

Auswirkungen des Equinen Metabolischen Syndroms (EMS) auf die autonome Herzfunktion und den arteriellen Blutdruck beim Pferd

Heidrun Gehlen¹, Sarah Liertz¹, Roswitha Merle² und Dagmar S. Trachsel¹

¹ Klinik für Pferde, Allgemeine Chirurgie und Radiologie, Fachbereich Veterinärmedizin, Freie Universität Berlin, Berlin

² Institut für Biometrie und Statistik, Fachbereich Veterinärmedizin, Freie Universität Berlin, Berlin

Zusammenfassung: Das Humane Metabolische Syndrom umfasst neben Fettleibigkeit und Insulindysregulation auch arterielle Hypertonie sowie kardiale Dysfunktion mit erhöhtem Risiko für Herzerkrankungen. Ziel dieser Arbeit war es, zu ermitteln, ob auch bei Pferden mit dem Equinen Metabolischen Syndrom (EMS) Auswirkungen auf den Blutdruck oder die autonome kardiale Funktion nachgewiesen werden können. Bei Pferden mit EMS wurde der Schweregrad der generellen und regionalen Fettleibigkeit sowie der Insulinresistenz erfasst und in einem EMS Score zusammengefasst. Weiter wurde ein Elektrokardiogramm genutzt, um die Herzfrequenzvariabilität (HFV) und darüber indirekt die autonome Funktion zu analysieren. Der Blutdruck wurde nicht invasiv mit einer Schweißmanschette durch die Oszillationsmethode erfasst. Insgesamt wurden 32 an EMS erkrankte Pferde untersucht. Mittels Gruppenvergleich mit T-Tests oder Einwegvarianzanalyse konnte gezeigt werden, dass die Herzfrequenz ($p = 0,048$) und der Puls ($p = 0,007$) von Probanden mit einem hohen EMS Score höher waren als bei solchen mit weniger ausgeprägtem EMS. Pferde mit hochgradiger Insulinresistenz hatten ebenfalls höhere Herzfrequenzen ($p = 0,034$) ebenso wie generell fettleibige Pferde ($p = 0,047$). Bei der Analyse der HFV konnten jedoch zwischen den untersuchten Gruppen keine eindeutigen Unterschiede festgestellt werden. Weiter zeigte sich in unserer Population, dass sich bei alten Pferden das autonome Verhältnis hin zu sympathischer Prädominanz verschob (LF/HF, LF, HF je $p = 0,014$). Zusammenfassend war es nicht möglich, eine verminderte Herzfrequenzvariabilität mit reduziertem parasymphathischem Einfluss auf den Sinusrhythmus oder auf den Blutdruck bei Pferden mit EMS nachzuweisen.

Schlüsselwörter: Herzfrequenzvariabilität, Elektrokardiogramm, Blutdruck, Endokrinopathie, EMS, Pferd

Effects of the equine metabolic syndrome (EMS) on the cardiac autonomic function and on the arterial blood pressure in the horse

The human metabolic syndrome is accompanied by obesity, insulin dysregulation, arterial hypertension and cardiac dysfunction leading to an increased risk for heart diseases in the affected individuals. Insulin dysregulation can lead to an increased tone of the sympathetic nervous system. With the subsequent increased vascular tone, the perfusion in peripheral tissue might be reduced. Furthermore, increased sympathetic tone reduced the heart rate variability (HRV) and a reduction in HRV has been shown in patients suffering from metabolic syndrome even before an insulin resistance becomes clinical apparent. The equine metabolic syndrome (EMS) has several similitudes with the human metabolic syndrome. For instance, increased blood pressure has been reported in ponies with endocrine induced laminitis and this finding led to the hypothesis that endocrine induced laminitis was related to altered vascular tone in the dermal laminae within the hoof wall. Another study found an increased heart rate (HR) in ponies with EMS in comparison to a control population and a significant correlation between the left ventricular wall thickness and parameters of HRV as well as between left ventricular wall thickness and arterial blood pressure. However, no changes in the HRV could be shown in this population of ponies with EMS. Nevertheless, the aim of the presented study was to investigate further whether EMS had an effect on arterial blood pressure or the autonomic cardiac function in horses and whether the severity of general or regional adiposity was related to changes in parameters of HRV or arterial blood pressure. Therefore, the severity of general adiposity, regional adiposity and insulin resistance were assessed in horse with EMS and pooled in an EMS score. Further, heart rate variability was analyzed on recorded electrocardiograms to assess indirectly the autonomic function. Time domain parameters (mean HR; mean RR intervals; standard deviation of normal to normal RR intervals, SDNN; square root of mean squared differences between successive RR intervals, RMSSD) as well as frequency domain parameters (low frequency band, LF; high frequency band, HF; LF/HF ratio) were analyzed. Blood pressure was evaluated non-invasively at the coccygeal artery by oscillometry. 32 horses with EMS could be recruited for the study. The comparison between groups based on t tests or one-way ANOVAs showed that the HR ($p = 0.048$) and pulse frequency ($p = 0.007$) were increased in horses with more severe EMS score. Similarly, horses with severe insulin resistance ($p = 0.024$) as well as obese ones ($p = 0.047$) had increased HR. No difference could be documented in the analyzed parameters of HRV. Nevertheless, in our population older horses showed a shift of autonomic nervous tone towards sympathetic predominance (LF/HF, LF, HF each with $p = 0.014$). In conclusion, we could show that the presence of severe obesity, the degree of insulin resistance and the EMS score had an influence on the HR. Horses with more severe degree of EMS had higher HR in our population. However, it was not possible to show a decrease in the parameters of HRV due to altered autonomous tone or an increased arterial blood pressure in the examined horses with EMS.

Keywords: heart frequency rate variability, electrocardiogram, blood pressure, endocrinopathy, EMS, horse

Zitation: Gehlen H., Liertz S., Merle R., Trachsel D. S. (2021) Auswirkungen des Equinen Metabolischen Syndroms (EMS) auf die autonome Herzfunktion und den arteriellen Blutdruck beim Pferd. *Pferdeheilkunde* 37, 452–463; DOI 10.21836/PEM20210501

Korrespondenz: Prof. Dr. Heidrun Gehlen, DipECEIM, Klinik für Pferde, Allg. Chirurgie und Radiologie, Freie Universität Berlin, Oertzenweg 19b, 10163 Berlin; heidrun.gehlen@fu-berlin.de

Eingereicht: 30. April 2021 | **Angenommen:** 10. Juni 2021

Einleitung

Der Begriff „Equines Metabolisches Syndrom“ (EMS) ist seit 16 Jahren in der Tiermedizin etabliert. Medizinisch ist ein „Syndrom“ definiert als Cluster verschiedener Symptome und physischer oder biochemischer Befunde. Das EMS wurde in Anlehnung an das Humane Metabolische Syndrom eingeführt (Johnson 2002). Häufige Auswirkungen sind beim Menschen das erhöhte Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen und Diabetes mellitus (Alberti et al. 2006). Mit Hilfe neuer, sensitiver Untersuchungsmethoden konnten bei an HMS erkrankten Menschen subklinische kardiale Dysfunktionen nachgewiesen werden (Tadic et al. 2014, Erturk et al. 2015).

Berichte über erhöhte Blutdrücke erkrankter Pferde und die begründete Annahme, dass die endokrinopathische Hufrehe auf vaskuläre Ursachen zurückzuführen ist, lassen auch beim Pferd kardiovaskuläre Auswirkungen vermuten (Bailey et al. 2008). Deshalb sollte in der vorliegenden Arbeit der Hypothese nachgegangen werden, dass auch bei betroffenen Equiden eine subklinische oder sogar klinisch relevante kardiale Dysfunktion, die sich als Veränderungen der Herzfrequenzvariabilität (HFV) oder des Blutdruckes (BD) feststellen lässt, vorliegt.

Die durch eine Hyperinsulinämie veränderte Regulation des Gefäßtonus könnte zudem eine Ursache der Hufrehe sein (Asplin et al. 2007). Insbesondere ein veränderter Tonus des autonomen Nervensystems steht hier zur Diskussion. In der Humanmedizin wird eine veränderte autonome Modulation der kardialen Aktivität als mögliches Bindeglied zwischen dem Metabolischen Syndrom und dem damit einhergehenden erhöhten Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen vermutet (Gehi et al. 2009).

Die Analyse der Herzfrequenzvariabilität (HFV) hat große Bedeutung in der Erkennung des metabolischen Syndroms. Probanden mit dem metabolischen Syndrom, ohne manifesten Diabetes Mellitus, wiesen Beeinträchtigungen der HFV auf (Schroeder et al. 2005). Bereits bei weniger als drei abweichenden metabolischen Komponenten, also vor der definitionsgemäßen Diagnose Metabolisches Syndrom (nach ATP III), konnte jede dieser Komponenten mit einer reduzierten HFV in Verbindung gebracht werden (Min et al. 2008, Soares-Miranda et al. 2012). Die Anzahl und der Schweregrad der diagnostischen Komponenten korrelierten dabei in unterschiedlichem Maße mit einer Reduktion der HFV. Bei Verringerung des Schweregrads einzelner Komponenten nahm die HFV wieder zu, so dass Tentolouris et al. (2008) eine Reversibilität der autonomen Dysfunktion vermuten. Die autonome Dysfunktion könnte der entscheidende Faktor sein, der das Metabolische Syndrom mit der damit einhergehenden hohen kardiovaskulären Morbidität verbindet (Gehi et al. 2009).

Zugrundeliegende Pathogenesemechanismen sind bislang nur unzureichend erforscht. Es bleibt ungeklärt, ob autonome Modulationsveränderungen Folge des Metabolischen Syndroms oder umgekehrt ursächlich für verschiedene klinische EMS-Symptome sind (Brunner et al. 2002, Chang et al. 2010).

Diabetes mellitus ist mit einer Insulinresistenz verbunden, aber bereits vor dem Auftreten einer Insulinresistenz konnte ein gesteigerter Sympathikotonus nachgewiesen werden (Chang et al. 2010). Unter sympathischem Einfluss kommt es zur Vasokonstriktion. Das verhindert die adäquate Perfusion von Geweben und die Insulinwirkung in Bereichen mit reduzierter Durchblutung (Mancia et al. 2007). Umgekehrt entfalten höhere Insulinplasmaspiegel einen sympathoexzitorischen Effekt im Bereich des ventromedialen Hypothalamus (Landsberg and Young 1985).

Es wurde bereits der Versuch unternommen einen Zusammenhang zwischen EMS und autonomer kardialer Dysfunktion herzustellen. Ponys mit dieser Erkrankung hatten eine signifikant höhere Herzfrequenz als ihre Kontrollen, wiesen aber keine Unterschiede der untersuchten HFV-Parameter auf. Allerdings bestand eine statistisch signifikante Korrelation zwischen der durchschnittlichen Wanddicke des linken Ventrikels und einiger der frequenzbasierten HFV Parameter, sowie mit dem arteriellen Blutdruck (Heliczner et al. 2017).

