkbox"/> RA <input type="checkbox"/> RV	
	Sonstiges: _____	
<b><u>Patient:</u></b>		
Name Pferd: _____		
Name Besitzer: _____		
Geschlecht: <input type="checkbox"/> Stute <input type="checkbox"/> Hengst <input type="checkbox"/> Wallach		
Alter: _____ Jahre		
Gewicht: _____ kg		
Stockmaß: _____		
Rasse: <input type="checkbox"/> Traber <input type="checkbox"/> Vollblut <input type="checkbox"/> Warmblut <input type="checkbox"/> Sonstiges: _____		
<b><u>Verwendungszweck:</u></b>		
<input type="checkbox"/> Turniersport		
<input type="checkbox"/> Rennpferd → <input type="checkbox"/> Galopper <input type="checkbox"/> Traber		
<input type="checkbox"/> Zucht → _____ausgetragene Fohlen _____Deckeinsätze/Saison		
<input type="checkbox"/> Freizeitpferde → _____Arbeitsstunden/Woche		
<input type="checkbox"/> Weidepferd		
<input type="checkbox"/> Schulpferd → _____Stunden/Woche		
<b><u>Vorbericht/Vorstellungsgrund:</u></b>		
<input type="checkbox"/> Leistungsschwäche <input type="checkbox"/> Dyspnoe/Tachypnoe		
<input type="checkbox"/> Leistungsabfall <input type="checkbox"/> Starkes Schwitzen/Nachschwitzen		
<input type="checkbox"/> Stolpern/Stürzen <input type="checkbox"/> Kreislaufzusammenbruch		
<input type="checkbox"/> Herzgeräusch als Zufallsbefund <input type="checkbox"/> Ankauf <input type="checkbox"/> Routineuntersuchung		
<input type="checkbox"/> Überwiesen vom Haustierarzt		
<input type="checkbox"/> Sonstiges: _____		

Allgemeinuntersuchung:

Haltung:  o.b.B  sonstiges: \_\_\_\_\_

Verhalten:  ruhig/aufmerksam  aufgeregt/unruhig  
 apathisch  somnolent

Pflegezustand:  sehr gut  gut  mäßig  schlecht

Ernährungszustand:  adipös  gut  mäßig  schlecht

Körpertemperatur: \_\_\_\_\_ °C

Lnn. mand.:  o.b.B  schmerzhaft  rechts  links  beidseits  
vergrößert \_\_\_\_\_ x \_\_\_\_\_ x \_\_\_\_\_ cm

Atemfrequenz: \_\_\_\_\_/min

Herzfrequenz: \_\_\_\_\_/min

Allgemeinbefinden:  ungestört  
 gestört →  ggr.  mgr.  hgr.

Herzkreislaufuntersuchung

Schleimhäute:  o.b.B. Farbe \_\_\_\_\_ KFZ:  <2sec  2 sec  >2sec

Hautturgor:  erhalten  vermindert

Episkleralgefäße:  fein gez.  injiziert

Arterienpuls: Frequenz: \_\_\_\_\_/min

Pulsqualität:  schwach  mäßig kräftig  deutlich kräftig  
 gleichmäßig  ungleichmäßig  
 regelmäßig  unregelmäßig

Pulsdefizit:

Venenpuls:  negativ  positiv

Venenabfluss:  o.b.B.  gestört → \_\_\_\_\_

Ödeme:  nein  ja →  Beine  Unterbauch  Brust

Sonstige Auffälligkeiten: \_\_\_\_\_

Herzstoß:  -  +  ++  +++

Herzauskultation:

Frequenz: \_\_\_\_\_/min

Intensität:  -  +  ++  +++

Rhythmus:  regelmäßig  unregelmäßig

Arrhythmie:  nein  partiell  total

Abgesetztheit:  gut  schlecht

Herzgeräusch:  nein  ja

Punktum Maximum:

Mitralklappe    Aortenklappe    Trikuspidalklappe    Pulmonalklappe

Phase:

Systolisch:    → holo-    pan-    früh-    meso-    end-

diastolisch:    → holo-    pan-    früh-    meso-    end-

Schweregrad:

Links:    Grad I    Grad II    Grad III    Grad IV    Grad V    Grad VI

Rechts:    Grad I    Grad II    Grad III    Grad IV    Grad V    Grad VI

Charakter: \_\_\_\_\_

Besonderheiten: \_\_\_\_\_

Untersuchung der Atemwege:

Atemtyp:    kostoabdominal    verstärkt abdominal

Nasenausfluss:    nein    ja    → Menge: ggr.    mgr.    hgr.

Charakter:    serös    mukös    seromukös    purulent

Husten:    nicht auslösbar    1x auslösbar    mehrfach auslösbar: \_\_\_\_\_

spontan

Ruhedyspnoe:    nein    ja

Lungenauskultation:    bds. o.b.B

verschärft: \_\_\_\_\_

Trachealauskultation: o.b.B.    Rasseln o.ä.

Sonstige Erkrankungen:

Echokardiographie:

Mitralklappe

MV-Flattern: \_\_\_\_\_

B-Notch: \_\_\_\_\_

Prolaps: \_\_\_\_\_

Verdickungen: \_\_\_\_\_

Sonstiges: \_\_\_\_\_

Aortenklappe:

AV-Flattern: \_\_\_\_\_

Prolaps: \_\_\_\_\_

Verdickungen: \_\_\_\_\_

Sonstiges: \_\_\_\_\_

Doppler:

MVI → \_\_\_\_\_m/s    Ausmaß: \_\_\_\_\_    Richtung: \_\_\_\_\_    Auffindbarkeit: \_\_\_\_\_

AVI → \_\_\_\_\_m/s    Ausmaß: \_\_\_\_\_    Richtung: \_\_\_\_\_    Auffindbarkeit: \_\_\_\_\_

TVI → \_\_\_\_\_ m/s    Ausmaß: \_\_\_\_\_    Richtung: \_\_\_\_\_    Auffindbarkeit: \_\_\_\_\_

PVI → \_\_\_\_\_ m/s    Ausmaß: \_\_\_\_\_    Richtung: \_\_\_\_\_    Auffindbarkeit: \_\_\_\_\_

VSD

CHF

Sonstige Veränderungen: \_\_\_\_\_

---

---

Blutbild:

WBC: \_\_\_\_\_ /ul

HKT: \_\_\_\_\_ %

TP: \_\_\_\_\_ g/l

Sonstiges \_\_\_\_\_

Elektrolyte → Na \_\_\_\_\_ mmol/L

                  K \_\_\_\_\_ mmol/l

**Tabelle 10: Zweidimensionale Messungen [cm] der Echokardiographie in der Gruppe 1 vor Beginn der Therapie.**

Nr. Patient	RKDLA LVumv	RKDLA LVppm	RKDLA LAmv	RKDLA LAmx	RKDLA RFW	RKDLA IVSppm	RKDLA IVSumv	RKDLA LFW	RKDLA Ao-AV	RKDLA Aorta Sinus	LKDLA LV	LKDLA LAmv	LKDLA LAmx
1	15,31	14,06	10,61	10,80	1,41	3,51	2,55	2,43	7,19	8,54	15,09	11,45	12,65
2	12,51	11,09	9,90	9,86	1,42	3,02	2,31	2,12	6,09	7,61	12,30	10,76	13,03
3	17,27	15,91	9,98	10,59	1,57	2,77	2,15	1,65	6,86	8,43	16,03	10,35	11,20
4	13,34	11,05	10,03	10,09	1,18	3,57	2,42	1,95	6,49	8,55	12,36	10,22	10,14
5	13,24	11,05	8,68	8,63	1,12	3,52	2,25	1,98	7,59	9,64	13,12	9,26	10,83
6	15,85	14,11	9,72	9,82	1,40	3,08	2,15	1,88	6,69	9,16		10,65	11,02
7	12,30	11,92	8,70	9,27	1,35	2,83	2,55	2,12	6,49	8,73	12,07	9,07	9,93
8	11,91	9,63	9,94	9,88	1,26	3,44	2,00	2,40	5,82	7,93	11,18	10,80	12,50
9	12,31	9,61	9,96	9,88	1,38	3,52	2,10	2,12	7,34	8,87	12,23	10,19	11,03
10	12,69	11,14	9,43	9,50	1,43	2,80	1,86	1,67	7,00	8,36	12,71	9,23	10,02
11	13,52	11,16	10,98	10,83	1,20	3,33	2,05	2,23	6,53	8,30	13,75	12,16	12,28
12	13,45	11,10	9,87	10,68	1,22	3,24	2,20	2,23	5,99	8,48	13,45	11,20	12,02

**Tabelle 11: Zweidimensionale Messungen [cm] der Echokardiographie in der Gruppe 1 nach dreimonatiger Therapie mit dem ACE-Hemmer Enalapril.**

