

Effekt einer ACE-Hemmer-Therapie auf die linksventrikulären echokardiographischen Gewebedopplerparameter bei Pferden mit Mitral- und Aortenklappeninsuffizienz

Heidrun Gehlen und Maika Rapp

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

Zusammenfassung: Es gibt bisher nur wenige Studien über den Einsatz von ACE-Hemmern bei Pferden mit Herzerkrankungen, dennoch wird ihr Einsatz vielfach empfohlen. Ziel dieser Arbeit war es, die Wirksamkeit des ACE-Hemmers Enalapril bei Pferden mit einer linksseitigen Herzklappeninsuffizienz zu untersuchen. Neben der klinischen Untersuchung und der konventionellen Echokardiographie, wurde die Gewebedopplerechokardiographie einbezogen. Das Patientenmaterial umfasste 29 Pferde mit einer Aorten- und/oder Mitralklappeninsuffizienz. Alle Tiere erhielten über einen Zeitraum von drei Monaten einmal täglich Enalapril (Enalatab®, CP-Pharma) oral in der Dosierung 0,5 mg/kg Körpergewicht. Die Pferde wurden unmittelbar vor Beginn der Therapie und im Anschluss an die dreimonatige Therapie untersucht. Die Pferde wurden dazu in zwei Gruppen unterteilt, wobei Gruppe 2 zusätzlich drei Monate vor Start der Medikation untersucht wurde, um eine Tendenz des individuellen Verlaufes der Herzerkrankung (ohne Behandlung) zu ermitteln. Zu allen Untersuchungszeitpunkten erfolgte neben der klinischen Untersuchung eine Echokardiographie. Die konventionelle Echokardiographie umfasste Dimensionsmessungen von der linken und rechten Thoraxseite, die Berechnung der Verkürzungsfraktion (FS) aus dem M-Mode sowie die Beurteilung des Schweregrades der Herzklappeninsuffizienz mittels Farbdoppler und Messung der Rückflussgeschwindigkeit. Die Gewebedopplerechokardiographie wurde in der rechten kaudalen kurzen Achse knapp unterhalb der Herzklappenebene der Mitralklappe durchgeführt. Es wurde die Myokardgeschwindigkeit im Interventrikularseptum und der linken freien Wand mittels PW- und Farbgewebedoppler gemessen. Die Verformungsparameter Strain und Strain Rate wurden per Speckle Tracking Methode analysiert. Alle Pferde der hier vorgestellten Arbeit vertrugen das Medikament in der angegebenen Dosierung sehr gut. Drei Besitzer berichteten über eine subjektive Verbesserung des Allgemeinbefindens. In der konventionellen Echokardiographie konnte bei Pferden mit einer Aortenklappeninsuffizienz in Verbindung mit einer linksventrikulären Dilatation eine signifikante Verringerung des Durchmessers der Aorta festgestellt werden. Der Durchmesser der Aorta war vor Beginn der Therapie um $\Delta = 0,39$ cm größer ($p = 0,047$). Pferde mit Mitralklappeninsuffizienz entwickelten unter ACE-Hemmer Therapie eine statistisch signifikante Vergrößerung des Innendurchmessers des linken Vorhofes ($p = 0,004$). Im PW-Gewebedoppler konnten keine Veränderungen gezeigt werden. Im Farbgewebedoppler wurde dagegen eine statistisch signifikante Verringerung der frühdiastolischen Spitzengeschwindigkeit im Interventrikularseptum gezeigt. In Gruppe 1 waren die Messwerte vor Beginn der Therapie um $\Delta = 0,03$ cm/s ($p = 0,023$) höher, als nach der dreimonatigen Therapie mit dem ACE-Hemmer. Im Gegensatz dazu war in den drei Monaten ohne Medikation kein signifikanter Unterschied nachweisbar. In Gruppe 2 konnte die Reduzierung der frühdiastolischen Geschwindigkeit im Interventrikularseptum jedoch nicht bestätigt werden. Es wurden ebenfalls statistisch signifikante Veränderungen der Parameter Strain und Strain rate im Speckle Tracking nachgewiesen. Jedoch sind diese Ergebnisse aufgrund der hohen Varianz dieser Messungen wenig aussagekräftig. Diese Studie zeigt scheinbar einen Effekt des ACE-Hemmers Enalapril bei Pferden mit einer linksseitigen Herzklappeninsuffizienz auf das Myokard bei einigen der untersuchten echokardiographischen Parametern. Jedoch weisen nicht alle Ergebnisse auf einen positiven Effekt hin und zum Teil sind die Ergebnisse uneinheitlich und zwischen den Untersuchungsgruppen widersprüchlich oder aufgrund der hohen Messvarianz nicht valide. Daher sind weitere Studien zu dieser Thematik wünschenswert. Dabei sollte sowohl die orale Bioverfügbarkeit geprüft werden, als auch mit Hilfe größerer Patientenzahlen und längerer Behandlungszeiträume eine sicherere Aussage bezüglich der Effektivität der Behandlung möglich werden.

Schlüsselwörter: ACE-Hemmer, Enalapril, Pferd, Gewebedoppler, Klappeninsuffizienz

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

ACE-inhibitors are often used in horses, although the effect has been shown only in a few studies in horses suffering from heart disease. This study aimed to evaluate the efficacy of enalapril for treatment of mitral or aortic valve insufficiency. Diagnostics included clinical examination of the cardiovascular system, standard echocardiography, colour and pulsed-wave tissue Doppler imaging as well as two-dimensional speckle tracking. The study included 29 horses with aortic and/or mitral valve insufficiency. The horses were treated with enalapril (Enalatab®, CP-Pharma, 0.5 mg/kg p.o.) over a period of three months. All horses were examined immediately prior to the course of medication and after the three month therapy period. The Horses were divided into two groups. Horses in group 2 were examined a third time, three months before the start of medication. Thereby, the progress of the disease could be assessed over a longer period of time. Clinical examination and echocardiography were performed at every examination time-point. Standardized right and left parasternal B-mode and color flow Doppler images were recorded for evaluation of cardiac dimensions, cardiac contraction (fractional shortening) and valvular function. For tissue Doppler imaging and two-dimensional speckle tracking, a right parasternal short axis image was acquired at the chordal level immediately below the mitral valve. Tissue Doppler imaging was used to measure myocardial velocities in the left ventricular free wall and the interventricular septum. Myocardial deformation was measured by two-dimensional speckle tracking. None of the horses in the present study showed any signs of adverse effects in response to treatment with ACE-inhibitors. Furthermore, the owners of three horses reported a generally improved condition. A statistically significant reduction in the dimension of the aorta was demonstrated after enalapril treatment in horses with aortic valve insufficiency and dilatation. The average dimension of the aorta was $\Delta = 0.39$ cm ($P = 0.047$) larger before starting the therapy. Horses with mitral valve insufficiency showed a significant increase in the dimension of the left atrium. No significant changes were detected with the PW-tissue Doppler imaging. The color tissue Doppler technique suggested a significant decrease in the early diastolic myocardial velocity in the interventricular septum. Within group 1, the average values before starting the medication were $\Delta = 0.03$ cm/s ($P = 0.023$) greater than after the treatment with enalapril over the three months. Conversely, no effect was found in the period without medication. These results indicate a positive effect and an improvement of myocardial relaxation by enalapril. The change

in the early diastolic velocity could not be confirmed in group 2. The myocardial movement measured using the speckle tracking method also showed significant changes. However, this findings must be interpreted with caution due to high variance within these parameters. This study showed an effect of the ACE-inhibitor enalapril in horses with left sided heart valve insufficiency on the myocardium and the renin-angiotensin-aldosterone-system. However, a beneficial effect was not detected in every case, therefore additional studies are advised to investigate this further.

Keywords: ACE-inhibitor, enalapril, horse, tissue Doppler, heart valve insufficiency

Zitation: Gehlen H., Rapp M. (2018) Tissue Doppler examination of horses with left side cardiac valve insufficiency receiving ACE-inhibitor therapy. *Pferdeheilkunde* 34, 100-112; DOI 10.21836/PEM20180201

Korrespondenz: Prof. Heidrun Gehlen, Freie Universität Berlin, Klinik für Pferde, Oertzenweg 19b, 14163 Berlin; gehlen.heidrun@vet-med.fu-berlin.de

Einleitung

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

Auch bei Pferden werden ACE-Hemmer eingesetzt. Sie gelten ebenfalls als kardioprotektiv bei Mitral- und Aortenklappeninsuffizienz und werden zudem therapeutisch bei Herzversagen eingesetzt (Bonagura et al. 2010). Bei Pferden mit Mitralklappeninsuffizienz wurde nach Gabe von Quinalapril eine signifikante Verbesserung des Schlagvolumens, des Herzzeitvolumens sowie eine Reduktion der Mitralklappenregurgitation in der Echokardiographie festgestellt (Gehlen et al. 2003). Zudem verbesserte es bei Pferden mit Vorhofflimmern die Chance einer medikamentösen Kardioversion (Goltz et al. 2009).

Obwohl es bis jetzt nur wenige Studien über den Einsatz von ACE-Hemmern bei herzkranken Pferden gibt (Guglielmini et al. 2002, Gehlen et al. 2003, Goltz et al. 2009), wird ihr Einsatz empfohlen (Bonagura et al. 2010, Gehlen und Ammer 2010, Sage und Mogg 2010). Für das Pferd wird eine Dosierung von 0,5 mg p.os. 1–2 × täglich angegeben (Marr und Reimer 2005, Bonagura et al. 2010, Gehlen und Ammer 2010).

Zum ACE-Hemmer Enalapril liegen bisher nur Untersuchungen beim gesunden Pferd vor (Gardner et al. 2004, Gomez-Diez et al. 2014). Unsere Studie soll einen möglichen therapeutischen und/oder kardioprotektiven Effekt des ACE-Hemmers Enalapril nun erstmals auch bei Pferden mit Herzerkrankungen untersuchen. Zudem soll neben der konventionellen Echokardiographie auch die Gewebedopplertechnik zum Einsatz kommen.