Einige der angesprochenen sensitiven Untersuchungsmethoden der Humanmedizin haben Einzug in die Pferdemedizin gehalten und wurden auch in dieser Arbeit verwendet. Zur Erfassung der autonomen Nervenfunktion wurde ein EKG angefertigt und die Herzfrequenzvariabilität untersucht. Um vorliegende Berichte über Hypertonie bei EMS zu verifizieren, wurde der Blutdruck der Pferde gemessen. Folgende Fragestellung sollten beantwortet werden: Lässt sich eine autonome kardiale Dysfunktion EMS-erkrankter Pferde feststellen oder lassen sich abweichende Blutdrücke nachweisen?

Material und Methode

Untersucht wurden herzgesunde Patienten der Klinik für Pferde der Freien Universität (FU) Berlin, die phänotypisch dem Bild eines EMS-Pferdes entsprachen. Da Pferde mit EMS häufig Hufrehe haben, wurde speziell darauf geachtet, dass bei Vorhandensein von klinischen Anzeichen einer vorbestehenden chronischen Hufrehe, zum Zeitpunkt der Untersuchungen die betroffenen Pferde klinisch schmerzfrei waren. Alle Pferde waren zu Beginn der Untersuchungen bereits mindestens 24 Stunden aufgestellt. Alle Aufnahmen wurden zwischen 10 und 16 Uhr angefertigt.

Die Fettleibigkeit wurde zuerst subjektiv anhand des Ernährungszustandes erhoben, und die Tiere wurden in zwei Gruppen geteilt: Probanden mit oder ohne generelle Obesitas. Zur objektiveren Beurteilung und Graduierung der Fettleibigkeit wurden das Vorhandensein charakteristischer Fettdepots am Nackenkamm, im Schulter- und Oberarmbereich, im Präputial- oder Euterbereich und am Schweifansatz protokolliert (Abb. 1). Das Vorhandensein dieser Fettdepots wurde, wie in Tabelle 1 ersichtlich, mit einem regionalen Adipositas Score graduiert. Der Nackenfettkamm wurde dabei zusätzlich gesondert mit dem CNS (Cresty Neck Score) nach Carter et al. (2009) beurteilt. Alle in die Studie integrierten Pferde wurden auf das Vorhandensein einer Insulinresistenz mit-

tels CGIT „combined glucose insulin test“ nach Eiler et al. (2005) getestet. Der Grad der Insulinresistenz wurde, wie in Tabelle 2 gezeigt, festgelegt. Anhand der Adspektion und des Ergebnisses des kombinierten Glukose-Insulin Tests wurde der EMS Score berechnet (Tabelle 3) und der Schweregrad des EMS wie in Tabelle 4 gezeigt, eingestuft. Nach einer Allgemeinuntersuchung erfolgten eine klinische Herzkreislaufuntersuchung, die oszillometrische Erfassung des Blutdrucks und die Beurteilung des autonomen Tonus durch die Bestimmung der HFV. Bei klinischem Verdacht wurde PPIID labordiagnostisch durch eine basale ACTH-Wert Messung oder durch den TRH-Stimulationstest ausgeschlossen.

Elektrokardiographische Untersuchung

Zur Aufzeichnung eines Ruhe-EKGs wurde die modifizierte bipolare Herzbasis-Herzspitzen-Ableitung angewandt. Dazu



Abb. 1 Prädilektionstellen zur Beurteilung der regionalen Adipositas | *Predilection sites for the presence of regional adiposity*

wurden auf der linken Körperseite des Patienten insgesamt vier Klebeelektroden (Scintact®, Leonhard Lang GmbH, Innsbruck, Österreich) angebracht. Zwei befanden sich unterhalb des kaudalen Widerstandes, VR (rot) und die neutrale Elektrode (schwarz). Zwei weitere waren auf Herzspitzenniveau am Thorax auf Ellbogengelenkshöhe befestigt, HL (grün) und VL (gelb). Diese wurden mit dem portablen Televet 100-Gerät (Rösch & Associates Information Engineering GmbH, Frankfurt am Main, Deutschland) verbunden. Die Speicherung erfolgte auf einer eingelegten SD-Speicherkarte. Die Sampling Rate betrug 500 Hz. Das EKG-Signal wurde mittels Bluetooth-Technologie simultan auf einen Laptopbildschirm übertragen.

Zur Analyse wurden die aufgenommenen DAT-Dateien offline in die Televet Software Version 6.0.0 importiert. Im Zuge des Imports wurde ein Filter von 50Hz angewandt, um Störfaktoren wie unruhige EKG-Kabel oder Muskelzittern des Patienten aus der Aufnahme zu filtern. Eine Sequenz von fünf Artefakt-freien Minuten wurde ausgewählt und gesichert. Diese Sequenz wurde anschließend einer automatisierten RR-Analyse unterzogen und die vom Programm markierten R-Zacken visuell kontrolliert und nötigenfalls manuell korrigiert. Die Ergebnisse in Form der RR-Abstände in Millisekunden wurden als TXT-Dateien gespeichert.

Abschließend wurden diese Dateien der HFV-Analyse mithilfe der Software Kubios HRV Version 2.1 (Biosignal Analysis and Medical Imaging Group, Department Angewandte Physik, Universität Kuopio, Finnland) unterzogen. Voreinstellungen wurden anhand des User Manuals zur Software und anderer Studien beim Pferd vorgenommen (Kawahara et al. 1996). Pro Patient und Untersuchung wurde jeweils ein Sample analysiert. Das Trendlinienbereinigungsverfahren Smoothness Priors mit einem Cutoff

Tab. 1 Graduierung der regionalen Adipositas und des Cresty Neck Score | *Classification of the regional adiposity and the cresty neck score*

Score	Geringgradige Ausprägung	Kategorien	Hochgradige Ausprägung	Kategorien
Cresty Neck Score	CNS = 3	CNS1	CNS > 3	CNS2
Regionale Adipositas Scores	Abnorme Fettdepots an 1 oder 2 der Prädilektionsstellen	RAS1	Abnorme Fettdepots an > 2 der Prädilektionsstellen	RAS2

Tab. 2 Graduierung der Insulinresistenz | *Classification of the insulin resistance*

Grad der Insulinresistenz	Einschlusskriterien
IR0	keine Insulinresistenz Keine Hyperinsulinämie nachweisbar Erreichen des basalen Glukosewertes bevor 45 min im Stimulationstest
IR1	Geringgradige Insulinresistenz Keine Hyperinsulinämie nachweisbar Erreichen des basalen Glukosewertes zwischen 60–90 min im Stimulationstest
IR2	Mittelgradige Insulinresistenz Nachweisbare Hyperinsulinämie und Erreichen des basalen Glukosewertes zwischen 60–90 min im Stimulationstest oder keine Hyperinsulinämie nachweisbar Erreichen des basalen Glukosewertes zwischen 91–135 min im Stimulationstest
IR3	Hochgradige Insulinresistenz Nachweisbare Hyperinsulinämie und Erreichen des basalen Glukosewertes zwischen 91–135 min im Stimulationstest oder Hyperinsulinämie nachweisbar oder nicht und Erreichen des basalen Glukosewertes nach mehr als 135 min im Stimulationstest

Wert für Lamda von 5000 wurde angewandt, um Hintergrundrauschen zu eliminieren. Dieses lässt sich durch die akzidentielle Aufnahme von Oszillationen im VLF-Frequenzbereich erklären und darf in kurzen Sequenzen nicht mitanalysiert werden. Bei einem Lamda von 5000 ergibt sich der Cut-off-Wert von 0,016 Hz. Alle Events unterhalb dieser Frequenz fließen nicht in die Analyse ein. Die Frequenzbereiche für die Spektralanalyse wurden von Kuwahara et al. (1996) übernommen und wie folgt festgelegt: LF 0,005–0,07 Hz, HF 0,07–0,6 Hz. Zur Verringerung der Varianz der FFT-basierten Spektralanalyse wurde eine Zeitfensterweite von 150 s mit 50 prozentiger Überlappung gewählt. Im Rahmen dieser Studie wurden folgende Parameter entsprechend den Empfehlungen der Task Force zur Analyse von Kurzzeit-EKGs evaluiert (Camm et al. 1996): zeitbezogene Analyse: durchschnittliche Herzfrequenz (HR in Schläge pro Minute), durchschnittliche RR Intervalle in Millisekunden (ms), die Standardabweichung der normalen RR Intervalle (Standard deviation of normal to normal RR intervals (SDNN) in ms), die square root of mean squared differences between successive RR intervals (RMSSD). Frequenz-basierte Analyse: niederfrequente Signale (low frequency band (LF) in normalized units (n.u.), hochfrequente Signale (high frequency band (HF) in normalized units (n.u.) und das Verhältnis (LF/HF).

Blutdruckmessung

Nach Abschluss aller übrigen Untersuchungen wurde oszillometrisch der Blutdruck gemessen. Zu diesem Zeitpunkt waren

Tab. 3 Verteilung der Punktzahl zur Berechnung des EMS Scores | Attribution of points to form the EMS score

Komponente	Graduierung	Punkte
Insulinresistenz	Schweregrad entspricht Punktzahl	0–3
Cresty Neck Score	CNS < 3	0
	CNS = 3	2
	CNS > 3	3
Regionale Adipositas Score	Anzahl der abnormen Fettpots (1 Punkt pro Region)	Minimum: 1 Maximum: 3
Hufrehe	Nein	0
	Ja	2

Tab. 4 Graduierung des EMS Schweregrads anhand des in Tabelle 3 definierten EMS Scores | Classification of the degree of EMS according to the EMS score described in table 3

Graduierung	Erreichte Punktzahl	Definition
EMS Score 1 (EMSs1)	0	Kein EMS
	1–3	geringgradig ausgeprägtes EMS
	4–7	mittelgradig ausgeprägtes EMS
EMS Score 2 (EMSs2)	8–11	hochgradig ausgeprägtes EMS

die Pferde ausreichend akklimatisiert und an den Umgang mit Untersucher und Hilfsperson gewöhnt.

Es wurde eine aufblasbare Schweißmanschette an der Schweißrückenwurzel über der Arteria coccygealis fixiert und mit dem HDO-Blutdruckmessgerät MemoDiagnostic Equine (S+B medVet GmbH, Babenhausen, Deutschland) verbunden. Dieses wurde zusätzlich an einen Laptop angeschlossen, so dass die resultierenden Schwingungsamplituden in Echtzeit auf dem Desktop verfolgt werden konnten. Es wurde aus jeweils drei Werten für den systolischen Blutdruck (SAP in mmHg), den diastolischen Blutdruck (DAP in mmHg), den mittleren Blutdruck (MAP in mmHg) und den dazugehörigen Puls (in Schlägen pro Minute) ein Durchschnitt errechnet.