Nr. Patient	RKDLA LVumv	RKDLA LVppm	RKDLA LAmv	RKDLA LAmx	RKDLA RFW	RKDLA IVSppm	RKDLA IVSumv	RKDLA LFW	RKDLA Ao-AV	RKDLA Aorta Sinus	LKDLA LV	LKDLA LAmv	LKDLA LAmx
1	14,60	12,20	10,41	11,70	1,43	3,62	2,84	2,03	7,23	8,26	15,73	11,34	13,01
2	12,85	11,60	9,44	9,76	1,21	3,20	2,40	2,04	6,35	7,95	12,88	10,76	13,32
3	16,41	14,28	10,39	10,44	1,57	2,95	2,31	1,86	5,44	8,83	15,73	10,88	11,64
4	13,46	11,40	10,22	9,94	1,22	3,42	1,95	1,99	6,77	8,38	13,48	11,52	11,85
5	13,70	10,16	9,01	8,65	1,17	3,33	2,19	2,02	7,48	9,59	12,93	10,35	10,30
6	15,38	14,02	9,54	9,80	1,24	3,17	2,02	1,79	6,33	9,72	14,60	10,83	11,90
7	13,30	11,90	7,75	7,87	1,36	2,28	2,11	1,77	6,23	8,42	12,87	11,07	12,27
8	12,02	10,58	9,06	9,55	1,33	3,34	2,12	2,26	6,28	7,77	11,83	10,46	11,58
9	12,19	10,14	10,48	11,11	1,14	3,38	2,15	2,29	6,72	8,55	12,14	10,70	12,40
10	12,50	10,88	9,14	9,63	1,25	2,95	1,80	1,88	6,67	8,13	12,39	10,11	11,37
11	13,39	10,61	11,00	10,75	1,03	3,36	2,18	1,81	6,91	8,23	13,56	9,75	10,12
12	13,34	12,22	10,27	9,45	1,22	3,19	2,20	2,29	6,73	9,22	13,36	10,13	11,36

**Tabelle 12: Zweidimensionale Messungen [cm] der Echokardiographie in der Gruppe 2 zum ersten Untersuchungszeitpunkt (vor Beginn der Therapie).**

Nr. Patient	RKDLA LVumv	RKDLA LVppm	RKDLA LAmv	RKDLA LAmx	RKDLA RFW	RKDLA IVSppm	RKDLA IVSumv	RKDLA LFW	RKDLA Ao-AV	RKDLA Aorta Sinus	LKDLA LV	LKDLA LAmv	LKDLA LAmx
13	14,27	10,37	11,09	11,40	1,54	3,98	2,57	2,32	5,94	8,82	14,27	12,89	13,86
14	12,58	10,08	9,27	8,91	1,02	3,30	2,05	1,71	4,41	7,52	12,92	8,46	9,43
15	12,94	10,48	10,58	10,64	1,11	3,52	2,17	2,31	6,81	8,45	12,52	9,95	11,62
16	14,00	11,25	9,33	9,39	1,24	2,58	2,15	2,37	6,57	8,15	13,67	10,93	11,48
17	11,97	9,73	10,61	10,89	1,45	2,93	2,49	2,51	6,48	8,55	11,95	10,13	10,96
18	11,37	10,77	8,43	8,57	1,18	3,13	2,63	2,04	6,77	8,38	11,85	9,88	9,94
19	9,99	8,28	8,17	8,23	1,18	3,26	2,51	2,46	5,95	7,03	9,72	7,79	8,47
20	14,47	13,32	10,11	10,40	1,12	3,17	1,83	2,00	5,49	9,19	14,73	12,03	12,40
21	13,45	11,16	8,62	9,04	1,50	3,23	2,44	2,11	6,27	8,34	13,20	9,65	10,75
22	11,70	10,72	9,09	9,04	1,20	3,25	2,15	2,18	5,39	8,11	12,51	10,02	11,15
23	14,59	11,83	10,61	11,04	1,29	3,09	2,17	2,26	6,02	8,04	14,71	12,53	13,06
24	11,26	9,28	6,45	6,36	1,25	3,05	2,18	1,97	5,50	7,39	11,05	7,07	8,99
25	13,00	9,20	10,64	11,09	1,25	3,56	2,30	2,28	6,99	8,28	14,42	11,92	12,37
26	11,88	9,82	9,27	9,78	1,70	3,74	2,41	2,05	6,41	9,03	12,59	11,64	12,27
27	11,02	9,84	7,57	8,24	0,99	2,97	1,98	1,90	5,50	8,10	10,94	8,52	9,32
28	10,50	9,40	7,60	8,33	1,43	2,00	2,00	1,80	6,30	7,50	11,00	9,20	10,47
29	13,37	11,40	10,37	11,03	1,17	3,33	2,30	1,80	6,77	8,43	14,30	12,07	12,70

**Tabelle 13: Zweidimensionale Messungen [cm] der Echokardiographie in Gruppe 2 zum zweiten Untersuchungszeitpunkt (direkt vor Beginn der Therapie).**

Nr. Patient	RKDLA LVumv	RKDLA LVppm	RKDLA LAmv	RKDLA LAmx	RKDLA RFW	RKDLA IVSppm	RKDLA IVSumv	RKDLA LFW	RKDLA Ao-AV	RKDLA Aorta Sinus	LKDLA LV	LKDLA LAmv	LKDLA LAmx
13	14,29	12,47	11,30	11,12	1,43	3,71	2,35	2,41	6,16	8,47	14,57	12,58	13,93
14	12,39	10,60	8,87	8,57	1,07	3,47	2,04	2,02	4,21	7,58	12,56	9,31	10,68
15	11,90	9,51	9,94	10,33	1,23	3,94	2,60	2,33	7,16	8,44	12,68	11,00	11,56
16	13,90	11,05	9,85	9,32	1,50	2,95	2,32	2,74	6,61	8,08	12,97	10,08	10,90
17	11,68	9,24	10,19	10,95	1,30	3,20	2,23	2,39	6,30	9,11	11,87	10,03	11,55
18	11,33	9,60	8,32	8,42	1,26	3,05	2,51	2,02	6,69	8,52	11,82	9,70	9,87
19	10,85	9,18	9,05	9,11	1,65	3,12	2,33	2,22	5,97	6,75	10,16	7,99	8,99
20	14,06	12,84	9,73	9,48	0,99	3,20	1,73	1,91	6,53	9,30	14,13	10,57	11,93
21	12,62	10,28	7,87	9,38	1,54	3,57	2,66	2,22	5,79	8,79	12,70	8,91	9,31
22	12,54	10,18	9,68	9,58	1,01	3,33	2,00	2,29	6,50	8,04	13,15	10,59	11,14
23	13,82	11,00	11,25	11,53	1,40	3,01	2,52	2,42	6,21	7,86	14,73	12,32	13,29
24	11,73	9,91	6,61	6,90	1,16	3,14	2,00	1,74	6,21	7,17	11,87	8,14	8,72
25	14,49	12,89	10,44	11,36	1,01	3,24	2,49	1,75	7,31	8,57	13,73	11,79	12,27
26	12,18	9,80	9,92	9,59	1,79	3,52	2,50	2,49	6,78	8,72	13,26	11,07	11,63
27	10,75	8,80	9,55	8,62	1,21	3,00	2,16	1,92	4,93	7,92	11,44	8,04	11,34
28	11,57	10,03	9,37	9,47	1,07	2,37	2,00	1,80	6,50	7,53	12,23	11,33	11,43
29	13,67	11,93	10,77	11,27	1,27	3,10	2,10	1,93	7,20	8,73	14,27	11,77	12,83

**Tabelle 14: Zweidimensionale Messungen [cm] der Echokardiographie in Gruppe 2 nach dreimonatiger Therapie mit dem ACE-Hemmer Enalapril.**