Material und Methoden

Ziel der Studie

Das Ziel dieser Arbeit war die Wirksamkeit des ACE-Hemmers Enalapril nach oraler Aufnahme über einen Zeitraum von drei Monaten zu überprüfen. Neben der klinischen Untersuchung wurden dafür Echokardiographie-Aufnahmen analysiert. Diese beinhalten Aufnahmen der konventionellen Echokardiographie sowie Gewebedoppleraufnahmen.

Pferde

Im Rahmen dieser Arbeit wurden 29 Pferde mit Mitralklappen- und/oder Aortenklappeninsuffizienz untersucht. Tiere mit pathologischen Herzarrhythmien, Lungenerkrankungen sowie anderen zusätzlichen systemischen Erkrankungen wurden nicht in die Studie aufgenommen. Bei den 29 Pferden handelt es sich um 22 Warmblüter, drei Traber, zwei Vollblutaraber, ein englisches Vollblut und ein American Quarter Horse. Es handelte sich um Freizeitpferde bei denen eine Herzuntersuchung aufgrund eines Herzgeräusches, das zufällig bei Routineuntersuchungen festgestellt wurde, durchgeführt wurde. Das Durchschnittsalter lag bei 17 ($\pm 7,8$) Jahren, das Durchschnittskörpergewicht bei 540 ($\pm 75,3$) kg und die Durchschnittsgröße bei 165 ($\pm 9,5$) cm.

Einteilung der Pferde in Gruppen

Alle Pferde wurden in zwei Behandlungsgruppen (Gruppe 1 und Gruppe 2) unterteilt.

Gruppe 1

Die Pferde in Gruppe 1 (n = 12; Pferd Nr. 1–12) wurden zweimal (Untersuchung 1+2) im Abstand von drei Monaten untersucht. Vor der ersten Untersuchung erhielt keines der Tiere Medikamente. Zwischen der ersten und der zweiten Untersuchung erhielten die Pferde einmal täglich Enalaprilmaleat (Enalatab® 20mg, CP-Pharma Handelsgesellschaft mbH, Burgdorf, Deutschland) per os in der Dosierung 0,5 mg/kg Körpergewicht (Abb. 1).

Gruppe 2

Die Pferden in Gruppe 2 (n = 17, Pferd Nr. 13–29) wurden dreimal (Untersuchung 1–3) im Abstand von jeweils drei Mona-

ten untersucht (Abb. 1). In den ersten drei Monaten erhielten die Pferde keine Medikamente. In den darauffolgenden drei Monaten wurde den Tieren einmal täglich Enalaprilmaleat in derselben Dosierung wie den Pferden in Gruppe 1 verabreicht.

Einteilung der Pferde nach Art der Erkrankung

Um zu untersuchen ob und inwieweit die ACE-Hemmer Therapie unterschiedliche Effekte auf unterschiedliche Klappenerkrankungen hat, wurden alle 29 Pferde beider Gruppen nach Art ihrer Klappenerkrankung (Mitral-, Aortenklappeninsuffizienz) eingeteilt und ihre echokardiographischen Ergebnisse vor und nach drei Monaten Enalapril-Gabe statistisch verglichen (d.h. hier erfolgte bei den Pferden der Gruppe 2 nur der Vergleich vor und nach Behandlung, also zwischen der 2. und 3. Untersuchung). Pferde, die beides, eine Mitral- und eine Aortenklappeninsuffizienz aufwiesen, wurden sowohl in der Gruppe „Aortenklappeninsuffizienz“ als auch der Gruppe der „Mitralklappeninsuffizienz“ analysiert.

Untersuchungen

Alle klinischen, elektro- und echokardiographischen Untersuchungen sowie alle Messungen wurden vom gleichen Untersucher durchgeführt. Der Untersuchungszeitraum lag immer am Vormittag zwischen 9 und 11 Uhr.

Klinische Untersuchung

Die Pferde wurden über Nacht in der Klinik eingestallt. Die klinische Allgemeinuntersuchung sowie die spezielle Untersuchung des Herzkreislaufsystems erfolgten am nächsten Morgen nach einem standardisierten Untersuchungsprotokoll in Ruhe in der Box.

Echokardiographische Untersuchung

Die echokardiographischen Untersuchungen wurden mit dem Ultraschallgerät Vivid 7 (Firma GE Healthcare, Horton, Norway) und einer phased-array-sektor-Sonde (M4S Sonde, 1,5 4,3Mhz, 20×28 cm Schallfläche) durchgeführt. Parallel zur Echokardiographie wurde ein in das Gerät integriertes EKG als modifizierte Basis-Spitzen-Ableitung geschrieben. Es wurden mindestens drei aufeinander folgende, artefaktfreie Herzzyklen zur Auswertung der Echokardiographie gespeichert. Die Auswertung der Echokardiographie erfolgte nachträglich mit einer speziellen Software (EchoPac Software Only®, Firma GE Healthcare, Horton, Norway). Neben der Standardechokardiographie im B- und M-Mode sowie der Farbdoppleruntersuchung der Herzklappen erfolgte bei allen Pferden eine gewebedopplerechokardiographische Untersuchung (Farb- und PW-Gewebedoppler sowie Speckle tracking).

Standardechokardiographie

Die Schallpositionen wurden weitestgehend wie bereits von Stadler et al. beschrieben eingestellt (Stadler et al. 1988). Um reproduzierbare Standardschnitte zu erhalten, wurden die von

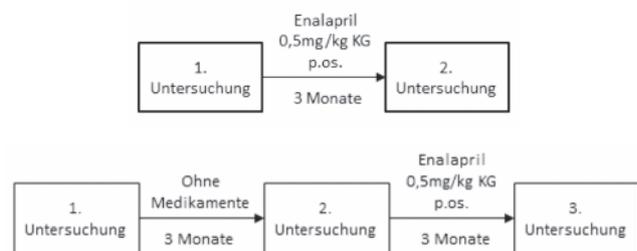


Fig. 1 Study-designs in group 1 (above) and 2 (below)

Tabelle 1 Beschreibung der Messung der Dimensionen, Wanddicken und Verkürzungsfraktion in der rechten kaudalen langen Achse (RKDLA), der rechten kaudalen langen Achse mit Aorta (RKDLA-Ao), der linken kaudalen langen Achse (LKDLA) und der rechten kaudalen kurzen Achse (RKDKA), modifiziert nach Stadler and Robine (1996). | Description of measurements to evaluate heart dimensions, wall thickness, fractional shortening in the right parasternal long axis (RKDLA), the right parasternal long axis with aorta (RKDLA-Ao), the left parasternal long axis (LKDLA) and the right parasternal short axis (RKDKA), modified from Stadler and Robine (1996).

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

Tabelle 2 Referenzwerte für die 2D-Messungen der Echokardiographie, modifiziert nach *Stadler and Robine (1996)*. | *Reference values for 2-dimensional-echocardiography, modified from Stadler and Robine (1996)*.

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

Long et al. und Reef charakterisierten anatomischen Punkte als Orientierungshilfen genutzt (*Reef 1990, Long et al. 1992*). Als Referenzwerte wurden die in der Klinik üblichen Werte, die ihrerseits weitestgehend auf den Messungen von Stadler und Robine basieren (Tab. 2), verwendet (*Stadler und Robine 1996*).

M-Mode und Verkürzungsfraction (FS)

Die Berechnung Verkürzungsfraction erfolgte aus dem M-Mode in der rechten, kaudalen kurzen Herzachse (RKDKA) mittig zwischen den Papillarmuskeln in einer Schnittebene knapp unterhalb der Mitralklappe.

Farbdopplerchokardiographie

Alle Herzklappen wurden mithilfe des Farbdopplers auf Insuffizienzen untersucht. Die niedrigste Bildrate im Farbdopplermodus betrug 48 Bilder pro Sekunde. Die Eindringtiefe des Bildes wurde der Herzklappe angepasst. Durch Veränderung des Schallwinkels wurde jeweils der Rückfluss maximal dargestellt. Anschließend wurde der Cursor knapp hinter die Herzklappe in den Rückstrom gelegt und die Rückflussgeschwindigkeit im CW-Doppler gemessen. Die Messskala wurde der Geschwindigkeit angepasst. Der Wandfilter lag bei 2 m/s. Der Schweregrad einer Herzklappeninsuffizienz wurde semi-quantitativ beurteilt und in gering- (ggr.) bis hochgradig (hgr.) eingeteilt (*Buhl et al. 2005, Imhasly et al. 2010*).

Gewebedopplerechokardiographie

Die Gewebedoppleruntersuchungen erfolgten in der rechten, kaudalen kurzen Herzachse (RKDKA). Der Sektorwinkel wurde auf 60° reduziert. Eine Eindringtiefe von 28 cm war bei allen Pferden ausreichend, um die komplette linksventrikuläre freie Wand (LFW) darzustellen. So wurden zunächst drei Herzzyklen für die spätere Speckle Tracking Analyse im Offline Modus aufgenommen. Im Anschluss wurde die Geschwindigkeit des Myokards durch Farbe kodiert. Der Winkel des Farbsektors betrug 45°. Es wurde eine Bildrate von 129 Bildern pro

Sekunde erreicht. Auch in dieser Einstellung wurde eine Bildschleife zur späteren Auswertung des Farbgewebedopplers gespeichert.

PW-Gewebedoppler

Für den PW-Gewebedoppler wurde die Messzelle (ROI = region of interest) mittig im Interventrikularseptum (IVS) und anschließend in der linken freien Wand (LFW) platziert. Dabei wurde darauf geachtet, dass sie weder in der Diastole, noch in der Systole ins Endo- oder Epikard gelangt. Nun wurde in den PW-Modus umgeschaltet und die Myokardgeschwindigkeiten in Form von Kurven abgeleitet (Abb. 2). Die Bewegung des Myokards wurde während der Echokardiographie als Standbild gespeichert und die isovolumetrische Kontraktion (IVC), die systolische Spitzengeschwindigkeit (S), die isovolumetrische Relaxation (IVR) und die frühe diastolische Füllung (E) sowie die späte diastolische Füllung (A) gemessen (*Spieker 2006, Schwarzwald et al. 2009*).