Statistische Auswertung

Zur Auswertung der Ergebnisse wurden die gewonnenen Daten in eine Tabelle aufgenommen (Microsoft Excel 2013, Microsoft Corporation, Redmond, USA). Diese konnte in das Statistikprogramm IBM® SPSS® Statistics, Version 24 exportiert und anschließend statistisch ausgewertet werden. Die Daten wurden auf Normalverteilung geprüft, sowohl mit visuellen (Histogramme, Blogspots) als auch mathematisch-statistischen Methoden (Kurtosis/Skewness und Test nach Shapiro-Wilk). Normal verteilte Daten wurden als Mittelwert mit Standardabweichung angegeben. Für nicht normalverteilte Daten wurden Median, Minimum und Maximum aufgeführt. Vergleiche zwischen den Gruppen erfolgten durch den Zweistichproben-T-Test. Die nichtparametrische Alternative für nicht normalverteilte Daten war der Mann-Whitney-U-Test. Für Vergleiche von mehr als 2 Gruppen wurde die einfaktorielle Varianzanalyse (ANOVA) für mehr als zwei unabhängige Stichproben verwendet. Voraussetzung dafür waren eine gruppeninterne Normalverteilung sowie Varianzgleichheit im Levenetest. Der Aspin-Welsh-Test war die Alternative bei Varianzenungleichheit. Im Falle der ANOVA führten sowohl nicht bestätigte Normalverteilung als auch Varianzenungleichheit zur Anwendung des nichtparametrischen Kruskal-Wallis-Tests. Sofern der globale Test signifikant war, wurden die Gruppen in der ANOVA mithilfe eines Post-hoc-Tests nach Bonferroni paarweise verglichen.

Aufgrund der geringen Stichprobengröße konnten keine multivariablen Zusammenhänge untersucht werden. Um dennoch die Bedeutung verschiedener Einflussfaktoren vergleichen zu können, wurde folgendermaßen vorgegangen: Wenn sich nachweisen ließ, dass eine Ergebnisvariable einen statistisch signifikanten Zusammenhang mit der Ausprägung von mehr als einem Faktor aufwies, wurde je eine univariate, univariable lineare Regressionsberechnung für alle Faktoren angeschlossen. Anhand des Bestimmtheitsmaßes wurde festgestellt, welcher Faktor den größeren Erklärungswert für die Ergebnisvariable besaß.

Zusammenhänge kategorialer Variablen wurden mittels Chi-Quadrat-Berechnung erfasst. Aufgrund der geringen Gruppengrößen kam hierbei der Fisher's Exact Test zum Einsatz. Die Signifikanzgrenze lag bei $p \leq 0,05$, als Trend galt $p > 0,05$ und $< 0,100$.

Ergebnisse

Studienpopulation

Bei den untersuchten Pferden handelte sich um 20 Stuten und 12 Wallache. Die Studienprobanden waren durchschnittlich $12,25 \pm 5,55$ Jahre alt (3 bis 26 Jahre). Junge Studienprobanden unter 10 Jahren waren der Gruppe 1 zugeordnet ($n = 11$). Gruppe 2 beinhaltete mittelalte Probanden zwischen 10 und 14 Jahren ($n = 12$). Gruppe 3 umfasste alte Probanden ab 15 Jahren ($n = 9$). Die Rassen wurden gemäß FN-Richtlinien für Zucht und Haltung in Reitpferde ($n = 9$, verschiedene Warmblutrasen; Gruppe 1 WB), Kleinpferde und Ponys ($n = 15$, davon 7 Haflinger, 5 Shetlandponys, 3 sonstige Kleinpferde; Gruppe 2 KP), Rennpferde ($n = 5$, davon 3 Araber, 1 Traber, 1 VB-Mix; Gruppe 3 VB) und Pferde der Sonderrassen ($n = 3$, davon 1 Lusitano, 1 Andalusier, 1 Pinto; ebenfalls Gruppe 3) unterteilt. Die Widerristhöhe der Probanden wurde mittels Bandmaßes erfasst und lag zwischen 88 und 179 cm, bei durchschnittlich $153,19 \pm 23,22$ cm. Es wurde zwischen kleinen, mittelgroßen und großen Probanden unterschieden. Gruppe 1 umfasste die kleinen Probanden unter 155 cm ($n = 11$). Tiere zwischen 155 und 165 cm waren mittelgroß und der Gruppe 2 zugeordnet ($n = 11$). Große Probanden über 165 cm gehörten zu der Gruppe 3 ($n = 10$). Das gewogene Körpergewicht betrug zwischen 112 und 680 Kilogramm ($n = 31$, $535,00 \pm 157,59$). Leichte Patienten wogen weniger als 455 kg ($n = 10$). Mittelschwere Pferde zwischen 455 und 580 kg waren der Gruppe 2 zugeordnet ($n = 11$). Pferde mit einem Körpergewicht über 580 kg wurden als schwer kategorisiert ($n = 10$, Gruppe 3). Des Weiteren wurden 25 Probanden als generell fettleibig eingestuft. Die übrigen waren nicht generell fettleibig ($n = 7$). Insgesamt 12 Pferde hatten ausschließlich einen Cresty Neck ($n = 3$) oder an einer zusätzlichen Prädilektionsstelle ein abnormes Fettdepot ($n = 9$). Sie bildeten die Gruppe mit geringgradig ausgeprägter regionaler Adipositas (RAS1). Ihnen gegenüber standen die 20 Pferde mit hochgradig ausgeprägter regionaler Adipositas (RAS2), also Fettdepots an 3 ($n = 12$) oder 4 Stellen ($n = 8$). Alle Studienprobanden hatten einen CNS von 3 oder mehr und hatten damit ein pathologisches Nackenkammfettdepot. Ein CNS von 3 wurde als geringgradiger Nackenfettkamm gewertet ($n = 16$, CNS1), demgegenüber wiesen 16 Pferde einen hochgradigen Nackenfettkamm mit einem CNS von 4 ($n = 15$) oder 5 ($n = 1$) auf (CNS2).

Auf Basis der CGIT-Ergebnisse wurden 6 Pferde als geringgradig insulinresistent eingestuft (IR1). 13 Pferde waren mittelgradig insulinresistent (IR2). In der hochgradig insulinresistenten Gruppe befanden sich die verbleibenden 12 Patienten (IR3).

12 Pferde wiesen klinische Anzeichen einer Hufrehe auf. Bei den übrigen ergaben sich keine Hinweise aus der medizinischen Vorgeschichte oder klinischen Untersuchung.

Aus den genannten EMS-Faktoren wurde ein Gesamtscore generiert (Tabelle 4). Lediglich ein Patient wies eine Punktzahl unter 4 auf und war damit nur geringgradig betroffen. 16 Pferde waren mit einer Punktzahl zwischen 4 und 7 mittelgradig betroffen. Die übrigen 14 Probanden hatten Score Ergebnisse größer 7 und damit einen hohen Schweregrad des Syndroms. Zur weiteren Analyse wurden die Daten der gering- und mittelgradig erkrankten Probanden zusammen-

gefasst (EMS Score1, $n = 17$) und den Daten der hochgradig betroffenen Pferde gegenübergestellt (EMS Score2, $n = 14$).

Zwischen den Signalement- und den EMS-Faktoren konnten im Fisher's Exact Test signifikante Zusammenhänge festgestellt werden. Die Verteilung der generell fettleibigen Tiere (ja oder nein) unterschied sich in den drei Altersgruppe ($p = 0,046$). Alle jungen Studienprobanden (11/11; Gruppe < 10 Jahre) waren als generell fettleibig eingestuft worden. Auch 75% (9/12) der mittelalten Pferde waren generell fettleibig, hingegen nur 56% (5/9) der Gruppe > 15 Jahre. Beim Vergleich der Verteilung der regionalen Adipositas (RAS1 vs. RAS2) innerhalb der drei Altersgruppen konnte nur ein Trend festgestellt werden ($p = 0,072$). Hochgradige regionale Adipositas trat bei 4/11 (36%) Tieren < 10 Jahre auf, bei 10/12 (83%) mittelalten Pferden, und bei 6/9 (67%) der Pferde über 10 Jahren. Auch im Vergleich der Ausprägung der regionalen Adipositas (RAS1 vs. RAS 2) in den drei Gruppen unterschiedlicher Größen konnte nur ein Trend festgestellt werden ($p = 0,066$). Fünf von elf (91%) der Pferde mit Stockmaß zwischen 155 und 165 cm zeigten hochgradige regionale Adipositas, hingegen nur 50% (5/10) der großen Pferde (> 165 cm) und 45% (5/11) der Pferde unter 155 cm. Hingegen war die Verteilung der unterschiedlichen Grade der Insulinresistenz (IR1, IR2 oder IR3) signifikant unterschiedlich je nach Größe der Tiere ($p = 0,026$). Bei den kleinen Tieren (< 155 cm) wiesen 3/11 (27%) einen IR Grad 1 auf, 6/11 (54%) einen IR Grad 2 und 2/11 (18%) einen IR Grad 3. Ähnlich sah die Verteilung bei den großen Tieren (> 165 cm) aus: 3/10 (30%) mit IR Grad 1, 5/10 (59%) mit IR Grad 2 und 2/10 (20%) mit IR Grad 3. Im Vergleich dazu war eines von den mittelgroßen Pferden nur geringgradig insulinresistent (IR Grad1). Zwei von 10 (20%) waren mittelgradig insulinresistent (IR Grad 2), und 8/10 (80%) wiesen einen IR Grad 3 auf. Bei den mittelgroßen Tieren wurde häufiger ein EMS Score 2 festgestellt (8/10, 80%) als bei kleineren Tieren (< 155 cm, 3/11, 27%) und bei großen Tieren (> 165 cm, 3/10, 26%) so dass mit dem Fischer's Exact Test ein signifikanter Unterschied festgestellt werden konnte ($p = 0,039$) in der Verteilung der Tiere mit unterschiedlichen EMSs (EMSs1 vs EMSs2) ES, in den 3 Größenkategorien. Die Verteilung der Grade der Insulinresistenz (IR1, IR2 oder IR3) über die drei Gewichtskategorien wies ebenfalls einen Trend auf ($p = 0,055$). Bei den mittelschweren Tieren (zwischen 455 kg und 580 kg) wies keines eine IR Grad 1 auf, 4/11 (36%) hatten einen IR Grad 2 und 7/11 (64%) einen IR Grad 3. Die Verteilung in den zwei anderen Gewichtskategorien erwies sich als homogener. In der Gewichtskategorie < 455 kg hatten 3/10 (30%) einen IR Grad 1, 6/10 (60%) IR Grad 2 und 1/10 (10%) IR Grad 3, und in der Gewichtskategorie > 580 kg hatten 3/10 (30%) einen IR Grad 1, 3/10 (30%) einen IR Grad 2 und 4/10 (40%) einen IR Grad 3.