Nr. Patient	RKDLA LVumv	RKDLA LVppm	RKDLA LAmv	RKDLA LAmx	RKDLA RFW	RKDLA IVSppm	RKDLA IVSumv	RKDLA LFW	RKDLA Ao-AV	RKDLA Aorta Sinus	LKDLA LV	LKDLA LAmv	LKDLA LAmx
13	14,86	12,63	10,66	10,63	1,17	3,36	2,14	2,14	6,17	8,82	14,80	14,20	15,18
14	12,48	11,07	8,03	8,31	1,07	3,47	1,67	1,66	4,59	7,44	12,70	9,23	10,83
15	12,13	10,24	10,25	10,28	1,31	3,78	2,45	2,07	7,21	8,62	12,37	11,02	11,90
16	14,30	12,47	9,22	9,49	1,49	2,93	2,46	2,14	6,26	8,62	14,18	11,54	12,03
17	11,76	9,04	10,27	10,89	1,41	3,40	2,51	2,54	6,16	9,01	12,46	10,72	12,15
18	12,32	10,38	9,04	8,87	1,33	3,25	2,36	2,04	6,78	8,55	12,14	10,15	10,21
19	10,44	8,49	7,68	8,18	1,28	3,27	3,03	2,22	5,41	6,57	9,71	8,99	9,01
20	14,33	11,79	10,52	10,36	1,34	3,36	1,73	1,99	5,85	9,25	14,60	11,86	12,69
21	13,28	10,48	9,40	9,48	1,39	3,57	2,52	2,08	6,40	7,87	13,09	9,65	10,95
22	12,09	10,74	9,05	9,32	1,43	2,86	2,28	2,30	6,68	8,40	13,28	11,19	11,24
23	14,27	12,55	10,20	10,52	1,23	3,09	2,41	2,03	6,94	8,27	14,73	12,32	13,29
24	11,91	10,81	6,91	6,89	1,25	3,26	2,02	2,15	6,63	7,21	11,19	9,80	9,89
25	14,57	12,00	9,96	10,83	1,07	3,46	2,47	1,88	6,42	7,83	13,68	12,00	12,34
26	11,96	10,19	8,37	8,74	1,72	3,85	2,65	1,89	6,45	8,94	13,35	11,75	12,56
27	10,90	9,68	7,19	7,73	0,82	2,96	2,16	1,73	4,83	8,17	11,38	9,70	11,15
28	11,27	10,27	8,27	8,63	1,30	2,50	2,23	1,70	6,53	7,43	12,37	10,60	10,60
29	13,10	11,10	10,43	10,70	1,27	3,00	2,40	1,93	7,27	9,13	13,53	11,87	12,23

**Tabelle 15: PW-Gewebedopplermessungen [cm/s] in Gruppe 1 vor Beginn der Therapie.**

Nr. Patient	IVS VmaxS	IVS VmaxE	IVS VmaxA	IVS VmaxIVC	IVS VmaxIVR	IVS ST	IVS IVCT	IVS IVRT	LFW VmaxS	LFW VmaxE	LFW VmaxA	LFW VmaxIVC	LFW VmaxIVR	LFW ST	LFW IVCT	LFW IVRT
1	-0,117	0,176	0,068	-0,076	0,057	0,398	0,085	0,119	0,101	-0,255	-0,155	0,024	-0,064	0,472	0,076	0,076
2	-0,097	0,168	0,051	-0,096	0,041	0,390	0,093	0,077	0,083	-0,279	-0,096	0,098	-0,051	0,427	0,110	0,050
3	-0,095	0,122		-0,068	0,067	0,384	0,068	0,162	0,088	-0,229	-0,099	0,070	-0,064	0,409	0,115	
4	-0,086	0,242	0,043	-0,064	0,045	0,371	0,053	0,088	0,114	-0,267	-0,087		-0,074	0,426	0,092	0,074
5	-0,077	0,182	0,059	-0,037	0,061	0,492	0,086	0,089	0,125	-0,297	-0,176	0,103	-0,084	0,455	0,092	0,105
6	-0,131	0,153	0,066	-0,074	0,057	0,457	0,067	0,183	0,106	-0,130	-0,152	0,045		0,467	0,120	0,130
7	-0,134	0,196	0,068	-0,056	0,069	0,373	0,093	0,113	0,113	-0,267	-0,094	0,140	-0,068	0,410	0,113	0,047
8	-0,077	0,202	0,061	-0,075		0,290	0,053	0,100	0,142	-0,266	-0,166	0,132	-0,093	0,363	0,143	0,043
9	-0,099	0,272	0,043	-0,078	0,072	0,410	0,060	0,093	0,155	-0,342	-0,128	0,169	-0,092	0,433	0,090	0,053
10	-0,127	0,219	0,075	-0,095	0,095	0,453	0,057	0,057	0,115	-0,254	-0,117	0,076	-0,083	0,305	0,113	0,060
11	-0,083	0,247	0,087	-0,058	0,036	0,421	0,055	0,105	0,093	-0,281	-0,123	0,137	-0,113	0,456	0,092	0,070
12	-0,080	0,174	0,090	-0,064	0,036	0,431	0,066	0,082	0,122	-0,293	-0,183	0,155	-0,082	0,433	0,113	0,039

**Tabelle 16: PW-Gewebedopplermessungen [cm/s] in Gruppe 1 nach dreimonatiger Therapie mit dem ACE-Hemmer Enalapril.**

Nr. Patient	IVS VmaxS	IVS VmaxE	IVS VmaxA	IVS VmaxIVC	IVS VmaxIVR	IVS ST	IVS IVCT	IVS IVRT	LFW VmaxS	LFW VmaxE	LFW VmaxA	LFW VmaxIVC	LFW VmaxIVR	LFW ST	LFW IVCT	LFW IVRT
1	-0,157	0,172	0,064	-0,062	0,085	0,446	0,080	0,209	0,093	-0,180	-0,146	0,041	-0,083	0,468	0,111	0,125
2	-0,082	0,125	0,051	-0,082	0,040	0,493	0,066	0,097	0,093	-0,314	-0,066	0,097	-0,061	0,441	0,088	0,047
3	-0,128	0,199		-0,134	0,059	0,388	0,072	0,129	0,107	-0,249	-0,082	0,108		0,437	0,101	
4	-0,088	0,216	0,056	-0,087	0,069	0,385	0,086	0,100	0,122	-0,300	-0,114	0,075		0,371	0,125	0,057
5	-0,065	0,208	0,050	-0,118	0,095	0,418	0,072	0,082	0,114	-0,221	-0,083	0,108	-0,064	0,410	0,107	0,070
6	-0,106	0,105	0,101	-0,081	0,067	0,400	0,067	0,157	0,117	-0,270	-0,178	0,083	-0,055	0,453	0,105	0,066
7	-0,121	0,194	0,088	-0,137	0,040	0,433	0,073	0,087	0,112	-0,268	-0,199	0,061	-0,061	0,443	0,100	0,067
8	-0,084	0,193	0,069	-0,056	0,030	0,427	0,083	0,073	0,179	-0,369	-0,155	0,107	-0,054	0,407	0,092	0,040
9	-0,086	0,241	0,062	-0,090	0,048	0,420	0,070	0,063	0,136	-0,314	-0,135	0,123	-0,074	0,450	0,077	0,053
10	-0,091	0,194		-0,105	0,086	0,437	0,080	0,070	0,100	-0,345	-0,088	0,085	-0,084	0,440	0,063	0,043
11	-0,058	0,196	0,076	-0,053	0,054	0,405	0,062	0,117	0,154	-0,383	-0,144	0,172	-0,117	0,452	0,094	0,088
12	-0,112	0,201	0,137	-0,106	0,060	0,394	0,086	0,094	0,135	-0,344	-0,147	0,133	-0,091	0,444	0,086	0,049

**Tabelle 17: PW-Gewebedopplermessungen [cm/s] in Gruppe 2 zum ersten Untersuchungszeitpunkt (vor Beginn der Therapie).**

Nr. Patient	IVS VmaxS	IVS VmaxE	IVS VmaxA	IVS VmaxIVC	IVS VmaxIVR	IVS ST	IVS IVCT	IVS IVRT	LFW VmaxS	LFW VmaxE	LFW VmaxA	LFW VmaxIVC	LFW VmaxIVR	LFW ST	LFW IVCT	LFW IVRT
13	-0,114	0,218	0,071	-0,073	0,078	0,367	0,067	0,093	0,105	-0,329	-0,095	0,138	-0,096	0,457	0,123	0,040
14	-0,080	0,137	0,096	-0,069	0,065	0,383	0,073	0,123	0,131	-0,287	-0,208	0,113	-0,067	0,447	0,083	0,050
15	-0,077	0,222	0,050	-0,097	0,059	0,370	0,073	0,087	0,104	-0,327	-0,112	0,124		0,420	0,083	0,060
16	-0,080	0,207	0,048	-0,102	0,059	0,377	0,073	0,113	0,124	-0,296	-0,077	0,095	-0,088	0,410	0,103	0,060
17	-0,080	0,167	0,027	-0,070	0,080	0,423	0,077	0,087	0,126	-0,383	-0,072	0,149	-0,079	0,433	0,097	0,060
18	-0,084	0,144	0,034	-0,065	0,043	0,550	0,063	0,057	0,111	-0,355	-0,110	0,119	-0,070	0,467	0,090	0,030
19	-0,055	0,099	0,055	-0,076	0,047	0,477	0,070	0,073	0,110	-0,208	-0,195	0,138		0,417	0,090	0,040
20	-0,121	0,231	0,092	-0,126	0,036	0,390	0,080	0,103	0,090	-0,349	-0,098	0,089	-0,063	0,467	0,083	0,050
21	-0,058	0,165	0,044	-0,109	0,070	0,380	0,067	0,107	0,113	-0,315	-0,092	0,142	-0,071	0,430	0,093	0,040
22	-0,075	0,177	0,045	-0,063	0,050	0,417	0,070	0,083	0,103	-0,362	-0,087	0,107	-0,057	0,433	0,113	0,040
23	-0,158	0,217	0,082	-0,072	0,081	0,407	0,063	0,067	0,123	-0,376	-0,144	0,133	-0,076	0,407	0,071	0,070
24	-0,083	0,217	0,102	-0,126	0,113	0,341	0,074	0,086	0,142	-0,355	-0,119	0,100	-0,071	0,402	0,068	0,049
25	-0,099	0,174	0,046	-0,098	0,084	0,398	0,057	0,109	0,107	-0,309	-0,125	0,085	-0,106	0,446	0,082	0,105
26	-0,077	0,099	0,042	-0,044	0,030	0,229	0,066	0,055	0,123	-0,260	-0,117	0,113	-0,067	0,470	0,086	0,086
27	-0,061	0,178	0,075	-0,071	0,090	0,392	0,090	0,090	0,098	-0,252	-0,100	0,102	-0,086	0,425	0,123	0,086
28	-0,053		0,053	-0,057	0,077	0,397	0,043	0,053	0,093	-0,233	-0,083	0,070	-0,083	0,417	0,053	0,060
29	-0,117	0,137	0,033	-0,067	0,070	0,460	0,050	0,057	0,130	-0,330	-0,123	0,127	-0,073	0,437	0,083	0,050

