

NEUE WEGE IN DER HERZGESUNDHEIT:

Ein neuartiges Futter für Hunde mit
Mitralklappenendokardiose im Frühstadium



Herzerkrankungen gehören zu den häufigsten Gesundheitsproblemen bei Hunden und betreffen etwa einen von zehn Hunden, die in der Allgemeinpraxis vorstellig werden.¹ Die häufigste Ursache einer erworbenen Herzerkrankung bei Hunden ist die Mitralklappenendokardiose (MMVD).

Diese degenerative Erkrankung der Mitralklappe führt zu einem vergrößerten Atrium und Ventrikel des linken Herzens, verringert somit die Leistungsfähigkeit des Herzens und stellt ein Risiko für ein kongestives Herzversagen dar.

Obwohl die meisten Hunde mit einer MMVD kein Herzversagen erleiden – und auch nicht werden – entwickeln etwa 30% eine fortgeschrittene Herzerkrankung.²⁻⁴ Ein Verlauf bis zum Herzversagen bringt eine weitaus schlechtere Prognose mit sich und reduziert die Lebensqualität des Hundes. Eine Maßnahme, die das Fortschreiten einer MMVD bei Hunden im Frühstadium der Herzerkrankung effektiv verzögern kann, könnte diesen Hunden dabei helfen, ein besseres und längeres Leben zu führen.

INHALT

- 2** **Gesunde Herzen benötigen eine kontinuierliche Energieversorgung**
- 2** Das schwache Herz – eine Energiekrise
- 3** Erkenntnisse aus Studien mit Omics-Technologien
- 4** **Mitralklappenendokardiose (MMVD)**
- 4** MMVD – Wissenswertes
- 6** Der Krankheitsverlauf von MMVD
- 8** **Bahnbrechende Ernährungsstudien für Hunde mit MMVD im Frühstadium**
- 8** Identifizierung bestimmter Nährstoffe mit Schutzwirkung für das Herz
- 9** Ernährungsstudie belegt, dass die Gabe einer Schutzmischung für das Herz (Cardiac Protection Blend, CPB) das Fortschreiten einer MMVD bei Hunden im Frühstadium verlangsamt
- 11** Metabolomik: Verbindet gesundheitliche Vorteile der CPB-Nährstoffe mit Veränderungen auf zellulärer Ebene

GESUNDE HERZEN BENÖTIGEN EINE KONTINUIERLICHE ENERGIEVERSORGUNG

Im Laufe des Lebens eines Hundes schlägt sein Herz bis zu einer Milliarde Mal.⁵ Damit das Herz in allen Lebenslagen kräftig schlagen kann – in Ruhe, beim Rennen, bei Gesundheit und Krankheit –, benötigt es eine kontinuierliche Versorgung mit Energie, die in Form von Adenosintriphosphat (ATP) bereitgestellt wird.

Das Herz kann Energie nicht für eine spätere Nutzung speichern. Wenn die ATP-Produktion plötzlich ausfällt, kann das Herz nur noch etwa 12 Mal schlagen.⁶

Um diesen hohen Energiebedarf decken zu können, enthält jede einzelne Kardiomyozyte Tausende Mitochondrien – die Zellkraftwerke zur Energiegewinnung.^{7,8}

Ein gesundes Säugetierherz bezieht normalerweise bis zu 90% des ATP aus der Oxidation langkettiger Fettsäuren.^{6,9}

Die Mitochondrien verfügen allerdings über die metabolische Flexibilität, unterschiedliche Energiesubstrate verwerten zu können, um den ATP-Bedarf je nach Belastung des Herzens, verfügbaren Energiequellen oder dem Ernährungszustand des Tieres abzudecken.

