

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

**HERZFREQUENZVARIABILITÄTSMESSUNG  
BEI PFERDEN MIT KOLIK**

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

vorgelegt von  
Maria-Dorothee Carmen Faust  
Tierärztin  
aus München

Berlin 2015  
Journal-Nr.: 3860



Gedruckt mit Genehmigung  
des Fachbereichs Veterinärmedizin  
der Freien Universität Berlin

Dekan: Univ.-Prof. Dr. Jürgen Zentek

Erster Gutachter: Univ.-Prof. Dr. Heidrun Gehlen

Zweiter Gutachter: Prof. Dr. Karl Heinz Lahrmann

Dritter Gutachter: Univ.-Prof. Dr. Johanna Plendl

Deskriptoren (nach CAB-Thesaurus): horses, colic, heart rate, hydrocortisone,  
endorphins

Tag der Promotion: 13.06.2016



**INHALTSVERZEICHNIS**

<b>I.</b>	<b>EINLEITUNG .....</b>	<b>1</b>
<b>II.</b>	<b>LITERATURÜBERSICHT .....</b>	<b>3</b>
<b>1.</b>	<b>Kolik beim Pferd .....</b>	<b>3</b>
<b>2.</b>	<b>Herzfrequenzvariabilität .....</b>	<b>6</b>
2.1.	Allgemeines.....	6
2.2.	Humanmedizin .....	12
2.3.	Veterinärmedizin.....	14
2.3.1.	<i>Anwendung der Herzfrequenzvariabilität als Stressparameter .....</i>	<i>14</i>
2.3.2.	<i>Anwendung der Herzfrequenzvariabilität im klinischen Bereich .....</i>	<i>17</i>
<b>3.</b>	<b>Weitere Parameter zur Bestimmung von Stress und Schmerz.....</b>	<b>19</b>
3.1.	Cortisol.....	19
3.1.1.	<i>Allgemeines .....</i>	<i>19</i>
3.1.2.	<i>Anwendung von Cortisol als Stressparameter .....</i>	<i>20</i>
3.1.3.	<i>Anwendung von Cortisol im klinischen Bereich .....</i>	<i>21</i>
3.2.	Endorphine .....	21
3.2.1.	<i>Allgemeines .....</i>	<i>21</i>
3.2.2.	<i>Anwendung der <math>\beta</math>-Endorphine als Stressparameter .....</i>	<i>23</i>
3.2.3.	<i>Anwendung der <math>\beta</math>-Endorphine im klinischen Bereich.....</i>	<i>24</i>
<b>III.</b>	<b>TIERE, MATERIAL UND METHODEN .....</b>	<b>26</b>
<b>1.</b>	<b>Anamnese und Vorbehandlung .....</b>	<b>26</b>
<b>2.</b>	<b>Allgemeine Untersuchung .....</b>	<b>27</b>
<b>3.</b>	<b>Spezielle Kolikuntersuchung.....</b>	<b>27</b>
<b>4.</b>	<b>Herzfrequenzvariabilitätsmessung.....</b>	<b>27</b>
<b>5.</b>	<b>Blutuntersuchung.....</b>	<b>34</b>
5.1.	Hämatokrit und Totalprotein.....	34
5.2.	Laktat.....	35
5.3.	Cortisol.....	35
5.4.	$\beta$ -Endorphine.....	35

<b>6.</b>	<b>Diagnosestellung und Behandlung .....</b>	<b>40</b>
<b>7.</b>	<b>Nachfolgeuntersuchungen.....</b>	<b>41</b>
<b>8.</b>	<b>Statistik .....</b>	<b>42</b>
<b>IV.</b>	<b>ERGEBNISSE.....</b>	<b>44</b>
<b>1.</b>	<b>Alter, Rasse, Gewicht, Diagnose .....</b>	<b>44</b>
<b>2.</b>	<b>Herzfrequenzvariabilitätsparameter .....</b>	<b>47</b>
2.1.	Herzfrequenz.....	47
2.1.1.	<i>Vergleich zwischen den Gruppen zu den einzelnen Messzeitpunkten.....</i>	<i>47</i>
2.1.2.	<i>Vergleich innerhalb der Gruppen zwischen den Messzeitpunkten .....</i>	<i>48</i>
2.1.3.	<i>Vergleich der Gruppen über den gesamten Messzeitraum.....</i>	<i>48</i>
2.2.	MeanNN.....	49
2.2.1.	<i>Vergleich zwischen den Gruppen zu den einzelnen Messzeitpunkten.....</i>	<i>49</i>
2.2.2.	<i>Vergleich innerhalb der Gruppen zwischen den Messzeitpunkten .....</i>	<i>49</i>
2.2.3.	<i>Vergleich der Gruppen über den gesamten Messzeitraum.....</i>	<i>49</i>
2.3.	SDNN.....	50
2.3.1.	<i>Vergleich zwischen den Gruppen zu den einzelnen Messzeitpunkten.....</i>	<i>50</i>
2.3.2.	<i>Vergleich innerhalb der Gruppen zwischen den Messzeitpunkten .....</i>	<i>50</i>
2.3.3.	<i>Vergleich der Gruppen über den gesamten Messzeitraum.....</i>	<i>51</i>
2.4.	NN50.....	51
2.4.1.	<i>Vergleich zwischen den Gruppen zu den einzelnen Messzeitpunkten.....</i>	<i>51</i>
2.4.2.	<i>Vergleich innerhalb der Gruppen zwischen den Messzeitpunkten .....</i>	<i>52</i>
2.4.3.	<i>Vergleich der Gruppen über den gesamten Messzeitraum.....</i>	<i>52</i>
2.5.	pNN50.....	52
2.5.1.	<i>Vergleich zwischen den Gruppen zu den einzelnen Messzeitpunkten.....</i>	<i>52</i>
2.5.2.	<i>Vergleich innerhalb der Gruppen zwischen den Messzeitpunkten .....</i>	<i>53</i>
2.5.3.	<i>Vergleich der Gruppen über den gesamten Messzeitraum.....</i>	<i>53</i>
2.6.	HF-Leistung .....	54
2.6.1.	<i>Vergleich zwischen den Gruppen zu den einzelnen Messzeitpunkten.....</i>	<i>54</i>
2.6.2.	<i>Vergleich innerhalb der Gruppen zwischen den Messzeitpunkten .....</i>	<i>54</i>
2.6.3.	<i>Vergleich der Gruppen über den gesamten Messzeitraum.....</i>	<i>54</i>
2.7.	LF-Leistung .....	55
2.7.1.	<i>Vergleich zwischen den Gruppen zu den einzelnen Messzeitpunkten.....</i>	<i>55</i>

2.7.2.	<i>Vergleich innerhalb der Gruppen zwischen den Messzeitpunkten.....</i>	56
2.7.3.	<i>Vergleich der Gruppen über den gesamten Messzeitraum .....</i>	56
2.8.	LF/HF-Ratio .....	57
2.8.1.	<i>Vergleich zwischen den Gruppen zu den einzelnen Messzeitpunkten.....</i>	57
2.8.2.	<i>Vergleich innerhalb der Gruppen zwischen den Messzeitpunkten.....</i>	57
2.8.3.	<i>Vergleich der Gruppen über den gesamten Messzeitraum .....</i>	57
<b>3.</b>	<b>Weitere Stressparameter .....</b>	<b>58</b>
3.1.	Cortisol.....	58
3.1.1.	<i>Vergleich zwischen den Gruppen zu den einzelnen Messzeitpunkten.....</i>	58
3.1.2.	<i>Vergleich innerhalb der Gruppen zwischen den Messzeitpunkten.....</i>	59
3.1.3.	<i>Vergleich der Gruppen über den gesamten Messzeitraum .....</i>	59
3.2.	β-Endorphine .....	60
3.2.1.	<i>Vergleich zwischen den Gruppen zu den einzelnen Messzeitpunkten.....</i>	60
3.2.2.	<i>Vergleich innerhalb der Gruppen zwischen den Messzeitpunkten.....</i>	61
3.2.3.	<i>Vergleich der Gruppen über den gesamten Messzeitraum .....</i>	61
<b>4.</b>	<b>Weitere Laborparameter.....</b>	<b>61</b>
4.1.	Hämatokrit.....	61
4.1.1.	<i>Vergleich zwischen den Gruppen zu den einzelnen Messzeitpunkten.....</i>	61
4.1.2.	<i>Vergleich innerhalb der Gruppen zwischen den Messzeitpunkten.....</i>	62
4.1.3.	<i>Vergleich der Gruppen über den gesamten Messzeitraum .....</i>	62
4.2.	Totalprotein .....	63
4.2.1.	<i>Vergleich zwischen den Gruppen zu den einzelnen Messzeitpunkten.....</i>	63
4.2.2.	<i>Vergleich innerhalb der Gruppen zwischen den Messzeitpunkten.....</i>	63
4.2.3.	<i>Vergleich der Gruppen über den gesamten Messzeitraum .....</i>	63
4.3.	Laktat.....	64
4.3.1.	<i>Vergleich zwischen den Gruppen zu den einzelnen Messzeitpunkten.....</i>	64
4.3.2.	<i>Vergleich innerhalb der Gruppen zwischen den Messzeitpunkten.....</i>	64
4.3.3.	<i>Vergleich der Gruppen über den gesamten Messzeitraum .....</i>	65
<b>5.</b>	<b>Zusammenhänge zwischen den Parametern.....</b>	<b>65</b>
5.1.	Korrelation zwischen den Herzfrequenzvariabilitätsparametern .....	65
5.2.	Korrelation der Herzfrequenzvariabilitätsparameter zu Hämatokrit, Gesamteiweiß und Laktat.....	66

5.3.	Korrelation der Herzfrequenzvariabilitätsparameter zum Stresshormon Cortisol und $\beta$ -Endorphinen .....	67
5.4.	Korrelation zwischen HF-Leistung und Atemfrequenz.....	67
5.5.	Korrelation der Herzfrequenzvariabilitätsparameter, Cortisol und $\beta$ -Endorphine zu Alter, Rasse, Geschlecht und körperlicher Fitness.....	68
<b>6.</b>	<b>Zusammenfassung der signifikanten Ergebnisse.....</b>	<b>68</b>
6.1.	Herzfrequenz und HRV-Parameter.....	68
6.2.	Cortisol und $\beta$ -Endorphine .....	69
<b>V.</b>	<b>DISKUSSION.....</b>	<b>70</b>
<b>1.</b>	<b>Diskussion von Material und Methoden.....</b>	<b>70</b>
1.1.	Patienten.....	70
1.1.1.	<i>Mögliche Beeinflussung der Messergebnisse durch Medikamente .....</i>	<i>70</i>
1.1.2.	<i>Alter, Rasse, Geschlecht, diurnaler und saisonaler Rhythmus.....</i>	<i>74</i>
1.1.3.	<i>Gruppenzusammensetzung.....</i>	<i>76</i>
1.2.	Untersuchungsmethoden.....	76
1.2.1.	<i>Herzfrequenzvariabilität.....</i>	<i>76</i>
1.2.2.	<i>Stresshormone.....</i>	<i>78</i>
	<i>Cortisol .....</i>	<i>78</i>
	<i><math>\beta</math>-Endorphine .....</i>	<i>78</i>
<b>2.</b>	<b>Diskussion der Ergebnisse.....</b>	<b>79</b>
2.1.	Herzfrequenz.....	79
2.2.	Hämatokrit und Totalprotein .....	80
2.3.	Laktat .....	81
2.4.	Cortisol.....	81
2.5.	$\beta$ -Endorphine .....	83
2.6.	MeanNN.....	85
2.7.	SDNN.....	86
2.8.	NN50 und pNN50 .....	86
2.9.	HF-Leistung und LF-Leistung .....	87
2.10.	LF/HF-Ratio.....	88
<b>3.</b>	<b>Schlussfolgerung und Ausblick .....</b>	<b>89</b>



---

<b>VI.</b>	<b>ZUSAMMENFASSUNG .....</b>	<b>90</b>
<b>VII.</b>	<b>SUMMARY.....</b>	<b>92</b>
<b>VIII.</b>	<b>LITERATURVERZEICHNIS.....</b>	<b>94</b>
<b>IX.</b>	<b>ANHANG .....</b>	<b>134</b>
<b>1.</b>	<b>Gerätschaften, Verbrauchsmaterialien und Reagenzien.....</b>	<b>134</b>
<b>2.</b>	<b>Patientengut .....</b>	<b>136</b>
<b>3.</b>	<b>NN50 und pNN50 bei den Pferden aus der Gruppe der euthanasierten Koliker .....</b>	<b>138</b>
<b>4.</b>	<b>Tabellen- und Abbildungsverzeichnis .....</b>	<b>138</b>
4.1.	Tabellenverzeichnis.....	138
4.2.	Abbildungsverzeichnis .....	140
<b>5.</b>	<b>Danksagung .....</b>	<b>142</b>
<b>6.</b>	<b>Selbstständigkeitserklärung .....</b>	<b>143</b>



**ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS**

Abb.	Abbildung
Abs.	Absatz
AcetylCoA	Acetyl CoenzymA
ACTH	Adrenocorticotropes Hormon
AF	Atemfrequenz
AV-	Atrioventrikular-
BID	bis in die; 2x täglich
bpm	beats per minute
BSE	Bovine Spongiforme Enzephalopathie
bzw.	beziehungsweise
CD	Cluster of differentiation
CRH	Corticotropin Releasing Hormon
CLIP	Corticotropin-Like-Intermediate-Peptide
CO <sub>2</sub>	Kohlenstoffdioxid
COX	Cyclooxygenase
DCM	Dilatative Kardiomyopathie
d.h.	das heißt
DIC	Disseminierte intravasale Koagulopathie
DTI	Dauertropfinfusion
EIA	Enzymimmunoassay
EKG	Elektrokardiogramm
ELISA	Enzyme Linked Immunosorbent Assay
fT3	Freies Trijodthyronin
FFT	Fast Fourier Transformation
FSH	Follikelstimulierendes Hormon
GAS	General-Adaptations-Syndrom
h	Stunden
HPLC	high performance liquid chromatography
HF	High Frequency
HPA	Hypothalamus-Hypophysen-Achse-
HRV	Herzfrequenzvariabilität
HSP 72	Hitzeschockprotein 72
HWZ	Halbwertszeit

IL	Interleukin
Lfd. Nr.	Laufende Nummer
LF	Low Frequency
LH	Luteinisierendes Hormon
LPS	Lipopolysaccharid
MeanNN	Mittleres NN-Intervall
Min.	Minuten
mind.	mindestens
MRT	Magnetresonanztomographie
ms	Millisekunden
MSH	Melanozytenstimulierendes Hormon
MZP	Messzeitpunkt
NF- $\kappa$ B	nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B-cells
NN-	Normal-to-Normal-
NN50	absolute Anzahl der Paare benachbarter NN-Intervalle, die sich um mind. 50 ms vom vorausgehenden Intervall unterscheiden
NSAIDs	Non-steroidal anti-inflammatory drug(s)
n.u.	normalized units
OP	Operation
PEPCK	Phosphoenolpyruvatcarboxykinase
PGF $2\alpha$	Prostaglandin F $2\alpha$
PMN	Polymorphkernige Neutrophile Granulozyten
pNN50	Prozentsatz der Paare benachbarter NN-Intervalle, die sich um mind. 50 ms vom vorausgehenden Intervall unterscheiden
POMC	Proopiomelanocortin
RAO	Recurrent Airway Obstruction
RIA	Radioimmunoassay
RMSSD	Root Mean Square of Successive Differences between adjacent NN-

---

	Intervals
rpm	revolutions per minute
SAA	Serum Amyloid A
SDANN	Standardabweichung der Mittelwerte aller NN-Intervalle für alle 5-Min.-Abschnitte der gesamten Aufzeichnung
SDHR	Standardabweichung der Herzfrequenz
SDNN	Standardabweichung der NN-Intervalle
SE	Standardfehler
SID	semel in die; 1x täglich
sog.	sogenannt
s.o.	siehe oben
s.u.	siehe unten
SVES	Supraventrikuläre Extrasystolen
T3, T4	Tyroxin
TID	ter in die; 3x täglich
TINN	Triangularinterpolation des NN-Intervall-Histogramms
TLR	Toll-like Rezeptor
TNF	Tumornekrosefaktor
u.a.	unter anderem
ULF	Ultra Low Frequency
u.v.m.	und viele mehr
VLF	Very Low Frequency
vs	versus
VVTI	Vasovagaler Tonus-Index
z.B.	zum Beispiel



## I. EINLEITUNG

Kolik verursachende Erkrankungen sind häufig vorkommende Erkrankungen beim Pferd, die nicht selten tödlich verlaufen (Kaneene et al. 1997; Tinker et al. 1997). Aus diesem Grund ist es wichtig, dass die Ursache schnell diagnostiziert und adäquat behandelt wird. Dabei sind Operationen teuer und Rekonvaleszenzphasen langwierig (Traub-Dargatz et al. 2001). Hinzu kommt eine fragliche Prognose für das Überleben und die Wiedereinsatzbarkeit des Pferdes in die bisherige Nutzung (Proudman et al. 2002; Mair und Smith 2005). All dies begründet die Notwendigkeit Parameter zu finden, die die Frage, wie schwerwiegend eine Kolik ist, welche Behandlungswege eingeleitet werden müssen und wie groß die Aussicht auf eine erfolgreiche Therapie ist, bestmöglich beantworten können. Die Forschung in diesem Bereich lag bisher schwerpunktmäßig auf labordiagnostischen Methoden, um den Dehydratationsstatus und Entzündungsreaktionen des Körpers darzustellen (Morris et al. 1991; Vandenplas et al. 2005; Proudman et al. 2005a; Johnston et al. 2007). Es gibt darüber hinaus noch andere Möglichkeiten, die man bedenken und auf ihre Brauchbarkeit hin überprüfen sollte.

Die Berechnung der Herzfrequenzvariabilität (HRV) ermöglicht es, die Aktivität des autonomen Nervensystems zu bestimmen (Camm et al. 1996) und stellte sich in der Humanmedizin bereits als geeignet dar, um Rückschlüsse auf das Fortschreiten unterschiedlicher Krankheiten zu ziehen. So lässt sich beispielsweise die Überlebenschance nach Myokardinfarkt prognostizieren (Cripps et al. 1991) oder Neuropathien bei Diabetikern erkennen (Pagani et al. 1988).

Verhaltensforschungen beim Pferd haben ergeben, dass die HRV auch hier gute Dienste leistet, indem sie zeigt, ob und wie das autonome Nervensystem des Pferdes auf unterschiedliche Stresssituationen reagiert (Ohmura et al. 2006; Nagy et al. 2009; Becker-Birck et al. 2013). Auch in der Veterinärmedizin wurde die HRV schon erfolgreich eingesetzt und zeigte dort beispielsweise Dysautonomen bei Pferden mit Equine Grass Sickness an (Perkins et al. 2000) oder war geeignet verschiedene Schmerzzustände zu graduieren (Rietmann et al. 2004), sowie die unterschiedliche Beeinflussung durch verschiedene chirurgische Eingriffe auf das autonome Nervensystem darzustellen (Oel et al. 2010).

Ziel der vorliegenden Studie war es herauszufinden, ob die HRV-Messung auch beim Pferd mit Kolik ein nützlicher Parameter ist und ob sie dazu geeignet ist, eine Entscheidungshilfe bezüglich der einzuschlagenden Therapie zu leisten oder prognostisch hilfreich zu sein. Ergänzend dazu wurde neben dem autonomen Nervensystem auch das endokrine/humorale System betrachtet, vertreten durch den bereits mehrfach validierten Stress- und Schmerzparameter Cortisol (Sellon et al. 2004; Hinchcliff et al. 2005; Ayala et al. 2012) und die bisher weniger erforschten  $\beta$ -Endorphine (Robertson et al. 1990; Niinisto et al. 2010).

Folgende Hypothesen wurden aufgestellt:

- An Kolik erkrankte Pferde, die chirurgisch versorgt oder euthanasiert werden müssen, zeigen am Tag der Einlieferung in die Pferdeklinik signifikant höhere Stress- und Schmerzparameter als Kolikpatienten, die konservativ geheilt werden können.
- Kolikpatienten, die euthanasiert werden müssen, zeigen am Tag der Einlieferung in die Pferdeklinik signifikant höhere Stressparameter als Kolikpatienten, die chirurgisch versorgt werden können. Es besteht eine signifikante Korrelation zwischen den Parametern.
- Über den Verlauf hinweg zeigen sowohl die chirurgisch als auch die konservativ versorgten Pferde einen Abfall der Stressparameter. Am Tag 3 zeigt sich kein signifikanter Unterschied mehr zwischen den Gruppen.



## II. LITERATURÜBERSICHT

### 1. Kolik beim Pferd

Das Wort Kolik ist ein bereits aus dem Altertum stammendes Wort, das von "Kolon" (griech. für Dickdarm) abgeleitet wird (Huskamp et al. 2005) und auf Schmerzen im Gastrointestinaltrakt oder anderen innerhalb der Bauchhöhle sich befindlichen Organen (Leber, Milz, Uterus, Peritoneum) hindeutet (Traub-Dargatz et al. 2001).

Krankheiten des Gastrointestinaltrakts, die Koliken auslösen sind mit 28% die Haupttodesursache beim Pferd (Tinker et al. 1997). In den USA beläuft sich der Schaden, der jährlich durch Koliken in der Pferdebranche entsteht, auf 115.300.000 US-Dollar (Traub-Dargatz et al. 2001). 35.200.000 Dollar davon sind Tierarztkosten, wobei konservativ behandelte Fälle ca. 150 Dollar pro Pferd kosten und chirurgische Fälle 3.872 Dollar. Der restliche Betrag setzt sich zusammen aus dem Wertverlust durch den Tod des Tieres, außerdem auch durch vermehrte Kosten für ein aufwendigeres Pflegemanagement für von Kolik betroffene Pferde oder durch Kosten, die wegen dem Nutzungsausfall des erkrankten Pferdes entstehen (Traub-Dargatz et al. 2001).

Die Inzidenzrate für Koliken beläuft sich in der repräsentativen Studie von Traub-Dargatz et al. (2001) auf 4,2 Kolikerkrankungen pro 100 Pferde pro Jahr, die Letalitätsrate liegt bei 11%. Auf ein ähnliches Ergebnis mit 3,5 Kolikerkrankungen pro 100 Pferde pro Jahr kamen auch Kaneene et al. (1997). Anders lautende Zahlen beziehen sich oftmals auf andere Fallpopulationen. So kamen White et al. (1986) mit ihren Probanden, die alle in der Universitätsklinik stationär aufgenommen wurden, auf eine Letalitätsrate von 39,6%. Tinker et al. (1997) untersuchten Kolikvorkommen nur in sehr großen Anlagen mit einer großen Anzahl von Pferden und kamen auf eine Inzidenzrate von 10,6 Koliken pro 100 Pferde pro Jahr und eine Letalitätsrate von 6,7%, während Traub-Dargatz et al. (2001) mit der hohen Probandenzahl von 21.820 Pferden auch kleine Bestände berücksichtigten.

Unterschiedliche Angaben gibt es auch darüber, wieviel Kolikfälle chirurgisch behandelt werden müssen. So gaben Cohen et al. (1999) an, dass 6,3% der Kolikfälle chirurgisch behandelt werden mussten. Auf ein ähnliches Ergebnis kam Proudman (1992). In der Studie von Traub-Dargatz et al. (2001) mussten nur 1,4% der Kolikfälle chirurgisch behandelt werden. Dies mag daran liegen, dass auch Fälle, die nicht tierärztlich untersucht wurden, sondern lediglich vom Besitzer als Kolikerkrankung gemeldet wurden, als eine solche mitgezählt wurden.

Die Letalitätsrate der chirurgisch versorgten Koliker beläuft sich auf um die 30% (Phillips und Walmsley 1993; Kaneene et al. 1997; Mair und Smith 2005).

Die am häufigsten betroffene Rasse ist das englische Vollblut, während Araber am wenigsten betroffen sind (Tinker et al. 1997; Traub-Dargatz et al. 2001). In der Studie von Reeves et al. (1996) dagegen waren Araber am meisten betroffen, während White und Lessard (1986) und Kaneene et al. (1997) überhaupt keinen Zusammenhang zwischen Rasse und Kolikerkrankung feststellen konnten.

Sportpferde waren in der Studie von Kaneene et al. (1997) und Tinker et al. (1997) signifikant öfter betroffen als Pferde, die nicht sportlich genutzt wurden. Keine Assoziation zwischen Nutzungsart und Kolikauftreten sahen Reeves et al. (1996)

und Traub-Dargatz et al. (2001) in ihren Studien. Cohen et al. (1995) und Kaneene et al. (1997) dagegen fanden die geringste Wahrscheinlichkeit einer Kolikerkrankung bei Rennpferden.

Auch darüber, ob das Geschlecht mit dem Kolikauftreten assoziiert ist, gibt es unterschiedliche Ergebnisse. Während Tinker et al. (1997) und Traub-Dargatz et al. (2001) keine Geschlechterprädisposition fanden, waren in der Studie von Kaneene et al. (1997) Wallache am wenigsten und in der Studie von Cohen und Peloso (1996) Wallache am häufigsten betroffen. Stuten während und kurz nach der Trächtigkeit zeigten zudem ein erhöhtes Risiko (Becht und McIlwraith 1980; Kaneene et al. 1997).

Adulte Pferde von 2 bis 10 Jahren haben ein signifikant höheres Kolikrisiko als Pferde im Alter von unter 2 Jahren (Tinker et al. 1997; Traub-Dargatz et al. 2001), wohingegen Pferde, die älter als 10 Jahre waren, kein erhöhtes Risiko hatten (Tinker et al. 1997). Kaneene et al. (1997) stellten jedoch fest, dass das Kolikrisiko mit zunehmenden Alter steigt.

Kolikerkrankungen stellen also beim Pferd ein gravierendes Problem dar. Daher wird intensiv daran gearbeitet, Kolikerkrankungen frühzeitig zu kategorisieren, um deren Verlauf besser prognostizieren zu können, zumal eine sichere Diagnose oft erst im Zuge einer Laparotomie oder pathologischen Untersuchung gestellt werden kann (Tinker et al. 1997).

Parameter, die den kardiovaskulären Zustand eines Patienten anzeigen, sind hierbei von hohem prognostischem Wert. So eignet sich insbesondere die Herzfrequenz, welche einerseits neuronalen Einflüssen unterliegt und deshalb auf Schmerz reagiert und andererseits regulierend auf hämodynamische Prozesse wie Dehydratation oder Endotoxämien wirkt, als wichtiger prognostischer Parameter für Erkrankungen des Dick- und Dünndarms (Morton und Blikslager 2002; Proudman et al. 2005b), der zudem sehr einfach evaluiert werden kann.

Aber auch die Messung von Hämatokrit und Totalprotein kann mit Hilfe einer Zentrifuge und eines Refraktometers einfach durchgeführt werden, sodass eine schnelle Beurteilung über den Hydratationsstatus des Kolikpatienten möglich ist (Hardy 2012). So zeigte sich, dass die Prognose für Koliker mit steigenden Hämatokritwerten schlechter wird (Proudman et al. 2002; Proudman et al. 2005a; Proudman et al. 2005b), wohingegen van der Linden et al. (2003) keinen signifikanten prognostischen Wert des Hämatokrits feststellen konnten. Sinkt zudem simultan das Totalprotein im Blut, ist hierfür zumeist eine Durchlässigkeit der Darmwand ursächlich, wodurch die Prognose ebenfalls verschlechtert wird (Morton und Blikslager 2002; Proudman et al. 2005a).

Mit kommerziell erhältlichen Schnellmessgeräten ist auch die Laktatmessung in Plasma und Bauchpunktat einfach durchzuführen (Evans und Golland 1996; Saulez et al. 2005). Als Endprodukt der anaeroben Glykolyse ist Laktat ein hervorragender Marker für die Minderdurchblutung von Organen (Carr 2012; Hardy 2012). Unter aeroben Umständen wird zur Energiegewinnung für den Zellstoffwechsel Glucose zu Pyruvat abgebaut, welches oxidativ zu AcetylCoA decarboxyliert wird. AcetylCoA ist ein notwendiges Substrat für den Ablauf des Citratzyklus, in welchem Wasserstoffmoleküle abgespalten werden, die in der Atmungskette mit Sauerstoff zu einer Reaktion führen, wobei Wasser entsteht und ATP gewonnen wird. ATP dient der Zelle als Energiespeicher und wird für diverse Stoffwechselfvorgänge gespalten, wobei Energie freigesetzt wird (Berg et al. 2002). Bei einer Minderdurchblutung von

Organen kommt es zu Sauerstoffmangel in den Zellen des betroffenen Gebietes. Die Atmungskette kann dann nicht ablaufen. Stattdessen werden die Wasserstoffatome verwendet, um Pyruvat zu Laktat zu reduzieren, wobei jedoch 15x weniger ATP entsteht (Carr 2012). Durch den Energiemangel können wichtige Zellfunktionen nicht mehr ausgeführt werden. Zellmembranpumpen, Mitochondrien und Enzyme arbeiten langsamer oder gar nicht mehr, was zum Anschwellen der Zelle und zur Freisetzung von intrazellulärem Calcium führt. Zusätzlich verursacht die Ansammlung von Laktat (und CO<sub>2</sub>) eine metabolische Azidose und führt dadurch zu Zellschäden. Es kommt zur Freisetzung cytotoxischer Lipide und Enzyme und Sauerstoffradikale aus beschädigten Zellen, was wiederum zu weiteren Zellschäden führt und somit die Entzündungsreaktion im Körper unterhält (Bliklager und Marshall 2012). Zahlreiche Studien konnten bereits einen hohen prognostischen Wert des Laktats bei Kolik belegen (Moore et al. 1976; Hinchcliff et al. 2005; Johnston et al. 2007; Niinisto et al. 2010). So haben Pferde mit Dickdarmvolvulus, wodurch es anfangs zu einer Minderdurchblutung und dann zum Absterben des abgedrehten Darmteils kommen kann, eine schlechte Prognose wenn die Serum-Laktat-Konzentration auf über 6 mmol/l steigt (Johnston et al. 2007).

Neben einzelnen Parametern, wurden in bisherigen Studien auch zahlreiche Kombinationen verschiedener Parameter getestet (Reeves et al. 1989). Dabei zeigte sich die Kombination von Serumlaktat und Hämatokrit mit einem positiven Vorhersagewert von 94% von größtem prognostischen Wert (Svendsen et al. 1979; Orsini et al. 1988). Parry et al. (1983) kamen zu dem Ergebnis, dass eine kombinierte Beurteilung von systolischem Blutdruck, Blutlaktatkonzentration, Harnstoffkonzentration im Blut und Hämatokrit am sichersten vorhersagen lässt, ob der Patient die Kolik überleben wird oder nicht. Furr et al. (1995) entwickelten einen "Colic Severity Score" anhand einer Kombination von Herzfrequenz, Totalprotein im Bauchpunktat, Plasmalaktat und Schleimhautfarbe mit einem positiven Vorhersagewert von 100%, einem negativen Vorhersagewert von 91.8%, einer Sensitivität von 66.7%, einer Spezifität von 100% und einer Gesamtgenauigkeit von 93%. In der Studie von van der Linden et al. (2003) waren Kolikdauer, Darmgeräusche, Herzfrequenz, Hautturgor und die grobsinnliche Beurteilung der Bauchhöhlenflüssigkeit von größerem prognostischen Wert als Hämatokrit, Leukozytenzahl, Blut-pH-Wert oder Schleimhautfarbe.

Es wurden außerdem eine Reihe anderer Parameter getestet. So war die Tumornekrosefaktor (TNF)- Aktivität höher bei Pferden mit entzündlichen Darmveränderungen und strangulierenden Darmverschlüssen als bei Pferden mit nicht-strangulierenden Obstruktionen (Morris et al. 1991). Zudem wurde ein signifikanter Zusammenhang zwischen intestinaler Ischämie und der Konzentration von Alkalischer Phosphatase im Bauchpunktat, jedoch nicht im Blut festgestellt (Sauled et al. 2004). Auch wurde bei Kolikpatienten, die nicht überlebten, eine signifikant längere Filterzeit von neutrophilen Granulozyten festgestellt als bei den überlebenden Kolikern. Dies wurde dadurch begründet, dass mit zunehmendem Schweregrad einer Erkrankung die Verformbarkeit der Neutrophilen vermutlich endotoxininduziert abnimmt (Seahorn et al. 1994). Außerdem erachteten Sandholm et al. (1995) D-Dimere als prognostischen Parameter bei Pferden mit Kolik als sinnvoll, während Stokol et al. (2005) ihnen lediglich Bedeutung bei der Diagnose einer disseminierten intravasalen Koagulopathie (DIC) zusprachen.

Desweiteren wurden diverse Akute-Phase-Proteine auf eine Korrelation mit dem Schweregrad und der Überlebenschancen von Kolikfällen getestet.

Niinisto et al. (2010) testeten den Zusammenhang zwischen dem Hitzeschockprotein 72 (HSP 72) und klinischen Koliksymptomen, konnten jedoch keinen herstellen. Dondi et al. (2015) stellten fest, dass nicht-überlebende Kolikpatienten und Kolikpatienten mit strangulierenden Darmläsionen signifikant niedrigere Haptoglobin-Werte aufwiesen als überlebende Kolikpatienten und Kolikpatienten mit nicht-strangulierenden Darmläsionen. Niedrige Haptoglobinwerte sprechen für eine Hämolyse oder Muskelfaserschaden. Auch Serum Amyloid A (SAA) wurde bereits in diesem Zusammenhang getestet, jedoch mit kontroversen Ergebnissen. So war der SAA-Wert bei nicht überlebenden Kolikpatienten in der groß angelegten Studie von Vandenplas et al. (2005) mit 765 Probanden signifikant höher als bei überlebenden Kolikpatienten, wohingegen sich der SAA-Wert bei Dondi et al. (2015) zwischen den überlebenden und nicht überlebenden Kolikpatienten nicht unterschied. In den Studien von Pihl et al. (2013) und Pihl et al. (2015) erwiesen sich die Akute-Phase-Proteine SAA und Haptoglobin als wertvolle Parameter zur Diagnosestellung bei Kolikerkrankungen.

Bisher gibt es jedoch keinen Parameter oder Kolik-Score, der in jedem Falle sicher und mit geringem Aufwand vorhersagen kann, ob eine chirurgische Intervention notwendig ist oder wie die Überlebenschancen insgesamt sind.

## **2. Herzfrequenzvariabilität**

### **2.1. Allgemeines**

Um die Überlebenschancen bei einer Kolik oder die Notwendigkeit einer chirurgischen Intervention vorherzusagen, könnten neben Parametern, die Kreislauf, Entzündungsreaktionen und metabolischen Zustand des Patienten bewerten, auch solche nützlich sein, die dazu geeignet sind, Stress und Schmerz zu evaluieren.

Hierzu bietet es sich an, das autonome Nervensystem zu betrachten. Eine nichtinvasive Möglichkeit dazu ist die Messung der Herzfrequenzvariabilität (engl. heart rate variability; HRV) (Malik et al. 1996; Berntson et al. 1997). Die HRV beschreibt die Variabilität des Abstands zwischen zwei aufeinanderfolgenden Herzschlägen. Der Rhythmus des Herzschlags wird durch den Sinusknoten gesteuert, welcher sowohl durch den parasympathischen Anteil als auch durch den sympathischen Anteil des autonomen Nervensystems beeinflusst wird (Malik und Camm 1990; Thayer und Sternberg 2006). Dabei reagiert das Herz schneller auf den Parasympathikus als auf den Sympathikus. Die Herzfrequenz steigt erst einige Sekunden nach Beeinflussung des Sinusknotens durch den Sympathikus, wohingegen sie schon Sekundenbruchteile, nachdem der Parasympathikus seinen Einfluss geltend macht, sinkt (Berntson et al. 1997). Dies hat verschiedene Ursachen. Zum einen befinden sich die postganglionären sympathischen Fasern paravertebral und sind im Gegensatz zu den präganglionären, sich im Herz selbst befindlichen vagalen Nervenzellen nicht myelinisiert. Dadurch beanspruchen sie mehr Zeit für die Erregungsweiterleitung. Zum anderen führt die Stimulation von Adrenozeptoren je nach Rezeptortyp zu einer Kaskade biochemischer Folgeaktionen, die die Organwirkung der Rezeptorstimulation vermittelt, während im parasympathischen System die Stimulation cholinergischer Rezeptoren zumindest teilweise zu einer direkten Beeinflussung der Permeabilität von Ionenkanälen führt (Hainsworth 1991; Eller-Berndl 2010a).

Dazu kommt der Einfluss der Barorezeptoren, die sich in der Wand großer

Blutgefäße befinden und z.B. bei erhöhter Wanddehnung einen Blutdruckanstieg über den arteriellen Baroreflexbogen, welcher sowohl sympathische als auch parasympathische Anteile enthält, an das Herz melden und somit auch die Herzfrequenz beeinflussen. Diese kontinuierliche Modulation der sympathischen und parasympathischen Innervation ist ursächlich für die Variabilität der Herzfrequenz. Auch die Atmung hat einen Einfluss auf die Herzfrequenz und die HRV. So wird die respiratorische Sinusarrhythmie, die physiologisch in Ruhe auftritt und Folge einer Beschleunigung des Herzrhythmus während der Inspiration und einer Verlangsamung des Herzrhythmus während der Expiration ist, dem Parasympathikus zugeschrieben (Eckberg 1983; Pomeranz et al. 1985; Bowen und Marr 1998). Bei Belastung sind diese Arrhythmien nicht mehr vorhanden (Gehlen et al. 2010).

Außerdem ist die HRV vom myokardialen Phänotyp abhängig. So verändert sich z.B. das Verhältnis von adrenergen zu muscarinergen Rezeptoren im Myokard bei Herzerkrankungen, wodurch die HRV vermindert wird (Mansier et al. 1996).

Durch die HRV-Messung kann analysiert werden, wie das autonome Nervensystem auf den Sinusknoten einwirkt. Dafür müssen die Aktionspotentiale aus dem Sinusknoten gemessen werden. Die P-Welle, welche durch die Depolarisation des Vorhofs entsteht, ist der Messpunkt, der der Depolarisation des Sinusknotens am nächsten steht. Da aber der Scheitelpunkt der P-Welle technisch schwieriger zu erfassen ist als die R-Zacke des QRS-Komplexes, welcher durch die Depolarisation des Ventrikels entsteht, wird diese als Messpunkt verwendet (Rompelman et al. 1977; Tarvainen und Niskanen 2012).

Das RR-Intervall wird jedoch durch die Aktivität des AV-Knotens beeinflusst, welche nicht zwangsläufig der Aktivität des Sinusknotens entspricht, zumal auch die Verteilung der vagalen Nerven zwischen Sinus- und AV-Knoten unterschiedlich ist (Bishop und Cole 1967). Dadurch kommt es zu Variationen in der AV-Überleitungszeit, weshalb es weniger genau ist, RR-Intervalle zu bestimmen als PP-Intervalle (Rompelman et al. 1977).

Zur HRV-Messung werden nur diejenigen RR-Intervalle herangezogen, denen eine Depolarisation des Sinusknoten, d.h. eine P-Welle vorangeht. Es handelt sich dabei um die physiologisch "normal" vorkommenden Herzschläge, im Folgenden NN-Intervalle (engl. normal-to-normal-intervals) genannt. Dadurch lässt sich eine zeitbezogene Analyse der HRV ableiten. Diese entsteht durch eine die aufeinanderfolgenden NN-Intervalle und ihre Differenzen beschreibende Statistik. Folgende Parameter sind zur Evaluation von Kurzzeit-EKGs geeignet (Camm et al. 1996):

**SDHR** ist die Standardabweichung der Herzfrequenz.

**MeanNN** beschreibt das mittlere NN-Intervall.

**SDNN** ist die Standardabweichung, also die Quadratwurzel der Varianz der NN-Intervalle über die gesamte Messdauer. SDNN reflektiert alle Komponenten, die verantwortlich sind für die Variabilität während des zu analysierenden EKG-Segments und entspricht somit der „Totalpower“ (Totalpower = Varianz = Standardabweichung im Quadrat) der Spektralanalyse (s.u.). Sie ist abhängig von der EKG-Länge, weil die Varianz der HRV mit der Länge des EKGs steigt. Deshalb ist es wichtig, nur gleich lange EKGs miteinander zu vergleichen (Bowen 2010). Sie erfasst sowohl kurz- wie auch langfristige Schwankungen der HRV (Camm et al. 1996). Hohe Werte weisen auf eine parasympathische Beeinflussung des

Sinusknoten hin, niedrige Werte auf eine sympathische. Die zeitliche Abfolge der NN-Intervalle geht nicht in die Analyse mit ein. Somit ist die SDNN nur ein ungenauer Parameter für die Charakterisierung der HRV (Camm et al. 1996).

**RMSSD** ist die Wurzel des quadratischen Mittelwerts der Summe aller Differenzen zwischen benachbarter NN-Intervalle (engl. **Root Mean Square of Successive Differences between adjacent NN-Intervalls**) und entspricht der Standardabweichung der Differenzen aufeinanderfolgender NN-Intervalle. Dieser sensitive Parameter erfasst vor allem hochfrequente, kurzfristige Schwankungen der HRV und drückt aus, wie stark sich die Herzfrequenz von einem Herzschlag zum nächsten ändert. Dadurch wird der Wert besonders von der respiratorischen Sinusarrhythmie beeinflusst und repräsentiert die Vagusaktivität. RMSSD korreliert mit der HF-Komponente der Spektralanalyse (s.u.) (Camm et al. 1996).

**NN50** und **pNN50** ist die absolute Anzahl bzw. der Prozentsatz der Paare benachbarter NN-Intervalle, die sich um mind. 50 ms vom vorausgehenden Intervall unterscheiden. Auch dieser Parameter erfasst die Schlag-zu-Schlag-Variation, wird deshalb von der respiratorischen Sinusarrhythmie beeinflusst und repräsentiert besonders die Vagusaktivität. Es besteht eine starke Korrelation zu dem HF-Bereich (s.u.) und RMSSD (Camm et al. 1996).

Neben diesen statistischen Parametern gibt es noch einige, die definitionsgemäß nur für die Betrachtung jener HRV geeignet sind, deren NN-Intervalle aus Langzeit-EKGs abgeleitet sind, wie z.B. **SDANN** (engl. **Standard Deviation of the average NN-interval**), die Standardabweichung der Mittelwerte aller NN-Intervalle für alle 5-Min.-Abschnitte der gesamten Aufzeichnung. Durch diese Art der Mittelung werden kurzfristige Schwankungen mit einer Periodendauer unter 5 Min. unterdrückt. Daher erfasst dieser Parameter nur langfristige Schwankungen (Camm et al. 1996).

Zu der zeitbezogenen Analyse der HRV gehören nicht nur statistische Parameter, sondern auch geometrische, wie das **Dichteverteilungsmuster**, der **HRV-Triangular-Index** (= Integral der Dichteverteilung, bei dem die Anzahl aller NN-Intervalle durch das Maximum, also die Höhe, der Dichteverteilung dividiert wird) und **TINN** (= Triangularinterpolation des NN-Intervall-Histogramms) oder auch die Erstellung eines **Lorenz-Plots** von NN-Intervallen. Der besondere Vorteil z.B. des HRV-Triangular-Indexes gegenüber der SDNN ist, dass zufällige Schwankungen, sog. Ausreißer, das Ergebnis infolge der Berechnungsmethode weniger stark beeinflussen können (Mohr et al. 2001). Um repräsentative geometrische Muster zu erhalten, bedarf es jedoch mind. 20-minütiger EKGs (Camm et al. 1996). Durch das geometrische Verfahren können auch Intervallreihen analysiert werden, deren Aufzeichnungsqualität eine Analyse mit statistischen Methoden oder Spektralanalyse nicht zulässt (Perkins et al. 2000).

Ein wesentlicher Nachteil der Zeitbereichsparameter ist, dass sie die der Messung zugrundeliegenden Prozesse nicht erklären können. Dadurch ist keine Unterscheidung zwischen zufallsbedingten Veränderungen und geregelten Prozessen der Variabilität möglich. Eine Abnahme der Variabilität deutet also nicht zwingend auf eine Änderung der Systemfunktion hin, sondern kann auch durch eine Verringerung der zufallsbedingten Schwankungen hervorgerufen sein. Der Einfluss des Zufalls kann bei dieser Methode erheblich sein, sodass sie als alleinige Informationsgröße keine verlässlichen Ergebnisse liefert (Witte 2001).

Die HRV kann auch mittels frequenzbezogener Parameter analysiert werden. Hierfür werden die zeitbezogenen Daten in frequenzbezogene Daten umgewandelt, indem

die Zeitreihe als Summe von Sinusschwingungen dargestellt und ein Leistungsspektrum (engl. „power spectrum“) erstellt wird (Camm et al. 1996). Es wird also eine Signalreihe in ihre unterschiedlichen Frequenzanteile zerlegt und dieses Spektrum in Form eines Histogramms dargestellt (x-Achse: Frequenz [Hz]; y-Achse: Power [ $\text{ms}^2$ ]). Die Varianz der NN-Intervalle entspricht mathematisch der Totalen Stärke (Totalpower [ $\text{ms}^2$ ]) der Spektralanalyse (Camm et al. 1996).

Die Variabilität der Herzschlagfolge wird also mittels Spektralanalyse in unterschiedliche Frequenzbereiche eingeteilt. Dafür können verschiedene Algorithmen benutzt werden (Brovelli et al. 1983). In den meisten HRV-Studien wird die auf Welch's Periodogramm basierende Fast Fourier Transformation angewendet (Randall et al. 1991; Kuwahara et al. 1996; Physick-Sheard et al. 2000; Lombardi et al. 2001). Nur wenige Studien benutzen andere Algorithmen, die z.B. auf dem parametrischen autoregressiven Modell basieren (Friedman und Thayer 1998; Rietmann et al. 2004). Die Fast Fourier Transformation zeichnet sich durch eine einfache Ausführung aus, während das autoregressive Modell eine bessere Auflösung bietet (Tarvainen und Niskanen 2012).

Jedoch ergibt sich bei der Umwandlung der Zeitreihe der NN-Intervalle das Problem der Nichtstationarität, d.h., dass die Wahrscheinlichkeit einer Herzaktion nicht zu jeder Zeit gleich ist. Außerdem kann der Sinusrhythmus durch Extrasystolen gestört oder das EKG-Signal durch Artefakte verfälscht werden. Zudem fallen die EKG-Daten nicht in gleichmäßigen Zeitabständen an, sodass die Zeitreihe erst durch Interpolation entsprechend aufbereitet werden muss, um die Spektralanalyse durchführen zu können. Bei der Interpolation wird für jede Sekunde jedes 5-Minuten-Zeitraums ein Herzfrequenzwert, also die momentane Herzfrequenz, berechnet. Dadurch kann jedoch die wirkliche Varianz dieser Abschnitte und demzufolge auch das Spektrum verändert werden (Camm et al. 1996).

Folgende Komponenten werden unterschieden:

**ULF:** ultra low frequency

**VLF:** very low frequency

**LF:** low frequency

**HF:** high frequency.

Bisher konnte nicht vollständig geklärt werden, ob es einen spezifischen physiologischen Prozess gibt, der der **ULF** und **VLF** zugeordnet werden kann. Man geht davon aus, dass diese niedrigsten Frequenzbereiche dem Einfluss von humoralen Faktoren wie dem Renin-Angiotensin-System oder peripherer vasomotorischen Regulationen und thermoregulatorischen Prozessen unterliegen (Brüggemann et al. 1994; Berntson et al. 1997). Diese beeinflussen die Herzfrequenz über eine längere Zeitspanne von Sekunden bis Minuten (Bowen 2010). Obwohl die Faktoren, mit denen der ULF-Bereich physiologisch korreliert, bisher noch weitestgehend unbekannt sind, besteht ein strenger Zusammenhang zu SDANN (Camm et al. 1996). Diese Daten sind jedoch nur aus 24-h-EKGs zu erfassen (McCraty et al. 1995). Dazu kommt, dass bei der Behebung des Problems der Nichtstationarität über kurze Zeitreihen, die sog. Trend-Komponenten durch eine Glättung der Frequenzbereiche eliminiert werden, wodurch die sehr niedrigen Frequenzbereiche betroffen sind. Für Kurzzeit-EKGs sind somit die Ergebnisse aus dem ULF- und VLF- Bereich nicht aussagekräftig (Camm et al. 1996).

Der hohe Frequenzbereich (= high frequency, HF) und der niedrige Frequenzbereich LF (= low frequency, LF) stellen die Hauptkomponenten der Spektralanalyse dar.

**HF** spiegelt die Parasympathikusaktivität wider. Dies wurde durch Versuche festgestellt, die die Vagusaktivität forcieren z.B. mittels vagaler Stimulation (Akselrod et al. 1981; Oel et al. 2010) oder eliminieren z.B. durch muskarinerge Rezeptorblockade mit Atropin (Pomeranz et al. 1985; Ohmura et al. 2001), Glykopyrrolat (Bowen und Marr 1998) oder selektiver sinuatrialer Parasympathektomie (Randall et al. 1991).

**LF** hingegen wird nach Ansicht einiger Autoren ausschließlich vom Sympathikus beeinflusst (Pagani et al. 1986; Lombardi et al. 1996), nach anderer Einschätzung aber auch vom Parasympathikus (Akselrod et al. 1981; Kuwahara et al. 1986; Ori et al. 1992; Houle und Billman 1999). Nach Mohr et al. (2001) sind Gründe für diese Unstimmigkeiten sowohl die Anwendung unterschiedlicher biologischer und mathematischer Verfahren (Rimoldi et al. 1990) als auch die unterschiedliche Aussagekraft der absoluten (Integral LF bzw. Integral HF [ms<sup>2</sup>]) und der relativen (LF norm. bzw. HF norm. [%]) Werte der LF- und HF-Power. Anhand der normierten Werte ist eine bessere Beurteilung der tatsächlichen Veränderungen der LF- und HF-Power und eine Minimierung interindividueller Unterschiede möglich (Pagani et al. 1993; Camm et al. 1996). Jedenfalls wird die LF-Komponente auch durch Baroreflexe beeinflusst (Kuwahara et al. 1996).

Die **LF/HF**-Ratio ist somit ein Indikator für eine erhöhte sympathische Aktivität des autonomen Nervensystems, welche beim Pferd ab einem Wert von über 1,5 gesehen wird (Gehlen et al. 2010) und beim Menschen ab einem Wert von 1,0 (Eller-Berndl 2010b). Da sich das sympathische Nervensystem und das parasympathische nicht unbedingt reziprok verhalten und der niedrige Frequenzbereich neben dem Sympathikus auch zum Teil durch den Parasympathikus beeinflusst wird, ist die LF/HF-Ratio als Balancemaß nicht ganz unumstritten (Eller-Berndl 2010b).

Durch die Spektralanalyse lassen sich demnach zusätzliche Informationen gewinnen, die im Zeitbereich nicht erfasst werden können. So lässt sich untersuchen, welche Rhythmen zugrunde liegen, welche physiologischen Prozesse sie repräsentieren und welche Intensität sie haben (Kuwahara et al. 1996). Die frequenzbezogene Analyse der HRV ist für kurze Zeitintervalle unter standardisierten Bedingungen verlässlich zur Beurteilung von Änderungen der sympathovagalen Balance und ermöglicht eine Differenzierung zwischen sympathischer und parasympathischer Aktivität.

Für die Humanmedizin gelten die von der „Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Elektrophysiology“ (Camm et al. 1996) festgelegten Frequenzbereiche:

**ULF** (ultra low frequency):  $\leq 0.003$  Hz

**VLF** (very low frequency): 0.003 Hz - 0.04 Hz

**LF** (low frequency): 0.04 Hz - 0.15 Hz

**HF** (high frequency): 0.15 Hz - 1.4 Hz

Dahingegen gibt es im Bereich der Pferdemedizin noch einige Unstimmigkeiten. So verwendeten Gehrke et al. (2011) aus dem Grund der besseren Vergleichbarkeit mit den Ergebnissen aus der Humanmedizin deren festgelegte Frequenzbereiche. Cottin et al. (2005) beobachteten die meiste Aktivität der LF-Power zwischen 0,04 und 0,2 Hz und der HF-Power bei 0,07-0,6 Hz, wohingegen Rietmann et al. (2004) die Grenze zwischen dem LF- und HF-Bereich als 5%-Konfidenzintervall der durchschnittlichen Atemfrequenz (AF) definierten:

$$\text{Hz}_{\text{threshold}} = 5\% \text{ confidence interval of mean (AF/60)}.$$



Bei einer durchschnittlichen Atemfrequenz von 9 Atemzügen pro Minute liegt die Grenze zwischen dem LF- und HF- Bereich demnach bei 0,15 Hz.

Kuwahara et al. (1996) analysierten Herzfrequenz, Atemfrequenz und Blutdruck mittels Spektralanalyse und fanden eine maximale Kohärenz zwischen Herzfrequenz- und Atemfrequenzvariabilität bei 0,15 Hz und eine maximale Kohärenz zwischen Herzfrequenz- und Blutdruckvariabilität bei 0,03 Hz und definierten dementsprechend den LF-Bereich bei 0.01-0.07 Hz und den HF-Bereich bei 0.07-0.6 Hz. Auch bei Hunden entspricht der HF-Bereich der Spektralanalyse der Variabilität der Atmung (Matsunaga et al. 2001).

Die **Totalpower [ms<sup>2</sup>]** misst die Leistung aller Spektralbereiche (Camm et al. 1996). Sie spiegelt die Varianz der gesamten Messreihe wider und entspricht somit dem Zeitbereichsparameter SDNN, denn die Standardabweichung der NN-Intervalle ist die Quadratwurzel aus der Varianz der NN-Intervalle (Totalpower = Varianz, Quadratwurzel aus Varianz ist Standardabweichung,  $SDNN^2 = Totalpower$ ). Je größer die Schwankungsbreite (Ausschlag nach oben und unten) der Sinusschwingungen, desto höher ist die Power der einzelnen Frequenzbereiche. Kurzzeitige Erhöhungen in der Herzfrequenz bewirken eine Zunahme der Totalpower, während sie die SDNN kaum beeinflussen, da sehr kurze NN-Intervalle nicht die Schwankungsbreite um einen Mittelwert erhöhen. Dahingegen bewirken in Ruhe auftretende Sinusarrhythmien eine deutliche Erhöhung der SDNN, während sie die Totalpower nicht besonders beeinflussen (Voss et al. 2002).

Um nun den Einfluss des Parasympathikus und Sympathikus in der Spektralanalyse hervorzuheben und um die Messungen besser miteinander vergleichen zu können, bietet es sich an, HF und LF nicht nur in absoluten Werten, sondern in normalisierten Einheiten (n.u.) zu bestimmen. Die normalisierten Einheiten repräsentieren den relativen Wert der jeweiligen Komponente (HF oder LF) im Verhältnis zur Totalpower abzüglich der VLF-Komponente und berechnen sich nach den folgenden Gleichungen (Camm et al. 1996):

$$LF [n.u.] = LF [ms^2] / (Totalpower [ms^2] - VLF [ms^2]) \text{ und}$$

$$HF [n.u.] = HF [ms^2] / (Totalpower [ms] - VLF [ms^2]).$$

Dadurch wird nicht nur VLF von der Betrachtung ausgeschlossen, sondern auch die Beeinflussung von HF und LF durch die Totalpower minimiert, wodurch LF und HF auch bei Veränderungen der Totalpower aussagekräftig und vergleichbar sind (Pagani et al. 1986; Montano et al. 1994).

Durch das komplexe Kontrollsystem des Herzens (Hämodynamik, Elektrophysiologie, Hormone, autonomes und zentrales Nervensystem) besitzt die HRV auch deterministisch-chaotische Eigenschaften (Denton et al. 1990; Goldberger 1991; Kaplan und Goldberger 1991; Garfinkel et al. 1992; Yamamoto et al. 1993; Lombardi 2000). Deshalb wurden zur Analyse der HRV auch nicht-lineare Verfahren eingesetzt, wie Poincaré-Plot-Parameter, Recurrence-Plot-Parameter oder Entropie. Prinzipiell sind diese Techniken geeignete Tools um komplexe Systeme zu charakterisieren, jedoch hat ihre Anwendung in der HRV-Analyse bisher den Durchbruch nicht erreicht und ist noch nicht ausgereift für klinische und physiologische Studien, da es schwierig ist, diese Ergebnisse zu interpretieren (Camm et al. 1996).

## 2.2. Humanmedizin

Studien in der Humanmedizin ergaben, dass mit HRV-Analysen verschiedene Krankheiten beurteilt, deren Pathophysiologie erfasst und Krankheitsverläufe beobachtet werden können.