**Tabelle 18: PW-Gewebedopplermessungen [cm/s] in Gruppe 2 zum zweiten Untersuchungszeitpunkt (direkt vor Beginn der Therapie).**

Nr. Patient	IVS VmaxS	IVS VmaxE	IVS VmaxA	IVS VmaxIVC	IVS VmaxIVR	IVS ST	IVS IVCT	IVS IVRT	LFW VmaxS	LFW VmaxE	LFW VmaxA	LFW VmaxIVC	LFW VmaxIVR	LFW ST	LFW IVCT	LFW IVRT
13	-0,082	0,149	0,090	-0,124	0,091	0,400	0,053	0,063	0,125	-0,305	-0,149	0,103	-0,106	0,450	0,147	0,040
14	-0,071	0,155	0,061	-0,044	0,057	0,410	0,070	0,073	0,106	-0,218	-0,126	0,102	-0,071	0,417	0,093	0,050
15	-0,100	0,175	0,098	-0,077	0,083	0,453	0,073	0,093	0,131	-0,366	-0,156	0,171	-0,075	0,373	0,087	0,043
16	-0,101	0,220	0,081	-0,088	0,084	0,333	0,060	0,133	0,150	-0,386	-0,119	0,109	-0,079	0,413	0,097	0,050
17	-0,056	0,215	0,047	-0,047	0,064	0,275	0,060	0,120	0,108	-0,384	-0,107	0,115	-0,086	0,427	0,090	0,063
18	-0,079	0,150	0,078	-0,075	0,059	0,430	0,060	0,060	0,132	-0,352	-0,137	0,131	-0,059	0,393	0,080	0,050
19	-0,045	0,099	0,059	-0,111	0,048	0,557	0,067	0,113	0,135	-0,234	-0,163	0,073	-0,044	0,423	0,077	0,073
20	-0,137	0,237	0,114	-0,133	0,035	0,383	0,057	0,083	0,123	-0,337	-0,073	0,197	-0,050	0,393	0,080	0,057
21	-0,069	0,142	0,097	-0,113	0,070	0,390	0,083	0,070	0,152	-0,329	-0,158	0,138	-0,076	0,407	0,103	0,063
22	-0,079	0,159	0,087	-0,104		0,387	0,063	0,103	0,137	-0,380	-0,115	0,130	-0,065	0,467	0,077	0,037
23	-0,141	0,207	0,061	-0,091	0,088	0,393	0,060	0,073	0,123	-0,376	-0,081	0,154	-0,078	0,450	0,097	0,050
24	-0,098	0,232	0,082	-0,103	0,070	0,370	0,076	0,090	0,139	-0,336	-0,152	0,106	-0,079	0,390	0,072	0,041
25	-0,112	0,211	0,046	-0,127	0,100	0,434	0,060	0,080	0,092	-0,276	-0,093	0,119	-0,077	0,452	0,103	0,057
26	-0,084	0,136	0,138	-0,104	0,066	0,359	0,067	0,067	0,170	-0,288	-0,199	0,107	-0,062	0,433	0,103	0,066
27	-0,070	0,225	0,060	-0,061	0,072	0,415	0,070	0,080	0,145	-0,363	-0,091	0,109	-0,065	0,432	0,067	0,047
28	-0,087	0,143	0,033	-0,073	0,057	0,453	0,050	0,050	0,117	-0,297	-0,057	0,130	-0,057	0,460	0,087	0,047
29	-0,147	0,133	0,047	-0,103	0,057	0,477	0,043	0,043	0,130	-0,313	-0,143	0,137	-0,060	0,457	0,083	0,043

**Tabelle 19: PW-Gewebedopplermessungen [cm/s] in Gruppe 2 zum dritten Untersuchungszeitpunkt (nach dreimonatiger Therapie).**

Nr. Patient	IVS VmaxS	IVS VmaxE	IVS VmaxA	IVS VmaxIVC	IVS VmaxIVR	IVS ST	IVS IVCT	IVS IVRT	LFW VmaxS	LFW VmaxE	LFW VmaxA	LFW VmaxIVC	LFW VmaxIVR	LFW ST	LFW IVCT	LFW IVRT
13	-0,073	0,219	0,072	-0,060	0,106	0,337	0,063	0,110	0,101	-0,317	-0,091	0,127	-0,065	0,427	0,060	0,050
14	-0,111	0,237	0,151	-0,074	0,043	0,360	0,080	0,090	0,121	-0,254	-0,138	0,085	-0,072	0,437	0,083	0,047
15	-0,070	0,201	0,087	-0,097	0,095	0,367	0,077	0,087	0,129	-0,314	-0,131	0,210	-0,040	0,387	0,080	0,060
16	-0,102	0,281	0,083	-0,107	0,107	0,357	0,090	0,113	0,140	-0,237	-0,089	0,161	-0,120	0,410	0,093	0,057
17	-0,025	0,229	0,050	-0,044	0,070	0,377	0,047	0,100	0,100	-0,367	-0,091	0,198	-0,093	0,377	0,143	0,063
18	-0,068	0,195	0,029	-0,057	0,058	0,580	0,067	0,060	0,108	-0,340	-0,110	0,103	-0,053	0,437	0,107	0,043
19	-0,126	0,098	0,092	-0,231	0,061	0,410	0,060	0,097	0,153	-0,163	-0,159	0,183	-0,045	0,357	0,100	0,067
20	-0,127	0,261	0,120	-0,180	0,039	0,333	0,090	0,133	0,102	-0,335	-0,068	0,158	-0,063	0,400	0,090	0,043
21	-0,093	0,147	0,091	-0,112	0,072	0,397	0,080	0,070	0,117	-0,231	-0,136	0,162	-0,066	0,427	0,100	0,060
22	-0,050	0,211	0,045	-0,055	0,043	0,430	0,053	0,053	0,089	-0,311	-0,070	0,132	-0,088	0,467	0,100	0,047
23	-0,102	0,147	0,057	-0,063	0,060	0,377	0,040	0,093	0,105	-0,324	-0,105	0,114	-0,049	0,463	0,093	0,057
24	-0,110	0,145	0,053	-0,065	0,049	0,456	0,053	0,082	0,134	-0,296	-0,221	0,091	-0,079	0,402	0,076	0,066
25	-0,107	0,187	0,026	-0,050	0,085	0,380	0,053	0,125	0,127	-0,366	-0,154	0,085	-0,082	0,456	0,094	0,055
26	-0,090	0,149	0,127	0,066	0,065	0,394	0,033	0,063	0,177	-0,314	-0,175	0,118	-0,087	0,487	0,082	0,051
27	-0,044	0,221	0,062	-0,091	0,068	0,391	0,053	0,096	0,107	-0,273	-0,100	0,066	-0,074	0,422	0,145	0,105
28	-0,070	0,116	0,030	-0,060	0,060	0,473	0,037	0,043	0,120	-0,383	-0,100	0,120	-0,090	0,443	0,083	0,053
29	-0,100	0,117	0,117	-0,150	0,067	0,457	0,060	0,040	0,120	-0,297	-0,163	0,157	-0,080	0,450	0,073	0,063