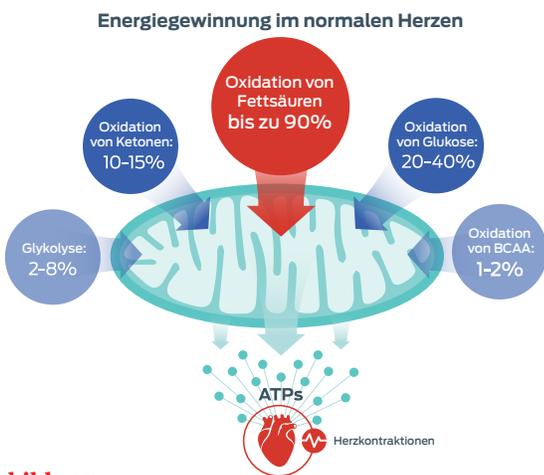


Abbildung 1:

Bei gesunden, ausgewachsenen Säugetieren sind langkettige Fettsäuren das primäre Energiesubstrat. Die restliche Energie wird aus der Oxidation oder Glykolyse von Glukose und anderen Energiequellen gewonnen.^{6,9,10}

Das schwache Herz – eine Energiekrise

Herzerkrankungen beziehen sich auf eine Pathologie des Herzens – unabhängig davon, ob der Herzmuskel, die Herzklappen oder der Stoffwechsel betroffen sind. Ein Herzversagen hingegen bezieht sich auf klinische Anzeichen – wie Flüssigkeitsansammlungen in der Lunge oder dem Abdomen –, die auftreten, wenn das Herz die mit einer Herzerkrankung einhergehenden Veränderungen nicht mehr kompensieren kann.

Eine Herzerkrankung führt nicht immer zu Herzversagen. Die Prognose hängt von der Erkrankung ab, von ihrer Progressionsrate und dem allgemeinen Gesundheitszustand des Hundes.¹ Beispielsweise entwickelten in einer retrospektiven Studie mit über 500 Hunden 70% der Hunde mit Mitralklappenerkrankung kein Herzversagen. Bei 30% jedoch entwickelte sich über mehrere Jahre hinweg ein schlechteres Stadium einer Herzerkrankung: 18% der Hunde mit MMVD entwickelten innerhalb eines Jahres eine symptomatische Herzinsuffizienz, und etwa 11% der asymptomatischen Hunde starben innerhalb von fünf Jahren an Herzversagen.²

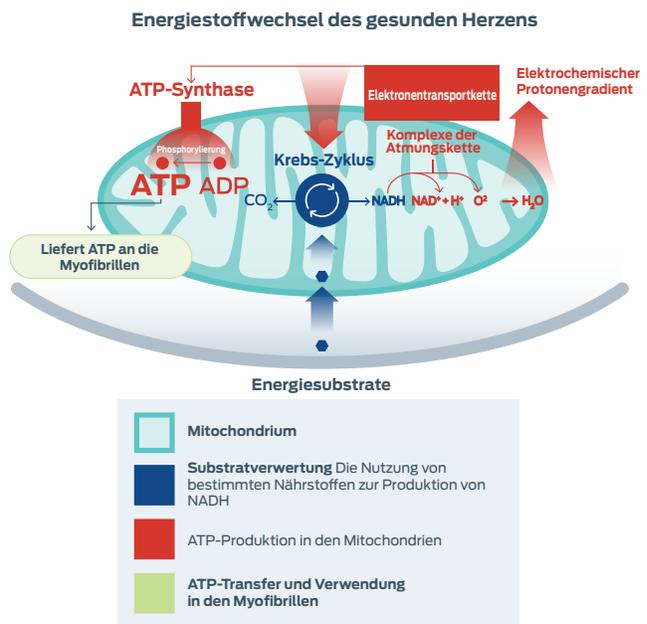


Abbildung 2:

Mitochondrien wandeln die in Fettsäuren, Glukose und anderen Substraten gespeicherte chemische Energie in ATP um, das als Treibstoff für die Herzkontraktionen dient. Kann keine ausreichende Menge an Energie produziert werden, führt dies zu einem mechanischen Herzversagen. [Nach Neubauer 2007]

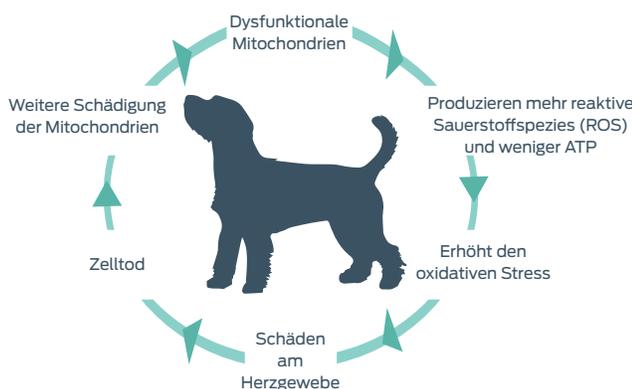
Bei einer Herzschwäche ist ein beeinträchtigter Energiestoffwechsel ein entscheidender Faktor.^{6,10,11} Ein kurzer Blick auf die Wege der Energieversorgung des Herzens offenbart, wie die Ernährung eine zentrale Rolle bei der Behandlung von Herzerkrankungen spielen könnte.