Farbgewebedoppler

Die Analyse der gespeicherten Farbgewebedoppleruntersuchungen fand im Modus „Q-Analyse“ des Analyseprogramms statt. Für die Beurteilung wurden jeweils drei aufeinanderfolgende Herzzyklen ausgewählt. Die ROI (region of interest) wurde mittig im IVS bzw. in der LFW platziert. Im IVS betrug die Größe der ROI 18 × 18 mm, in der LFW wurde eine längliche ROI-Form gewählt mit 12 × 16 mm. So wurde etwa 2/3 des Myokards abgedeckt. Die korrekte Lage der ROI zentral zwischen Endo- und Epikard wurde Bild für Bild kontrolliert und bei Bedarf manuell korrigiert. Anhand eines im M-Mode geschnittenen Bildes der Aorten- bzw. Mitralklappe konnten Zeitmarker für die jeweilige Klappenöffnung und -schließung definiert werden (*Lind et al. 2004, Keller 2007*). Durch Berechnung in zeitlicher Relation zur R-Zacke im EKG wurden sie automatisch in die Sequenz des Gewebedopplers übertragen und die Maximalgeschwindigkeiten des Myokards (IVC, S, IVR, E und A) in der Offline Analyse markiert (Abb. 3).

Speckle Tracking/ Strain und Strain Rate

Speckle Tracking misst die Myokarddeformation (Strain, Strain rate) im Vergleich zur Ausgangslänge (*Hoit 2011*). Der Referenzpunkt wird auf den Beginn des QRS-Komplexes gelegt, falls dies nicht automatisch erfolgt (*Risum et al.*

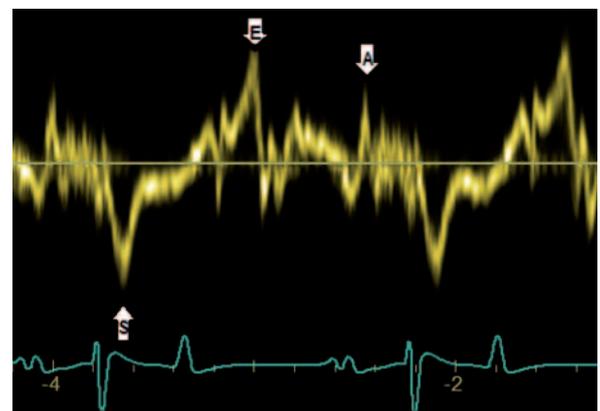


Abb. 2 Darstellung der Myokardgeschwindigkeiten des Interventrikularseptums mit Markierung der systolischen (S), frühdiastolischen (E) und spätdiastolischen (A) Maximalgeschwindigkeiten. Gemessen wurden die Geschwindigkeiten mittels PW-Gewebedoppler. |

2012). Wie bei den anderen Gewebedoppleraufnahmen erfolgten die Messungen in der parasternalen kurzen Achse (RKDKA). Die Aufnahme der Bildschleife zur späteren Offline-Analyse erfolgte im zweidimensionalen Graustufenbild (speckle tracking) mit harmonischen Wellen ohne dualen Fokus mit einer Bildrate von 129 Bildern pro Sekunde im Graustufenbild. Die Messungen der Strain und Strain Rate wurden halbautomatisch im „2D Strain“-Modus des Programms durchgeführt. Zunächst wurde der Schnitt in der kurzen Achse auf Höhe der Mitralklappe („SAX-MV“) ausgewählt. Nun wurde endsystolisch das Endokard des linken Ventrikels umfahren und markiert und die ROI der Wanddicke angepasst (Declodt et al. 2012). Speckle Tracking startete automatisch und teilte den linken Ventrikel in sechs Segmente (Abb. 4). Neben der globalen Strain (SR Peak G) wurden segmentale Messungen für das Interventrikularseptum (antsept) und die LFW (post) durchgeführt. Segmentale Maximalgeschwindigkeiten wurden für radiale (SrR) und zirkumferenzielle Strain Rate (SrC), sowie die Rotationsrate (RotR) gemessen. Die segmentalen Messungen erfolgten jeweils systolisch (Peak S), frühdiastolisch (Peak E) und spätdiastolisch (Peak A).

Statistische Analyse

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

Der Variationskoeffizient für jeden Messparameter wurde für jedes Pferd aus drei aufeinanderfolgenden Herzzyklen berechnet. Daraus wurde der Mittelwert für alle Pferde gebildet. Es wurde die Untersuchung direkt vor Beginn der Medikation gewählt. Die Varianz wurde, wie in vorherigen Studien, bei $<5\%$ als sehr gering, bei $5\text{--}15\%$ als gering, bei $16\text{--}25\%$ als mittelgradig und bei $>25\%$ als hochgradig bewertet (Schwarzwald et al. 2007, Stahl und Gehlen 2010, Declodt et al. 2013).

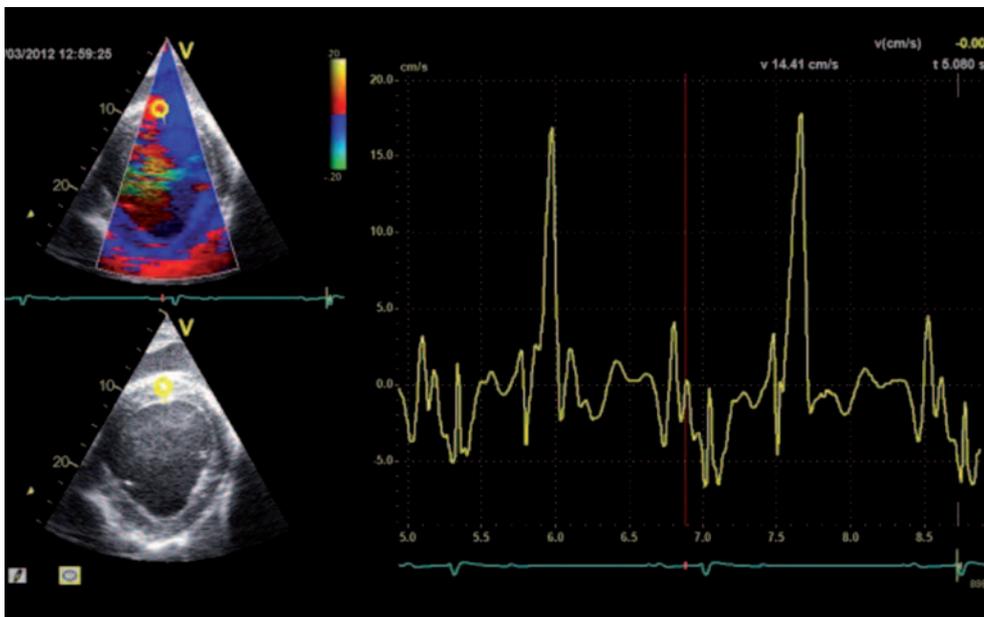


Abb. 3 Farbgewebedopplermessungen im Interventrikularseptum. In der linken Bildhälfte ist das zweidimensionale Ultraschallbild des linken Ventrikels in der rechten kaudalen kurzen Achse dargestellt, mit Farbkodierung des Myokards und Lage der ROI (Region of interests) mittig im Interventrikularseptum. In der rechten Bildhälfte sind die Bewegungen des Myokards im zeitlichen Verlauf abgebildet. | Colour TDI of the interventricular septum. On the left side, a 2-dimensional echocardiographic image of the left ventricle is shown in the right parasternal short axis, the region of interest (ROI) is placed in the middle of the interventricular septum. On the right side, myocardial velocities are shown over time.

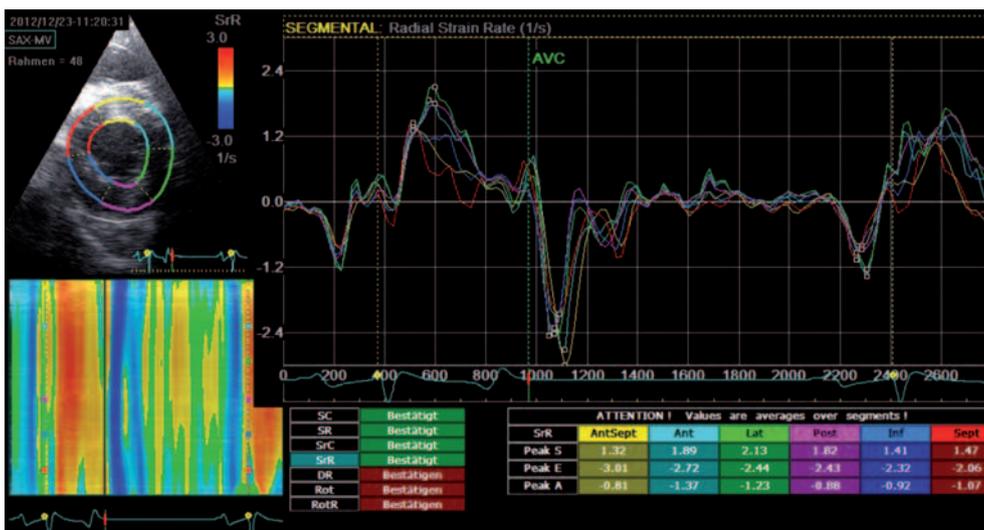


Abb. 4 Beispiel für die radiale Strain Rate Messung (SrR). Links oben ist das zweidimensionale Ultraschallbild mit Aufteilung in die sechs Segmente zu erkennen. Rechts oben sind die segmentalen Geschwindigkeiten der Myokardbewegung, mit Markierung der Maximalgeschwindigkeiten dargestellt. Die Tabelle unten rechts enthält die segmentalen Durchschnittsgeschwindigkeiten: systolische (Peak S), frühdiastolische (Peak E) und spätdiastolische Geschwindigkeiten (Peak A). / Example of measuring radial strain rate (SrR). On the left upper corner the 2-dimensional echocardiographic image is shown with the myocardium divided into

6 segments. On the right side, myocardial velocities within the segments are shown over time, the maximum velocities are marked. The table on the right lower corner shows segmental mean velocities: systolic (Peak S), early diastolic (Peak E) and late diastolic velocity (Peak A).