**Tabelle 20: Farbgewebedopplermessungen [cm/s] in Gruppe 1 vor Beginn der Therapie.**

Nr. Patient	IVS VmaxS	IVS VmaxA	IVS VmaxE	IVS VmaxIVC	IVS VmaxIVR	IVS ST	IVS IVCT	IVS IVRT	LFW VmaxS	LFW VmaxA	LFW VmaxE	LFW VmaxIVC	LFW ST	LFW IVCT
1	-0,089	0,074	0,125	-0,045	0,054	0,490	0,085	0,079	0,075	-0,098	-0,146	0,019	0,442	0,087
2	-0,061	0,050	0,154	-0,066	0,032	0,400	0,093	0,053	0,074	-0,067	-0,146	0,073	0,467	0,097
3	-0,096	0,017	0,152	-0,070	0,088	0,388	0,078	0,147	0,064	-0,052	-0,155	0,053	0,433	0,144
4	-0,053	0,029	0,148	-0,043	0,017	0,398	0,095	0,050	0,077	-0,041	-0,141	0,047	0,406	0,120
5	-0,031	0,011	0,137	-0,037	0,052	0,388	0,093	0,109	0,077	-0,064	-0,157		0,552	0,120
6	-0,096	0,049	0,149		0,107				0,051	-0,111	-0,075	0,025		
7	-0,114	0,042	0,170	-0,075	0,074	0,357	0,083	0,120	0,083	-0,065	-0,165	0,053	0,423	0,083
8	-0,046	0,030	0,192	-0,045	0,032	0,383	0,067	0,087	0,118	-0,053	-0,183	0,058	0,357	0,063
9	-0,059	0,028	0,194	-0,052	0,045		0,063	0,057	0,106	-0,113	-0,196	0,082	0,387	0,123
10	-0,090	0,011	0,162	-0,052	0,070	0,453	0,057	0,267	0,088	-0,085	-0,196	0,056	0,443	0,113
11	-0,049	-0,062	0,173	-0,039	0,036	0,389	0,055	0,140	0,091	-0,107	-0,197	0,063	0,443	0,075
12	-0,062	0,047	0,129	-0,051	0,041	0,402	0,097	0,093	0,106	-0,147	-0,190	0,103	0,433	0,100

**Tabelle 21: Farbgewebedopplermessungen [cm/s] in Gruppe 1 nach dreimonatiger Therapie.**

Nr. Patient	IVS VmaxS	IVS VmaxA	IVS VmaxE	IVS VmaxIVC	IVS VmaxIVR	IVS ST	IVS IVCT	IVS IVRT	LFW VmaxS	LFW VmaxA	LFW VmaxE	LFW VmaxIVC	LFW ST	LFW IVCT
1	-0,102	0,082	0,113	-0,033	0,074	0,464	0,110	0,200	0,063	-0,067	-0,132	0,004	0,533	0,059
2	-0,034	0,020	0,117	-0,042	0,008	0,419	0,047	0,053	0,072	-0,062	-0,149	0,060	0,425	0,166
3	-0,094	0,022	0,185	-0,113	0,094	0,403	0,079	0,145	0,083	-0,059	-0,184	0,070	0,455	0,120
4	-0,073	0,028	0,187	-0,062	0,053	0,273	0,062	0,146	0,062	-0,048	-0,176	0,058	0,419	0,104
5	-0,044	0,029	0,116	-0,072	0,057	0,390	0,073	0,093	0,077	-0,076	-0,187	0,069	0,421	0,219
6	-0,074	0,056	0,116	-0,055	0,060	0,413	0,057	0,137	0,075	-0,124	-0,127	0,046	0,450	0,110
7	-0,079	0,077	0,128	-0,029	0,216	0,390	0,057	0,167	0,100	-0,186	-0,173	0,060	0,420	0,087
8	-0,061	0,056	0,147	-0,036	0,035	0,437	0,080	0,057	0,142	-0,094	-0,185	0,076	0,380	0,143
9	-0,070	0,036	0,196	-0,049	0,045	0,420	0,070	0,067	0,104	-0,104	-0,172	0,056	0,427	0,070
10	-0,075	0,017	0,139	-0,064	0,070	0,380	0,083	0,097	0,080	-0,068	-0,194	0,062	0,417	0,093
11	-0,030	0,063	0,103	-0,031	0,063	0,326	0,075	0,152	0,115	-0,109	-0,184	0,090	0,447	0,077
12	-0,063	0,087	0,161	-0,049	0,035	0,389	0,098	0,075	0,114	-0,117	-0,187	0,095	0,430	0,162

**Tabelle 22: Farbgewebedopplermessungen [cm/s] in Gruppe 2 zum ersten Untersuchungszeitpunkt (vor Beginn der Therapie).**

Nr. Patient	IVS VmaxS	IVS VmaxA	IVS VmaxE	IVS VmaxIVC	IVS VmaxIVR	IVS ST	IVS IVCT	IVS IVRT	LFW VmaxS	LFW VmaxA	LFW VmaxE	LFW VmaxIVC	LFW ST	LFW IVCT
13	-0,054	0,058	0,089	-0,050	0,058	0,203	0,040	0,157	0,084	-0,076	-0,192	0,139	0,487	0,063
14	-0,071	0,027	0,141	-0,026	0,040	0,473	0,073	0,053	0,073	-0,069	-0,165	0,042	0,500	
15	-0,063	0,035	0,174	-0,060	0,033	0,370	0,073	0,077	0,076	-0,069	-0,194	0,047	0,430	0,203
16	-0,053	0,009	0,179	-0,054	0,044	0,400	0,057	0,077	0,096	-0,064	-0,135	0,069	0,397	0,093
17	-0,042	0,008	0,107	-0,030	0,028	0,400	0,073	0,110	0,094	-0,041	-0,176	0,066	0,440	0,113
18	-0,048	0,010	0,142	-0,023	0,022	0,520	0,083	0,067	0,090	-0,061	-0,193	0,052	0,443	0,083
19	-0,041	0,038	0,061	-0,059	0,042	0,403	0,103	0,143	0,098	-0,085	-0,161	0,057	0,490	0,153
20	-0,074	0,147	0,182	-0,134	0,112	0,313	0,070	0,130	0,084	-0,067	-0,195	0,073	0,427	0,077
21	-0,077	0,022	0,133	-0,036	0,033	0,403	0,067	0,067	0,102	-0,074	-0,188	0,081	0,420	0,097
22	-0,023	0,025	0,107	-0,038	0,030	0,397	0,080	0,103	0,068	-0,029	-0,172	0,053	0,490	0,073
23	-0,062	0,118	0,096	-0,055	0,044	0,035	0,033	0,077	0,111	-0,121	-0,185	0,054	0,453	0,077
24	-0,050	0,037	0,135	-0,101	0,039	0,314	0,085	0,102	0,100	-0,107	-0,188	0,034	0,359	0,064
25	-0,087	0,026	0,159	-0,060	0,065	0,156	0,053	0,093	0,094	-0,105	-0,185	0,060	0,439	0,056
26	-0,068	0,054	0,116	-0,078	0,021	0,441	0,070	0,053	0,112	-0,138	-0,178	0,059	0,535	0,083
27	-0,048	0,049	0,147	-0,037	0,068	0,346	0,090	0,143	0,078	-0,069	-0,200	0,042	0,461	0,125
28	-0,036	0,009	0,133	-0,036	0,051	0,407	0,083	0,073	0,067	-0,052	-0,163	0,035	0,437	0,074
29	-0,071	0,033	0,132	-0,021	0,079	0,301	0,060	0,133	0,091	-0,127	-0,265	0,113	0,420	0,083

**Tabelle 23: Farbgewebedopplermessungen [cm/s] in Gruppe 2 zum zweiten Untersuchungszeitpunkt (direkt vor Beginn der Therapie).**

Nr. Patient	IVS VmaxS	IVS VmaxA	IVS VmaxE	IVS VmaxIVC	IVS VmaxIVR	IVS ST	IVS IVCT	IVS IVRT	LFW VmaxS	LFW VmaxA	LFW VmaxE	LFW VmaxIVC	LFW ST	LFW IVCT
13	-0,067	0,043	0,123	-0,031	0,059	0,327	0,047	0,157	0,086	-0,118	-0,185	0,058	0,510	0,073
14	-0,057	0,046	0,082	-0,046	0,085	0,387	0,073	0,107	0,087	-0,098	-0,132	0,082	0,413	0,120
15	-0,056	0,068	0,141	-0,071	0,043	0,353	0,070	0,070	0,097	-0,093	-0,187	0,067	0,433	0,060
16	-0,069	0,028	0,190	-0,064	0,048	0,373	0,097	0,113	0,107	-0,059	-0,196	0,051	0,427	0,107
17	-0,030	0,018	0,153	-0,022	0,047	0,360	0,073	0,100	0,091	-0,087	-0,181	0,093	0,417	0,063
18	-0,065	0,026	0,144	-0,052	0,038	0,427	0,087	0,033	0,094	-0,118	-0,189	0,029	0,413	0,090
19	-0,035	0,030	0,097	-0,054	0,019	0,543	0,067	0,053	0,091	-0,070	-0,161	0,040	0,387	0,100
20	-0,090	0,076	0,149	-0,100	0,052	0,367	0,067	0,090	0,086	-0,056	-0,188	0,067	0,430	0,087
21	-0,061	0,035	0,150	-0,074	0,059	0,410	0,083	0,070	0,083	-0,095	-0,184	0,093	0,427	0,083
22	-0,038	0,038	0,099	-0,043	0,056	0,393	0,057	0,071	0,086	-0,056	-0,189	0,044	0,480	0,080
23	-0,073	0,028	0,168	-0,093	0,051	0,350	0,040	0,074	0,088	-0,068	-0,177	0,058	0,557	0,067
24	-0,086	0,047	0,137	-0,101	0,050	0,303	0,066	0,125	0,115	-0,099	-0,198	0,048	0,395	0,096
25	-0,064	0,037	0,131	-0,084	0,048	0,426	0,064	0,085	0,083	-0,068	-0,185	0,079	0,453	0,104
26	-0,055	0,087	0,076	-0,074	0,040	0,361	0,081	0,086	0,147	-0,126	-0,194	0,090	0,341	0,083
27	-0,035	0,041	0,138	-0,037	0,045	0,395	0,089	0,087	0,088	-0,049	-0,189	0,045	0,406	0,141
28	-0,025	0,013	0,086	-0,057	0,028	0,417	0,083		0,090	-0,054	-0,278	0,072	0,460	0,073
29	-0,082	0,028	0,167	-0,107	0,055	0,437	0,077	0,117	0,099	-0,134	-0,297	0,107	0,430	0,077