Der Energiestoffwechsel des Herzens besteht aus drei Hauptkomponenten¹⁰:

- Die Verwertung spezieller Substrate zur Energiegewinnung
- ATP-Produktion durch oxidative Phosphorylierung in den Mitochondrien
- ATP-Transfer innerhalb der Herzmuskelzellen (Myofibrillen)

Untersuchungen an Tieren und Menschen zeigen, dass jede – oder alle – dieser Komponenten des Energiestoffwechsel des Herzens von Veränderungen betroffen sein können: die Substratverwertung, die oxidative Phosphorylierung oder der ATP-Stoffwechsel.¹²

Ist ein ungünstiger Gesundheitszustand die Ursache für eine Dysfunktion der Mitochondrien, resultiert dies in einer weniger effizienten Produktion von ATP. Da nun weniger Energie für die Muskelkontraktion zur Verfügung steht, verliert das Herz an Leistungsfähigkeit.



Dysfunktionale Mitochondrien bilden zudem mehr reaktive Sauerstoffspezies (reactive oxygen species, ROS), was den oxidativen Stress erhöht und zu Zellschädigungen führt. Dies kann wiederum zu einem Kreislauf aus einer langsam immer ineffizienter werdenden Energieproduktion führen.^{9,10,12-15}

Erkenntnisse aus Studien mit Omics-Technologien

Untersuchungen an Menschen und Tieren haben gezeigt, dass sich die mit dem Energiestoffwechsel zusammenhängende Genexpression und Metabolitenprofile zwischen gesunden und erkrankten Herzen deutlich unterscheiden.¹⁶⁻²⁰

Forscher von Purina haben Technologien wie Metabolomik und Transkriptomik herangezogen, um die bei Hunden mit MMVD im Frühstadium auf molekularer Ebene auftretenden Veränderungen besser verstehen zu können.¹⁸

Zu den wichtigsten Veränderungen, die in dieser Multi-Omics-Studie identifiziert wurden, fanden die Wissenschaftler Folgendes:

- 54 Serum-Metaboliten unterschieden sich signifikant zwischen gesunden Hunden und Hunden mit MMVD
- Über 1.000 Gentranskripte im Gewebe der Mitralklappe und des linken Ventrikels wurden unterschiedlich exprimiert

Diese Veränderungen repräsentierten veränderte Pfade im Zusammenhang mit:

- Energiestoffwechsel und Bioenergetik
- Oxidativem Stress
- Entzündlichen Mediatoren
- Homöostase der extrazellulären Matrix

Zusätzlich waren die Genexpression und Metaboliten-Spiegel für den Glukosestoffwechsel und die anaerobe Glykolyse erhöht, was darauf hinweist, dass die Herzen von Hunden mit MMVD weniger effiziente Wege für die ATP-Produktion nutzen, die ein gesundes Herz normalerweise nicht verwendet.

Ähnlich wie Ergebnisse von Studien zu Herzversagen bei Menschen^{6,9,10} legen diese Veränderungen die Vermutung nahe, dass sich der kardiale Stoffwechsel bei Hunden mit MMVD von langkettigen Fettsäuren als primärem Substrat für Energie weg verlagert. Der Vorgang der Energiegewinnung verliert insgesamt an Effizienz.