Der chinesischen Medizin war das Phänomen der HRV schon vor zwei Jahrtausenden bekannt. So erkannte Wang Shu-Ho (180–270 n.Chr.): „Wenn der Herzschlag so regelmäßig wie das Klopfen des Spechts oder das Tröpfeln des Regens auf dem Dach wird, wird der Patient innerhalb von vier Tagen sterben.“ (Eller-Berndl 2010c). Für die westliche Medizin wurde die klinische Relevanz der HRV erstmalig durch Hon und Lee (1963) entdeckt, als sie bemerkten, dass fetaler Distress eine Veränderung der RR-Intervalle verursacht noch bevor die Herzfrequenz sich ändert. 10 Jahre später begann die Erforschung physiologischer Rhythmen, die die HRV verursachen (Luczak und Laurig 1973; Sayers 1973; Hirsch und Bishop 1981). Akselrod et al. (1981) führten die Spektralanalyse ein, um den Einfluss auf die HRV quantitativ beurteilen zu können. Dies trug viel zum Verständnis des autonomen Hintergrunds der HRV bei (Pomeranz et al. 1985).

Wolf et al. (1978) waren die ersten, die einen Zusammenhang zwischen niedriger HRV und einem erhöhten Sterberisiko nach einem Myokardinfarkt zeigen konnten und seit dem Ende der 80er Jahre wird die HRV dafür als starker und unabhängiger Vorhersagewert herangezogen (Kleiger et al. 1987; Malik et al. 1989; Cripps et al. 1991; Farrell et al. 1991; Singh et al. 1996; La Rovere et al. 1998; Huikuri und Stein 2012). Liu et al. (2014) entwickelten eine Kombination aus verschiedenen HRV-Parametern, anhand welcher ein in den Anfangsstadien klinisch noch nicht manifester kongestiver Herzfehler mit einer 100%igen Spezifität und einer 100%igen Sensitivität festgestellt werden kann. Odemuyiwa et al. (1991) zufolge, ist die HRV-Messung in Fällen, in denen sich der Myokardinfarkt durch Arrhythmien und ventrikulären Tachykardien ankündigt, sogar besser zur Risikoabschätzung geeignet als die sonst dafür üblicherweise verwendete linksventrikuläre Auswurfraction. So wird die HRV-Analyse auch in Wirksamkeitsstudien für die Anwendung von Medikamenten bei Patienten nach Myokardinfarkt (Petretta et al. 1997; Ickovics et al. 2003; Pratt et al. 2004; Arslan et al. 2007) und zur Überwachung von Ausdauertraining bei Herzpatienten herangezogen (Candinas et al. 2000; Selig et al. 2004).

Auch bei verschiedenen anderen Herzerkrankungen wie dilatativer Kardiomyopathie (Estes et al. 2006; Grutter et al. 2012), Mitralklappeninsuffizienz (Stein et al. 1993; Francis und Neubauer 2010) und Aortenklappeninsuffizienz (Heisel et al. 1997) wird die HRV als prognostischer Indikator verwendet. Piccirillo et al. (1996) und da Silva et al. (2014) zeigten, dass die HRV auch bei Bluthochdruck vermindert ist. Sands et al. (1989) nutzten die HRV dazu um Transplantatabstoßung bei herztransplantierten Patienten frühzeitig zu erkennen und um die Reinnervation des Sinusknotens nach Herztransplantation darzustellen (Halpert et al. 1996; Ramaekers et al. 1996; Lord et al. 1997; Pozza et al. 2006; Cornelissen et al. 2012), wobei Imamura et al. (2014) feststellten, dass sich die parasympathische Aktivität mit kürzerer Herz-Lungen-Bypass-Zeit schneller erholte.

Desweiteren eignet sich die HRV zur Überprüfung der Integrität des autonomen Nervensystems. So konnten schon in den 70er Jahren Ewing et al. (1981) mit einfachen Bedside Tests (HRV-Messungen bei ruhiger Atmung und tiefer Atmung, sitzend und stehend) autonome Neuropathie bei Patienten mit Diabetes erkennen.

Seitdem wird die HRV als zuverlässiger Vorhersagewert für die Entwicklung einer Diabetesneuropathie (Pagani et al. 1988; Malpas und Maling 1990; Koivikko et al. 2005; Kudat et al. 2006; Chun et al. 2011) genutzt.

Eine verringerte HRV lässt sich auch bei diversen anderen Erkrankungen des Nervensystems wie z.B. bei fortschreitender Parkinson-Erkrankung beobachten (Haapaniemi et al. 2001; Kallio et al. 2002), wofür jedoch auch die niedrigere motorische Aktivität der Patienten ursächlich sein könnte (Devos et al. 2003). Auch die HRV von Patienten mit Rückenmarksverletzungen oder Multipler Sklerose verringert sich mit fortschreitender Erkrankung aufgrund der dadurch verursachten Dysautonomie (Bunten et al. 1998; Monge-Argiles et al. 1998; Tombul et al. 2011; Serra-Ano et al. 2015).

Neben kardiologischen und neurologischen Krankheitsbildern findet die HRV-Messung auch Anwendung bei verschiedenen anderen Erkrankungen wie der chronisch-entzündlichen Darmerkrankung (Mouzas et al. 2002; Sharma et al. 2009), chronischen Niereninsuffizienz (Chandra et al. 2012), Autoimmunerkrankungen wie dem Lupus erythematodes (Lagana et al. 1996), oder obstruktiver Schlafapnoe (Yung et al. 2011; Veber et al. 2014).

Daneben gibt es Studien, die die Auswirkung verschiedener Substanzen und Medikamente auf die HRV evaluiert haben. So führt Rauchen, sowohl aktiv als auch passiv, zu einer Verringerung der HRV (Ishimitsu und Matsuoka 1999; Flouris et al. 2014; Harte 2014), die wieder ansteigt, wenn mit dem Rauchen aufgehört wird (Meston 2014). Ebenso scheint sich die Einnahme von Hormonen (Perseguini et al. 2014) und Chemotherapeutika negativ auf die kardiale autonome Modulation auszuwirken (Salminen et al. 2000; Poreba et al. 2014).

Auch in der psychoanalytischen Medizin hat die HRV-Messung Bedeutung erlangt. So wird die HRV nicht nur von Emotionen (McCraty et al. 1995; Kawamoto und Sugimoto 2004; Furuya et al. 2009; Guastella et al. 2012) und Stress beeinflusst (Mets et al. 2011; Sioen et al. 2013), sondern spiegelt sich auch in psychischen Krankheitsbildern wie Schizophrenie (Yoo et al. 2009; Minassian et al. 2010; Miyaoka et al. 2014) oder Angststörungen (Friedman und Thayer 1998; Martinez et al. 2009; Arch et al. 2013) wider. Die verringerte HRV mag auch erklären, weshalb Menschen mit psychiatrischen Erkrankungen wie Depressionen eher einen myokardialen Infarkt erleiden, als Menschen ohne psychiatrischen Erkrankungen (Carney et al. 2001; Kovelenco et al. 2001; Quintana et al. 2012). Erfolgreiche Strategien der Stressbewältigung wie Beten (Cooper et al. 2014), Thai-Chi Chuan (Lu und Kuo 2014) oder ein 15-minütiger Spaziergang durch den Stadtpark (Song et al. 2014) lassen die HRV wieder ansteigen. Auch ein 30-minütiger Ausritt steigert sie parasympathische Aktivität und zwar signifikant mehr auf einem lebenden Pferd, als auf einem Reitsimulator (Matsuura et al. 2011).

In der Sportmedizin wird die HRV-Messung dazu eingesetzt, den positiven Effekt von Ausdauertraining auf die Herzgesundheit zu überwachen. So zeigten verschiedene Studien, dass bei moderatem regelmäßigem aerobischem Training die HRV steigt und sich positiv auf die Herzgesundheit auswirkt, (Levy et al. 1998; Jurca et al. 2004; Danieli et al. 2014; Satin et al. 2014), wohingegen übertrainierte Sportler mit Erschöpfungssyndrom eine verringerte HRV aufweisen (Pichot et al. 2000; Mourot et al. 2004; Baumert et al. 2006). Bei einigen Studien jedoch war die HRV bei übertrainierten Sportlern nicht verringert (Kentta et al. 2000; Papelier et al. 2003). Das Messergebnis ist laut Plews et al. (2014) am zuverlässigsten, wenn es mind. 3x pro Woche bestimmt wird.

## **2.3. Veterinärmedizin**

### **2.3.1. Anwendung der Herzfrequenzvariabilität als Stressparameter**

Das Pferd steht, ebenso wie der Hund (Houle und Billman 1999; Matsunaga et al. 2001) und der Mensch (Jose et al. 1970), hauptsächlich unter vagalem Einfluss (Thayer et al. 1997; Bowen 2010).

Dies konnte durch Untersuchungen, in denen die Auswirkungen der Applikation von Parasympatholytika und Sympatholytika auf die HRV überprüft wurden, bestätigt werden. So bemerkten Kuwahara et al. (1996), dass das Parasympatholytikum Atropin beim Pferd, ebenso wie beim Hund (Houle und Billman 1999), zu einer signifikanten Reduzierung der HF- und LF-Komponente führt, während die Herzfrequenz ansteigt. Der  $\beta$ -Blocker Propranolol hingegen führt zu einem nicht signifikanten Anstieg der HF-Komponente, zu einem signifikanten Anstieg der LF-Komponente und zu einer unveränderten Herzfrequenz, wohingegen Propranolol bei Menschen, Hunden und Ratten zu einer Reduktion von LF und der Herzfrequenz führt (Pagani et al. 1986; Kuwahara et al. 1994). Dies kann dadurch erklärt werden, dass beim Pferd die Aktivität des Parasympathikus wesentlich an der LF-Komponente beteiligt ist und zwar stärker noch, als an der HF-Komponente. So verabreichten Ohmura et al. (2001) im Anschluss an die Sympathikus-Blockade durch Propranolol in sechsminütigem Abstand  $4 \times 2 \mu\text{g/kg}$  Atropin, woraufhin sich erst die LF-Komponente und dann die HF-Komponente verringerte und als letztes die Herzfrequenz anstieg. Da LF und HF fast konstant sanken, veränderte sich die LF/HF-Ratio nicht. Die intrinsische Herzfrequenz, die durch eine gleichzeitige Verabreichung von Atropin und Propranolol induziert wird, ist beim Menschen ähnlich der physiologischen Ruheherzfrequenz (Jose et al. 1970). Beim Pferd hingegen ist die intrinsische Herzfrequenz gleich der Herzfrequenz nach Atropingabe. Somit wirkt sich der parasympatholytische Anteil stärker auf die Herzfrequenz aus, was wiederum zeigt, dass die Herzfrequenz mehr vom Parasympathikus als vom Sympathikus beeinflusst wird. Zu diesem Ergebnis kamen auch Rugh et al. (1992) und Bowen und Marr (1998). Diese vagale Beeinflussung entwickelt sich innerhalb der ersten Lebensmonate, denn zum Zeitpunkt der Geburt ist die sympathische und parasympathische Aktivität noch gleich stark ausgeprägt (Matsui et al. 1984). Kontinuierliches Renntraining verstärkt die positive Entwicklung des Parasympathikus bei bis zu zweijährigen Pferden (Witte 2001), was durch einen Anstieg der HF- und LF-Komponente und durch ein Absinken der Ruheherzfrequenz bei gleichzeitigem Ansteigen der bei einer Herzfrequenz von 200 bpm erreichten Geschwindigkeit sichtbar wird (Ohmura et al. 2002). Bei den über zweijährigen Pferden dagegen bleibt die HF-Komponente unverändert. In diesem Alter ist der Parasympathikus bereits voll aktiviert (Kuwahara et al. 1999).

Da die HRV die Beeinflussung des Herzens durch das autonome Nervensystem widerspiegelt und dieses wiederum durch Stress und Schmerzen beeinflusst wird, wird die HRV-Messung im Tierschutz und in der Verhaltensforschung gerne als unabhängiger, nichtinvasiver Parameter zur Evaluierung von Stress und Schmerz verwendet. Dabei bedeutet „Schmerz“ eine spezifische unangenehme Sinnesempfindung, die eine Warn- und Schutzfunktion des Organismus darstellt, um das Individuum vor Schäden zu bewahren (Wöhr et al. 2004). Zumindest bei hochentwickelten Säugetieren, deren Sinnessystem dem des Menschen sehr ähnlich ist, kann eine bewusste Schmerzwahrnehmung nicht negiert werden. Auch der

Begriff „Stress“ ist vom Mensch auf das Tier übertragbar, bedeutet es doch lediglich ein Syndrom vielfältiger physiologischer Anpassungen an unspezifische Reize (Stressoren), das als körperlicher Ausdruck einer allgemeinen Mobilmachung der Verteidigungskräfte im Organismus verstanden wird (Selye 1936), s. dazu auch S. 19ff..

So wurde die HRV-Messung bereits insbesondere in der Haltung von landwirtschaftlich und labortechnisch genutzten Tieren (Matsui und Sugano 1989; Cerutti et al. 1991; Minero et al. 2001; Mohr et al. 2002), aber auch in der Haltung von Pferden und Begleittieren eingesetzt (s.u.). Es konnte z.B. gezeigt werden, dass Milchkühe bei manchen Melksystemen mehr unter mentalem Stress stehen, als bei anderen (Hagen et al. 2005; Gygax et al. 2008) und dass die HRV bei Ratten, deren Käfig mit Tunneln und Brettern bereichert wurde, höher ist, als bei denen, die keinerlei Abwechslungsmöglichkeit haben (Brauner et al. 2010). Hoffmann et al. (2009) und Werhahn et al. (2012) konnten anhand von HRV-Messungen belegen, dass die Möglichkeit zur freien Bewegung das Wohlbefinden von Freizeit- und Turnierpferden signifikant steigert und auch das Abduschen mit 38°-40°C-warmem Wasser führt zu einem Anstieg der HRV (Kato et al. 2003). Hunde wiederum fühlen sich am wohlsten, wenn sie ihr Lieblingsspielzeug oder ihren Besitzer um sich haben (Maros et al. 2008), wobei generell aktive und aufgeregte Hunde eine niedrigere HRV und eine höhere Herzfrequenz als ruhige Hunde aufweisen (Vaisanen et al. 2005). Dies ist auch bei Pferden so (Visser et al. 2003).

Bei Hühnern konnte anhand von HRV-Messungen Unterschiede in der Stressresistenz zwischen verschiedenen Zuchtlinien gezeigt werden. So sank die HRV bei den sog. Low-Feather-Pecking-Linien in Stresssituationen (Festhalteversuche) weniger stark als bei den aktiveren Hühnern der High-Feather-Pecking-Linien. Die parasympathische Aktivität ist bei Low-Feather-Pecking-Hühnern also größer als bei High-Feather-Pecking-Hühnern.

Auch soziale Konflikte unter den Tieren verursachen mentalen Stress, der sich in HRV-Messungen widerspiegelt. So zeigten in der Studie von Sgoifo et al. (2001) Ratten, die während sozialer Konflikte besiegt wurden eine niedrigere HRV und eine höhere Catecholaminkonzentration auf als ihre Streitgegner und auch die HRV von Schweinen ist in den ersten zwei Wochen nach Vergesellschaftung mit fremden Artgenossen niedriger als sonst (Hansen et al. 2000; Kuwahara et al. 2004). Dabei sollte man auch in Erwägung ziehen, dass kurzfristige Änderungen der HRV eher auf eine allgemeine physiologische Aktivierung hindeuten, die unabhängig von der Art des Stimulus ist (Hansen et al. 2000).

Neben der Haltung gibt es auch zahlreiche andere Situationen, die Stress beim Pferd verursachen können und deshalb Gegenstand von HRV-Messungen wurden.

So wurde in verschiedenen Studien die HRV von Pferden gemessen, die sich auf einem Transport befanden (Ohmura et al. 2006; Schmidt et al. 2010b; Schmidt et al. 2010c). Dabei wurde die HRV geringer, die Herzfrequenz stieg im Gegenzug jedoch an. Je öfter die Pferde transportiert wurden, desto weniger stark schienen sie durch den Transport gestresst zu sein, denn desto weniger stark sank die HRV (Schmidt et al. 2010d). Unwesentlich scheint es dahingegen zu sein, ob der Transport im LKW oder im Flugzeug stattfindet (Ohmura et al. 2012a).

Auch das Absetzen von der Mutterstute (Erber et al. 2012), das Antrainieren an das Reiten (Schmidt et al. 2010a) oder das Erlernen neuer Lektionen (Rietmann et al. 2004) sind Stressfaktoren, die bei Pferden zu einer Reduzierung der HRV führen.

Dabei kann anhand von HRV-Messungen in Verbindung mit Verhaltenstests die Lernfähigkeit und Folgsamkeit von Pferden beurteilt werden (Munsters et al. 2012). Auch die Teilnahme an einem Wettkampf führt zu einer Reduzierung der HRV, wobei kein Unterschied zwischen Spring- oder Dressurwettkämpfen festgestellt werden konnte (Becker-Birck et al. 2013). Pferde, die zum Therapiereiten genutzt wurden, scheinen keinem vermehrten Stress ausgesetzt zu sein, denn sie zeigten keine Verringerung der HRV (Gehrke et al. 2011). Die Vermutung, dass Therapiereitpferde emotional stabiler wären als z.B. Springreitpferde wurde von Minero et al. (2006) mittels Novel-Object-Tests, bei denen sich die HRV grundsätzlich verringert (Visser et al. 2002), entkräftet.

Des Weiteren wurde mittels HRV-Messungen, meist unter tierschutzrechtlichen Aspekten, auch Fragestellungen bezüglich den Hilfsmitteln, die beim Reiten angewendet werden, nachgegangen. So fanden Becker-Birck et al. (2012) heraus, dass die HRV bei Pferden, die an der Longe gearbeitet wurden zwar im Vergleich zur Ruhezeit sank, jedoch machte es dabei keinen Unterschied, ob der Pferdehals mit Hilfszügeln in Hyperflexion eingestellt oder locker ausgebunden war. Auch Van Breda (2006) stellte fest, dass die HRV bei zeitweise unter Hyperflexion (sog. Rollkur) gerittenen Dressurpferden nicht niedriger war als bei „normal“ gerittenen Freizeitpferden. Demnach scheint die umstrittene Rollkur weniger nachteilig für Gesundheit und Psyche des Pferdes zu sein als gemeinhin angenommen. Zu einem widersprüchlichen Ergebnis kamen Quick und Warren-Smith (2009). Zwar zeigten Pferde, die mit gebissloser Zäumung geritten wurden eine niedrigere Herzfrequenz und weniger Anzeichen von Unwohlsein wie Schweifschlagen, Maulaufsperrn und Kopfhochreißen als diejenigen, die mit Gebiss geritten wurden, jedoch war die HRV der Pferde, die gebisslos geritten wurden, niedriger.

Auch die HRV bei Pferden mit Stereotypen wurde in verschiedenen Studien gemessen. Lebelt et al. (1998) fanden heraus, dass sich die HRV zwischen Koppern (Stereotypie, bei der sich durch Anspannen der unteren Halsmuskulatur der Pharynx öffnet und Luft in den Ösophagus einströmt (McGreevy et al. 1995)) und Nicht-Koppern nicht wesentlich unterscheidet, jedoch war die HRV von Koppern, die chirurgisch oder durch einen Koppriemen am Kopfen gehindert wurden, signifikant verringert (Nagy et al. 2009). Im Gegensatz dazu kommen Bachmann et al. (2003) zu dem Ergebnis, dass Kopper eine höhere LF-Komponente und eine niedrigere HF-Komponente aufweisen als Nicht-Kopper, wodurch sie mehr stresssensitiv sind und weniger flexibel auf Stress reagieren können.

Nicht nur mentaler, sondern auch physischer Stress lässt die HRV sinken (Rugh et al. 1992; Thayer et al. 1997; Mohr et al. 2001; Voss et al. 2002). So nutzen Kinnunen et al. (2006) die HRV-Messung, ähnlich wie Sportmediziner im Humanbereich, zur Überwachung des Trainings von Trabrennpferden. Sie fanden heraus, dass die HRV bei übertrainierten Pferden und während anaeroben Trainings niedriger ist als bei aeroben Training. Dazu kommt, dass Elite-Pferde eine höhere HRV haben als Pferde mit schlechterer Rennleistung. Zu diesem Ergebnis kamen auch Kamiya et al. (2003), die die Herzgröße und HRV des Galopprennpferdes „TM Opera O“, eines der erfolgreichsten Rennpferde Japans, maßen. Nicht nur das Herz war überdurchschnittlich groß, auch die HRV war signifikant größer. Allerdings sollte man nicht außer Acht lassen, dass körperliche Anstrengung auch eine vermehrte Atmung verursacht, welche wiederum einen mechanischen Effekt auf den Sinusknoten hat (Cottin et al. 2005). Durch eine hohe Atemfrequenz füllt sich das rechte Atrium vermehrt, was wiederum eine Dehnung der Myokardfasern und damit

ein Herabsetzen des elektrischen Widerstands und somit einen Anstieg der Herzfrequenz (Kohl et al. 1999) und ermüdungsbedingt durch eine Veränderung der Beziehung von Schritt- und Atemfrequenz auch einen Anstieg der HF-Komponente zur Folge hat (Physick-Sheard et al. 2000; Cottin et al. 2006). So kann es dann dazu kommen, dass im High-Speed-Training bei Trabrennpferden höhere Werte für die HF-Komponente gemessen werden, als im moderaten Training (Cottin et al. 2005). Einen ähnlichen Erklärungsansatz, nämlich die größere inspiratorische Anstrengung, hatten Doxey und Boswood (2004) als sie feststellten, dass brachycephale Hunde einen höheren vasovagalen Tonus Index (ein zeitbezogener Index der Herzratenvariabilität  $VVTI = \ln(SDNN)^2$ ) haben, als nicht-brachycephale Rassen. Aus diesem Grund ist es schwierig, die HRV zwischen Galopprenntraining und Trabrenntraining zu vergleichen, da die jeweilige Gangart/Schrittfolge einen unterschiedlichen Effekt auf die Atmung hat und diese wiederum die HRV beeinflusst (Cottin et al. 1999; Gros 2000). Dies geschieht laut Physick-Sheard et al. (2000) ab einer Herzfrequenz von 130 bpm, weshalb HRV-Messung nur bei moderatem Training zur Beobachtung der Beeinflussung des Herzens durch das autonome Nervensystem geeignet ist.

### 2.3.2. Anwendung der Herzfrequenzvariabilität im klinischen Bereich

Neben ihrer Anwendung als Stressparameter, dringt die HRV-Messung mittlerweile aber auch immer mehr in klinische Anwendungsgebiete der Tiermedizin vor.

Wie in der Humanmedizin können auch hier durch sie neuropathische Störungen dargestellt werden. So beobachteten Perkins et al. (2000) Veränderungen in der HRV bei Pferden mit Equine Grass Sickness, woraus sie folgerten, dass deren Herzen pathologisch und funktionell parasympathisch dezentralisiert sind. Auch Hunde mit Diabetes zeigen eine signifikant geringere HRV als die gesunden Hunde der Kontrollgruppe und die medikamentös gut eingestellten an Diabetes erkrankten Hunde (Pirintr et al. 2012). Pomfrett et al. (2004), Austin et al. (1996), Little et al. (1996) und Konold et al. (2011) untersuchten die HRV von an Boviner Spongiformer Enzephalopathie (BSE) erkrankten Rindern, konnten dadurch jedoch nur teilweise BSE-positive von BSE-negativen Rindern unterscheiden.

Auch um bei Tieren Schmerz bzw. den Erfolg einer Schmerztherapie zu evaluieren kann die HRV-Messung sinnvoll eingesetzt werden. So zeigten Arras et al. (2007), dass Mäuse nach einer Laparotomie, die nicht mit Schmerzmitteln behandelt wurden, zwar das gleiche schmerzfreie Verhalten zeigen wie operierte Mäuse mit Schmerzmitteln und nichtoperierte Mäuse. Dies scheint aber ein reiner Schutzmechanismus zu sein, denn betrachtet man die HRV, so fällt auf, dass diese im Vergleich zu den nicht-operierten bzw. unter Schmerzmitteln stehenden Mäuse signifikant erniedrigt und die Herzfrequenz erhöht ist.

In der Studie von Rietmann et al. (2004) kam der positive Effekt einer Hufrethherapie mit NSAIDs nicht nur durch eine deutliche Verbesserung des Gangbilds zum Ausdruck, sondern äußerte sich auch anhand einer gesteigerten HRV. Die HF-Leistung stieg im Verlauf der Therapie an, während die LF-Leistung und LF/HF sanken. Oel et al. (2010) beurteilten mit Hilfe der HRV-Analyse den Einfluss schmerzhafter Maßnahmen auf das vegetative Nervensystem unter Allgemeinanästhesie. So konnte bei der Bulbusextirpation durch die Aktivierung des okkulokardialen Reflexes durch Zug am Augapfel eine Vagusreizung anhand einer erhöhten HRV veranschaulicht werden (HF-Leistung steigt), wohingegen die Kastration durch Zug an den Samensträngen und deren Durchtrennung zu einer

Verringerung der HRV und damit zu einer Sympathikusreizung (LF-Leistung steigt) führte. Anhand von HRV-Messungen konnte auch gezeigt werden, dass durch einen retrobulbär gesetzten Nervenblock mit 12 ml Mepivacain 2% der okkulokardiale Reflex bei der Bulbusextirpation unterdrückt wird (Oel et al. 2014).

Auch in der Reproduktionsmedizin fand die HRV-Messung Anwendung. Ab dem 173. Tag der Trächtigkeit ist der Herzschlag des Pferdefetus messbar. Bis zum Ende der Trächtigkeit sinkt die Herzfrequenz zusehends und die HRV steigt. In den letzten zehn Tagen vor dem Abfohlen verändern sich die Herzfrequenz und HRV nicht mehr. Anhand der HRV ließ sich der Zeitpunkt der Geburt also nicht genau vorhersagen (Nagel et al. 2010). Bei der tragenden Stute verändert sich die HRV nicht während der Trächtigkeit, sodass die Autoren schlussfolgerten, dass die Trächtigkeit kein Stress für die Stute ist. Lediglich die Herzfrequenz steigt zwischen dem 270. und 330. Tag der Trächtigkeit an, was dadurch erklärt wird, dass der Fetus zum Wachstum mit mehr Blut versorgt werden muss. Messbare Veränderungen der HRV, nämlich ein Anstieg von SDNN und RMSSD bei der Mutterstute gibt es erst wenige Minuten vor der Geburt (Nagel et al. 2011). Peripartal ist also der Parasympathikus dominant. Sympathoadrenale Aktivität durch Stressfaktoren sollten um die Geburt vermieden werden, um eine Atonie des Uterus über  $\beta_2$ -Rezeptoren zu vermeiden (Nagel et al. 2012). Nach der Geburt war die Herzfrequenz beim Fohlen höher als vor der Geburt und die HRV niedriger, was sich durch die steigenden Anforderungen an das Herzkreislaufsystem bei der Anpassung an das Leben außerhalb des Uterus erklären lässt (Nagel et al. 2012). Außerdem wurde erforscht, dass sich Herzfrequenz und HRV nicht zwischen den Feten von Warmblutpferden und Shetlandponys unterscheiden (Nagel et al. 2011).

In der Kardiologie wurden HRV-Messungen ebenfalls bereits angewendet. So war die HRV bei Dobermann/-pinschern mit dilatativer Kardiomyopathie (DCM) verringert (Calvert und Wall 2001), jedoch waren die Ergebnisse nicht signifikant genug, um die HRV als adäquate Methode zur frühzeitigen Erkennung einer okkulten DCM zu nutzen (Minors und O'Grady 1997). Häggström et al. (1996) und Rasmussen et al. (2012) konnten anhand von HRV-Messungen dekompensierte von nicht-dekompensierten Cavalier-King-Charles-Spaniern mit Mitralklappeninsuffizienz unterscheiden und Doxey und Boswood (2004) stellten fest, dass Hunde mit kongestivem Herzversagen einen niedrigeren vasovagalen Tonus Index haben als andere Hunde. Fujii und Wakao (2003) konnten anhand der HRV Hunde mit milder Mitralklappeninsuffizienz Klasse Ia des International Small Animal Cardiac Health Council von gesunden Hunden unterscheiden.

Bei Pferden mit Dysarrhythmien wurde festgestellt, dass die HRV-Messung weniger Veränderungen in der Funktion des autonomen Nervensystems widerspiegelt, als vielmehr die Aktivität des Herzmuskels repräsentiert (Kuwahara et al. 1998; Gelzer et al. 2000). So waren bei Pferden mit Vorhofflimmern beide Komponenten der Spektralanalyse (HF und LF) stark erhöht, wobei HF im Verhältnis größer war als LF, was dadurch erklärt werden kann, dass beim Vorhofflimmern der Rhythmus der Ventrikel in Zusammenhang mit der Periodizität der Atmung steht und dadurch der AV-Knoten vorherrschend vom Parasympathikus beeinflusst wird (Kuwahara et al. 1998). Gelzer et al. (2000) kamen hingegen zu der Erkenntnis, dass die ventrikuläre Antwort beim Vorhofflimmern aus einem frequenzabhängigen Unterschlagen von atrialen Flimmerwellen, die auf den AV-Knoten einwirken, resultiert, da eine inverse Beziehung zwischen PP- und RR- Intervallen besteht, womit Veränderungen der RR-Intervalle kurzfristig berechenbar sind. Somit ist die Kontraktion der Ventrikel beim



Vorhofflimmern kein rein zufällig vorkommendes Ereignis, sondern unterliegt einer gewissen Periodizität. So nimmt die Variabilität der RR-Intervalle während einer Chinidinterapie ab, während die der PP-Intervalle zunimmt. Auch Ohmura et al. (2003) beobachteten eine Abnahme der HRV während einer Therapie mit Chinidinsulfat bei Vorhofflimmern, während sich die HRV während der Therapie des Vorhofflimmerns mit Flenicaid nicht von der der Kontrollpferde unterschied. Dass der parasympathische Einfluss auf den Organismus während der Quinidinterapie demzufolge reduziert ist, könnte die zahlreichen Nebenwirkungen (Diarrhoe, Tachycardie, Kolik u.a.) dieses Medikaments erklären. Dennoch kann die HRV-Messung bei Dysarrhythmien auch beim Pferd prognostisch hilfreich sein. So assoziierten Bowen und Marr (1998) einen niedrigen Triangular-Index und eine SDNN von  $< 100$  ms mit einer schlechten Prognose für Pferde mit ventrikulären Arrhythmien.

### **3. Weitere Parameter zur Bestimmung von Stress und Schmerz**

#### **3.1. Cortisol**

##### **3.1.1. Allgemeines**

Um Stress und Schmerz zu evaluieren, ist es sinnvoll, neben dem autonomen Nervensystem auch das endokrine/humorale System zu betrachten.

Schmerz fungiert als Stressor (Merl et al. 2000) und bewirkt als solcher über die hypothalamo-hypophysär-adrenokortikale (HPA) - Achse die Ausschüttung des Stresshormons Cortisol (Aurich 2007). Impulse aus dem limbischen System wie Angst und Stress oder auch Interleukine und TNF aus dem Blutkreislauf bewirken eine Ausschüttung des Corticotropin Releasing Hormons (CRH) aus dem Nucleus paraventricularis des Hypothalamus (Rivest et al. 2000). CRH gelangt infolge dessen über das Hypophysenportadersystem zum Hypophysenvorderlappen (Adenohypophyse), in dem die Freisetzung des adrenocorticotropen Hormons (ACTH) angeregt wird. Über den Blutkreislauf erreicht ACTH die Nebennierenrinde in deren Zona fasciculata die Glukokortikoide Cortison und Cortisol gebildet werden. Diese wiederum erreichen gebunden an Transcortin das Nebennierenmark und regen dort die Freisetzung der Neurotransmitter Adrenalin und Noradrenalin an, welche außerdem auch durch nervale Reize über das sympatho-adrenomedulläre System selbst freigesetzt werden. Zusammen mit dem Nervensystem lösen diese Hormone das sogenannte General-Adaptations-Syndrom (GAS) aus (Selye 1936), welches die Kurz- und Langzeitreaktion des Körpers auf Stressfaktoren beschreibt. Die erste Stufe dieses Selyeschen GAS-Modells bildet die „Alarm-Reaktion“, also die unmittelbare Reaktion des Körpers auf einen Stressfaktor, die sog. „fight or flight“-Reaktion. Die zweite Stufe bildet die „Adaptations-Reaktion“, bei der der Körper Veränderungen erfährt, die den Effekt eines länger einwirkenden Stressors abmildern sollen. So benötigt der Körper beispielsweise für den Stoffwechsel in Hungerperioden statt der sonst üblichen 105 g Glucose/Tag für einen erwachsenen Menschen nur mehr 75 g Glucose/Tag, weil er den restlichen Energiebedarf durch freigesetzte Ketonkörper decken kann und die Darmschleimhaut in Hungerperioden mehr Aminosäuren für die Gluconeogenese zur Verfügung stellt (Maughan et al.

2010). Die Adaptationsphase kann jedoch nicht unbegrenzt bestehen und geht bei andauernder Einwirkung des Stressors schließlich in das „Erschöpfungsstadium“ über. In diesem Stadium ist das Immunsystem supprimiert und der Körper wird anfällig für Infektionen (Selye 1950).

Durch die Wirkung der Katecholamine kommt es zu einem Anstieg des zentralen Blutvolumens durch Konstriktion der Gefäße von Niere und Haut über  $\alpha$ 1-Adrenozeptoren, Dilatation von zentralen und muskelversorgenden Gefäßen und Erweiterung der Bronchien über  $\beta$ 2-Rezeptoren und durch positiv chronotrope, positiv dromotrope, positiv inotrope und positive bathmotrope Wirkung über  $\beta$ 1-Adrenozeptoren (Westfall und Westfall 2011). Dadurch wird eine bessere Versorgung von Gehirn, Herz und Muskulatur gewährleistet. Daneben aktivieren Glukokortikoide verschiedene Enzyme, die den Blutzuckerspiegel erhöhen und so genug Energie für die „fight or flight“-Reaktion bereitstellen. Sie antagonisieren Insulin, initiieren die Phosphoenolpyruvatcarboxykinase (PEPCK), das Schlüsselenzym der Gluconeogenese und der Glykogenolyse und induzieren die Expression lipolytischer Enzyme (Gunn et al. 1975; Djurhuus et al. 2004). Dazu kommt außerdem noch ihre immunsuppressive Wirkung, die in Stresssituationen anfälliger für Krankheiten macht, indem Glukokortikoide die Synthese von Lymphokinen und die Expression von Cyclooxygenase (COX) 1 und 2 und Lipocortin (Inhibitor der Phospholipase C) unterdrücken. Dadurch wird die Entstehung bestimmter Entzündungsmediatoren wie z.B. Prostaglandine gehemmt. Außerdem greifen Glukokortikoide in den Replikationszyklus von Lymphozyten und Granulozyten ein. Aufgrund ihrer cholesterolähnlichen Struktur werden Glukokortikoide in Zellmembranen eingebaut und verhindern so die Degranulation von Mastzellen (Kietzmann et al. 2007).

### **3.1.2. Anwendung von Cortisol als Stressparameter**

In Studien dient Cortisol oft als Stressparameter für verschiedene ungewohnte und aufregende Situationen bei Pferden wie veränderte Haltungsbedingungen (Irvine und Alexander 1994; Foreman und Ferlazzo 1996), Novel-Object-Tests (Visser et al. 2001), in Erwartung der Fütterung (Widmann 2010) und Paarung (Villani et al. 2006), Transport (Baucus et al. 1990; White et al. 1991; Leadon 1995; Fazio et al. 2008; Cravana et al. 2010; Schmidt et al. 2010b; Schmidt et al. 2010c; Schmidt et al. 2010d), Schwimmen (Garcia und Beech 1986), Magensondierung (Hydbring et al. 1996), Gebrauch der Nasenbremse (Hydbring et al. 1996), Vollnarkose (Taylor 1989) oder Ausbluten am Schlachthof nach Betäubung durch Bolzenschuss (Micera et al. 2010). Auch das Sportreiten war schon oft im Interesse von Stressuntersuchungen, nicht zuletzt hinsichtlich ethischer Fragen (Golland et al. 1999; Cayado et al. 2006; Malinowski et al. 2006; Cravana et al. 2010; Schmidt et al. 2010a; Becker-Birck et al. 2013). Hierbei zeigten turniererfahrenere Sportpferde einen niedrigeren Cortisolwert als ihre unerfahrenen Kollegen (Cayado et al. 2006). Vergleicht man die Sportarten untereinander, so lösen Galopprennen, Trabrennen und Distanzreiten eine höhere Cortisolausschüttung aus als Springreiten. Den meisten Stress verursacht das Distanzreiten (Linden et al. 1991). Auch der Frage, ob Kopper mehr Stress haben, als Pferde ohne Stereotypien wurde mittels Messung von Cortisolkonzentrationen nachgegangen. Während McBride (1996), Hemmann et al. (2012) und Lebelt et al. (1998) keinen signifikanten Unterschied feststellen konnten, berichteten McGreevy und Nicol (1998) von signifikant höheren basalen Cortisolwerten bei Koppfern im Vergleich zu Nicht-Koppfern, die zudem anstiegen,

wenn die Pferde an der Ausübung der Stereotypie gehindert wurden. Zudem zeigte in der Studie von McBride (1996) die Plasmacortisolkonzentration kurz vor dem Koppen einen Anstieg, und sank 20 Minuten nach dem Koppen wieder ab. Beides führt zu der Vermutung, dass das Koppen ausgeführt wird, um Stress zu reduzieren.

### 3.1.3. Anwendung von Cortisol im klinischen Bereich

In der Akupunktur soll ein erhöhter Cortisolwert Zeichen einer erwünschten Analgesie sein (Cheng et al. 1980; Lee et al. 1982; Bossut et al. 1983). Dies steht im Widerspruch zur westlichen Medizin, in der die Messung von Cortisol neben der Evaluation von Stress außerdem auch erfolgreich als Schmerzparameter eingesetzt wird, da Schmerz sich u.a. durch einen Anstieg der Serumcortisolkonzentration äußert (Kehlet 1989; Merl et al. 2000; Wöhr et al. 2004).

Signifikant erhöhte Cortisolwerte zeigen sich nach Kastration (Merl et al. 2000) und Laparotomien (Hoffsis et al. 1970; Santschi et al. 1990; Stegmann und Jones 1998; Pritchett et al. 2003). Dahingegen scheint Cortisol bei orthopädischen Schmerzen kein guter Schmerzindikator zu sein (Raekallio et al. 1997) und in der Studie von Robertson et al. (1990) war die Cortisolkonzentration nach Arthroskopie nicht signifikant höher als vor der Arthroskopie, wenngleich sie intra operationem kurzfristig signifikant anstieg. Bei fütterungsbedingter Hufrehe konnte zwar ein signifikanter Anstieg der Cortisolkonzentration verzeichnet werden (Moore et al. 1981), aber die Cortisolkonzentration änderte sich nicht durch Phenylbutazongabe, obwohl die Frequenz des sog. „weight shiftings“ (Entlastung der schmerzhafteren Gliedmaße) und die Herzfrequenz schon nach erstmaliger Phenylbutazongabe abnahm (Rietmann et al. 2004). Auch Silver et al. (1983) haben bei ihren Untersuchungen über Stress in Zusammenhang mit Schmerz bei Blister-Behandlung von Tendinitiden u.a. die Messung von Cortisol als Kriterium für eine objektive Beurteilung angewandt. Bei Fohlen mit Septikämie war die Plasmacortisolkonzentration ebenfalls signifikant höher im Vergleich zu gesunden Fohlen (Gold et al. 2007). Insgesamt scheint Cortisol als Schmerzparameter bei chronischen Entzündungsreaktionen, z.B. hervorgerufen durch die Injektion von Freund's Adjuvans (abgetötete Mikroorganismen enthaltende Wasser-in-Öl-Emulsion) (Mills et al. 1997) oder bei Arthrose wesentlich weniger aussagekräftig zu sein als bei akuten Krankheiten wie Kolik, Traumaerkrankungen, Myopathie oder Hufrehe (Ayala et al. 2012).

## 3.2. Endorphine

### 3.2.1. Allgemeines

Kosterlitz und Hughes (1975) erkannten, dass an den Opioid-Rezeptoren  $\mu$ ,  $\delta$ ,  $\kappa$  nicht nur Opium und seine Derivate binden können, sondern dass es auch körpereigene Substanzen gibt, die an die Rezeptoren binden. Diese Substanzen sind die sog. endogenen Opioide. Zu ihnen gehören die Enkephaline, Dynorphine und Endorphine (= Endomorphine).

Das aus 241 Aminosäuren stammende Vorläuferpeptid Proopiomelanocortin (POMC) hat eine relative Molekülmasse von 31.000 und wird hauptsächlich im Hypothalamus exprimiert, aber auch in anderen Geweben, wie z.B. Placenta, Epithelien und Gonaden (Eipper und Mains 1980). Aus ihm wird im Hypophysenzwischenlappen (Pars intermedia) und im Hypophysenvorderlappen

(Adenohypophyse oder Pars distalis) das Peptidhormon  $\beta$ -Endorphin abgespalten, welches beim Pferd eine relative Molekülmasse von 3.421,83 hat (Li et al. 1981). Außerdem werden  $\alpha$ -,  $\beta$ - und  $\gamma$ -Melanozytenstimulierendes Hormon (MSH),  $\gamma$ -Lipotropin und Corticotropin-Like-Intermediate-Peptide (CLIP) und im Hypophysenvorderlappen ACTH und  $\beta$ -Lipotropin vom Vorläuferpeptid POMC abgespalten (Evans 1985; Engler et al. 1990; Millington et al. 1992). ACTH und  $\beta$ -Endorphine werden also auf ähnlichem Weg gebildet und gespeichert. Durch Stress werden beide Peptidhormone freigesetzt (Guillemin et al. 1977).

Der Hypothalamus erhält afferente Informationen aus der Zirkulation und dem Nervensystem der Peripherie sowie aus der Cerebrospinalflüssigkeit und wandelt diese Information in efferente Signale um, welche verschiedene Funktionen des Körpers (Herz-Kreislauf, Nahrungs- und Wasseraufnahme, Thermoregulation und Sexualverhalten) steuern. Er steht sowohl über Gefäße (Hypophysenpfortadersystem) als auch über Nervengewebe (axoplasmatischer Transport) mit der Hypophyse in Verbindung und kontrolliert so das endokrine System. So wird die Freisetzung von Hormonen aus dem Hypophysenvorderlappen (ACTH u.a.) durch das im Nucleus paraventricularis des Hypothalamus sezernierten CRH stimuliert und durch die negative Glukokortikoid-Rückkopplung gehemmt (García-García et al. 1997), wohingegen die Freisetzung von Hormonen ( $\beta$ -Endorphine u.a.) aus der Pars intermedia der Hypophyse dopaminerg gehemmt und adrenerg sowie teilweise auch von CRH stimuliert wird (Bateman et al. 1989). Aus diesem Grund kann es zu einer unterschiedlichen Regulation von ACTH (und damit Cortison) und  $\beta$ -Endorphinen bei einem Stressgeschehen kommen (García-García et al. 1997; Zelena et al. 1999).

Endogene Opioide erfüllen im Organismus verschiedene Aufgaben. Sie modulieren, wie im Folgenden dargestellt, unter anderem das Immunsystem, das Sexualverhalten und Stress- sowie Schmerzgeschehen:

Über die Hypothalamus-Hypophysen-Gonaden-Achse haben  $\beta$ -Endorphine einen noch nicht abschließend geklärten Einfluss auf die Reproduktion. So wurden  $\beta$ -Endorphine in Hoden und Nebenhoden des Hengstes gefunden. Unklar ist jedoch, ob sie (wie in anderen Säugetierspezies) dort gebildet werden (Chen et al. 1984) oder über den Blutweg dorthin gelangen und ob sie eventuell eine Wirkung auf die Mobilität der Spermien haben (Soverchia et al. 2006). Endogene Opioide beeinflussen zudem die Freisetzung von LH und regulieren dadurch die saisonalen Unterschiede der reproduktiven Aktivität des Hengstes (Aurich et al. 1994). Bei der Stute konnte eine Hemmung der LH- und FSH-Freisetzung durch endogene Opioide nur während der Gelbkörperphase, nicht jedoch während der Follikelphase beobachtet werden (Behrens et al. 1993). Während der Trächtigkeit steigt der Plasma- $\beta$ -Endorphinspiegel bei Schweinen an und ist während der Geburt wahrscheinlich durch PGF $2\alpha$  induziert (Aurich et al. 1993). Zum einen wird vermutet, dass der hohe  $\beta$ -Endorphinspiegel das Verhalten der Mutter während der Schwangerschaft und die Schmerzwahrnehmung bei der Geburt steuert (Wardlaw und Frantz 1983), zum anderen soll der Fetus dazu stimuliert werden, sich an das extrauterine Leben zu adaptieren (Radunovic et al. 1992).

Des Weiteren gibt es zahlreiche Studien, die versuchen, die Interaktion zwischen Immunsystem und HPA-Achse zu erklären, was bisher noch nicht vollständig gelungen ist (Bateman et al. 1989). Dabei modulieren  $\beta$ -Endorphine das Immunsystem. So zeigten Sulowska et al. (2002), dass polymorphkernige neutrophile Granulozyten (PMN) in der Gegenwart von Endorphinen eher in Apoptose übergehen als PMN-Zellen, die ohne Opioide inkubiert waren. Dazu

kommt, dass dieser Effekt unter dem Einfluss des Opioid-Antagonisten Naltrexon reversibel war. Refojo et al. (2002) zeigten, dass Milz-Makrophagen in  $\beta$ -Endorphin-defizienten Mäusen unter LPS-Einfluss stärker proliferieren und signifikant mehr IL-6 und TNF- $2\alpha$  produzierten als die Makrophagen in nicht-defizienten Mäusen. In der Studie von Gilman et al. (1982) steigerte sich hingegen die Proliferation der Milzmakrophagen unter  $\beta$ -Endorphin-Einfluss. Auch bei Pferden haben  $\beta$ -Endorphine eine immunsuppressive Wirkung. So besteht eine negative Korrelation zwischen dem  $\beta$ -Endorphingehalt im Blut und der Lymphozytenproliferation (Canali et al. 1996). Im Gegensatz dazu kamen Mathews et al. (1983) und Hemmick und Bidlack (1990) zu dem Ergebnis, dass die Produktion natürlicher Killerzellen durch  $\beta$ -Endorphine gesteigert wird. Immunantwort und Schmerzlinderung stehen in einem engen Zusammenhang. So enthalten sich in entzündlichen Geweben ansammelnde Immunzellen einen erhöhten  $\beta$ -Endorphingehalt und wirken dadurch auch schmerzlindernd (Schafer et al. 1994; Cabot et al. 1997). Dies trägt zum Verständnis von Schmerzgeschehen unter immunsupprimierten Umständen wie bei Krebs oder AIDS bei.

### 3.2.2. Anwendung der $\beta$ -Endorphine als Stressparameter

Bekannt sind  $\beta$ -Endorphine jedoch vor allem für ihre stress- und schmerzlindernde Funktion beim Mensch (Basbaum und Fields 1978) wie auch beim Pferd (Hamra et al. 1993) und anderen Tierarten, wobei die schmerzlindernde Wirkung von  $\beta$ -Endorphinen beim Pferd größer ist als beim Mensch (Li et al. 1981).

Dabei muss man chronische von akuten Stress- und Schmerzzuständen unterscheiden (McCarthy et al. 1993). Während die Plasma- $\beta$ -Endorphinkonzentration bei einem Lufttransport bei Pferden nur mäßig ansteigt (McCarthy et al. 1993), führt das Anlegen einer Nasenbremse zu einem signifikanten, fünffachen Anstieg der Plasma- $\beta$ -Endorphinkonzentration und einem Absinken der Herzfrequenz (McCarthy et al. 1993; Canali et al. 1996; Hydbring et al. 1996). Dieser Effekt kann durch den Opioid-Antagonisten Naloxon aufgehoben werden. Auch bei Schafen steigt die  $\beta$ -Endorphinkonzentration bei akutem Stress durch Erschrecken (Engler et al. 1989). Neben mentalem Stress führt auch körperliche Anstrengung zu einer Steigerung der Plasma- $\beta$ -Endorphinkonzentration (Mehl et al. 2000). So war die  $\beta$ -Endorphin-, ACTH- und Cortisolkonzentration nach Absolvierung eines Springparcours gestiegen (Ferlazzo et al. 2009; Cravana et al. 2010), eine Veränderung der Sprunghöhe um bis zu 20 cm hatte jedoch keinen Einfluss auf die Stresshormonkonzentration (Ferlazzo et al. 2009). Cravana et al. (2010) stellten außerdem eine Korrelation von  $\beta$ -Endorphin-, ACTH- und Cortisolkonzentration mit den Schilddrüsenhormonen fT3, T3 und T4 fest und folgerten daraus, dass eine Interaktion zwischen der HPA-Achse und der Hypothalamus-Hypophysen-Schilddrüsen-Achse während körperlicher Anstrengung stattfinden muss. Durch eine verbesserte Fitness, ist körperliche Anstrengung weniger stressvoll, was sich auch in der  $\beta$ -Endorphinkonzentration widerspiegelt. So korrelierte der Anstieg der  $\beta$ -Endorphinkonzentration signifikant negativ mit der Laufbandgeschwindigkeit, bei welcher die maximale Sauerstoffaufnahme erreicht wurde und signifikant positiv mit der Ruheherzfrequenz, Laktatanstieg und Blut-pH-Wert der Pferde (Art et al. 1994) und auch die Basalkonzentration der  $\beta$ -Endorphinkonzentration im Ruhezustand war mit steigender körperlicher Fitness niedriger. So zeigten 18 Monate alte Vollblüter im Galopprenntraining eine höhere Basalkonzentration (107 pmol/ml) und einen größeren Anstieg von Plasma- $\beta$ -Endorphinen (230,7 pmol/ml) während einer

Trainingseinheit (McCarthy et al. 1991) als erfahrenere Rennpferde (Evans 1985), was auch mit dem Alter begründet sein mag. Im Widerspruch dazu steht die Studie von Golland et al. (1999), in der der Anstieg der  $\beta$ -Endorphinkonzentration nach einem halben Jahr Training größer war als nach 8 Wochen Training. Dabei machte es keinen Unterschied, weder in der  $\beta$ -Endorphin- noch in der Cortisolkonzentration, ob die Pferde übertrainiert waren (Gewichtsverlust, verkürzte Laufband-Laufzeit bis zur Müdigkeit) oder nicht.

Auch der Zusammenhang zwischen Stereotypen beim Pferd und dem Opioidsystem wurde untersucht. Lebelt et al. (1998) stellten fest, dass Kopper eine dreimal höhere Basalkonzentration an  $\beta$ -Endorphinen haben als die Kontrollpferde (49.5 vs 16.2 pmol/l,  $p = 0,006$ ) und die  $\beta$ -Endorphinkonzentration beim Koppvorgang zudem noch ansteigt. Im Gegensatz dazu ist das Plasmacortisollevel bei Koppem (nicht-signifikant) niedriger als bei Kontrollpferden und bleibt auch beim Koppen niedrig. Möglicherweise übt das endogene Opioidsystem einen inhibitorischen Effekt auf die HPA-Achse aus. Zudem ist die thermale Schmerzgrenze bei Koppem niedriger, was nicht verwundert, wenn man davon ausgeht, dass Koppen Stress abbaut und Stress die Schmerzgrenze naturgemäß erhöht. Dazu passend ist auch die Herzfrequenz bei Koppem vermindert. Im Gegensatz dazu stellten McBride (1996), Pell und McGreevy (1999) und Hemmann et al. (2011) fest, dass sich die  $\beta$ -Endorphinkonzentration zwischen Koppem und Nicht-Koppem nicht unterscheidet und schlussfolgerten daraus, dass die Opioidrezeptoren bei den Koppem hereditär sensibler sind. Verabreicht man Koppem Opioidantagonisten, so stellen sie die Stereotypie für einige Zeit ein (20 Minuten bei Naloxon und 4 h bei Diprenorphin und mehrere Tage bei einer Dauertropfinfusion mit Nalmefen) (Dodman et al. 1987).  $\beta$ -Endorphine ermöglichen und verstärken demnach die Ausübung von Stereotypen.

Auch Verhaltensänderungen wie Lethargie bei Pferden mit Cushingsyndrom könnten durch den hohen Gehalt an  $\beta$ -Endorphinen begründet sein (Love 1993). So ist bei Cushingspferden der  $\beta$ -Endorphingehalt im Blut 60-fach höher und in der Cerebrospinalflüssigkeit 120-fach höher als bei gesunden Pferden (Millington et al. 1988).

### **3.2.3. Anwendung der $\beta$ -Endorphine im klinischen Bereich**

Der analgetische und stressreduzierende Effekt der  $\beta$ -Endorphine erklärt zum Teil die Wirkungsweise der Akupunktur. Pomeranz und Chiu (1976), Mayer et al. (1977), Zhenyu et al. (1978), Han (2004) u.v.m. stellten fest, dass der analgetische Effekt von Akupunktur mit dem Opioid-Antagonist Naloxon blockiert werden kann und folgerten daraus, dass  $\beta$ -Endorphine in der Akupunktur eine wesentliche Rolle spielen, wobei der Grad der akupunkturinduzierten Analgesie nicht unbedingt mit der Konzentration der  $\beta$ -Endorphine korreliert (Bossut et al. 1983).

Studien mit Schafen haben ergeben, dass die Plasma- $\beta$ -Endorphinkonzentration signifikant steigt, wenn man am nicht-betäubten Tier schmerzhafte Vorgänge wie das Kupieren von Schwänzen oder Kastrationen durchführt (Shutt et al. 1988).

Auch bei Pferden wurden  $\beta$ -Endorphinmessungen angewendet, um Stress und Schmerz in der Chirurgie zu beurteilen. So stieg die  $\beta$ -Endorphinkonzentration bei arthroskopischen Eingriffen signifikant an (Robertson et al. 1990; Raekallio et al. 1997) und auch durch Kolikoperationen stieg die  $\beta$ -Endorphinkonzentration signifikant (Popovic et al. 2004) und erwies sich als nützlicher Parameter in der Evaluierung von Pferden mit Kolik (Carr et al. 1982; McCarthy et al. 1993; Niinisto

et al. 2010).

### III. TIERE, MATERIAL UND METHODEN

#### 1. Anamnese und Vorbehandlung

An dieser prospektiven Studie nahmen 43 Pferde unterschiedlicher Rasse, Größe, Geschlechts und Alters teil, die mit Kolikanzeichen zwischen März und August 2012 in die Klinik für Pferde, Allgemeine Chirurgie und Radiologie der Freien Universität Berlin oder an die Pferdeklinik Seeburg, Engelsfelde 1a, 14624 Dallgow-Döberitz eingeliefert wurden (s. Tabelle im Anhang unter 2. Patientengut, S.136-137). Kein Pferd wurde mehr als einmal in die Studie miteinbezogen.

Manche Pferde waren durch den Haustierarzt bereits mit Medikamenten vorbehandelt. Dies war bei allen Pferden ausnahmslos länger als 2h her.

**Tab. 1** Bereits vom Haustierarzt verabreichte Medikamente vor Einweisung in die Klinik.

Medikation	Parasymp.	Parasymp. NSAID**	Parasymp. NSAID* Opioid	Parasymp. NSAID** $\alpha$ 2Agonist	Opioid $\alpha$ 2Agonist	NSAID* Opioid $\alpha$ 2Agonist	NSAID *
Pferd Lfd.Nr.	15, 20	1, 6, 8, 11, 14, 23, 26, 29, 30, 32, 33, 34, 36	3, 18	13, 16, 22	19	25, 40	4, 10, 12, 27, 37

\*Flunixin-Meglumin; \*\*Metamizol,

NSAID = non-steroidal antiinflammatory drug,

Parasymp. = Parasympathikolytikum (Butylscopolamin),

$\alpha$ 2Agonist =  $\alpha$ 2-adrenerger Agonist (Xylazin).

Das langwirksame NSAID (engl. non-steroidal antiinflammatory drug; nichtsteroidales Antiphlogistikum) Flunixin-Meglumin erhielten 9 Pferde durch ihren Haustierarzt (Lfd. Nr. 3, 4, 10, 12, 18, 25, 27, 37, 40) und ein Pferd stand bereits unter der Medikation, die chirurgisch zu versorgende Koliker an der Klinik für Pferde der Freien Universität Berlin und an der Pferdeklinik Seeburg routinemäßig erhalten (s. Punkt 7 Nachfolgeuntersuchungen, S. 41-42). Ansonsten handelte es sich bei den NSAIDs um Metamizol, bei dem Parasympathikolytikum um Butylscopolamin, bei den Opioiden um Butorphanol und bei den  $\alpha$ 2-adrenergen Agonisten um Xylazin.