**Tabelle 24: Farbgewebedopplermessungen [cm/s] in Gruppe 2 zum dritten Untersuchungszeitpunkt (nach dreimonatiger Therapie).**

Nr. Patient	IVS VmaxS	IVS VmaxA	IVS VmaxE	IVS VmaxIVC	IVS VmaxIVR	IVS ST	IVS IVCT	IVS IVRT	LFW VmaxS	LFW VmaxA	LFW VmaxE	LFW VmaxIVC	LFW ST	LFW IVCT
13	-0,058	0,043	0,148	-0,041	0,085	0,353	0,060	0,153	0,079	-0,066	-0,190	0,090	0,467	0,190
14	-0,076	0,058	0,192	-0,084	0,061	0,370	0,053	0,073	0,093	-0,115	-0,196	0,030	0,410	0,057
15	-0,071	0,059	0,150	-0,115	0,053	0,350	0,117	0,093	0,109	-0,080	-0,196	0,128	0,390	0,120
16	-0,066	0,029	0,187	-0,065	0,037	0,393	0,077	0,073	0,107	-0,061	-0,190	0,083	0,420	0,080
17	-0,031	0,015	0,160	-0,017	0,043	0,317	0,037	0,090	0,093	-0,068	-0,189	0,067	0,413	0,087
18	-0,304	0,009	0,143	-0,116	0,023	0,520	0,080	0,060	0,088	-0,073	-0,190	0,052	0,463	0,097
19	-0,090	0,044	0,066	-0,054	-0,109	0,360	0,067	0,043	0,109	-0,075	-0,131	0,118	0,350	0,063
20	-0,110	0,061	0,168	-0,134	0,063	0,363	0,087	0,130	0,079	-0,039	-0,180	0,110	0,387	0,117
21	-0,042	0,063	0,081	-0,079	0,015	0,397	0,060	0,060	0,102	-0,096	-0,180	0,089	0,420	0,083
22	-0,031	0,021	0,142	-0,013	0,018	0,443	0,057	0,060	0,047	-0,026	-0,195	0,046	0,457	0,063
23	-0,080	0,039	0,130	-0,062	0,027	0,343	0,043	0,100	0,068	-0,058	-0,192	0,063	0,480	0,083
24	-0,086	0,023	0,143	-0,033	0,031	0,361	0,052	0,151	0,065	-0,060	-0,196	0,030	0,456	0,087
25	-0,075	0,013	0,150	-0,042	0,079	0,378	0,056	0,133	0,075	-0,074	-0,191	0,036	0,442	0,058
26	-0,064	0,067	0,103	-0,033	0,055	0,424	0,069	0,079	0,143	-0,138	-0,197	0,092	0,492	0,083
27	-0,033	0,034	0,157	-0,044	0,059	0,357	0,116	0,093	0,077	-0,051	-0,176	0,037	0,451	0,131
28	-0,030	0,004	0,135	-0,045	0,042	0,363	0,064	0,130	0,066	-0,049	-0,180	0,046	0,465	0,097
29	-0,076	0,036	0,110	-0,022		0,447	0,053	0,140	0,094	-0,136	-0,274	0,088	0,433	0,083

**Tabelle 25: Strain und Strain Rate Messungen in der Gruppe 1 zum Untersuchungszeitpunkt vor Beginn der Therapie**

Nr.	SR Peak G AntSept [%]	SR Peak G Sept [%]	SrC Peak S AntSept [1/s]	SrC Peak S Sept [1/s]	SrC Peak E AntSept [1/s]	SrC Peak E Sept [1/s]	SrC Peak A AntSept [1/s]	SrC Peak A Sept [1/s]	SrR Peak S AntSept [1/s]	SrR Peak S Sept [1/s]	SrR Peak E AntSept [1/s]	SrR Peak E Sept [1/s]	SrR Peak A AntSept [1/s]	SrR Peak A Sept [1/s]	RotR Peak S AntSept [°/s]	RotR Peak S Sept [°/s]	RotR Peak E AntSept [°/s]	RotR Peak E Sept [°/s]	RotR Peak A AntSep [°/s]t	RotR Peak A Sept [°/s]
1	83,73	99,77	-1,48	-0,81	1,01	1,19	0,93	0,41	1,88	1,91	-1,46	-1,85	-1,22	-1,56	-24,21	-42,71	15,14	36,88	30,35	45,04
2	95,73	71,49	-1,23	-0,75	1,60	0,86	0,86	0,11	1,56	1,61	-1,91	-0,78	-0,68	-1,12	-14,33	-15,76	22,11	22,98	24,15	24,54
3	56,51	99,50	-0,65	-0,44	0,65	1,16	0,36	0,16	1,09	1,72	-1,07	-2,78	-1,41	-1,65	-28,17	-18,97	24,70	34,99	21,05	12,17
4	47,18	112,89	-0,86	-0,68	1,35	0,92	0,71	0,39	1,27	2,38	-1,74	-0,67	-0,84	-2,31	-40,03	-30,78	32,97	38,08	11,87	13,22
5																				
6	124,87	82,18	-0,87	-1,24	1,29	2,66	0,37	0,63	1,80	1,51	-1,96	-1,66	-1,41	-1,63	-37,66	-38,62	34,03	59,94	47,69	57,14
7	31,95	51,42	-1,34	-0,96	0,88	1,24	0,93	0,38	0,97	1,66	-1,86	-1,54	-1,13	-1,71	-31,29	-35,54	27,66	44,66	10,69	11,49
8	78,84	68,26	-1,53	-0,44	1,74	1,52	1,60	0,47	1,47	1,85	-2,37	-1,80	-1,55	-0,99	-33,51	-35,36	27,93	20,96	15,37	11,98
9	72,50	80,31	-0,68	-0,89	0,61	2,08	1,05	0,64	1,72	1,47	-2,82	-2,71	-1,48	-1,20	-31,45	-28,66	30,78	28,65	17,13	22,49
10	36,55	93,91	-0,78	-0,92	1,15	0,17	0,81	0,17	1,47	2,16	-1,40	-1,22	-1,08	-1,35	-29,34	-26,08	15,11	22,58	16,92	13,23
11	80,70	97,78	-1,22	-0,30	2,49	1,08	1,17	0,41	1,69	2,00	-2,22	-1,58	-0,72	-2,08	-37,27	-33,84	23,51	33,51	19,19	20,33
12	68,44	62,13	-1,13	-0,76	2,03	1,35	1,89	0,68	1,57	1,70	-1,99	-1,34	-1,46	-1,71	-37,08	-36,41	25,23	48,38	13,73	26,33