Zur Prüfung der Parameter auf Korrelation wurde der zweiseitige Pearson-Test für alle normalverteilten Daten verwendet. Für nichtparametrische Daten wurde der Spearman Rang Korrelationskoeffizient gewählt. Alle Variablen, bei denen zu allen drei Untersuchungszeitpunkten keine Abweichung von der Normalverteilung gezeigt werden konnten, wurden in Gruppe 2 mittels „Analysis of Variance“ (ANOVA) und in Gruppe 1 mit dem gepaarten T-Test analysiert. Hier wurde ebenfalls $p < 0,05$ als statistisch signifikant festgelegt. Als nichtparametrischer Test für verbundene Stichproben wurde der Wilcoxon-Test verwendet.

Ergebnisse

Anamnese und klinische Allgemeinuntersuchung

Das Allgemeinbefinden aller 29 Pferde dieser Studie war zu jedem Untersuchungszeitpunkt ungestört. 16 der 29 Pferde wiesen ein systolisches Herzgeräusch auf, von denen 15 holosystolisch und eins frühsystolisch waren. 13 Pferde hatten ein diastolisches Herzgeräusch, von denen zehn holodiastolisch und drei frühdiaastolisch waren. Bei zwei Pferden (Nr. 3 und 7) konnte Brustwand-schwirren festgestellt werden. Die restliche klinische Untersuchung war bei allen Pferden unauffällig.

Konventionelle Echokardiographie und Verteilung der Erkrankungen

In der echokardiographischen Untersuchung wurde in Gruppe 1 ($n=12$) bei fünf Pferden eine Aortenklappeninsuffizienz festgestellt. Eine Mitralklappeninsuffizienz wurde bei zwei Pferden gefunden. Fünf Pferde wiesen eine Aorten- und Mitralklappeninsuffizienz auf. Drei Pferde zeigten mit $10,54 \pm 0,48$ cm eine Dilatation des linken Vorhofes (RKDLA_LAmv) und vier mit $15,49 \pm 1,55$ cm eine Dilatation des linken Ventrikels (RKDLA_LVumv). Zudem hatten sechs Pferde eine Dilatation der Sinus valsavae aortae ($8,80 \pm 0,39$ cm).

In Gruppe 2 ($n=17$) wurde bei sieben Pferden eine Aortenklappeninsuffizienz und bei sieben eine Mitralklappeninsuffizienz gefunden. Drei Pferde hatten eine Aorten- und Mitralklappeninsuffizienz. Sechs Pferde wiesen mit $13,98 \pm 0,30$ cm eine Dilatation des linken Ventrikels auf (RKDLA_LVumv). Fünf dieser Tiere zeigten auch in der linken kaudalen Achse mit $14,27 \pm 0,39$ cm eine Dilatation des linken Ventrikels (LKDLA_LV). Zudem wurde bei fünf Tieren mit $10,77 \pm 0,49$ cm eine Dilatation des linken Atriums gemessen (RKDLA_LamV). Sieben Pferde hatten mit $8,73 \pm 0,28$ cm eine Dilatation der Sinus valsavae aortae.

Bei einem Pferd (Nr. 20) war nur ein leises diastolisches Herzgeräusch (Grad 1/6) hörbar, das bei höherer Herzfrequenz verschwand. Echokardiographisch konnte jedoch eine hgr. Aortenklappeninsuffizienz mit deutlicher Dilatation des linken Ventrikels und des Sinus valsavae aortae festgestellt werden. Bei der Einteilung der Pferde nach Art der Klappenerkrankung (Analyse vor und nach Enalapril) wurden insgesamt 20 Pferde in der Gruppe Aortenklappeninsuffizienzen und 17 Pferde in der Gruppe Mitralklappeninsuffizienzen analysiert.

Vergleich der verschiedenen Untersuchungszeitpunkte

Das Allgemeinbefinden blieb im gesamten Untersuchungszeitraum bei allen Pferden ungestört. Die Qualität und Quantität der Herzgeräusche änderte sich nicht. Die erhobenen klinische Befunde, wie Herzgeräusche und Brustwand-schwirren änderten sich ebenfalls nicht. Das EKG war bei allen Pferden zu allen drei Untersuchungszeitpunkten unauffällig. Einige Pferde zeigten AV-Blöcke 2. Grades, die als physiologisch bewertet wurden. Die Akzeptanz für die orale Einnahme der Medikamente war laut Aussagen der Besitzer bei allen Pferden gut. Keines der untersuchten Pferde zeigte Nebenwirkungen.

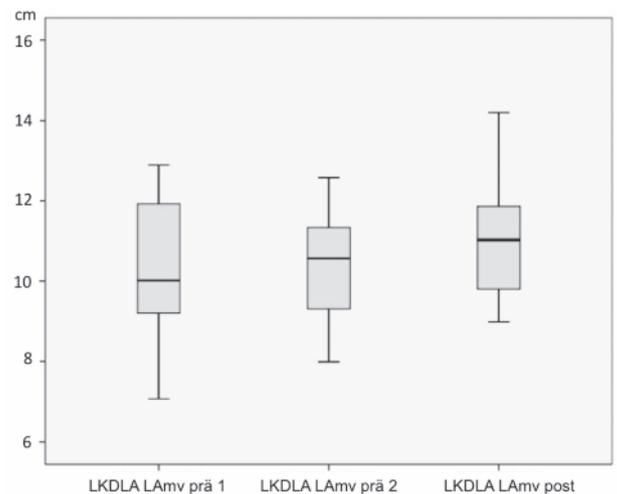


Abb. 5 Dimensionsmessung des linken Atriums der Patienten in Gruppe 2, gemessen zwischen den Ansätzen der Mitralklappe (LAmv) in der linken kaudalen langen Achse (LKDLA) zu den Untersuchungszeitpunkten vor (prä 1), unmittelbar vor (prä 2) und nach Therapie (post), jeweils mit 3 Monaten Abstand. | *Dimensions of the left atrium of group 2, measured at the base of the mitral valve (LAmv) in the left parasternal long axis (LKDLA) at 3 timepoints: before (prä 1), immediately before (prä 2) and after therapy (post) in 3-months intervals.*

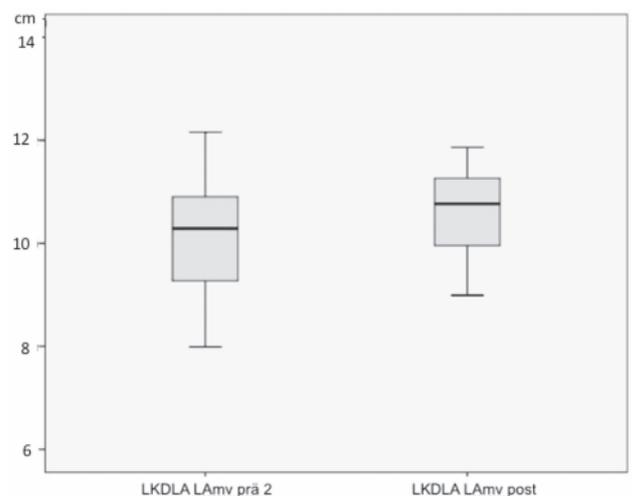


Abb. 6 Dimensionsmessungen des linken Atriums, gemessen aus der linken kaudalen langen Achse (LKDLA) zu den Untersuchungszeitpunkten unmittelbar vor Beginn der Therapie (prä) und nach dreimonatiger Medikation (post) bei Pferden mit einer Aortenklappeninsuffizienz. | *Dimensions of the left atrium of horses with aortic valve insufficiency, in the left parasternal long axis (LKDLA) at 2 timepoints: immediately before (prä) and after 3-months therapy (post).*

Auswirkung der dreimonatigen ACE-Hemmer Therapie in Gruppe 1

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

Auswirkung der dreimonatigen ACE-Hemmer Therapie in Gruppe 2 in Gegenüberstellung zur dreimonatigen Phase ohne Therapie

Die Besitzer von zwei Pferden der Gruppe 2 (n=17) berichteten über eine subjektive Verbesserung des Allgemeinbefindens nach der medikamentellen Therapie. Eines der Pferde lag weniger in der Box. Ein Distanzpferd (Pferd Nr. 24) zeigte eine bessere Leistungsfähigkeit, sowie eine Beruhigung der Herzfrequenz nach Belastung in kürzerer Zeit. Gemessen wurde die Herzfrequenz mit einem Pulsmessgerät durch die Besitzerin.

Im Verlaufe der drei Untersuchungen zeigte sich in Gruppe 2 eine statistisch signifikante Zunahme der Dimensions des linken Atriums von der linken Thoraxseite (LKDLA_LAmV). Der Mittelwert zum ersten Untersuchungszeitpunkt betrug $10,28 \pm 1,73$ cm, zum zweiten $10,30 \pm 1,47$ cm und zum dritten $10,98 \pm 1,33$ cm. Zwischen dem ersten und dem zweiten Untersuchungszeitpunkt war eine Tendenz zur Vergrößerung des Atriums ohne statistische Signifikanz vorhanden. Der Unterschied zwischen der zweiten und dritten Untersuchung (d.h. mit Therapie) war jedoch statistisch signifikant ($p=0,004$) bei einer mittleren Differenz von $\Delta = -0,67$ cm (Abb. 5).

Auswirkung der dreimonatigen Therapie bei Pferden mit einer Aortenklappeninsuffizienz

Bei Pferden mit einer Aortenklappeninsuffizienz (n=20) zeigte sich ein signifikanter Unterschied ($p=0,051$) vor und nach

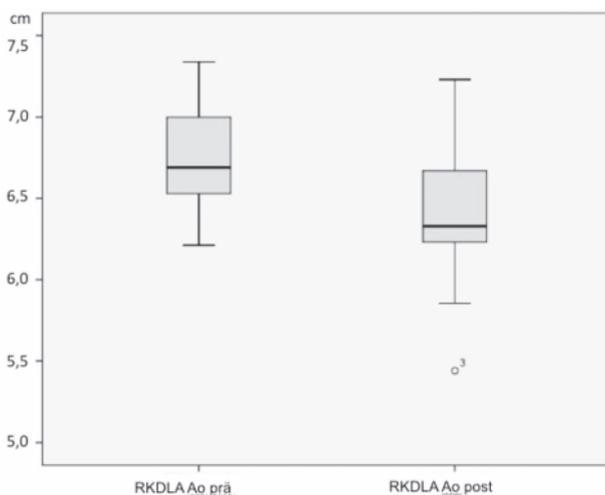


Abb. 7 Innendurchmesser der Aorta (Ao), gemessen in der rechten kaudalen Achse (RKDLA) vor (prä) und nach (post) dreimonatiger Therapie bei Pferden mit einer Aortenklappeninsuffizienz in Kombination mit einer Dilatation. | Inner aortic (Ao) diameter, measured in the right parasternal long axis (RKDLA) before (prä) and after (post) 3-months therapy in horses with aortic valve insufficiency and cardiac dilatation.

der Behandlung in Bezug auf den Durchmesser des linken Atriums (von links gemessen). Die Dimensionen (LKDLA_LAmV) betragen vor der Behandlung durchschnittlich $10,13 \pm 1,10$ cm und nach der Therapie $10,60 \pm 0,84$ cm. Die Differenz betrug $\Delta = -0,47$ cm (Abb. 6).