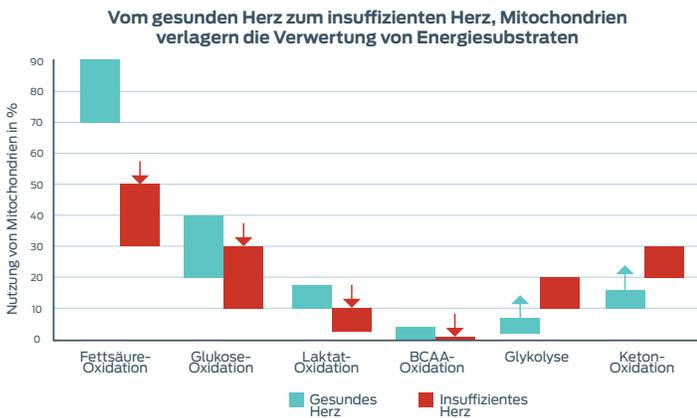


Abbildung 3:

Dieses Diagramm zeigt die Verlagerung der von den Mitochondrien eines insuffizienten Herzens genutzten Energiequellen.

Diese veränderte Bioenergetik liefert Einblicke in mögliche Maßnahmen auf ernährungsphysiologischer Ebene. Die Forschung zeigt, dass Nährstoffe, die alternative Energiequellen darstellen und bei weiteren, mit MMVD einhergehende metabolischen Veränderungen ansetzen, die Behandlung von Herzkrankheiten grundlegend transformieren könnten.

MITRALKLAPPENENDO-KARDIOSE (MMVD)

MMVD – Wissenswertes

Die Mitralklappenendokardiose ist die häufigste Herzkrankung bei Hunden und macht etwa 75% der Fälle erworbener Herzkrankungen aus.^{1,21-23} Ältere Hunde kleiner bis mittelgroßer Rassen mit einem Gewicht von unter 20 kg sind am häufigsten betroffen.^{1,24}



*In Nordamerika

Kleine Hunderassen wie Zwergpudel, Dackel, Yorkshire Terrier und Whippets sind für MMVD prädisponiert, und fast 100% der Cavalier King Charles Spaniels entwickeln diese Herzkrankung.^{25,26} Bei einigen großen Hunderassen, wie Deutschen Schäferhunden und Dobermännern, kann diese Herzklappenerkrankung ebenfalls auftreten.²

Die Mitralklappe verhindert Rückfluss von Blut aus dem linken Ventrikel in das linke Atrium.

Bei einer Mitralklappendegeneration bilden sich Knötchen entlang der Kanten der normalerweise dünnen und durchscheinenden Herzklappe. Mit fortschreitender MMVD verdickt sich das Gewebe der Herzklappe und kann bei Kontraktion des Herzmuskels nicht mehr dicht schließen. Durch diese „undichte“ Herzklappe kann nun Blut in das linke Atrium zurückfließen.

Mit der Zeit führt eine weitere Degeneration der Herzklappe und ein zunehmender Blutrückfluss zu einer Vergrößerung des linken Atriums, einem kompensatorischen Remodeling des linken Ventrikels und schließlich zu Herzversagen. Etwa 30% der Hunde mit MMVD leiden auch an einer Trikuspidalklappeninsuffizienz.²⁷

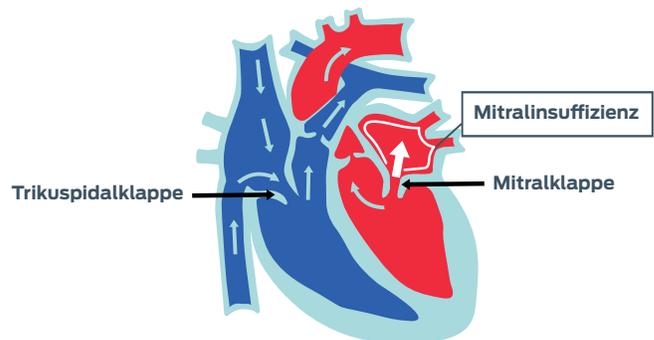


Abbildung 4:

Bei einer MMVD kommt es zu einer zunehmenden Verdickung der Mitralklappe, die dadurch den Rückfluss des Blutes vom linken Atrium in den linken Ventrikel nicht mehr so effizient verhindern kann. Diese Mitralklappeninsuffizienz führt zu einem Remodeling des Herzens und schließlich der Gefahr eines Herzversagens.