## **2. Allgemeine Untersuchung**

Bei Ankunft an der Pferdeklinik (= Tag 1) wurden die Pferde in den Untersuchungsstand gebracht und zunächst anhand folgender Parameter klinisch untersucht: Herzfrequenz, Atemfrequenz, Schleimhautfarbe (weiß, blass, blassrosa, gerötet, rotblau), kapilläre Füllungszeit (< 2 sec, 2-3 sec, >3 sec), Hautturgor (erhalten oder vermindert), Darmperistaltik (amotil, hypomotil, normomotil, hypermotil) und innere Körpertemperatur. Außerdem wurde der Kolikgrad aufgrund des Verhaltens des Pferdes in nicht schmerzhaft (keine Kolikanzeichen), geringgradig (scharren, flehmen), mittelgradig (Pferd versucht sich hinzulegen) oder hochgradig (Pferd geht nieder/wirft sich rücksichtslos hin) eingestuft. Einige Pferde zeigten sich beim Eintreffen in die Klinik derart schmerzhaft, dass sie sofort Xylazin (Lfd. Nr. 1, 15, 18) oder Butorphanol (Lfd. Nr. 4) oder Xylazin und Metamizol (Lfd. Nr. 13) oder Xylazin und Flunixin-Meglumin (Lfd. Nr. 22) oder Xylazin und Butylscopolamin (Lfd. Nr. 25) erhielten, noch bevor weitere Untersuchungen stattfanden, aber erst nach Blutabnahme. Die klinische Allgemeinuntersuchung erfolgte immer durch die zwei gleichen Tierärzte.

## **3. Spezielle Kolikuntersuchung**

Im Rahmen der speziellen Kolikuntersuchung erfolgten weitergehende Untersuchungen und Maßnahmen. Die Ergebnisse der rektalen Untersuchung, bei der innere Organe des Abdomens soweit wie möglich abgetastet werden, wurde in Anlehnung an Grulke et al. (2001) kategorisiert in 0 = kein besonderer rektaler Befund, 1 = milde lokale Distension, 2 = Darm zu einer Seite hin vermehrt distensiert, 3 = rektale Palpation nicht möglich (nur bis Handgelenk). Außerdem erfolgte eine sonographische Untersuchung des Abdomens, in der die quantitative Füllung des Magens, Motilität von Dick- und Dünndarm und die Wanddicke, außerdem die Struktur von Leber und Milz bestimmt wurden (Scharner et al. 2002). Weiterhin erfolgte eine Magensondierung, mittels derer Menge, Konsistenz, Geruch und pH-Wert des Magens bestimmt werden konnten. Teilweise wurde auch Bauchpunktat gewonnen und auf Farbe, Beimengungen, Geruch, Totalprotein und spezifisches Gewicht untersucht.

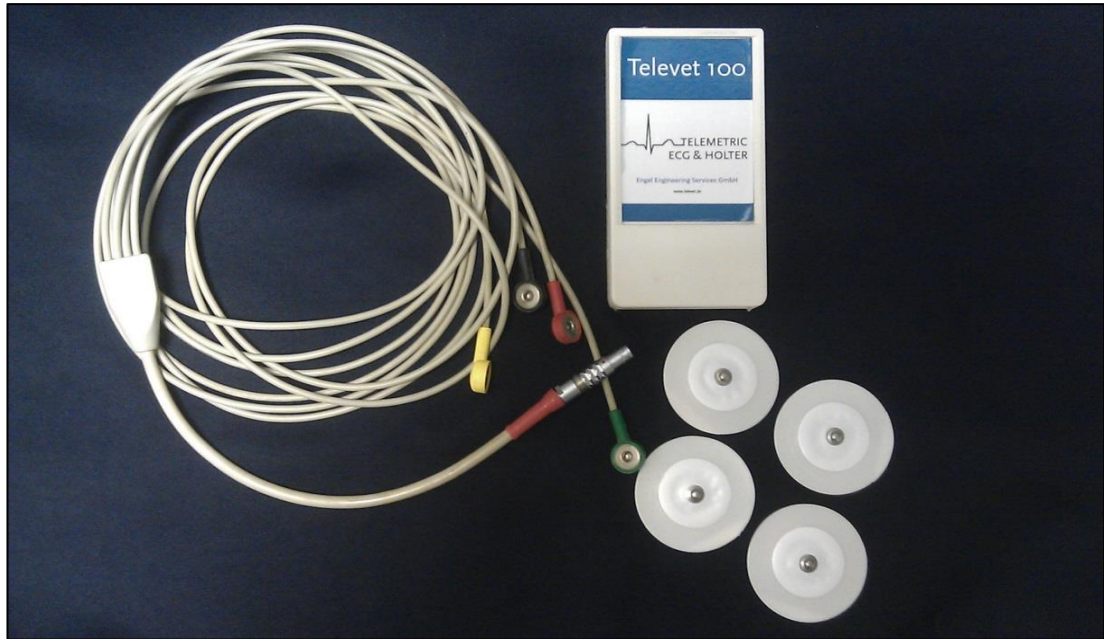
## **4. Herzfrequenzvariabilitätsmessung**

Nachdem das Pferd in den Untersuchungsstand verbracht wurde, wurde ein Kurzzeit-EKG (5 Minuten) aufgenommen, noch vor anderweitigen Manipulationen für die spezielle Kolikuntersuchung. Es wurden 4 gelhaltige Skintact®-Klebe-Elektroden der Firma Leonhard Lang GmbH, Innsbruck, Österreich, für eine modifizierte bipolare Herzbasis-Herzspitzen-Ableitung am Pferd angebracht und die Elektroden HL (grün) und VL (gelb) in der Herzspitzengegend auf Höhe des linken Ellbogenhöckers platziert. Die Elektrode VR (rot) und die Nullpunktelektrode (schwarz) wurden links unterhalb des kaudalen Endes des Widerrists platziert. Die Elektroden wurden an das Televet-100 EKG-Gerät der Firma Engel Engineering Service GmbH, Heusenstamm, Deutschland, angeschlossen. Auf die sonst übliche Fixierung des Aufnahmegeräts durch einen Elastikbauchgurt wurde aus Praktikabilitätsgründen bei der Untersuchung der teilweise hochgradig schmerzhaften Kolikpatienten verzichtet. Stattdessen wurde das Gerät in der Hand gehalten, so dass weder der Kolikpatient in seiner Bewegungsfreiheit durch das

Gerät eingeschränkt war, noch das Gerät durch die teilweise willkürlichen Bewegungen des Kolikpatientens gefährdet wurde. Um die HRV-Messung durch eine veränderte Vorgehensweise nicht zu beeinflussen, wurde der Gurt auch an den Folgeuntersuchungstagen nicht angelegt, sondern das Gerät in der Hand gehalten.

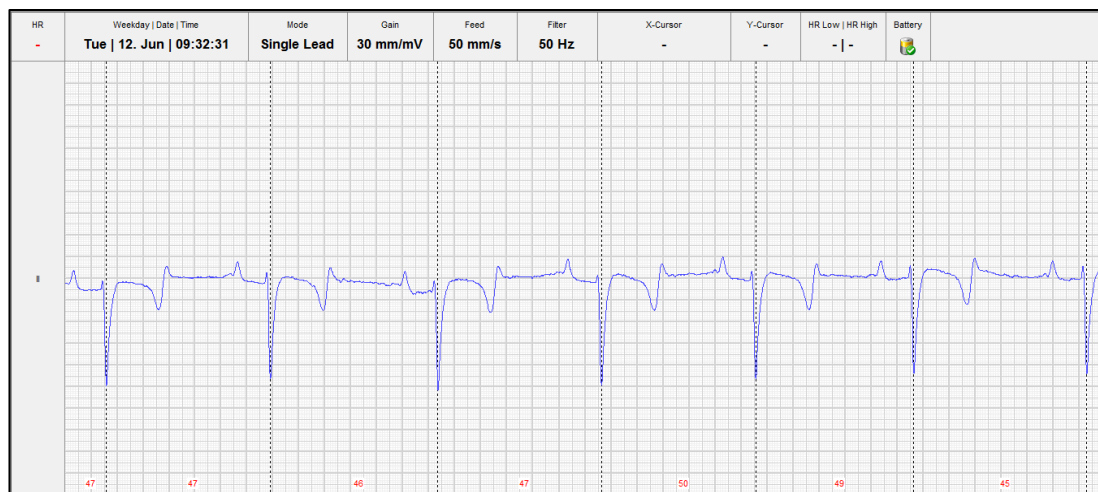


**Abb. 1** Pferd an Tag 1 im Untersuchungsstand zu EKG-Aufnahme.



**Abb. 2** EKG-Aufnahme-Gerät mit Ableitungskabel der Firma Engel Engineering Service GmbH, Heusenstamm, Deutschland und Skintact®-Klebe-Elektroden der Firma Leonhard Lang GmbH, Innsbruck, Österreich.

Die störungsfreie Aufnahme des EKGs wurde auf einem Laptop überprüft, auf den das Televet-100 die Daten via Bluetooth senden kann. Die EKG-Daten wurden auf eine in das Aufnahmegerät integrierte SD-Karte gespeichert.

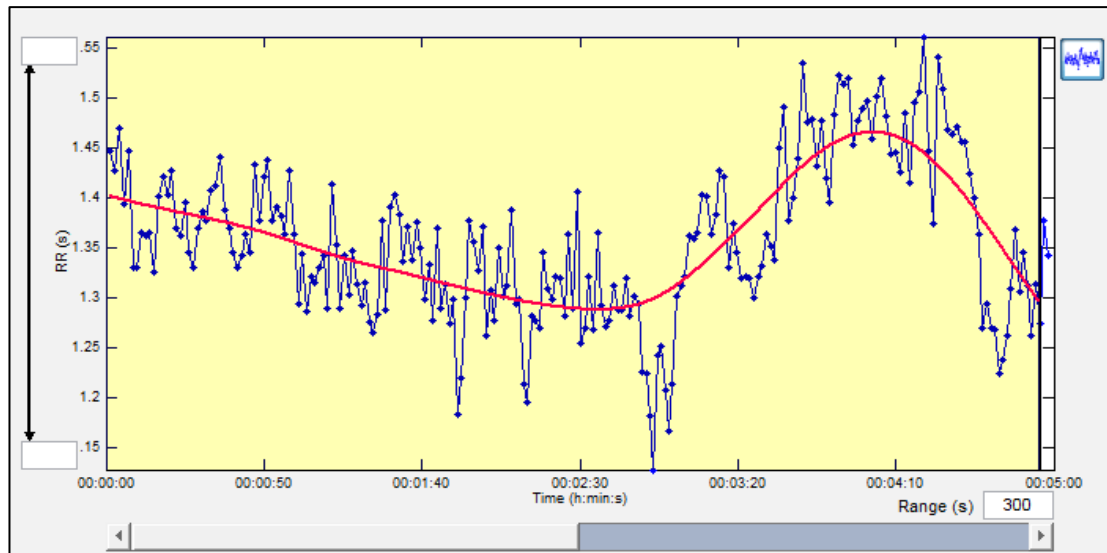


**Abb. 3** EKG-Aufnahme mit R-Zacken-Markierung, Televet 100.

Um die HRV auswerten zu können, müssen die Schlag-zu-Schlag-Intervalle analysiert werden. Dazu wurden die R-Zacken durch das Televet-Programm markiert und die errechneten Abstände zwischen den R-Zacken in Millisekunden berechnet

und in eine TXT-Datei überführt. Um Störungen durch technische Artefakte wie z.B. Muskelzittern oder unruhige EKG-Kabel möglichst gering zu halten, wurde ein Bandpass Filter von 50 Hz eingestellt. Vom Programm trotzdem falsch erkannte R-Zacken wurden manuell korrigiert. Physiologische Artefakte wie supraventrikuläre Extrasystolen (SVES) (Pferd 37 Tag 1 und 2) und AV-Blöcke (Pferd 5 Tag 1 und 3, Pferd 6 Tag 1, Pferd 10 Tag 1, Pferd 21 Tag 1, Pferd 23 Tag 1, Pferd 26 Tag 1, Pferd 28 Tag 2, Pferd 30 Tag 2, Pferd 31 Tag 1 und 2, Pferd 37 Tag 2) wurden gemäß Bowen (2010) manuell gelöscht. Dabei wurde sowohl das AV-Block-Intervall gelöscht als auch das darauffolgende RR-Intervall, weil dieses zur Kompensation des AV-Blocks in der Regel etwas verkürzt ist. Bei Pferden, die so viele AV-Blöcke oder SVES zeigten, dass der auswertbare EKG-Abschnitt durch Löschung dieser Intervalle keine 5 Minuten mehr lang war, wurde statt der manuellen Löschung durch das HRV-Programm (s.u.) eine Artefaktkorrektur mittels kubischer Spline-Interpolation durchgeführt (Berntson und Stowell 1998; Tarvainen und Niskanen 2012). Dies war bei zwei Pferden an je einem Untersuchungstag der Fall (Pferd 5 Tag 3, Pferd 20 Tag 1). Dabei kann der Anwender zwischen verschiedenen Stufen der Artefaktkorrektur auswählen. Für die niedrige Herzfrequenz des Pferdes ist die niedrigste Stufe („very low“) ausreichend. Sie korrigiert NN-Intervalle, die um mehr als 0,45 sec vom benachbarten NN-Intervall abweichen. Mit jeder Artefaktkorrektur verlieren die HRV-Analyse-Werte an Genauigkeit und eine automatische Identifikation und Korrektur fehlerhafter R-Zacken ist beim Pferd aufgrund seines hohen vagalen Tonus, welcher zu physiologischen Arrhythmien wie AV-Blöcken oder ektopischen Herzschlägen führt, schwierig durchzuführen (Borell et al. 2007).

Die TXT-Datei wurde sodann in das HRV-Programm (Kubios HRV Version 2.0, Biosignal Analysis & Medical Imaging Group, Department für Physik, Universität Kuopio, Finnland) importiert und so die HRV-Parameter aus dem Zeitbereich und Frequenzbereich ermittelt. Zur Berechnung von Frequenzbereichsparametern mittels Fast Fourier Transformation mussten die naturgemäß nicht-äquidistanten (d.h. nicht exakt gleichen) RR-Intervalle durch kubische Spline-Interpolation der RR-Intervall-Zeitachse bei 4 Hz in äquidistante Zeitabstände verwandelt werden (Cottin et al. 2006). Das bedeutet, dass für jede viertel Sekunde des 5 Minuten-EKGS ein Herzfrequenzwert berechnet wurde.



**Abb. 4** Der Daten-Browser der Kubios HRV-Software zeigt die gemessene RR-Intervall-Serie mit roter Trend-Linie.

Um das Problem der Nichtstationarität zu beheben, welches darin besteht, dass die RR-Intervall-Serie manchmal störende niederfrequente Trendlinienkomponenten enthält, wurde ein Trendlinienbereinungsverfahren eingesetzt, welches diese Trendlinienkomponenten entfernt. Dies geschieht durch einen zeitlich variierenden Hochpassfilter, dessen Cut-off-Wert mittels  $\lambda$  manuell bestimmt werden kann. Je größer  $\lambda$  ist, desto niedriger ist der Cut-off-Wert, desto weniger wird vom LF-Bereich abgeschnitten und desto glatter wird die Trend-Linie. Die meisten HRV-Parameter werden aus diesen bereinigten RR-Serien berechnet, mit Ausnahme von MeanNN, MeanHR und der nichtlinearen Parameter.  $\lambda$  wurde auf 5000 gesetzt, wodurch sich ein Cut-off-Wert von 0,016 Hz ergibt, bei welchem der LF-Bereich abgeschnitten wird. Ein niedrigerer Cut-off-Wert, welcher unterhalb des unteren Grenzwertes der LF-Frequency-Band liegt, konnte mit diesem auf die Frequenzbereiche der Humanmedizin abgestimmten Programm nicht erreicht werden. Da aber der ULF- und VLF Bereich für Kurzzeit-EKGs nicht von Bedeutung ist (Camm et al. 1996) und bisher auch keine einheitlichen Werte für das Frequenzspektrum beim Pferd vorliegen, ist dieser Umstand vertretbar. So definieren Kuwahara et al. (1996) die Frequenzbereiche LF 0,01-0,07, HF 0,07-0,6, Cottin et al. (2005) LF 0,04-0,2, HF 0,2-2 und Rietmann et al. (2004) LF 0,01-0,15, HF 0,15-0,5, wohingegen Gehrke et al. (2011) aus Gründen der besseren Vergleichbarkeit die Frequenzbereiche aus der Humanmedizin (Camm et al. 1996) übernommen haben: ULF:  $<0,0033$ , VLF 0,0033-0,04, LF: 0,04-0,15, HF 0,15-0,4).

Entsprechend den Ergebnissen von Kuwahara et al. (1996) wurden die Frequenzbereiche in dieser Studie in folgenden Grenzen festgelegt (Physick-Sheard et al. 2000; Gehlen et al. 2010; Oel et al. 2010):

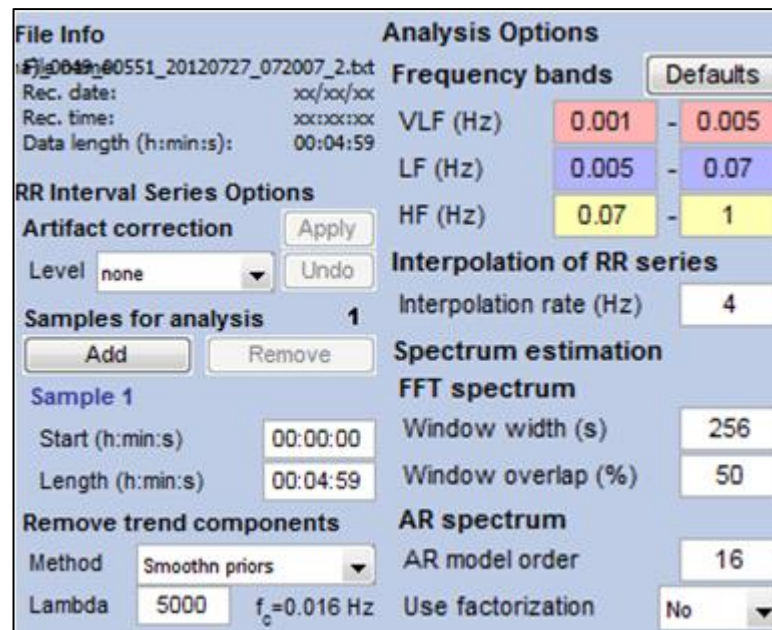
LF 0.005-0.07 Hz

HF 0.07-1,0 Hz,

wobei die obere Grenze des HF-Bereichs von 0,6 Hz auf 1 Hz erhöht wurde, da der HF-Bereich die Atemfrequenz umfassen muss (Mika Tarvainen, persönliche Rücksprache) und diese war bei einigen Pferden 60/Min.

Die Zeitfensterbreite wurde auf 150 sec. festgesetzt. Mit einer Zeitfensterüberschneidung von 50% ergeben sich drei Zeitfenster aus denen der Durchschnitt berechnet wird, wodurch die Varianz des Welch's Periodogramm, mit welchem das FFT Spektrum berechnet werden kann, reduziert wird (Tarvainen und Niskanen 2012).

Die Einstellungen erfolgten laut den Empfehlungen des Anwender-Handbuchs der HRV-Software Kubios (Tarvainen und Niskanen 2012) und nach persönlicher Rücksprache mit dessen Herausgeber und Softwareentwickler Mika P. Tarvainen.



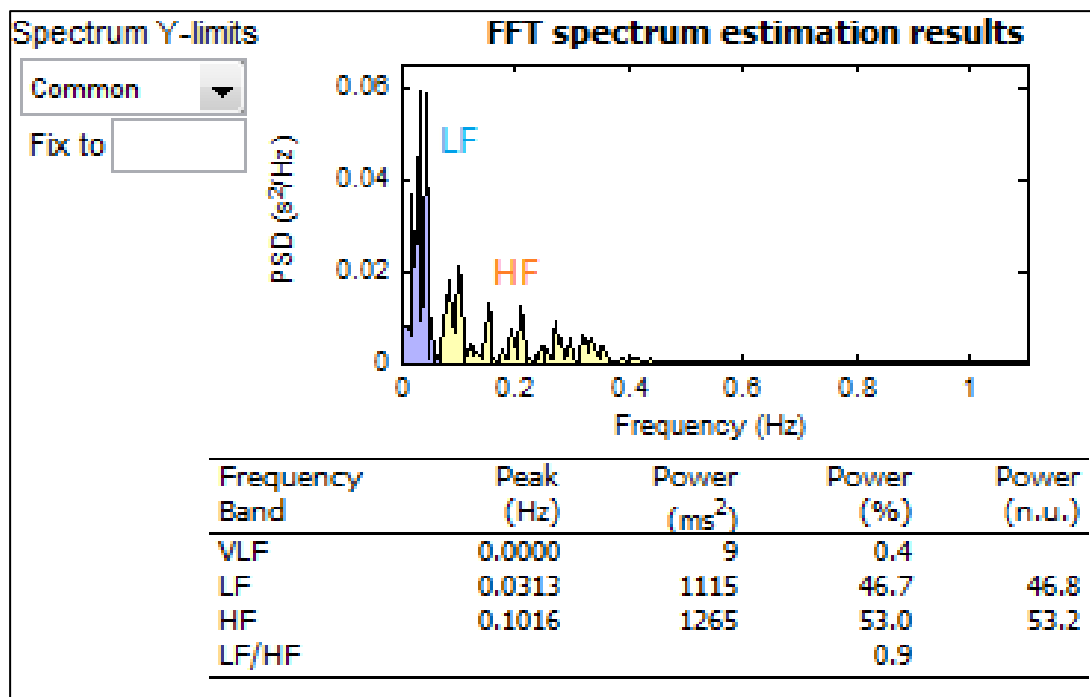
**Abb. 5** Die Analyse-Optionen der Kubios HRV-Software.

Bei den in dieser Studie analysierten Zeitbereichparametern handelt es sich um:

- NN: Das mittlere NN-Intervall in ms
- SDNN: Die Standardabweichung des mittleren NN-Intervalls
- NN50, pNN50: Die absolute Anzahl und der Prozentsatz der Paare benachbarter NN-Intervalle, die mind. um 50 ms vom vorausgehenden Intervall abweichen.

Bei den Parametern aus dem Frequenzbereich handelt es sich um:

- LF: Die Low-Frequency-Leistung in normalisierten Einheiten (normalized units n.u.)
- HF: Die High-Frequency-Leistung in normalisierten Einheiten (normalized units n.u.)
- LF/HF: Das Verhältnis von LF und HF als sympathovagale Balance



**Abb. 6** Ergebnis-Fenster der Kubios HRV-Software.

## 5. Blutuntersuchung

Die Blutabnahme erfolgte im Zuge der notwendigen Blutuntersuchung zur Evaluation des Dehydrationszustands des Patienten durch Punktion der Jugularvene mit einer 20 Gauge Sterican®-Nadel der Firma B. Braun Melsungen AG, Deutschland, unmittelbar im Anschluss an die Anamneseerhebung, allgemeine klinische Untersuchung und EKG-Aufnahme, noch bevor die spezielle Kolikuntersuchung oder eine Medikation in der Klinik erfolgte. Es wurden Hämatokrit, Totalprotein und Laktat gemessen, außerdem Blutchemie (pH-Wert, Base Excess, Elektrolyte) und Differentialblutbild bestimmt. Das Blut wurde unverzüglich nach der für die Kolikdiagnostik erforderlichen Untersuchungen zentrifugiert und das dabei gewonnene Plasma und Serum wurden für die spätere Analyse des Cortisol- und  $\beta$ -Endorphingehalts bei  $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$  eingefroren.

### 5.1. Hämatokrit und Totalprotein

Hämatokrit wurde routinemäßig durch Zentrifugieren (Haemofuge Nr. 234497, Heraeus Instruments GmbH, Hanau, Deutschland) von EDTA-Blut (EDTA K, 4 ml, Sarstedt AG & Co., Nümbrecht, Deutschland) in dünnen Glaskapillaren (Hämatokritkapillaren, 75 mm / 75  $\mu\text{l}$ , Hirschmann Laborgeräte GmbH & Co. KG, Eberstadt, Deutschland) und Ablesen an der Messtabelle bestimmt. Das Plasma in der Glaskapillare wurde mittels Refraktometer (HRM 18, 726000, Eickemeyer KG, Tuttlingen, Deutschland) auf die Konzentration von Gesamteiweiß untersucht.



## 5.2. Laktat

Das Blut für die Laktatbestimmung wurde in Calcium-Lithium-Heparin-Röhrchen (Arterial blood collection syringe, BD A-Line TM, 3 ml Becton, Dickinson & Company, Plymouth, UK) gesammelt und mit Hilfe dem Gerät Cobas b 123 POC System der Firma Roche Diagnostics Deutschland GmbH, Mannheim, Deutschland ausgewertet.

## 5.3. Cortisol

Das Blut für die Cortisoluntersuchung wurde in Serumröhrchen der Firma Sarstedt AG & Co.KG, Nürnberg, Deutschland gesammelt, eine halbe Stunde stehen gelassen und dann bei 3800 rpm 10 Minuten lang zentrifugiert. Dann wurde das Serum in zwei Aliquots zu je 1,5 ml in Kryoröhrchen (neoLab Migge Laborbedarf Vertriebs GmbH, Heidelberg) überführt und unmittelbar danach bei -80°C eingefroren. Nach Abschluss der Studie wurden die Proben von der Firma Laboklin GmbH & Co.KG, Bad Kissingen, Deutschland mittels Hochleistungsflüssigkeitschromatographie (HPLC) auf den Cortisolgehalt hin untersucht. Die analytische Sensitivität lag bei 2 ng/ml, die Intraassayvarianz bei 9,92% und die Interassayvarianz bei 2,39%.

## 5.4. $\beta$ -Endorphine

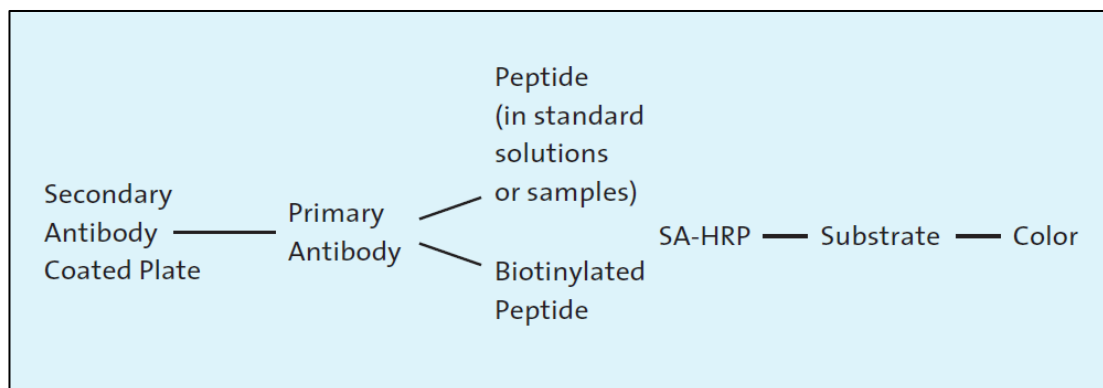
Das Blut für die  $\beta$ -Endorphinbestimmung wurde in aprotininhaltige (250 KIU) Vacutainer 5 ml-Röhrchen der Firma Becton, Dickinson & Company, Plymouth, UK gesammelt, sofort auf Eis gelegt und innerhalb einer halben Stunde in einer Kältezentrifuge der Firma Hermle Labortechnik GmbH, Wehingen, Deutschland bei 3000 rpm 15 Minuten lang zentrifugiert. Das Plasma wurde dann in zwei Aliquots zu je 1,5 ml in Kryoröhrchen (neoLab Migge Laborbedarf Vertriebs GmbH, Heidelberg) überführt und unmittelbar danach bei -80°C eingefroren. Bei 7 Pferden konnte aus organisatorischen Gründen nur EDTA-Plasma eingefroren werden. Diesem Plasma wurde nach dem Auftauen vor dem langwierigen Analyseverfahren entsprechend der Proteaseinhibitor Aprotinin zugesetzt (Phoenix Europe GmbH RK-APRO).

Für die Analyse von  $\beta$ -Endorphin wurde der ELISA EK-022-06 Endorphin, beta (Mouse, Bovine, Ovine, Camel) – Kit der Firma Phoenix Europe GmbH, Karlsruhe, Deutschland im Doppelansatz mit vorangehendem Extraktionsverfahren verwendet und erfolgte in Zusammenarbeit mit der Arbeitsgruppe von Frau Prof. Dr. Frauke Zipp in der Klinik und Poliklinik für Neurologie der Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität Mainz, Deutschland. Das Extraktionsverfahren dient der Entfernung von Proteinen und anderer großer Moleküle wie  $\beta$ -Lipotropin, welche mit den Antikörpern kreuzreagieren und so die Testergebnisse gegebenenfalls beeinflussen könnten. Dazu durchlief 1 ml acifiziertes Aprotininplasma prääquilibrierte Strata®-C18-Sep-Säulen (Phenomenex Inc., NSW, Australia).



**Abb. 7** Extraktionsverfahren mit Strata®-C18-Sep-Säulen (Phenomenex Inc.).

Die Säulen wurden sodann mit 1% Trifluoressigsäure in H<sub>2</sub>O (Puffer A, RK-BA-1, Phoenix Europe GmbH) gewaschen, dann wurden die Peptide mit 60% Acetonitril in 1% Trifluoressigsäure (Puffer B, RK-BB-1, Phoenix Europe GmbH) eluiert und in ein 2 ml-Eppendorfgefäß überführt. Im Anschluss daran wurden die Proben in einer Savant™-SpeedVac-Maschine (Thermo Fisher Scientific Inc., Waltham, USA) 8 Stunden lang konzentriert. Um den ELISA durchführen zu können, wurden die getrockneten Extrakte mit 100 µl Pufferlösung (in destilliertem Wasser gelöstes Assay Puffer Konzentrat, EK-BUF, Phoenix Europe GmbH) rehydriert. Der ELISA ist beschichtet mit einem Antikörper, der an das Fc-Fragment des Peptid-Antikörpers (Rabbit Anti-Peptid IgG, EK-RAB-022-06) binden kann. Das Fab-Fragment des Peptid-Antikörpers kann kompetitiv an das gesuchte β-Endorphin-Peptid in der Probe oder im Peptid-Standard (EK-S-022-06) oder in der Positivkontrolle (EK-PC-022-06) binden und an ein Biotin-Peptid (EK-B-022-06), das an die Streptavidin-Meerrettich-Peroxidase (EK-HRP) bindet, welche wiederum die Farbreaktion eines Substrates katalysiert.



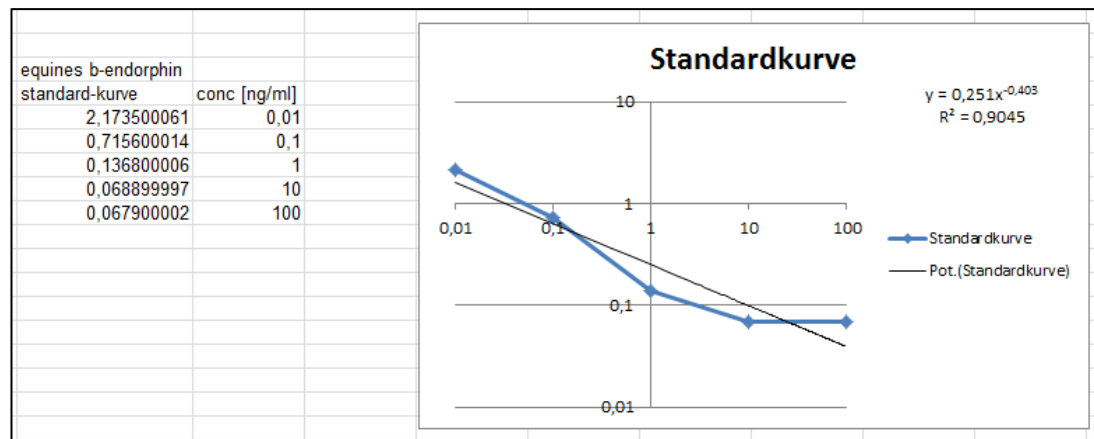
**Abb. 8** Übersicht der Reaktionsschritte aus der Gebrauchsanweisung des ELISA EK-022-06 Endorphin, beta (Mouse, Bovine, Ovine, Camel) – Kits, Phoenix Europe GmbH.

Die Intensität der Farbreaktion ist dann also umgekehrt proportional zu der Menge an  $\beta$ -Endorphinen in der zu untersuchenden Probe oder dem Standard bzw. der Positivkontrolle. Durch Extrapolation zu der Standardkurve von bekannter  $\beta$ -Endorphinkonzentration kann dann die  $\beta$ -Endorphinkonzentration in der Blutprobe bestimmt werden.



**Abb. 9** Mit HCL gestoppte Farbreaktion in 96-Lochplatten, ELISA EK-022-06 Endorphin, beta (Mouse, Bovine, Ovine, Camel), Phoenix Europe GmbH.

In einem Vorverfahren wurde im Doppelansatz die Standardkurve des bovinen  $\beta$ -Endorphins aus dem ELISA-Kit mit der Standardkurve des equinen  $\beta$ -Endorphins (022-09, Phoenix Europe GmbH) verglichen. Ebenso wurden Plasmaproben aus dem Patientenmaterial der Pferdeklunik der FU Berlin mit Plasmaproben von Kühen aus dem Patientenmaterial der Rinderklunik der FU Berlin verglichen. Die Ergebnisse waren äquivalent.



**Abb. 10** Standardkurve zur Berechnung der  $\beta$ -Endorphinkonzentration aus den Absorptionwerten, ( $y$ =Absorptionwert,  $x$ =Endorphinkonzentration).

Die Aminosäuresequenzen von bovinem und equinem  $\beta$ -Endorphin unterscheiden sich nur an Stelle 6 durch die bis auf eine Methylgruppe gleichen Aminosäuren Serin (Pferd) und Threonin (Rind, Schaf, Kamel) (Li et al. 1981):

Bovine Aminosäuresequenz von  $\beta$ -Endorphin:

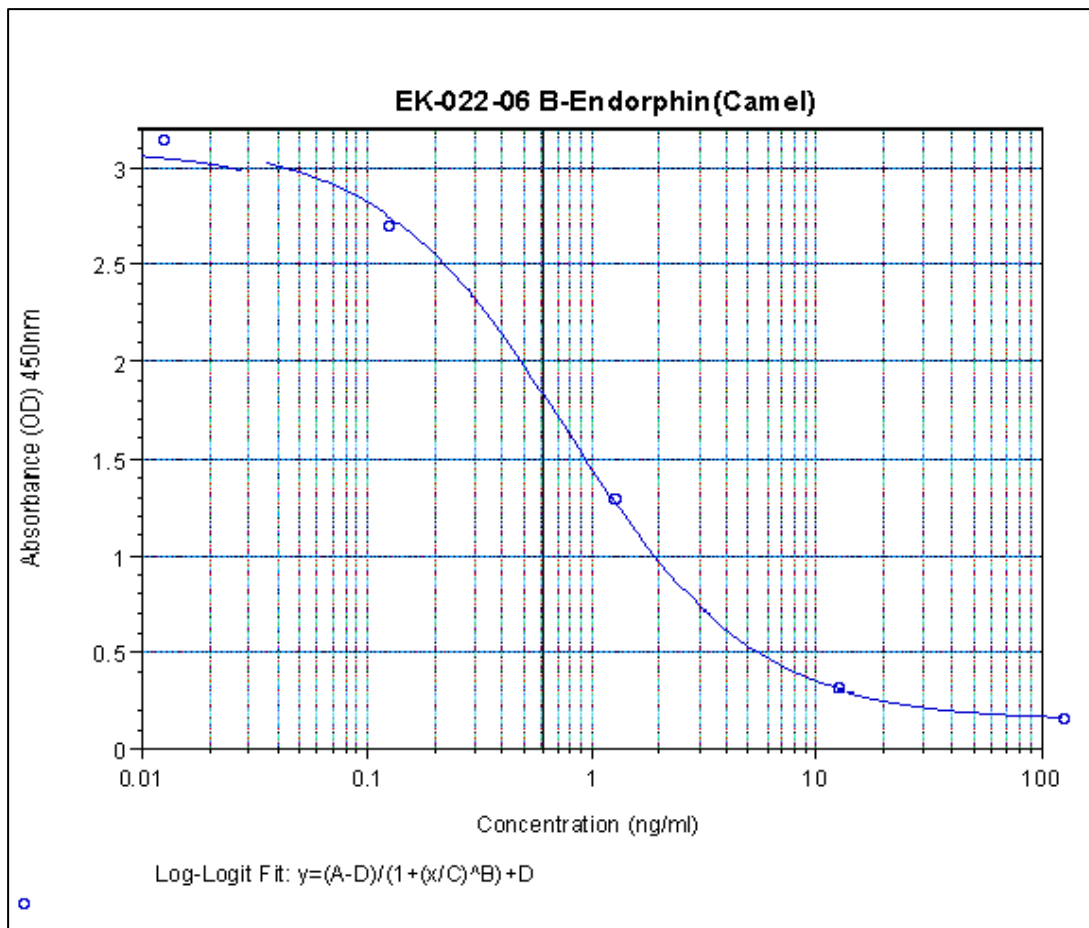
*Tyr - Gly - Gly - Phe - Met - Thr - Ser - Glu - Lys - Ser - Gln - Thr - Pro - Leu - Val - Thr - Leu - Phe - Lys - Asn - Ala - Ile - Ile - Lys - Asn - Ala - His - Lys - Lys - Gly - Gln*

Equine Aminosäuresequenz von  $\beta$ -Endorphin:

*Tyr - Gly - Gly - Phe - Met - Ser - Ser - Glu - Lys - Ser - Gln - Thr - Pro - Leu - Val - Thr - Leu - Phe - Lys - Asn - Ala - Ile - Ile - Lys - Asn - Ala - His - Lys - Lys - Gly - Gln*

Zudem beträgt die experimentell gesicherte Kreuzreaktivität des für Maus, Rind, Schaf und Kamel entwickelten ELISA-Kits mit dem Pferd laut Herstellerangaben 100%. Aus diesen Gründen kann davon ausgegangen werden, dass der verwendete ELISA genauso mit bovinem wie auch mit equinem  $\beta$ -Endorphin reagiert.

Es lag laut Herstellerangaben keine Kreuzreaktivität mit Met-Enkephalin, Leu-Enkephaline,  $\alpha$ -MSH, ACTH (human) und PACAP-38 (Pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide) vor. Die Sensitivität des  $\beta$ -Endorphin-ELISAs liegt bei 0,15 ng/ml, die absolute Messbreite liegt bei 0-100 ng/ml und die lineare Messbreite liegt bei 0,15-2,23 ng/ml. Der Intraassay-Variabilitäts-Koeffizient liegt bei 10%, der Interassay-Variabilitäts-Koeffizient liegt bei 15%.



**Abb. 11** Typische s-förmige Standard-Eichkurve für den kompetitiven ELISA EK-022-06 Endorphin, beta (Mouse, Bovine, Ovine, Camel), Phoenix Europe GmbH (niedrige Konzentrationen = hohe optische Dichte und umgekehrt), entnommen aus der entsprechenden Gebrauchsanweisung.

## 6. Diagnosestellung und Behandlung

Die Diagnose basierte auf den Ergebnissen der klinischen Allgemeinuntersuchung, der speziellen Kolikuntersuchung und der Blutuntersuchung (Hämatokrit, Totalprotein, Laktat, Säurebasenhaushalt, Elektrolyte, Differentialblutbild). Bei den chirurgisch zu behandelnden Patienten wurde die Diagnose intraoperativ und bei den euthanasierten Patienten durch pathologische Untersuchung gestellt oder bestätigt.

Die Pferde wurden je nach Behandlung in **drei Gruppen** eingeteilt:

Gruppe 1 = Chirurgisch behandelte Koliker (n=11)

Gruppe 2 = Konservativ behandelte Koliker (n=24)

Gruppe 3 = Euthanasierte Koliker (n=8).

**Tab. 2** Einteilung der Pferde in die jeweiligen Gruppen.

<b>Gruppe</b>	<b>Behandlungsart</b>	<b>Laufende Nummer Pferd</b>
1	Chirurgisch (n=11)	1, 7, 9, 12, 13, 15, 18, 20, 21, 25, 40
2	Konservativ (n=24)	2, 3, 5, 6, 8, 10, 11, 14, 22, 24, 26, 28, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36 ,37, 39, 41, 42, 43
3	Euthanasiert (n=8)	4, 16, 17, 19, 23, 27, 29, 38

Pferde, die während (Lfd. Nr. 19, 29) oder nach (Lfd. Nr. 4, 16, 38) einer Kolikoperation in der Zeit des Klinikaufenthaltes euthanasiert wurden, wurden nur in der Gruppe der euthansierten Koliker gezählt, nicht in der Gruppe der chirurgisch behandelten Koliker. Nicht chirurgisch versorgte Pferde, die nicht bereits wie Pferd Nr. 17 und Nr. 27 am Tag der Einlieferung eingeschlafert wurden, sondern erst am darauffolgenden Tag (Lfd. Nr.23), wurden nur in der Gruppe der euthanasierten Koliker gezählt, nicht in der Gruppe der konservativ behandelten Koliker.

## 7. Nachfolgeuntersuchungen

Um die Kolikerkrankung der einzelnen Patienten im Verlauf kontrollieren, die Wirksamkeit der Maßnahmen beurteilen und deren Einfluss auf das autonome und endokrine System evaluieren zu können, erfolgten weitere Allgemein-, Blut- und HRV-Untersuchungen am Tag nach der Einlieferung (= Tag 2) und am Tag der Entlassung (= Tag 3). Die Untersuchungen erfolgten jeweils zwischen 9:00 Uhr und 11:00 Uhr um eine eventuelle Beeinflussung der Ergebnisse durch den diurnalen Rhythmus von HRV und Hormonen zu vermeiden und um für alle Pferde die gleiche Umgebungssituation darzustellen, denn um diese Zeit war nach Fütterung, Ausmisten und Visite wieder Ruhe im Stall eingekehrt. Pferde, die bis in die frühen Morgenstunden operiert wurden, wurden nicht am Vormittag desselben Tages, sondern erst am Tag danach untersucht, um eine unmittelbare Beeinflussung der HRV- und Blutparameter durch Faktoren wie Nachwirkungen der Narkosemittel oder eine erhöhte Sympathikusaktivität durch die stressbehaftete Aufstehphase auszuschließen (Taylor 1989; Oel et al. 2010). Da die frischoperierten Patienten strenge Boxenruhe einzuhalten hatten, wurden die Untersuchungen an den Tagen 2 und 3 bei allen Pferden gleichermaßen in der Box durchgeführt, wohingegen die Untersuchung an Tag 1 in der Behandlungshalle der Abteilung für Innere Medizin erfolgen musste.

An Tag 3 (= Tag der Entlassung) gibt es keine Pferde mehr in Gruppe 3. Wurden Pferde bereits an Tag 2 (= Tag nach der Einlieferung) entlassen, konnten für diese Pferde ebenfalls keine Daten mehr an Tag 3 erhoben werden. Dies war für 14 Pferde (Lfd. Nr. 2, 3, 6, 22, 24, 26, 28, 30, 31, 32, 35, 36, 37, 43) aus der Gruppe der konservativ behandelten Koliker der Fall. Pferd Nr. 26 wurde bereits an Tag 1 entlassen.

Die Pferde der Gruppe 1 (chirurgisch behandelte Koliker) standen zum Zeitpunkt der

Untersuchung an Tag 2 unter folgenden Medikamenten:

Flunixin-Meglumin (1,1 mg/kg TID), Amoxicillin (10 mg/kg BID), Gentamicin (6,6 mg/kg SID), Lidocain-DTI (3 mg/kg/h), Flüssigkeitssubstitution mit intravenöser Vollelektrolytlösung je nach Bedarf, Heparin (120 IE/kg BID).

Nach Sedierung mit Medetomidin (7  $\mu$ g/kg i.v.) erfolgte die Narkoseeinleitung mit Ketamin (2,2 mg/kg i.v.) und Diazepam (0,06 mg/kg i.v.). Narkoseerhaltung erfolgte durch Isofluran-Inhalation und Medetomidin-DTI (3,5  $\mu$ g/kg/h i.v.). Zur Beruhigung in der Aufstehphase erhielten die Pferde Xylazin (0,5 mg/kg i.v.). Alle chirurgischen Patienten stammen aus dem Patientengut der Klinik für Pferde, Allgemeine Chirurgie und Radiologie der Freien Universität Berlin.

5 Pferde waren an Tag 3 noch antibiotisch mit Sulfadiazin-Trimethoprim (30 mg/kg BID) und entzündungshemmend mit Meloxicam (0,6 mg/kg SID) versorgt aufgrund von Wundheilungsstörungen der Bauchnaht (Lfd. Nr. 5, 21) oder Peri-/Thrombophlebitis (Lfd. Nr. 1, 7, 20). Letztere erhielten zusätzlich Heparin (80 IE/kg) oder Acetylsalicylsäure (2x 10 mg/kg).

## 8. Statistik

Die statistische Auswertung erfolgte mit dem Computerstatistikprogramm IBM®-SPSS Inc., Chicago Illinois, USA, Version 22.0.

Die Daten wurden mit dem Kolmogorow-Smirnov-Test auf Normalverteilung geprüft. Mit der einfaktoriellen Varianzanalyse (Anova) wurde für die verschiedenen Parameter geprüft, ob es zu den verschiedenen Messzeitpunkten (MZP 1 = Tag 1 = Tag der Einlieferung, MZP 2 = Tag 2 = Tag nach der Einlieferung, MZP 3 = Tag 3 = Entlassungstag) einen signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen (Gruppe 1 = chirurgisch behandelte Koliker, Gruppe 2 = konservativ behandelte Koliker, Gruppe 3 = euthanasierte Koliker) gibt. Mit Hilfe des Bonferroni-Tests wurde spezifiziert, zwischen welchen Gruppen der signifikante Unterschied besteht.

Außerdem wurde mit dem Anova-Test (einfaktorielle Varianzanalyse mit Messwiederholungen) innerhalb der verschiedenen Gruppen geprüft, ob es einen signifikanten Unterschied zwischen den Messzeitpunkten gibt. Mit Hilfe des Bonferroni-Tests wurde spezifiziert, zwischen welchen Messzeitpunkten der signifikante Unterschied besteht.

Mit dem T-Test für unabhängige Stichproben wurde geprüft, ob und zwischen welchen Gruppen ein signifikanter Unterschied über den gesamten Messverlauf besteht.

Um mögliche Zusammenhänge zwischen verschiedenen Parametern zu ermitteln und um einen möglichen Zusammenhang zwischen den Parametern und Alter, Rasse und körperlicher Fitness der Pferde herzustellen, erfolgte die Berechnung des Korrelationskoeffizient nach Pearson (r).

Die statistische Signifikanzgrenze wurde in Abhängigkeit der Irrtumswahrscheinlichkeit p auf  $\leq 0,05$  festgelegt, wobei gilt:

- nicht signifikant ( $p > 0,05$ )
- signifikant ( $p \leq 0,05$ )
- hoch signifikant ( $p \leq 0,01$ )
- höchst signifikant ( $p \leq 0,001$ )



Die Messergebnisse wurden als Mittelwerte  $\pm$  Standardabweichung angegeben.

Die grafischen Darstellungen der Ergebnisse erfolgte mit dem Computerstatistikprogramm IBM®-SPSS Inc., Chicago Illinois, USA, Version 22.0 und Microsoft® Excel 2010, Microsoft Corporation, Redmond, USA.

## **IV. ERGEBNISSE**

### **1. Alter, Rasse, Gewicht, Diagnose**

Das Durchschnittsalter aller untersuchten Pferde ( $n = 43$ ) lag bei 12 Jahren  $\pm 6$  Jahren (3 – 29 Jahre), das durchschnittliche Gewicht lag bei 519 kg  $\pm 88$  kg (250 – 680 kg), das durchschnittliche Stockmaß lag bei 164 cm  $\pm 11$  cm (120 – 178 cm). Es wurden 19 Stuten, 23 Wallache und 1 Hengst untersucht. Die häufigste Rasse mit 69,8% waren Warmblüter ( $n = 30$ ). Andere vorkommende Rassen waren 2 Ponys, 1 Friesse, 3 Haflinger, 1 Traber, 2 Quarter Horses, 3 Araber und 1 Kaltblut.

Das Durchschnittsalter der Pferde der Gruppe 1 ( $n = 11$ ) lag bei 12 Jahren  $\pm 6$  Jahren (3 – 21 Jahre), das durchschnittliche Gewicht lag bei 506 kg  $\pm 69$  kg (375 – 600 kg), das durchschnittliche Stockmaß lag bei 165 cm  $\pm 9$  cm (144 – 178 cm). In dieser Gruppe befanden sich 4 Stuten, 6 Wallache und 1 Hengst. Die häufigste Rasse mit 90,9% waren Warmblüter. Ansonsten kam in dieser Gruppe noch 1 Quarter Horse vor.

Das Durchschnittsalter der Pferde der Gruppe 2 ( $n = 24$ ) lag bei 12 Jahren  $\pm 6$  Jahren (3 – 21 Jahre), das durchschnittliche Gewicht lag bei 532 kg  $\pm 84$  kg (350 – 680 kg), das durchschnittliche Stockmaß lag bei 165 cm  $\pm 9$  cm (141 – 178 cm). In dieser Gruppe befanden sich 9 Stuten und 15 Wallache. Die häufigste Rasse mit 63,0% waren Warmblüter. Andere vorkommenden Rassen waren 1 Pony, 1 Friesse, 2 Haflinger, 1 Traber, 1 Quarter Horse, 2 Araber und 1 Kaltblut.

Das Durchschnittsalter der Pferde der Gruppe 3 ( $n = 8$ ) lag bei 16 Jahren  $\pm 7$  Jahren (6 – 29 Jahre), das durchschnittliche Gewicht lag bei 500 kg  $\pm 124$  kg (250 – 650 kg), das durchschnittliche Stockmaß lag bei 159 cm  $\pm 18$  cm (120 – 175 cm). In dieser Gruppe befanden sich 6 Stuten und 2 Wallache. Die häufigste Rasse mit 62,5% waren Warmblüter. Andere vorkommende Rassen waren 1 Pony, 1 Haflinger und 1 Araber.

**Tab. 3** Alter, Geschlecht, Rasse, Gewicht und Stockmaß der jeweiligen Pferde in den unterschiedlichen Gruppen.

Gruppe	Alter MW±SD	Geschlecht S/W/H*	Rasse WB/andere**/ Pony/KB	Gewicht kg MW±SD	Grösse cm MW±SD	Nutzung K/Z/F/S ***
1 (n=11)	12±6	4/6/1	9/1/0/0	506 ±69	165±9	1/2/3/5
2 (n=24)	12±6	9/15/0	15/7/1/1	532±84	165±9	1/0/14/9
3 (n=8)	16±7	6/2/0	5/2/1/0	500±124	159±18	1/1/6/0
Alle (n=43)	12±6	19/23/1	30/10/2/1	519±88	164±11	3/3/23/14

\*Stute/Wallach/Hengst; \*\*3 Araber, 3 Haflinger, 2 Quarter Horses, 1 Frieze;

\*\*\* K=Koppel, Z=Zucht, F=Freizeit, S=Sport (Dressur, Springen, Western)

MW=Mittelwert, SD=Standardabweichung; WB=Warmblut, KB=Kaltblut

In Anlehnung an Blikslager und Marshall (2012) wurden die Kolikursachen eingeteilt in nicht-strangulierende obstruktive Läsionen des Dünndarms, strangulierende obstruktive Läsionen des Dünndarms, nicht-strangulierende obstruktive Läsionen des Colons, strangulierende obstruktive Läsionen des Colons und andere Ursachen. Traten bei manchen Pferden mehrere Ursachen auf, fand in der Einteilung nur die Hauptursache Beachtung. Diagnosen wurden aufgrund klinischer Anzeichen, rektaler Untersuchung, sonographischer Untersuchung des Abdomens, Magensondierung, Schnelllaboruntersuchung für Blut (Hämatokrit, Totalprotein, Laktat) und unregelmäßig auch für Bauchpunktat (Totalprotein, Leukozyten, spezifisches Gewicht, Laktat), außerdem – sofern durchgeführt – durch Gastroskopie und Exploration der Bauchhöhle nach Laparotomie gestellt.

4 Pferde zeigten eine Strangulation des Dünndarms durch Inkarzeration in einen Riss im Omentum majus (Lfd. Nr. 4, 18), in den Milznierenraum zusammen mit dem Colon ascendens (Lfd. Nr. 13) oder durch eine Hernia inguinalis incarcerata (Lfd. Nr. 20). Eine ileale-caecale Intussuszeption erlitt ein Pferd (Lfd. Nr. 7). Einen Volvulus mesenterialis jejuni erlitten 3 Pferde (Lfd. Nr. 19, 29, 40). Bei 5 dieser Pferde wurde eine Dünndarmteilresektion durchgeführt (Lfd. Nr. 4, 7, 13, 18, 20).

Zu den nicht-strangulierenden Läsionen des Colons zählen Retroflexio coli (Lfd. Nr. 6), Obstipation des Colon ascendens (Lfd. Nr. 8, 11, 26, 28, 31, 33), Colon-/Caecumtympanie (Lfd. Nr. 10, 30), Obstipation des Colon descendens (Lfd. Nr. 14, 24, 34) und Torsio coli 180-270° (Lfd. Nr. 9, 21, 23).

Zu den strangulierenden Läsionen des Colons zählen Caecuminvagination (Lfd. Nr. 1), Colonrechtsverlagerung (Lfd. Nr. 15, 16, 25) und Inkarzeration des Colon ascendens (Lfd. Nr. 12) und des Colon descendens (Lfd. Nr. 38). Bei 4 dieser Pferde wurde eine Enterotomie durchgeführt (Lfd. Nr. 9, 16, 21, 25), bei einem Pferd wurde eine Caecumspitzenresektion durchgeführt (Lfd. Nr. 1) und bei einem Pferd wurde eine Colonteilresektion durchgeführt (Lfd. Nr. 12).

Andere Ursachen für eine Kolikerkrankung in dieser Studie waren Magenulzera (Lfd. Nr. 3, 41, 42), Peritonitis (Lfd. Nr. 2, 5, 32), Magenruptur (Lfd. Nr. 17) und Milzruptur aufgrund eines Milztumors (Lfd. Nr. 27).

Bei 6 Pferden konnte keine Diagnose gestellt werden (Lfd. Nr. 22, 35, 36, 37, 39, 43). Hier wurde der Verdacht auf eine Obstipation des Colon ascendens cranial des palpierbaren Bereichs geäußert (Lfd. Nr. 35, 39, 43) oder Magenulzera (Lfd. Nr. 36, 37), die nicht weiter abgeklärt werden sollten. Bei einem Pferd (Lfd. Nr. 22) gab es keinerlei Hinweise, was die Kolik verursacht haben könnte. Nach White (1990) sind Koliksymptome nicht-gastrointestinalen Ursprungs selten, sodass auch Pferde mit unklarer Kolikursache Teil der Studie blieben.

**Tab. 4** Strangulierende und nicht-strangulierende Dünndarmläsionen als Kolikursache bei den jeweiligen Pferden der verschiedenen Gruppen.

Gruppe (LfdNr. Pferd)	Dünndarmläsionen					
	strangulierende					nicht-strangulierende
	Riss im Omentum majus	MNR	Hernia inguinalis incarcerata	ileale- caecale Intussuszeption	Volvolus	
Gruppe 1	18	13	20	7	40	0
Gruppe 2	0	0	0	0	0	0
Gruppe 3	4	0	0	0	19, 29	0

**Tab. 5** Strangulierende und nicht-strangulierende Dickdarmläsionen als Kolikursache bei den jeweiligen Pferden der verschiedenen Gruppen.

Gruppe (LfdNr. Pferd)	Dickdarmläsionen							
	strangulierende			nicht-strangulierende				
	Caecum inva- gination	Rechts verla- gerung	Inkar- zeration	Retro- flexio coli	Obsti- pation d. C.asc.	Tympanie von Caecum o. Colon	Obsti- pation d. C.desc	Torsio coli 180-270°
Gruppe 1	1	15, 25	12	0	0	0	0	9, 21
Gruppe 2	0	0	0	6	6, 8, 11 26, 28 31, 33	10, 30	14, 24, 34	0
Gruppe 3	0	16	38	0	0	0	0	23

C.asc. = Colon ascendens; C.desc. = Colon descendens

**Tab. 6** Andere Kolikursachen bei den jeweiligen Pferden der verschiedenen Gruppen.

Gruppe (LfdNr. Pferd)	Andere Ursachen						
	nicht-darmassoziiert				ohne Diagnose		
	Magen- ulzera	Peritonitis	Magen- ruptur	Milz- ruptur	V.a. Magen- ulcera	V.a. Obstipation d.C.asc.	Kolik unbek. Ursache
Gruppe 1	0	0	0	0	0	0	0
Gruppe 2	3, 41, 42	2, 5, 32	0	0	36, 37	35, 39, 43	22
Gruppe 3	0	0	17	27	0	0	0

C.asc. = Colon ascendens

Pferde, die während (Lfd. Nr. 19, 29) oder nach (Lfd. Nr. 4, 16, 38) einer Kolikoperation in der Zeit des Klinikaufenthaltes euthanasiert wurden, wurden nur in Gruppe 3 gezählt, nicht in der Gruppe 2. Nicht-chirurgisch versorgte Pferde, die nicht bereits an Tag 1 eingeschlafert wurden (Lfd. Nr. 17, 27) sondern erst an Tag 2 (Lfd. Nr. 23), wurden nur in der Gruppe 3 gezählt, nicht in der Gruppe der 2. An Tag 3 (= Tag der Entlassung) gab es nur noch Gruppe 1 und 2.