Bei alleiniger Berücksichtigung der Pferde mit Aortenklappeninsuffizienz und einer Dilatation (n=9) wurde eine signifikante Reduzierung des Innendurchmessers der Aorta (Abb. 7) sowie eine Vergrößerung des Innendurchmessers des linken Atriums (Abb. 8) beobachtet. Der Innendurchmesser der Aorta (RKDLA_Ao) betrug vor der Therapie durchschnittlich $6,77 \pm 0,36$ cm und im Anschluss an die Therapie $6,37 \pm 0,52$ cm. Die Differenz lag bei $\Delta = 0,40$ cm und war statistisch signifikant ($p=0,047$). Die Erhöhung des Innendurchmessers des linken Atriums (LKDLA_LAmV) von $9,97 \pm 1,00$ cm auf $10,90 \pm 0,65$ cm war statistisch ($p=0,004$) signifikant bei einer Differenz von $\Delta = -0,93$ cm. Nach Behandlung zeigte sich zudem eine Vergrößerung des maximalen Innendurchmessers des linken Atriums (LKDLA_LA-max) um $\Delta = -1,09$ cm von $10,82 \pm 1,20$ cm auf $11,91 \pm 0,91$ cm ($p=0,001$).

Auswirkung der dreimonatigen Therapie bei Pferden mit einer Mitralklappeninsuffizienz

Bei Pferden mit einer Mitralklappeninsuffizienz (n=17) konnte eine signifikante Reduzierung der Dimensionen des linken Atriums (Abb. 9) und eine Reduzierung der Wanddicke der linken freien Wand (RKDLA_LFW) (Abb. 10) beobachtet werden. Die Messungen erfolgten von der rechten Thoraxseite. Im Parameter RKDLA_LAmV wurde eine Verringerung der Mittelwerte um $\Delta = 0,50$ cm von $10,09 \pm 0,75$ cm vor der Behandlung auf $9,59 \pm 1,09$ cm nach der Behandlung gemessen ($p=0,013$). Die Messungen vor der Behandlung im Parameter RKDLA_LAmax ergaben vor der Behandlungen im

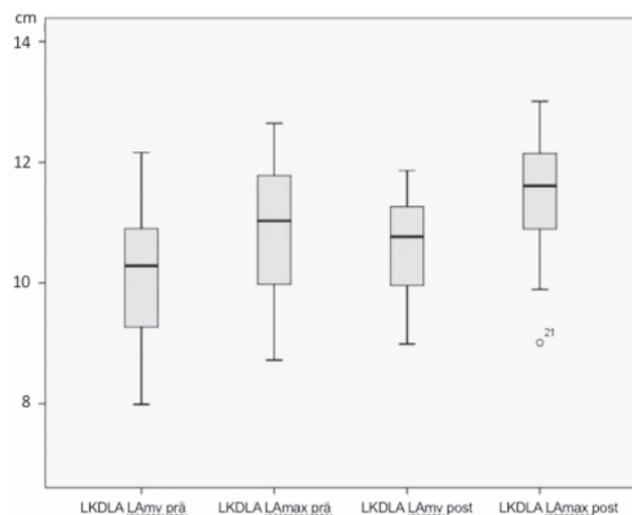


Abb. 8 Innendurchmesser des linken Atriums (LAmx und LAmv), gemessen aus der linken kaudalen langen Achse (LKDLA) bei Pferden mit einer Aortenklappeninsuffizienz und einer Dilatation, unmittelbar vor und nach der dreimonatigen Therapie mit dem ACE-Hemmer Enalapril. | Inner diameter of the left atrium (LAmx and LAmv), measured in the left parasternal long axis (LKDLA) in horses with aortic valve insufficiency and cardiac dilatation before and after 3-months therapy with the ACE inhibitor enalapril.

Durchschnitt $10,21 \pm 0,98$ cm und nach der Therapie $9,83 \pm 1,11$ cm. Die Verkleinerung betrug damit $\Delta = 0,38$ cm ($p = 0,007$). Die Wanddicke der LFW verringerte sich von $2,16 \pm 0,25$ cm auf $2,00 \pm 0,23$ cm um $\Delta = 0,16$ cm ($p = 0,008$).

Gewebedoppleruntersuchungen

Im Farbgewebedoppler war die IVR in der LFW und damit auch die Dauer der isovolämischen Relaxation (IVRT) schwer zu identifizieren und wurde daher von der Analyse ausgeschlossen. Alle anderen Kurven waren in den meisten Fällen

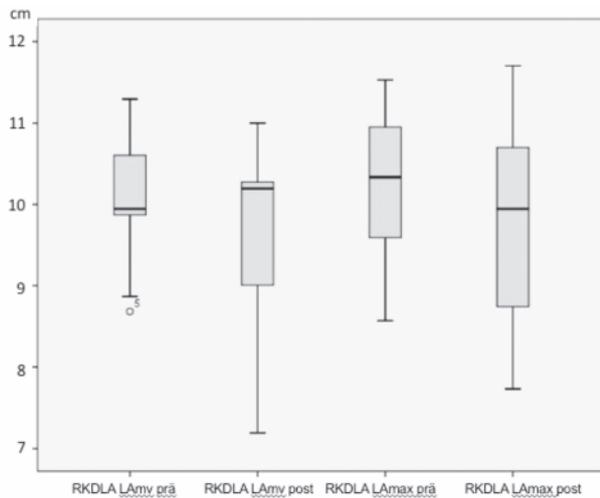


Abb. 9 Zweidimensionale Messungen des linken Vorhofes bei Pferden mit einer Mitralklappeninsuffizienz vor Beginn (prä) und im Anschluss (post) an eine dreimonatige Therapie mit dem ACE-Hemmer Enalapril. (RKDLA = rechte kaudale lange Achse, LAmv = linker Vorhof gemessen zwischen der Mitralklappe, LAmax = linker Vorhof gemessen an der weitesten Stelle). | *Two-dimensional measurement of the left atrium in horses with mitral valve insufficiency before (prä) and after (post) 3-months therapy with the ACE-inhibitor enalapril. (RKDLA = right parasternal long axis, LAmv = diameter of left atrium at the base of the mitral valve, LAmax = widest diameter of the left atrium.*

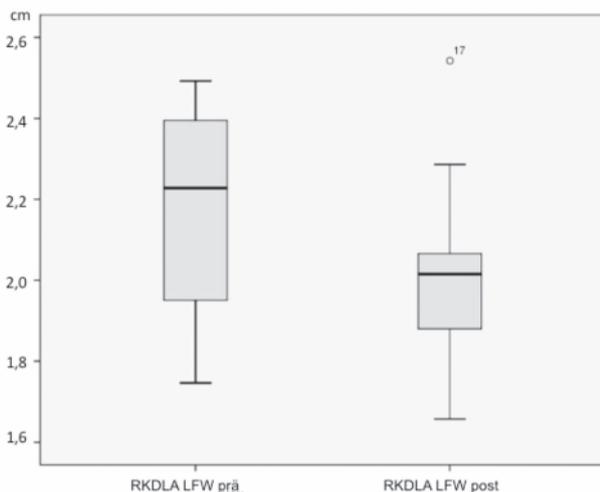


Abb. 10 Messung der linken freien Wand (LFW) in der rechten kaudalen langen Achse (RKDLA) vor (prä) und nach dreimonatiger Therapie (post) bei Pferden mit einer Mitralklappeninsuffizienz. | *Figure 10: Thickness of the left ventricular wall (LFW) in the right parasternal long axis (RKDLA) before (prä) and after 3-months therapy (post) in horses with mitral valve insufficiency.*

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

Auswirkung der dreimonatigen Therapie in Gruppe 1

Im nichtparametrischen Verfahren wurde im Farbgewebedoppler im Interventrikularseptum in der frühdiastolischen Maximal-

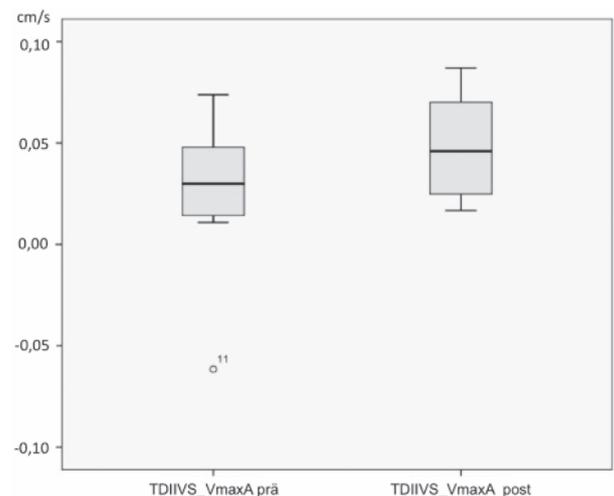


Abb. 11 Frühdiastolische Maximalgeschwindigkeit (V_{maxA}) im Interventrikularseptum (IVS), gemessen im Farbgewebedoppler (TDI) vor (prä) und nach dreimonatiger Therapie (post) in Gruppe 1. | *Early diastolic maximum velocity (V_{maxA}) in the interventricular septum (IVS) in colour TDI before (prä) and after (post) 3-months therapy in group 1.*