Auswertung der Herzfrequenzvariabilitäts-Daten

Für die zeitbezogenen Parameter der HFV (inkl. Herzfrequenz in Schlägen pro Minute und RR Intervalle in ms) wiesen die Varianzanalysen (je nach Verteilung parametrisch oder nicht parametrisch) keinen signifikanten Zusammenhang mit dem Alter auf. In der frequenzbasierten Analyse differierten die Werte in „normalized units“ (n.u.) und das LF/HF Verhältnis der verschiedenen Altersgruppen (globaler Test $p = 0,014$

für LF, HF und LF/HF). Vor allem der jeweilige Wert der alten Pferde wich deutlich ab. Während die älteren Pferde ($n=8$) mit signifikant höheren LF- ($78,06 \pm 11,50$ n.u.) als HF-Werten ($21,94 \pm 11,50$ n.u.) auffielen, waren diese bei den anderen beiden Altersgruppen nahezu ausgeglichen. Dadurch entstanden signifikante Differenzen im Gruppenvergleich zwischen den alten Pferden, den mittelalten ($n=12$) sowie jungen Pferden ($n=11$), sowohl hinsichtlich der LF-, als auch der HF-Ergebnisse (LF: jung: $53,55 \pm 19,92$ n.u. im Vergleich zu alt $p=0,043$, mittelalt: $50,66 \pm 24,28$ n.u. im Vergleich zu alt $p=0,018$; HF: jung: $46,46 \pm 19,92$ n.u. im Vergleich zu alt $p=0,043$, mittelalt: $49,34 \pm 24,34$ n.u. im Vergleich zu alt $p=0,018$). Das LH/HF Verhältnis war bei den alten Pferden ($n=8$, 4,20, Minimum 1,32, Maximum 12,79) signifikant höher als bei den mittelalten ($n=12$, 1,04, Minimum 0,19, Maximum 10,30, $p=0,022$) und nur knapp nicht signifikant höher als bei den jungen Pferden ($n=11$, 1,26, Minimum 0,35, Maximum 4,12 $p=0,052$). Dies bestätigte die Befunde der Analyse der Spektralwerte in „normalized units“ (n.u.).

Die Größe der Tiere ging mit Unterschieden in der durchschnittlichen Herzfrequenz und (weniger ausgeprägt) der durchschnittlichen RR-Intervalldauer einher (globaler Test für HR $p=0,046$, für RR Intervalle $p=0,053$). Die großen Probanden dieser Studie ($n=10$, $34,45 \pm 3,65$ Schläge pro Minute) hatten signifikant niedrigere Herzfrequenzen als die mittelgroßen ($n=11$, $41,22 \pm 6,41$ Schläge pro Minute, $p=0,020$) und niedrigere als die kleinen Probanden ($n=10$, $42,02 \pm 9,63$ Schläge pro Minute, $p=0,055$). Wie erwartet verhielt es sich umgekehrt bei der Analyse der durchschnittlichen RR-Intervalldauer. Hier wiesen die großen Pferde ($n=10$, $1774,21 \pm 185,19$ ms) die höchsten Werte auf. Sie hatten eine signifikant längere RR-Intervalldauer als die mittelgroßen Tiere ($n=9$, $1390,74 \pm 98,96$ ms, $p=0,004$) und eine tendenziell längere als die kleinen Studienprobanden ($n=10$, $1464,81 \pm 323,60$ ms, $p=0,053$). Die Parameter der HFV wiesen keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen auf.

Bei den Gruppenvergleichen der unterschiedlichen Körpergewichte, der Geschlechter oder der Rasse konnten mittels Varianzanalyse (je nach Verteilung parametrisch oder nicht parametrisch) keine signifikanten Unterschiede in der Herzfrequenz, oder der HFV Parameter gezeigt werden. Ebenso konnte die Varianzanalyse keinen signifikanten Unterschied finden in der Herzfrequenz oder der HFV zwischen der Gruppe mit Anzeichen einer vorbestehenden Hufrehe und der Probanden ohne solche Anzeichen.

Von den Faktoren, die die Fettleibigkeit erfassten, ging bei der Analyse (Zweistichproben-T-Test) der HFV-Daten vor allem die generelle Obesitas mit Gruppenunterschieden einher (Abb. 2). Die objektiveren Kriterien wie der regionale Adipositas Score oder der CNS wiesen weder bei der Herzfrequenz noch bei den zeitbezogenen oder frequenzbasierten HFV Parametern signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen auf. Die durchschnittliche Herzfrequenz adipöser Kandidaten ($n=25$, $40,60 \pm 7,53$ Schläge pro Minute) war signifikant höher als die Herzfrequenz der nicht-adipösen ($n=6$, $33,84 \pm 5,20$ Schläge pro Minute, $p=0,047$). Dementsprechend waren die RR-Intervalle der Pferde, bei denen generelle Obesitas festgestellt wurde ($n=25$, $1537,34 \pm 276,04$ ms), signifikant kürzer als die Intervalle der adipektorisch nicht fettleibigen Tiere ($n=6$, $1839,32 \pm 259,07$ ms, $p=0,021$). Zudem ging Fettleibigkeit mit einer signifikant niedrigeren SDNN einher ($n=25$, $83,38 \pm 184,04$ ms), als sie bei Pferden ohne generelle Obesitas festgestellt werden konnte ($n=155,62 \pm 302,58$ ms, $p=0,001$). In der frequenzbezogenen Analyse wiesen Pferde mit genereller Obesitas ein annähernd ausgeglichenes Verhältnis zwischen dem Anteil der LF ($n=25$, $55,01 \pm 22,53$ n.u.) und der HF ($44,99 \pm 22,53$ n.u.) am Gesamtspektrum auf, während Tiere ohne Obesitas ($n=6$) jeweils den Trend zu einem höheren LF- ($74,37 \pm 17$ n.u., $p=0,059$) und einem niedrigeren HF-Anteil aufwiesen ($25,63 \pm 17,19$ n.u., $p=0,059$). Obwohl diese Differenz statistisch nicht signifikant war, führte sie aber zu einer knapp signifikanten Mittelwertdifferenz des LF/HF Verhältnisses zwischen den Obesitas-positiven ($n=25$, $2,21 \pm 2,67$) und den Obesitas-negativen Probanden ($n=25$, $4,75 \pm 3,64$, $p=0,049$).

Bei der Beurteilung des EMS konnten an Hand der Varianzanalyse (je nach Verteilung parametrisch oder nicht parametrisch) der Herzfrequenz und der HFV folgende Unterschiede gezeigt werden: die durchschnittliche Herzfrequenz der Probanden mit einem hohen Insulinresistenzgrad ($n=12$, $43,12 \pm 28,90$ Schläge pro Minute) war signifikant höher als die der Tiere mit einem mittleren Insulinresistenzgrad ($n=12$, $35,62 \pm 28,38$ Schläge pro Minute, $p=0,034$, Abb. 3). Die durchschnittliche RR-Intervalldauer der stark insulinresistenten Tiere ($n=12$, $1421,28 \pm 239,38$ ms) war hingegen (verglichen mit der durchschnittlichen Dauer bei den mittelschwer insulinresistenten Tieren) signifikant kürzer ($n=12$, $1732,37 \pm 307,40$ ms, $p=0,025$). Zwischen den Gruppen mit geringgradiger Insulinresistenz und mittelgradiger Insulinresistenz konnten keine signifikanten Unterschiede festgestellt werden. Auch bei den übrigen Parametern der zeitbezogenen Analyse und bei den frequenzbasierten Parametern konnten keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen festgestellt werden.

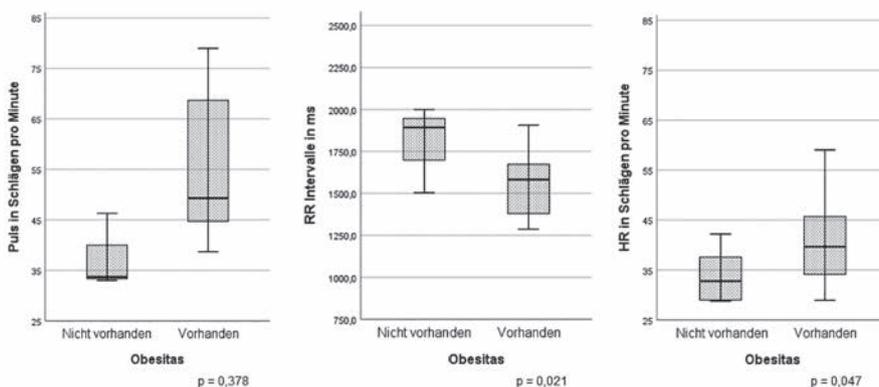


Abb. 2 Vergleich des peripheren Pulses, der RR-Intervalle und der Herzfrequenz von fettleibigen und nicht fettleibigen Tieren mittels Zweistichproben-T-Test. | Comparisons of pulse rate, RR intervals and heart rate (HR) in the 2 groups with presence or absence of adiposity using Student's t test.

Korrespondierend mit dem EMS-Grad (EMS Score) war die durchschnittliche Herzfrequenz der Tiere mit einem höheren Score (n = 14, 41,43 ± 39,26 Schläge pro Minute) signifikant höher als die durchschnittliche Herzfrequenz der Tiere mit einem niedrigen EMS-Score (n = 16, 36,11 ± 25,26 Schläge pro Mi-

nute, p = 0,048, Abb. 4). Die RR-Intervallabstände waren davon nur im Trend beeinflusst (EMSs1: n = 16, 1693,74 ± 251,96 ms; EMSs2: n = 14, 1493,30 ± 320,49 ms, p = 0,066). Auch für diese Gruppen konnten keine signifikanten Unterschiede in den zeitbezogenen oder frequenzbasierten HFV Parametern gefun-