## 2. Herzfrequenzvariabilitätsparameter

### 2.1. Herzfrequenz

#### 2.1.1. Vergleich zwischen den Gruppen zu den einzelnen Messzeitpunkten

Im Zuge der klinischen Allgemeinuntersuchung wurden bei jedem Pferd sofort nach Anlieferung die klinischen Vitalparameter Herzfrequenz, Atemfrequenz und innere Körpertemperatur bestimmt. Während sich die Atemfrequenz und die innere Körpertemperatur nicht wesentlich zwischen den Gruppen unterschieden, war die Herzfrequenz in Gruppe 1 ( $n = 11$ ; Mittelwert  $60 \pm 11$  bpm) signifikant größer ( $p = 0,024$ ) als in Gruppe 2 ( $n = 24$ ; Mittelwert  $45 \pm 9$  bpm) und auch die Pferde aus der Gruppe 3 ( $n = 8$ ; Mittelwert  $67 \pm 28$  bpm) hatten eine signifikant größere ( $p = 0,002$ ) Herzfrequenz als die Pferde aus der Gruppe 2. Auch gegenüber den Pferden aus Gruppe 1 hatten die Pferde aus Gruppe 3 eine höhere Herzfrequenz, jedoch war dieser Unterschied nicht signifikant.

An Tag 2 jedoch war der Unterschied zwischen Gruppe 3 ( $n = 4$ ; Mittelwert  $60 \pm 20$  bpm) und Gruppe 1 ( $n = 11$ ; Mittelwert  $45 \pm 7$  bpm) signifikant ( $p = 0,011$ ). Die Herzfrequenz der Pferde in Gruppe 1 war ebenfalls immer noch signifikant größer ( $p = 0,036$ ) als die der Pferde aus Gruppe 2 ( $n = 23$ ; Mittelwert  $37 \pm 6$  bpm) und die Herzfrequenz der Pferde aus Gruppe 3 war auch immer noch signifikant größer ( $p=0,000$ ) als die der Pferde aus Gruppe 2.

An Tag 3 (= Entlassungstag) gab es keinen Unterschied mehr zwischen den Pferden aus Gruppe 1 ( $n = 11$ ; Mittelwert  $38 \pm 5$  bpm) und den Pferden aus Gruppe 2 ( $n = 10$ ;

Mittelwert  $38 \pm 3$  bpm).

### 2.1.2. Vergleich innerhalb der Gruppen zwischen den Messzeitpunkten

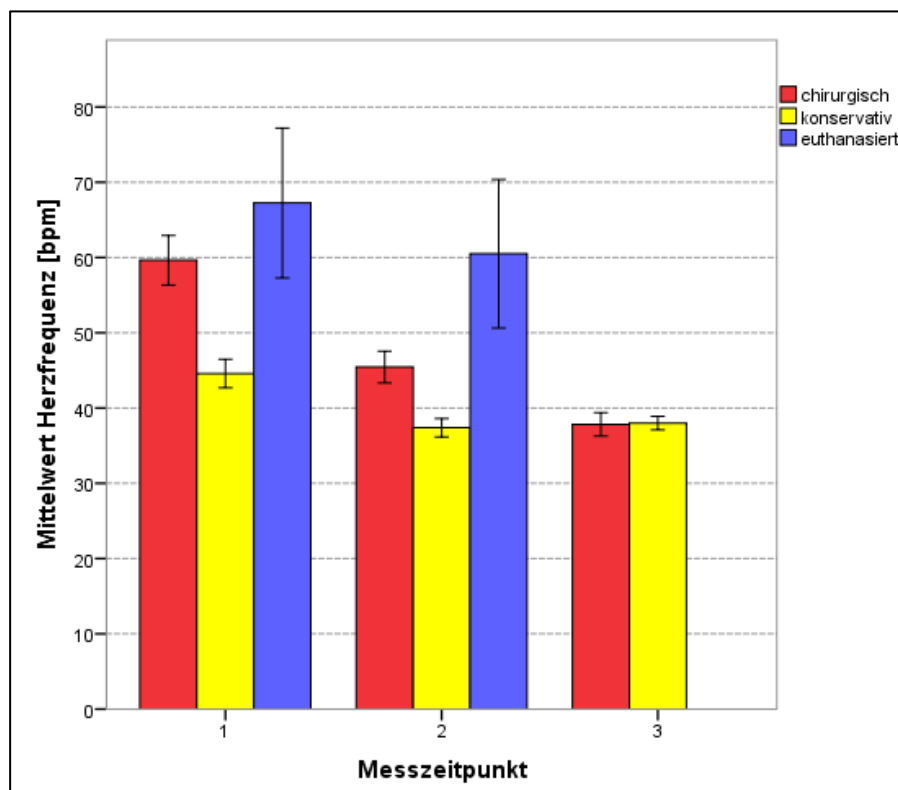
In Gruppe 1 war die Herzfrequenz an Tag 1 ( $n = 11$ ; Mittelwert  $60 \pm 11$  bpm) signifikant größer ( $p = 0,001$ ) als an Tag 2 ( $n=11$ , Mittelwert  $45 \pm 7$  bpm) und signifikant größer ( $p = 0,000$ ) als an Tag 3 ( $n = 11$ , Mittelwert  $38 \pm 5$  bpm). Der Unterschied zwischen Tag 2 und 3 war nicht signifikant ( $p = 0,103$ ).

In Gruppe 2 war die Herzfrequenz an Tag 1 ( $n = 24$ ;  $45 \pm 9$  bpm) signifikant größer ( $p = 0,004$ ) als an Tag 2 ( $n = 23$ ; Mittelwert  $37 \pm 6$  bpm) und signifikant größer ( $p = 0,042$ ) als an Tag 3 ( $n=10$ ; Mittelwert  $38 \pm 3$  bpm). Zwischen Tag 2 und 3 bestand kein Unterschied ( $p = 1,000$ ).

In Gruppe 3 gab es bezüglich der Herzfrequenz keinen signifikanten Unterschied zwischen Tag 1 ( $n = 8$ ; Mittelwert  $67 \pm 28$  bpm) und Tag 2 ( $n = 4$ ; Mittelwert  $60 \pm 20$  bpm).

### 2.1.3. Vergleich der Gruppen über den gesamten Messzeitraum

Insgesamt, d.h. über den gesamten Messzeitraum, war die Herzfrequenz in Gruppe 3 mit  $p = 0,038$  signifikant größer (Mittelwert  $65 \pm 25$  bpm) als in Gruppe 1 (Mittelwert  $48 \pm 12$  bpm) und mit  $p = 0,006$  signifikant größer als in Gruppe 2 (Mittelwert  $41 \pm 8$  bpm). Die Herzfrequenz war in Gruppe 1 insgesamt signifikant größer ( $p = 0,007$ ) als in Gruppe 2.



**Abb. 12** Der Mittelwert der Herzfrequenz bei den verschiedenen Gruppen zum Messzeitpunkt 1 (Tag der Einlieferung), 2 (Tag nach Einlieferung) und 3 (Tag der Entlassung). Fehlerbalken:  $\pm 1$  SE.

## 2.2. MeanNN

### 2.2.1. Vergleich zwischen den Gruppen zu den einzelnen Messzeitpunkten

MeanNN war an Tag 1 in Gruppe 2 ( $n = 24$ ; Mittelwert  $1489,82 \pm 305,77$  ms) signifikant größer ( $p = 0,000$ ) als in Gruppe 3 ( $n = 8$ ; Mittelwert  $940,76 \pm 328,11$  ms) und größer als in Gruppe 1 ( $n = 10$ ; Mittelwert  $1216,94 \pm 352,37$  ms) jedoch nicht signifikant ( $p = 0,089$ ). MeanNN war in Gruppe 3 ebenfalls kleiner als in Gruppe 1, jedoch nicht signifikant ( $p = 0,233$ ).

An Tag 2 war MeanNN in Gruppe 1 ( $n = 11$ ; Mittelwert  $1370,61 \pm 126,71$  ms) signifikant kleiner ( $p = 0,004$ ) als in Gruppe 2 ( $n = 23$ ; Mittelwert  $1684,53 \pm 276,42$  ms) und signifikant größer ( $p = 0,024$ ) als in Gruppe 3 ( $n = 4$ ; Mittelwert  $969,73 \pm 278,32$  ms). MeanNN war in der Gruppe 3 signifikant kleiner ( $p = 0,000$ ) als in der Gruppe 2.

An Tag 3 gab es keinen signifikanten Unterschied mehr zwischen Gruppe 1 ( $n = 11$ ; Mittelwert  $1577,72 \pm 186,61$  ms) und Gruppe 2 ( $n = 10$ ; Mittelwert  $1605,93 \pm 220,35$  ms).

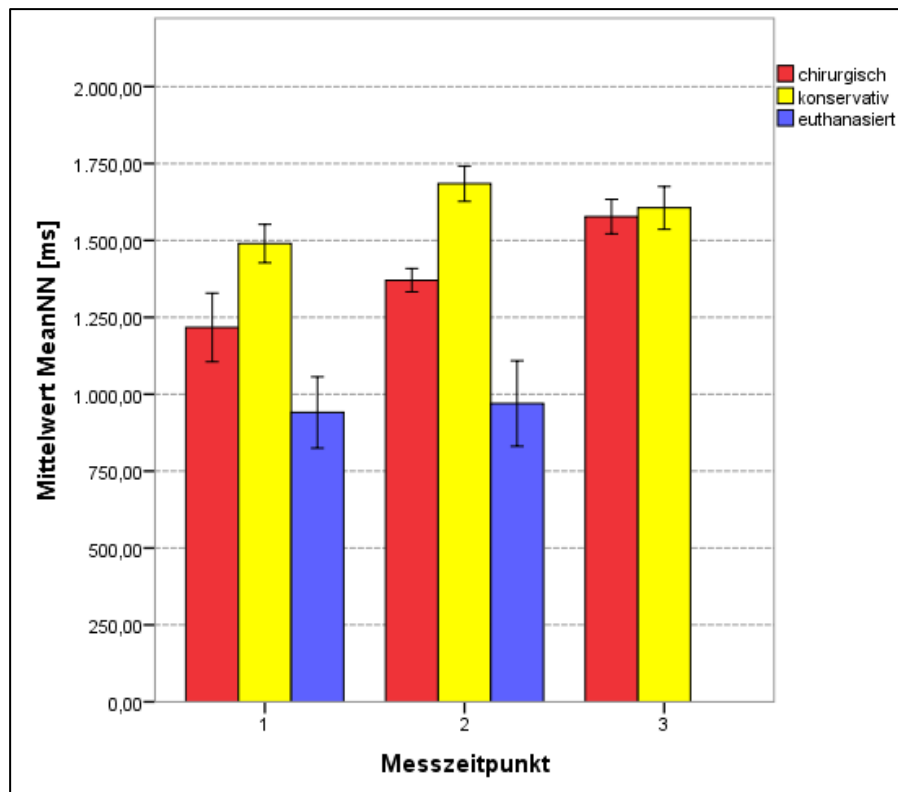
### 2.2.2. Vergleich innerhalb der Gruppen zwischen den Messzeitpunkten

In Gruppe 1 war MeanNN an Tag 3 ( $n = 11$ ; Mittelwert  $1577,72 \pm 186,61$  ms) signifikant größer ( $p = 0,005$ ) als an Tag 1 ( $n = 10$ , Mittelwert  $1216,94 \pm 352,37$  ms). An Tag 2 ( $n = 11$ ; Mittelwert  $1370,61 \pm 126,71$  ms) hatte MeanNN schon etwas zugenommen, jedoch nicht signifikant ( $p = 0,445$  ms) und auch zwischen Tag 2 und 3 gab es eine Steigerung, die ebenfalls nicht signifikant war ( $p = 0,149$ ).

In Gruppe 2 gab es zwar eine Steigerung von Tag 1 ( $n = 24$ ; Mittelwert  $1489,82 \pm 305,77$  ms) auf 2 ( $n = 23$ ; Mittelwert  $1684,53 \pm 276,42$  ms) und 3 ( $n = 10$ ; Mittelwert  $1605,93 \pm 220,35$  ms), jedoch war der Unterschied weder zwischen Tag 1 und 2 signifikant ( $p = 0,064$ ), noch zwischen Tag 1 und 3 ( $p = 0,461$ ).

### 2.2.3. Vergleich der Gruppen über den gesamten Messzeitraum

Insgesamt, d.h. über den gesamten Messzeitraum war MeanNN in Gruppe 2 mit  $p = 0,003$  signifikant größer (Mittelwert  $1588,75 \pm 290,23$  ms) als in Gruppe 1 (Mittelwert  $1393,73 \pm 273,35$  ms) und mit  $p = 0,000$  signifikant größer als in Gruppe 3 (Mittelwert  $950,42 \pm 299,73$  ms). MeanNN war außerdem in Gruppe 1 signifikant größer ( $p = 0,000$ ) als in Gruppe 3.



**Abb. 13** Der Mittelwert von MeanNN bei den verschiedenen Gruppen zum Messzeitpunkt 1 (Tag der Einlieferung), 2 (Tag nach Einlieferung) und 3 (Tag der Entlassung). MeanNN ist das mittlere NN-Intervall. Fehlerbalken:  $\pm 1$  SE.

## 2.3. SDNN

### 2.3.1. Vergleich zwischen den Gruppen zu den einzelnen Messzeitpunkten

Der Mittelwert von SDNN war an Tag 1 in Gruppe 1 ( $n = 10$ ; Mittelwert  $120,38 \pm 120,07$  ms) größer, jedoch nicht signifikant ( $p = 0,145$ ) als in Gruppe 3 ( $n = 8$ ; Mittelwert  $56,14 \pm 49,06$  ms) und auch größer, allerdings nicht signifikant ( $p = 0,164$ ) als in Gruppe 2 ( $n = 24$ ; Mittelwert  $70,84 \pm 33,31$  ms). Zwischen Gruppe 2 und 3 gab es ebenfalls keinen signifikanten Unterschied ( $p = 1,000$ ).

An Tag 2 war SDNN größer ( $p = 0,051$ ) in Gruppe 2 ( $n = 23$ ; Mittelwert  $80,58 \pm 45,06$  ms) als in Gruppe 3 ( $n = 4$ ; Mittelwert  $28,03 \pm 23,55$  ms) und auch tendenziell größer in Gruppe 1 ( $n = 11$ ; Mittelwert  $61,24 \pm 24,67$  ms), jedoch nicht signifikant ( $p = 0,545$ ). SDNN war in Gruppe 1 tendenziell größer als in Gruppe 3, jedoch nicht signifikant ( $p = 0,452$ ).

Zwischen Gruppe 1 ( $n = 11$ ; Mittelwert  $62,29 \pm 32,00$  ms) und Gruppe 2 ( $n = 10$ ; Mittelwert  $87,25 \pm 34,20$  ms) gab es an Tag 3 keinen signifikanten ( $p = 0,100$ ) Unterschied.

### 2.3.2. Vergleich innerhalb der Gruppen zwischen den Messzeitpunkten

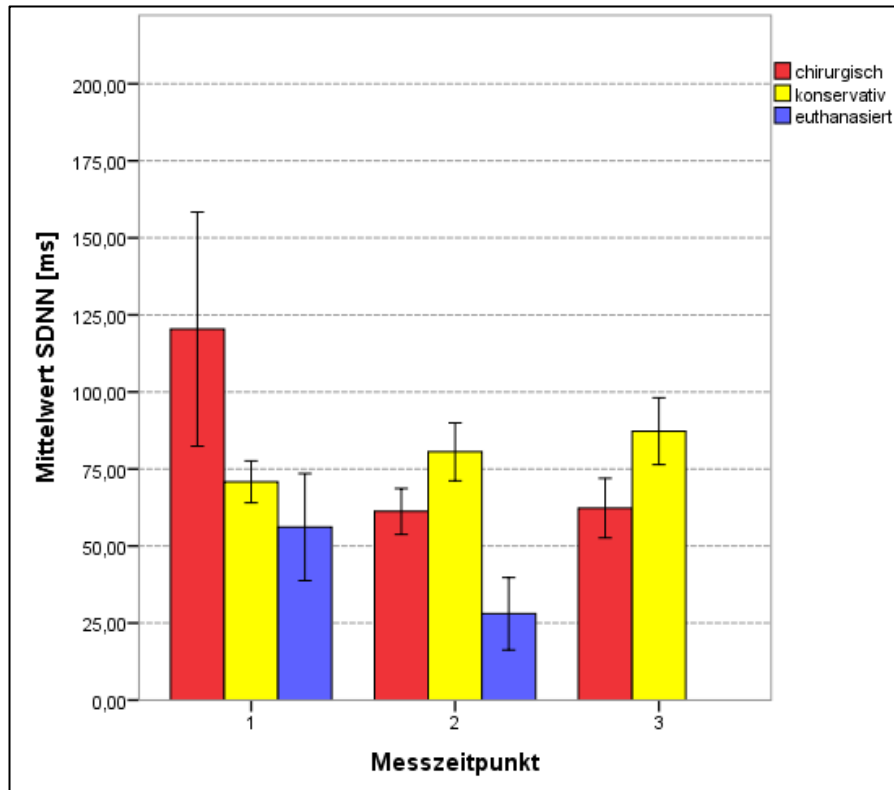
Zwischen den Messzeitpunkten gab es keinen signifikanten Unterschied innerhalb



der Gruppen.

### 2.3.3. Vergleich der Gruppen über den gesamten Messzeitraum

Insgesamt (über den gesamten Messzeitraum) war SDNN in Gruppe 2 ( $77,65 \pm 38,49$  ms) signifikant größer ( $p = 0,016$ ) als in Gruppe 3 ( $46,77 \pm 43,29$  ms).



**Abb. 14** Der Mittelwert von SDNN bei den verschiedenen Gruppen zum Messzeitpunkt 1 (Tag der Einlieferung), 2 (Tag nach Einlieferung) und 3 (Tag der Entlassung). SDNN ist die Standardabweichung der NN-Intervalle. Fehlerbalken:  $\pm 1$  SE.

## 2.4. NN50

### 2.4.1. Vergleich zwischen den Gruppen zu den einzelnen Messzeitpunkten

An Tag 1 war der Mittelwert von NN50 in Gruppe 1 ( $n = 10$ ; Mittelwert  $67,30 \pm 74,88$ ) und in Gruppe 2 ( $n = 24$ ; Mittelwert  $56,65 \pm 33,07$ ) nahezu gleich ( $p = 1,000$ ) und in Gruppe 3 ( $n = 8$ ; Mittelwert  $34,50 \pm 48,82$ ) tendenziell kleiner, jedoch nicht signifikant ( $p = 0,489$  und  $p = 0,814$ ).

An Tag 2 war NN50 in Gruppe 3 ( $n = 4$ ; Mittelwert  $10,75 \pm 20,84$ ) signifikant kleiner ( $p = 0,022$ ) als in Gruppe 2 ( $n = 23$ ; Mittelwert  $56,22 \pm 28,16$ ) und signifikant kleiner ( $p = 0,007$ ) als in Gruppe 1 ( $n = 11$ ; Mittelwert  $67,45 \pm 33,97$ ). Zwischen Gruppe 1 und 2 gab es keinen signifikanten Unterschied ( $p = 0,914$ ).

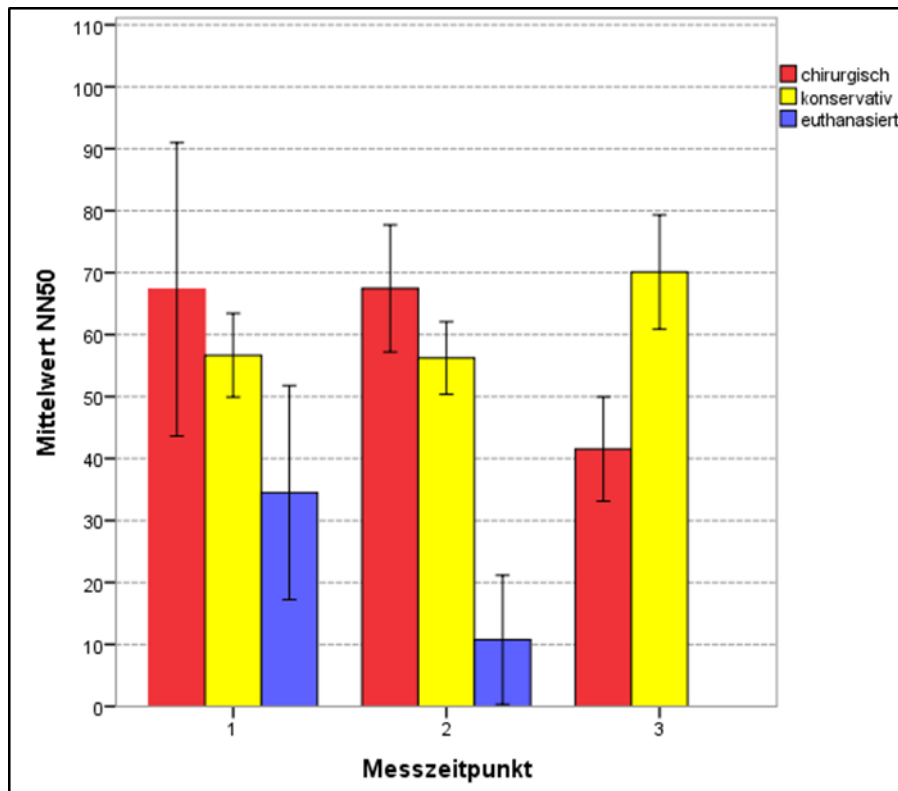
An Tag 3 war NN50 in Gruppe 1 ( $n = 11$ ; Mittelwert  $41,55 \pm 27,94$ ) signifikant kleiner ( $p = 0,033$ ) als in Gruppe 2 ( $n = 10$ ; Mittelwert  $70,10 \pm 29,13$ ).

## 2.4.2. Vergleich innerhalb der Gruppen zwischen den Messzeitpunkten

Zwischen den Messzeitpunkten gab es keinen signifikanten Unterschied innerhalb der Gruppen.

## 2.4.3. Vergleich der Gruppen über den gesamten Messzeitraum

Insgesamt, d.h. über den gesamten Messzeitraum war NN50 in Gruppe 2 (Mittelwert  $58,84 \pm 30,41$ ) und 1 (Mittelwert  $58,50 \pm 49,06$ ) nahezu gleich mit  $p = 0,968$ . In Gruppe 3 (Mittelwert  $26,58 \pm 42,09$ ) war NN50 mit  $p = 0,003$  signifikant kleiner als in Gruppe 2 und tendenziell kleiner, jedoch nicht signifikant mit  $p = 0,053$ , als in Gruppe 1.



**Abb. 15** Der Mittelwert von NN50 bei den verschiedenen Gruppen zum Messzeitpunkt 1 (Tag der Einlieferung), 2 (Tag nach Einlieferung) und 3 (Tag der Entlassung). NN50 ist die absolute Anzahl der Paare benachbarter NN-Intervalle, die sich um mind. 50 ms vom vorausgehenden Intervall unterscheiden. Fehlerbalken:  $\pm 1$  SE.

## 2.5. pNN50

### 2.5.1. Vergleich zwischen den Gruppen zu den einzelnen Messzeitpunkten

An Tag 1 gab es keinen signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen. Der Mittelwert von pNN50 war in Gruppe 1 ( $n = 10$ )  $30,88 \pm 34,16$  %, in Gruppe 2 ( $n = 24$ )  $29,75 \pm 18,86$  % und in Gruppe 3 ( $n = 8$ )  $14,99 \pm 23,31$  %.

An Tag 2 war pNN50 in Gruppe 3 ( $n = 4$ ; Mittelwert  $4,95 \pm 9,64$  %) signifikant kleiner ( $p = 0,011$ ) als in Gruppe 2 ( $n = 23$ ; Mittelwert  $33,15 \pm 17,73$  %) und signifikant kleiner ( $p = 0,035$ ) als in Gruppe 1 ( $n = 11$ ; Mittelwert  $30,86 \pm 16,04$  %), während zwischen der Gruppe 1 und 2 kein Unterschied bestand ( $p = 1,000$ ).

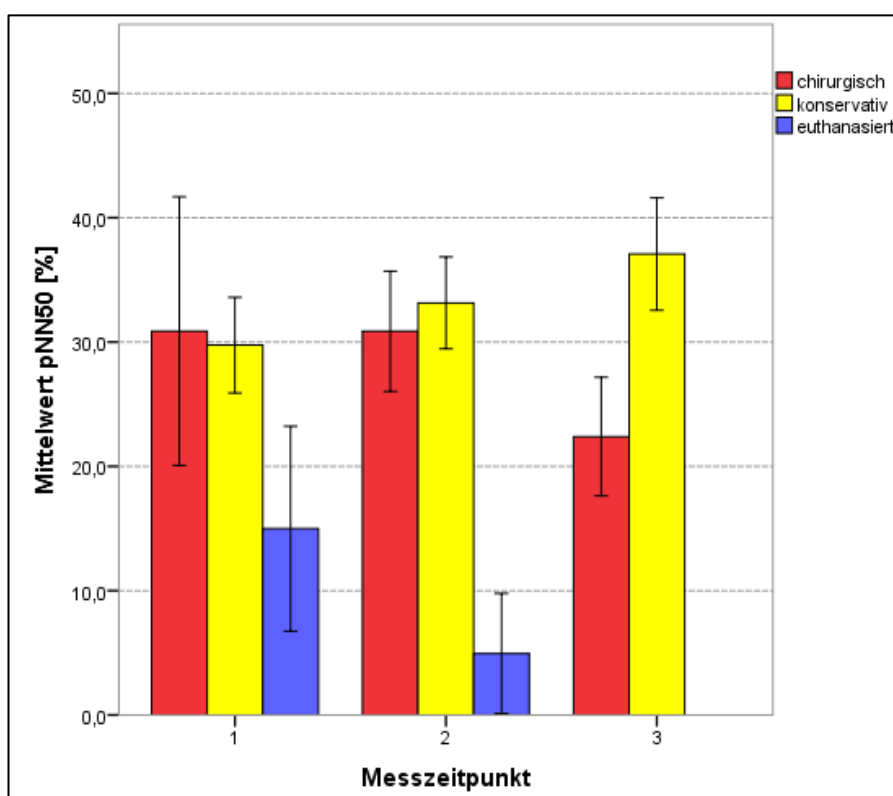
An Tag 3 war pNN50 in Gruppe 1 ( $n = 11$ ; Mittelwert  $22,39 \pm 15,82$  %) signifikant kleiner ( $p = 0,039$ ) als in Gruppe 2 ( $n = 10$ ; Mittelwert  $37,08 \pm 14,30$  %).

### 2.5.2. Vergleich innerhalb der Gruppen zwischen den Messzeitpunkten

Zwischen den Messzeitpunkten gab es keinen signifikanten Unterschied innerhalb der Gruppen.

### 2.5.3. Vergleich der Gruppen über den gesamten Messzeitraum

Insgesamt, d.h. über den gesamten Messzeitraum, war pNN50 in Gruppe 3 ( $p = 0,001$ ) signifikant kleiner (Mittelwert  $11,64 \pm 19,89$  %) als in Gruppe 2 (Mittelwert  $34,41 \pm 17,59$  %) und signifikant kleiner ( $p = 0,035$ ) als in Gruppe 1 (Mittelwert  $27,96 \pm 22,79$  %), während es zwischen Gruppe 1 und 2 keinen signifikanten Unterschied gab ( $p = 0,306$ ).



**Abb. 16** Der Mittelwert von pNN50 bei den verschiedenen Gruppen zum Messzeitpunkt 1 (Tag der Einlieferung), 2 (Tag nach Einlieferung) und 3 (Tag der Entlassung). pNN50 ist der Prozentsatz der Paare benachbarter NN-Intervalle, die sich um mind. 50 ms vom vorausgehenden Intervall unterscheiden. Fehlerbalken:  $\pm 1$  SE.

## 2.6. HF-Leistung

### 2.6.1. Vergleich zwischen den Gruppen zu den einzelnen Messzeitpunkten

An Tag 1 war die HF-Leistung in Gruppe 2 ( $n = 24$ ; Mittelwert  $37,43 \pm 15,61$  n.u.) signifikant größer ( $p = 0,015$ ) als in Gruppe 1 ( $n = 10$ ; Mittelwert  $18,47 \pm 41,9$  n.u.) und signifikant größer ( $p = 0,047$ ) als in Gruppe 3 ( $n = 8$ ; Mittelwert  $19,99 \pm 14,74$  n.u.). Zwischen der Gruppe 1 und 3 gab es keinen signifikanten Unterschied ( $p = 1,000$ ).

Niedrigste Werte wiesen Pferde mit strangulierenden Dickdarmläsionen (Mittelwert  $9,60 \pm 2,90$  n.u.) und ein Pferd mit Magenruptur auf ( $9,8$  n.u.), mittlere Werte ergaben sich für strangulierende Dünndarmläsionen (Mittelwert  $25,20 \pm 22,95$  n.u.). Höchste Werte ergaben sich für weniger ernsthafte Erkrankungen wie Obstipation und Verlagerung des Colon ascendens oder Magenulzera (Mittelwert  $36,90 \pm 16,23$  n.u.).

An Tag 2 gab es zwischen den Gruppen keinen signifikanten Unterschied. Der Mittelwert der HF-Leistung war in Gruppe 1 ( $n = 11$ )  $49,22 \pm 19,98$  n.u., in Gruppe 2 ( $n = 23$ )  $43,01 \pm 14,55$  n.u. und in Gruppe 3 ( $n = 4$ )  $36,20 \pm 23,08$  n.u..

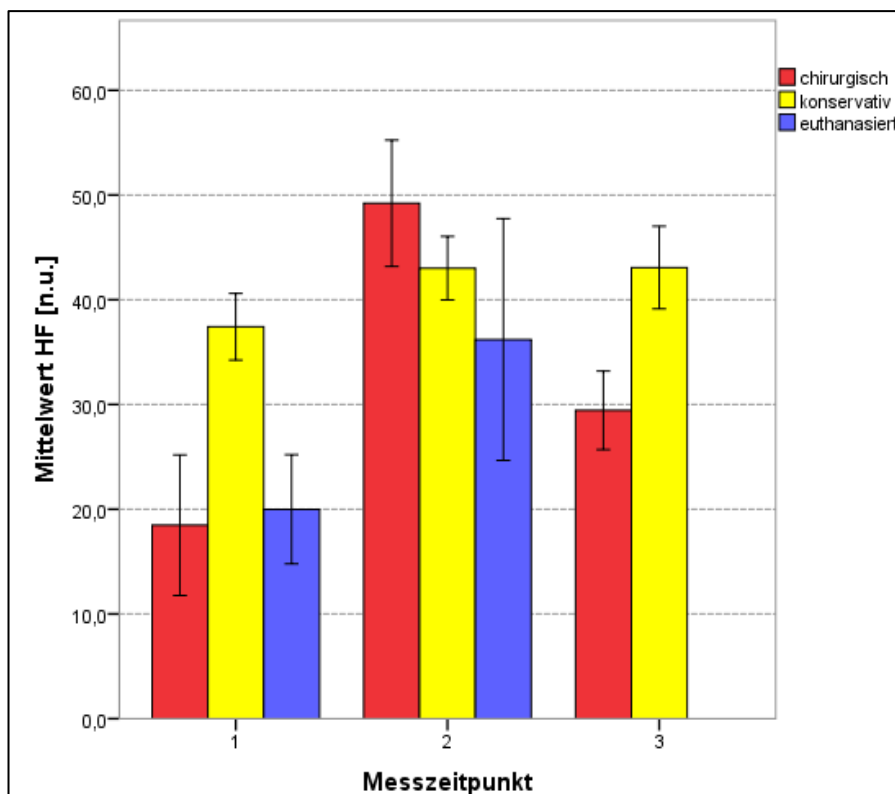
An Tag 3 war die HF-Leistung in Gruppe 2 ( $n = 10$ ; Mittelwert  $43,07 \pm 12,45$  n.u.) signifikant größer ( $p = 0,021$ ) als in Gruppe 1 ( $n = 11$ ; Mittelwert  $29,44 \pm 12,44$  n.u.).

### 2.6.2. Vergleich innerhalb der Gruppen zwischen den Messzeitpunkten

In der Gruppe 1 war die HF-Leistung an Tag 2 ( $n = 11$ ,  $49,22 \pm 19,98$  n.u.) signifikant größer als an Tag 1 ( $n = 10$ ; Mittelwert  $37,43 \pm 15,61$  n.u.) und signifikant größer ( $p = 0,049$ ) als an Tag 3 ( $n = 11$ , Mittelwert  $29,44 \pm 12,44$  n.u.), während es in den Gruppen 2 und 3 keine signifikanten Unterschiede zwischen den Messzeitpunkten gab.

### 2.6.3. Vergleich der Gruppen über den gesamten Messzeitraum

Insgesamt, d.h. über den gesamten Messzeitraum, war die HF-Leistung in Gruppe 2 mit  $p = 0,003$  signifikant größer (Mittelwert  $40,67 \pm 14,70$  n.u.) als in Gruppe 3 (Mittelwert  $25,39 \pm 18,64$  n.u.), während sie in Gruppe 1 (Mittelwert  $32,81 \pm 21,80$  n.u.) auch tendenziell größer war als in Gruppe 3, aber nicht signifikant ( $p = 0,303$ ) und tendenziell kleiner als in Gruppe 2, jedoch nicht signifikant ( $p = 0,075$ ).



**Abb. 17** Der Mittelwert der HF-Leistung bei den verschiedenen Gruppen zum Messzeitpunkt 1 (Tag der Einlieferung), 2 (Tag nach Einlieferung) und 3 (Tag der Entlassung). HF-Leistung ist der Hochfrequenzbereich der Spektralanalyse. Fehlerbalken:  $\pm 1$  SE.

## 2.7. LF-Leistung

### 2.7.1. Vergleich zwischen den Gruppen zu den einzelnen Messzeitpunkten

Die LF-Leistung war an Tag 1 in Gruppe 2 ( $n = 24$ ; Mittelwert  $62,57 \pm 15,62$  n.u.) signifikant kleiner ( $p = 0,015$ ) als in Gruppe 1 ( $n = 10$ ; Mittelwert  $81,53 \pm 21,22$  n.u.) und signifikant kleiner ( $p = 0,050$ ) als in Gruppe 3 ( $n = 8$ ; Mittelwert  $79,9 \pm 15,0$  n.u.). Zwischen der Gruppe 1 und 3 gab es keinen Unterschied ( $p = 1,000$ ).

Höchste Werte wiesen Pferde mit strangulierenden Dickdarmläsionen (Mittelwert  $90,40 \pm 2,90$  n.u.) und ein Pferd mit Magenruptur ( $90,2$  n.u.) auf, mittlere Werte ergaben sich für strangulierende Dünndarmläsionen (Mittelwert  $74,80 \pm 22,95$  n.u.). Niedrigste Werte ergaben sich für weniger ernsthafte Erkrankungen wie Obstipation und Verlagerung des Colon ascendens oder Magenulzera (Mittelwert  $62,60 \pm 15,62$  n.u.).

An Tag 2 gab es zwischen den Gruppen keinen signifikanten Unterschied, wobei die LF-Leistung in Gruppe 3 ( $n = 4$ ) tendenziell am größten war (Mittelwert  $63,80 \pm 23,08$  n.u.), gefolgt von Gruppe 2 ( $n = 23$ ) mit  $56,98 \pm 14,56$  n.u.. Den tendenziell niedrigsten Wert zeigte Gruppe 1 ( $n=11$ ) mit  $50,78 \pm 19,98$  n.u..

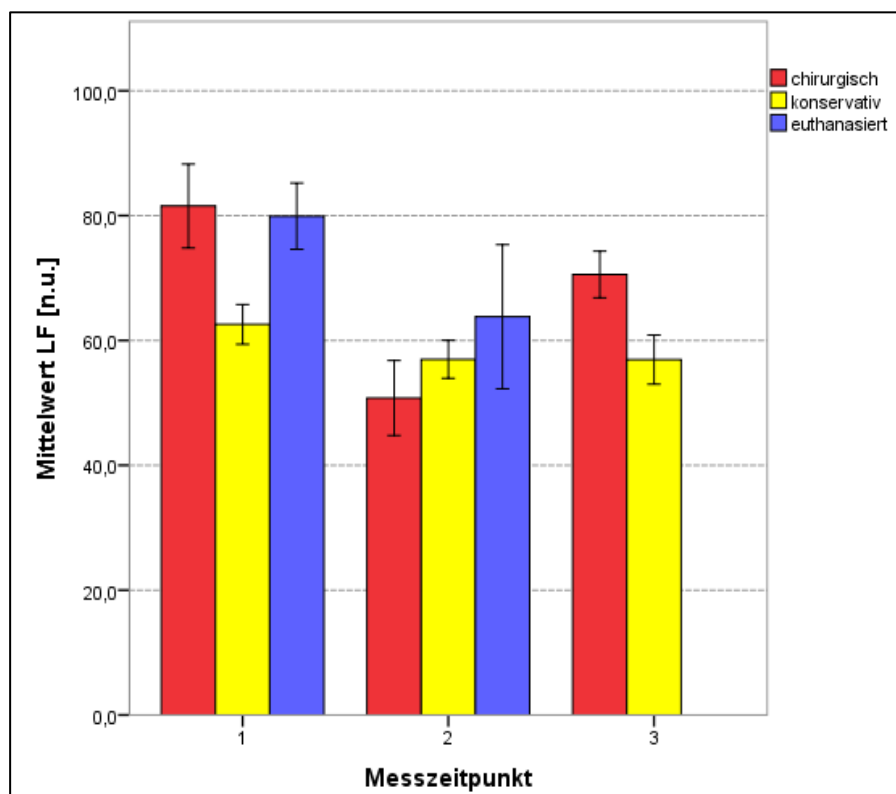
An Tag 3 war die LF-Leistung in Gruppe 1 ( $n = 11$ ; Mittelwert  $70,56 \pm 12,44$  n.u.) signifikant ( $p = 0,021$ ) größer als in Gruppe 2 ( $n = 10$ ;  $48,03 \pm 12,45$  n.u.).

### 2.7.2. Vergleich innerhalb der Gruppen zwischen den Messzeitpunkten

In Gruppe 1 war die LF-Leistung an Tag 2 ( $n = 11$ ; Mittelwert  $50,78 \pm 19,98$  n.u.) signifikant kleiner ( $p = 0,002$ ) als an Tag 1 ( $n = 10$ , Mittelwert  $81,53 \pm 21,22$  n.u.) und signifikant kleiner ( $p = 0,049$ ) als an Tag 3 ( $n = 11$ , Mittelwert  $70,56 \pm 12,44$  n.u.). In den Gruppen 2 und 3 gab es keinen signifikanten Unterschied zwischen den Messzeitpunkten. Die LF-Leistung war in Gruppe 2 über die Tage 1 ( $n = 24$ ; Mittelwert  $62,57 \pm 15,62$  n.u.), 2 ( $n = 23$ ; Mittelwert  $56,98 \pm 14,56$  n.u.) und 3 ( $n = 10$ ; Mittelwert  $48,03 \pm 12,45$  n.u.) nahezu gleich aber tendenziell eher abfallend.

### 2.7.3. Vergleich der Gruppen über den gesamten Messzeitraum

Insgesamt (über den gesamten Messzeitraum) war die LF-Leistung in Gruppe 2 mit  $p = 0,003$  signifikant kleiner (Mittelwert  $59,33 \pm 14,70$  n.u.) als in Gruppe 3 (Mittelwert  $74,53 \pm 18,74$  n.u.), während es zwischen Gruppe 1 und 3 und Gruppe 1 und 2 keinen signifikanten Unterschied über den gesamten Messzeitraum gab.



**Abb. 18** Der Mittelwert der LF-Leistung bei den verschiedenen Gruppen zum Messzeitpunkt 1 (Tag der Einlieferung), 2 (Tag nach Einlieferung) und 3 (Tag der Entlassung). LF-Leistung ist der Niederfrequenzbereich der Spektralanalyse. Fehlerbalken:  $\pm 1$  SE.

## 2.8. LF/HF-Ratio

### 2.8.1. Vergleich zwischen den Gruppen zu den einzelnen Messzeitpunkten

Die LF/HF-Ratio war an Tag 1 in Gruppe 2 ( $n = 24$ ; Mittelwert  $2,34 \pm 2,02$ ) signifikant kleiner ( $p = 0,001$ ) als in Gruppe 1 ( $n = 10$ ; Mittelwert  $7,17 \pm 3,15$ ) und signifikant kleiner ( $p = 0,004$ ) als in Gruppe 3 ( $n = 8$ ; Mittelwert  $6,98 \pm 5,93$ ). Zwischen Gruppe 1 und 3 gab es keinen Unterschied ( $p = 1,000$ ).

Höchste Werte wiesen Pferde mit strangulierenden Dickdarmläsionen (Mittelwert  $10,66 \pm 5,14$ ) und ein Pferd mit Magenruptur (9,19) auf, mittlere Werte ergaben sich für strangulierende Dünndarmläsionen (Mittelwert  $5,30 \pm 3,73$ ). Niedrigste Werte ergaben sich für weniger ernsthafte Erkrankungen wie Obstipation und Verlagerung des Colon ascendens oder Magenulzera (Mittelwert  $2,34 \pm 2,12$ ).

An Tag 2 war die LF/HF-Ratio in Gruppe 3 ( $n = 4$ ) am größten (Mittelwert  $3,68 \pm 4,60$ ), jedoch war dieser Unterschied nicht signifikant. Der Mittelwert war in Gruppe 1 ( $n = 11$ )  $1,48 \pm 1,31$  und in Gruppe 2 ( $n = 23$ )  $1,68 \pm 1,24$ .

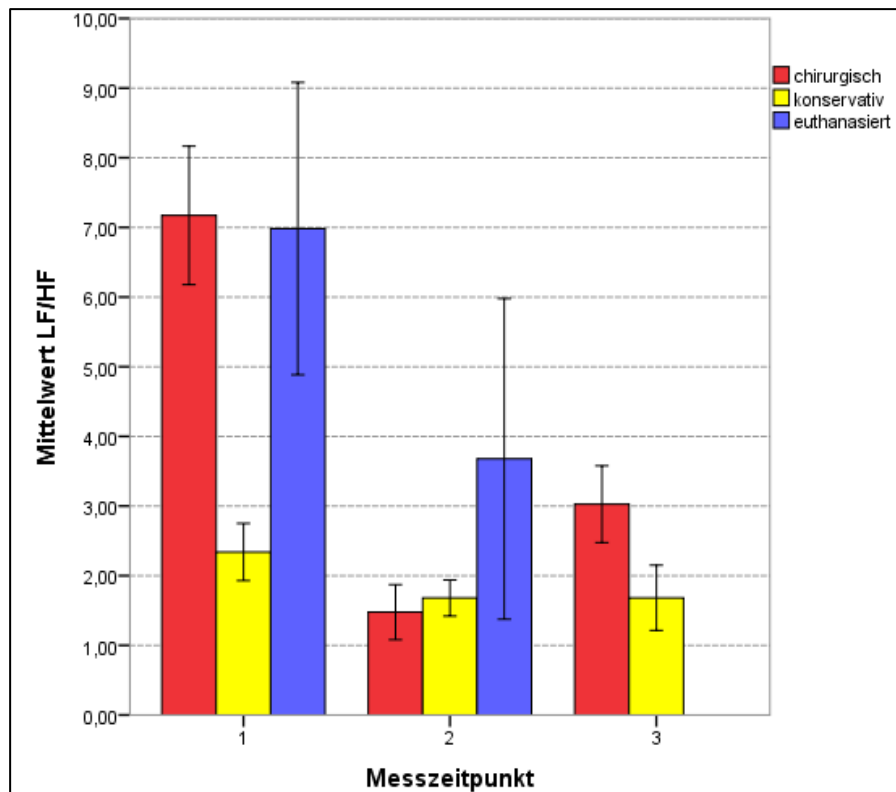
An Tag 3 gab es keinen signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen, wobei die LF/HF-Ratio in Gruppe 1 ( $n = 11$ ; Mittelwert  $3,03 \pm 1,83$ ) tendenziell größer ( $p = 0,081$ ) war als in Gruppe 2 ( $n = 10$ ; Mittelwert  $1,68 \pm 1,48$ ).

### 2.8.2. Vergleich innerhalb der Gruppen zwischen den Messzeitpunkten

In Gruppe 1 war die LF/HF-Ratio an Tag 1 ( $n = 10$ ; Mittelwert  $7,17 \pm 3,15$ ) signifikant größer ( $p = 0,000$ ) als an Tag 2 ( $n = 11$ , Mittelwert  $1,48 \pm 1,31$ ) und signifikant größer ( $p = 0,000$ ) als an Tag 3 ( $n = 11$ , Mittelwert  $3,03 \pm 1,83$ ), während es zwischen Gruppe 2 und 3 keine signifikanten Unterschiede gab.

### 2.8.3. Vergleich der Gruppen über den gesamten Messzeitraum

Insgesamt, d.h. über den gesamten Messzeitraum, war die LF/HF-Ratio in Gruppe 2 mit  $p = 0,006$  signifikant kleiner (Mittelwert  $1,96 \pm 1,65$ ) als in Gruppe 1 (Mittelwert  $3,79 \pm 3,21$ ) und mit  $p = 0,033$  signifikant kleiner als in Gruppe 3 (Mittelwert  $5,89 \pm 5,56$ ), während es zwischen Gruppe 1 und 3 keinen Unterschied gab ( $p = 0,094$ ).



**Abb. 19** Der Mittelwert der LF/HF-Ratio bei den verschiedenen Gruppen zum Messzeitpunkt 1 (Tag der Einlieferung), 2 (Tag nach Einlieferung) und 3 (Tag der Entlassung). LF/HF ist das Verhältnis der LF-Leistung zur HF-Leistung. Fehlerbalken:  $\pm 1$  SE.

### 3. Weitere Stressparameter

#### 3.1. Cortisol

##### 3.1.1. Vergleich zwischen den Gruppen zu den einzelnen Messzeitpunkten

Während die Cortisolkonzentration an Tag 1 in Gruppe 2 ( $n = 24$ ; Mittelwert  $82,2 \pm 40,0$  mmol/l) signifikant kleiner ( $p = 0,032$ ) war als in Gruppe 1 ( $n = 11$ ; Mittelwert  $119,8 \pm 41,9$  mmol/l) und signifikant kleiner ( $p = 0,023$ ) als in Gruppe 3 ( $n = 8$ ; Mittelwert  $127,1 \pm 67,9$  mmol/l), war der Unterschied zwischen Gruppe 1 und 3 nicht signifikant ( $p = 0,738$ ).

Die höchste Cortisolkonzentration wies ein Pferd mit Magenruptur auf ( $235$  mmol/l), danach kamen die Pferde mit strangulierenden Dünndarmläsionen (Mittelwert  $122,6 \pm 37,8$  mmol/l) und strangulierenden Dickdarmläsionen und Torsio coli 180-270° (Mittelwert  $109,2 \pm 56,5$  mmol/l). Niedrigste Werte ergaben sich für weniger ernsthafte Erkrankungen wie Obstipation und Verlagerung des Colon ascendens oder Magenulzera (Mittelwert  $84,7 \pm 38,8$  mmol/l).

Auch an Tag 2 war die Cortisolkonzentration in Gruppe 1 ( $n = 11$ ; Mittelwert  $97,1 \pm 46,3$  mmol/l) signifikant größer ( $p = 0,001$ ) als in Gruppe 2 ( $n = 23$ ; Mittelwert  $57,3 \pm 16,2$  mmol/l). Die Cortisolkonzentration ist in Gruppe 3 ( $n = 4$ ; Mittelwert  $71,9 \pm$



41,4 mmol/l) an Tag 2 tendenziell größer als in Gruppe 2, jedoch ist dieser Unterschied nicht signifikant ( $p = 0,383$ ).

An Tag 3 gab es zwischen Gruppe 1 ( $n = 11$ ; Mittelwert  $47,1 \pm 20,5$  mmol/l) und Gruppe 2 ( $n = 10$ ; Mittelwert  $51,1 \pm 16,8$  mmol/l) keinen signifikanten Unterschied.

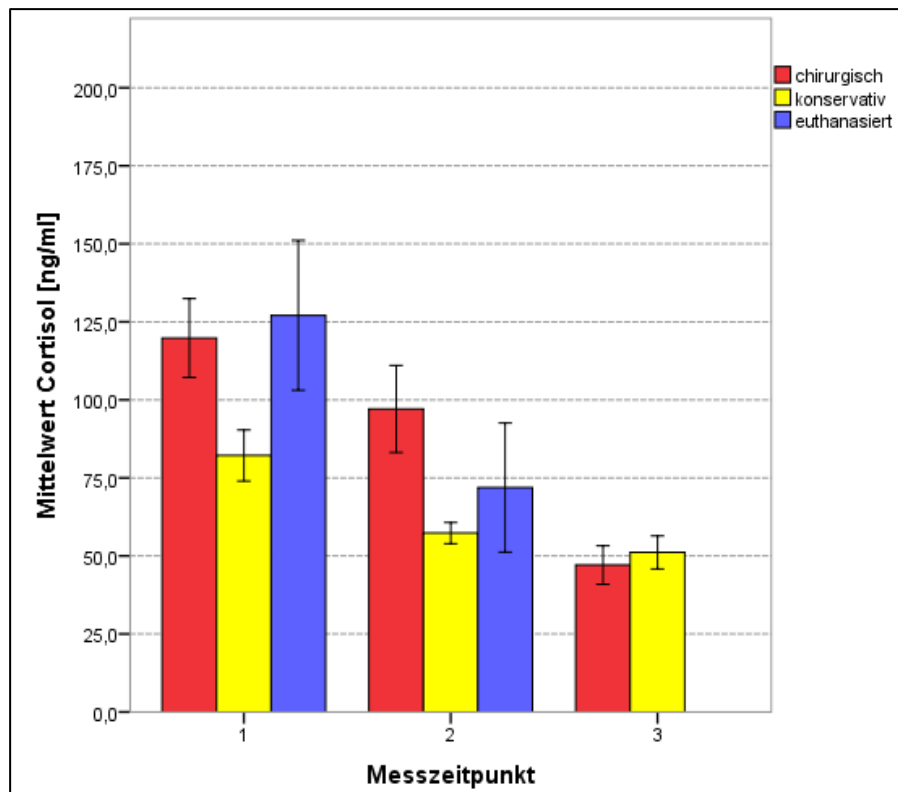
### **3.1.2. Vergleich innerhalb der Gruppen zwischen den Messzeitpunkten**

In Gruppe 1 war die Cortisolkonzentration an Tag 3 ( $n = 11$ ; Mittelwert  $47,1 \pm 20,5$  mmol/l) signifikant kleiner als an Tag 2 ( $p = 0,013$ ,  $n =$  Mittelwert  $11,97,1 \pm 46,3$  mmol/l) und 1 ( $p = 0,000$ ,  $n = 11$ , Mittelwert  $119,8 \pm 41,9$  mmol/l). Der Unterschied zwischen Tag 1 und 2 war nicht signifikant ( $p = 0,512$ ).

In Gruppe 2 war die Cortisolkonzentration an Tag 1 ( $n = 24$ ; Mittelwert  $82,2 \pm 40,0$  mmol/l) signifikant größer ( $p = 0,010$ ) als an Tag 2 ( $n = 23$ ; Mittelwert  $57,3 \pm 16,2$  mmol/l) und signifikant größer ( $p = 0,018$ ) als an Tag 3 ( $n = 10$ ;  $51,1 \pm 16,8$  mmol/l), während es zwischen Tag 2 und 3 keinen Unterschied gab ( $p = 1,000$ ).

### **3.1.3. Vergleich der Gruppen über den gesamten Messzeitraum**

Insgesamt, d.h. über den gesamten Messzeitraum war die Cortisolkonzentration in Gruppe 2 mit  $p = 0,027$  signifikant kleiner (Mittelwert  $66,7 \pm 31$  mmol/l) als in Gruppe 1 (Mittelwert  $88,0 \pm 48,0$  mmol/l) und mit  $p = 0,048$  signifikant kleiner als in Gruppe 3 (Mittelwert  $108,7 \pm 64,4$  mmol/l). Die Cortisolkonzentration war insgesamt in Gruppe 3 tendenziell größer als in Gruppe 1, wenngleich auch dieser Unterschied nicht signifikant war ( $p = 0,250$ ).



**Abb. 20** Der Mittelwert der Serumcortisolkonzentration bei den verschiedenen Gruppen zum Messzeitpunkt 1 (Tag der Einlieferung), 2 (Tag nach Einlieferung) und 3 (Tag der Entlassung). Fehlerbalken:  $\pm 1$  SE.

## 3.2. $\beta$ -Endorphine

### 3.2.1. Vergleich zwischen den Gruppen zu den einzelnen Messzeitpunkten

Der Mittelwert der  $\beta$ -Endorphinkonzentration war an Tag 1 in Gruppe 1 ( $n = 11$ )  $1,141 \pm 1,982$  ng/ml, in Gruppe 2 ( $n = 24$ )  $1,072 \pm 1,411$  ng/ml und in Gruppe 3 ( $n = 8$ )  $0,257 \pm 0,507$  ng/ml. Zwischen den Gruppen gab es keinen signifikanten Unterschied.

Höchste  $\beta$ -Endorphinkonzentration wiesen Pferde mit strangulierenden Dickdarmläsionen (Mittelwert  $1,612 \pm 2,620$  ng/ml) auf. Niedrigste Werte ergaben sich für die ebenfalls lebensbedrohlichen strangulierenden Dünndarmläsionen (Mittelwert  $0,412 \pm 0,589$  ng/ml) und ein Pferd mit Magenruptur ( $0,133$  ng/ml), mittlere Werte ergaben sich für weniger ernsthafte Erkrankungen wie Obstipation und Verlagerung des Colon ascendens oder Magenulzera (Mittelwert  $1,072 \pm 1,411$  ng/ml).

An Tag 2 war der Mittelwert der  $\beta$ -Endorphinkonzentration in Gruppe 1 ( $n = 11$ )  $0,101 \pm 0,137$  ng/ml, in Gruppe 2 ( $n = 23$ )  $0,649 \pm 1,043$  ng/ml und in Gruppe 3 ( $n = 4$ )  $0,017 \pm 0,017$  ng/ml. Zwischen den Gruppen gab es keinen signifikanten Unterschied.

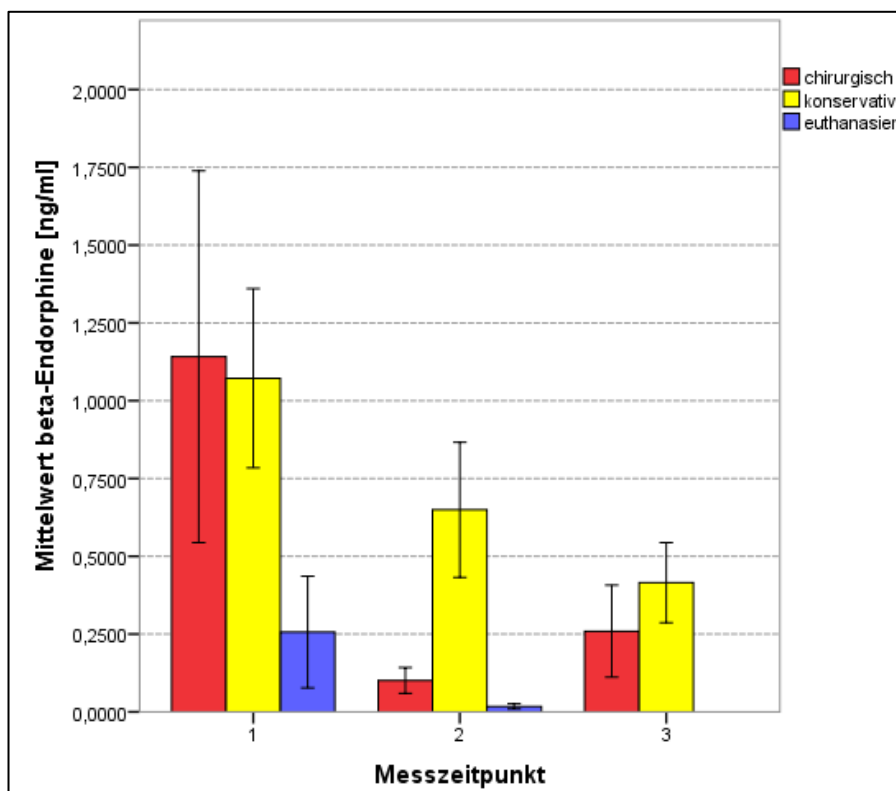
An Tag 3 war der Mittelwert der  $\beta$ -Endorphinkonzentration in Gruppe 1 ( $n = 11$ )  $0,259 \pm 0,491$  ng/ml und in Gruppe 2 ( $n = 10$ )  $0,415 \pm 0,406$  ng/ml. Zwischen Gruppe 1 und 2 gab es keinen signifikanten Unterschied.