**Tabelle 26: Strain und Strain Rate Messungen in der Gruppe 1 nach dreimonatiger Therapie**

Nr.	SR Peak G AntSept [%]	SR Peak G Sept [%]	SrC Peak S AntSept [1/s]	SrC Peak S Sept [1/s]	SrC Peak E AntSept [1/s]	SrC Peak E Sept [1/s]	SrC Peak A AntSept [1/s]	SrC Peak A Sept [1/s]	SrR Peak S AntSept [1/s]	SrR Peak S Sept [1/s]	SrR Peak E AntSept [1/s]	SrR Peak E Sept [1/s]	SrR Peak A AntSept [1/s]	SrR Peak A Sept [1/s]	RotR Peak S AntSept [°/s]	RotR Peak S Sept [°/s]	RotR Peak E AntSept [°/s]	RotR Peak E Sept [°/s]	RotR Peak A AntSept [°/s]	RotR Peak A Sept [°/s]
1	127,10	88,61	-1,12	-0,31	1,15	1,05	0,55	0,61	1,98	1,69	-1,62	-1,31	-0,53	-1,22	-33,98	-46,05	32,67	45,14	28,62	32,38
2	61,51	57,87	-0,66	-0,28	0,84	1,13	0,53	0,34	1,54	1,44	-2,44	-1,18	-0,66	-2,06	-22,98	-16,66	21,35	27,65	18,24	20,25
3	47,88	88,56	-0,69	-0,32	0,89	1,09	0,96	0,24	1,17	1,63	-0,96	-2,12	-1,89	-1,68	-29,52	-25,04	44,79	39,77	18,26	10,18
4	57,43	123,44	-1,20	-0,62	1,46	1,46	0,67	0,02	1,38	2,12	-1,27	-1,46	-1,01	-1,60	-38,91	-32,72	19,28	27,27	13,38	15,47
5																				
6	114,04	120,19	-0,99	-0,74	0,98	0,99	0,89	0,56	1,78	2,05	-1,63	-1,80	-1,01	-2,24	-43,96	-43,77	40,65	31,14	39,19	37,34
7	59,72	76,48	-1,31	-0,81	1,11	2,44	1,50	1,08	1,27	1,88	-2,02	-2,38	-0,66	-1,61	-34,67	-30,53	29,07	42,98	16,64	42,68
8	80,78	95,14	-1,20	-0,79	1,89	2,32	1,44	0,44	1,74	2,17	-2,37	-1,35	-1,49	-1,36	-34,66	-22,37	20,55	30,66	7,80	-3,89
9	63,67	55,34	-0,87	-1,04	1,31	2,09	1,22	0,62	1,25	1,34	-2,77	-2,82	-0,93	-1,40	-34,75	-40,34	47,51	53,91	29,89	39,23
10	95,96	81,41	-0,96	-0,96	1,09	1,63	0,98	0,24	2,18	2,01	-1,74	-0,60	-1,91	-2,14	-30,91	-32,53	37,77	35,08	15,28	26,03
11	74,60	107,49	-1,18	-0,47	2,01	1,07	0,99	0,32	1,28	1,91	-1,91	-0,88	-0,87	-1,36	-25,33	-28,37	34,08	27,56	20,42	17,15
12	57,58	110,08	-1,09	-0,80	1,74	1,62	2,25	1,00	1,41	2,05	-1,53	-1,15	-1,72	-1,63	-35,33	-23,69	26,69	35,26	23,17	29,51

**Tabelle 27: Strain und Strain Messungen in der Gruppe 2 zum ersten Untersuchungszeitpunkt (vor der Therapie)**

Nr.	SR Peak G AntSept [%]	SR Peak G Sept [%]	SrC Peak S AntSept [1/s]	SrC Peak S Sept [1/s]	SrC Peak E AntSept [1/s]	SrC Peak E Sept [1/s]	SrC Peak A AntSept [1/s]	SrC Peak A Sept [1/s]	SrR Peak S AntSept [1/s]	SrR Peak S Sept [1/s]	SrR Peak E AntSept [1/s]	SrR Peak E Sept [1/s]	SrR Peak A AntSept [1/s]	SrR Peak A Sept [1/s]	RotR Peak S AntSept [°/s]	RotR Peak S Sept [°/s]	RotR Peak E AntSept [°/s]	RotR Peak E Sept [°/s]	RotR Peak A AntSept [°/s]	RotR Peak A Sept [°/s]
13	67,99	88,03	-1,60	-0,75	2,09	1,80	0,97	0,91	1,45	1,98	-2,20	-1,93	-1,82	-2,43	-35,95	-32,45	29,63	31,06	6,78	15,04
14	83,00	128,17	-0,95	-0,75	1,92	1,67	1,79	0,12	1,25	1,66	-1,35	-1,63	-1,28	-1,50	-42,66	-35,44	22,53	28,03	29,24	30,49
15	45,28	78,58	-0,64	-0,82	0,90	1,63	0,77	0,64	1,30	1,42	-2,23	-2,10	-1,36	-1,31	-32,81	-47,88	31,86	37,93	8,67	7,42
16	58,85	64,97	-0,57	-0,67	0,63	2,26	0,52	0,48	1,61	1,95	-2,03	-2,03	-1,18	-1,27	-35,81	-20,32	49,88	35,53	17,83	22,69
17	69,25	40,61	-0,73	-0,69	1,58	1,42	0,57	0,34	1,58	1,02	-1,36	-1,13	-0,65	-0,45	-34,62	-27,55	25,23	27,15	13,17	20,62
18	89,38	94,15	-0,93	-0,67	1,51	1,75	0,79	0,77	1,85	1,81	-1,86	-1,19	-0,92	-1,42	-31,20	-21,92	27,25	29,98	22,91	27,86
19	101,14	64,09	-1,43	-0,79	1,75	0,96	1,29	0,46	1,65	1,36	-1,52	-1,44	-1,50	-1,18	-37,22	-45,89	35,71	51,80	24,31	29,54
20	78,75	76,19	-0,88	-1,29	2,02	1,67	1,51	0,72	1,51	2,14	-2,26	-1,48	-1,45	-1,71	-41,77	-35,31	31,97	42,21	21,05	23,18
21	53,28	72,73	-0,79	-0,81	1,17	1,74	1,07	0,60	1,30	1,86	-2,77	-1,02	-1,00	-0,74	-47,55	-21,26	28,15	29,23	14,32	17,32
22	54,39	76,16	-0,93	-0,50	1,67	1,39	0,90	0,06	1,06	1,98	-2,75	-1,15	-1,20	-1,10	-36,84	-43,45	27,24	30,69	20,61	25,12
23	76,24	67,46	-1,26	-1,21	1,92	1,07	1,05	0,78	1,74	1,96	-2,30	-1,45	-1,32	-1,62	-35,33	-33,54	32,92	22,29	19,66	18,45
24	110,18	125,86	-1,53	-0,95	2,62	1,32	1,11	0,30	1,63	2,12	-2,94	-1,97	-1,14	-1,98	-52,26	-45,57	39,86	59,24	29,01	38,20
25	77,54	75,32	-1,49	-0,86	1,29	1,38	0,92	1,05	1,53	1,50	-2,46	-1,83	-0,92	-2,50	-26,38	-51,85	21,61	36,53	8,18	28,14
26	50,87	46,58	-1,41	-1,13	1,01	2,25	1,41	1,06	1,88	2,30	-1,24	-3,39	-1,22	-0,60	-41,74	-43,64	18,36	32,40	28,62	23,20
27	53,45	88,10	-1,11	-1,07	1,26	1,96	0,79	0,69	1,80	1,64	-1,68	-2,13	-0,97	-1,03	-53,78	-50,48	42,45	49,09	16,78	15,86
28	74,22	118,97	-1,11	-1,16	2,13	1,65	0,86	0,50	1,59	2,22	-2,50	-2,51	-1,03	-1,66	-50,94	-36,39	25,04	52,68	19,66	13,77
29	84,10	84,45	-1,12	-1,21	1,93	1,35	1,61	1,17	1,93	2,24	-1,93	-1,47	-2,00	-2,73	-57,80	-59,42	25,45	39,14	26,24	37,99

**Tabelle 28: Strain und Strain Rate Messungen in der Gruppe 2 bei zweiten Untersuchungszeitpunkt (direkt vor Beginn der Therapie)**