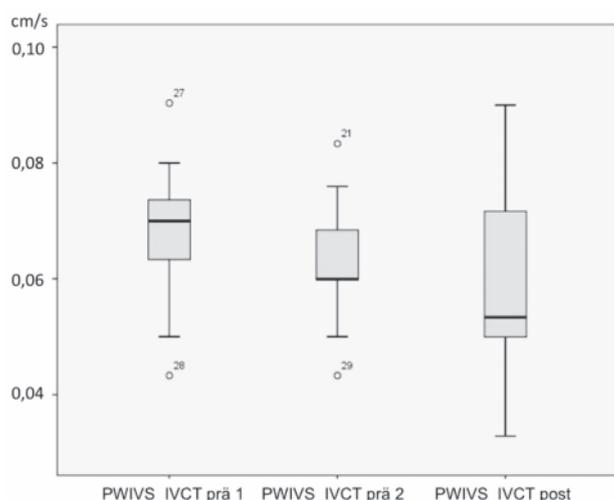


Abb. 12 Dauer der isovolümetrischen Kontraktion (IVCT) der Patienten in Gruppe 2 im Interventrikularseptum (IVS), gemessen im PW-Doppler zu den Untersuchungszeitpunkten vor (prä 1), direkt vor (prä 2) und nach Therapie (post), jeweils mit drei Monaten Abstand zwischen den Messungen. | *Time of isovolumetric contraction (IVCT) of group 2 in the interventricular septum (IVS) in PW-TDI before (prä 1), immediately before (prä 2) and after therapy (post) with 3-months intervals.*

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

Auswirkung der dreimonatigen Therapie in Gruppe 1

Im nichtparametrischen Verfahren wurde im Farbgewebedoppler im Interventrikularseptum in der frühdiaastolischen Maximalgeschwindigkeit ($n=12$, TDIIVS_VmaxA) ein statistisch signifikanter Unterschied gefunden ($p=0,023$). Der Wert zum zweiten Untersuchungszeitpunkt ($0,05 \pm 0,03$ cm/s) lag nach Therapie im Mittel um $\Delta = -0,02$ cm/s höher als zum Zeitpunkt der ersten Untersuchung ($0,03 \pm 0,03$ cm/s) (Abb. 11).

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

In den PW-Gewebedopplermessungen konnte im nichtparametrischen Verfahren ein signifikanter Unterschied der isovolumentrischen Kontraktion PWIVS_IVCT ($n=17$) aufgezeigt werden. Die mittlere Differenz zwischen den Mittelwerten der ersten Untersuchung ($0,07 \pm 0,01$ cm/s) zu den Mittelwerten der zweiten Untersuchung ($0,06 \pm 0,01$) betrug $\Delta = 0,01$ cm/s ($p=0,046$). Es bestand jedoch kein signifikanter Unterschied zwischen der zweiten und dritten Messung ($0,06 \pm 0,02$ cm/s) (Abb. 12). Im Farbgewebedoppler konnte ebenfalls kein signifikanter Unterschied festgestellt werden.

Auswirkung der Therapie bei Pferden mit Aorten- oder Mitralklappeninsuffizienz

Die separate Betrachtungen der Messungen bei Pferden mit Aorten- oder Mitralklappeninsuffizienz ergaben in den Gewebedopplermessungen keine signifikanten Unterschiede. Strain und Strain Rate Messungen aufgrund des hohen Variationskoeffizienten nicht weiter erörtert werden

Variationskoeffizienten

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

Bei den Messungen im PW-Gewebedoppler waren nur in Einzelfällen Variationskoeffizienten über $V=0,25$ festzustellen. Der Variationskoeffizient der Messparameter in der Gesamtheit lag unter $V=0,25$. Ein Variationskoeffizient über $V=0,1$

lag bei folgenden Parametern vor: PWIVS_VmaxA, PWIVS_VmaxIVC, PWIVS_VmaxIVR, PWIVS_IVCT, PWIVS_IVRT und PW-LFW_IVRT. Die restlichen Parameter lagen unter $V=0,1$.

Im Farbgewebedoppler wurden bei einzelnen Pferden Variationskoeffizienten über $V=0,25$ gefunden. Diese zeichnen sich in der gesamten Gruppe mit Variationskoeffizienten über $V=0,1$ aus. Zu diesen Parametern zählen: TDI-IVS_VmaxE, TDI-IVS_VmaxIVC, TDI IVS_VmaxIVR, TDI-IVS_IVCT, TDI-IVS_IVRT, TDI-LFW_VmaxIVC und TDI LFW_VmaxIVCT. Der Variationskoeffizient war bei den Strain und Strain Rate Messungen sehr hoch, weswegen die Aussagekraft dieser Messungen als eher gering eingestuft wird.

Diskussion

ACE-Hemmer werden bereits seit vielen Jahren in der Veterinärmedizin und dort auch bei Pferden eingesetzt. Zum ACE-Hemmer Enalapril liegen bisher jedoch nur Untersuchungen beim gesunden Pferd vor (Gardner et al. 2004, Gomez-Diez et al. 2014). Deshalb wurde in unsere Studie der mögliche therapeutische und kardioprotektive Effekt des ACE-Hemmers Enalapril (Enalatab 20 mg[®], CP-Pharma) bei Pferden mit Herzerkrankungen echokardiographisch untersucht. Dabei kamen neben der konventionellen Echokardiographie auch die neuen myokardsensitive Gewebedopplertechniken zum Einsatz.

Therapieeffekt auf klinische Parameter

In unserer Studie berichteten die Besitzer von drei Pferden über eine subjektive Verbesserung des Allgemeinbefindens der Tiere durch den Einsatz des ACE-Hemmers Enalapril. Dies entspricht einer vorherigen Studie, in der es nach der subjektiven Einschätzung der Besitzer zu einer signifikanten Verbesserung der Leistung der Pferde unter dem ACE-Hemmer Quinapril (Accupro[®]) gekommen ist (Vieth 2001). Ähnliche Ergebnisse werden in der Kleintiermedizin beschrieben (Kohkayasit und Surachetpong 2013). Da hier jedoch nur das subjektive Empfinden des Besitzers wiedergegeben wird, ist dies kritisch zu sehen.

Therapieeffekt auf die konventionellen echokardiographischen Messparameter

Die Gabe von Enalapril hatte lediglich bei den Pferden mit einer Aortenklappeninsuffizienz in Verbindung mit einer Dilatation eine positive Wirkung auf den Innendurchmesser der Aorta. Dieser war nach Therapie statistisch signifikant kleiner als drei Monate vor Behandlung. Eine statistisch signifikante Reduzierung zeigte sich auch in der Größe des Innendurchmessers des linken Atriums bei den Pferden mit einer Mitralklappeninsuffizienz. Ein möglicher Erklärungsansatz wäre die Verringerung des enddiastolischen Volumens durch die Senkung der Vor- und Nachlast durch den ACE-Hemmer (Richter et al. 2014).

In Gruppe 2 sowie bei Pferden mit einer Aortenklappeninsuffizienz war dagegen eine signifikante Vergrößerung des linken

Atriums festzustellen. In Gruppe 2 lag zwischen der ersten und zweiten Untersuchung lediglich eine Tendenz zur Vergrößerung des linken Atriums vor. In diesem Zeitraum erhielten die Pferde keine Medikamente. Dies ist als langsames Fortschreiten der Herzerkrankung zu interpretieren. Das rückströmende Blut verursacht eine Volumenüberlastung (Stadler et al. 1995). Im Rahmen einer Mitralklappeninsuffizienz kommt es zu einer Volumenüberlastung im linken Atrium. Bei einer Aortenklappeninsuffizienz kommt es zunächst zu einer Volumenüberlastung im linken Ventrikel und erst im Verlauf der Erkrankung zu einer Volumenüberlastung im linken Atrium (Stadler et al. 1995). Es ist deshalb von einem Fortschreiten der Erkrankung trotz hoher Kompensationsfähigkeit und Therapie auszugehen (Imhasly et al. 2010). Der individuelle Verlauf der Herzerkrankungen ist schwer vorher zu sehen (Gehlen et al. 2003, Reef et al. 2014). Möglicherweise ist das stärkere Fortschreiten der Herzerkrankung in Gruppe 2 in den drei Monaten trotz Therapie als individueller Verlauf der Herzerkrankung anzusehen. Möglicherweise wäre diese Verschlechterung ohne Medikation sogar noch deutlicher ausgefallen. Dies bleibt jedoch spekulativ.

Vieth (2001) konnte in seiner Arbeit (Therapie mit dem ACE-Hemmer Quinapril) keine Veränderung der Herzdimensionen nachweisen, trotz Selektion der Pferden, die mindestens eine mittelgradige Mitralklappeninsuffizienz aufweisen mussten. In der Kleintiermedizin wurden ebenfalls keine Veränderung der Herzdimensionen oder des Schweregrades einer Mitralklappeninsuffizienz nach einer ACE-Hemmer Therapie gefunden (Biller et al. 1998, Kohkayasit und Surachetpong 2013). Lediglich eine Veränderung der Dicke der linken freien Wand und eine Reduzierung der Verkürzungsfraktion wurde bei Hunden festgestellt (Biller et al. 1998). Diese Ergebnisse konnten in der hier vorgestellten Arbeit zum Teil bestätigt werden. Pferde mit Mitralklappeninsuffizienz wiesen durch die Behandlung mit Enalaprilat eine Reduzierung der Dicke der linken freien Wand auf.

Therapieeffekt auf die Gewebedopplermessungen

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

Strain und Strain Rate

Bei unseren Untersuchungen wurden bei einigen Strain und Strain Rate Messungen signifikante Unterschiede vor und nach der Applikation von Enalapril festgestellt (SrCPeakSSept, SrCPeakESept, RotRPeakEAntSept). Jedoch ist die Aussagekraft

dieser Parameter, aufgrund der hochgradigen Varianz von 22–28% fraglich. Die Strain und Strain Rate Messungen wiesen in unserer Studie geringe bis hochgradige Varianzen auf. Dies entspricht vorherigen Studien, die eine methodisch bedingte geringe bis hohe Variabilität festgestellt haben (Iversen 2008, Decloedt et al. 2013). Bei Hunden wird dagegen von sehr geringen bis geringen Varianzen berichtet (Suzuki et al. 2013). In unserer Arbeit wurde die Schallebene knapp unter der Mitralklappe gewählt, um anatomische Orientierungspunkte für ein reproduzierbares Bild zu erhalten. Die Varianz auf Höhe der Papillarmuskeln ist geringer als auf Höhe der Chordae tendinae (Decloedt et al. 2013). Laut Decloedt (2013c) sollten für die segmentale Beurteilung nur radiale Messungen verwendet werden. In den radialen Messungen konnten in unserer Studie keine statistisch signifikante Veränderung durch Gabe von Enalapril festgestellt werden. Die nachgewiesenen Veränderungen sind daher aufgrund der mittel- bis hochgradigen Varianz von nur geringer Aussagekraft.