### 3.2.2. Vergleich innerhalb der Gruppen zwischen den Messzeitpunkten

Innerhalb der Gruppen gab es zwischen den Messzeitpunkten keinen signifikanten Unterschied.

### 3.2.3. Vergleich der Gruppen über den gesamten Messzeitraum

Insgesamt, d.h. über den gesamten Messzeitraum, war die  $\beta$ -Endorphinkonzentration in Gruppe 2 mit  $p = 0,003$  signifikant größer (Mittelwert  $0,786 \pm 1,156$  ng/ml) als in Gruppe 3 (Mittelwert  $0,177 \pm 0,421$  ng/ml) und auch größer (jedoch nicht signifikant mit  $p = 0,274$ ) als in Gruppe 1 (Mittelwert  $0,501 \pm 1,235$  ng/ml).



**Abb. 21** Der Mittelwert der Plasma- $\beta$ -Endorphinkonzentration bei den verschiedenen Gruppen zum Messzeitpunkt 1 (Tag der Einlieferung), 2 (Tag nach Einlieferung) und 3 (Tag der Entlassung). Fehlerbalken:  $\pm 1$  SE.

## 4. Weitere Laborparameter

### 4.1. Hämatokrit

#### 4.1.1. Vergleich zwischen den Gruppen zu den einzelnen Messzeitpunkten

Der Hämatokrit war an Tag 1 in Gruppe 3 ( $n = 8$ ; Mittelwert  $43 \pm 18\%$ ) signifikant größer ( $p = 0,042$ ) als in Gruppe 2 ( $n = 24$ ; Mittelwert  $34 \pm 6\%$ ) und auch größer als in Gruppe 1 ( $n = 11$ , Mittelwert  $36 \pm 7\%$ ), jedoch war dieser Unterschied nicht signifikant ( $p = 0,241$ ). Zwischen Gruppe 1 und 2 gab es keinen wesentlichen Unterschied.

An Tag 2 gab es keinen Unterschied zwischen den Gruppen. Der Mittelwert des Hämatokrits war in Gruppe 1 (n = 11) an Tag 2  $32 \pm 7\%$ , in Gruppe 2 (n = 23)  $32 \pm 3\%$  und in Gruppe 3 (n = 4)  $36 \pm 11\%$ .

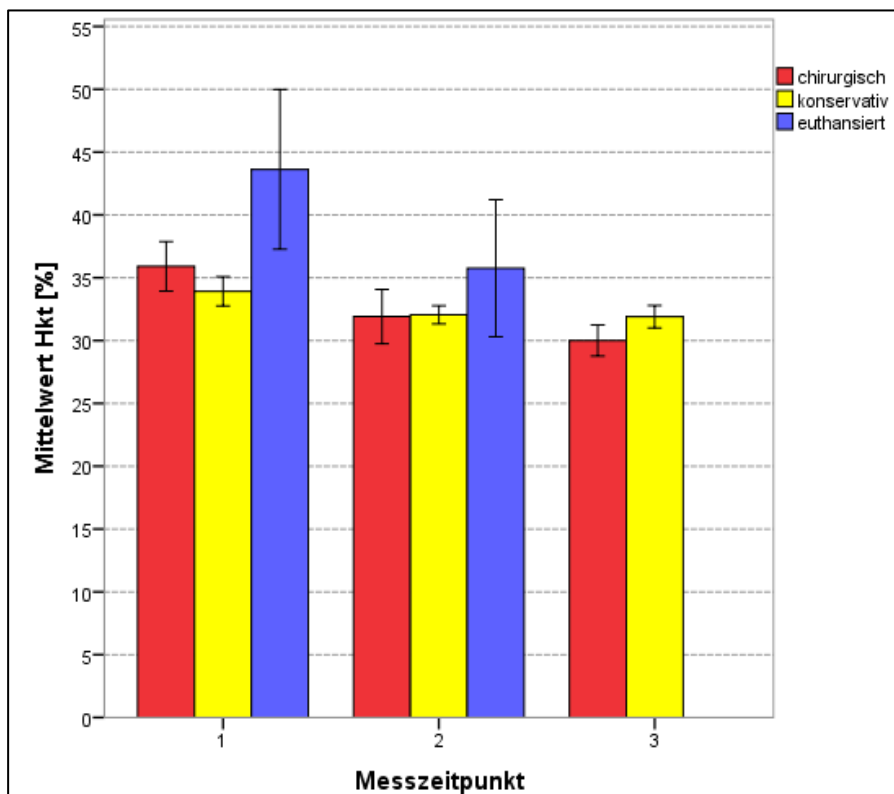
Auch an Tag 3 gab es keinen Unterschied zwischen den Gruppen. Der Mittelwert des Hämatokrits war in Gruppe 1 (n = 11) an Tag 3  $30 \pm 4\%$  und in Gruppe 2 (n = 10)  $32 \pm 3\%$ .

#### 4.1.2. Vergleich innerhalb der Gruppen zwischen den Messzeitpunkten

Innerhalb der Gruppen gab es keinen signifikanten Unterschied zwischen den Messzeitpunkten.

#### 4.1.3. Vergleich der Gruppen über den gesamten Messzeitraum

Insgesamt, d.h. über den gesamten Messzeitraum, gab es keinen signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen.



**Abb. 22** Der Mittelwert des Hämatokrits bei den verschiedenen Gruppen zum Messzeitpunkt 1 (Tag der Einlieferung), 2 (Tag nach Einlieferung) und 3 (Tag der Entlassung). Fehlerbalken:  $\pm 1$  SE.

## **4.2. Totalprotein**

### **4.2.1. Vergleich zwischen den Gruppen zu den einzelnen Messzeitpunkten**

An Tag 1 gab es zwischen den Gruppen keinen signifikanten Unterschied. Während das Totalprotein in Gruppe 2 (n = 24; Mittelwert  $6,6 \pm 0,7$  g/dl) und Gruppe 1 (n = 11; Mittelwert  $6,6 \pm 1,1$  g/dl) nahezu gleich war ( $p=1,000$ ), war es in Gruppe 3 niedriger (n=7; Mittelwert  $5,6 \pm 1,9$  g/dl), jedoch nicht signifikant.

An Tag 2 war das Totalprotein in Gruppe 1 (n = 11; Mittelwert  $5,5 \pm 0,6$  g/dl) signifikant kleiner ( $p = 0,019$ ) als in Gruppe 2 (n = 22; Mittelwert  $6,3 \pm 0,7$  g/dl) und signifikant größer ( $p = 0,013$ ) als in Gruppe 3 (n = 4;  $4,3 \pm 1,1$  g/dl). In Gruppe 2 war das Totalprotein an Tag 2 signifikant größer ( $p=0,000$ ) als in Gruppe 3.

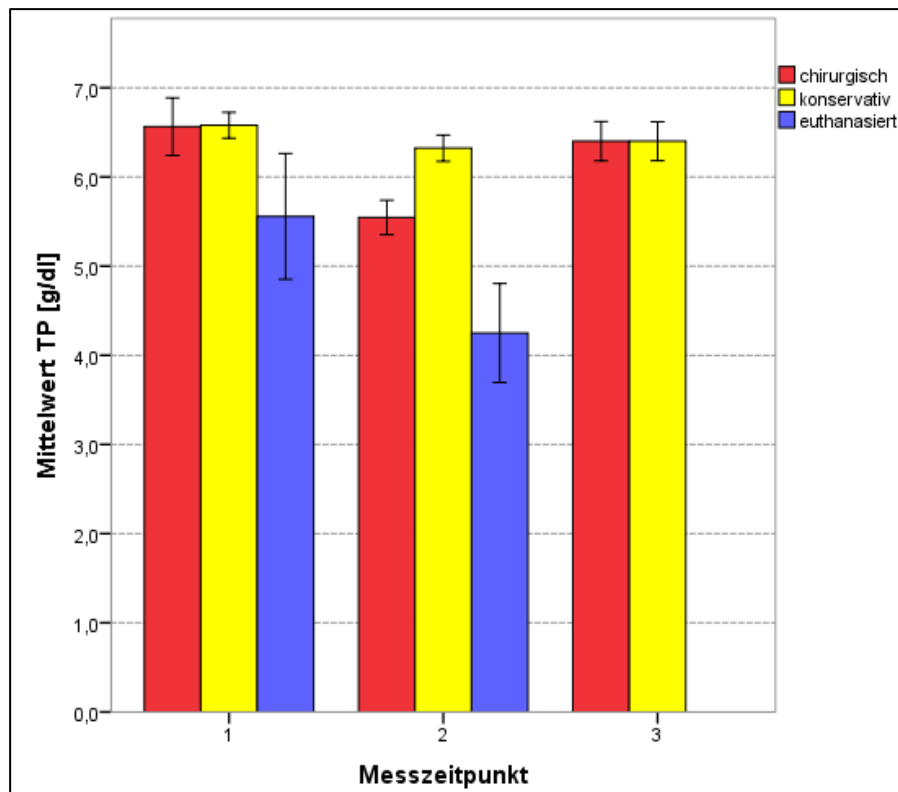
An Tag 3 war das Totalprotein in Gruppe 2 (n = 10; Mittelwert  $6,4 \pm 0,7$  g/dl) und 1 (n = 10; Mittelwert  $6,4 \pm 0,7$  g/dl) gleich ( $p=1,000$ ).

### **4.2.2. Vergleich innerhalb der Gruppen zwischen den Messzeitpunkten**

Innerhalb der Gruppe 1 war das Totalprotein an Tag 1 (n = 11; Mittelwert  $6,6 \pm 1,1$  g/dl) signifikant größer ( $p = 0,022$ ) als an Tag 2 (n = 11; Mittelwert  $5,5 \pm 0,6$  g/dl) und an Tag 2 kleiner ( $p = 0,078$ ) als an Tag 3 (n = 10; Mittelwert  $6,4 \pm 0,7$  g/dl), jedoch nicht signifikant. Zwischen Tag 1 und 3 gab es keinen signifikanten Unterschied ( $p = 1,000$ ). In Gruppe 2 und 3 gab es keinen Unterschied zwischen den Messzeitpunkten.

### **4.2.3. Vergleich der Gruppen über den gesamten Messzeitraum**

Insgesamt, d.h. über den gesamten Messzeitraum war das Totalprotein in Gruppe 2 (Mittelwert  $6,4 \pm 0,7$  g/dl) signifikant größer ( $p = 0,024$ ) als in Gruppe 3 (Mittelwert  $5,1 \pm 1,7$  g/dl), jedoch war der Unterschied zwischen Gruppe 1 (Mittelwert  $6,2 \pm 0,9$  g/dl) und 2 ( $p = 0,107$ ) sowie zwischen Gruppe 1 und 3 ( $p = 0,067$ ) nicht signifikant.



**Abb. 23** Der Mittelwert des Totalproteins im Blutplasma bei den verschiedenen Gruppen zum Messzeitpunkt 1 (Tag der Einlieferung), 2 (Tag nach Einlieferung) und 3 (Tag der Entlassung). Fehlerbalken:  $\pm 1$  SE.

### 4.3. Laktat

#### 4.3.1. Vergleich zwischen den Gruppen zu den einzelnen Messzeitpunkten

Die Laktatkonzentration war an Tag 1 in Gruppe 3 ( $n = 7$ ; Mittelwert  $5,9 \pm 5,3$  mmol/l) signifikant größer ( $p = 0,003$ ) als in Gruppe 1 ( $n = 11$ ; Mittelwert  $2,1 \pm 1,3$  mmol/l) und signifikant größer ( $p = 0,000$ ) als in Gruppe 2 ( $n = 24$ ; Mittelwert  $1,3 \pm 0,4$  mmol/l). Zwischen der Gruppe 1 und 2 gab es keinen signifikanten Unterschied ( $p = 0,933$ ).

An Tag 2 war die Laktatkonzentration in Gruppe 3 ( $n = 4$ ; Mittelwert  $2,1 \pm 0,9$  mmol/l) signifikant größer ( $p = 0,000$ ) als in Gruppe 2 ( $n = 23$ ; Mittelwert  $1,0 \pm 0,1$  mmol/l) und signifikant größer als in Gruppe 1 ( $n = 11$ ; Mittelwert  $1,1 \pm 0,3$  mmol/l).

Auch an Tag 3 gab es keinen Unterschied zwischen Gruppe 1 ( $n=11$ ; Mittelwert  $1,0 \pm 0$  mmol/l) und 2 ( $n=9$ ; Mittelwert  $1,1 \pm 0,2$  mmol/l).

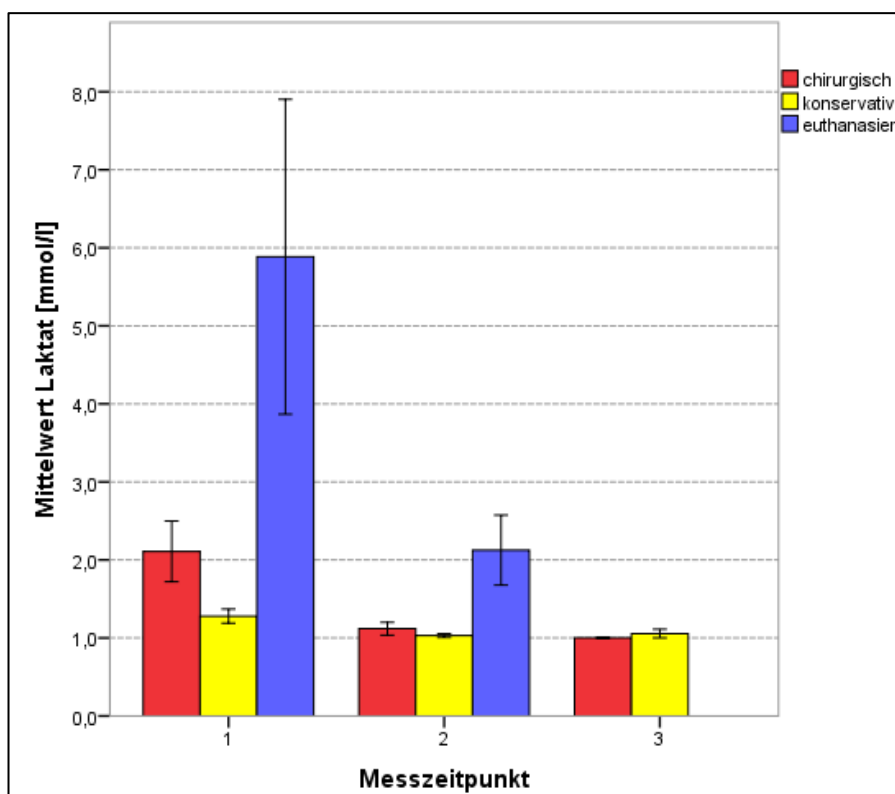
#### 4.3.2. Vergleich innerhalb der Gruppen zwischen den Messzeitpunkten

In Gruppe 1 war die Laktatkonzentration an Tag 1 ( $n = 11$ ;  $2,1 \pm 1,3$  mmol/l) signifikant größer ( $p=0,014$ ) als an Tag 2 ( $n = 11$ ,  $1,1 \pm 0,3$  mmol/l) und signifikant größer ( $p = 0,006$ ) als an Tag 3 ( $n = 11$ , Mittelwert  $1,0 \pm 0$  mmol/l), wohingegen es keinen Unterschied zwischen Tag 2 und 3 gab ( $p = 1,000$ ).

In Gruppe 2 war die Laktatkonzentration an Tag 1 ( $n = 24$ ; Mittelwert  $1,3 \pm 0,4$  mmol/l) signifikant größer ( $p = 0,019$ ) als an Tag 2 ( $n = 23$ ; Mittelwert  $1,0 \pm 0,1$  mmol/l), wohingegen der Unterschied zwischen Tag 1 und 3 ( $n = 9$ ; Mittelwert  $1,1 \pm 0,2$  mmol/l) nicht signifikant war ( $p = 0,202$ ) und auch nicht zwischen Tag 2 und 3 ( $p = 1,000$  mmol/l).

#### 4.3.3. Vergleich der Gruppen über den gesamten Messzeitraum

Insgesamt (über den gesamten Messzeitraum) war die Laktatkonzentration in Gruppe 2 mit  $p = 0,034$  signifikant kleiner (Mittelwert  $1,1 \pm 0,3$  mmol/l) als in Gruppe 3 (Mittelwert  $4,5 \pm 4,6$  mmol/l) und in Gruppe 1 (Mittelwert  $1,4 \pm 0,9$  mmol/l) signifikant kleiner ( $p = 0,048$ ) als in Gruppe 3, wohingegen der Unterschied zwischen Gruppe 1 und 2 nicht signifikant war.



**Abb. 24** Der Mittelwert der Plasmalaktatkonzentration bei den verschiedenen Gruppen zum Messzeitpunkt 1 (Tag der Einlieferung), 2 (Tag nach Einlieferung) und 3 (Tag der Entlassung). Fehlerbalken:  $\pm 1$  SE.

## 5. Zusammenhänge zwischen den Parametern

### 5.1. Korrelation zwischen den Herzfrequenzvariabilitätsparametern

Naturgemäß ergab sich bei der Berechnung des Korrelationskoeffizienten nach Pearson ein signifikant negativer Zusammenhang zwischen der Herzfrequenz und MeanNN ( $r = -0,70$ ;  $p = 0,000$ ) und den HRV-Parametern NN50 ( $r = -0,359$ ;  $p = 0,020$ ) und pNN50 ( $r = -0,430$ ;  $p = 0,004$ ). Außerdem ergab sich ein signifikant negativer Zusammenhang zwischen der Herzfrequenz und HF ( $r = -0,392$ ;  $p =$

0,010) und LF ( $r = -0,393$ ;  $p = 0,010$ ), welche ihrerseits signifikant negativ miteinander korrelieren ( $r = -1,000$ ;  $p = 0,000$ ). Zu LF/HF-Ratio ergab sich für die Herzfrequenz eine signifikant positive Korrelation ( $r = 0,557$ ;  $p = 0,000$ ), ebenso für LF ( $r = 0,797$ ;  $p = 0,000$ ) und ein signifikanter negativer Zusammenhang zu HF ( $r = -0,797$ ;  $p = 0,000$ ). Auch zwischen MeanNN, NN50, pNN50, HF, LF, LF/HF-Ratio ergaben sich jeweils signifikante Zusammenhänge.

**Tab. 7** Korrelationskoeffizienten ( $r$ ) mit ihren Signifikanzen ( $p$ ) zwischen der Herzfrequenz MeanNN, NN50, pNN50, HF, LF und LF/HF-Ratio.

Parameter		MeanNN	NN50	pNN50	HF	LF	LF/HF-Ratio
Herzfrequenz	r	-0,700	-0,359	-0,430	-0,392	0,393	0,557
	p	0,000	0,020	0,004	0,010	0,010	0,000
MeanNN	r		0,455	0,637	0,386	-0,386	-0,450
	p		0,002	0,000	0,012	0,012	0,003
NN50	r			0,958	0,419	-0,419	-0,335
	p			0,000	0,006	0,006	0,030
pNN50	r				0,389	-0,390	-0,322
	p				0,011	0,011	0,038
HF	r					-1,000	-0,797
	p					0,000	0,000
LF	r						0,797
	p						0,000

## 5.2. Korrelation der Herzfrequenzvariabilitätsparameter zu Hämatokrit, Gesamteiweiß und Laktat

Zwischen Hämatokrit, Totalprotein und Laktat gab es keinen signifikanten Zusammenhang, jedoch korrelierte Laktat signifikant mit den HRV-Parametern MeanNN ( $r = -0,537$ ;  $p = 0,000$ ), NN50 ( $r = -0,327$ ;  $p = 0,037$ ), pNN50 ( $r = -0,356$ ;  $p = 0,022$ ), HF ( $r = -0,339$ ;  $p = 0,030$ ), LF ( $r = 0,339$ ;  $p = 0,030$ ), HF/LF ( $r = 0,476$ ;  $p = 0,002$ ) und Hämatokrit mit MeanNN ( $r = -0,406$ ;  $p = 0,008$ ), NN50 ( $r = -0,339$ ;  $p = 0,028$ ), pNN50 ( $r = -0,367$ ;  $p = 0,017$ ) und LF/HF ( $r = 0,459$ ;  $p = 0,002$ ) und tendenziell auch mit HF ( $r = -0,300$ ;  $p = 0,054$ ) und LF ( $r = 0,300$ ;  $p = 0,054$ ), jedoch nicht signifikant. Keine signifikante Korrelation gab es zwischen den HRV-Parametern und Totalprotein.



**Tab. 8** Korrelationskoeffizienten (r) mit ihren Signifikanzen (p) zwischen Hämatokrit, Laktat und den HRV-Parametern MeanNN, NN50, pNN50, HF, LF und LF/HF-Ratio.

Parameter		MeanNN	NN50	pNN50	HF	LF	LF/HF
Hämatokrit	r	-0,406	-0,339	-0,367	-0,300	0,300	0,459
	p	0,008	0,028	0,017	0,054	0,054	0,002
Laktat	r	-0,537	-0,327	-0,356	-0,339	0,339	0,476
	p	0,000	0,037	0,022	0,030	0,030	0,002

### 5.3. Korrelation der Herzfrequenzvariabilitätsparameter zum Stresshormon Cortisol und $\beta$ -Endorphinen

Ein signifikanter Zusammenhang ergab sich zwischen dem HRV-Parameter LF/HF zu der Cortisolkonzentration. Je höher die LF/HF-Ratio war, desto größer war die Cortisolkonzentration ( $r=0,396$ ;  $p=0,010$ ). Zu den anderen HRV-Parametern zeigte Cortisol keinen signifikanten Zusammenhang, allerdings korrelierte die Cortisolkonzentration auch signifikant positiv mit der Herzfrequenz ( $r=0,525$ ;  $p=0,000$ ), dem Hämatokrit ( $r=0,542$ ;  $p=0,000$ ) und Laktat ( $r=0,361$ ;  $p=0,019$ ), welche auch untereinander und mit der LF/HF-Ratio einen signifikanten Zusammenhang haben (s.o.)

**Tab. 9** Korrelationskoeffizienten (r) mit ihren Signifikanzen (p) zwischen Cortisolkonzentration, Herzfrequenz, Hämatokrit, Laktat und LF/HF-Ratio.

Parameter		Herzfrequenz	Hämatokrit	Laktat	LF/HF
Cortisol	r	0,525	0,542	0,361	0,396
	p	0,000	0,000	0,019	0,000
Herzfrequenz	r		0,518	0,644	0,557
	p		0,000	0,000	0,000
Hämatokrit	r			0,202	0,459
	p			0,200	0,002
Laktat	r				0,470
	p				0,002

Die  $\beta$ -Endorphine stehen zu keinem anderen Parameter in signifikantem Zusammenhang.

### 5.4. Korrelation zwischen HF-Leistung und Atemfrequenz

Um zu klären, ob, wie von einigen Autoren behauptet (Cottin et al. 1999; Kohl et al. 1999; Physick-Sheard et al. 2000; Doxey und Boswood 2004; Cottin et al. 2005) durch eine hohe Atemfrequenz auch in der vorliegenden Studie die vagale Aktivität

und damit die HF-Komponente erhöht ist, wurde der Korrelationskoeffizient nach Pearson zwischen diesen beiden Parametern berechnet. Dabei ergab sich ein signifikant negativer Zusammenhang ( $r = -3,96$ ;  $p = 0,010$ ), d.h. je höher die Atemfrequenz, desto niedriger die HF-Leistung und damit die vagale Aktivität. Die oben genannte Behauptung konnte in vorliegender Studie also nicht nachvollzogen werden.

### **5.5. Korrelation der Herzfrequenzvariabilitätsparameter, Cortisol und $\beta$ -Endorphine zu Alter, Rasse, Geschlecht und körperlicher Fitness**

Um eine mögliche Beeinflussung von HRV, Cortisol und  $\beta$ -Endorphinen durch Alter, Rasse, Geschlecht und körperliche Fitness (diese wurde vorausgesetzt, wenn der Pferdebesitzer als Nutzungszweck „Sportpferd“ angegeben hatte) auszuschließen, wurde mit Hilfe des Pearson-Korrelationskoeffizienten die Korrelation dieser Parameter zu den Messergebnissen der Stressparameter an Tag 3 berechnet. Es gab keinen signifikanten Zusammenhang zwischen HRV- und Stresshormonparametern und Alter, Rasse, Geschlecht und körperlicher Fitness.

## **6. Zusammenfassung der signifikanten Ergebnisse**

### **6.1. Herzfrequenz und HRV-Parameter**

Die Herzfrequenz der konservativ behandelten Koliker war an Tag 1 signifikant kleiner als die der chirurgisch behandelten und die der euthanasierten Koliker. Zwischen den zwei letztgenannten Gruppen ergab sich erst an Tag 2 ein signifikanter Unterschied. Bei den chirurgisch und konservativ versorgten Kolikern sank die Herzfrequenz über den Zeitverlauf signifikant ab. Die Herzfrequenz korrelierte signifikant mit den HRV-Parametern (allen außer SDNN) und Cortisol, außerdem mit Hämatokrit und Laktat.

MeanNN war an Tag 1 bei den euthanasierten Kolikern signifikant kleiner als bei den konservativ behandelten Kolikern. An Tag 2 ergaben sich zwischen allen 3 Gruppen signifikante Unterschiede. Im Zeitverlauf nahm MeanNN bei den chirurgisch behandelten Kolikern zu. Die zeitbezogenen Parameter korrelierten signifikant untereinander und mit den frequenzbezogenen HRV-Parametern, außerdem mit der Herzfrequenz, Hämatokrit, Laktat, nicht jedoch mit Cortisol.

Die zeitbezogenen HRV-Parameter NN50 und pNN50 unterschieden sich erst an Tag 2 signifikant zwischen den Gruppen und waren in der Gruppe der euthanasierten Koliker signifikant kleiner als in der Gruppe der chirurgisch und der konservativ behandelten Koliker. An Tag 3 waren NN50 und pNN50 bei den chirurgisch versorgten Kolikern signifikant kleiner als bei den konservativ versorgten.

Für die frequenzbezogenen HRV-Parameter HF-Leistung, LF-Leistung und LF/HF-Ratio ergaben sich an Tag 1 signifikante Unterschiede zwischen den konservativ behandelten Kolikern und den chirurgisch behandelten Kolikern und zwischen den konservativ behandelten und den euthanasierten Kolikern. Bei den chirurgisch versorgten Kolikern stieg die HF-Leistung im Zeitverlauf und die LF-Leistung sank, ebenso wie die LF/HF-Ratio. An Tag 3 ergaben sich signifikante Unterschiede zwischen den konservativ und den chirurgisch behandelten Kolikern. LF-Leistung,

HF-Leistung und LF/HF-Ratio korrelierten signifikant untereinander und mit den Parametern der zeitbezogenen HRV-Analyse (außer SDNN), außerdem mit der Herzfrequenz, Hkt (nur LF/HF), Laktat und Cortisol (nur LF/HF).

## **6.2. Cortisol und $\beta$ -Endorphine**

Cortisol war an Tag 1 bei den chirurgisch versorgten und euthanasierten Kolikern signifikant größer als bei den konservativ behandelten Kolikern. Im Zeitverlauf nahm die Cortisolkonzentration bei den chirurgisch und konservativ behandelten Kolikern signifikant ab. Cortisol korrelierte signifikant zur Herzfrequenz, Hämatokrit, Laktat und zur LF/HF-Ratio.

Die  $\beta$ -Endorphinkonzentration unterschied sich weder zwischen den Gruppen signifikant noch über den Zeitverlauf hinweg. Sie korrelierte mit keinem der anderen Parameter.

## V. DISKUSSION

### 1. Diskussion von Material und Methoden

#### 1.1. Patienten

##### 1.1.1. Mögliche Beeinflussung der Messergebnisse durch Medikamente

Die Pferde standen an den unterschiedlichen Untersuchungstagen teilweise bereits unter unterschiedlicher Medikation. Ob und inwieweit die vorliegenden Untersuchungsergebnisse dadurch beeinflusst wurden, kann im Rahmen dieser Studie nur spekuliert werden, denn bisher existieren nur wenige Studien, die die Auswirkung verschiedener Medikamente auf die Herzfrequenzvariabilität erforscht haben (Camm et al. 1996). Verallgemeinernd kann davon ausgegangen werden, dass Medikamente, die sympathische Effekte und Entzündungsreaktionen verringern, die HRV erhöhen (Eller-Berndl 2010d). Hierzu zählen Parasympathikomimetika wie der Acetylcholinesteraseblocker und Darmmotilitätsförderer Konstigmin, Sympathikolytika wie der Betablocker Propranolol (Pagani et al. 1986; Kuwahara et al. 1996; Eller-Berndl 2010d) und NSAIDs wie Flunixin-Meglumin, Metamizol, Meloxicam, Acetylsalicylsäure u.a.

Viele Pferde (s. Tab. 1 Tiere, Material und Methoden-Teil, S. 26) waren zum Zeitpunkt der Ankunft in der Pferdeklunik von ihrem Haustierarzt bereits mit Metamizol oder Flunixin-Meglumin analgetisch vorbehandelt worden, spasmolytisch mit Butylscopolamin und sedierend und/oder analgetisch mit dem  $\alpha$ 2-Agonisten Xylazin und dem Opioid Butorphanol.

Nach Eller-Berndl (2010d) wirken sich Metamizol und Flunixin-Meglumin positiv auf die HRV aus, d.h. MeanNN steigt, SDNN steigt, NN50 und pNN50 steigen, die HF-Komponente steigt und die LF-Komponente sinkt. Der Wirkungseintritt von Metamizol erfolgt bei intravenöser Injektion beim Pferd nach 10-15 Minuten (Wiesner und Ribbeck 1991). Die Eliminationshalbwertszeit von Metamizol und seiner teilweise ebenso analgetisch wirksamen Metaboliten beträgt 4-5 Stunden (EMA 2003). Flunixin-Meglumin führt bereits nach 5-10 Minuten zur Analgesie (Chay et al. 1982). Trotz kurzer Halbwertszeit von 1,6–4,2 h (Chay et al. 1982) hat Flunixin-Meglumin aufgrund des offenen 3-Kompartiment-Modells eine lange Wirkungsdauer von 6 h für die Behandlung von Kolikschmerzen (Tobin und Wood 1989) mit einem Peak nach 12 h für antiinflammatorische Wirkungen (Johnson et al. 1993; Houdeshell und Hennessey 1997). Kietzmann et al. (2007) beschreiben sogar eine Wirkungsdauer von bis zu 1,5 Tagen für muskuloskelettale Schmerzen. Betrachtet man die Studie von Raekallio et al. (1997) kann man davon ausgehen, dass sich eine analgetische Vorbehandlung durch den Haustierarzt wahrscheinlich nicht auf die  $\beta$ -Endorphinkonzentration auswirkte, denn obwohl die klinischen Anzeichen von Schmerz nach einem arthroskopischen Eingriff bei den Pferden der Placebo-Gruppe wesentlich deutlicher waren als bei den Pferden aus der Phenylbutazon-Gruppe, hat sich die Schmerzmedikation nicht auf die  $\beta$ -Endorphinkonzentration ausgewirkt. In der Phenylbutazon-Gruppe wurden nach der Arthroskopie jedoch schneller wieder präoperative Cortisolwerte erreicht (nach 4 h)

als in der Placebogruppe (48 h). Demnach könnte eine analgetische Vorbehandlung die Cortisolwerte zumindest an Tag 2 beeinflusst haben. In der Studie von Rietmann et al. (2004) wirkte sich eine Schmerzmedikation bei Pferden mit akuter Hufrehe nicht auf die Cortisolkonzentration aus, obwohl sich das klinische Bild verbesserte, dafür stieg durch die NSAIDs-Gabe die HRV. Es ist also wahrscheinlich, dass die mit NSAIDs vorbehandelten Pferde in vorliegender Studie bereits bei Ankunft an Tag 1 eine höhere HRV hatten, als wenn sie nicht vorbehandelt gewesen wären; die Cortisol- und  $\beta$ -Endorphinkonzentrationen waren davon jedoch wahrscheinlich unbeeinflusst. Ähnliches gilt für eine Vorbehandlung mit Butorphanol, denn Opioide haben eine analgetische Wirkung von bis zu 4 h (Plumb 2011). In der Studie von Galletly et al. (1994) hatten die Opioide aber keinen Effekt auf die HRV, jedoch reduzierten sie die Herzfrequenz und die Cortisolkonzentration (Sellon et al. 2004; Niinisto et al. 2010). Die in vorliegender Studie mit Butorphanol versorgten Pferde waren fast ausschließlich chirurgisch zu versorgende Koliker, die im Endergebnis eine signifikant höhere Cortisolkonzentration hatten als die konservativ versorgten Koliker, sodass die senkende Wirkung des Opioids auf die Cortisolkonzentration offensichtlich nicht ins Gewicht gefallen ist.

Dagegen müssten sich vagushemmende Medikamente wie der  $\alpha$ 2-Agonist Xylazin und das zur Narkoseeinleitung und -erhaltung eingesetzte Medetomidin trotz analgetischem Effekt negativ auf die HRV auswirken (Eller-Berndl 2010d). Auch die Cortisolkonzentration wird durch  $\alpha$ 2-Agonisten gesenkt (Raekallio et al. 1992; Sanhoury et al. 1992). Xylazin war bei einigen Pferden an Tag 1 bereits vom Haustierarzt verabreicht worden (s. Tab. 1 Tiere, Material und Methoden-Teil, S. 26) und bei hochgradig schmerzhaften Pferden sofort nach Ankunft in die Klinik noch bevor ein EKG aufgenommen werden konnte, aber erst nach Blutentnahme (s. S. 27 Tiere, Material und Methoden-Teil). Diese sedierenden Medikamente wirken innerhalb weniger Minuten (Knight 1980) und haben eine Wirkdauer von ca. 30 Min. und eine Halbwertszeit von 50 Min. für Xylazin (McCashin und Gabel 1975; Garcia-Villar et al. 1981; Ebert et al. 2007), sodass Xylazin zumindest bei den vom Haustierarzt damit vorbehandelten Pferden die HRV- und Blutparameter an Tag 1 nicht mehr beeinflusst haben kann. Eine längere Wirkdauer von bis zu 3 h besteht für Detomidin (Ebert et al. 2007), wovon je nach Dosierung (0,01 - 0,04 mg/kg) nur die ersten 30-75 Min. analgetisch wirken (Salonen et al. 1989; Plumb 2011). Es war jedoch kein Pferd damit vorbehandelt. Bei den in der Klinik vor EKG-Aufnahme mit Xylazin behandelten Pferden handelt es sich fast ausschließlich um chirurgisch zu versorgende Pferde, die sich sehr schmerzhaft zeigten und bei denen die HRV bereits deshalb signifikant kleiner war als bei den konservativ behandelten Kolikern. Inwieweit Xylazin die HRV hierbei zusätzlich erniedrigte, ist fraglich. Eine Halbwertszeit von bis zu 40 Min. und einen nur kurzen analgetischen Effekt hat Medetomidin (Grimsrud et al. 2012), sodass dieses zur Narkoseeinleitung und -erhaltung verwendete Medikament die Messungen an Tag 2 nicht mehr beeinflusst haben konnte.

Vagushemmend wirken auch Parasympathikolytika wie das nahezu bei jedem Koliker eingesetzte Butylscopolamin (Christensen et al. 2002; Dyde et al. 2008; Eller-Berndl 2010d; Morton et al. 2011; Sundra et al. 2012) mit einem unmittelbaren Wirkungseintritt, einer Halbwertszeit von 2-3 h (Löscher 2007) und einem analgetischen Effekt von bis zu 20 Minuten (Roelvink et al. 1991). Durch seine darmmotilitätshemmende Wirkung wird die rektale Untersuchung erleichtert und Kolikschmerzen durch intestinale Krämpfe gelöst. Sundra et al. (2012) stellten jedoch Unterschiede der verschiedenen spasmolytischen Medikamente im Einfluss

auf die HRV dar. So reduziert das quaternäre anticholinerge Ammoniumpräparat Propantheline-Bromid (Pro-Banthine®) die Totalpower, HF-Leistung und LF-Leistung, während sich durch Butylscopolamin nur die HF-Komponente, nicht jedoch die Totalpower reduziert. In niedrigen Dosierungen können solche muskarinergen Rezeptorblocker jedoch auch eine paradoxe Zunahme der vagalen Aktivität auslösen und dadurch die HRV verbessern, wie einige Studien am Beispiel des chemisch nah verwandten Scopolamin zeigten (Vybiral et al. 1990; Casadei et al. 1993; de Ferrari et al. 1993). Aufgrund der kurzen Wirkdauer konnte eine Vorbehandlung mit Butylscopolamin durch den Haustierarzt die HRV-Parameter, Cortisol- und  $\beta$ -Endorphinkonzentration jedoch nicht wesentlich beeinflussen.

Ebenfalls vagushemmend wirken Benzodiazepine, wie das zusammen mit Ketamin bei allen Pferden der Gruppe 1 und den meisten Pferden der Gruppe 3 (Lfd. Nr. 4, 16, 19, 29, 38) zur Narkoseeinleitung verwendete hoch lipidlösliche Diazepam (Camm und Fei 1996). Die Wirkung tritt aufgrund des schnellen Passierens der Blut-Hirn-Schranke bereits eine Minute nach intravenöser Applikation ein und die Eliminationshalbwertszeit beträgt 7,5-13,2 h (Shini et al. 1997; Plumb 2011). Allerdings ist die Wirkdauer wegen der schnellen Umverteilung aus dem Gehirn nur 10-20 Min. lang (Ebert et al. 2007). Auch das sympathikusaktivierende Dissoziativum Ketamin reduziert die HRV. Es wirkt innerhalb einer Minute und hat eine Eliminationshalbwertszeit von ca. 40-60 Min. (Kaka et al. 1979; Waterman et al. 1987). Eine Beeinflussung von Ketamin auf die HRV-, Cortisol- und  $\beta$ -Endorphin-Messung an Tag 2 ist aufgrund der kurzen Halbwertszeit somit ausgeschlossen und auch eine Beeinflussung durch Diazepam ist aufgrund der kurzen Wirkdauer eher unwahrscheinlich. Das gleiche gilt für das Inhalationsanästhetikum Isofluran. Es hat zwar einen vagolytischen Effekt, der die HRV beim Mensch (Kato et al. 1992; Galletly et al. 1994) wie auch bei Hunden (Picker et al. 2001) verringert und zu dem regelmäßig zu beobachteten Anstieg der Herzfrequenz während Inhalationsnarkosen führt (Pagel und Farber 2014), allerdings konnte das Isofluran nicht mehr die Messungen an Tag 2 beeinflussen, da es zu 99,8% über die Lunge eliminiert wird und eine entsprechend kurze HWZ hat (Plumb 2011).

Die operierten Koliker standen am Messzeitpunkt 2 allesamt unter Flunixin-Meglumin i.v. (1,1 mg/kg TID), Gentamicin i.v. (6,6 mg/kg SID), Amoxicillin (10 mg/kg BID), Lidocain DTI (50  $\mu$ g/kg/min) und Heparin (120 IE/kg BID).

Flunixin-Meglumin wirkt entzündungshemmend und analgetisch (Chay et al. 1982; Tobin und Wood 1989; Johnson et al. 1993) und hat, wie bereits erläutert, eine positive Wirkung auf die HRV (Eller-Berndl 2010d), welche sich an Tag 2 zwischen den konservativ und chirurgisch versorgten Kolikern nicht mehr signifikant unterschied. Dies mag durchaus an der verbesserten HRV durch Flunixingabe liegen, denn dadurch werden die postoperativen Schmerzen gelindert. Die an Tag 2 noch lebenden Koliker der Gruppe 3 (n = 4) waren fast alle chirurgisch versorgt worden (n = 3) und zeigten in pNN50 und NN50 eine signifikante Verringerung der HRV gegenüber den Kolikern aus Gruppe 1, obwohl alle zu diesem Zeitpunkt mit Flunixin-Meglumin behandelt waren. Die HRV wird durch Flunixin-Meglumin also durchaus positiv beeinflusst, allerdings nicht so sehr, als dass wesentliche Unterschiede in der Schmerzempfindung nicht mehr dargestellt werden könnten.

Fraglich ist jedoch, wie sich die Dauertropfinfusion mit Lidocain auf die HRV bei den chirurgisch versorgten Pferden aus Gruppe 1 und 3 auswirkt. Grundsätzlich ist von einer inhibitorischen Wirkung der Antiarrhythmika auf die Vagusaktivität

auszugehen (Eller-Berndl 2010d). Studien die das belegen, gibt es bereits für Flecainid und Propafenon (Zuanetti et al. 1991; Lombardi et al. 1992; Bigger et al. 1994). Für den Natrium-Kanal-Blocker Lidocain gibt es nach meiner Kenntnis zum bisherigen Zeitpunkt keine vergleichbaren Studien. Einerseits muss man wohl davon ausgehen, dass es auf die HRV einen vergleichbaren Effekt hat, da es als Klasse 1b Antiarrhythmikum eine ähnliche Wirkungsweise auf den Körper hat (Sponer 2007). Andererseits hat es darmmotilitätsfördernde und schmerzlindernde Effekte (Cui et al. 2010) und damit eine positive Wirkung auf die HRV. Der Wirkungsmechanismus von Lidocain ist noch nicht vollständig geklärt (Bliklager und Marshall 2012; Hardy und Rakestraw 2012). Es wird gegen postoperativen Ileus eingesetzt, welcher zum einen von durch den Sympathikus ausgelösten hemmenden spinalen und prävertebralen Reflexen verursacht wird und zum anderen durch die Einwanderung von lysosomalen Enzymen, freien Sauerstoffradikalen und inhibitorische Mediatoren (Nitritoxid, Prostaglandine) freisetzenden Entzündungszellen in die Darmwand (Malone et al. 2006; Doherty 2009). Zudem trägt Lidocain zur Wiederherstellung der Darmschleimhautbarriere nach ischämischem Insult bei bzw. wirkt deren verzögerter Regeneration durch den unselektiven COX-Hemmer Flunixin-Meglumin entgegen, wodurch eine weitere Überschwemmung des Blutkreislaufs mit Lipopolysacchariden aus dem Darm vermieden wird (Brianceau et al. 2002; Cook et al. 2008; Cook et al. 2009). Außerdem stimuliert es die glatte Muskulatur des Dick- und Dünndarms direkt (Rimbäck et al. 1990; Nieto et al. 2000; Guschlbauer et al. 2010); dies ist jedoch kontrovers diskutiert (Milligan et al. 2007; Rusiecki et al. 2008). Es bleibt also fraglich, ob und inwieweit sich Lidocain auf die HRV der chirurgisch versorgten Pferde ausgewirkt hat.

Ebenso unklar ist die Auswirkung von Antibiotika auf die HRV. Alle operierten Koliker der Gruppe 1 und 3 waren in der Untersuchung an Tag 2 bereits mit Amoxicillin (10 mg/kg BID) und Gentamicin (6,6 mg/kg SID) behandelt. Zum Messzeitpunkt 3 erhielten 5 Pferde noch Sulfadiazin-Trimethoprim (30mg/kg BID in einem Mischungsverhältnis von 5:1) und Meloxicam (0,6 mg/kg SID) zur antibiotischen und entzündungshemmenden Therapie bei Wundheilungsstörungen der Bauchnaht (Lfd. Nr. 5, 21) oder bei Peri-/Thrombophlebitis (Lfd. Nr. 1, 7, 20). Letztere erhielten zusätzlich Heparin (80 IE/kg) oder Acetylsalicylsäure (2x 10 mg/kg).

Für die Auswirkung von Heparin auf die HRV gibt es bisher keine Studien. Thrombolytische Therapien zeigten bisher aber eine Erhöhung der HRV in Patienten nach Myokardinfarkt (Zabel et al. 1994; Zuanetti et al. 1996). Und auch Meloxicam und Acetylsalicylsäure tragen als Nichtsteroidale Antiphlogistika zu einer Verbesserung der HRV bei (Eller-Berndl 2010d), wobei in der Studie von Witte (2001) durch Behandlung von an rezidivierender Atemwegsobstruktion (engl. recurrent airway obstruction; RAO) erkrankten Pferden mit Acetylsalicylsäure die HF-Komponente im Verlauf der Behandlung abnahm und die LF-Komponente zunahm. Dies wurde dadurch erklärt, dass durch die Verbesserung des Allgemeinbefindens wieder eine Zunahme des Einflusses des Sympathikus möglich wird. Veränderungen der HRV-Parameter waren allerdings erst nach vierwöchiger Therapiedauer erkennbar. Es ist also möglich, dass die HRV der mit Heparin, Meloxicam und Acetylsalicylsäure behandelten Pferde (allesamt während des Klinikaufenthalts chirurgisch versorgt) an Tag 3 positiv beeinflusst wurde. Allerdings war im Ergebnis die HRV bei den chirurgisch versorgten Kolikern signifikant kleiner als bei den konservativ versorgten Kolikern, was vermutlich in noch bestehenden postoperativen Schmerzen begründet ist, die die HRV mehr

beeinflussten als die Medikamente.

Durch die inkonstante Behandlung der Pferde in dieser Studie mit verschiedenen Medikamenten zu verschiedenen Messzeitpunkten war es nicht möglich, die Beeinflussung der Medikamente auf die HRV genauer zu verifizieren. Zweifelsohne sind Dosierung, Menge und Zeitpunkt der Einnahme, Art der Anwendung, einmalige Gabe oder Dauermedikation und Wechselwirkungen mit anderen Medikamenten von Bedeutung.

### **1.1.2. Alter, Rasse, Geschlecht, diurnaler und saisonaler Rhythmus**

Fraglich ist, inwieweit Geschlecht, Alter und Rasse und andere Faktoren HRV, Cortisol und  $\beta$ -Endorphine beeinflussen. Laut von Borell et al. (2007) gibt es große interindividuelle Unterschiede der HRV im Ruhezustand aufgrund multipler Faktoren wie Temperament, Haltungsbedingungen, Ernährungszustand etc. Trotz dieser möglichen interindividuellen Unterschiede sind die HRV-Parameter bei Pferden im Ruhezustand bei Messwiederholungen über verschiedene Tage und sogar Jahre hinweg konstant und scheinen im Wesentlichen vom Temperament des Pferdes beeinflusst zu sein (Visser et al. 2002; Eager et al. 2004; Rietmann et al. 2004; König von Borstel et al. 2011).

Große interindividuelle Unterschiede gibt es auch bei den  $\beta$ -Endorphinen und in der Cortisolkonzentration, wodurch es schwierig ist, Vergleiche zwischen den Gruppen zu ziehen (Hemmann et al. 2011). Einer der Gründe dafür ist die Desensibilisierung des Hypothalamischen-Hypophysären-Adrenocorticalen Systems bei Tieren mit chronischem Stress, wodurch es zu einer verminderten Cortisolantwort durch akute Stressoren kommt (Janssens et al. 1995). Alexander und Irvine (1995) erklärten ebenfalls, dass die hohe  $\beta$ -Endorphinkonzentration bei Koppeln zu einer Hemmung des Hypothalamischen-Hypophysären-Adrenocorticalen Systems führt und dass bei chronischem Stress  $\beta$ -Endorphin der bessere Parameter ist. Art et al. (1994) begründen die großen interindividuellen Unterschiede in der  $\beta$ -Endorphinkonzentration eher mit dem unterschiedlichen Temperament der untersuchten Pferde.

Inwieweit Rasse, Alter und Geschlecht die Stressparameter beeinflussen ist ebenfalls strittig. So stellten Hagen et al. (2005) fest, dass das Simmentaler Fleckvieh eine niedrigere HRV hat als Braunvieh, wohingegen Nagel et al. (2011) keinen Unterschied zwischen Ponys und Warmblütern feststellen konnten. Die  $\beta$ -Endorphinkonzentration jedenfalls scheint von der Rasse nicht beeinflusst zu sein (Fazio und Ferlazzo 2003). Selbiges gilt für Cortisol (Bossut et al. 1983; Donaldson et al. 2005; Ayala et al. 2012). In vorliegender Studie konnte kein signifikanter Zusammenhang zwischen der Rasse und den HRV-Parametern, Cortisol oder  $\beta$ -Endorphinen festgestellt werden.

Auch hinsichtlich Geschlecht und Alter sind sich die Autoren nicht immer einig. Während Konold et al. (2011) zeigen konnten, dass bei Rindern die HRV-Parameter durch das Geschlecht beeinflusst waren, konnten Olsen et al. (1999) und Maros et al. (2008) bei Hunden diesbezüglich keine wesentlichen Unterschiede feststellen und auch Cortisol bleibt durch das Geschlecht weitestgehend unbeeinflusst (Bossut et al. 1983; Donaldson et al. 2005; Ayala et al. 2012). Für die  $\beta$ -Endorphine konnten Hamra et al. (1993) zeigen, dass Stuten eine höhere Basalkonzentration haben als Wallache, wohingegen nach den Untersuchungen von Canali et al. (1996) das Geschlecht keine Rolle spielte. Clement und Barrey (1995) kamen zu dem Ergebnis,



dass Stuten und junge Pferde eine größere HRV haben und begründen das mit einer größeren Emotionalität. Während diese Begründung zwar zumindest beim Menschen angezweifelt werden darf (Fischer 1993), ist die niedrigere HRV im Alter erklärbar durch ein zunehmendes „Starrwerden“ des Pulses aufgrund einer Verringerung der respiratorischen Sinusarrhythmie (van Ravenswaaij-Arts et al. 1993; Eller-Berndl 2010c). Aber auch das ist nicht unstrittig. So konnten Rietmann et al. (2004) keinen Unterschied aufgrund des Alters feststellen. Unstrittig ist jedoch, dass sich die sympathovagale Balance in den ersten Lebensmonaten zugunsten des Parasympathikus verschiebt (Matsui et al. 1984; Witte 2001; Ohmura et al. 2002) und erst ab dem 3. Lebensjahr voll entwickelt ist (Kuwahara et al. 1999). In vorliegender Studie nahmen jedoch keine Pferde teil, die jünger als 3 Jahre alt waren. Für die  $\beta$ -Endorphine und Cortisol gibt es bezüglich der Beeinflussung durch das Alter wiederum unterschiedliche Angaben in der Literatur. Während Fazio und Ferlazzo (2003) zu dem Ergebnis kamen, dass die  $\beta$ -Endorphinkonzentration vom Alter unbeeinflusst ist, war sie in der Studie von Malinowski et al. (2006) bei jungen und alten Stuten höher als bei Stuten mittleren Alters und in der Studie von Canali et al. (1996) bei alten Pferden höher als bei jungen. Einen signifikant positiven Zusammenhang könnte es auch zwischen Alter und Cortisolkonzentration geben (Donaldson et al. 2005; Niinisto et al. 2010), allerdings erst ab einer gewissen Altersstufe. So konnten Ayala et al. (2012) keinen signifikanten Unterschied bei Pferden zwischen 5 und 15 Jahren feststellen. In vorliegender Studie konnte kein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Alter und den HRV-Parametern, Cortisol oder  $\beta$ -Endorphinen oder der Rasse und den HRV-Parametern, Cortisol oder  $\beta$ -Endorphinen festgestellt werden.

Nahezu unstrittig ist es, dass die HRV einem diurnalen Rhythmus unterliegt und nachts größer ist als tagsüber (Kuwahara et al. 1999; Eager et al. 2004; Gehrke et al. 2011; Uhlendorf et al. 2013). Dasselbe gilt auch für die  $\beta$ -Endorphinproduktion (Hamra et al. 1993) und die Cortisolproduktion, die morgens am höchsten ist (Zolovick et al. 1966; Evans et al. 1977; Larsson et al. 1979; Toutain et al. 1988; Hamra et al. 1993; Hemmann et al. 2011). Bei gestressten Pferden kann der diurnale Cortisolrhythmus allerdings gestört werden oder sogar vollständig verschwinden (Irvine und Alexander 1994; Harewood und McGowan 2005). Dann ist die Cortisolkonzentration unabhängig vom Grad der Schmerzhaftigkeit dauerhaft erhöht (Ley et al. 1994). In vorliegender Studie sind alle Pferde einer neuen Umgebung und Kolikschmerzen ausgesetzt, sodass der diurnale Rhythmus der Parameter bei allen Pferden hätte beeinträchtigt sein müssen und zwar in gleichen Maßen, da es dabei auf den Grad der Schmerzhaftigkeit, wie gerade erwähnt, anscheinend nicht ankommt. Trotzdem erfolgten die Nachuntersuchungen an Tag 2 und 3 vorsichtshalber zur gleichen Uhrzeit immer zwischen 9:00 und 11:00 Uhr. Auch ein saisonaler Rhythmus mit niedrigen Werten im Frühjahr und hohen Werten im Herbst (Donaldson et al. 2005) spielt hier keine Rolle, da alle Parameter in den Frühlings- und Sommermonaten erhoben wurden.

Es gibt noch diverse andere Umstände, durch die die HRV, Cortisol und  $\beta$ -Endorphine beeinflusst sein können. So ist die Basalkonzentration bei Pferden mit Stereotypien von Cortisol laut McGreevy und Nicol (1998) und von  $\beta$ -Endorphin laut Lebelt et al. (1998) signifikant erhöht. Jedoch auch dies ist fraglich, denn McBride (1996), Hemmann et al. (2011) und Pell und McGreevy (1999) konnten keinen Unterschied in der Cortisol- oder  $\beta$ -Endorphinkonzentration bei Koppfern feststellen. In vorliegender Studie wies keines der Pferde eine Stereotypie auf und auch keines der Pferde hatte bekanntermaßen Cushing, wodurch der  $\beta$ -

Endorphingehalt im Blut 60-fach höher wäre (Millington et al. 1988) und auch die Cortisolkonzentration signifikant höher wäre (Orth et al. 1982) als bei gesunden Pferden.

Unter den Probanden waren jedoch einige Sportpferde (Lfd. Nr. 5, 6, 7, 9, 10, 13, 14, 18, 21, 26, 28, 31, 37, 39). Es liegen Studien vor, in denen gezeigt werden konnte, dass mit steigender körperlicher Fitness die Basal- $\beta$ -Endorphinkonzentration sinkt (Evans 1985; McCarthy et al. 1991; Art et al. 1994) und die HRV steigt (Kamiya et al. 2003; Kinnunen et al. 2006). Allerdings wurden alle diese Studien an Rennpferden durchgeführt und können deshalb nicht mit den Ergebnissen der vorliegenden Studie verglichen werden, da die hier mit einbezogenen Sportpferde nicht für den Rennsport, sondern hauptsächlich zum Dressur- und Springreiten genutzt wurden und das auch nicht bis zu schweren Klasse. Trotzdem wurde mittels dem Pearson-Korrelationskoeffizienten ein Zusammenhang zwischen der Nutzung als Sportpferd und der  $\beta$ -Endorphinkonzentration und den HRV-Parametern geprüft. Es konnte aber, wie erwartet, keine signifikante Korrelation festgestellt werden.

### **1.1.3. Gruppenzusammensetzung**

Ein limitierender Faktor dieser Studie war, dass die Gruppe der euthanasierten Koliker (n=8) 3 Pferde (Lfd. Nr. 19, 23, 29) enthält, bei denen eine Operation nach chirurgischer Beurteilung erfolgversprechend gewesen wäre, diese aber von den Besitzern aus finanziellen Gründen abgelehnt wurde. Wäre dies nicht der Fall, wären diese Pferde nicht in die Gruppe der euthanasierten Koliker eingeteilt worden und es könnte bei diversen Parametern, insbesondere bei NN50 und pNN50, vielleicht bereits an Tag 1 ein signifikanter Unterschied zwischen der Gruppe der chirurgisch versorgten und der euthanasierten Koliker festgestellt werden.

Die große Standardabweichung bei den Parametern  $\beta$ -Endorphinkonzentration, NN50, pNN50 HF, LF/HF ist vermutlich durch die kleine Probandenanzahl, v.a. in Gruppe 3 begründet, außerdem durch die Inhomogenität der Gruppen bezüglich Alter, Rasse und Geschlecht und der unterschiedlichen Vorbehandlung mit verschiedenen Medikamenten.