Auf molekularer Ebene ist die Transformation bestimmter Zellen in der extrazellulären Matrix der Herzklappe ein entscheidender Schritt für die Entstehung von MMVD. Die Forschung zeigt, dass sich die valvulären Interstitialzellen (valvular interstitial cells, VIC) zu aktiven Myofibroblasten umwandeln und die flexible Struktur (und Funktion) der Klappe stören.²⁸ Der diesen Veränderungen

zugrundeliegende Mechanismus ist zwar noch nicht bekannt, aber Serotonin (5-Hydroxytryptamin oder 5-HT) scheint bei der Pathogenese der Erkrankung eine wichtige Rolle zu spielen. Tiefere Kenntnisse darüber, wie Serotonin die Aktivierung der VIC auslöst, kann in Zukunft zu verbesserten Behandlungsmöglichkeiten von MMVD führen.^{29,30}

- Die Liste an Synonymen für MMVD spiegelt die Bandbreite an Veränderungen wider, die diese Erkrankung hervorrufen kann.^{2,27}
- Mitralklappenerkrankung (Mitral Valve Disease, MVD)
 - Degenerative Mitralklappenerkrankung (DMVD)
 - Chronische Mitralklappeninsuffizienz (CMI)
 - Atrioventrikuläre Klappenerkrankung
 - Chronische valvuläre Herzerkrankung
 - Atrioventrikuläre Klappeninsuffizienz
 - Endokardiose
 - Chronische Klappenendokardiose
 - Herzklappenfibrose
 - Mucoide Degeneration

Die Diagnose einer subklinischen MMVD basiert auf Auskultation und Signalement. Bei den meisten Hunden wird eine Herzerkrankung festgestellt, wenn während einer Routineuntersuchung links ein apikales systolisches Geräusch auskultiert wird.^{1,31} Zur weiteren Diagnostik kann eine Röntgen-Thoraxaufnahme durchgeführt werden, um einen Baseline-Wert des Vertebral Heart Scores (VHS) und die Herzgröße zu bestimmen und mögliche pulmonare Veränderungen zu ermitteln.

Abbildung 5: Rechter Röntgen-Thorax eines Hundes mit MMVD im ACVIM-Stadium B2. Bild mit freundlicher Genehmigung von: Rebecca Stepien, DVM, MS, DACVIM (Kardiologie), University of Wisconsin, USA



Auch wenn neuere Studien belegt haben, dass Röntgenaufnahmen eine MMVD-Diagnose bestätigen können³², gilt das Echokardiogramm noch immer als der Goldstandard zur Bewertung der Struktur und Funktion des Herzens.

Laut den Konsensrichtlinien des American College of Veterinary Internal Medicine (ACVIM) werden Hunde mit MMVD einem von vier Stadien zugeordnet, die auf klinischen Befunden und Auswertungen von echokardiografischen Untersuchungen basieren. Diese Unterteilung in Stadien wurde von einem Gremium von Veterinärkardiologen erarbeitet und aktualisiert, um die Schwere der morphologischen Veränderungen des Herzens und klinische Anzeichen mit jedem Stadium angemessenen Behandlungsverfahren zu verbinden.^{1,24}