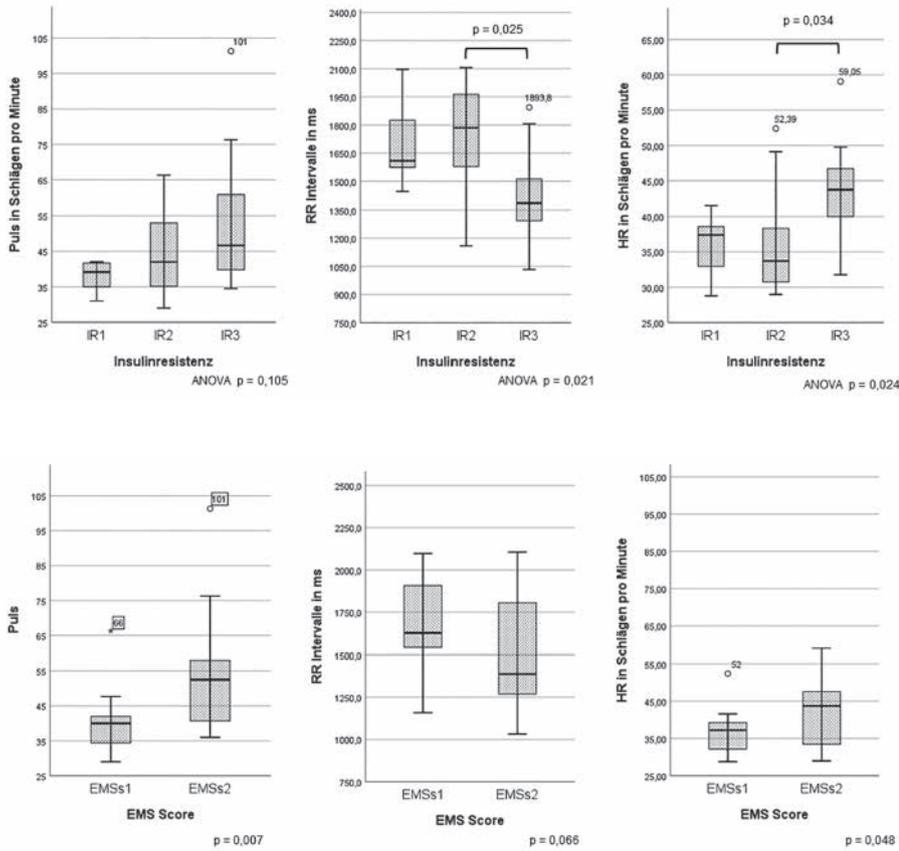


Abb. 3 Vergleich des peripheren Pulses, der RR-Intervalle und der Herzfrequenz in den 3 Gruppen unterschiedlicher Ausprägung der Insulinresistenz (IR1, geringgradige Insulinresistenz; IR2, mittelgradige Insulinresistenz; IR3, hochgradige Insulinresistenz, siehe Tabelle 2) | Comparisons of pulse rate, RR intervals and heart rate (HR) in the 3 groups of increasing severity of insulin resistance (IR) (IR1, light grade insulin resistance, medium grade insulin resistance, IR3 high grade insulin resistance, see table 2

Abb. 4 Vergleich des peripheren Pulses, der RR-Intervalle und der Herzfrequenz (HR) in den 2 Gruppen unterschiedlicher Ausprägung des Equinen Metabolischen Syndroms (EMS) mittels Zweistichproben-T-Test. (EMSs1, EMS Score 1; EMSs2, EMS Score 2, siehe Tabelle 4). | Comparisons of pulse rate, RR intervals and heart rate (HR) in the 2 groups with increasing severity of Equine metabolic syndrome (EMS) using Student's t test (EMSs1, EMS Score 1; EMSs2, EMS Score 2, see Table 4).

Tab. 5 Regressionsberechnung der Herzfrequenzvariabilitäts-Analyse | Results of the regression analyses with parameters of the heart rate variability

	Rang	Faktor	r ²	p-Wert
Zeitbezogene Parameter				
HR (Schläge pro Minute)	1	Grad der Insulinresistenz	0,182	0,019
	2	Größe	0,167	0,023
	3	EMS Score	0,144	0,039
	4	Generelle Obesitas	0,129	0,047
RR Intervalle (ms)	1	Generelle Obesitas	0,169	0,021
	1	Grad der Insulinresistenz	0,169	0,024
	2	Größe	0,134	0,034
	3	EMS Score	0,116	0,066
Frequenzbasierte Parameter				
LF (n.u.)	1	Alter	0,181	0,017
	2	Generelle Obesitas	0,116	0,061
HF (n.u.)	1	Alter	0,155	0,028
	2	Generelle Obesitas	0,129	0,055
LF/HF	1	Alter	0,155	0,028
	2	Generelle Obesitas	0,129	0,055

den werden. Die Daten der Regressionsberechnung bezüglich der HFV-Analyse finden sich in Tabelle 5. Die durchschnittliche Herzfrequenz und die durchschnittliche RR-Intervalldauer zeigten eine signifikante Abhängigkeit von der generellen Obesitas, dem Grad der Insulinresistenz und der Körpergröße. Die RR-Intervalldauer wurde außerdem durch den EMS Score mitbestimmt.

Die Frequenzbereichsparameter wurden signifikant durch das Alter bestimmt. Für die generelle Obesitas konnte für diese HFV Parameter nur ein Trend gezeigt werden. Wobei die Regressionsanalyse auch zeigte, dass nur ein geringer Teil an der Gesamtvarianz (<18%) der HFV Analyse durch die Faktoren erklärt werden konnte.

Auswertung der Blutdruck-Daten inkl. Pulsmessungen

Zwischen den Altersgruppen und zwischen den Geschlechtern konnten keine signifikanten Unterschiede im Mittelwertvergleich aufgezeigt werden, in den Gruppen unterschiedlicher Rassen (globaler Test: SAP $p=0,056$, MAP $p=0,005$, DAP $p=0,002$), Größen (globaler Test: SAP $p=0,016$, MAP $p=0,001$, DAP $p=0,001$) und mit unterschiedlichem Körpergewicht (globaler Test: SAP $p=0,002$, MAP $p<0,001$, DAP $p<0,001$) hingegen schon. Kleinpferde ($n=14$) hatten signifikant niedrigere diastolische ($65,04 \pm 14,81$ mmHg) und mittlere arterielle Blutdrücke ($83,04 \pm 13,65$) als die Reitpferde ($n=9$, DAP: $81,66 \pm 6,95$ mmHg, $p=0,010$; MAP: $96,44 \pm 6,72$ mmHg, $p=0,029$) und die Vollblüter ($n=7$, DAP: $83,17 \pm 10,71$ mmHg, $p=0,009$; MAP: $99,49 \pm 10,35$ mmHg, $p=0,012$).

Dies spiegelte sich auch im Gruppenvergleich bezüglich der Größe wider. Kleine Probanden ($n=9$) hatten signifikant niedrigere systolische ($110,78 \pm 14,31$ mmHg), diastolische ($60,26 \pm 14,27$ mmHg) und auch mittlere arterielle Blutdrücke ($78,41 \pm 13,89$ mmHg) als die mittelgroßen ($n=11$, SAP: $125,30 \pm 8,88$ mmHg, $p=0,022$; DAP: $80,63 \pm 11,96$ mmHg, $p=0,002$; MAP: $96,87 \pm 9,76$ mmHg, $p=0,002$) und großen Probanden ($n=10$, SAP: $123,66 \pm 10,19$ mmHg, $p=0,055$; DAP: $79,85 \pm 8,03$ mmHg, $p=0,003$; MAP: $95,57 \pm 7,98$ mmHg, $p=0,005$). Zwischen den beiden größeren Gruppen bestand kein nennenswerter Mittelwertunterschied.

Tab. 6 Regressionsberechnung der Blutdruck-Analyse | Results of the regression analyses with blood pressure measurements

	Rang	Faktor	r ²	p-Wert
Systolischer Blutdruck (SAP in mmHg)	1	Gewicht	0,292	0,002
	2	Größe	0,164	0,026
	3	EMS Score	0,115	0,072
Mittlerer Blutdruck (MAP in mmHg)	1	Gewicht	0,386	< 0,001
	2	Größe	0,249	0,005
Diastolischer Blutdruck (DAP in mmHg)	1	Gewicht	0,357	0,001
	2	Größe	0,24	0,007
Puls (in Schlägen pro Minute)	1	EMS Score	0,254	0,006
	2	Hufrehe	0,184	0,002

Des Weiteren hatte die leichte Probandengruppe den jeweils niedrigsten Blutdruck im Gruppendurchschnitt und die schwere den höchsten. Die Mittelwertdifferenz zwischen den mittelschweren und schweren Probanden war nur sehr gering und erreichte keine statistische Signifikanz. Der systolische Blutdruck der leichten Pferde der vorliegenden Studie ($n=8$) betrug $107,93 \pm 13,20$ mmHg und war damit hochsignifikant niedriger als der systolische Blutdruck der mittelschweren ($n=12$, $124,16 \pm 8,82$ mmHg, $p=0,005$) und der schweren Pferde ($n=10$, $125,86 \pm 9,30$ mmHg, $p=0,003$). Ebenso verhielt es sich beim diastolischen Blutdruck, der bei den leichten Tieren ($n=8$) mit $59,11 \pm 14,97$ mmHg hochsignifikant niedrigere Werte aufwies als die gemessenen Werte der mittelschweren Gruppe ($n=12$, $77,08 \pm 10,17$ mmHg, $p=0,005$) und die der schweren Gruppe ($n=10$, $82,99 \pm 9,22$ mmHg, $p<0,001$). Hochsignifikant waren auch die Differenzen zwischen dem mittleren arteriellen Blutdruck der leichten Probanden ($n=8$, $76,71 \pm 13,71$ mmHg) und dem der mittelschweren ($n=94$, $14 \pm 8,54$ mmHg, $p=0,003$) sowie der schweren Probanden ($n=10$, $98,36 \pm 8,65$ mmHg, $p<0,001$).

Während der Blutdruckmessung wurde bei Pferden mit diagnostizierter Hufrehe im Durchschnitt ein höherer Puls erfasst ($n=12$, $49,63 \pm 53,45$ Schläge pro Minute), als in der Gruppe ohne Hufrehe ($n=17$, $40,38 \pm 40,53$ Schläge pro Minute, Zweistichproben-T-Test $p=0,020$).

Ein höherer EMS Score trat gemeinsam mit einem signifikant höheren Pulsdurchschnittswert auf ($n=14$, $54,52 \pm 17,62$ Schläge pro Minute), als bei Pferden mit vergleichsweise niedrigem EMS-Score ($n=15$, $39,85 \pm 8,89$ Schläge pro Minute, Zweistichproben-T-Test $p=0,007$). Außerdem war der Trend zu einem höheren systolischen Blutdruck im Zusammenhang mit einem höheren Score ($n=14$, $124,02 \pm 11,71$ mmHg) abzulesen, welcher bei Tieren mit niedrigerem Score bei $115,82 \pm 11,85$ mmHg lag (Zweistichproben-T-Test $p=0,072$).

Zwischen den unterschiedlichen Gruppen des CNS, des regionalen Adipositas Scores, der generellen Fettleibigkeit oder der Insulinresistenz konnten sowohl beim systolischen, diastolischen oder mittleren Blutdruck, wie auch in der Pulsfrequenz, keine statistisch signifikanten Unterschiede festgestellt werden.

Die Resultate der Regressionsanalyse der Blutdruckmessungen sind in Tabelle 6 dargestellt. Die Körpergröße und das Körpergewicht hatten einen Einfluss auf den systolischen, mittleren und diastolischen Blutdruck. Von den Parametern, die zu Einschätzung der Fettleibigkeit oder des Vorhandenseins eines EMS etabliert wurden, konnte nur für den EMS Score ein tendenzieller Einfluss auf den systolischen Blutdruck gezeigt werden. Die Höhe des peripheren Pulses wurde signifikant durch den EMS Score und die Diagnose Hufrehe mitbestimmt.

Diskussion

Bis dato wurde die HFV beim Pferd hauptsächlich gemessen, um den Einfluss akuter Stressoren zu quantifizieren. Dies waren beispielsweise: Trächtigkeit und Geburt (Nagel et al. 2010, Nagel et al. 2011), unbekannte Situationen (Ohmura et al. 2002, Visser et al. 2002, Schmidt et al. 1979), Euthanasie (Walther 2017) oder auch Fütterungsversuche (Nagy et al.