## **1.2. Untersuchungsmethoden**

### **1.2.1. Herzfrequenzvariabilität**

Für die EKG-Aufnahme wurde eine modifizierte bipolare Herzbasis-Herzspitzen-Ableitung gewählt. Die Elektroden HL (grün) und VL (gelb) wurden in der Herzspitzengegend auf Höhe des linken Ellbogenhöckers, die Elektrode VR (rot) und die Nullpunktelektrode (schwarz) wurden links unterhalb des kaudalen Endes des Widerrists platziert. Zieht man eine Linie von der VL- zur Nullpunktelektrode, stellt sich die anatomische Längsachse des Herzens dar. Normalerweise würde bei der Herzbasis-Herzspitzen-Ableitung die VR-Elektrode an der rechten Halsseite platziert werden und die Nullpunktelektrode ebenfalls im Halsbereich (Gehlen et al. 2010). In dieser Studie wurde jedoch die modifizierte Ableitung gewählt, bei der alle Elektroden auf einer Seite angebracht wurden, um die korrekte Position der Elektroden beim mitunter schweißnassen Patienten auch unter dessen schmerzbedingten Bewegungen besser kontrollieren zu können.

Camm et al. (1996) empfehlen eine möglichst konstante Umgebungssituation

während der EKG-Aufnahme und möglichst ähnliche Umstände sofern man verschiedene Aufzeichnungen miteinander vergleichen will, damit die zeit- und frequenzbezogenen HRV-Parameter möglichst genau physiologischen Mechanismen zugeordnet werden können. Diese Vorgabe konnte nur teilweise erfüllt werden, da sich die Umgebungssituation zu den Messzeitpunkten 2 und 3 stark von der des Messzeitpunktes 1 unterschied. Zum Messzeitpunkt 1 wurden die Pferde im Untersuchungsraum zu unterschiedlichen Tageszeiten untersucht, abhängig davon, wann sie in der Klinik eintrafen, während sie an Tag 2 und 3 immer vormittags zwischen 9 und 11 Uhr in der Box untersucht wurden. An Tag 1 waren außerdem Besitzer dabei und die zahlreiche diensthabende Belegschaft, bestehend aus Oberarzt, Assistent, Intern, Tierpfleger und Studenten. Laut den Studienergebnissen von Mohr et al. (2001) führt eine neue Umgebung jedoch nicht zu einer Änderung der HRV.

Teilweise wurde den Pferden Blut abgenommen und ein schmerzstillendes Medikamente gegeben, noch bevor das EKG aufgezeichnet werden konnte. Allein das Punktieren der Vene könnte schon Stress verursacht haben, jedoch kamen Erber et al. (2012) zu dem Ergebnis, dass kurzfristige Stimuli wie Brennen oder das Einsetzen eines Mikrochips zwar kurzfristig die Herzfrequenz ansteigen lassen, die HRV jedoch nicht zu beeinflussen vermögen.

Inwieweit die Pferde an Tag 1 Stress durch die neue Umgebung hatten und die HRV aufgrund dieses mentalen Stressses sank, ist fraglich. In der Studie von Kinnunen et al. (2006) zeigten unerfahrene Rennpferde eine deutlich niedrigere HRV als ihre routinierten Kollegen. Als Ursache hierfür wurde die neue ungewohnte Umgebung genannt. Mohr et al. (2001) hingegen konnten keinen Unterschied der HRV zwischen frisch hospitalisierten Pferden und den dort ansässigen Übungspferden feststellen.

Das EKG von Pferd 40, ein zu operierender Koliker aus Gruppe 1 mit einem Volvulus mesenterialis jejuni, wurde als einziges an Tag 1 nicht im Untersuchungsstand aufgezeichnet, sondern auf dem Weg zum Operationssaal. Die Bewegung des Pferdes im Schritt lässt die HRV-Parameter laut Rietmann et al. (2004) und Gehrke et al. (2011) jedoch unbeeinflusst. An den Tagen 2 und 3 waren die Umstände ähnlicher, aber auch nicht komplett gleich. So standen die Pferde unter unterschiedlichen Medikamenten und mussten an Tag 2 alle hungern, während sie an Tag 3 schon wieder voll angefüttert waren. Man könnte meinen, dass Hungern Stress verursacht und sich die HRV dadurch vermindert. In der Studie von Hohmann et al. (2006) verursacht zumindest das Warten auf Futter bei Pferden, die nacheinander und nicht gleichzeitig gefüttert werden, ein Absinken der HF-Komponente, wohingegen Peters et al. (2012) in Erwartung auf die reguläre Fütterung nur einen signifikanten Anstieg der Herzfrequenz, nicht jedoch eine Änderung in der HRV feststellen konnten. Wird Futter jedoch über einen längeren Zeitraum entzogen (24 h), ist die Herzfrequenz geringer und die HRV größer (!) im Vergleich zu den Kontrollpferden, was daran liegen könnte, dass der fütterungsbedingte Anstieg der sympathischen Aktivität wegfällt (Ohmura et al. 2012b). Auch in vorliegender Studie war die HRV an Tag 2 größer als an Tag 1, jedoch muss man wohl davon ausgehen, dass die Reduktion der Schmerzen hierfür der ausschlaggebende Faktor war. Darüber hinaus befanden sich die Pferde an Tag 1 im Untersuchungsstand, während sie an Tag 2 und 3 in der Box waren. Dies konnte nicht anders gehandhabt werden, da die frisch operierten Koliker an Tag 2 die Box nicht verlassen sollten. Aufgrund dessen wurden alle Untersuchungen von Tag 2 und 3 in die Box verlegt.

Vorsorglich muss angemerkt werden, dass, solange noch nicht alle Zusammenhänge

zwischen den einzelnen HRV-Komponenten untereinander und zur Physiologie erklärt sind, die Möglichkeit besteht, dass die HRV-Messung zu inkorrekten Vermutungen und schweren Fehlinterpretationen führt (Camm et al. 1996).

### **1.2.2. Stresshormone**

#### **Cortisol**

Auch die Cortisol- und  $\beta$ -Endorphinkonzentrationen könnten durch die Blutentnahme erhöht worden sein. Allerdings wäre dies dann ein reproduzierbarer Messfehler, der bei allen beteiligten Pferden in gleichen Maßen aufgetreten ist. Eine nicht invasive Cortisolbestimmung über Kot (Merl et al. 2000; Schmidt et al. 2009; Schmidt et al. 2010b; Schmidt et al. 2010c; Schmidt et al. 2010d) und Urin (Hay et al. 2000) ist zwar grundsätzlich möglich und aussagekräftig. Aufgrund der Darmpassagezeit zeigt sich eine Erhöhung der Cortisolwerte im Kot jedoch erst 16 - 24 h nach der Cortisolerhöhung im Blut und eine Cortisolmessung aus dem Urin war für die hier bearbeitete Fragestellung nicht praktikabel. In Frage gekommen wäre noch eine Cortisolmessung aus dem Speichel (Schmidt et al. 2009; Schmidt et al. 2010a; Schmidt et al. 2010b; Schmidt et al. 2010c; Schmidt et al. 2010d; Becker-Birck et al. 2012; Becker-Birck et al. 2013). Jedoch erfolgt zur Untersuchung eines Kolikers u.a. standardmäßig eine Blutentnahme und auch die  $\beta$ -Endorphine wurden aus dem Blut gemessen. Deshalb bot sich die Cortisolmessung aus dem Blut im Rahmen dieser Untersuchung an.

Die Cortisolkonzentration steigt auch in Erwartung der Fütterung (Widmann 2010). Dies ist jedoch nur ein kurzfristiger Effekt von 30 Min. und dürfte auf die Cortisolmessung an Tag 2, an dem alle Pferde aus therapeutischen Gründen kein Futter bekamen, in vorliegender Studie keinen Einfluss mehr gehabt haben, da das Blut hierfür erst 2-4 h nach der Morgenfütterung entnommen wurde.

#### **$\beta$ -Endorphine**

Trotz Extraktionsverfahren und Konzentration mittels SpeedVac-Maschine liegt die Hälfte aller gemessenen  $\beta$ -Endorphinwerte unter dem Detektionsminimum von 0,15 ng/ml. Der kleinste gemessene Wert war 0,0015 ng/ml, der größte gemessene Wert war 6,7842 ng/ml. Die Werte sind vergleichbar mit denen anderer Studien. So lagen bei Hemmann et al. (2011) die Messwerte zwischen 0,068-0,198 ng/ml. Die angegebene Sensitivität des unspezifischen  $\beta$ -Endorphin-ELISAs lag bei 0,29 ng/ml, d.h. alle Messwerte lagen unterhalb des Detektionsminimums. Die Messbreite war mit 0 - 10 ng/ml angegeben. Auch Micera et al. (2010) und Micera et al. (2012) nutzen einen ELISA (Firma Peninsula Laboratories International Inc., USA, camel/ovine/bovine, ohne Extraktionsverfahren) und lagen mit den gemessenen Werten von 0,7 - 1,4 ng/ml und 0,5-1,4 ng/ml über dem Detektionsminimum von 0,03 ng/ml.

Eine bessere Sensitivität hätte evtl. mit einem Fluoreszenz-EIA (Enzymimmunoassay) oder einem RIA (Radioimmunoassay) erreicht werden können. So hatte der RIA für equines  $\beta$ -Endorphin in der Studie von Niinisto et al. (2010) eine Sensitivität von 0,00099528 ng/ml (0,29 pmol/l). Auch hier lagen die gemessenen Werte zwischen 0,019 und 0,11 ng/ml. Auch Cravana et al. (2010) und Fazio et al. (2008) benutzen einen RIA, allerdings für humanes  $\beta$ -Endorphin mit Extraktionsverfahren. Die hier gemessenen Werte liegen zwischen 0,068 und 0,273

ng/ml bzw. 0,023 und 0,068 ng/ml und damit im linearen Messbereich von 0,01 – 1,28 ng/ml (3–371 pmol/l).

Die technischen Möglichkeiten zur Durchführung eines RIAs standen hier jedoch nicht zur Verfügung, weshalb ein ELISA gewählt wurde, für den eine 100%ige Kreuzreaktivität mit equinem  $\beta$ -Endorphin von der Herstellerfirma bestätigt wurde. Eine häufige Problematik ist eine Kreuzreaktivität mit  $\beta$ -Lipotrophin (Li et al. 1981; Golland et al. 1999), welches ein Vorläuferpeptid von  $\beta$ -Endorphin ist (Millington et al. 1992), und anderen Eiweißmolekülen, die zu einer Verfälschung der Ergebnisse führen würden. Zwar lag laut Herstellerangaben keine Kreuzreaktivität mit Met-Enkephalin, Leu-Enkephaline,  $\alpha$ -MSH, ACTH (human) und PACAP-38 (Pituitary adenylate cyclase activating polypeptide) vor, jedoch war laut persönlicher Rücksprache mit der Firma Phoenix eine Kreuzreaktivität mit  $\beta$ -Lipotropin nicht getestet worden. Um eine Interferenz mit diesen Molekülen zu vermeiden, wurde dem ELISA-Verfahren ein Extraktionsverfahren vorangestellt, bei dem das Plasma durch C18-Säulen chromatographisch gefiltert wurde. Zudem wurden die Proben in einer SpeedVac-Maschine getrocknet/konzentriert und im Doppelansatz getestet. Das Bestimmtheitsmaß der Standardkurve ist akzeptabel mit 93,9999%.

## 2. Diskussion der Ergebnisse

### 2.1. Herzfrequenz

Wie in vorhergehenden Studien (Morton und Blikslager 2002; Proudman et al. 2005b) erwies sich die Herzfrequenz auch in dieser Studie als wichtiger Parameter für die Beurteilung einer Kolikerkrankung. So zeigten sich in der Gruppe der chirurgisch versorgten und in der Gruppe der euthanasierten Koliker an Tag 1 signifikant höhere Herzfrequenzwerte als in der Gruppe der konservativ behandelten Koliker, jedoch war die Herzfrequenz in der euthanasierten Gruppe nicht signifikant höher als bei den chirurgisch behandelten Kolikern. Dem Ergebnis zufolge eignet sich die Herzfrequenz an Tag 1 als Parameter zur Entscheidung, ob ein Koliker konservativ behandelt werden kann (bei den chirurgisch behandelten Kolikern war der Mittelwert  $60 \pm 11$  bpm und bei den konservativ behandelten Kolikern  $45 \pm 9$  bpm), nicht jedoch zur Abschätzung, ob ein chirurgischer Eingriff erfolgsversprechend sein wird oder nicht. An Tag 2 war jedoch die Herzfrequenz in der Gruppe der chirurgisch versorgten Pferde signifikant niedriger als in der Gruppe der euthanasierten Koliker, obwohl 75% der an Tag 2 noch lebenden Koliker aus Gruppe 3 ebenfalls chirurgisch behandelt wurden. Die Pferde, die an Tag 2 noch gestorben sind, hatten am Tag nach der OP also eine signifikant höhere Herzfrequenz (Mittelwert  $60 \pm 20$  bpm) als die überlebenden operierten Pferde (Mittelwert  $45 \pm 7$  bpm). Im Gegensatz zu Tag 1 war die Herzfrequenz in der Gruppe der chirurgisch behandelten Koliker an Tag 2 zwar signifikant geringer geworden, allerdings war sie immer noch signifikant größer als in der Gruppe der konservativ behandelten Koliker, was dadurch erklärt werden kann, dass die Pferde der chirurgischen Gruppe trotz Gabe von NSAIDs Schmerzen durch die Laparotomie und, sofern durchgeführt, auch durch die Enterotomie oder Resektion hatten. Auch in der Gruppe der konservativ versorgten Koliker war, vermutlich aufgrund der Koliktherapie und der Gewöhnung an die neue Umgebung, die Herzfrequenz an Tag 2 signifikant niedriger als an Tag 1, während sie sich in der Gruppe der euthanasierten Koliker nicht

signifikant verringerte. An Tag 3 war die Herzfrequenz in Gruppe 1 und 2 erwartungsgemäß nahezu gleich. Die Herzfrequenz eignet sich demnach, wie schon mehrfach festgestellt wurde (Morton und Blikslager 2002; Proudman et al. 2005b), als prognostischer Parameter für Kolikerkrankungen (chirurgische oder konservative Behandlung). Außerdem diente die Herzfrequenz trotz intravenöser Applikation von Flunixin-Meglumin (1,1mg/kg TID) im oberen Dosierungsbereich (Plumb 2011) als Indikator für operationsbedingte Schmerzen am Tag nach der Operation. Dies konnte auch in der Studie von Pritchett et al. (2003) bereits gezeigt werden. Eine Ergänzung der Schmerztherapie mit Flunixin-Meglumin durch Butorphanol-DTI führte in der Studie von Sellon et al. (2004) nicht zu einer Reduktion der Herzfrequenz. Kleinere Nuancen in der Schmerzwahrnehmung werden von der Herzfrequenz demnach nicht widerspiegelt.

## **2.2. Hämatokrit und Totalprotein**

Hämatokrit und Totalprotein waren in vorliegender Studie nur bedingt zur Entscheidungsfindung, ob eine chirurgische Therapie eingeleitet werden sollte oder nicht, geeignet. Weder Hämatokrit noch Totalprotein zeigten zwischen der chirurgischen und konservativen Gruppe an Tag 1 einen Unterschied. Auch gab es keinen signifikanten Unterschied zwischen Tag 1 und 2 oder Tag 1 und 3 und das, obwohl der Hämatokritwert schon allein durch die Aufregung beim Transport durch stressbedingte (Adrenalin) Kontraktion der Milz ansteigen könnte (Fazio und Ferlazzo 2003). Jedoch war der Hämatokritwert in der Gruppe der euthanasierten Koliker an Tag 1 signifikant größer ( $p=0,042$ ) als in der Gruppe der konservativ versorgten Koliker und stimmt somit mit den Ergebnissen vorheriger Studien überein (Proudman et al. 2005a; Proudman et al. 2005b). Zugleich war das Totalprotein in der Gruppe der euthanasierten Koliker an Tag 1 und 2 am niedrigsten und zwar am Tag 2 in Gruppe 3 signifikant kleiner als in der Gruppe 1 und Gruppe 2. Dies ist zum einen durch Hämodilution aufgrund der bei allen Pferden in der Gruppe der chirurgischen behandelten und euthanasierten Koliker eingeleiteten Infusionstherapie begründet, zum anderen auch durch ein weiteres Fortschreiten der Darmdurchlässigkeit. So erholen sich die Kapillaren erst 24 - 36 h nach Behebung des primären Problems (Hardy und Rakestraw 2012), weshalb die erhöhte Darmdurchlässigkeit zum Messzeitpunkt 2 noch vorhanden war. Zudem war die Darmstrangulation noch nicht bei allen an Tag 2 noch lebenden Kolikern bereits gelöst. Mangels OP-Einverständnis des Besitzers lag bei Pferd 23 an Tag 2 noch immer eine Torsio coli  $270^\circ$  vor und die chirurgisch versorgten an Tag 2 noch lebenden Pferde der Gruppe 3 hatten zum Teil massive Darmschädigungen. So zeigte sich die Mukosa während der Enterotomie der Beckenflexur zur Dekompression bei Pferd 16 (Rechtsverlagerung) dunkelrot bis schwarz und das durch Lipoma pendulans bei Pferd 38 strangulierte Colon descendens zeigte milde farbliche Veränderungen der Serosa und war wenig kontraktile. Bei Pferd 4 kam zur hämorrhagischen Infarzierung des Caecums und zur Inkarzeration des Jejunums, welches teilreseziert wurde, auch noch ein Blutverlust von 20 l intra operationem hinzu. Das Totalprotein zeigte sich im Gegensatz zu den Ergebnissen von Morton und Blikslager (2002) und Proudman et al. (2005a) also erst an Tag 2 als aussagekräftiger Parameter mit einem Mittelwert von  $5,5 \pm 0,6$  g/dl für die überlebenden operierten Koliker und einem Mittelwert von  $4,3 \pm 1,1$  g/dl für die, die an Tag 2 verstarben bzw. euthanasiert werden mussten.

### 2.3. Laktat

Laktat korrelierte mit Cortisol und allen gemessenen HRV-Parametern, mit Ausnahme von SDNN und zeigte sich in dieser Studie als signifikanter bis höchstsignifikanter prognostischer Parameter, wie auch in zahlreichen vorangehenden Studien bereits gezeigt werden konnte (Moore et al. 1976; Hinchcliff et al. 2005; Johnston et al. 2007; Niinisto et al. 2010). So war der Laktatwert an Tag 1 in der Gruppe der euthanasierten Koliker mit einem Mittelwert von 5,9 +/- 5,3 mmol/l signifikant größer als in der Gruppe der chirurgisch (Mittelwert 2,1 +/- 1,3 mmol/l) und der konservativ behandelten Koliker (Mittelwert 1,3 +/- 0,4 mmol/l). Zwischen der chirurgischen und der konservativen Gruppe war der Unterschied jedoch nicht signifikant. Damit eignet sich Laktat nur bedingt zur Entscheidungsfindung, ob eine chirurgische Therapie eingeleitet werden muss oder nicht. Trotz eingeleiteter Infusionstherapie und dadurch fallender Laktatwerte, waren diese an Tag 2 bei den Pferden aus der Gruppe der euthanasierten Koliker immer noch signifikant höher als bei den Pferden aus der Gruppe der chirurgisch und der konservativ behandelten Koliker, obwohl letztere nur in weniger als der Hälfte der Fälle eine Infusionstherapie erhielten, welche bis auf zwei Ausnahmen auch nur am Tag der Einlieferung durchgeführt wurde. An Tag 2 bestand die Gruppe der euthanasierten Koliker aus einem operierten Pferd, dessen hämorrhagisch infarzierter Darm reseziert wurde, einem Pferd, dessen durch Strangulation geschädigtes, leicht farbverändertes aber noch motiles Kleinkolon nicht reseziert wurde, einem Pferd, dessen Beckenflexurmukosa nach Reposition der Rechtsverlagerung schwarz war aber keine Resektion durchgeführt wurde und einem nicht-operierten Pferd mit einer Torsio coli um 270°. Bei letzteren drei Pferden lag an Tag 2 demnach immer noch stark geschädigter Darm vor, durch den sich Laktat als Abbauprodukt der anaeroben Glykolyse akkumuliert, wohingegen in der Gruppe der chirurgisch versorgten Koliker bei allen Pferden geschädigte Darmteile reseziert wurden oder makroskopisch als vital genug beurteilt wurden, um sie belassen zu können. Zudem zeigten zwei Pferde aus der Gruppe der euthanasierten Koliker an Tag 2 deutliche Anzeichen von Schock mit Tachykardie, kalten Extremitäten, Schwitzen und verlängerter kapillärer Rückfüllzeit, wodurch es in der Peripherie zu Vasokonstriktion und Ischämie kommt und dadurch zu einer Akkumulation anaerober Stoffwechselabbauprodukte (Laktat und CO<sub>2</sub>) (Carr 2012).

### 2.4. Cortisol

Wie erwartet war das Stresshormon Cortisol in Gruppe 1 und 2 an Tag 1 signifikant höher als an Tag 3, denn an Tag 1 hatten alle Pferde Stress durch den Transport zur Klinik (Baucus et al. 1990; Leadon 1995; Fazio et al. 2008; Cravana et al. 2010; Schmidt et al. 2010b; Schmidt et al. 2010c; Schmidt et al. 2010d), welcher einen Plasma-Cortisol-Peak am selbigen Tag auslöst (Linden et al. 1991; White et al. 1991), genauer gesagt am Ende des Transports und zwar umso höher, je länger der Transport gedauert hat (Schmidt et al. 2010c), hier durchschnittlich 2 h. Dabei muss man jedoch beachten, dass die Cortisolausschüttung von transporterfahrenen Pferden weniger ausgeprägt ist, als bei weniger erfahrenen Pferden (Sonnichsen und Jörgensen 1988; Linden et al. 1991). In vorliegender Studie wurden bezüglich der Transporterfahrenheit keine Nachforschungen angestellt. Des Weiteren waren die

Pferde gestresst durch die neue Umgebung (Irvine und Alexander 1994; Visser et al. 2001), an welche sie sich an Tag 3 bereits gewöhnt hatten. Bei den Pferden der konservativ versorgten Gruppe ist die Cortisolkonzentration bereits an Tag 2 signifikant abgefallen. Dahingegen wurde bei den Pferden der chirurgisch behandelten Gruppe der Transportstress zum einen vom Narkose- und Recovery-bedingten Stress abgelöst (Taylor 1989; Pritchett et al. 2003) und zum anderen traten postoperative Schmerzen in Erscheinung. Dies stimmt mit den Ergebnissen anderer Studien überein, in denen Cortisolwerte postoperativ gemessen wurden. So zeigten sich z.B. signifikant erhöhte Cortisolwerte nach Kastration (Merl et al. 2000). Laparotomien scheinen jedoch besonders schmerzhaft zu sein, denn im Vergleich zu anderen, nicht-abdominalen Operationen ist die Cortisolkonzentration hier besonders hoch (Hoffsis et al. 1970; Santschi et al. 1990). In vorliegender Studie war, wie in der Studie von Stegmann und Jones (1998), die Cortisolkonzentration an Tag 2 bei den chirurgisch behandelten Kolikern signifikant größer als bei den konservativ behandelten Kolikern, obwohl die intravenöse Flüssigkeitstherapie, die die chirurgisch versorgten Koliker an Tag 2 alle erhielten, zur Hämodilution und dadurch zu einer Verdünnung der Plasmacortisolkonzentration führt.

Die Schmerzmedikation scheint dabei ein entscheidender Faktor zu sein. So zeigten Pferde, die nach Laparotomie zusätzlich zu der standardmäßigen Schmerzbehandlung mit Flunixin-Meglumin eine Dauertropfinfusion mit Butorphanol erhielten, eine signifikant niedrigere Plasmacortisolkonzentration und weniger klinische Schmerzanzeichen als die Pferde, die nur mit Flunixin-Meglumin behandelt wurden (Sellon et al. 2004). In vorliegender Studie bekamen die Pferde zur Schmerzlinderung nur Flunixin-Meglumin.

Bereits an Tag 1 war die Cortisolkonzentration in der Gruppe der chirurgisch versorgten und euthanasierten Koliker signifikant größer als in der Gruppe der konservativ behandelten Koliker. Die Erklärung hierfür ist zum einen, dass (Kolik-) Schmerzen als Stressor wirken und deshalb die Ausschüttung u.a. von Cortisol bewirken (Kehlet 1989; Merl et al. 2000; Wöhr et al. 2004). Es ist anzunehmen, dass die Koliker der Gruppe 1 und 3 stärkere Schmerzen hatten, als die Koliker der Gruppe 2, was sich an dem Schmerzverhalten zeigte und außerdem an der höheren Herzfrequenz, die in vorliegender Studie mit der Cortisolkonzentration korreliert. Diese Beobachtung wird bestätigt durch zahlreiche andere vorhergehende Studien, die zu dem Ergebnis kamen, dass die Cortisolkonzentration mit dem Grad der Schmerzhaftigkeit (Hoffsis et al. 1970; Stegmann und Jones 1998; Merl et al. 2000; Pritchett et al. 2003; Sellon et al. 2004) und der Ernsthaftigkeit der Erkrankung (Hinchcliff et al. 2005; Niinisto et al. 2010) korreliert. Wie in vorliegender Studie, so stellten auch Ayala et al. (2012) fest, dass strangulierende Dünn- und Dickdarmerkrankungen die Cortisolkonzentration am höchsten ansteigen lassen, während sie bei nicht-lebensbedrohlichen Darmverlagerungen nur wenig erhöht ist. Außerdem verursachen die durch Darmwandschädigung freigesetzten Endotoxine über den Transkriptionsfaktor NF- $\kappa$ B, welchen sie durch Bindung an das Zelloberflächenantigen CD14 und dem Kommunikationsrezeptor TLR4 aktivieren, eine vermehrte Genexpression von Entzündungsmediatoren wie Interleukinen und TNF (Barton und Peroni 2012). Diese bewirken wiederum eine Ausschüttung des Corticotropin Releasing Hormons (CRH) aus dem Nucleus paraventricularis des Hypothalamus und rufen damit letztendlich die Freisetzung von Cortisol aus der Zona fasciculata der Nebennierenrinde hervor (Rivest et al. 2000). Auch Bosu et al. (1995) kamen zu dem Ergebnis, dass eine Endotoxämie die Freisetzung von Cortisol stimuliert. Somit eignet sich auch Cortisol als Parameter zur Entscheidung, ob ein



Koliker konservativ behandelt werden kann oder nicht, nicht jedoch zur Abschätzung, ob ein chirurgischer Eingriff erfolgsversprechend ist oder nicht (Mittelwert der konservativen Koliker  $82,2 \pm 40,0$  mmol/l, Mittelwert der chirurgischen Koliker  $119,8 \pm 41,9$  mmol/l). Zudem konnte eine signifikante Korrelation zur LF/HF-Ratio und damit ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem endokrinen Stresssystem und dem autonomen Nervensystem hergestellt werden. An Tag 3 war kein Unterschied zwischen Gruppe 1 und 2 mehr festzustellen.

## 2.5. $\beta$ -Endorphine

Die  $\beta$ -Endorphinkonzentration im Plasma erwies sich nicht dafür geeignet, um vermehrten Stress im Allgemeinen darzustellen (neue Umgebung, Transport). Dies geht mit den Ergebnissen von McCarthy et al. (1993) konform, die feststellten, dass längere Transporte in der Luft zu einem mäßigen aber anhaltenden Anstieg von  $\beta$ -Endorphinen führten, während ein kurzer Transport auf der Straße, wie ihn die Pferde in vorliegender Studie hinter sich hatten (kein Pferd wurde länger als 2 h transportiert), bei transportgewöhnten Pferden zu keinerlei Abweichung des  $\beta$ -Endorphinspiegels von der Basalkonzentration führte. In einer Studie von Fazio et al. (2008) kam es hingegen bei einem Transport über 300 km mit 42 Hengsten auf den ersten 100 km zu einem Anstieg der  $\beta$ -Endorphinkonzentration und danach zu einem Absinken, wohingegen die Plasma-ACTH-Konzentration bis 200 km und die Plasmacortisolkonzentration bis 300 km anstiegen. Die Autoren erklärten dies damit, dass  $\beta$ -Endorphine an der Modulation der HPA-Achse beteiligt sind und dadurch die Sekretion von ACTH regulieren. Ein negativer Feedbackmechanismus wäre eine andere mögliche Erklärung. Diese Erklärung zogen auch Canali et al. (1996) für ihre Beobachtung heran, dass die  $\beta$ -Endorphinwerte von Pferden, die zwei Stunden mit einer Augenblende in der Box standen, eine niedrigere Plasma- $\beta$ -Endorphinkonzentration hatten als vor dem Experiment. Es kann also nicht ausgeschlossen werden, dass der Transport zur Klinik die  $\beta$ -Endorphinkonzentration beeinflusst hat.

Auch erwies sich die  $\beta$ -Endorphinkonzentration in vorliegender Studie nicht als prognostisch aussagekräftiger Parameter und auch nicht zur Unterscheidung ob eine konservative oder chirurgische Therapie eingeleitet werden sollte. Es gab weder signifikante Unterschiede in der  $\beta$ -Endorphinkonzentration zwischen den Messzeitpunkten in der jeweiligen Gruppe, noch zwischen den Gruppen zum jeweiligen Messzeitpunkt. Lediglich über den gesamten Messzeitraum hinweg war die  $\beta$ -Endorphinkonzentration in der konservativen Gruppe signifikant größer (!) als in der euthanasierten Gruppe. Das ist insofern verwunderlich, als dass  $\beta$ -Endorphine vom Körper in schmerzhaften Situationen ausgeschüttet werden (Basbaum und Fields 1978; Hamra et al. 1993). In den vorhergehenden Studien war dies auch der Fall. So stieg in der Studie von Popovic et al. (2004) die Plasma- $\beta$ -Endorphinkonzentration nach Laparotomie bei Pferden mit Kolik um das 10-fache zum präoperativen Ausgangswert und war 24 h postoperativ wieder auf den Ausgangswert gesunken. Der Messzeitpunkt an Tag 2 war in vorliegender Studie zwischen 9 und 11 Uhr morgens. Bei keinem der Pferde aus Gruppe 1 waren zwischen Messzeitpunkt 1 und Messzeitpunkt 2 mehr als 24 Stunden vergangen. Trotzdem war die  $\beta$ -Endorphinkonzentration an Tag 2 niedriger als an Tag 1 (nicht signifikant) und stieg an Tag 3 wieder an (nicht signifikant), jedoch nicht auf den

Ausgangswert. Zu den unterschiedlichen Messergebnissen könnte jedoch auch die unterschiedliche Schmerzmedikation mit Fentanyl 1 mg/kg und Diclofenac 0,1 mg/kg beigetragen haben oder schlichtweg die Vermutung, dass die Kolikschmerzen an Tag 1 größer waren als die postoperativen Schmerzen an Tag 2, denn auch Kolikschmerzen an sich verursachten in der Studie von Niinisto et al. (2010) einen bis zu 6fachen und in der Studie von McCarthy et al. (1993) einen bis zu 60fachen Anstieg der  $\beta$ -Endorphinkonzentration, was nicht zuletzt endotoxämisch bedingt ist (Carr et al. 1982; McCarthy et al. 1993).

Zudem zeigten Carr et al. (1982) und Niinisto et al. (2010) in ihrer groß angelegten Studie mit 77 Pferden eine deutliche Korrelation der  $\beta$ -Endorphinkonzentration mit dem Schweregrad der Koliksymptome. So lag die  $\beta$ -Endorphinkonzentration bei gesunden Pferden bei 5,71 pmol/l, während sie bei Pferden mit milder Kolik bei 11,43 pmol/ml, bei moderater Kolik bei 14,0 pmol/l und bei hochgradiger Kolik bei 32,29 pmol/l lag. Durch den hypotensiven Effekt der  $\beta$ -Endorphine (Holaday und Faden 1978; Lemaire et al. 1978; Sandor et al. 1987) tragen diese mit zum Schockgeschehen bei Pferden mit Kolik bei. In vorliegender Studie wurden die höchsten Werte an Tag 1 bei Pferd 10 mit 5,156 ng/ml gemessen und bei Pferd 12 mit 6,784 ng/ml. Pferd 10 war ein konservativer Koliker mit Aufgasung von Caecum und Colon ascendens und mittelgradigen Kolikanzeichen. Pferd 12 war ein Koliker aus der chirurgischen Gruppe mit hochgradigen Kolikschmerzen. Bei diesem Pferd war ein Teil der Beckenflexur inkarziert und musste reseziert werden. Niedrigste Werte zeigte Pferd 38 an Tag 1 mit 0,002 ng/ml, also unterhalb der Detektionsgrenze. Dieses Pferd zeigte ebenfalls eine hochgradige Koliksymptomatik aufgrund eines durch ein Lipoma pendulans strangulierten Colon descendens. Hemmann et al. (2011) erklärten, dass die interindividuellen Unterschiede für  $\beta$ -Endorphine größer sind, als die intraindividuellen Unterschiede. Dadurch wären interindividuelle Vergleiche schwer zu ziehen. In vorliegender Studie jedoch gibt es sowohl sehr große interindividuelle als auch intraindividuelle Unterschiede. Tendenziell ist die  $\beta$ -Endorphinkonzentration in allen Gruppen an Tag 2 kleiner als an Tag 1. Dies geht konform mit den Ergebnissen von Fazio et al. (2008), die feststellten, dass die  $\beta$ -Endorphinkonzentration 1 h nach Beginn einer Stresssituation aufhört zu steigen, selbst wenn diese noch andauert.

In dieser Studie korrelieren die  $\beta$ -Endorphine mit keinem der anderen Parameter, im Gegensatz zu der Studie von Raekallio et al. (1997), in der sie mit der Herzfrequenz korrelieren und von Niinisto et al. (2010), in der sie mit der Herzfrequenz, Cortisol- und ACTH-Konzentration korrelieren. Sie haben sich in vorliegender Studie nicht als ein aussagekräftiger Parameter erwiesen, um Stress oder Schmerzen evaluieren zu können oder gar als prognostischer Kolikparameter. Damit verhalten sich die  $\beta$ -Endorphine anders als Cortisol und das, obwohl  $\beta$ -Endorphine und ACTH auf ähnliche Weise gebildet und gespeichert werden, nämlich  $\beta$ -Endorphin in der Pars intermedia und der Pars distalis der Hypophyse und ACTH in der Pars distalis (Evans 1985; Engler et al. 1990; Millington et al. 1992). Durch Stress und Schmerz werden beide Hormone freigesetzt. Der Hypothalamus erhält afferente Informationen aus der Blutzirkulation und dem Nervensystem der Peripherie und aus der Cerebrospinalflüssigkeit, wandelt diese in efferente Signale an die Hypophyse weiter und stimuliert diese über das im Nucleus paraventricularis sezernierte CRH zur Freisetzung von ACTH, welches wiederum durch die negative Glukokortikoidrückkopplung gehemmt wird (García-García et al. 1997). Über den Blutkreislauf erreicht ACTH die Nebennierenrinde in deren Zona fasciculata die Glukokortikoide Cortison und Cortisol gebildet werden. Diese wiederum erreichen

gebunden an Transcortin das Nebennierenmark und regen dort die Freisetzung der Neurotransmitter Adrenalin und Noradrenalin an, welche außerdem auch durch nervale Reize über das sympatho-adrenomedulläre System selbst freigesetzt werden. Die Freisetzung von  $\beta$ -Endorphinen aus der Pars intermedia der Hypophyse hingegen wird durch Adrenalin (und teilweise auch durch CRH) stimuliert und durch Dopamin gehemmt. Aus diesem Grund kommt es zu einer unterschiedlichen Regulation von ACTH (und damit Cortisol) und  $\beta$ -Endorphinen bei einem Stressgeschehen (García-García et al. 1997; Zelena et al. 1999).

In der Studie von Fazio et al. (2008) stiegen die  $\beta$ -Endorphine nur bis 1 h nach Beginn des Transports (=Stressor), was dadurch erklärt wurde, dass  $\beta$ -Endorphine an der Modulation der HPA-Achse beteiligt sind und dadurch die Sekretion von ACTH regulieren. Ein negativer Feedbackmechanismus wäre eine andere mögliche Erklärung (Canali et al. 1996; Fazio et al. 2008). So stellten Guillemin et al. (1977) fest, dass durch die Administration von synthetischem Dexamethason nicht nur die körpereigene Cortisolproduktion sinkt, sondern auch die  $\beta$ -Endorphine sinken. Auch in der Studie von Robertson et al. (1990) kam es zu einem prompten Anstieg der  $\beta$ -Endorphinkonzentration und einem Abfall auf die präoperativen Werte gleich nach der Operation (Arthroskopie), während die Cortisolwerte noch längere Zeit (6 h) erhöht blieben. Zu einer anderen Beobachtung kamen Popovic et al. (2004), die feststellten, dass es durch Laparotomie zu einem verspäteten Anstieg der  $\beta$ -Endorphinkonzentration kommt und die präoperativen Ausgangswerte erst 24 h nach der Operation wieder erreicht werden. Auch in der Studie von Raekallio et al. (1997) war die  $\beta$ -Endorphinantwort verzögert. So stieg die  $\beta$ -Endorphinkonzentration erst 2 h nach Operationsende (Arthroskopie) an. Die Studie von Micera et al. (2010) zeigte, dass in ganz akuten Stresssituationen Cortisol, Adrenalin und Noradrenalin signifikant steigen, während  $\beta$ -Endorphine nicht signifikant ansteigen. Anscheinend ist in akuten Stresssituationen die Nebenniere mehr in die Stressantwort beteiligt als der Hypothalamus.

## 2.6. MeanNN

MeanNN (das mittlere NN-Intervall) war an Tag 1 bei den euthanasierten Kolikern am niedrigsten und zwar signifikant niedriger als bei den konservativ behandelten Kolikern, während MeanNN bei den chirurgisch behandelten Kolikern zwar auch kleiner war als bei den konservativ behandelten, jedoch war dieser Unterschied nicht signifikant. An Tag 2 waren die Pferde aus Gruppe 2 schon erstversorgt und hatten weniger oder keine Schmerzen mehr, außerdem war der Transportstress abgeflaut und die neue Umgebung vertrauter, sodass MeanNN an Tag 2 bei den konservativ versorgten Kolikern signifikant größer war als an Tag 1. Auch bei den Pferden der Gruppe 1 stieg MeanNN an Tag 2 an, wenn auch nicht signifikant. Jedoch deutet dies auch hier darauf hin, dass sich die Pferde im Allgemeinbefinden besserten, nachdem die Primärursache ihrer Kolikschmerzen operativ behoben war und sie unter Schmerzmedikation standen. Dennoch hatten die chirurgisch behandelten Koliker an Tag 2 Schmerzen von der Bauchwunde oder Anastomose (Pritchett et al. 2003; Arras et al. 2007), was erklärt, dass MeanNN bei diesen Pferden an Tag 2 zwar gestiegen, aber signifikant kleiner war als bei den Pferden aus Gruppe 2. Da MeanNN der Mittelwert der Abstände zwischen „normalen“ Herzschlägen ist, korreliert es naturgemäß in hohem Maße mit der Herzfrequenz, wie auch in dieser Studie festgestellt werden konnte. Am Tag der Entlassung (Tag 3) war MeanNN in Gruppe 1 signifikant größer als an Tag 1 und unterschied sich erwartungsgemäß nicht mehr

von Gruppe 2.

## **2.7. SDNN**

SDNN (die Standardabweichung der NN-Intervalle) erreichte lediglich an Tag 2 einen signifikanten Unterschied zwischen den konservativ versorgten und den euthanasierten Kolikern, bei denen SDNN niedriger war. An den anderen Tagen bestand kein signifikanter Unterschied und auch im Zeitverlauf waren die Unterschiede nicht signifikant. Mehr noch: an Tag 1 war SDNN bei den chirurgisch behandelten Kolikern sogar größer als bei den konservativ behandelten Kolikern und das, obwohl hohe Werte auf eine parasympathische Beeinflussung des Sinusknoten hinweisen. Jedoch geht die zeitliche Abfolge der NN-Intervalle nicht in die Analyse mit ein und die der Messung zugrundeliegenden Prozesse können durch Zeitbereichsparameter nicht erklärt werden, wodurch keine Unterscheidung zwischen zufallsbedingten Veränderungen und geregelten Prozessen der Variabilität möglich ist (Camm et al. 1996). Der Einfluss des Zufalls kann bei dieser Methode erheblich sein, sodass sie als alleinige Informationsgröße keine verlässlichen Ergebnisse liefert (Witte 2001). Damit ist die SDNN nur ein ungenauer Parameter für die Charakterisierung der HRV, insbesondere, wenn die untersuchten EKG-Sequenzen nur 5 Minuten lang sind (Camm et al. 1996).

## **2.8. NN50 und pNN50**

Interessanter verhält es sich mit den Zeitbereichsparametern NN50 und pNN50. Zwar kann auch hier kein signifikanter Unterschied zwischen Gruppe 1 und 2 an Tag 1 festgestellt werden, jedoch sind NN50 und pNN50 in Gruppe 3 an Tag 1 deutlich (aber nicht signifikant) kleiner als bei den anderen beiden Gruppen. Betrachtet man den Tag 2, so gibt es einen signifikanten Unterschied zwischen den euthanasierten und den chirurgisch behandelten und zwischen den euthanasierten und den konservativ behandelten Kolikern. Betrachtet man die Werte der einzelnen Pferde aus Gruppe 3 genauer, so fällt auf, dass bei den Pferden lfd. Nr. 17 (Magenruptur) und lfd. Nr. 27 (Milzruptur), die aufgrund infauster Prognose bereits an Tag 1 eingeschlafert wurden, sowohl NN50 als auch pNN50 gleich 0 war. Pferd lfd. Nr. 4 (Inkarzeration von Caecum und Jejunum in das Omentum majus mit anschließender Resektion und Blutverlust von bis zu 20 l) und Pferd lfd. Nr. 16 (Dislocatio ad dextram mit dunkelrot bis schwärzlich verfärbter Mukosa der Beckenflexur ohne Resektion) konnten zwar operiert werden, mussten aber an Tag 2 aufgrund von schlechtem Allgemeinbefinden euthanasiert werden. Bei diesen beiden Pferden waren pNN50 und NN50 ebenfalls bereits an Tag 1 gleich 0, wie auch an Tag 2. Pferd lfd. Nr. 19 und Pferd lfd. Nr. 29 hatten beide einen Dünndarmvolvulus, der durch Resektion operabel gewesen wäre. Bei Pferd lfd. Nr. 19 hätten 6 m Dünndarm reseziert werden müssen, was von Pferden gut toleriert wird, da eine Dünndarmresektion erst ab ca. 60% zu einem Kurzdarmsyndrom mit Malabsorption führt (Tate Jr et al. 1983; Freeman und Kilgallon 2001). Bei Pferd lfd. Nr. 29 wäre eine Jejunocaecostomie erforderlich gewesen, welche für die Kurzzeitüberlebensrate prognostisch mit 76% zwar schlechter zu bewerten ist als eine Jejunojejunostomie mit 91% (Freeman et al. 2000; Proudman et al. 2007) und auch öfter zum postoperativen Ileus führt (Freeman et al. 2000). Hinsichtlich der Langzeitüberlebensrate jedoch ist die Jejunocaecostomie mit 68% nicht schlechter gestellt (Freeman et al. 2000; Proudman et al. 2007). Obwohl die Prognose für das Überleben mit derartigen Dünndarmläsionen sich in den letzten Jahren deutlich

verbessert hat (Freeman et al. 2000) und die Patienten postoperativ mit einer Wahrscheinlichkeit bis zu 91% lebend entlassen werden können (Freeman et al. 2000; Stephen et al. 2004), zogen die Besitzer von Pferd lfd. Nr. 19 und 29 aus Kostengründen eine Euthanasie vor. Diese Pferde hätten also durchaus realistische Überlebenschancen gehabt und bei ihnen war NN50 und pNN50 auch nicht 0, sondern 100 und 40% bei Pferd lfd. Nr. 19 und 43 und 13% bei Pferd lfd. Nr. 29. Pferd lfd. Nr. 23 (Torsio coli 270°) wurde ebenfalls trotz guter Erfolgsraten mit einer Kurzzeitüberlebensrate von bis zu 88% (Hackett et al. 2015) und einer Langzeitüberlebensrate von bis zu 80% (Proudman et al. 2002) aus Kostengründen nicht operiert, sondern an Tag 2 eingeschläfert. Bei diesem Pferd war NN50 an Tag 1 100 und pNN50 62% und an Tag 2 auf 42 und 19% gesunken. Passend dazu verschlechtern sich auch die Überlebenschancen je mehr Zeit zwischen dem Auftreten der Kolik und der chirurgischen Intervention verstreicht (Suthers et al. 2013; Hackett et al. 2015). Pferd lfd. Nr. 38 hatte eine strangulierende Läsion des Kleincolons durch ein Lipoma pendulans. Der Darm wurde befreit und in situ gelassen, zeigte jedoch geringgradige farbliche Veränderungen und eine verminderte Kontraktilität. Bereits an Tag 2 waren NN50 und pNN50 bei diesem Pferd von 14 und 5,3% auf 1 und 0% deutlich gesunken und 4 Tage nach der Operation wurde es aufgrund starker Kolikanzeichen relaparotomiert und musste aufgrund hochgradiger Adhäsionen intra operationem euthanasiert werden (s. Tab. unter Punkt 3 im Anhang, S.138).

An Tag 2, als die Pferde, die aus ökonomischen Gründen bereits eingeschläfert waren, nicht mehr in Gruppe 3 waren, sind NN50 und pNN50 in der Gruppe 3 signifikant kleiner als in Gruppe 1 und 2.

Interessanterweise sind NN50 und pNN50 an Tag 1 und 2 in der Gruppe der chirurgischen und der konservativen Gruppe nahezu gleich, wohingegen beide Parameter an Tag 3 in der Gruppe der chirurgisch behandelten Koliker signifikant kleiner sind als in der Gruppe der konservativ behandelten Koliker. Eine Erklärung hierfür könnte sein, dass die Entlassung der chirurgisch behandelten Koliker durchschnittlich 9 Tage nach der Kolikoperation erfolgte und sie zu diesem Zeitpunkt noch Schmerzen aufgrund der Bauchnaht empfanden im Gegensatz zu den nicht-operierten Kolikern der Gruppe 2.

## 2.9. HF-Leistung und LF-Leistung

Durch die Spektralanalyse der HRV lassen sich zusätzliche Informationen gewinnen, die im Zeitbereich nicht erfasst werden können. So lässt sich untersuchen, welche Rhythmen zugrunde liegen, welche physiologischen Prozesse sie repräsentieren und welche Intensität sie haben (Kuwahara et al. 1996). Die frequenzbezogene Analyse der HRV ist für kurze Zeitintervalle unter standardisierten Bedingungen verlässlich zur Beurteilung von Änderungen der sympathovagalen Balance und ermöglicht eine Differenzierung zwischen sympathischer und parasympathischer Aktivität (Camm et al. 1996). Um die hier vorliegenden Ergebnisse besser mit vorgehenden Studien vergleichen zu können, wurde als Algorithmus für die Einteilung der Variabilität der Herzschlagfolge in unterschiedliche Frequenzbereiche die Fast Fourier Transformation gewählt.

Die HF-Leistung, die mit der LF-Leistung zusammen die Hauptkomponente der Spektralanalyse darstellt, spiegelt die Parasympathikusaktivität wider, während die LF-Leistung primär die Sympathikusaktivität widerspiegelt (Camm et al. 1996). An Tag 1 war die HF-Leistung in der Gruppe der konservativ versorgten Koliker

signifikant größer und die LF-Leistung signifikant kleiner als in der Gruppe der chirurgisch behandelten und der euthanasierten Koliker, wobei es keinen signifikanten Unterschied zwischen den chirurgisch behandelten und den euthanasierten Kolikern gab. Dem Ergebnis zufolge eignen sich die HF- und LF-Leistung an Tag 1 als Parameter zur Entscheidung, ob ein Koliker konservativ behandelt werden kann (in Gruppe 1 war der Mittelwert die die HF-Leistung  $18,47 \pm 41,9$  n.u. und für die LF-Leistung  $81,53 \pm 21,22$  n.u. und in Gruppe 2 war der Mittelwert für die HF-Leistung  $37,43 \pm 15,61$  n.u. und für die LF-Leistung  $62,57 \pm 15,62$  n.u.), nicht jedoch zur Abschätzung, ob ein chirurgischer Eingriff erfolgsversprechend sein wird oder nicht. Im Zeitverlauf steigerte sich die HF-Leistung in Gruppe 2 nur wenig und nicht signifikant, während die LF-Leistung nur wenig und nicht signifikant sank. Auch bei den euthanasierten Kolikern gab es keinen signifikanten Unterschied zwischen der HF-Leistung und der LF-Leistung im Zeitverlauf. Nicht so bei den chirurgisch versorgten Kolikern. Hier gab es einen signifikanten Anstieg der HF-Leistung und ein signifikantes Absinken der LF-Leistung von Tag 1 auf Tag 2. Das war zu erwarten, sollte doch aufgrund des chirurgischen Eingriffs die Primärursache der Kolik behoben und dadurch das Allgemeinbefinden deutlich verbessert worden sein. Zusätzlich erhielten alle Pferde der Gruppe 1 an Tag 2 zur Analgesie Flunixin-Meglumin. Außerdem hat auch Lidocain, das primär zur Förderung der Darmmotilität eingesetzt wird (Doherty 2009), eine schmerzlindernde Komponente (Cui et al. 2010; Hardy und Rakestraw 2012). Zu Tag 3 hin war wieder ein Absinken der HF-Leistung und ein Anstieg der LF-Leistung in Gruppe 1 zu beobachten. Auch hier (wie bei NN50 und pNN50) könnte der Grund dafür sein, dass die Entlassung der chirurgisch behandelten Koliker durchschnittlich 9 Tage nach der Kolik erfolgte und sie zu diesem Zeitpunkt noch Schmerzen aus der Bauchnaht empfunden haben, im Gegensatz zu den konservativ versorgten Kolikern, die an Tag 3 im Vergleich zu den chirurgisch versorgten Kolikern eine signifikant höhere HF-Leistung und eine signifikant niedrigere LF-Leistung zeigten.

## 2.10. LF/HF-Ratio

Dementsprechend verhält es sich mit der LF/HF-Ratio, die Indikator für eine erhöhte sympathische Aktivität des autonomen Nervensystems ist (Gehlen et al. 2010). Die LF/HF-Ratio ist an Tag 1 in Gruppe 1 und 3 signifikant größer als in Gruppe 2, wobei es keinen signifikanten Unterschied zwischen Gruppe 1 und 3 gab. Im Zeitverlauf gab es in der Gruppe der konservativ versorgten Koliker keinen signifikanten Unterschied, ebenso verhielt es sich in der Gruppe der euthanasierten Koliker. In der Gruppe der chirurgisch behandelten Koliker war die LF/HF-Ratio an Tag 1 signifikant größer als an Tag 2 und 3 und eignet sich demnach gut, um Stress durch Schmerz beim Koliker zu evaluieren.

Entgegen den Studienergebnissen von Ohmura et al (2006, 2012a) eignen sich demnach zwar weder die LF-Leistung noch die HF-Leistung oder die LF/HF-Ratio, um Stress durch Transport oder eine Veränderung in der Umgebung darzustellen, weil die konservativ behandelten Koliker sonst an Tag 1 eine signifikant höhere LF/HF-Ratio hätten ausweisen müssen als an Tag 2 und 3. Dies geht konform mit den Ergebnissen von Mohr et al. (2001), die ebenfalls keinen Unterschied in der LF/HF-Ratio durch mentalen Stress auslösen konnten. Jedoch scheinen diese spektralanalytischen Parameter der HRV verlässliche Parameter zur Entscheidungsfindung über die Therapie (Mittelwert in Gruppe 1  $7,17 \pm 3,15$  vs

Mittelwert der in Gruppe 2  $2,34 \pm 2,02$ ) zu sein.

### 3. Schlussfolgerung und Ausblick

In der vorliegenden Studie zeigte sich Cortisol als geeigneter Parameter um die Dringlichkeit einer chirurgischen Intervention abzuschätzen und bestätigt damit die Ergebnisse vorhergehender Untersuchungen, in denen Cortisol mit Überlebenswahrscheinlichkeit und Schweregrad der Kolik korrelierte (Hinchcliff et al. 2005; Niinisto et al. 2010; Ayala et al. 2012). Solange es jedoch keine für den Klinikalltag nutzbaren Cortisol-Schnelltests gibt, ist diese Untersuchungsmethode nur ein Tool für die Forschung.

Noch aufwändiger zu messen waren die  $\beta$ -Endorphine, die noch dazu in der vorliegenden Studie keinerlei signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen oder zwischen den Messzeitpunkten darstellen konnten. Eventuell wäre es lohnenswert, diese Versuchsreihe noch einmal mit sensitiveren Messmethoden durchzuführen, denn in vorhergehenden Studien (McCarthy et al. 1993; Niinisto et al. 2010) waren die  $\beta$ -Endorphine sehr wohl dazu geeignet, den Schweregrad der Kolik bzw. die Überlebenswahrscheinlichkeit abzuschätzen.

Die Haupteckenerkenntnis der vorliegenden Studie war, dass die nicht-invasive HRV-Messung auf der Grundlage einer 5-minütigen EKG-Aufzeichnung unkompliziert auch beim Pferd mit Kolik vorgenommen werden kann. Für den geübten Anwender nimmt die Auswertung nur wenige Minuten Zeit in Anspruch. Signifikante Unterschiede der Parameter MeanNN, NN50, pNN50, HF, LF und LF/HF zeigten, dass sich diese Parameter gleich zu Beginn der Untersuchung als aussagekräftige prognostische Hilfsmittel bzw. zur Entscheidungsfindung eignen, ob eine chirurgische Behandlung indiziert ist, oder Zeit in einen konservativen Behandlungsversuch investiert werden kann. Auch über den Zeitverlauf betrachtet sind die HRV-Parameter dazu geeignet, den Behandlungserfolg, insbesondere den einer Schmerztherapie, zu dokumentieren. Inwieweit NN50 und pNN50 im Falle eines 0-Werts, wie bereits angedeutet, tatsächlich dazu geeignet sind, hoffnungslose Kolikfälle von aussichtsreichen Fällen zu unterscheiden, sollte in weiteren Studien mit größeren Fallzahlen und einem Ausschluss der Pferde, die aus finanziellen Gründen euthanasiert wurden, geklärt werden.

Bis dahin bleiben die Herzfrequenz und die Plasmalaktatkonzentration immer noch die aufschlussreichsten Parameter.

## VI. ZUSAMMENFASSUNG

### Herzfrequenzvariabilität bei Pferden mit Kolik

Die Herzfrequenzvariabilität (HRV) ist ein nichtinvasiver Parameter zur Erfassung der Aktivität des autonomen Nervensystems und hat in der Humanmedizin klinische Bedeutung in verschiedenen Bereichen erlangt. So wird die HRV beispielsweise als prognostischer Parameter für die Überlebenswahrscheinlichkeit nach Myokardinfarkt und zur Evaluierung von Diabetesneuropathien eingesetzt. Anwendung findet die HRV auch in der psychoanalytischen Medizin und in der Sportmedizin zur frühzeitigen Erkennung eines Erschöpfungssyndroms. Beim Pferd wurde die HRV bisher primär genutzt, um zu beurteilen, wie viel Stress die Pferde in unterschiedlichen Haltungsformen, durch unterschiedliche Trainingsmethoden und in unterschiedlichen Situationen wie Transport oder Teilnahme an Wettkämpfen tatsächlich erleiden. Nachdem es sich beim Pferd als verlässlicher Stressparameter erwies, fand die HRV auch mehr und mehr Einzug in die Pferdemedizin um verschiedene Schmerzlevel z.B. in der Hufreihetherapie beurteilen zu können oder auch um Dysautonomen bei Nervenerkrankungen wie der Equine Grass Sickness darzustellen.