Nr.	Sr Peak G AntSept [%]	Sr Peak G Sept [%]	SrC Peak S AntSept [1/s]	SrC Peak S Sept [1/s]	SrC Peak E AntSept [1/s]	SrC Peak E Sept [1/s]	SrC Peak A AntSept [1/s]	SrC Peak A Sept [1/s]	SrR Peak S AntSept [1/s]	SrR Peak S Sept [1/s]	SrR Peak E AntSept [1/s]	SrR Peak E Sept [1/s]	SrR Peak A AntSept [1/s]	SrR Peak A Sept [1/s]	RotR Peak S AntSept [°/s]	RotR Peak S Sept [°/s]	RotR Peak E AntSept [°/s]	RotR Peak E Sept [°/s]	RotR Peak A AntSept [°/s]	RotR Peak A Sept [°/s]
13	55,73	57,84	-1,43	-0,50	2,14	1,39	0,86	0,98	2,27	1,62	-1,79	-1,74	-1,48	-1,99	-38,89	-44,78	23,55	27,20	18,76	20,12
14	62,20	77,24	-1,22	-0,75	1,83	2,00	1,67	0,82	1,84	2,04	-2,30	-1,80	-1,36	-1,23	-28,77	-17,52	22,74	36,63	9,42	11,61
15	58,16	78,86	-0,92	-1,11	0,96	2,58	1,11	0,94	1,56	1,37	-3,31	-2,75	-1,34	-1,55	-42,03	-43,37	21,01	24,93	15,50	9,52
16	80,72	60,73	-1,04	-1,55	1,17	2,09	0,98	1,20	1,89	1,66	-2,90	-2,08	-1,49	-1,13	-37,54	-30,86	22,55	58,40	30,98	17,41
17	92,16	43,44	-0,92	-0,30	1,96	1,39	0,71	0,62	1,54	1,17	-1,70	-1,27	-0,56	-0,94	-37,29	-32,04	14,85	19,88	13,40	10,45
18	71,08	100,56	-0,96	-1,18	0,99	1,98	1,09	0,80	1,64	2,59	-2,98	-1,89	-0,48	-1,58	-46,74	-34,75	25,37	30,25	23,39	34,42
19	81,83	68,40	-0,98	-0,73	0,75	1,35	0,82	0,35	1,36	1,36	-2,04	-0,68	-1,05	-1,80	-28,52	-36,65	24,30	38,46	9,69	6,50
20	78,61	61,88	-1,00	-1,02	1,73	2,31	1,17	0,64	1,63	2,33	-2,96	-1,98	-1,46	-1,21	-51,25	-51,51	22,56	33,50	15,81	41,77
21	60,50	47,73	-1,11	-1,49	1,22	1,88	1,15	1,05	1,59	1,70	-2,14	-1,44	-2,02	-1,88	-50,38	-49,13	25,66	50,52	24,47	53,30
22	71,35	92,70	-0,78	-0,82	1,44	1,99	0,70	0,37	1,40	1,89	-3,76	-1,35	-0,41	-1,58	-37,74	-22,56	33,09	47,22	20,29	26,03
23	76,91	69,54	-0,67	-0,65	1,33	1,27	0,54	0,52	1,07	1,84	-4,32	-1,90	-0,58	-1,87	-33,59	-30,04	36,92	36,07	18,09	25,66
24	104,19	130,13	-1,28	-1,18	2,29	1,71	0,65	0,39	1,74	3,13	-2,75	-2,68	-1,09	-1,15	-47,33	-34,20	50,94	51,07	22,81	30,16
25	36,70	95,15	-1,00	-0,88	1,51	0,89	0,54	0,42	1,24	1,81	-2,40	-1,30	-0,60	-1,77	-25,17	-28,11	22,75	27,97	23,16	31,24
26	96,36	35,43	-1,47	-2,14	1,67	2,75	2,16	0,91	1,94	3,09	-2,17	-1,43	-1,93	-3,92	-56,21	-58,07	36,89	47,18	7,71	47,38
27	64,17	91,31	-1,27	-0,96	1,36	1,92	0,86	0,64	1,61	1,80	-2,43	-1,66	-1,01	-1,53	-47,98	-38,97	40,95	45,59	15,81	14,56
28	50,44	100,25	-0,72	-0,82	1,40	1,83	0,27	0,46	0,96	1,84	-1,33	-1,13	-0,63	-1,11	-38,78	-30,13	16,28	34,71	16,63	30,17
29	109,66	84,58	-1,15	-1,13	1,84	2,18	1,76	0,38	2,06	2,15	-1,75	-1,91	-1,54	-2,59	-63,45	-75,49	31,46	28,11	32,33	37,92

**Tabelle 29: Strain und Strain Rate Messungen in der Gruppe 2 zum dritten Untersuchungszeitpunkt (nach dreimonatiger Enalapriltherapie)**

Nr.	Sr Peak G AntSept [%]	Sr Peak G Sept [%]	SrC Peak S AntSept [1/s]	SrC Peak S Sept [1/s]	SrC Peak E AntSept [1/s]	SrC Peak E Sept [1/s]	SrC Peak A AntSept [1/s]	SrC Peak A Sept [1/s]	SrR Peak S AntSept [1/s]	SrR Peak S Sept [1/s]	SrR Peak E AntSept [1/s]	SrR Peak E Sept [1/s]	SrR Peak A AntSept [1/s]	SrR Peak A Sept [1/s]	RotR Peak S AntSept [°/s]	RotR Peak S Sept [°/s]	RotR Peak E AntSept [°/s]	RotR Peak E Sept [°/s]	RotR Peak A AntSept [°/s]	RotR Peak A Sept [°/s]
13	84,62	82,40	-1,44	-0,45	2,25	1,20	1,32	0,79	1,80	1,55	-2,06	-1,56	-1,61	-2,15	-36,71	-42,07	36,24	26,91	16,84	23,55
14	71,19	95,01	-1,08	-0,88	1,63	1,83	1,75	0,91	2,39	2,45	-3,14	-0,80	-2,61	-2,01	-32,77	-28,16	16,21	22,32	16,90	9,16
15	54,31	89,70	-0,79	-0,91	0,96	2,59	0,78	0,63	1,34	1,46	-2,09	-2,36	-0,95	-1,43	-52,46	-43,38	38,01	48,23	19,03	18,71
16	85,19	68,71	-0,94	-1,07	0,96	1,65	0,55	0,56	1,89	1,74	-2,57	-2,50	-1,42	-2,15	-39,68	-36,50	27,84	61,31	21,83	27,04
17	50,10	27,28	-0,63	-0,84	1,01	1,48	0,46	0,69	1,26	1,12	-1,35	-1,49	-0,98	-0,78	-28,76	-23,97	33,50	31,10	4,78	8,30
18	79,99	96,63	-1,43	-0,56	2,50	1,57	1,01	0,38	1,41	1,93	-3,14	-2,01	-1,11	-1,14	-38,61	-33,99	49,05	33,97	26,72	31,11
19	98,22	96,34	-1,63	-1,09	2,29	1,60	1,22	0,51	1,77	1,63	-1,59	-1,98	-1,42	-1,70	-46,20	-32,01	28,94	35,64	22,96	17,94
20	81,48	84,29	-0,73	-0,53	0,69	1,00	0,87	0,40	2,41	1,77	-2,31	-1,45	-0,38	-0,88	-33,08	-28,78	21,05	41,63	18,69	20,39
21	75,58	72,17	-1,28	-0,73	2,12	1,79	1,22	0,36	1,59	1,87	-2,17	-1,71	-1,25	-2,01	-45,50	-55,90	34,08	33,71	14,44	31,63
22	59,54	51,44	-0,75	-0,98	1,95	1,38	0,76	0,63	1,17	1,57	-0,97	-0,76	-1,20	-1,90	-15,73	-30,81	32,11	52,37	26,71	23,75
23	68,92	44,87	-1,07	-0,55	1,52	0,63	0,66	0,34	1,48	1,52	-2,90	-1,22	-0,94	-1,72	-24,93	-40,92	24,27	41,93	20,64	25,67
24	76,12	81,22	-1,06	-1,12	1,71	1,73	0,52	0,44	1,91	1,88	-3,28	-1,88	-0,92	-1,71	-44,48	-28,47	42,33	48,48	9,23	2,92
25	55,91	103,42	-0,86	-0,74	1,21	1,26	1,00	0,51	1,01	1,94	-1,69	-1,50	-0,97	-1,66	-34,29	-15,85	26,79	43,18	12,39	17,66
26	109,17	89,55	-1,98	-1,00	2,03	2,30	2,33	0,38	2,68	2,04	-1,79	-2,08	-1,70	-1,60	-40,86	-60,07	36,63	43,67	26,54	57,02
27	84,73	104,24	-0,94	-1,16	1,48	1,48	1,09	0,23	1,97	2,04	-1,56	-1,34	-1,48	-1,03	-50,73	-43,28	30,33	33,70	6,07	5,55
28	97,42	67,83	-1,28	-0,54	2,71	1,33	0,87	0,49	1,66	1,51	-2,23	-1,02	-1,27	-1,36	-61,60	-65,95	33,13	56,85	24,02	28,65
29	118,33	87,52	-1,14	-1,01	1,98	2,19	1,39	0,33	1,70	1,75	-2,36	-2,45	-1,60	-2,35	-69,06	-62,47	43,74	60,57	19,47	20,90

## **10 Danksagung**

Mein besonderer Dank gilt Frau Prof. Dr. Heidrun Gehlen für die Bereitstellung dieses spannenden Themas, ihre Geduld und Zeit, mit der sie uns sowohl die Theorie als auch die Praxis der Pferdekardiologie näher brachte. Vielen Dank für die vielen Anregungen, die spannenden Diskussionen und die stets zeitnahen Korrekturen.

Ein großes Dankeschön möchte ich der Firma Cp-Pharma für die Bereitstellung des Medikaments Enalatab aussprechen.

Ein großer Dank gebührt auch der Firma Laboklin, die mich mit den Analysen der Proben bedeutend unterstützte.

Herrn Dr. Robert Schmitz danke ich herzlich für seine unermüdlichen Erklärungen, Hilfestellungen und die wertvollen Tipps.

Vielen Dank an meine Mitdoktorandinnen, Kolleginnen und Kollegen der Pferdeklinik der FU Berlin, ohne deren Hilfe die praktische Durchführung dieser Arbeit nur schwer möglich gewesen wäre.

Frau Dr. Roswitha Merle danke ich sehr für die fundierte Beratung und Unterstützung bei der statistischen Auswertung der Ergebnisse.

Der größte Dank gilt meiner Familie und meinen Freunden, die mich immer unterstützt und ermutigt haben. DANKE!!!

## **11 Selbständigkeitserklärung**

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

Sottrum, den 21.07.2017

Maike Rapp