ACVIM-KLASSIFIZIERUNG FÜR MMVD

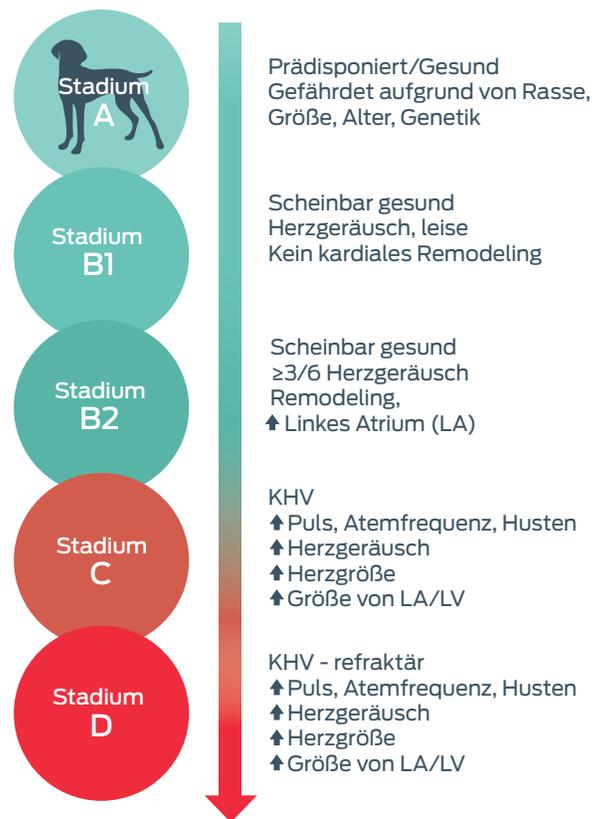


Abbildung 6: Die ACVIM Konsensrichtlinien zur Unterteilung von Hunden mit MMVD wurden von einem funktionierenden Klassifikationssystem für Herzerkrankungen bei Menschen und Hunden adaptiert, darunter Systeme, die von der New York Heart Association (NYHA) und der International Small Animal Cardiac Health Council (ISACHC) entwickelt wurden.

Verglichen mit MMVD-Hunden im Frühstadium haben jene mit Anzeichen eines kongestiven Herzversagens eine sehr viel kürzere Überlebensdauer.³²⁻³⁷

Herzversagen ist die dritthäufigste Todesursache bei Hunden.³⁸

Sobald Hunde ein klinisches Herzversagen erleiden, sind die Behandlungsziele eine Linderung der Symptome, eine Verzögerung des Fortschreitens und die Aufrechterhaltung der Lebensqualität. Die meisten Hunde erhalten eine Kombination aus medikamentöser Behandlung mit Diuretika, Angiotensin-Converting-Enzyme(ACE)-Hemmern, Aldosteronantagonisten und/oder positiv-inotropen Substanzen.^{1,24,39}

Empfehlungen zur ernährungsphysiologischen Behandlung von Hunden mit MMVD zielen momentan auf spätere Krankheitsstadien ab, nach Auftreten eines Herzversagens, und konzentrieren sich auf die Linderung klinischer Symptome.

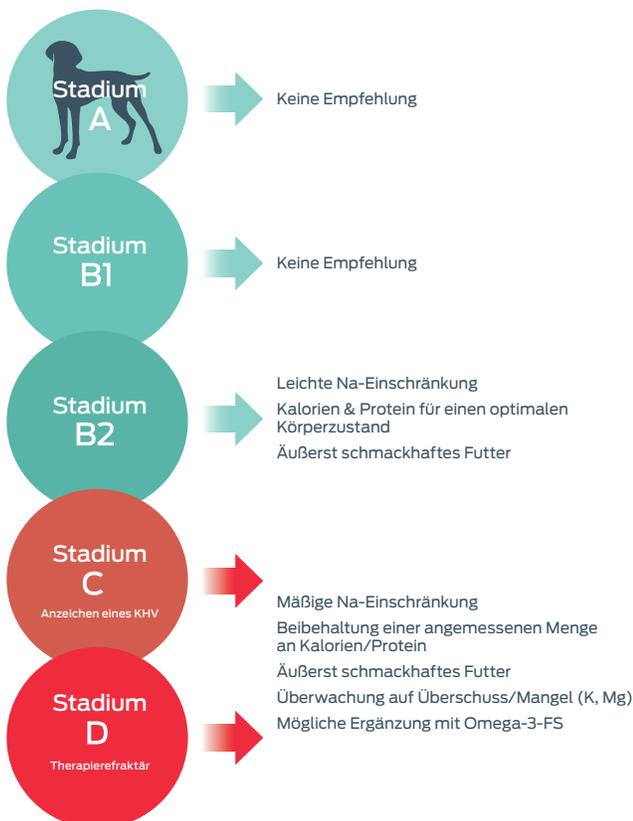


Abbildung 7: Dieses Diagramm veranschaulicht die aktuellen ACVIM-Empfehlungen für eine ernährungsphysiologische Behandlung von Hunden mit MMVD.¹

Diese Empfehlungen umfassen:

- Aufrechterhaltung der Protein- und Kalorienaufnahme
- Überwachung des Kaliumspiegels aufgrund von Verlusten durch Diuretika
- Mäßige Beschränkung der Salzaufnahme, um Flüssigkeitsansammlungen auszuschwemmen