Präparateinsatz

Der Einsatz von ACE-Hemmern beim Pferd ist in Deutschland eingeschränkt möglich. Nachteile der Therapie sind neben den Kosten die fehlende Zulassung für Pferde und die Dopingrelevanz für den Turniersport (Vieth 2001). Zudem ist die Anwendung beim Lebensmittel liefernden Tier nicht zulässig, daher ist der Status der Tiere als Schlachtpferde zu beachten (Vetidata, Stand 22.11.2017). Da es kein für das Pferd zugelassenes Präparat gibt muss der Tierarzt bei Therapienotstand ein für eine andere Tierart zugelassenes Präparat verwenden (Umwidmungskaskade). Es sind mehrere Arzneimittel mit dem Inhaltsstoff Enalaprilat für Hunde zugelassen, unter anderem auch Enalatab®, das in dieser Studie verwendet wurde. Enalatab mit dem Wirkstoff Enalaprilmaleat ist für Hunde zur Behandlung von Herzleistungsschwäche infolge angeborener oder erworbener Herzklappeninsuffizienz oder dilatativer Kardiomyopathie zugelassen. Die anderen in Deutschland zugelassenen ACE-Hemmer mit Enalapril enthalten entweder eine niedrigere Dosierung oder Fleischaromazusätze, so dass die Akzeptanz bei Pferden vermutlich gering sein wird. Bei einem anderen Hersteller steht ausdrücklich in der Packungsbeilage, dass von dem Einsatz bei anderen Tierarten als dem Hund abgeraten wird. In der höchsten erhältlichen Dosis (20mg/Tablette) benötigt ein Pferd mit 600kg Körpergewicht und einer Dosierung von 0,5mg/kg 15 Tabletten pro Tag. Die Kosten von Enalatab® betragen für ein Pferd mit 600kg Körpergewicht deshalb ca. 150€ zzgl. MwSt. im Monat.

Die Pferde dieser Studie haben, laut Aussagen ihrer Besitzer, das Medikament gut oral aufgenommen. Es ist jedoch zu vermuten, dass die Gabe der erforderlichen therapeutischen Menge nicht bei jedem Pferd ohne Probleme möglich ist. Bisher sind beim Pferd noch keine Nebenwirkungen von ACE-Hemmern beschrieben. Eine der häufigsten Nebenwirkung beim Menschen ist Husten (Israili und Hall 1992, De Vita C 1994). Weitere mögliche Nebenwirkungen sind Hautveränderungen, angioneurotische Ödeme, Durchfall oder Muskelkrämpfe (Brown und Hall 2005, Mutschler 2012). Die Studien beim Pferd basieren jedoch nur auf niedrigen Fallzahlen und kurzer Behandlungsdauer. Deshalb sind Nebenwirkungen bei längerer Gabe nicht vollständig auszuschließen, obwohl in unserer Studie keinerlei Nebenwirkungen auftraten.

Limitationen der Studie

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

Ein weiterer Anlass zu Kritik an dieser Arbeit ist die geringe Anzahl der Pferde ($n = 29$). In der Humanmedizin wird zum Einsatz von ACE-Hemmern aufgrund der Verbesserung von klinischen Symptomen und Reduzierung der Mortalität geraten. Diese Studien basieren auf deutlich größeren Patientenzahlen, mit bis zu 6000 Menschen unter Therapie (Swedberg und Kjeksbus 1988, Yusuf et al. 1991, Yusuf et al. 2000, Fox und E 2003, Ferrari et al. 2006). Zudem waren die Behandlungszeiträume in diesen Studien zum Teil deutlich länger als in der vorliegenden Arbeit (Yusuf et al. 1991, Fox und E 2003, Ferrari et al. 2006). Dagegen beruhen Studien, die die Wirksamkeit von ACE-Hemmern mittels Ultraschalluntersuchungen bei Menschen, Hunden und Pferden überprüften, auf ähnlichen Patientenzahlen, wie in der hier vorgestellten Studie (Vieth 2001, Vinereanu et al. 2001, Franco et al. 2011, Kohkayazit und Surachetpong 2013). Zudem muss bei Pferden mit hochgradigen Herzerkrankungen immer die mögliche Gefährdung von Mensch und Pferd beachtet werden, weshalb die Nutzung herzkranker Pferde und ihre Behandlung generell sehr eingeschränkt ist.

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

Schlussfolgerung

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

Die Ergebnisse dieser Arbeit lassen eine gewisse positive Wirkung des ACE-Hemmers Enalapril vermuten. Der Innendurchmesser der Aorta verkleinerte sich statistisch signifikant unter der Therapie. Im Farbgebewedoppler konnte eine statistisch signifikante Verringerung der frühdiastolischen Myokardgeschwindigkeit im Interventrikularseptum gezeigt werden. Dies lässt vermuten, dass der Einsatz des ACE-Hemmers Enalapril eine Verbesserung der Relaxation des linken Ventrikels zur Folge hat. Insgesamt werten wir unsere Ergebnisse jedoch dahingehend, dass trotz der statistischen Unterschiede bei einigen echokardiographischen Messparametern, der

ACE-Hemmer Enalapril in der hier verwendeten Dosierung und Applikationsart wahrscheinlich keinen nennenswert klinisch relevanten Effekt auf das Herz bei Pferden mit Linksherzerkrankungen hat. Eine mögliche Ursache könnte in der nicht ausreichenden oralen Bioverfügbarkeit von Enalapril beim Pferd liegen. Daher stellt sich die Frage, ob bei Pferden mit einer Herzerkrankung ACE-Hemmer mit einer besseren oralen Bioverfügbarkeit als Enalapril eingesetzt werden sollten. Die beste Wirksamkeit anhand einer Senkung der ACE-Plasmaaktivität wurde beim Pferd bisher für die ACE-Hemmer Ramipril und Benazepril nachgewiesen (Alfonso et al. 2013, Munoz et al. 2016). Für eine abschließende Bewertung sind weiterführende Untersuchungen erforderlich.

Literatur

- Biller B., Horauf A., Kraff W. (1998) Treatment of mitral valve insufficiency in dogs with the ACE inhibitor enalapril. A clinical progress study. *Tierarztl. Prax. Ausg. K* 26, 21-30
- Bonagura J. D., Reef V. B., Schwarzwald C. C. (2010) Chapter 8 - Disorders of the Cardiovascular System, *Equine Internal Medicine* (Third Edition), S. M. Reed, W. M. Bayly and D. C. Sellon. W.B. Saunders. Saint Louis 372-487
- Brown B., Hall A. S. (2005) Renin-angiotensin system modulation: The weight of evidence. *Am. J. Hypertens.* 18, 127S-133S; DOI 10.1016/j.amjhyper.2005.06.002
- Buhl R., Erbsoll A. K., Eriksen L., Koch J. (2005) Use of color Doppler echocardiography to assess the development of valvular regurgitation in Standardbred trotters. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 227, 1630-1635; DOI 10.2460/javma.2005.227.1630
- De Vita C F P, Geraci E, Tavazzi L, Tognoni G, Vecchio C. (1994) GISSI-3: effects of lisinopril and transdermal glyceryl trinitrate singly and together on 6-week mortality and ventricular function after acute myocardial infarction. *Lancet* 343, 1115-1122
- Decloedt A., Verheyen T., Sys S., De Clercq D., van Loon G. (2012) Tissue Doppler Imaging and 2-Dimensional Speckle Tracking of Left Ventricular Function in Horses Exposed to Lasalocid. *J Vet Intern Med* 26, 1209-1216; DOI 10.1111/j.1939-1676.2012.00972.x
- Decloedt A., Verheyen T., Sys S., De Clercq D., van Loon G. (2013) Two-dimensional speckle tracking for quantification of left ventricular circumferential and radial wall motion in horses. *Equine Vet J* 45, 47-55; DOI 10.1111/j.2042-3306.2012.00549.x
- Endringer D. C., Oliveira O. V., Braga F. C. (2014) In vitro and in silico inhibition of angiotensin-converting enzyme by carbohydrates and cyclitols. *Chem. Pap.* 68, 37-45; DOI 10.2478/s11696-013-0407-8
- Fagyas M., Uri K., Siket I. M., Darago A., Boczan J., Banyai E., Edes I., Papp Z., Toth A. (2014) New Perspectives in the Renin-Angiotensin-Aldosterone System (RAAS) I: Endogenous Angiotensin Converting Enzyme (ACE) Inhibition. *Plos One* 9, 11; DOI 10.1371/journal.pone.0087843
- Ferrari R., Perindopril, Remodeling in Elderly with Acute Myocardial Infarction I. (2006) Effects of angiotensin-converting enzyme inhibition with perindopril on left ventricular remodeling and clinical outcome - Results of the randomized Perindopril and Remodeling in Elderly with Acute Myocardial Infarction (PREAMI) study. *Archives of Internal Medicine* 166, 659-666; DOI 10.1001/archinte.166.6.659
- Fleming I. (2006) Signaling by the angiotensin-converting enzyme. *Circulation Research* 98, 887-896; DOI 10.1161/01.res.0000217340.40936.53
- Fox K. M., E F. T. R. C. (2003) Efficacy of perindopril in reduction of cardiovascular events among patients with stable coronary artery disease: randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial (the EUROPA study). *Lancet* 362, 782-788
- Franco R. P., Pereira G. T., Camacho A. A. (2011) Clinical evaluation of enalapril maleate and furosemide usage in dogs with degenerative myxomatous mitral valve, chf functional class Ib. *Pesqu. Vet. Brasil.* 31, 791-797