Vor diesem Hintergrund war es Ziel dieser Studie herauszufinden, inwieweit sich die HRV bei Pferden mit Kolik verändert und ob sich daraus eine Prognose für die Überlebenswahrscheinlichkeit oder eine Einschätzung für den Schweregrad der Kolik und damit die weitere Therapie ergeben kann. Ergänzend dazu wurden Parameter aus dem humoralen System evaluiert und zwar das alt bewährte Stresshormon Cortisol und die bisher in diesem Kontext wenig erforschten  $\beta$ -Endorphine. Dazu wurden 43 Pferde, die aufgrund von Kolik in die Klinik überwiesen wurden je nach Behandlungsmethode in drei Gruppen eingeteilt (Gruppe 1 = chirurgisch behandelte Koliker, Gruppe 2 = konservativ behandelte Koliker, Gruppe 3 = euthanasierte Koliker) und, soweit möglich, zu drei verschiedenen Messzeitpunkten (Tag 1 = Tag der Einlieferung, Tag 2 = Tag nach der Einlieferung, Tag 3 = Entlassungstag) untersucht. Dabei wurden die verschiedenen HRV-Parameter erhoben und das Blut u.a. hinsichtlich der Konzentration der Stressparameter  $\beta$ -Endorphine und Cortisol untersucht. Die  $\beta$ -Endorphinkonzentration wurde mittels ELISA und die Cortisolkonzentration wurde mittels Hochleistungsflüssigkeitschromatographie bestimmt. Die HRV wurde aus 5-minütigen EKG-Sequenzen mit Hilfe der zeit- und frequenzbezogenen Analyse ermittelt. Als zeitbezogene Parameter wurden das mittlere NN-Intervall (MeanNN), seine Standardabweichung (SDNN), die absolute und relative Anzahl der Paare benachbarter NN-Intervalle, die sich um mind. 50 ms vom vorausgehenden Intervall unterscheiden (NN50, pNN50), berechnet. Als frequenzbezogene Parameter wurden die hochfrequente Komponente (high frequency, HF, Parasympathikusaktivität) und die niederfrequente Komponente (low frequency, LF, hauptsächlich Sympathikusaktivität) der Spektralanalyse berechnet, außerdem deren Ratio LF/HF.

Die Pferde aus Gruppe 1 und 3 zeigten an Tag 1 signifikant niedrigere HF-Werte und signifikant höhere LF-Werte, außerdem eine signifikant größere LF/HF-Ratio als die Pferde der Gruppe 2. HF steigerte sich im Verlauf des Aufenthalts in Gruppe 1, während LF und LF/HF abnahmen. An Tag 3 gab es keinen Unterschied mehr zwischen den Gruppen hinsichtlich HF, LF und LF/HF. Signifikante Unterschiede



zwischen den Gruppen bei NN50 und pNN50 gab es dahingegen erst an Tag 2, als die Koliker aus Gruppe 3, die primär aus finanziellen Gründen euthanasiert wurden, nicht mehr Teil der Gruppe waren. Hierbei fiel auf, dass Pferde mit infauster Prognose aufgrund schwerwiegender Erkrankungen wie Magen- oder Milzruptur bei beiden Parametern bereits an Tag 1 0-Werte aufwiesen. Die konservativ behandelten Pferde der Gruppe 2 hatten an Tag 1 und 2 signifikant niedrigere Cortisolwerte als die Pferde der Gruppe 1 und 3. Über den Zeitverlauf nahm die Cortisolkonzentration in allen Gruppen ab. Eine positive signifikante Korrelation ergab sich zwischen allen HRV-Parametern untereinander, außerdem zwischen Cortisol, Herzfrequenz, Hämatokrit, Laktat und der LF/HF-Ratio. Hinsichtlich der  $\beta$ -Endorphine gab es weder signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen noch zwischen den Messzeitpunkten noch Korrelationen zu Cortisol- oder den HRV-Parametern.

Die HRV als sensitiver, nichtinvasiver Parameter und die Bestimmung der Cortisolkonzentration sind im Gegensatz zur Bestimmung der  $\beta$ -Endorphinkonzentration dazu geeignet, Schmerz und Stress beim Pferd mit Kolik zu erfassen, eine Entscheidungshilfe bezüglich der einzuleitenden Therapie (chirurgisch vs konservativ) zu leisten und eine prognostische Aussage zu treffen.

Mit einer höheren Fallzahl von aufgrund infauster Prognose euthanasierten Pferden könnte in künftigen Studien insbesondere der Frage nachgegangen werden, ob die zeitbezogenen Parameter NN50 und pNN50, also die absolute und relative Anzahl der Paare benachbarter NN-Intervalle, die sich um mind. 50 ms vom vorausgehenden Intervall unterscheiden, tatsächlich immer 0 ergeben. Ist dies der Fall, könnte solchen Pferden ein Behandlungsversuch und den Besitzern Kosten erspart bleiben.

## VII. SUMMARY

### Heart rate variability in horses with colic

Heart rate variability is a noninvasive parameter to assess autonomic nervous system activity. In human medicine HRV became important in different sectors. In cardiology it is established to predict probability of survival for patients after myocardial infarction. It is also applied to evaluate diabetic neuropathy and it is established in psychoanalytic medicine and sports medicine to avoid chronic fatigue syndrome. In equine science HRV has been established basically to evaluate stress in horses in different situations that might be stressful such as transport, competitions, training methods and different husbandry conditions. Since it has been proven as a reliable parameter, HRV entered equine medicine to assess different stages of pain or to illustrate dysautonomia in nerve diseases like Equine Grass Sickness.

Objectives of this study were to figure out to what extent HRV in horses with colic is different and whether a conclusion can be drawn regarding predictability of survivability and the way the horse should be treated. In addition parameter of the humoral system were evaluated including well-tried cortisol and non-established  $\beta$ -endorphins.

For that purpose 43 horses admitted to equine hospital because of colic were distributed in 3 groups (group 1 = surgical, group 2 = conservative, group 3 = euthanized) and have been examined at 3 different measuring dates (day 1 = day of delivery, day 2 = day after delivery, day 3 = day of discharge). Blood samples were taken to be examined amongst others for  $\beta$ -endorphins and cortisol and HRV was determined out of 5-minutes-sequences of ECG records via time and frequency domain analysis.  $\beta$ -endorphin concentration was determined by ELISA and cortisol concentration was determined by high performance liquid chromatography. As time related parameters mean NN-interval (MeanNN), their standard deviation (SDNN) and absolute and relative number of pairs of adjacent NN intervals differing by more than 50 ms in the entire recording (NN50, pNN50) were calculated. As frequency related parameters high frequency power (HF, parasympathetic activity) and low frequency power (LF, mainly sympathetic activity) of spectral analysis were calculated and their ratio LF/HF.

On day 1 the patients out of the surgical and euthanized groups showed significant lower HF-values and significant higher LF-values and a significant higher LF/HF-ratio than the patients out of the conservative group. HF-power increased significantly during the course of the hospitalization in the surgical group while LF-power and LF/HF-ratio significantly decreased. On day 3 there was no difference between horses regarding HF-power, LF-power and LF/HF-ratio. Significant differences concerning NN50 and pNN50 were present only on day 2, when the horses out of group 3, that have been euthanized because of financial reasons for the main part, were no longer part of this study. At this juncture it was conspicuous that horses that had an infaust prognosis due to severe diseases like rupture of stomach or spleen NN50 and pNN50 were "0" already at the day of admission. Cortisol values of the conservative treated horses out of group 2 were significantly lower than the cortisol values of the horses out of the surgical and

euthanized groups on day 1 and 2. During the course of the hospitalization cortisol decreased in all groups. There was a significant positive correlation between HRV parameters among each other and between cortisol, heart rate, packed cell volume, lactate and LF/HF ratio. Regarding  $\beta$ -endorphins there were no significant differences between the groups nor between the different measuring dates and there were no significant correlations between  $\beta$ -endorphins, cortisol and HRV parameters.

HRV as a sensitive non-invasive parameter and cortisol is, unlike  $\beta$ -endorphins, suitable to assess pain and stress in horses with colic, to serve as decision support concerning the therapy (surgical vs conservative) and to predict the outcome.

To pursue the question of whether the time domain parameters NN50 and pNN50, which is the number of pairs of adjacent NN intervals differing by more than 50 ms in the entire recording and NN50 count divided by the total number of all NN intervals, are consistently “0” in colicky horses with unfavorable prognosis further studies with higher caseloads are requested. In that case, horses could be saved further treatments and owners could spare costs.

## VIII. LITERATURVERZEICHNIS

Akselrod, S., D. Gordon, et al. (1981). "Power spectrum analysis of heart rate fluctuation: a quantitative probe of beat-to-beat cardiovascular control." Science **213**(4504): 220-222.

Alexander, S. L. and C. H. Irvine (1995). "The effect of naloxone administration on the secretion of corticotropin-releasing hormone, arginine vasopressin, and adrenocorticotropin in unperturbed horses." Endocrinology **136**(11): 5139-5147.

Arch, J. J., C. W. R. Lam, et al. (2013). "Heart rate and heart rate variability in panic, social anxiety, obsessive-compulsive, and generalized anxiety disorders at baseline and in response to relaxation and hyperventilation." International Journal of Psychophysiology **87**(1): 19-27.

Arras, M., A. Rettich, et al. (2007). "Assessment of post-laparotomy pain in laboratory mice by telemetric recording of heart rate and heart rate variability." BMC Veterinary Research **3**(16).

Arslan, U., S. Turkoglu, et al. (2007). "Losartan improves heart rate variability and heart rate turbulence in heart failure due to ischemic cardiomyopathy." Journal of Cardiac Failure **13**(10): 812-817.

Art, T., P. Franchimont, et al. (1994). "Plasma beta-endorphin response of thoroughbred horses to maximal exercise." Veterinary Record **135**(21): 499-503.

Aurich, C., H. Sieme, et al. (1994). "Involvement of endogenous opioids in the regulation of LH and testosterone release in the male horse." Journal of Reproduction and Fertility **102**(2): 327-336.

Aurich, J. E. (2007). "Endokrinopharmakologie." Lehrbuch der Pharmakologie und Toxikologie für die Veterinärmedizin. H.-H. Frey and W. Löscher, Enke-Verlag, Stuttgart, Deutschland: 280-317.

Aurich, J. E., I. Dobrinski, et al. (1993). "Beta-endorphin in sows during late pregnancy: effects of cloprostenol and oxytocin on plasma concentrations of beta-endorphin in the jugular and uterine veins." Journal of Endocrinology **136**(2): 199-206.

Austin, A., S. Meek, et al. (1996). "Heart rate variability in BSE." The Veterinary Record **139**(25): 631.

Ayala, I., N. F. Martos, et al. (2012). "Cortisol, adrenocorticotropic hormone, serotonin, adrenaline and noradrenaline serum concentrations in relation to disease and stress in the horse." Research in Veterinary Science **93**(1): 103-107.

Bachmann, I., P. Bernasconi, et al. (2003). "Behavioural and physiological responses to an acute stressor in crib-biting and control horses." Applied Animal Behaviour Science **82**(4): 297-311.

Barton, M. H. and J. F. Peroni (2012). "The systemic inflammatory response." Equine Surgery. J. A. Auer and J. A. Stick, Elsevier, St. Louis, USA: 13-26.

Basbaum, A. I. and H. L. Fields (1978). "Endogenous pain control mechanisms: review and hypothesis." Annals of Neurology **4**(5): 451-462.

Bateman, A., A. Singh, et al. (1989). "The Immune-Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Axis." Endocrine Reviews **10**(1): 92-112.

Baucus, K., E. Squires, et al. (1990). "Effect of transportation on the estrous cycle and concentrations of hormones in mares." Journal of Animal Science **68**(2): 419-426.

Baumert, M., L. Brechtel, et al. (2006). "Heart Rate Variability, Blood Pressure Variability, and Baroreflex Sensitivity in Overtrained Athletes." Clinical Journal of Sport Medicine **16**(5): 412-417.

Becht, J. and C. McIlwraith (1980). "Jejunal displacement through the mesometrium in a pregnant mare." Journal of the American Veterinary Medical Association **177**(5): 436-436.

Becker-Birck, M., A. Schmidt, et al. (2013). "Cortisol release and heart rate variability in sport horses participating in equestrian competitions." Journal of Veterinary Behavior: Clinical Applications and Research **8**(2): 87-94.

Becker-Birck, M., A. Schmidt, et al. (2012). "Cortisol release, heart rate and heart rate variability, and superficial body temperature, in horses lunged either with hyperflexion of the neck or with an extended head and neck position." Journal of Animal Physiology and Animal Nutrition **9**(10): 322-330.

Behrens, C., J. E. Aurich, et al. (1993). "Inhibition of gonadotrophin release in mares during the luteal phase of the oestrous cycle by endogenous opioids." Journal of Reproduction and Fertility **98**(2): 509-514.

Berg, J. M., J. L. Tymoczko, et al. (2002). Biochemie, Spektrum Akademischer Verlag, Heidelberg, Deutschland: 509-570.

Berntson, G. G., J. T. Bigger, Jr., et al. (1997). "Heart rate variability: origins, methods, and interpretive caveats." Psychophysiology **34**(6): 623-648.

Berntson, G. G. and J. R. Stowell (1998). "ECG artifacts and heart period variability: Don't miss a beat!" Psychophysiology **35**(1): 127-132.

Bigger, J. J. T., L. M. Rolnitzky, et al. (1994). "Predicting mortality after myocardial infarction from the response of RR variability to antiarrhythmic drug therapy." Journal of the American College of Cardiology **23**(3): 733-740.

Bishop, S. P. and C. R. Cole (1967). "Morphology of the specialized conducting tissue in the atria of the equine heart." The Anatomical Record **158**(4): 401-415.

Blikslager, A. F. and J. F. Marshall (2012). "Principles of Intestinal Injury and Determination of Intestinal Viability." Equine Surgery. J. A. Auer and J. A. Stick, Elsevier, St. Louis, USA: 411-415.

Borell, E. v., J. Langbein, et al. (2007). "Heart rate variability as a measure of autonomic regulation of cardiac activity for assessing stress and welfare in farm animals - a review." Physiology & Behavior **92**(3): 293-316.

Bossut, D. F. B., L. S. Leshin, et al. (1983). "Radioimmunological Measurement of Beta-Endorphin in Equine Plasma." Experimental Biology and Medicine **173**(3): 454-459.

Bosu, W., L. L. L. Kujjo, et al. (1995). "Endotoxin stimulates secretion of cortisol, but not ACTH in heifers pretreated with suppressive doses of a glucocorticoid." Journal of Veterinary Medicine Series A **42**(1-10): 1-8.

Bowen, I. M. (2010). "Ambulatory electrocardiography and heart rate variability." Cardiology of the horse. C. M. Marr and I. M. Bowen, Saunders Elsevier, St. Louis, USA: 127-137.

Bowen, I. M. and C. M. Marr (1998). "Analysis of heart rate variability in horses with ventricular dysrhythmias." 37th British Equine Veterinary Association Congress. Birmingham.

Bowen, I. M. and C. M. Marr (1998). "Assessment of glycopyrrolate and propranolol on frequency domain analysis of heart rate variability in the horse."

Journal of Veterinary Internal Medicine **12**: 255-264.

Brauner, A. E., D. T. Kurjiaka, et al. (2010). "Impact of cage size and enrichment (tube and shelf) on heart rate variability in rats." Scandinavian Journal of Laboratory Animal Science **37**(3): 185-201.

Brianceau, P., H. Chevalier, et al. (2002). "Intravenous Lidocaine and Small-Intestinal Size, Abdominal Fluid, and Outcome after Colic Surgery in Horses." Journal of Veterinary Internal Medicine **16**(6): 736-741.

Brovelli, M., G. Baselli, et al. (1983). "Computerized analysis for an experimental validation of neurophysiological models of heart rate control." Computers in Cardiology **2**: 205-218.

Brüggemann, T., D. Weiss, et al. (1994). "Spektralanalyse zur Beurteilung der Herzfrequenzvariabilität." Herzschrittmachertherapie und Elektrophysiologie **5**(S2): 19-24.

Bunten, D. C., A. L. Warner, et al. (1998). "Heart rate variability is altered following spinal cord injury." Clinical Autonomic Research **8**(6): 329-334.

Cabot, P. J., L. Carter, et al. (1997). "Immune cell-derived beta-endorphin. Production, release, and control of inflammatory pain in rats." Journal of Clinical Investigation **100**(1): 142-148.

Calvert, C. A. and M. Wall (2001). "Effect of severity of myocardial failure on heart rate variability in Doberman Pinschers with and without echocardiographic evidence of dilated cardiomyopathy." Journal of the American Veterinary Medical Association **219**(8): 1084-1088.

Camm, A., M. Malik, et al. (1996). "Heart rate variability: standards of measurement, physiological interpretation and clinical use. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology." European Heart Journal **17**: 354-381.

Camm, A. J. and L. Fei (1996). "Clinical significance of heart rate variability." Noninvasive electrocardiology. Clinical aspects of Holter monitoring. Clinical Cardiology **20**(3): 225-248.

Canali, E., V. Ferrante, et al. (1996). "Plasma levels of beta-endorphin and in vitro lymphocyte proliferation as indicators of welfare in horses in normal or restrained conditions." Pferdeheilkunde **12**(4): 415-418.

Candinas, R., G. Dziekan, et al. (2000). "Effect of exercise training on heart rate variability in patients with new-onset left ventricular dysfunction after myocardial infarction." American Heart Journal **140**(1): 157-161.

Carney, R. M., J. A. Blumenthal, et al. (2001). "Depression, Heart Rate Variability, and Acute Myocardial Infarction." Circulation **104**(17): 2024-2028.

Carr, D. B., R. Bergland, et al. (1982). "Endotoxin-stimulated opioid peptide secretion: two secretory pools and feedback control in vivo." Science **217**(4562): 845-848.

Carr, D. B., R. Bergland, et al. (1982). "Endotoxin-stimulated opioid peptide secretion: two secretory pools and feedback control in vivo." Science **217**(4562): 845-848.

Carr, E. A. (2012). "Shock: Pathophysiology, Diagnosis, Treatment, and Physiologic Response to Trauma." Equine Surgery. J. A. Auer and J. A. Stick, Elsevier, St. Louis, USA: 1-12.

Casadei, B., A. Pipilis, et al. (1993). "Low doses of scopolamine increase cardiac vagal tone in the acute phase of myocardial infarction." Circulation **88**(2): 353-357.

Cayado, P., B. Munoz-Escassi, et al. (2006). "Hormone response to training and competition in athletic horses." Equine Veterinary Journal **38**(S36): 274-278.

Cerutti, C., M. P. Gustin, et al. (1991). "Autonomic nervous system and cardiovascular variability in rats: a spectral analysis approach." Spectral analysis of blood pressure and heart rate **261**: H1292-H1299.

Chandra, P., R. L. Sands, et al. (2012). "Predictors of heart rate variability and its prognostic significance in chronic kidney disease." Nephrology Dialysis Transplantation **27**(2): 700-709.

Chay, S., W. Woods, et al. (1982). "The pharmacology of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in the horse: flunixin meglumine (Banamine)." Equine Practice **4**(10): 16-23.

Chen, C. L., J. P. Mather, et al. (1984). "Expression of pro-opiomelanocortin-like gene in the testis and epididymis." Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America **81**(18): 5672-5675.



Cheng, R., L. McKibbin, et al. (1980). "Electroacupuncture elevates blood cortisol levels in naive horses; sham treatment has no effect." International Journal of Neuroscience **10**(2-3): 95-97.

Christensen, M., R. Reinert, et al. (2002). "Factors that affect the variability in heart rate during endoscopic retrograde cholangiopancreatography." European Journal of Surgery **168**(10): 546-551.

Chun, M. Y., H. K. Park, et al. (2011). "The Association between Symptoms of Autonomic Neuropathy and the Heart Rate Variability in Diabetics." Korean Journal of Family Medicine **32**(5): 292-298.

Clement, F. and E. Barrey (1995). "Heart rate fluctuations in the horse at rest: (2) Biological variation factors related to behavioural profile." Comptes Rendus de l'Académie des Sciences III **318**(8): 867-872.

Cohen, N., P. Gibbs, et al. (1999). "Dietary and other management factors associated with equine colic." Journal of the American Veterinary Medical Association **215**: 53-60.

Cohen, N., P. Matejka, et al. (1995). "Case-control study of the association between various management factors and development of colic in horses. Texas Equine Colic Study Group." Journal of the American Veterinary Medical Association **206**(5): 667-673.

Cohen, N. and J. Peloso (1996). "Risk factors for history of previous colic and for chronic, intermittent colic in a population of horses." Journal of the American Veterinary Medical Association **208**(5): 697-703.

Cook, V., J. J. Shults, et al. (2008). "Attenuation of ischaemic injury in the equine jejunum by administration of systemic lidocaine." Equine Veterinary Journal **40**(4): 353-357.

Cook, V. L., J. J. Shults, et al. (2009). "Anti-inflammatory effects of intravenously administered lidocaine hydrochloride on ischemia-injured jejunum in horses." American Journal of Veterinary Research **70**(10): 1259-1268.

Cooper, D. C., J. F. Thayer, et al. (2014). "Coping with racism: the impact of prayer on cardiovascular reactivity and post-stress recovery in African American women." Annals of Behavioral Medicine **47**(2): 218-230.

Cornelissen, V. A., J. Vanhaecke, et al. (2012). "Heart rate variability after heart

transplantation: A 10-year longitudinal follow-up study." Journal of Cardiology **59**(2): 220-224.

Cottin, F., E. Barrey, et al. (2006). "Effect of repeated exercise and recovery on heart rate variability in elite trotting horses during high intensity interval training." Equine Veterinary Journal **36**: 204-209.

Cottin, F., C. Medigue, et al. (2005). "Effect of exercise intensity and repetition on heart rate variability during training in elite trotting horse." International Journal of Sports Medicine **26**(10): 859-867.

Cottin, F., Y. Papelier, et al. (1999). "Effects of exercise load and breathing frequency on heart rate and blood pressure variability during dynamic exercise." International Journal of Sports Medicine **20**(4): 232-238.

Cravana, C., P. Medica, et al. (2010). "Effects of competitive and noncompetitive showjumping on total and free iodothyronines, beta-endorphin, ACTH and cortisol levels of horses." Equine Veterinary Journal **42**(S38): 179-184.

Cripps, T. R., M. Malik, et al. (1991). "Prognostic value of reduced heart rate variability after myocardial infarction: clinical evaluation of a new analysis method." British Heart Journal **65**(1): 14-19.

Cui, W., Y. Li, et al. (2010). "Systemic administration of lidocaine reduces morphine requirements and postoperative pain of patients undergoing thoracic surgery after propofol–remifentanil-based anaesthesia." European Journal of Anaesthesiology (EJA) **27**(1): 41-46.

da Silva, D. F., J. A. A. Bianchini, et al. (2014). "Parasympathetic cardiac activity is associated with cardiorespiratory fitness in overweight and obese adolescents." Pediatric Cardiology **35**(4): 684-690.

Danieli, A., L. Lusa, et al. (2014). "Resting heart rate variability and heart rate recovery after submaximal exercise." Clinical Autonomic Research **24**(2): 53-61.

de Ferrari, G. M., M. Mantica, et al. (1993). "Scopolamine increases vagal tone and vagal reflexes in patients after myocardial infarction." Journal of the American College of Cardiology **22**(5): 1327-1334.

Denton, T. A., G. A. Diamond, et al. (1990). "Fascinating rhythm: a primer on a chaos theory and its application to cardiology." American Heart Journal **120**(6Pt1): 1419-1440.

Devos, D., M. Kroumova, et al. (2003). "Heart rate variability and Parkinson's disease severity." Journal of Neural Transmission **110**(9): 997-1011.

Djurhuus, C. B., C. H. Gravholt, et al. (2004). "Additive effects of cortisol and growth hormone on regional and systemic lipolysis in humans." American Journal of Physiology - Endocrinology and Metabolism **286**(3): E488-E494.

Dodman, N. H., L. Shuster, et al. (1987). "Investigation into the use of narcotic antagonists in the treatment of a stereotypic behavior pattern (crib-biting) in the horse." American Journal of Veterinary Research **48**(2): 311-319.

Doherty, T. J. (2009). "Postoperative ileus: pathogenesis and treatment." Veterinary Clinics of North America: Equine Practice **25**(2): 351-362.

Donaldson, M. T., S. M. McDonnell, et al. (2005). "Variation in Plasma Adrenocorticotrophic Hormone Concentration and Dexamethasone Suppression Test Results with Season, Age, and Sex in Healthy Ponies and Horses." Journal of Veterinary Internal Medicine **19**(2): 217-222.

Dondi, F., R. M. Lukacs, et al. (2015). "Serum amyloid A, haptoglobin, and ferritin in horses with colic: Association with common clinicopathological variables and short-term outcome." The Veterinary Journal **205**(1): 50-55

Doxey, S. and A. Boswood (2004). "Differences between breeds of dog in a measure of heart rate variability." Veterinary Record **154**(23): 713-717.

Dyde, R., A. H. Chapman, et al. (2008). "Precautions to be taken by radiologists and radiographers when prescribing hyoscine-N-butylbromide." Clinical Radiology **63**(7): 739-743.

Eager, R., S. Norman, et al. (2004). "Repeatability, diurnal variation and temperament: factors affecting the use of heart rate variability in horses." Proceeding of the 38th int. Congr. of the ISAE, Helsinki **235**.

Ebert, U., H.-H. Frey, et al. (2007). "Pharmakologie des zentralen Nervensystems (ZNS)." Lehrbuch der Pharmakologie und Toxikologie für die Veterinärmedizin. H.-H. Frey and W. Löscher, Enke-Verlag, Stuttgart: 87-138.

Eckberg, D. L. (1983). "Human sinus arrhythmia as an index of vagal cardiac outflow." Journal of applied physiology: respiratory, environmental and exercise physiology **54**(4): 961-966.

Eipper, B. A. and R. E. Mains (1980). "Structure and biosynthesis of pro-adrenocorticotropin/endorphin and related peptides." Endocrine Reviews **1**(1): 1-27.

Eller-Berndl, D. (2010a). Herzzratenvariabilität, Verlagshaus der Ärzte, Wien, Österreich: 18-19.

Eller-Berndl, D. (2010b). Herzzratenvariabilität, Verlagshaus der Ärzte, Wien, Österreich: 38.

Eller-Berndl, D. (2010c). Herzzratenvariabilität, Verlagshaus der Ärzte, Wien, Österreich: 10-11.

Eller-Berndl, D. (2010d). Herzzratenvariabilität, Verlagshaus der Ärzte, Wien, Österreich: 142-143.

EMA, C. f. V. M. P. (2003). "Metamizole - Summary Report." European Agency for the Evaluation of Medicinal Products. London (GB).

Engler, D., T. Pham, et al. (1989). "Studies of the secretion of corticotropin-releasing factor and arginine vasopressin into the hypophysial-portal circulation of the conscious sheep. I. Effect of an audiovisual stimulus and insulin-induced hypoglycemia." Neuroendocrinology **49**(4): 367-381.

Engler, D., T. Pham, et al. (1990). "Studies of the regulation of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in sheep with hypothalamic-pituitary disconnection. II. Evidence for in vivo ultradian hypersecretion of proopiomelanocortin peptides by the isolated anterior and intermediate pituitary." Endocrinology **127**(4): 1956-1966.

Erber, R., M. Wulf, et al. (2012). "Physiological and behavioural responses of young horses to hot iron branding and microchip implantation." The Veterinary Journal **191**(2): 171-175.

Erber, R., M. Wulf, et al. (2012). "Behavioral and physiological responses of young horses to different weaning protocols: a pilot study." Stress **15**(2): 184-194.

Estes, N. A. M., P. Wang, et al. (2006). "Preserved heart rate variability identifies low-risk patients with nonischemic dilated cardiomyopathy: results from the DEFINITE trial." Heart Rhythm **3**(3): 281-286.

Evans, D. and L. C. Golland (1996). "Accuracy of Accusport for measurement of

lactate concentrations in equine blood and plasma." Equine Veterinary Journal **28**(5): 398-402.

Evans, J. (1985). "The Effect of Exercise on beta-Endorphin Levels in the Horse." 6th International Conference of Racing Analysts and Veterinarians, Hong Kong.

Evans, J. W., C. M. Winget, et al. (1977). "Rhythmic cortisol secretion in the equine: Analysis and physiological mechanisms." Journal of Interdisciplinary Cycle Research **8**(2): 111-121.

Ewing, D. J., D. Q. Borse, et al. (1981). "Cardiac autonomic neuropathy in diabetes: comparison of measures of R-R interval variation." Diabetologia **21**(1): 18-24.

Farrell, T. G., Y. Bashir, et al. (1991). "Risk stratification for arrhythmic events in postinfarction patients based on heart rate variability, ambulatory electrocardiographic variables and the signal-averaged electrocardiogram." Journal of the American College of Cardiology **18**(3): 687-697.

Fazio, E. and A. Ferlazzo (2003). "Evaluation of stress during transport." Veterinary Research Communications **27**(S1): 519-524.

Fazio, E., P. Medica, et al. (2008). "Circulating beta-endorphin, adrenocorticotrophic hormone and cortisol levels of stallions before and after short road transport: stress effect of different distances." Acta Veterinaria Scandinavica **50**: 6.

Ferlazzo, A., P. Medica, et al. (2009). "Endocrine changes after experimental showjumping." Comparative Exercise Physiology **6**(2): 59-66.

Fischer, A. H. (1993). "Sex differences in emotionality: Fact or stereotype?" Feminism & Psychology **3**(3): 303-318.

Flouris, A. D., P. C. Dinas, et al. (2014). "Exposure to secondhand smoke promotes sympathetic activity and cardiac muscle cachexia." International Journal of Environmental Health Research **24**(3): 189-194.

Foreman, J. and A. Ferlazzo (1996). "Physiological responses to stress in the horse." Pferdeheilkunde **12**(4): 401-404.

Francis, J. M. and S. Neubauer (2010). "Direct and indirect quantification of mitral regurgitation with cardiovascular magnetic resonance, and the effect of

heart rate variability." Magma **23**(4): 243-249.

Freeman, D. E., P. Hammock, et al. (2000). "Short- and long-term survival and prevalence of postoperative ileus after small intestinal surgery in the horse." Equine Veterinary Journal **32**(S32): 42-51.

Freeman, D. E. and E. G. Kilgallon (2001). "Effect of Venous Strangulation Obstruction on Length of Equine Jejunum and Relevance to Small-Intestinal Resection." Veterinary Surgery **30**(3): 218-222.

Friedman, B. H. and J. F. Thayer (1998). "Anxiety and autonomic flexibility: a cardiovascular approach." Biological Psychology **49**(3): 303-323.

Friedman, B. H. and J. F. Thayer (1998). "Autonomic balance revisited: panic anxiety and heart rate variability." Journal of Psychosomatic Research **44**(1): 133-151.

Fujii, Y. and Y. Wakao (2003). "Spectral analysis of heart rate variability in dogs with mild mitral regurgitation." American Journal of Veterinary Research **64**(2): 145-148.

Furr, M. O., P. Lessard, et al. (1995). "Development of a colic severity score for predicting the outcome of equine colic." Veterinary Surgery **24**(2): 97-101.

Furuya, S., S. Obata, et al. (2009). "Emotion-related changes in heart rate and its variability during performance and perception of music." Annals of the New York Academy of Sciences **1169**: 359-362.

Galletly, D. C., A. M. Westenberg, et al. (1994). "Effect of halothane, isoflurane and fentanyl on spectral components of heart rate variability." British Journal of Anaesthesia **72**(2): 177-180.

García-García, L., J. A. Fuentes, et al. (1997). "Differential 5-HT-mediated regulation of stress-induced activation of proopiomelanocortin (POMC) gene expression in the anterior and intermediate lobe of the pituitary in male rats." Brain Research **772**(1-2): 115-120.

Garcia-Villar, R., P. Toutain, et al. (1981). "The pharmacokinetics of xylazine hydrochloride: an interspecific study." Journal of veterinary pharmacology and therapeutics **4**(2): 87-92.

Garcia, M. C. and J. Beech (1986). "Endocrinologic, hematologic, and heart rate

changes in swimming horses." American Journal of Veterinary Research **47**(9): 2004-2006.

Garfinkel, A., M. L. Spano, et al. (1992). "Controlling cardiac chaos." Science **257**(5074): 1230-1235.

Gehlen, H., P. Stadler, et al. (2010). "Elektrokardiographie." Pferdekardiologie. H. Gehlen, Schlütersche, Hannover, Deutschland: 31-42.

Gehrke, E. K., A. Baldwin, et al. (2011). "Heart rate variability in horses engaged in equine-assisted activities." Journal of Equine Veterinary Science **31**(2): 78-84.

Gelzer, A. R., N. S. Moise, et al. (2000). "Temporal organization of atrial activity and irregular ventricular rhythm during spontaneous atrial fibrillation: an in vivo study in the horse." Journal of Cardiovascular Electrophysiology **11**(7): 773-784.

Gilman, S. C., J. M. Schwartz, et al. (1982). "Beta-Endorphin enhances lymphocyte proliferative responses." Proceedings of the National Academy of Sciences **79**(13): 4226-4230.

Gold, J. R., T. J. Divers, et al. (2007). "Plasma adrenocorticotropin, cortisol, and adrenocorticotropin/cortisol ratios in septic and normal-term foals." Journal of Veterinary Internal Medicine **21**(4): 791-796.

Goldberger, A. L. (1991). "Is the normal heartbeat chaotic or homeostatic?" News in Physiological Sciences **6**: 87-91.

Golland, L. C., D. L. Evans, et al. (1999). "Plasma cortisol and beta-endorphin concentrations in trained and over-trained standardbred racehorses." Pflügers Archiv **439**(1-2): 11-17.

Grimsrud, K. N., K. R. Mama, et al. (2012). "Pharmacokinetics and pharmacodynamics of intravenous medetomidine in the horse." Veterinary Anaesthesia and Analgesia **39**(1): 38-48.

Gros, G. (2000). "Atmung." Physiologie der Haustiere. W. von Engelhardt and G. Breves, Enke, Stuttgart, Deutschland: S.230-264.

Grulke, S., E. Olle, et al. (2001). "Determination of a Gravity and Shock Score for Prognosis in Equine Surgical Colic." Journal of Veterinary Medicine Series A **48**(8): 465-473.

Grutter, G., U. Giordano, et al. (2012). "Heart Rate Variability Abnormalities in Young Patients With Dilated Cardiomyopathy." *Pediatric Cardiology* **33**(7): 1171-1174.

Guastella, A. J., T. Outhred, et al. (2012). "Heart rate variability is associated with emotion recognition: direct evidence for a relationship between the autonomic nervous system and social cognition." *International Journal of Psychophysiology* **86**(2): 168-172.

Guillemin, R., T. Vargo, et al. (1977). "Beta-Endorphin and adrenocorticotropin are selected concomitantly by the pituitary gland." *Science* **197**(4311): 1367-1369.

Gunn, J. M., R. W. Hanson, et al. (1975). "Glucocorticoids and the regulation of phosphoenolpyruvate carboxykinase (guanosine triphosphate) in the rat." *Biochemical Journal* **150**: 195-203.

Guschlbauer, M., S. Hoppe, et al. (2010). "In vitro effects of lidocaine on the contractility of equine jejunal smooth muscle challenged by ischaemia-reperfusion injury." *Equine Veterinary Journal* **42**(1): 53-58.

Gygax, L., I. Neuffer, et al. (2008). "Restlessness behaviour, heart rate and heart-rate variability of dairy cows milked in two types of automatic milking systems and auto-tandem milking parlours." *Applied Animal Behaviour Science* **109**(2-4): 167-179.

Haapaniemi, T. H., V. Pursiainen, et al. (2001). "Ambulatory ECG and analysis of heart rate variability in Parkinson's disease." *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry* **70**(3): 305-310.

Hackett, E. S., R. M. Embertson, et al. (2015). "Duration of disease influences survival to discharge of Thoroughbred mares with surgically treated large colon volvulus." *Equine Veterinary Journal* **47**(6): 650-654.

Hagen, K., J. Langbein, et al. (2005). "Heart rate variability in dairy cows— influences of breed and milking system." *Physiology and Behavior* **85**(2): 195-204.

Häggström, J., R. L. Hamlin, et al. (1996). "Heart rate variability in relation to severity of mitral regurgitation in Cavalier King Charles spaniels." *Journal of Small Animal Practice* **37**(2): 69-75.

Hainsworth, R. (1991). "Reflexes from the heart." *The American Physiological*



Society **71**(3): 617-658.

Halpert, I., A. D. Goldberg, et al. (1996). "Reinnervation of the transplanted human heart as evidenced from heart rate variability studies." The American Journal of Cardiology **77**(2): 180-183.

Hamra, J. G., S. G. Kamerling, et al. (1993). "Diurnal variation in plasma ir-beta-endorphin levels and experimental pain thresholds in the horse." Life Sciences **53**(2): 121-129.

Han, J.-S. (2004). "Acupuncture and endorphins." Neuroscience Letters **361**(1-3): 258-261.

Hansen, S., E. v. Borrell, et al. (2000). "Kurz- und langfristige Änderungen von Herzschlagvariabilität und Herzschlagfrequenz als Reaktion auf Veränderungen in der sozialen Umwelt von Hausschweinen", Dissertation, Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg.

Hardy, J. (2012). "Fluids, Electrolytes, and Acid-Base Therapy." Equine Surgery. J. A. Auer and J. A. Stick, Elsevier, St. Louis, USA: 24-34.

Hardy, J. and P. C. Rakestraw (2012). "Postoperative Care, Complications, and Reoperation." Equine surgery. J. A. Auer and J. A. Stick, Elsevier, St. Louis, USA: 514-529.

Harewood, E. J. and C. M. McGowan (2005). "Behavioral and physiological responses to stabling in naive horses." Journal of Equine Veterinary Science **25**(4): 164-170.

Harte, C. (2014). "Concurrent relations among cigarette smoking status, resting heart rate variability, and erectile response." Journal of Sexual Medicine **11**(5): 1230-1239.

Hay, M., M. Meunier-Salaün, et al. (2000). "Assessment of hypothalamic-pituitary-adrenal axis and sympathetic nervous system activity in pregnant sows through the measurement of glucocorticoids and catecholamines in urine." Journal of Animal Science **78**(2): 420-428.

Heisel, A., D. Tscholl, et al. (1997). "Factors influencing heart rate variability in patients with severe aortic valve disease." Clinical Cardiology **20**(4): 341-344.

Hemmann, K., M. Raekallio, et al. (2011). "Circadian variation in ghrelin and

certain stress hormones in crib-biting horses." The Veterinary Journal.

Hemmann, K., M. Raekallio, et al. (2012). "Circadian variation in ghrelin and certain stress hormones in crib-biting horses." The Veterinary Journal **193**(1): 97-102.

Hemmick, L. M. and J. M. Bidlack (1990). "Beta-endorphin stimulates rat T lymphocyte proliferation." Journal of Neuroimmunology **29**(1-3): 239-248.

Hinchcliff, K. W., B. R. Rush, et al. (2005). "Evaluation of plasma catecholamine and serum cortisol concentrations in horses with colic." Journal of the American Veterinary Medical Association **227**(2): 276-280.

Hirsch, J. A. and B. Bishop (1981). "Respiratory sinus arrhythmia in humans: how breathing pattern modulates heart rate." American Journal of Physiology **241**(4): H620-H629.

Hoffmann, G., F. J. Bockisch, et al. (2009). "Influence of the husbandry system on the movement activity and stress exposure of horses in discharge husbandry systems." Landbauforschung Volkenrode **59**(2): 105-111.

Hoffsis, G. F., P. W. Murdick, et al. (1970). "Plasma concentrations of cortisol and corticosterone in the normal and diseased horse." American Journal of Veterinary Research **31**: 1379-1387.

Hohmann, T., P. Kreimeier, et al. (2006). "Effects of different concentrate feeding techniques in single box horse husbandry systems." Landtechnik **61**(5): 270-271.

Holaday, J. W. and A. I. Faden (1978). "Naloxone reversal of endotoxin hypotension suggests role of endorphins in shock." Nature **275**(5679): 450-451.

Hon, E. H. and S. Lee (1963). "Electronic evaluation of the fetal heart rate. VIII. Patterns preceding fetal death, further observations." American journal of obstetrics and gynecology **87**: 814-826.

Houdeshell, J. W. and P. W. Hennessey (1997). "A new nonsteroidal, anti-inflammatory analgesic for horses." Journal of equine medicine and surgery **2**: 57-63.

Houle, M. S. and G. E. Billman (1999). "Low-frequency component of the heart rate variability spectrum: a poor marker of sympathetic activity." American Journal of Physiology **276**(1Pt2): H215-223.

Huikuri, H. V. and P. K. Stein (2012). "Clinical Application of Heart Rate Variability after Acute Myocardial Infarction." Frontiers in Physiology **3**(41): 1-5.

Huskamp, B., N. Kopf, et al. (2005). "Magen- und Darmkoliken." Handbuch Pferdepraxis. O. Dietz and B. Huskamp, Enke, Stuttgart: 443-444.

Hydbring, E., S. Nyman, et al. (1996). "Changes in plasma cortisol, plasma beta -endorphin, heart rate, haematocrit and plasma protein concentration in horses during restraint and use of naso-gastric tube." Pferdeheilkunde **12**(4): 423-427.

Ickovics, J. R., C. J. Viscoli, et al. (2003). "Effects of propranolol on recovery of heart rate variability following acute myocardial infarction and relation to outcome in the Beta-Blocker Heart Attack Trial." American Journal of Cardiology **91**(2): 137-142.

Imamura, T., K. Kinugawa, et al. (2014). "Recipients with shorter cardiopulmonary bypass time achieve improvement of parasympathetic reinnervation within 6 months after heart transplantation." International Heart Journal **55**(5): 440-444.

Irvine, C. H. and S. L. Alexander (1994). "Factors affecting the circadian rhythm in plasma cortisol concentrations in the horse." Domestic Animal Endocrinology **11**(2): 227-238.

Ishimitsu, T. and H. Matsuoka (1999). "Effects of smoking cessation on blood pressure and heart rate variability in habitual smokers." Hypertension **33**(1Pt2): 586-590.

Janssens, C. J., F. A. Helmond, et al. (1995). "Chronic stress increases the opioid-mediated inhibition of the pituitary-adrenocortical response to acute stress in pigs." Endocrinology **136**(4): 1468-1473.

Johnson, C. B., P. M. Taylor, et al. (1993). "Postoperative analgesia using phenylbutazone, flunixin or carprofen in horses." Veterinary Record **133**(14): 336-338.

Johnston, K., S. J. Holcombe, et al. (2007). "Plasma lactate as a predictor of colonic viability and survival after 360° volvulus of the ascending colon in horses." Veterinary Surgery **36**(6): 563-567.

Johnston, K., S. J. Holcombe, et al. (2007). "Plasma Lactate as a Predictor of Colonic Viability and Survival After 360° Volvulus of the Ascending Colon in Horses." Veterinary Surgery **36**(6): 563-567.

Jose, A. D., F. Stitt, et al. (1970). "The effects of exercise and changes in body temperature on the intrinsic heart rate in man." American Heart Journal **79**(4): 488-498.

Jurca, R., T. S. Church, et al. (2004). "Eight weeks of moderate-intensity exercise training increases heart rate variability in sedentary postmenopausal women." American Heart Journal **147**(5): e8-e15.

Kaka, J., P. Klavano, et al. (1979). "Pharmacokinetics of ketamine in the horse." American Journal of Veterinary Research **40**(7): 978-981.

Kallio, M., K. Suominen, et al. (2002). "Comparison of heart rate variability analysis methods in patients with Parkinson's disease." Medical and Biological Engineering and Computing **40**(4): 408-414.

Kamiya, K., H. Ohmura, et al. (2003). "Heart Size and Heart Rate Variability of the Top Earning Racehorse in Japan, T. M. Opera O." Journal of Equine Science **14**(3): 97-100.

Kaneene, J. B., R. Miller, et al. (1997). "Risk factors for colic in the Michigan (USA) equine population." Preventive Veterinary Medicine **30**(1): 23-36.

Kaplan, D. T. and A. L. Goldberger (1991). "Chaos in Cardiology." Journal of Cardiovascular Electrophysiology **2**(4): 342-354.

Kato, M., T. Komatsu, et al. (1992). "Spectral analysis of heart rate variability during isoflurane anesthesia." Anesthesiology **77**(4): 669-674.

Kato, T., H. Ohmura, et al. (2003). "Changes in heart rate variability in horses during immersion in warm springwater." American Journal of Veterinary Research **64**(12): 1482-1485.

Kawamoto, R. and S. Sugimoto (2004). "Changing of emotions by the stimulation of visual and auditory senses--an analysis of heart rate variability (HRV)." Journal of UOEH **26**(4): 461-471.

Kehlet, H. (1989). "Surgical stress: the role of pain and analgesia." British Journal of Anaesthesia **63**(2): 189-195.

Kentta, G., U. Wiklund, et al. (2000). "Short-term overtraining: effects on performance, circulatory responses, and heart rate variability." Medicine and Science in Sports and Exercise **32**(8): 1480-1484.

Kietzmann, M., R. Scherkl, et al. (2007). "Pharmakologie der Entzündung und der Allergie." Lehrbuch der Pharmakologie und Toxikologie für die Veterinärmedizin. H.-H. Frey and W. Löscher, Enke, Stuttgart: 318-344.

Kinnunen, S., R. Laukkanen, et al. (2006). "Heart rate variability in trotters during different training periods." Equine Veterinary Journal **38**(S36): 214-217.

Kleiger, R. E., J. P. Miller, et al. (1987). "Decreased heart rate variability and its association with increased mortality after acute myocardial infarction." American Journal of Cardiology **59**(4): 256-262.

Knight, A. P. (1980). "Xylazine." Journal of the American Veterinary Medical Association **176**(5): 454-455.

Kohl, P., P. Hunter, et al. (1999). "Stretch-induced changes in heart rate and rhythm: clinical observations, experiments and mathematical models." Progress in Biophysics and Molecular Biology **71**(1): 91-138.

Koivikko, M. L., P. I. Salmela, et al. (2005). "Effects of sustained insulin-induced hypoglycemia on cardiovascular autonomic regulation in type 1 diabetes." Diabetes **54**(3): 744-750.

König von Borstel, U., S. Euent, et al. (2011). "Equine behaviour and heart rate in temperament tests with or without rider or handler." Physiology and Behaviour **104**(3): 454-463.

Konold, T., G. E. Bone, et al. (2011). "Time and frequency domain analysis of heart rate variability in cattle affected by bovine spongiform encephalopathy." BMC Research Notes **4**(259): 1756-0500.

Kosterlitz, H. W. and J. Hughes (1975). "Some thoughts on the significance of enkephalin, the endogenous ligand." Life Sciences **17**(1): 91-96.

Kovelenko, P., L. M. Ellman, et al. (2001). "Enhanced stress reactivity in paediatric anxiety disorders: implications for future cardiovascular health." International Journal of Neuropsychopharmacology **4**(2): 199-206.

Kudat, H., V. Akkaya, et al. (2006). "Heart Rate Variability in Diabetes Patients." Journal of International Medical Research **34**(3): 291-296.

Kuwahara, M., S. Hashimoto, et al. (1996). "Assessment of autonomic nervous function by power spectral analysis of heart rate variability in the horse." Journal

of the Autonomic Nervous System **60**(1-2): 43-48.

Kuwahara, M., A. Hiraga, et al. (1999). "Influence of training on autonomic nervous function in horses: evaluation by power spectral analysis of heart rate variability." Equine Veterinary Journal Suppl **30**: 178-180.

Kuwahara, M., A. Hiraga, et al. (1998). "Power spectral analysis of heart rate variability in a horse with atrial fibrillation." The Journal of Veterinary Medical Science **60**(1): 111-114.

Kuwahara, M., M. Huh, et al. (1986). "Alteration of the intrinsic heart rate and autonomic nervous tone during the growing process of rats and pigs." 日本獣醫學雜誌 (The Japanese Journal of Veterinary Science) **48**(4): 703-709.

Kuwahara, M., Y. Tsujino, et al. (2004). "Effects of pair housing on diurnal rhythms of heart rate and heart rate variability in miniature swine." Experimental Animals **53**(4): 303-309.

Kuwahara, M., K.-i. Yayou, et al. (1994). "Power spectral analysis of heart rate variability as a new method for assessing autonomic activity in the rat." Journal of Electrocardiology **27**(4): 333-337.

La Rovere, M. T., J. T. Bigger, Jr., et al. (1998). "Baroreflex sensitivity and heart-rate variability in prediction of total cardiac mortality after myocardial infarction. ATRAMI (Autonomic Tone and Reflexes After Myocardial Infarction) Investigators." Lancet **351**(9101): 478-484.

Lagana, B., L. Tubani, et al. (1996). "Heart rate variability and cardiac autonomic function in systemic lupus erythematosus." Lupus **5**(1): 49-55.

Larsson, M., L. E. Edqvist, et al. (1979). "Plasma cortisol in the horse, diurnal rhythm and effects of exogenous ACTH." Acta Veterinaria Scandinavica **20**(1): 16-24.

Leadon, D. P. (1995). "Transport stress and the equine athlete." Equine Veterinary Education **7**(5): 253-255.

Lebelt, D., A. J. Zanella, et al. (1998). "Physiological correlates associated with cribbing behaviour in horses: changes in thermal threshold, heart rate, plasma beta-endorphin and serotonin." Equine Veterinary Journal Suppl **27**: 21-27.

Lee, S.-C., S.-J. Yin, et al. (1982). "Effects of Acupuncture on Serum Cortisol Level and Dopamine Beta-hydroxylase Activity in Normal Chinese." The American Journal of Chinese Medicine **10**(1n4): 62-69.

Lemaire, I., R. Tseng, et al. (1978). "Systemic administration of beta-endorphin: potent hypotensive effect involving a serotonergic pathway." Proceedings of the National Academy of Science of the United States of America **75**(12): 6240-6242.

Levy, W. C., M. D. Cerqueira, et al. (1998). "Effect of endurance exercise training on heart rate variability at rest in healthy young and older men." The American Journal of Cardiology **82**(10): 1236-1241.

Ley, S. J., A. E. Waterman, et al. (1994). "Effect of chronic pain associated with lameness on plasma cortisol concentrations in sheep: a field study." Research of Veterinary Science **57**(3): 332-335.

Li, C. H., T. B. Ng, et al. (1981). "Beta-Endorphin: Isolation, Amino Acid Sequence And Synthesis of the Hormone from Horse Pituitary Glands." International Journal of Peptide and Protein Research **18**(3): 242-248.

Linden, A., T. Art, et al. (1991). "Effect of 5 different types of exercise, transportation and ACTH administration on plasma cortisol concentration in sport horses." Equine Exercise Physiology **3**: 391 - 396.

Little, C. J., P. O. Julu, et al. (1996). "Measurement of cardiac vagal tone in cattle: a possible aid to the diagnosis of BSE." Veterinary Record **139**(21): 527-528.

Liu, G., L. Wang, et al. (2014). "A New Approach to Detect Congestive Heart Failure Using Short-Term Heart Rate Variability Measures." PLOS ONE **9**(4): 1-8.

Lombardi, F. (2000). "Chaos theory, heart rate variability, and arrhythmic mortality." Circulation **101**(1): 8-10.

Lombardi, F., T. H. Mäkikallio, et al. (2001). "Sudden cardiac death: role of heart rate variability to identify patients at risk." Cardiovascular Research **50**(2): 210-217.

Lombardi, F., A. Malliani, et al. (1996). "Heart rate variability and its sympatho-vagal modulation." Cardiovascular Research **32**(2): 208-216.

Lombardi, F., D. Torzillo, et al. (1992). "Beta-blocking effect of propafenone

based on spectral analysis of heart rate variability." The American Journal of Cardiology **70**(11): 1028-1034.

Lord, S. W., R. H. Clayton, et al. (1997). "Sympathetic reinnervation and heart rate variability after cardiac transplantation." Heart **77**(6): 532-538.

Löscher, W. (2007). "Pharmakologie des vegetativen (autonomen) Nervensystems." Lehrbuch der Pharmakologie und Toxikologie für die Veterinärmedizin. W. Löscher, Enke, Stuttgart, Deutschland: 33-86.

Love, S. (1993). "Equine Cushing's disease." British Veterinary Journal **149**(2): 139-153.

Lu, W.-A. and C.-D. Kuo (2014). "Breathing frequency-independent effect of Tai Chi Chuan on autonomic modulation." Clinical Autonomic Research **24**(2): 47-52.

Luczak, H. and W. Laurig (1973). "An Analysis of Heart Rate Variability." Ergonomics **16**(1): 85-97.

Mair, T. S. and L. J. Smith (2005). "Survival and complication rates in 300 horses undergoing surgical treatment of colic. Part 1: Short-term survival following a single laparotomy." Equine Veterinary Journal **37**(4): 296-302.

Malik, M., J. T. Bigger, et al. (1996). "Heart rate variability standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use." European Heart Journal **17**(3): 354-381.

Malik, M. and A. J. Camm (1990). "Heart rate variability." Clinical Cardiology **13**(8): 570-576.

Malik, M., T. Farrell, et al. (1989). "Heart rate variability in relation to prognosis after myocardial infarction: Selection of optimal processing techniques." European Heart Journal **10**(12): 1060-1074.

Malinowski, K., E. J. Shock, et al. (2006). "Plasma beta-endorphin, cortisol and immune responses to acute exercise are altered by age and exercise training in horses." Equine Vet J Suppl **36**: 267-273.

Malone, E., J. Ensink, et al. (2006). "Intravenous continuous infusion of lidocaine for treatment of equine ileus." Veterinary Surgery **35**(1): 60-66.



Malpas, S. C. and T. J. B. Maling (1990). "Heart-Rate Variability and Cardiac Autonomic Function in Diabetes." Diabetes **39**(10): 1177-1181.

Mansier, P., J. Clairambault, et al. (1996). "Linear and non-linear analyses of heart rate variability: a minireview." Cardiovascular Research **31**(3): 371-379.

Maros, K., A. Doka, et al. (2008). "Behavioural correlation of heart rate changes in family dogs." Applied Animal Behaviour Science **109**(2): 329-341.

Martinez, J. M., C. J. Aaronson, et al. (2009). "Effect of medication and psychotherapy on heart rate variability in panic disorder." Depression and Anxiety **26**(3): 251-258.

Mathews, P. M., C. J. Froelich, et al. (1983). "Enhancement of natural cytotoxicity by beta-endorphin." The Journal of Immunology **130**(4): 1658-1662.

Matsui, K. and S. Sugano (1989). "Influence of autonomic nervous activity on variations in the R-R intervals in adult goats." The Japanese Journal of Veterinary Science **51**(3): 574-581.

Matsui, K., S. Sugano, et al. (1984). "Alterations in the heart rate of Thoroughbred horse, pony and Holstein cow through pre-and post-natal stages." The Japanese Journal of Veterinary Science **46**(4): 505-510.

Matsunaga, T., T. Harada, et al. (2001). "Spectral analysis of circadian rhythms in heart rate variability of dogs." American Journal of Veterinary Research **62**(1): 37-42.

Matsuura, A., N. Nagai, et al. (2011). "Comparison of the Short-Term Effects of Horse Trekking and Exercising with a Riding Simulator on Autonomic Nervous Activity." Anthrozoös: A Multidisciplinary Journal of The Interactions of People and Animals **24**(1): 65-77.

Maughan, R., J. Fallah, et al. (2010). "The effects of fasting on metabolism and performance." British journal of sports medicine **44**(7): 490-494.

Mayer, D. J., D. D. Price, et al. (1977). "Antagonism of acupuncture analgesia in man by the narcotic antagonist naloxone." Brain Research **121**(2): 368-372.

McBride, S. D. (1996). "A comparison of physical and pharmacological treatments for stereotyped behaviour in the horse." Proceedings of the 30th International Congress of the International Society for Applied Ethology, Guelph,

Ontario, Canada, p.26.

McCarthy, R. N., L. B. Jeffcott, et al. (1993). "Preliminary studies on the use of plasma beta -endorphin in horses as an indicator of stress and pain." Journal of Equine Veterinary Science **13**(4): 216-219.

McCarthy, R. N., L. B. Jeffcott, et al. (1991). "Plasma beta-endorphin and adrenocorticotrophin in young horses in training." Australian Veterinary Journal **68**(11): 359-361.

McCashin, F. and A. Gabel (1975). "Evaluation of xylazine as a sedative and preanesthetic agent in horses." American Journal of Veterinary Research **36**(10): 1421-1429.

McCraty, R., M. Atkinson, et al. (1995). "The effects of emotions on short-term power spectrum analysis of heart rate variability." American Journal of Cardiology **76**(14): 1089-1093.

McGreevy, P. and C. Nicol (1998). "Physiological and behavioral consequences associated with short-term prevention of crib-biting in horses." Physiology and Behavior **65**(1): 15-23.

McGreevy, P., J. D. Richardson, et al. (1995). "Radiographic and endoscopic study of horses performing an oral based stereotypy." Equine Veterinary Journal **27**(2): 92-95.

Mehl, M. L., H. C. Schott, 2nd, et al. (2000). "Effects of exercise intensity and duration on plasma beta-endorphin concentrations in horses." American Journal of Veterinary Research **61**(8): 969-973.

Merl, S., S. Scherzer, et al. (2000). "Pain causes increased concentrations of glucocorticoid metabolites in horse feces." Journal of Equine Veterinary Science **20**(9): 586-590.

Meston, C. M. (2014). "Effects of smoking cessation on heart rate variability among long-term male smokers." International Journal of Behavioral Medicine **21**(2): 302-309.

Mets, T., K. Martinmaki, et al. (2011). "Heart rate variability related to effort at work." Applied Ergonomics **42**(6): 830-838.