Obwohl Studien an Menschen einen Zusammenhang von hohem Salzverzehr und Bluthochdruck und dadurch wiederum negativen Auswirkungen auf das Herz belegt haben, konnten Studien an Hunden nicht zeigen, dass Salz eine Rolle bei der Entstehung von Herzerkrankungen spielt. Eine übermäßige Einschränkung der Salzmenge sollte vermieden werden, da dies die Aldosteronaktivierung stimuliert und somit ungünstige Auswirkungen haben kann.⁴⁰ Eine mäßige Einschränkung der Salzmenge kann jedoch dabei helfen, die Symptome von überschüssiger Flüssigkeit bei einem Herzversagen zu mildern. (Eine durch Herzversagen verminderte Herzleistung stimuliert das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System und führt zu vermehrter Flüssigkeitseinlagerung.)⁴¹⁻⁴⁴

Die Schmackhaftigkeit des Futters ist ebenfalls ein wichtiger Faktor bei der Ernährung. Eine kardiale Kachexie tritt bei Hunden mit kongestivem Herzversagen häufig auf und verkürzt die Überlebensdauer signifikant.⁴⁵⁻⁴⁷ Zur Linderung von Entzündungen werden Omega-3-Fettsäuren empfohlen, die auch bei einer Kachexie von Bedeutung sein können.^{45,48-51}

Alle diese Empfehlungen sind darauf ausgerichtet, das insuffiziente Herz zu entlasten und die Symptome zu lindern.

Der Krankheitsverlauf von MMVD

Die Progressionsrate von MMVD von einem Stadium zu nächsten ist sehr variabel und schwer vorauszusagen. Die Prognose ist jedoch besser für Hunde mit einer MMVD in den frühen Stadien, ohne Anzeichen eines kongestiven Herzversagens.^{1,34,52}

Zahlreiche Studien beschreiben potentielle Biomarker, um das Voranschreiten einer MMVD vorherzusagen zu können. Eine Identifizierung von Prognosefaktoren, die mithilfe eines Bluttests einfach zu bestimmen sind,

könnte Tierärzten bei der Behandlung von Hunden mit MMVD behilflich sein und es ermöglichen, den Tierhaltern genauere Informationen über den wahrscheinlichen Ausgang dieser Krankheit bei ihrem Tier zu geben.⁵³

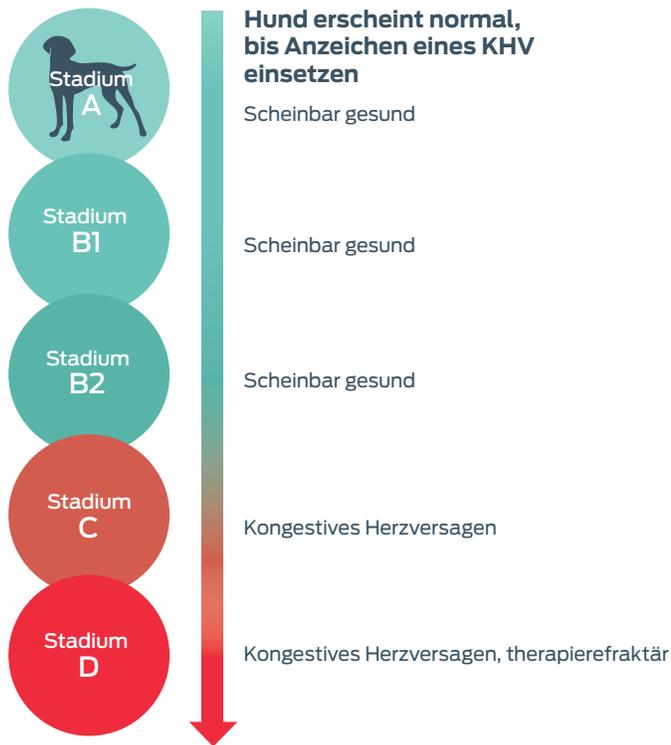


Abbildung 8: Basierend auf dem Klassifikationssystem des ACVIM für Hunde mit MMVD bleiben Hunde symptomfrei, bis sie ein kongestives Herzversagen erleiden.

Zwei Biomarker, die einen nachgewiesenen Nutzen für Hunde mit MMVD haben, sind: Das N-terminale „B-type natriuretic peptide“ (NT-proBNP) und kardiales Troponin I (cTnI).