- Gardner S. Y., Atkins C. E., Sams R. A., Schwabenton A. B., Papich M. G. (2004) Characterization of the pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of the angiotensin-converting enzyme inhibitor, enalapril, in horses. *J. Vet. Intern. Med.* 18, 231-237
- Gehlen H., Ammer H. (2010) Pharmakotherapie, Pferdekardiologie, H. Gehlen. Schlütersche. Hannover 155-164
- Gehlen H., Michl A., Stadler P. (2003) Clinical and echocardiographic follow-up study in warm-blood horses with heart valve insufficiency. *Pferdeheilkunde* 19, 379-386; DOI 10.21836/PEM20030406
- Gehlen H., Vieht J. C., Stadler P. (2003) Effects of the ACE Inhibitor Quinapril on Echocardiographic Variables in Horses with Mitral Valve Insufficiency. *J. Vet. Med. A Physiol. Pathol. Clin. Med.* 50, 460-465. DOI 10.1046/j.1439-0442.2003.00580.x
- Gerlach N. (2009). Referenzwerterstellung für die Simpson-Scheibchensummations-Methode und Untersuchung des Einflusses einer zusätzlich zu Pimobendan und Furosemid verabreichten Angiotensin-Converting-Enzym-Therapie auf die Entwicklung selektiver Ultraschallparameter bei Hunden mit dekompensierter Mitralklappenendokardiose. Diss. Med. Vet. München
- Goltz A., Gehlen H., Rohn K., Stadler P. (2009) Therapy of atrial fibrillation with class-1A and class-1C antiarrhythmic agents and ACE inhibitors. *Pferdeheilkunde* 25, 220-227; DOI 10.21836/PEM20090304
- Gomez-Diez M., Munoz A., Caballero J. M. S., Riber C., Castejon F., Serrano-Rodriguez J. M. (2014) Pharmacokinetics and pharmacodynamics of enalapril and its active metabolite, enalaprilat, at four different doses in healthy horses. *Res. Vet. Sci.* 97, 105-110. DOI 10.1016/j.rvsc.2014.06.006
- Guglielmini C., Giuliani A., Testoni S., Corletto F., Bernardini D. (2002) Use of an ACE inhibitor (ramipril) in a horse with congestive heart failure. *Equine Vet. Educ.* 14, 297-302
- Hoit B. D. (2011) Strain and Strain Rate Echocardiography and Coronary Artery Disease. *Circul. Cardiovasc. Imag.* 4, 179-190; DOI 10.1161/circimaging.110.959817
- Imhasly A., Tschudi P. R., Lombard C. W., Gerber V. (2010) Clinical and echocardiographic features of mild mitral valve regurgitation in 108 horses. *Vet. J.* 183, 166-171; DOI 10.1016/j.tvjl.2009.01.020
- Israili Z. H., Hall W. D. (1992) Cough and angioneurotic edema associated with angiotensin-converting enzyme-inhibitor therapy - a review of the literature and pathophysiology. *Ann. Int. Med.* 117, 234-242
- Iversen C. C. S. (2008). Gewebedopplerechokardiographie bei Warmblutpferden in Ruhe und Belastung. Diss. Med. Vet. Hannover
- Keller L. J. M. (2007) Zweidimensionales Speckle Tracking im Vergleich zu dopplerbasierten Ultraschallmethoden zur Bestimmung der myokardialen Funktionsparameter Tissue Velocity, Strain Rate und Strain. Diss. Med. Vet. München
- Kohkayasi P., Surachetpong S. (2013) Short Term Echocardiographic and Clinical Effects of Ramipril on Dogs with Asymptomatic Degenerative Mitral Valve Disease. *Thai J. Vet. Med.* 43, 337-346
- Lind B., Nowak J., Cain P., Quintana M., Brodin L. A. (2004) Left ventricular isovolumic velocity and duration variables calculated from colour-coded myocardial velocity images in normal individuals. *Eur J Echocardiogr* 5, 284-293; DOI 10.1016/j.euje.2003.11.007
- Long K. J., Bonagura J. D., Darke P. G. (1992) Standardised imaging technique for guided M-mode and Doppler echocardiography in the horse. *Equine Vet. J.* 24, 226-235
- Marr C. M., Reimer J. M. (2005) Chapter 8: The cardiovascular system, The equine manual, A. J. Higgins and J. R. Snyder. Elsevier Saunders. Edinburgh 455-48
- Mutschler E. (2012) Herz-Kreislauf-System, Mutschler Arzneimittelwirkungen: Lehrbuch der Pharmakologie, klinischen Pharmakologie und Toxikologie, E. Mutschler, G. Geisslinger, H. K. Kroemer, S. Menzel and P. Ruth. Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft. Stuttgart 451-560
- Paraskevaidis I. A., Kyzopoulos S., Farmakis D., Parissis J., Tsiapras D., Iliodromitis E. K., Kremastinos D. T. (2007) Ventricular long-axis contraction as an earlier predictor of outcome in asymptomatic aortic regurgitation. *Am. J. Cardiol.* 100, 1677-1682; DOI 10.1016/j.amjcard.2007.06.074
- Reef V. B. (1990) Echocardiographic examination in the horse - the basics. *Comp. Cont. Educ. Pract. Vet.* 12, 1312-1320
- Reef V. B., Bonagura J., Buhl R., McGurrin M. K. J., Schwarzwald C. C., van Loon G., Young L. E. (2014) Recommendations for Management of Equine Athletes with Cardiovascular Abnormalities. *J Vet Intern Med* 28, 749-761; DOI 10.1111/jvim.12340
- Richter A., Löscher W., Ungemach F. R. (2014) Herz- und kreislaufwirksame Pharmaka, Pharmakotherapie bei Haus- und Nutztieren, W. Löscher, A. Richter and H. Potschka. Parey. Berlin; Wien 173-198
- Risum N., Ali S., Olsen N. T., Jons C., Khouri M. G., Lauridsen T. K., Samad Z., Velazquez E. J., Sogaard P., Kisslo J. (2012) Variability of Global Left Ventricular Deformation Analysis Using Vendor Dependent and Independent Two-Dimensional Speckle-Tracking Software in Adults. *J Am Soc Echocardiogr* 25, 1195-1203; DOI 10.1016/j.echo.2012.08.007
- Sage A., Mogg T. D. (2010) Pharmacology of drugs used to treat cardiac disease, *Cardiology of the Horse*, Chapter 7, C. M. Marr and I. M. Bowen. Saunders Elsevier. Edinburgh Second Edition 75-87
- Schilders J. E. M., Wu H. Y., Boomsma F., van den Meiracker A. H., Danser A. H. J. (2014) Renin-Angiotensin System Phenotyping as a Guidance Toward Personalized Medicine for ACE Inhibitors: can the Response to ACE Inhibition be Predicted on the Basis of Plasma Renin or ACE? *Cardiovasc Drugs Ther* 28, 335-345; DOI 10.1007/s10557-014-6537-6
- Schwarzwald C. C., Schober K. E., Bonagura J. D. (2007) Methods and reliability of echocardiographic assessment of left atrial size and mechanical function in horses. *Am. J. Vet. Res.* 68, 735-747
- Schwarzwald C. C., Schober K. E., Bonagura J. D. (2009) Methods and Reliability of Tissue Doppler Imaging for Assessment of Left Ventricular Radial Wall Motion in Horses. *J. Vet. Intern. Med.* 23, 643-652; DOI 10.1111/j.1939-1676.2009.0287.x
- Spieker E. P. (2006) Gewebe-Doppler-Echokardiographie beim Pferd eine Pilotstudie Berlin. Diss. Med. Vet. Berlin
- Stadler P., D'Agostino U., Deegen E. (1988) Real-time, two-dimensional echocardiography in warmblooded horses. *Pferdeheilkunde* 4, 161-174; DOI 10.21836/PEM19880403
- Stadler P., Höch M., Frühauf B., Deegen E. (1995) Echocardiography in horses with and without heart murmurs in aortic regurgitation. *Pferdeheilkunde* 11, 373-383; DOI 10.21836/PEM19950601
- Stadler P., Robine F. (1996) B-mode echocardiographic measurement of heart dimensions in warm-blooded horses without heart disease. *Pferdeheilkunde* 12, 35-43; DOI 10.21836/PEM19960106
- Stahl A. H., Gehlen H. (2010) Equine myocardial right ventricular outflow tract function in horses with RAO. *Pferdeheilkunde* 26, 335-343; DOI 10.21836/PEM20100302
- Suzuki R., Matsumoto H., Teshima T., Koyama H. (2013) Clinical assessment of systolic myocardial deformations in dogs with chronic mitral valve insufficiency using two-dimensional speckle-tracking echocardiography. *J. Vet. Cardiol.* 15, 41-49; DOI 10.1016/j.jvc.2012.09.001
- Swedberg K., Kjekshus J. (1988) Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure: Results of the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study (CONSENSUS). *Am J Cardiol* 62, 60A-66A; DOI 10.1016/S0002-9149(88)80087-0
- Unger T. (2002) The role of the renin-angiotensin system in the development of cardiovascular disease. *Am. J. Cardiol.* 89, 3-9; DOI 10.1016/S0002-9149(01)02321-9
- Vieth J. (2001). Untersuchung der Wirkung von ACE-Hemmern bei Pferden mit Mitralklappeninsuffizienz. Diss. Med. Vet. Hannover
- Vinereanu D., Ionescu A. A., Fraser A. G. (2001) Assessment of left ventricular long axis contraction can detect early myocardial dysfunction in asymptomatic patients with severe aortic regurgitation. *Heart* 85, 30-36; DOI 10.1136/heart.85.1.30
- Young L. E., Scott G. R. (1998) Measurement of cardiac function by transthoracic echocardiography: day to day variability and repeatability in normal Thoroughbred horses. *Equine Vet. J.* 30, 117-122
- Yusuf S., Pitt B., Davis C. E., Hood W. B., Cohn J. N. (1991) Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. The SOLVD Investigators. *N. Engl. J. Med.* 325, 293-302
- Yusuf S., Sleight P., Pogue J., Bosch J., Davies R., Dagenais G. (2000) Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. *N. Engl. J. Med.* 342, 145-153