2009, Ohmura et al. 2012). Die Auswirkungen von Erkrankungen standen weniger im Fokus. Faust (2015), Gehlen et al. (und McConachie et al. (2016) untersuchten Koliker, Rietmann et al. (2004) Pferde mit Schmerzen durch akute Hufrehe und Perkins et al. (2000) die Auswirkungen der equinen Grass Sickness auf die HFV. Die Intention der vorliegenden Arbeit war eine Beurteilung der Integrität des vegetativen Nervensystems beim Vorliegen eines EMS. Die EKG-Aufnahmen und HFV-Analysen erfolgten in Anlehnung an die allgemeinen Empfehlungen der Task Force (Camm et al. 1996) und die Empfehlungen für Pferde, um das Risiko für untersuchungsassoziierten Stress zu minimieren und vergleichbare Daten zu ermitteln (Stucke et al. 2015). Alle EKG-Aufnahmen waren von fünfminütiger Dauer und wurden in ruhiger Umgebung aufgenommen. Sofern möglich, wurde auf Zwangsmaßnahmen verzichtet. Um die Daten nicht durch die zirkadiane Rhythmik des autonomen Systems zu beeinflussen, wurden alle Aufnahmen zwischen 10 und 16 Uhr angefertigt. Die vollständige Untersuchung eines Probanden dauerte etwa eine Stunde und fand zumeist in der erst seit kurzem bekannten Klinikumgebung statt. Stress war daher nicht vollständig auszuschließen. Schmerz durch eine vorbestehende Hufrehe, die bei Pferden mit EMS häufiger vorkommt, wurde an Hand der klinischen Untersuchung ausgeschlossen. Der leicht aber signifikant erhöhte Puls der Probanden die Anzeichen einer Hufrehe aufwies, könnte ein Hinweis sein, dass diese Tiere doch unkomfortabel waren. Eine erhöhte Herzfrequenz bei diesen Tieren konnte aber bei der Aufnahme des EKG nicht gesehen werden. Des Weiteren zeigte keiner der HFV Parameter einen Unterschied zwischen Tieren mit Hufrehe und solchen ohne Hufrehe. Demnach gab es (bis auf einen erhöhten Puls) keinen weiteren Hinweis auf eine womöglich schmerzbedingte Aktivierung des sympathischen Nervensystems bei den Pferden mit chronischer Hufrehe.

Eine Erfassung des Stressniveaus der Probanden durch Messung der Cortisolkonzentration im Blut, wurde in unserer Studie nicht angewandt. Nichtsdestotrotz erlaubte unsere Studie eine Population von Pferden mit bestätigtem EMS und ohne signifikanten Stresseinfluss zu untersuchen. Unsere Resultate zeigten, dass hochgradig EMS-erkrankte Tiere sich vor allem in der Herzfrequenz und den RR-Intervallen von den weniger betroffenen Tieren unterschieden, ähnlich wie in der Studie von Helicz et al. (2017) gezeigt.

Von den hier etablierten Scoring-Methoden zur Erfassung der Fettleibigkeit oder des EMS-Schweregrades konnte ausschließlich für die subjektiv geschätzte generelle Obesitas ein signifikanter Einfluss auf die HFV Parameter nachgewiesen werden. Generelle Obesitas ging mit einer Reduktion der SDNN einher. Die SDNN gibt die gesamte Variabilität der Sequenz wieder, gilt aber vor allem bei Kurzzeit-Aufnahmen als wenig präzise (Camm et al. 1996). Ein hoher Wert der SDNN sowie der RMSSD steht (beim Menschen) für eine hohe Variabilität der RR-Intervalle und somit für einen hohen parasympathischen Tonus. Ähnliches wird auch für das Pferd postuliert (von Borell et al. 2007). Unsere Resultate der zeitbezogenen Parameter würden also dafürsprechen, dass fettleibige Tiere generell einen reduzierten parasympathischen Tonus aufweisen.

Die HF-Komponente der frequenzbasierten Analyse reflektiert die parasympathische Aktivität und wird darüber hinaus stark von der Atemfrequenz beeinflusst (Kawahara et al. 1996, von

Borell et al. 2007). Je höher der Vagotonus, desto niedriger ist die zu erwartende Relation von LF zu HF (LF/HF). Das LF/HF-Verhältnis adipöser Tiere war in unserer Studie niedriger als bei nicht adipösen Tieren. Tatsächlich war die Tendenz zu einer anteilig höheren HF- und niedrigeren LF-Komponente auffällig. Die höhere HF spricht für einen höheren Vagotonus und widerlegt die Hypothese, dass Fettleibigkeit die HFV supprimieren würde.

Der Widerspruch unserer Resultate zwischen den zeitbezogenen und den frequenzbasierten Daten könnte durch eine Verzerrung aufgrund des Alterseinflusses auf die frequenzbasierten Parameter verursacht sein. Die adipösen Tiere der hier vorgestellten Studie waren signifikant jünger ($n = 25$, $10,80 \pm 4,62$ Jahre) als die nicht adipösen ($n = 7$, $17,43 \pm 5,80$ Jahre, $p < 0,001$). Jüngere Tiere hatten in unserer Analyse einen höheren HF Wert und standen somit unter einem stärkeren parasympathischen Einfluss. Bei der regressionsbasierten Graduierung erschien entsprechend der Einfluss auf die frequenzbasierten HFV-Komponenten durch das Alter höher als der Einfluss einer generellen Obesitas. Einschränkend muss bedacht werden, dass mit steigender Kategorienanzahl auch der Bestimmtheitsgrad einer Variablen zunimmt. Für das Alter wurden drei Kategorien festgelegt, für die generelle Obesitas nur zwei. Die Erfassung einer generellen Obesitas beruhte nicht auf quantitativen Messungen oder semiquantitativen Scoringmethoden, sondern wurde adspektorisch beurteilt. Diese Vorgehensweise könnte durch Subjektivität verfälscht worden sein. Obesitas beschreibt beim Pferd den nicht genau quantifizierbaren Zustand, in dem Fettgewebe die Gesundheit beeinträchtigt (Durham 2016). Sie ist weniger aussagekräftig, als die Ausprägung der regionalen Adipositas. Selten sind auch schlanke Pferde von EMS betroffen (Frank 2009). In der hier untersuchten Studienpopulation waren nur sieben von 32 Patienten nicht adipös. Der Vergleich von zwei so unterschiedlich großen Gruppen ist statistisch jedoch anfällig, so dass ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen nicht nachweisbar war. Ein signifikanter Gruppenunterschied in diesen Scores war nur bei der Herzfrequenz zu sehen. Die Herzfrequenz war bei den generell fettleibigen Tieren, bei denen mit einer hochgradigen Insulinresistenz und einem EMS Score 2 höher, als bei den anderen Gruppen. In der Regressionsanalyse war der Einfluss dieser Scores auf die Herzfrequenz auch zu erkennen. Sie erlaubten aber nur, einen relativen geringen Anteil der gesamten Varianz zu erklären. Dazu passt, dass kleine Tiere auch eine höhere Herzfrequenz als die Gruppe der großen Pferde hatten. In der Gruppe der kleinen Tiere waren mehrheitlich Ponys vertreten die als prädisponiert für EMS gelten.

Eine weitere Erklärung für die höhere Herzfrequenz bei kleinen Tieren könne die Relation des metabolischen Umsatzes zu Körpergröße sein. Die metabolische Umsetzung in Relation zu den Körpermaßen (sog. spezifische metabolische Rate) sinkt mit steigender Körpergröße. Die Herzfrequenz verhält sich proportional zu der spezifischen metabolischen Rate (Schmidt-Nielsen 1984). Auch bei Pferden konnte diese negative Korrelation von Herzfrequenz und Körpergewicht nachgewiesen werden (Schwarzwald et al. 2012).

Beim humanen metabolischen Syndrom konnten Rodriguez-Colon et al. (2015) einen Zusammenhang zwischen einem

großen Bauchumfang, hohem mittleren arteriellen Blutdruck, Insulinresistenz und erhöhten Triglyzeriden und niedrigen Werten für LF, HF und SDNN sowie einer erhöhten Herzfrequenz zeigen. Der mittlere arterielle Blutdruck korrelierte linear mit diesen Werten. Eine weitere Studie konnte signifikant niedrigere Werte für die HF-Komponente, SDNN und RMSSD beobachten. Die LF-Komponente war jedoch nicht beeinträchtigt (Soares-Miranda et al. 2012). Eine Verbesserung der metabolischen Situation ging zudem mit einer Steigerung der HFV einher (Tentolouris et al. 2008).

Im Gegensatz dazu konnte in unserer Studie (außer einer erhöhten Herzfrequenz) kein Hinweis auf eine autonome Dysfunktion im Zusammenhang mit den untersuchten Faktoren festgestellt werden. In einer Studie von Helicz et al. (2017) war ebenfalls keine autonome Dysfunktion bei Pferden mit EMS durch die HFV-Analysen nachweisbar. Grund dafür könnte der kleine Probandenpool der beiden Studien oder die beschriebene hochgradige interindividuelle Variabilität der Parameter gewesen sein, die einen Vergleich mit Werten anderer Individuen instabil macht (von Borell et al. 2007, Schmidt et al. 1980, Munsters et al. 2012).

Die veränderte Ruheherzfrequenz bei Pferden mit höherem EMS Score, genereller Obesitas und ausgeprägter Insulinresistenz, deckte sich mit der Untersuchung bei Ponys mit EMS, die auch höhere Herzfrequenzen aufwiesen als eine gesunde Kontrollkohorte (Helicz et al. 2017). Dieses Resultat deckt sich auch mit Studien aus der Humanmedizin, die eine positive Korrelation zwischen BMI, Körperfettgehalt, Abdominalfett (Hillebrand et al. 2014), dem Grad der Insulinresistenz (Beddhu et al. 2009) und der durchschnittlichen Ruheherzfrequenz herstellen konnten.

Alte Pferde zeigten eine Verschiebung des Frequenzspektrums in der frequenzbasierten Analyse. Dies äußerte sich in einer hohen LF- und niedrigen HF-Komponente sowie einer höheren LF/HF-Ratio. Bei den jungen und mittelalten war der anteilige Einfluss von LF und HF in etwa ausgeglichen, während die LF der alten Pferde etwa viermal so hoch war wie die HF-Komponente. Ein höherer LF-Wert und ein tiefer HF-Wert könnten mit einer Reduktion des Parasympathikustonus bei höherem Altern einhergehen, also zu einer Reduktion der Variabilität führen. Humanmedizinische Studien erbrachten Hinweise auf vergleichbare negative Korrelationen zwischen dem Alter und der HFV. So konnten Sinnreich et al. (1998) bei der Analyse von fünfminütigen Sequenzen niedrigere Werte für SDNN, RMSSD, LF und HF mit steigendem Alter feststellen. Auch Voss et al. (2012) beobachteten abweichende Werte im Alter, während die SDNN und die HF (n.u.) sanken, stieg die LF (n.u.). Dies resultierte in einem Anstieg der LF/HF-Ratio, also einer Verschiebung hin zur sympathischen Dominanz

Beim einzigen Gruppenvergleich (EMS Gruppen und CNS Gruppen) konnte eine Diskrepanz zwischen der EKG-generierten Herzfrequenz und dem Puls, der an der Arteria coccygealis im Zuge der Blutdruckmessung erfasst wurde, festgestellt werden.