Micera, E., M. Albrizio, et al. (2010). "Stress-related hormones in horses before

and after stunning by captive bolt gun." Meat Science **84**(4): 634-637.

Micera, E., A. M. Moramarco, et al. (2012). "Reduction of the olfactory cognitive ability in horses during preslaughter: stress-related hormones evaluation." Meat Science **90**(1): 272-275.

Milligan, M., W. Beard, et al. (2007). "The effect of lidocaine on postoperative jejunal motility in normal horses." Veterinary Surgery **36**(3): 214-220.

Millington, W. R., N. O. Dybdal, et al. (1988). "Equine Cushing's disease: differential regulation of beta-endorphin processing in tumors of the intermediate pituitary." Endocrinology **123**(3): 1598-1604.

Millington, W. R., N. O. Dybdal, et al. (1992). "N -Acetylation and C-terminal proteolysis of beta -endorphin in the anterior lobe of the horse pituitary." General and Comparative Endocrinology **85**(2): 297-307.

Mills, P., J. Ng, et al. (1997). "Stress response to chronic inflammation in the horse." Equine Veterinary Journal **29**(6): 483-486.

Minassian, A., M. P. Paulus, et al. (2010). "Heart rate variability in bipolar mania and schizophrenia." Journal of Psychiatric Research **44**(3): 168-176.

Minero, M., E. Canali, et al. (2001). "Measurement and time domain analysis of heart rate variability in dairy cattle." Veterinary Record **149**(25): 772-774.

Minero, M., D. Zucca, et al. (2006). "A note on reaction to novel stimulus and restraint by therapeutic riding horses." Applied Animal Behaviour Science **97**(2): 335-342.

Minors, S. L. and M. R. O'Grady (1997). "Heart rate variability in the dog: is it too variable?" Canadian Journal of Veterinary Research **61**(2): 134-144.

Miyaoka, T., R. Wake, et al. (2014). "Evaluation of autonomic nervous system by salivary alpha-amylase level and heart rate variability in patients with schizophrenia." European Archives of Psychiatry & Clinical Neuroscience **264**(1): 83-87.

Mohr, E., J. Langbein, et al. (2002). "Heart rate variability a noninvasive approach to measure stress in calves and cows." Physiology and Behavior **75**(1): 251-259.

Mohr, E., E. Witte, et al. (2001). "Heart rate variability as stress indicator." Archiv für Tierzucht **43**: 171-176.

Monge-Argiles, J. A., F. Palacios-Ortega, et al. (1998). "Heart rate variability in multiple sclerosis during a stable phase." Acta Neurologica Scandinavica **97**(2): 86-92.

Montano, N., T. G. Ruscone, et al. (1994). "Power spectrum analysis of heart rate variability to assess the changes in sympathovagal balance during graded orthostatic tilt." Circulation **90**(4): 1826-1831.

Moore, J., H. Garner, et al. (1981). "Haematological changes during development of acute laminitis hypertension." Equine Veterinary Journal **13**(4): 240-242.

Moore, J., R. a. R. Owen, et al. (1976). "Clinical evaluation of blood lactate levels in equine colic." Equine Veterinary Journal **8**(2): 49-54.

Morris, D. D., J. N. Moore, et al. (1991). "Serum tumor necrosis factor activity in horses with colic attributable to gastrointestinal tract disease." American Journal of Veterinary Research **52**(10): 1565-1569.

Morton, A. and A. Blikslager (2002). "Surgical and postoperative factors influencing short-term survival of horses following small intestinal resection: 92 cases (1994–2001)." Equine Veterinary Journal **34**(5): 450-454.

Morton, A. J., C. R. Varney, et al. (2011). "Cardiovascular effects of N-butylscopolammonium bromide and xylazine in horses." Equine Veterinary Journal **43**: 117-122.

Mourot, L., M. Bouhaddi, et al. (2004). "Decrease in heart rate variability with overtraining: assessment by the Poincaré plot analysis." Clinical Physiology and Functional Imaging **24**(1): 10-18.

Mouzas, I. A., A. G. Pallis, et al. (2002). "Autonomic imbalance during the day in patients with inflammatory bowel disease in remission. Evidence from spectral analysis of heart rate variability over 24 hours." Digestive and Liver Disease **34**(11): 775-780.

Munsters, C. C., K. E. Visser, et al. (2012). "The influence of challenging objects and horse-rider matching on heart rate, heart rate variability and behavioural score in riding horses." The Veterinary Journal **192**(1): 75-80.

Nagel, C., J. Aurich, et al. (2010). "Determination of heart rate and heart rate variability in the equine fetus by fetomaternal electrocardiography." Theriogenology **73**(7): 973-983.

Nagel, C., J. Aurich, et al. (2011). "Heart rate and heart rate variability in the pregnant mare and its foetus." Reproduction in Domestic Animals **46**(6): 990-993.

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

Nagel, C., R. Erber, et al. (2012). "Cortisol and progesterin release, heart rate and heart rate variability in the pregnant and postpartum mare, fetus and newborn foal." Theriogenology **78**(4): 759-767.

Nagy, K., G. Bodó, et al. (2009). "The effect of a feeding stress-test on the behaviour and heart rate variability of control and crib-biting horses (with or without inhibition)." Applied Animal Behaviour Science **121**(2): 140-147.

Nieto, J. E., P. C. Rakestraw, et al. (2000). "In vitro effects of erythromycin, lidocaine, and metoclopramide on smooth muscle from the pyloric antrum, proximal portion of the duodenum, and middle portion of the jejunum of horses." American Journal of Veterinary Research **61**(4): 413-419.

Niinisto, K. E., R. V. Korolainen, et al. (2010). "Plasma levels of heat shock protein 72 (HSP72) and beta -endorphin as indicators of stress, pain and prognosis in horses with colic." The Veterinary Journal **184**(1): 100-104.

Odemuyiwa, O., M. Malik, et al. (1991). "Comparison of the predictive characteristics of heart rate variability index and left ventricular ejection fraction for all-cause mortality, arrhythmic events and sudden death after acute myocardial infarction." The American Journal of Cardiology **68**(5): 434-439.

Oel, C., H. Gerhards, et al. (2010). "Influence of nociceptive stimuli on heart rate variability in equine general anesthesia." Pferdeheilkunde **26**(2).

Oel, C., H. Gerhards, et al. (2014). "Effect of retrobulbar nerve block on heart rate variability during enucleation in horses under general anesthesia." Veterinary ophthalmology **17**(3): 170-174.

Ohmura, H., P. L. Boscan, et al. (2012b). "Changes in heart rate, heart rate variability, and atrioventricular block during withholding of food in

Thoroughbreds." American Journal of Veterinary Research **73**(4): 508-514.

Ohmura, H., A. Hiraga, et al. (2001). "Effects of repeated atropine injection on heart rate variability in Thoroughbred horses." Journal of Veterinary Medical Science **63**(12): 1359-1360.

Ohmura, H., A. Hiraga, et al. (2002). "Effects of initial handling and training on autonomic nervous function in young Thoroughbreds." American Journal of Veterinary Research **63**(11): 1488-1491.

Ohmura, H., A. Hiraga, et al. (2003). "Influence of quinidine and flecainide on autonomic nervous activity in thoroughbred horses." Veterinary Record **152**(4): 114-116.

Ohmura, H., A. Hiraga, et al. (2006). "Changes in heart rate and heart rate variability in Thoroughbreds during prolonged road transportation." American Journal of Veterinary Research **67**(3): 455-462.

Ohmura, H., S. Hobo, et al. (2012a). "Changes in heart rate and heart rate variability during transportation of horses by road and air." American Journal of Veterinary Research **73**(4): 515-521.

Olsen, L. H., T. Mow, et al. (1999). "Heart rate variability in young, clinically healthy Dachshunds: influence of sex, mitral valve prolapse status, sampling period and time of day." Journal of Veterinary Cardiology **1**(2): 7-16.

Ori, Z., G. Monir, et al. (1992). "Heart rate variability. Frequency domain analysis." Cardiology Clinics **10**(3): 499-537.

Orsini, J. A., A. H. Elser, et al. (1988). "Prognostic index for acute abdominal crisis (colic) in horses." American Journal of Veterinary Research **49**(11): 1969-1971.

Orth, D., M. Holscher, et al. (1982). "Equine Cushing's Disease: Plasma Immunoreactive Proopiomelanocortin Peptide and Cortisol Levels Basally and in Response to Diagnostic Tests." Endocrinology **110**(4): 1430-1441.

Pagani, M., F. Lombardi, et al. (1986). "Power spectral analysis of heart rate and arterial pressure variabilities as a marker of sympatho-vagal interaction in man and conscious dog." Circulation Research **59**(2): 178-193.

Pagani, M., F. Lombardi, et al. (1993). "Heart rate variability: Disagreement on

the markers of sympathetic and parasympathetic activities." Journal of the American College of Cardiology **22**(3): 951-952.

Pagani, M., G. Malfatto, et al. (1988). "Spectral analysis of heart rate variability in the assessment of autonomic diabetic neuropathy." Journal of the Autonomic Nervous System **23**(2): 143-153.

Pagel, P. S. and N. E. Farber (2014). "Inhaled Anesthetics: Cardiovascular Pharmacology." Miller's Anesthesia. R. D. Miller, L. I. Eriksson, L. A. Fleisher et al, Saunders, Philadelphia, USA: p.712.

Papelier, Y., L. Leger, et al. (2003). "Night heart rate variability during overtraining in male endurance athletes." Journal of Sports Medicine & Physical Fitness **43**(4): 506-512.

Parry, B. W., G. A. Anderson, et al. (1983). "Prognosis in equine colic: a comparative study of variables used to assess individual cases." Equine Veterinary Journal **15**(3): 211-215.

Pell, S. M. and P. D. McGreevy (1999). "A study of cortisol and beta-endorphin levels in stereotypic and normal Thoroughbreds." Applied Animal Behaviour Science **64**(2): 81-90.

Perkins, J. D., I. M. Bowen, et al. (2000). "Functional and histopathological evidence of cardiac parasympathetic dysautonomia in equine grass sickness." Veterinary Record **146**: 246-250.

Perseguini, N. M., A. C. de Medeiros Takahashi, et al. (2014). "Effect of hormone replacement therapy on cardiac autonomic modulation." Clinical Autonomic Research **24**(2): 63-70.

Peters, S. M., E. H. Bleijenberg, et al. (2012). "Characterization of anticipatory behaviour in domesticated horses (Equus caballus)." Applied Animal Behaviour Science **138**(1): 60-69.

Petretta, M., A. Ianniciello, et al. (1997). "Comparison of verapamil versus felodipine on heart rate variability after acute myocardial infarction." American Journal of Cardiology **79**(5): 564-569.

Phillips, T. J. and J. P. Walmsley (1993). "Retrospective analysis of the results of 151 exploratory laparotomies in horses with gastrointestinal disease." Equine Veterinary Journal **25**(5): 427-431.

Physick-Sheard, P. W., D. J. Marlin, et al. (2000). "Frequency domain analysis of heart rate variability in horses at rest and during exercise." Equine Veterinary Journal **32**(3): 253-262.

Piccirillo, G., M. R. Munizzi, et al. (1996). "Heart rate variability in hypertensive subjects." International Journal of Cardiology **53**(3): 291-298.

Pichot, V., F. Roche, et al. (2000). "Relation between heart rate variability and training load in middle-distance runners." Medicine and science in sports and exercise **32**(10): 1729-1736.

Picker, O., T. W. L. Scheeren, et al. (2001). "Inhalation anaesthetics increase heart rate by decreasing cardiac vagal activity in dogs." British Journal of Anaesthesia **87**(5): 748-754.

Pihl, T. H., P. H. Andersen, et al. (2013). "Serum amyloid A and haptoglobin concentrations in serum and peritoneal fluid of healthy horses and horses with acute abdominal pain." Veterinary Clinical Pathology **42**(2): 177-183.

Pihl, T. H., E. Scheepers, et al. (2015). "Influence of disease process and duration on acute phase proteins in serum and peritoneal fluid of horses with colic." Journal of Veterinary Internal Medicine **29**(2): 651-658.

Pirintr, P., W. Chansaisakorn, et al. (2012). "Heart rate variability and plasma norepinephrine concentration in diabetic dogs at rest." Veterinary Research Communications **36**(4): 207-214.

Plews, D. J., P. B. Laursen, et al. (2014). "Monitoring training with heart rate-variability: how much compliance is needed for valid assessment?" International journal of sports physiology & performance **9**(5): 783-790.

Plumb, D. C. (2011). Plumb's veterinary drug handbook, Wiley-Blackwell, New Jersey, USA.

Pomeranz, B. and D. Chiu (1976). "Naloxone blockade of acupuncture analgesia: endorphin implicated." Life Sciences **19**(11): 1757-1762.

Pomeranz, B., R. J. Macaulay, et al. (1985). "Assessment of autonomic function in humans by heart rate spectral analysis." American Journal of Physiology **248**(1Pt2): H151-153.

Pomfrett, C. J. D., B. J. Pollard, et al. (2004). "Perturbation of heart rate



variability in cattle fed BSE-infected material." Veterinary Record **154**(22): 687-691.

Popovic, N., Z. Kojic, et al. (2004). "Determination of beta-endorphin plasma concentrations in surgical patients with acute abdominal pain." Acta Chirurgica Jugoslavica **51**(3): 51-55.

Poreba, M., R. Poreba, et al. (2014). "Heart rate variability and heart rate turbulence in patients with hematologic malignancies subjected to high-dose chemotherapy in the course of hematopoietic stem cell transplantation." Annals of Noninvasive Electrocardiology **19**(2): 157-165.

Pozza, R. D., A. Kleinmann, et al. (2006). "Reinnervation after heart transplantation in children: Results of short-time heart rate variability testing." Pediatric Transplantation **10**(4): 429-433.

Pratt, C. M., P. J. Schwartz, et al. (2004). "Mortality in patients after a recent myocardial infarction: a randomized, placebo-controlled trial of azimilide using heart rate variability for risk stratification." Circulation **109**(8): 990-996.

Pritchett, L. C., C. Ulibarri, et al. (2003). "Identification of potential physiological and behavioral indicators of postoperative pain in horses after exploratory celiotomy for colic." Applied Animal Behaviour Science **80**(1): 31-43.

Proudman, C., G. Edwards, et al. (2007). "Differential survival in horses requiring end-to-end jejunojunal anastomosis compared to those requiring side-to-side jejunocaecal anastomosis." Equine Veterinary Journal **39**(2): 181-185.

Proudman, C., G. Edwards, et al. (2005a). "Factors affecting long-term survival of horses recovering from surgery of the small intestine." Equine Veterinary Journal **37**(4): 360-365.

Proudman, C., G. Edwards, et al. (2005b). "Modelling long-term survival of horses following surgery for large intestinal disease." Equine Veterinary Journal **37**(4): 366-370.

Proudman, C., J. Smith, et al. (2002). "Long-term survival of equine surgical colic cases. Part 1: patterns of mortality and morbidity." Equine Veterinary Journal **34**(5): 432-437.

Proudman, C. J. (1992). "A two year, prospective survey of equine colic in general practice." Equine Veterinary Journal **24**(2): 90-93.

Quick, J. S. and A. K. Warren-Smith (2009). "Preliminary investigations of horses' (*Equus caballus*) responses to different bridles during foundation training." Journal of Veterinary Behavior: Clinical Applications and Research **4**(4): 169-176.

Quintana, D. S., K. L. Felmingham, et al. (2012). "Depression, comorbid anxiety disorders, and heart rate variability in physically healthy, unmedicated patients: implications for cardiovascular risk." PLOS ONE - Electronic Resource **7**(2): e30777.

Radunovic, N., C. J. Lockwood, et al. (1992). "Beta-endorphin concentrations in fetal blood during the second half of pregnancy." American Journal of Obstetrics and Gynecology **167**(3): 740-744.

Raekallio, M., A. Leino, et al. (1992). "Sympatho-adrenal activity and the clinical sedative effect of detomidine in horses." Equine Veterinary Journal **24**(S11): 66-68.

Raekallio, M., P. M. Taylor, et al. (1997). "Preliminary investigations of pain and analgesia assessment in horses administered phenylbutazone or placebo after arthroscopic surgery." Veterinary Surgery **26**(2): 150-155.

Ramaekers, D., H. Ector, et al. (1996). "Heart rate variability after cardiac transplantation in humans." Pacing and Clinical Electrophysiology **19**(12Pt1): 2112-2119.

Randall, D. C., D. R. Brown, et al. (1991). "SA nodal parasympathectomy delineates autonomic control of heart rate power spectrum." American Journal of Physiology **260**(3Pt2): H985-988.

Rasmussen, C. E., T. Falk, et al. (2012). "Heart Rate, Heart Rate Variability, and Arrhythmias in Dogs with Myxomatous Mitral Valve Disease." Journal of Veterinary Internal Medicine **26**(1): 76-84.

Reeves, M. J., C. R. Curtis, et al. (1989). "Prognosis in equine colic patients using multivariable analysis." Canadian Journal of Veterinary Research **53**(1): 87-94.

Reeves, M. J., M. D. Salman, et al. (1996). "Risk factors for equine acute abdominal disease (colic): Results from a multi-center case-control study." Preventive Veterinary Medicine **26**(3-4): 285-301.

Refojo, D., D. Kovalovsky, et al. (2002). "Increased splenocyte proliferative

response and cytokine production in beta-endorphin-deficient mice." Journal of Neuroimmunology **131**(1-2): 126-134.

Rietmann, T. R., M. Stauffacher, et al. (2004). "The association between heart rate, heart rate variability, endocrine and behavioural pain measures in horses suffering from laminitis." Journal of Veterinary Medicine **51**(5): 218-225.

Rietmann, T. R., A. E. A. Stuart, et al. (2004). "Assessment of mental stress in warmblood horses: heart rate variability in comparison to heart rate and selected behavioural parameters." Applied Animal Behaviour Science **88**(1): 121-136.

Rimbäck, G., J. Cassuto, et al. (1990). "Treatment of postoperative paralytic ileus by intravenous lidocaine infusion." Anesthesia and Analgesia **70**(4): 414-419.

Rimoldi, O., S. Pierini, et al. (1990). "Analysis of short-term oscillations of RR and arterial pressure in conscious dogs." American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology **258**(4): H967-H976.

Rivest, S., S. Lacroix, et al. (2000). "How the Blood Talks to the Brain Parenchyma and the Paraventricular Nucleus of the Hypothalamus During Systemic Inflammatory and Infectious Stimuli." Experimental Biology and Medicine **223**(1): 22-38.

Robertson, S. A., C. J. Steele, et al. (1990). "Metabolic and hormonal changes associated with arthroscopic surgery in the horse." Equine Veterinary Journal **22**(5): 313-316.

Roelvink, M., L. Goossens, et al. (1991). "Analgesic and spasmolytic effects of dipyron, hyoscine-N-butylbromide and a combination of the two in ponies." The Veterinary Record **129**(17): 378-380.

Rompelman, O., A. J. R. M. Coenen, et al. (1977). "Measurement of heart-rate variability: Part 1—Comparative study of heart-rate variability analysis methods." Medical and Biological Engineering and Computing **15**(3): 233-239.

Rugh, K. S., B. Jiang, et al. (1992). "Cardiac cycle length variability in ponies at rest and during exercise." Journal of Applied Physiology **73**(4): 1572-1577.

Rusiecki, K. E., J. E. Nieto, et al. (2008). "Evaluation of continuous infusion of lidocaine on gastrointestinal tract function in normal horses." Veterinary Surgery **37**(6): 564-570.

Salminen, E. K., H. V. Huikuri, et al. (2000). "Impairment of heart rate variability during paclitaxel therapy." Cancer **88**(9): 2149-2153.

Salonen, J., T. Vähä-Vahe, et al. (1989). "Single-dose pharmacokinetics of detomidine in the horse and cow." Journal of veterinary pharmacology and therapeutics **12**(1): 65-72.

Sandholm, M., A. Vidovic, et al. (1995). "D-dimer improves the prognostic value of combined clinical and laboratory data in equine gastrointestinal colic." Acta Veterinaria Scandinavica **36**(2): 255-272.

Sandor, P., W. de Jong, et al. (1987). "Central opioid mechanisms and cardiovascular control in hemorrhagic hypotension." American Journal of Physiology **253**(3Pt2): H507-511.

Sands, K. E., M. L. Appel, et al. (1989). "Power spectrum analysis of heart rate variability in human cardiac transplant recipients." Circulation **79**(1): 76-82.

Sanhoury, A., R. Jones, et al. (1992). "Effects of xylazine on the stress response to transport in male goats." British Veterinary Journal **148**(2): 119-128.

Santschi, E. M., M. M. LeBlanc, et al. (1990). "Progestagen, oestrone sulphate and cortisol concentrations in pregnant mares during medical and surgical disease." Journal of reproduction and fertility. Supplement **44**: 627-634.

Satin, J. R., W. Linden, et al. (2014). "Yoga and psychophysiological determinants of cardiovascular health: comparing yoga practitioners, runners, and sedentary individuals." Annals of Behavioral Medicine **47**(2): 231-241.

Saulez, M. N., C. K. Cebra, et al. (2005). "Comparative biochemical analyses of venous blood and peritoneal fluid from horses with colic using a portable analyser and an in-house analyser." Veterinary Record **157**(8): 217-223.

Saulez, M. N., C. K. Cebra, et al. (2004). "The diagnostic and prognostic value of alkaline phosphatase activity in serum and peritoneal fluid from horses with acute colic." Journal of Veterinary Internal Medicine **18**(4): 564-567.

Sayers, B. M. (1973). "Analysis of heart rate variability." Ergonomics **16**(1): 17-32.

Schafer, M., L. Carter, et al. (1994). "Interleukin 1 beta and corticotropin-releasing factor inhibit pain by releasing opioids from immune cells in inflamed

tissue." Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America **91**(10): 4219-4223.

Scharner, D., A. Rötting, et al. (2002). "Ultrasonography of the abdomen in the horse with colic." Clinical Techniques in Equine Practice **1**(3): 118-124.

Schmidt, A., C. Aurich, et al. (2009). Comparison of cortisol levels in blood plasma, saliva and faeces of horses submitted to different stressors or treated with ACTH. Proceedings of the Fifth International Symposium on Equitation Science, Sydney, Australia.

Schmidt, A., J. Aurich, et al. (2010a). "Changes in cortisol release and heart rate and heart rate variability during the initial training of 3-year-old sport horses." Hormones and Behavior **58**(4): 628-636.

Schmidt, A., S. Biau, et al. (2010b). "Changes in cortisol release and heart rate variability in sport horses during long-distance road transport." Domestic Animals Endocrinology **38**(3): 179-189.

Schmidt, A., E. Mostl, et al. (2010c). "Cortisol release and heart rate variability in horses during road transport." Hormones and Behavior **57**(2): 209-215.

Schmidt, A., S. Hodl, et al. (2010d). "Cortisol release, heart rate, and heart rate variability in transport-naive horses during repeated road transport." Domestic Animal Endocrinology **39**(3): 205-213.

Seahorn, T. L., S. D. Gaunt, et al. (1994). "Blood cell deformability in horses with intestinal colic." American Journal of Veterinary Research **55**(3): 321-324.

Selig, S. E., M. F. Carey, et al. (2004). "Moderate-intensity resistance exercise training in patients with chronic heart failure improves strength, endurance, heart rate variability, and forearm blood flow." Journal of Cardiac Failure **10**(1): 21-30.

Sellon, D. C., M. C. Roberts, et al. (2004). "Effects of Continuous Rate Intravenous Infusion of Butorphanol on Physiologic and Outcome Variables in Horses after Celiotomy." Journal of Veterinary Internal Medicine **18**(4): 555-563.

Selye, H. (1936). "A syndrome produced by diverse nocuous agents." Nature **138**(3479): 32.

Selye, H. (1950). "The physiology and pathology of exposure to stress." Acta Endocrinologica, Montreal, Canada: p.1025

Serra-Ano, P., L. L. Montesinos, et al. (2015). "Heart rate variability in individuals with thoracic spinal cord injury." Spinal Cord **53**(1): 59-63.

Sgoifo, A., C. Pozzato, et al. (2001). "Cardiac autonomic responses to intermittent social conflict in rats." Physiology and Behavior **73**(3): 343-349.

Sharma, P., G. Makharia, et al. (2009). "Autonomic Dysfunctions in Patients with Inflammatory Bowel Disease in Clinical Remission." Digestive Diseases and Sciences **54**(4): 853-861.

Shini, S., A. Klaus, et al. (1997). "Kinetics of elimination of diazepam after intravenous injection in horses." DTW. Deutsche tierärztliche Wochenschrift **104**(1): 22-25.

Shutt, D. A., L. R. Fell, et al. (1988). "Stress responses in lambs docked and castrated surgically or by the application of rubber rings." Australian Veterinary Journal **65**(1): 5-7.

Silver, I. A., P. N. Brown, et al. (1983). "A clinical and experimental study of tendon injury, healing and treatment in the horse." Equine Vet J Suppl **1**: 1-43.

Singh, N., D. Mironov, et al. (1996). "Heart Rate Variability Assessment Early After Acute Myocardial Infarction: Pathophysiological and Prognostic Correlates." Circulation **93**(7): 1388-1395.

Sioen, I., E. Clays, et al. (2013). "Children's heart rate variability as stress indicator: association with reported stress and cortisol." Biological Psychology **94**(2): 433-440.

Song, C., H. Ikei, et al. (2014). "Physiological and psychological responses of young males during spring-time walks in urban parks." Journal of Physiological Anthropology **33**(8): 1-7.

Sonnichsen, H. V. and K. Jörgensen (1988). "Untersuchungen zum Transportstress beim Pferd." Pferdeheilkunde **4**(1): 35 - 36.

Soverchia, L., G. Mosconi, et al. (2006). "Proopiomelanocortin gene expression and beta-endorphin localization in the pituitary, testis, and epididymis of stallion." Molecular Reproduction and Development **73**(1): 1-8.

Sponer, G. (2007). "Pharmakologie des Herz-Kreislauf-Systems." Lehrbuch der Pharmakologie und Toxikologie für die Veterinärmedizin. H.-H. Frey and W.

Löscher, Enke, Stuttgart, Deutschland: 147-169.

Stegmann, G. F. and R. S. Jones (1998). "Perioperative plasma cortisol concentration in the horse." Journal of the South Africa Veterinary Association **69**(4): 137-142.

Stein, K. M., J. S. Borer, et al. (1993). "Prognostic value and physiological correlates of heart rate variability in chronic severe mitral regurgitation." Circulation **88**(1): 127-135.

Stephen, J. O., K. T. Corley, et al. (2004). "Small intestinal volvulus in 115 horses: 1988–2000." Veterinary Surgery **33**(4): 333-339.

Stokol, T., H. N. Erb, et al. (2005). "Evaluation of latex agglutination kits for detection of fibrin(ogen) degradation products and D-dimer in healthy horses and horses with severe colic." Veterinary Clinical Pathology **34**(4): 375-382.

Sulowska, Z., E. Majewska, et al. (2002). "Influence of opioid peptides on human neutrophil apoptosis and activation in vitro." Mediators of inflammation **11**(4): 245-250.

Sundra, T. M., J. L. Harrison, et al. (2012). "The influence of spasmolytic agents on heart rate variability and gastrointestinal motility in normal horses." Research in Veterinary Science **93**(3): 1426-1433.

Suthers, J. M., G. L. Pinchbeck, et al. (2013). "Survival of horses following strangulating large colon volvulus." Equine Veterinary Journal **45**(2): 219-223.

Svendsen, C. K., R. K. Hjortkjaer, et al. (1979). "Colic in the horse. A clinical and clinical chemical study of 42 cases." Nordisk veterinærmedicin **31**(S10): 1-32.

Tarvainen, M. P. and J.-P. Niskanen (2012). "Kubios HRV." Biosignal Analysis and Medical Imaging Group (BSAMIG), Department of Applied Physics, University of Eastern Finland.

Tate Jr, L., S. Ralston, et al. (1983). "Effects of extensive resection of the small intestine in the pony." American Journal of Veterinary Research **44**(7): 1187-1191.

Taylor, P. M. (1989). "Equine Stress Responses to Anaesthesia." British Journal of Anaesthesia **63**(6): 702-709.

Thayer, J. F., A. W. Hahn, et al. (1997). "Heart rate variability during exercise in the horse." Biomedical Sciences Instrumentation **34**: 246-251.

Thayer, J. F., A. W. Hahn, et al. (1997). "Heart rate variability in the horse by ambulatory monitoring." Biomedical Sciences Instrumentation **33**: 482-485.

Thayer, J. F. and E. Sternberg (2006). "Beyond heart rate variability: vagal regulation of allostatic systems." Annals of the New York Academy of Sciences: 361-372.

Tinker, M. K., N. A. White, et al. (1997). "Prospective study of equine colic incidence and mortality." Equine Veterinary Journal **29**(6): 448-453.

Tobin, T. and T. Wood (1989). "The effects of drugs on race horse performance." Proceedings of the American Association of Equine Practitioners **34**: 369-650.

Tombul, T., O. Anlar, et al. (2011). "Impaired heart rate variability as a marker of cardiovascular autonomic dysfunction in multiple sclerosis." Acta Neurologica Belgica **111**(2): 116-120.

Toutain, P. L., M. Oukessou, et al. (1988). "Diurnal and episodic variations of plasma hydrocortisone concentrations in horses." Domestic Animals Endocrinology **5**(1): 55-59.

Traub-Dargatz, J. L., C. A. Koprak, et al. (2001). "Estimate of the national incidence of and operation-level risk factors for colic among horses in the United States, spring 1998 to spring 1999." Journal of the American Veterinary Medical Association **219**(1): 67-71.

Uhlendorf, F., H. Gehlen, et al. (2013). "Comparison of different electrocardiographic techniques for the detection of arrhythmias in horses." Tierärztliche Praxis. Ausgabe G, Grosstiere/Nutztiere **41**(5): 305-314.

Vaisanen, M. A. M., A. E. Valros, et al. (2005). "Pre-operative stress in dogs - a preliminary investigation of behavior and heart rate variability in healthy hospitalized dogs." Veterinary Anaesthesia and Analgesia **32**(3): 158-167.

Van Breda, E. (2006). "A nonnatural head-neck position (Rollkur) during training results in less acute stress in elite, trained, dressage horses." Journal of Applied Animal Welfare Science **9**(1): 59-64.

van der Linden, M. A., C. M. Laffont, et al. (2003). "Prognosis in Equine Medical



- and Surgical Colic." Journal of Veterinary Internal Medicine **17**(3): 343-348.
- van Ravenswaaij-Arts, C. M. A., L. A. A. Kollee, et al. (1993). "Heart Rate Variability." Annals of Internal Medicine **118**(6): 436-447.
- Vandenplas, M. L., J. N. Moore, et al. (2005). "Concentrations of serum amyloid A and lipopolysaccharide-binding protein in horses with colic." American Journal of Veterinary Research **66**(9): 1509-1516.
- Veber, O., Z. Lendvai, et al. (2014). "Obstructive sleep apnea and heart rate variability in male patients with metabolic syndrome: cross-sectional study." Metabolic Syndrome and Related Disorders **12**(2): 117-124.
- Villani, M., F. Cairoli, et al. (2006). "Effects of mating on plasma concentrations of testosterone, cortisol, oestrone sulphate and 15-ketodihydro-PGF<sub>2</sub>alpha in stallions." Reproduction in Domestic Animals **41**(6): 544-548.
- Visser, E., C. Van Reenen, et al. (2001). "Quantifying aspects of young horses' temperament: consistency of behavioural variables." Applied Animal Behaviour Science **74**(4): 241-258.
- Visser, E. K., C. G. Van Reenen, et al. (2003). "Responses of horses in behavioural tests correlate with temperament assessed by riders." Equine Veterinary Journal **35**(2): 176-183.
- Visser, E. K., C. G. van Reenen, et al. (2002). "Heart rate and heart rate variability during a novel object test and a handling test in young horses." Physiology and Behaviour **76**(2): 289-296.
- von Borell, E., J. Langbein, et al. (2007). "Heart rate variability as a measure of autonomic regulation of cardiac activity for assessing stress and welfare in farm animals — A review." Physiology and Behavior **92**(3): 293-316.
- Voss, B., E. Mohr, et al. (2002). "Effects of aqua-treadmill exercise on selected blood parameters and on heart-rate variability of horses." Journal of Veterinary Medicine **49**(3): 137-143.
- Vybiral, T., R. J. Bryg, et al. (1990). "Effects of transdermal scopolamine on heart rate variability in normal subjects." The American Journal of Cardiology **65**(9): 604-608.
- Wardlaw, S. L. and A. G. Frantz (1983). "Brain beta-endorphin during pregnancy,

parturition, and the postpartum period." Endocrinology **113**(5): 1664-1668.

Waterman, A., S. Robertson, et al. (1987). "Pharmacokinetics of intravenously administered ketamine in the horse." Research in Veterinary Science **42**(2): 162-166.

Werhahn, H., E. F. Hessel, et al. (2012). "Competition horses housed in single stalls (II): effects of free exercise on the behavior in the stable, the behavior during training, and the degree of stress." Journal of Equine Veterinary Science **32**(1): 22-31.

Westfall, T. C. and D. P. Westfall (2011). "Adrenergic Agonists and Antagonists." The Pharmacological Basis of Therapeutics. L. L. Brunton, B. A. Chabner and B. Knollmann, McGraw Hill Education, New York City, USA: 277-335.

White, A., A. Reyes, et al. (1991). "Effects of transport and racing on ionic changes in thoroughbred race horses." Comparative Biochemistry and Physiology Part A: Physiology **99**(3): 343-346.

White, N. and P. Lessard (1986). "Risk factors and clinical signs associated with cases of equine colic." Proceedings of the annual convention of the American Association of Equine Practitioners (USA).

White, N., J. Moore, et al. (1986). "Epizootiology and risk factors in equine colic at university hospitals." Proceedings of the 2<sup>nd</sup> Equine Colic Research Symposium

White, N. A. (1990). "Epidemiology and etiology of colic." The Equine Acute Abdomen. N. A. White, Lea and Febiger, Philadelphia: 49-64.

Widmann, C. (2010). "Effect of Diet on Cortisol Concentrations in Response to Feeding Stress in Horses." Dissertation, The Ohio State University.

Wiesner, E. and R. Ribbeck (1991). Wörterbuch der Veterinärmedizin, G. Fischer, Jena.

Witte, E. (2001). "Herzfrequenzvariabilität beim Pferd in Ruhe und nach Belastung." Dissertation, Freie Universität Berlin, Germany.

Wöhr, A. C., F. Ahrens, et al. (2004). "Physiologie und Tierschutz." Physiologie der Haustiere. W. von Engelhardt and G. Breves, Enke, Stuttgart: 650-656.

Wolf, M., G. Varigos, et al. (1978). "Sinus arrhythmia in acute myocardial infarction." The Medical Journal of Australia **2**(2): 52-53.

Yamamoto, Y., R. L. Hughson, et al. (1993). "Operation Everest II: an indication of deterministic chaos in human heart rate variability at simulated extreme altitude." Biological Cybernetics **69**(3): 205-212.

Yoo, C. S., S. H. Yi, et al. (2009). "Differential pattern of heart rate variability in patients with schizophrenia." Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry **33**(6): 991-995.

Yung, T.-C., D. K. Ng, et al. (2011). "Heart rate variability in childhood obstructive sleep apnea." Pediatric Pulmonology **46**(3): 205-210.

Zabel, M., T. Klingenheben, et al. (1994). "Changes in Autonomic Tone Following Thrombolytic Therapy for Acute Myocardial Infarction." Journal of Cardiovascular Electrophysiology **5**(3): 211-218.

Zelena, D., D. T. Kiem, et al. (1999). " $\alpha$ 2-Adrenoreceptor subtypes regulate ACTH and  $\beta$ -endorphin secretions during stress in the rat." Psychoneuroendocrinology **24**(3): 333-343.

Zhenyu, J., Y. Quiang, et al. (1978). "Effects of naloxone on experimental acupuncture analgesia evaluated by sensory decision theory." Acta Zoologica Sinica **24**(1): 1-10.

Zolovick, A., D. W. Upson, et al. (1966). "Diurnal variation in plasma glucocorticosteroid levels in the horse (*Equus caballus*)." Journal of Endocrinology **35**(3): 249-253.

Zuanetti, G., R. Latini, et al. (1991). "Heart rate variability in patients with ventricular arrhythmias: Effect of antiarrhythmic drugs." Journal of the American College of Cardiology **17**(3): 604-612.

Zuanetti, G., J. M. M. Neilson, et al. (1996). "Prognostic Significance of Heart Rate Variability in Post-Myocardial Infarction Patients in the Fibrinolytic Era: The GISSI-2 Results." Circulation **94**(3): 432-436.

## IX. ANHANG

### 1. Gerätschaften, Verbrauchsmaterialien und Reagenzien

<b>Gerätschaften, Verbrauchsmaterialien, Reagenzien</b>	<b>Firma</b>
Einmalinjektions-Kanülen, Sterican®, 0,9 x 40 mm BL/LB, 20G x 1 ½	B. Braun Melsungen AG, Melsungen, Deutschland
Arterial blood collection syringe, BD A-Line TM, 3 ml	Becton, Dickinson and Company, Plymouth, UK
Blutgaskapillaren, Cobas, 200µl	Roche Diagnostics GmbH, Mannheim, Deutschland
Hämatokritkapillaren, 75 mm / 75 µl	Hirschmann Laborgeräte GmbH & Co. KG, Eberstadt, Deutschland
Blutröhrchen, EDTA K, 4 ml	Sarstedt AG & Co., Nümbrecht, Deutschland
Blutröhrchen, Aprotinin 250 KIU, 5 ml	Becton, Dickinson and Company, Plymouth, UK
Blutröhrchen, Serum Z, 10 ml	Sarstedt AG & Co., Nümbrecht, Deutschland
Kältezentrifuge, Typ: Z326K	Hermle Labortechnik GmbH, Wehlingen, Deutschland
Zentrifuge für Hämatokrit und Gesamteiweiß, Haemofuge (Nr. 234497)	Heraeus Instruments GmbH, Hanau, Deutschland
Blutgasmaschine, Cobas b 123	Roche Diagnostics GmbH, Mannheim, Deutschland
Handrefraktometer, HRM 18, 726000	Eickemeyer KG, Tuttlingen, Deutschland
Einweg Plasma-Pipetten Pasteur, 3 ml	Carl Roth GmbH & Co. KG, Karlsruhe, Deutschland
Kryo-Röhrchen	neoLab Migge Laborbedarf – Vertriebs GmbH, Heidelberg
Aprotinin, Proteaseinhibitor, RK-APRO	Phoenix Europe GmbH, Karlsruhe, Deutschland
Equines β-Endorphin, 022-09	Phoenix Europe GmbH, Karlsruhe, Deutschland
ELISA EK-022-06 Endorphin, beta (Mouse, Bovine, Ovine, Camel) – Kit - 96-well-immunoplate, EK-PLATE - EIA Assay Buffer Concentrate, EK-BUF	Phoenix Europe GmbH, Karlsruhe, Deutschland

<ul style="list-style-type: none"> <li>- Acetate Plate Sealer, EK-APS</li> <li>- <math>\beta</math>-Endorphin Standard, EK-S-022-06</li> <li>- <math>\beta</math>-Endorphin Antikörper (rabbit anti-peptide IgG), EK-RAB-022-06</li> <li>- <math>\beta</math>-Endorphin Antikörper (rabbit anti-peptide IgG), EK-RAB-022-06</li> <li>- Biotinylated <math>\beta</math>-Endorphin, EK-B-022-06</li> <li>- <math>\beta</math>-Endorphin Positivkontrolle, EK-PC-022-06</li> <li>- TMB Substrate Solution, EK-SS</li> <li>- HCL, EK-HCL</li> <li>- Puffer A (1% Trifluoressigsäure in H<sub>2</sub>O), RK-BA-1</li> <li>- Puffer B (60% Acetonitril in 1% Trifluoressigsäure), RK-BB-1</li> </ul>	
Strata®-C18-Sep-Säulen	Phenomenex Inc., NSW, Australia
Eppendorf-Gefäß, 2ml	Eppendorf AG, Hamburg, Deutschland
Eppendorf Pipetten	Eppendorf AG, Hamburg, Deutschland
Savant™-SpeedVac-Maschine	Thermo Fisher Scientific Inc., Waltham, USA
TECAN infinite M200 pro platerereader (450 nm)	Tecan Group AG, Männedorf, Schweiz
Orbital plate shaker GFL 3011 (300-400 rpm)	Gesellschaft für Labortechnik, Burgwedel, Deutschland
Multikanalpipette, Eppendorf Research® plus, 12-Kanal, 10 – 100 $\mu$ L	Eppendorf AG, Hamburg, Deutschland
Einkanalpipette, Eppendorf Research® plus, 1-Kanal, 0.1 – 1000 $\mu$ L	Eppendorf AG, Hamburg, Deutschland
Skintact®-Klebe-Elektroden	Leonhard Lang GmbH, Innsbruck, Österreich
Televet 100 EKG-Gerät inkl. Kabel und Elektroden	Engel Engineering Service GmbH, Heusenstamm, Deutschland
HRV-Software Kubios HRV, Version 2.0	Biosignal Analysis & Medical Imaging Group, Department für Physik, Universität Kuopio, Finnland
Statistik-Software IBM®-SPSS, V. 22.0	IBM, Chicago Illinois, USA

## 2. Patientengut

LfNr.	Alter	Rasse	Geschlecht	Diagnose	Gruppe
1	3	1	1	Caecuminvagination	chirurgisch
2	19	4	2	Peritonitis	konservativ
3	18	5	2	Magenulcera	konservativ
4	19	1	1	Riss im Omentum majus	euthanasiert
5	5	1	2	Peritonitis	konservativ
6	9	1	1	Obstipation des Colon ascendens	konservativ
7	10	1	2	Ileale-caecale Intussuszeption	chirurgisch
8	9	1	1	Obstipation des Colon ascendens	konservativ
9	20	1	2	Torsio coli 270°	chirurgisch
10	12	1	1	Tympanie von Caecum und Colon	konservativ
11	18	3	2	Obstipation des Colon ascendens	konservativ
12	4	1	2	Inkarzeration des Colon ascendens	chirurgisch
13	14	1	2	Milz-Nieren-Raum-Verlagerung mit Inkarzeration des Jejunums	chirurgisch
14	10	1	2	Obstipation des Colon descendens	konservativ
15	8	1	1	Rechtsverlagerung	chirurgisch
16	14	1	1	Rechtsverlagerung	euthanasiert
17	29	5	1	Magenruptur	euthanasiert
18	15	1	2	Riss im Omentum majus	chirurgisch
19	18	1	2	Volvolus jejuni	euthanasiert
20	21	7	3	Hernia inguinalis incarcerata	chirurgisch
21	12	1	1	Torsio coli 270°	chirurgisch
22	6	8	2	Schock und Kolik unbekannter Ursache	konservativ
23	12	1	1	Torsio coli 270°	euthanasiert
24	17	7	2	Obstipation des Colon descendens	konservativ
25	12	1	1	Rechtsverlagerung	chirurgisch
26	11	1	2	Obstipation des Colon ascendens	konservativ
27	18	8	1	Milztumor	euthanasiert
28	12	1	2	Obstipation des Colon ascendens	konservativ
29	10	1	2	Volvolus jejuni	euthanasiert
30	19	1	2	Tympanie von Caecum und Colon	konservativ
31	6	6	1	Obstipation des Colon ascendens	konservativ
32	3	1	2	Peritonitis	konservativ
33	5	9	1	Obstipation des Colon ascendens	konservativ
34	15	8	2	Obstipation des Colon descendens	konservativ

35	15	1	2	Verdacht auf Obstipation des Colon ascendens	konservativ
36	5	1	1	Verdacht auf Magenulcera	konservativ
37	6	1	2	Verdacht auf Magenulcera	konservativ
38	6	3	1	Lipoma pendulans	euthanasiert
39	9	1	1	Verdacht auf Obstipation des Colon ascendens	konservativ
40	14	1	2	Volvolus jejuni	chirurgisch
41	21	1	1	Magenulcera	konservativ
42	21	5	1	Magenulcera	konservativ
43	5	1	2	Verdacht auf Obstipation des Colon ascendens	konservativ

### Legende

**Alter** in Jahren

**Rasse**

- 1=Warmblut
- 2=Vollblut
- 3=Pony
- 4=Friese
- 5=kl. Kaltblut, Haflinger
- 6=Traber
- 7=Quarter Horse
- 8=Araber
- 9=Kaltblut

**Geschlecht**

- 1=Stute
- 2=Wallach
- 3=Hengst

### 3. NN50 und pNN50 bei den Pferden aus der Gruppe der euthanasierten Koliker

Ifd.Nr. Pferd	Diagnose	Therapie	Tag 1		Tag 2	
			NN50	pNN50	NN50	pNN50
4	Inkarzeration von Jejunum und Caecum ins O.majus	OP m. Resektion Euthanasie an Tag 2	0	0	0	0
16	Rechtsverlagerung dunkelrot verfärbte Mukosa	OP o. Resektion Euthanasie an Tag 2	0	0	0	0
17	Magenruptur	Euthanasie an Tag 1	0	0		
19	Dünndarmvolvulus	Euthanasie intraop. auf Besitzerwunsch	100	40		
23	Torsio coli 270°	Euthanasie an Tag 2 auf Besitzerwunsch	119	62	42	19
27	Milzruptur	Euthanasie an Tag 1	0	0		
29	Dünndarmvolvulus	Euthanasie intraop. auf Besitzerwunsch	43	13		
38	Strangulation d. C.desc. durch Lipoma pendulans	OP o. Resektion Euthanasie 4 Tage später aufgr. Adhäsionen	14	5,3	1	0

Bei den Pferden aus Gruppe 3, die nicht aus finanziellen sondern aus medizinischen Gründen eingeschläfert wurden, waren NN50 und pNN50 0.

## 4. Tabellen- und Abbildungsverzeichnis

### 4.1. Tabellenverzeichnis

Tabelle/Titel	Seite
<b>Tab. 1</b> Bereits vom Haustierarzt verabreichte Medikamente vor Klinikeinweisung.	26
<b>Tab. 2</b> Einteilung der Pferde in die jeweiligen Gruppen.	41
<b>Tab. 3</b> Alter, Geschlecht, Rasse, Gewicht und Stockmaß der jeweiligen Pferde in den unterschiedlichen Gruppen.	45
<b>Tab. 4</b> strangulierende und nicht-strangulierende Dünndarmläsionen als Kolikursache bei den jeweiligen Pferden der verschiedenen Gruppen.	46
<b>Tab. 5</b> strangulierende und nicht-strangulierende Dickdarmläsionen als Kolikursache bei den jeweiligen Pferden der verschiedenen Gruppen.	46
<b>Tab. 6</b> Andere Kolikursachen bei den jeweiligen Pferden der verschiedenen Gruppen.	47
<b>Tab. 7</b> Korrelationskoeffizienten (r) mit ihren Signifikanzen (p) zwischen der Herzfrequenz MeanNN, NN50, pNN50, HF, LF und LF/HF-Ratio.	66
<b>Tab. 8</b> Korrelationskoeffizienten (r) mit ihren Signifikanzen (p) zwischen Hämatokrit, Laktat und den HRV-Parametern MeanNN, NN50, pNN50, HF, LF und LF/HF-Ratio.	67



---

<b>Tab. 9</b> Korrelationskoeffizienten (r) mit ihren Signifikanzen (p) zwischen Cortisolkonzentration, Herzfrequenz, Hämatokrit, Laktat und LF/HF-Ratio.	67
---	----

## 4.2. Abbildungsverzeichnis

Abbildung/Titel	Seite
<b>Abb. 1</b> Pferd an Tag 1 im Untersuchungsstand zu EKG-Aufnahme.	28
<b>Abb. 2</b> EKG-Aufnahme-Gerät mit Ableitungskabel der Firma Engel Engineering Service GmbH, Heusenstamm, Deutschland und Skintact®-Klebe-Elektroden der Firma Leonhard Lang GmbH, Innsbruck, Österreich.	29
<b>Abb. 3</b> EKG-Aufnahme mit R-Zacken-Markierung, Televet 100.	29
<b>Abb. 4</b> Der Daten-Browser der Kubios HRV-Software zeigt die gemessene RR-Intervall-Serie mit roter Trend-Linie.	31
<b>Abb. 5</b> Die Analyse-Optionen der Kubios HRV-Software.	33
<b>Abb. 6</b> Ergebnis-Fenster der Kubios HRV-Software.	34
<b>Abb. 7</b> Extraktionsverfahren mit Strata®-C18-Sep-Säulen (Phenomenex Inc.).	36
<b>Abb. 8</b> Übersicht der Reaktionsschritte aus der Gebrauchsanweisung des ELISA EK-022-06 Endorphin, beta (Mouse, Bovine, Ovine, Camel) – Kits, Phoenix Europe GmbH.	37
<b>Abb. 9</b> Mit HCL gestoppte Farbreaktion in 96-Lochplatten, ELISA EK-022-06 Endorphin, beta (Mouse, Bovine, Ovine, Camel), Phoenix Europe GmbH.	38
<b>Abb. 10</b> Standardkurve zur Berechnung der $\beta$ -Endorphinkonzentration aus den Absorptionwerten, ( $y$ =Absorptionwert, $x$ =Endorphinkonzentration).	39
<b>Abb. 11</b> Typische s-förmige Standard-Eichkurve für den kompetitiven ELISA EK-022-06 Endorphin, beta (Mouse, Bovine, Ovine, Camel), Phoenix Europe GmbH (niedrige Konzentrationen = hohe optische Dichte und umgekehrt), entnommen aus der entsprechenden Gebrauchsanweisung.	40
<b>Abb. 12</b> Der Mittelwert der Herzfrequenz in den verschiedenen Gruppen zum Messzeitpunkt 1 (Tag der Einlieferung), 2 (Tag nach Einlieferung) und 3 (Tag der Entlassung). Fehlerbalken: $\pm 1$ SE.	48
<b>Abb. 13</b> Der Mittelwert von MeanNN bei den verschiedenen Gruppen zum Messzeitpunkt 1 (Tag der Einlieferung), 2 (Tag nach Einlieferung) und 3 (Tag der Entlassung). MeanNN ist das mittlere NN-Intervall. Fehlerbalken: $\pm 1$ SE.	50
<b>Abb. 14</b> Der Mittelwert von SDNN bei den verschiedenen Gruppen zum Messzeitpunkt 1 (Tag der Einlieferung), 2 (Tag nach Einlieferung) und 3 (Tag der Entlassung). SDNN ist die Standardabweichung der NN-Intervalle. Fehlerbalken: $\pm 1$ SE.	51
<b>Abb. 15</b> Der Mittelwert von NN50 bei den verschiedenen Gruppen zum Messzeitpunkt 1 (Tag der Einlieferung), 2 (Tag nach Einlieferung) und 3 (Tag der Entlassung). NN50 ist die absolute Anzahl der Paare benachbarter NN-Intervalle, die sich um mind. 50 ms vom vorausgehenden Intervall unterscheiden. Fehlerbalken: $\pm 1$ SE.	52
<b>Abb. 16</b> Der Mittelwert von pNN50 bei den verschiedenen Gruppen zum Messzeitpunkt 1 (Tag der Einlieferung), 2 (Tag nach Einlieferung) und 3	53

(Tag der Entlassung). pNN50 ist der Prozentsatz der Paare benachbarter NN-Intervalle, die sich um mind. 50 ms vom vorausgehenden Intervall unterscheiden. Fehlerbalken: $\pm 1$ SE.	
<b>Abb. 17</b> Der Mittelwert der HF-Leistung bei den verschiedenen Gruppen zum Messzeitpunkt 1 (Tag der Einlieferung), 2 (Tag nach Einlieferung) und 3 (Tag der Entlassung). HF-Leistung ist der Hochfrequenzbereich der Spektralanalyse. Fehlerbalken: $\pm 1$ SE.	55
<b>Abb. 18</b> Der Mittelwert der LF-Leistung bei den verschiedenen Gruppen zum Messzeitpunkt 1 (Tag der Einlieferung), 2 (Tag nach Einlieferung) und 3 (Tag der Entlassung). LF-Leistung ist der Niederfrequenzbereich der Spektralanalyse. Fehlerbalken: $\pm 1$ SE.	56
<b>Abb. 19</b> Der Mittelwert der LF/HF-Ratio bei den verschiedenen Gruppen zum Messzeitpunkt 1 (Tag der Einlieferung), 2 (Tag nach Einlieferung) und 3 (Tag der Entlassung). LF/HF ist das Verhältnis der LF-Leistung zur HF-Leistung. Fehlerbalken: $\pm 1$ SE.	58
<b>Abb. 20</b> Der Mittelwert der Serumcortisolkonzentration in den verschiedenen Gruppen zum Messzeitpunkt 1 (Tag der Einlieferung), 2 (Tag nach Einlieferung) und 3 (Tag der Entlassung). Fehlerbalken: $\pm 1$ SE.	60
<b>Abb. 21</b> Der Mittelwert der Plasma- $\beta$ -Endorphinkonzentration in den verschiedenen Gruppen zum Messzeitpunkt 1 (Tag der Einlieferung), 2 (Tag nach Einlieferung) und 3 (Tag der Entlassung). Fehlerbalken: $\pm 1$ SE.	61
<b>Abb. 22</b> Der Mittelwert des Hämatokrits in den verschiedenen Gruppen zum Messzeitpunkt 1 (Tag der Einlieferung), 2 (Tag nach Einlieferung) und 3 (Tag der Entlassung). Fehlerbalken: $\pm 1$ SE.	62
<b>Abb. 23</b> Der Mittelwert des Totalproteins im Blutplasma in den verschiedenen Gruppen zum Messzeitpunkt 1 (Tag der Einlieferung), 2 (Tag nach Einlieferung) und 3 (Tag der Entlassung). Fehlerbalken: $\pm 1$ SE.	64
<b>Abb. 24</b> Der Mittelwert der Plasmalaktatkonzentration in den verschiedenen Gruppen zum Messzeitpunkt 1 (Tag der Einlieferung), 2 (Tag nach Einlieferung) und 3 (Tag der Entlassung). Fehlerbalken: $\pm 1$ SE.	65

## 5. Danksagung

Zuallererst möchte ich mich bei meiner Doktormutter Frau Univ.-Prof. Dr. Heidrun Gehlen, Dipl. ECEIM, für die Bereitstellung dieses interessanten Themas und ihre immer sehr freundliche und kompetente Unterstützung bedanken.

Bei den Mitarbeitern der Klinik für Pferde, Allgemeine Chirurgie und Radiologie der Freien Universität Berlin und bei den Mitarbeitern der Pferdeklinik Seeburg Engelsfelde 1A, 14624 Dallgow-Döberitz, insbesondere bei Frau Gronenberg bedanke ich mich für die reibungslose Zusammenarbeit.

Für die finanzielle Unterstützung zur Materialbeschaffung bedanke ich mich bei der H. Wilhelm Schaumann Stiftung, Kollastr. 105, D- 22453 Hamburg.

Bei Herrn Klaus Engel der Firma Engel Engineering Service GmbH, Heusenstamm, Deutschland bedanke ich mich für die Bereitstellung des Televet 100 Geräts zur Aufzeichnung der EKGs. Herrn Prof. Mika Tarvainen, PhD, vom Department Physik der Universität Kuopio, Finnland, danke ich für die geduldige Beantwortung meiner Fragen zur HRV-Kubios-Software.

Die Durchführung des  $\beta$ -Endorphin-ELISAs fand in den Laborräumen der Arbeitsgruppe von Frau Prof. Dr. Frauke Zipp in der Klinik und Poliklinik für Neurologie der Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität Mainz statt. Sehr herzlich möchte ich mich bei Frau Prof. Dr. Zipp, Herrn Dr. Stefan Kraus und Herrn Dr. Markus Breimhorst bedanken und bei Frau Dipl.-Wirtschaftsjuristin (FH) Annerose Faust für die zauberhafte Vermittlung.

Ganz besonders bedanke ich mich bei Frau Dr. Myriam Demant, Frau Tanja Ammer, Frau Viven Weich und Frau Eva Moss, die sich während meiner Abwesenheit so liebevoll und professionell um mein Pferd Walentina gekümmert haben. Außerdem bedanke ich mich bei Frau Annabel Rentz, Frau Dr. Felicitas Gauff, Herrn Dipl.-Ing. Christian Faust und Herrn Philipp Rankl-Bartel für ihre seelische und moralische Unterstützung und die Engelsgeduld während dieses Projekts.

Mein größter Dank gilt meinen lieben Eltern, die mich in meinem gesamten bisherigen Leben stets unterstützt haben und mich immer meinen eigenen Weg haben gehen lassen.

## **6. Selbstständigkeitserklärung**

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

München, den 13.06.2016

---

Maria-Dorothee Faust