Während der klinischen Untersuchung der Pferde fiel bei keinem der Probanden ein Pulsdefizit (bei paralleler Auskultation

und digitaler Puls palpation) auf. Es wurde deshalb von einer Übereinstimmung der Herzfrequenz mit dem peripheren Puls ausgegangen. Zwar korrelierten Herzfrequenz und Puls miteinander, aber der periphere Puls war pro Minute durchschnittlich fast acht Schläge höher. Die Parameter wurden jedoch nicht simultan ermittelt. Das kann die Diskrepanz erklären. Eine weitere mögliche Ursache könnte eine Stress-Tachykardie bei der Blutdruckmessung gewesen sein. Dadurch könnten außer einer erhöhten Herzfrequenz auch höhere Blutdrücke (analog zu der White Coat Disease der Kleintiere) auftreten (Brown et al. 2007). Die moderate Korrelation zwischen Herzfrequenz und peripherem Puls führte dennoch zu ähnlichen Ergebnissen für beide Parameter mit mutmaßlich ähnlichen biologischen Erklärungen.

Das Auftreten von arterieller Hypertension bei an EMS erkrankten Pferden wird kontrovers diskutiert. Bereits 1987 wurden eine systolische und diastolische Hypertension bei Ponys mit Hufrehe ermittelt (Rugh et al. 1987). Bei einer Untersuchung zu Analogien zwischen dem Humanen und Equinen Metabolischen Syndrom, stellten Bailey et al. (2008) auch beim EMS für den mittleren arteriellen Blutdruck erhöhte Werte in den Sommermonaten fest. Ähnlich wie in unserer Studie konnten in einer jüngst veröffentlichten Studie jedoch keine höheren Blutdrücke bei an EMS erkrankten Tieren festgestellt werden (Helicz et al. 2017). Die Messungen in jener Studie wurden allerdings vornehmlich im Herbst und Winter vorgenommen (August bis März), während die Messungen der hier vorliegenden Studie unabhängig von der Jahreszeit erhoben wurden, so dass auch Werte aus den Sommermonaten in die Analyse einfließen.

Niedrigere Blutdruckwerte traten bei den kleinen Pferden bis 145 cm Bandmaß, und in der Gruppe mit Ponys sowie den leichten Pferden auf. Zusätzlich offenbarte die Graduierung des Einflusses einzelner Faktoren auf die Blutdruckwerte durch die univariate, univariable lineare Regressionsanalyse einen relativ starken Einfluss des Körpergewichts, gefolgt von der Größe. Walders und Gehlen (2014) konnten keinen statistischen Einfluss von Körpergröße und Gewicht auf den Blutdruck bei herzgesunden Pferden nachweisen. Bei Tieren mit einer Herzerkrankung dagegen, waren der diastolische arterielle Blutdruck und die Körpergröße positiv korreliert. Allerdings umfasste das Probandengut dort vorrangig Großpferde und Haflinger, so dass die Größendifferenz deutlich geringer gewesen sein dürfte als in der hier präsentierten Studie. Ein Rassevergleich zwischen Isländern und Warmblütern konnte ebenfalls keine Blutdruckdifferenzen dokumentieren (Soder et al. 2012). Parry et al. (1984) hingegen berichten von höheren Blutdrücken bei Vollblütern im Vergleich zu Warmblütern. Eine Beeinflussung der Blutdruckwerte durch die Größe konnte nicht nachgewiesen werden, allerdings war die Höhendifferenz zwischen den untersuchten Rassen wiederum nicht sehr groß. Die Vollblüter der hier untersuchten Population hatten die höchsten Blutdruckwerte im Rassevergleich. Auch Ostlund et al. (1983) untersuchten einen möglichen Einfluss der Rasse auf die Blutdruckwerte und konnten keine signifikanten Unterschiede zwischen Ponys, Schwedischen Warmblütern und Arabischen Vollblütern feststellen, obwohl Größendifferenzen bis zu 66 Zentimetern Stockmaß auftraten (min 105 cm, max 171 cm).

Der in unserer Studie festgestellte statistische Einfluss von Gewicht, Größe und Rasse auf die Werte könnte neben biologischen auch technische Ursachen haben. Die Größe wurde mittels Bandmaß bestimmt und reflektierte somit nicht nur die Widerristhöhe, sondern auch den Rumpfumfang in dieser Region. Weiter wurden Blutdruckangaben in CUCV (coccygeal uncorrected values) gewählt. Es erfolgte keine Korrektur der Werte auf Herzhöhe. Pro Zentimeter proximale Abweichung wären etwa 0,7 mmHg von dem absoluten Wert abzuziehen gewesen (Gay et al. 1977, Olsen et al. 2016). Dies hätte zu einer Annäherung der Werte zwischen großen Probanden (mit einer größeren Höhendifferenz zwischen Schweif und Herz) und kleinen Probanden geführt (mit einer geringeren Differenz und dementsprechend auch geringeren Abzügen). Zudem wurde mit nur einer Cuffweite gearbeitet. Bei geringem Schweifumfang kann dies zu Unterschätzungen der Blutdruckwerte führen. In diesem Zusammenhang berichten Latshaw et al. (1979), dass bei geringem Schweifumfang eine zu weite Manschette zu einer Unterschätzung der Werte führen kann und eine Überschätzung des Blutdruckes im Zusammenhang mit einer zu engen Manschette stehen kann. Im Vergleich zur invasiven Blutdruckmessung, dem Goldstandard in der Pferdemedizin, fällt eine mangelnde Präzision nichtinvasiver Werte außerhalb des physiologischen Bereichs auf. Dies betrifft insbesondere die akkurate Wiedergabe einer Hypotension. Der mittlere arterielle Blutdruck ist stabiler als der systolische und diastolische (Olsen et al. 2016). Die Oszillometrie gibt Trends zu Hypo- oder Hypertension verglichen mit dem Goldstandard korrekt wieder (Heliczner et al. 2016).

Fazit

Die Studie zeigte, dass Pferde mit hochgradiger EMS-Symptomatik eine höhere Herzfrequenz aufwiesen als Pferd mit weniger ausgeprägtem EMS. Hingegen waren keine Auswirkungen auf das autonome Nervensystem oder den Blutdruck feststellen. Mit zunehmendem Alter schien aber in unserer Studie die HFV abzunehmen, was auf einen stärkeren sympathischen Einfluss hindeuten könnte.

Interessenkonflikt

Es besteht für keinen der Autoren ein Interessenkonflikt.

Literatur

Alberti K. G., Zimmet P., Shaw J. (2006) Metabolic syndrome – a new world-wide definition. A Consensus Statement from the International Diabetes Federation. *Diabetic Med.* 23, 469–480; DOI 10.1111/j.1464-5491.2006.01858.x

Asplin K. E., Sillence M. N., Pollitt C. C., McGowan C. M. (2007) Induction of laminitis by prolonged hyperinsulinaemia in clinically normal ponies. *Vet. J.* 174, 530–535; DOI 10.1016/j.tvjl.2007.07.003

Bailey S. R., Habershon-Butcher J. L., Ransom K. J., Elliott J., Menzies-Gow N. J. (2008) Hypertension and insulin resistance in a mixed-breed population of ponies predisposed to laminitis. *Am. J. Vet. Res.* 69, 122–129; DOI 10.2460/ajvr.69.1.122

Beddhu S., Nigwekar S. U., Ma X., Greene T. (2009) Associations of resting heart rate with insulin resistance, cardiovascular events and mortality in chronic kidney disease. *Nephrol. Dial. Transpl.* 24, 2482–2488; DOI 10.1093/ndt/gfp057

Brown S., Atkins C., Bagley R., Carr A., Cowgill L., Davidson M., Egner B., Elliott J., Henik R., Labato M., Littman M., Polzin D., Ross L., Snyder P., Stepien R., American College of Veterinary Internal M. (2007) Guidelines for the identification, evaluation, and management of systemic hypertension in dogs and cats. *J. Vet. Int. Med.* 21, 542–558

Brunner E. J., Hemingway H., Walker B. R., Page M., Clarke P., Juneja M., Shipley M. J., Kumari M., Andrew R., Seckl J. R., Papadopoulos A., Checkley S., Rumley A., Lowe G. D., Stansfeld S. A., Marmot M. G. (2002) Adrenocortical, autonomic, and inflammatory causes of the metabolic syndrome: nested case-control study. *Circulation* 106, 2659–2665

Camm A. J., Malik M., Bigger J. T., Breithardt G., Cerutti S., Cohen R. J., Coumel P., Fallen E. L., Kennedy H. L., Kleiger R. E., Lombardi F., Malliani A., Moss A. J., Rottman J. N., Schmidt G., Schwartz P. J., Singer D. (1996) Heart rate variability - Standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use. *Circulation* 93, 1043–1065

Carter R. A., Geor R. J., Staniar W. B., Cubitt T. A., Harris P. A. (2009) Apparent adiposity assessed by standardised scoring systems and morphometric measurements in horses and ponies. *Vet. J.* 179, 204–210; DOI 10.1016/j.tvjl.2008.02.029

Chang C. J., Yang Y. C., Lu F. H., Lin T. S., Chen J. J., Yeh T. L., Wu C. H., Wu J. S. (2010) Altered cardiac autonomic function may precede insulin resistance in metabolic syndrome. *Am. J. Med.* 123, 432–438; DOI 10.1016/j.amjmed.2009.07.031

Durham A. E. (2016) Endocrine Disease in Aged Horses. *Vet. Clin. North Am. Equine Pract.* 32, 301–315; DOI 10.1016/j.cveq.2016.04.007

Eiler H., Frank N., Andrews F. M., Oliver J. W., Fecteau K. A. (2005) Physiologic assessment of blood glucose homeostasis via combined intravenous glucose and insulin testing in horses. *Am. J. Vet. Res.* 66, 1598–1604

Erturk M., Oner E., Kalkan A. K., Pusuroglu H., Ozyilmaz S., Akgul O., Unal Aksu H., Akturk I. F., Celik O., Uslu N. (2015) The role of isovolumic acceleration in predicting subclinical right and left ventricular systolic dysfunction in patient with metabolic syndrome. *Anatol. J. Cardiol.* 15, 42–49; DOI 10.5152/akd.2014.5143

Faust M.-D. C. (2015) Herzfrequenzvariabilitätsmessung bei Pferden mit Kolik. *Diss. Med. Vet. FU Berlin*

Frank N. (2009) Equine Metabolic Syndrome. *J. Equine Vet. Sci.* 29, 259–267; DOI 10.1016/j.jevs.2009.04.183

Gay C. C., McCarthy M., Reynolds W. T., Carter J. (1977) A method for indirect measurement of arterial blood pressure in the horse. *Aust. Vet. J.* 53, 163–166

Gehi A. K., Lampert R., Veledar E., Lee F., Goldberg J., Jones L., Murrain N., Ashraf A., Vaccarino V. (2009) A twin study of metabolic syndrome and autonomic tone. *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* 20, 422–428; DOI 10.1111/j.1540-8167.2008.01363.x

Heliczner N., Gerber V., Bruckmaier R., van der Kolk J. H., de Solis C. N. (2017) Cardiovascular findings in ponies with equine metabolic syndrome. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 250, 1027–1035; DOI 10.2460/javma.250.9.1027

Heliczner N., Lorello O., Casoni D., Navas de Solis C. (2016) Accuracy and Precision of Noninvasive Blood Pressure in Normo-, Hyper-, and Hypotensive Standing and Anesthetized Adult Horses. *J. Vet. Int. Med.* 30, 866–872; DOI 10.1111/jvim.13928

Hillebrand S., de Mutsert R., Christen T., Maan A. C., Jukema J. W., Lamb H. J., de Roos A., Rosendaal F. R., den Heijer M., Swenne C. A., Group N. E. O. S. (2014) Body fat, especially visceral fat, is associated with electrocardiographic measures of sympathetic activation. *Obesity (Silver Spring)* 22, 1553–1559; DOI 10.1002/oby.20709

Johnson P. J. (2002) The equine metabolic syndrome peripheral Cushing's syndrome. *Vet. Clin. North Am. Equine Pract.* 18, 271–293; DOI 10.1016/S0749-0739(02)00006-8

- Kuwahara M., Hashimoto S., Ishii K., Yagi Y., Hada T., Hiraga A., Kai M., Kubo K., Oki H., Tsubone H., Sugano S. (1996) Assessment of autonomic nervous function by power spectral analysis of heart rate variability in the horse. *J. Auton. Nerv. Syst.* 60, 43–48; DOI 10.1016/0165-1838(96)00028-8
- Landsberg L., Young J. B. (1985) Insulin-mediated glucose metabolism in the relationship between dietary intake and sympathetic nervous system activity. *Int. J. Obesity* 9 Supplement 2, 63–68
- Latshaw H., Fessler J. F., Whistler S. J., Geddes L. A. (1979) Indirect measurement of mean blood pressure in the normotensive and hypotensive horse. *Equine Vet. J.* 11, 191–194
- Mancia G., Bousquet P., Elghozi J. L., Esler M., Grassi G., Julius S., Reid J., Van Zwieten P. A. (2007) The sympathetic nervous system and the metabolic syndrome. *J. Hypertens.* 25, 909–920; DOI 10.1097/HJH.0b013e329801004
- McConachie E. L., Giguere S., Rapoport G., Barton M. H. (2016) Heart rate variability in horses with acute gastrointestinal disease requiring exploratory laparotomy. *J. Vet. Emerg. Crit. Care* 26, 269–280; DOI 10.1111/vec.12362
- Min K. B., Min J. Y., Paek D., Cho S. I. (2008) The impact of the components of metabolic syndrome on heart rate variability: using the NCEP-ATP III and IDF definitions. *Pacing Clin. Electrophysiol.* 31, 584–591; DOI 10.1111/j.1540-8159.2008.01045.x
- Munsters C. C. B. M., Visser K. E. K., van den Broek J., van Oldruitenborgh-Oosterbaan M. M. S. (2012) The influence of challenging objects and horse-rider matching on heart rate, heart rate variability and behavioural score in riding horses. *Vet. J.* 192, 75–80; DOI 10.1016/j.tvjl.2011.04.011
- Nagel C., Aurich J., Aurich C. (2010) Determination of heart rate and heart rate variability in the equine fetus by fetomaternal electrocardiography. *Theriogenology* 73, 973–983; DOI 10.1016/j.theriogenology.2009.11.026
- Nagel C., Aurich J., Aurich C. (2011) Heart Rate and Heart Rate Variability in the Pregnant Mare and its Foetus. *Reprod. Domest. Anim.* 46, 990–993; DOI 10.1111/j.1439-0531.2011.01772.x
- Nagy K., Bodo G., Bardos G., Harnos A., Kabai P. (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). *Appl. Anim. Behav. Sci.* 121, 140–147; DOI 10.1016/j.applanim.2009.09.008
- Ohmura H., Boscan P. L., Solano A. M., Stanley S. D., Jones J. H. (2012) Changes in heart rate, heart rate variability, and atrioventricular block during withholding of food in Thoroughbreds. *Am. J. Vet. Res.* 73, 508–514
- Ohmura H., Hiraga A., Aida H., Kuwahara M., Tsubone H. (2002) Effects of initial handling and training on autonomic nervous function in young Thoroughbreds. *Am. J. Vet. Res.* 63, 1488–1491
- Olsen E., Pedersen T. L., Robinson R., Haubro Andersen P. (2016) Accuracy and precision of oscillometric blood pressure in standing conscious horses. *J. Vet. Emerg. Crit. Care* 26, 85–92; DOI 10.1111/vec.12411
- Ostlund C., Pero R. W., Olsson B. (1983) Reproducibility and the influence of age on interspecimen determinations of blood pressure in the horse. *Comp. Biochem. Physiol. Part A Physiol.* 74, 11–20
- Parry B. W., McCarthy M. A., Anderson G. A. (1984) Survey of resting blood pressure values in clinically normal horses. *Equine Vet. J.* 16, 53–58
- Perkins J. D., Bowen I. M., Else R. W., Marr C. M., Mayhew I. G. (2000) Functional and histopathological evidence of cardiac parasympathetic dysautonomia in equine grass sickness. *Vet. Rec.* 146, 246–250
- Rietmann T. R., Stauffacher M., Bernasconi P., Auer J. A., Weishaupt M. A. (2004) The association between heart rate, heart rate variability, endocrine and behavioural pain measures in horses suffering from laminitis. *J. Vet. Med./Series A Physiol. Pathol. Clin. Med.* 51, 218–225; DOI 10.1111/j.1439-0442.2004.00627.x
- Rodriguez-Colon S. M., He F., Bixler E. O., Fernandez-Mendoza J., Vgontzas A. N., Calhoun S., Zheng Z. J., Liao D. (2015) Metabolic syndrome burden in apparently healthy adolescents is adversely associated with cardiac autonomic modulation – Penn State Children Cohort. *Metabolism* 64, 626–632; DOI 10.1016/j.metabol.2015.01.018
- Rugh K. S., Garner H. E., Sprouse R. F., Hatfield D. G. (1987) Left ventricular hypertrophy in chronically hypertensive ponies. *Laborat. Anim. Sci.* 37, 335–338
- Schmidt-Nielsen K. (1984). *Scaling: why is animal size so important?* Cambridge Univ. Press, Cambridge
- Schmidt A., Hodl S., Mostl E., Aurich J., Muller J., Aurich C. (1999) Cortisol release, heart rate, and heart rate variability in transport-naive horses during repeated road transport. *Domes. Anim. Endocrinol.* 39, 205–213; DOI 10.1016/j.domaniend.2010.06.002
- Schmidt A., Mostl E., Wehnert C., Aurich J., Muller J., Aurich C. (1980) Cortisol release and heart rate variability in horses during road transport. *Hormones Behav.* 57, 209–215; DOI 10.1016/j.yhbeh.2009.11.003
- Schroeder E. B., Chambless L. E., Liao D., Prineas R. J., Evans G. W., Rosamond W. D., Heiss G. (2005) Diabetes, glucose, insulin, and heart rate variability: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Diab. Care* 28, 668–674
- Schwarzwald C. C., Kedo M., Birkmann K., Hamlin R. L. (2012) Relationship of heart rate and electrocardiographic time intervals to body mass in horses and ponies. *J. Vet. Cardiol.* 14, 343–350; DOI 10.1016/j.jvc.2012.03.001
- Sinnreich R., Kark J. D., Friedlander Y., Sapoznikov D., Luria M. H. (1998) Five minute recordings of heart rate variability for population studies: repeatability and age-sex characteristics. *Heart* 80, 156–162
- Soares-Miranda L., Sandercock G., Vale S., Santos R., Abreu S., Moreira C., Mota J. (2012) Metabolic syndrome, physical activity and cardiac autonomic function. *Diab. Metabol. Res. Rev.* 28, 363–369; DOI 10.1002/dmrr.2281
- Soder J., Brojer J. T., Nostell K. E. (2012) Interday variation and effect of transportation on indirect blood pressure measurements, plasma endothelin-1 and serum cortisol in Standardbred and Icelandic horses. *Acta Vet. Scand.* 54, 37; DOI 10.1186/1751-0147-54-37
- Stucke D., Ruse M. G., Lebelt D. (2015) Measuring heart rate variability in horses to investigate the autonomic nervous system activity - Pros and cons of different methods. *Appl. Anim. Behav. Sci.* 166, 1–10; DOI 10.1016/j.applanim.2015.02.007
- Tadic M., Cuspidi C., Majstorovic A., Pencic B., Backovic S., Ivanovic B., Scepanovic R., Martinov J., Kocijancic V., Celic V. (2014) Does the metabolic syndrome impact left-ventricular mechanics? A two-dimensional speckle tracking study. *J. Hypert.* 32, 1870–1878; DOI 10.1097/HJH.0000000000000257
- Tentolouris N., Argyrakopoulou G., Katsilambros N. (2008) Perturbed autonomic nervous system function in metabolic syndrome. *Neuromolec. Med.* 10, 169–178; DOI 10.1007/s12017-008-8022-5
- Visser E. K., van Reenen C. G., van der Werf J. T. N., Schilder M. B. H., Knaap J. H., Barneveld A., Blokhuis H. J. (2002) Heart rate and heart rate variability during a novel object test and a handling test in young horses. *Physiol. Behav.* 76, 289–296; DOI 10.1016/S0031-9384(02)00698-4
- von Borell E., Langbein J., Despres G., Hansen S., Lettieri C., Marchant-Forde J., Marchant-Forde R., Minero M., Mohr E., Prunier A., Valance D., Veissier I. (2007) Heart rate variability as a measure of autonomic regulation of cardiac activity for assessing stress and welfare in farm animals – a review. *Physiol. Behav.* 92, 293–316; DOI 10.1016/j.physbeh.2007.01.007
- Voss A., Heitmann A., Schroeder R., Peters A., Perz S. (2012) Short-term heart rate variability-age dependence in healthy subjects. *Physiol. Measurem.* 33, 1289–1311; DOI 10.1088/0967-3334/33/8/1289
- Walders W., Gehlen H. (2014) Noninvasive blood pressure measurement using high definition oscillometry in horses with heart diseases. *Tieraerztl. Prax. G* 42, 22–31
- Walther M. (2017). *Untersuchung zur Tötung von Pferden.* Diss. Med. Vet FU Berlin