NT-proBNP ist neben Volumen oder Überdruck ein Marker für die Wandspannung des Myokards. Dieses natriuretische Peptid konnte nachweislich dabei helfen, ein kongestives Herzversagen von primären Atemwegserkrankungen zu unterscheiden.⁵⁴⁻⁵⁷ Zudem zeigten Studien, dass NT-proBNP bei MMVD im Frühstadium auch einen prognostischen Wert haben kann.^{53,58,59}

Kardiale Troponine werden nach einer Schädigung der Herzmuskelzellen in die Blutbahn abgegeben. Sie sind empfindliche und spezifische Marker für eine Herzschädigung durch ein Grundleiden. Studien zeigen, dass der Plasmaspiegel von cTnI bei Hunden mit mäßiger

und schwerer MMVD krankhaft erhöht ist, und dass der cTnI-Spiegel sich auf die Prognose negativ auswirkt. Allerdings ist dies ein Marker für die Gesamtsterblichkeit und nicht für herzspezifische Ursachen.^{53,60-64}

Viele Faktoren stehen mit dem Fortschreiten einer MMVD in Zusammenhang, wie Alter, Geschlecht, Intensität des Herzgeräuschs, Schweregrad des Klappenprolapses, Schweregrad der Mitralklappeninsuffizienz, Vergrößerungsgrad des linken Atriums, Schwere der exzentrischen Hypertrophie und Ruptur der Chordae tendineae.^{3,21,25,34,57,65}

Von diesen Faktoren scheint der Vergrößerungsgrad des linken Atriums (left atrial enlargement, LAE) der zuverlässigste Indikator für den Verlauf zu sein.^{39,66,67}

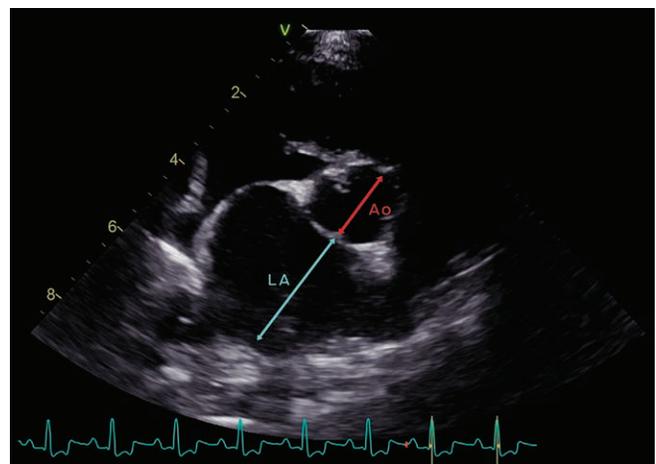


Abbildung 9: Echokardiografische Messung des Durchmessers des linken Atriums (LA) und der Aortenwurzel (Ao) Bild mit freundlicher Genehmigung von: Rebecca L. Stepien, DVM, MS, DACVIM (Kardiologie), University of Wisconsin.

Der LAE wird mithilfe einer Echokardiografie über das Verhältnis des Durchmessers des linken Atriums (LA) zum Durchmesser der Aortenwurzel (Ao) bestimmt (LA/Ao).

Mit fortschreitender Erkrankung verringert sich die Lebenserwartung und -qualität eines Hundes. Das Ziel ist daher, das Fortschreiten einer MMVD zu verzögern oder zu verhindern.

Für Besitzer von Hunden mit Herzinsuffizienz ist eine gute Lebensqualität wichtiger als die Lebenserwartung.⁶⁸

BAHNBRECHENDE ERNÄHRUNGSSTUDIEN FÜR HUNDE MIT MMVD IM FRÜHSTADIUM

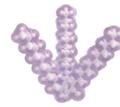
Zwar hat die Forschung den Nutzen verschiedener Nährstoffe für die Herzgesundheit belegt, aber dennoch wird der Ernährung bei der Behandlung von Herzerkrankungen häufig nur wenig Beachtung geschenkt. Mit dem Ziel einer Verzögerung des Fortschreitens der Krankheit bei Hunden mit MMVD im Frühstadium – bevor die Hunde Symptome eines kongestiven Herzversagens zeigen – haben Wissenschaftler von Purina eine Nährstoffmischung entwickelt, die bei wichtigen Stoffwechselveränderungen ansetzen kann, welche bei Hunden mit MMVD festgestellt wurden.

Identifizierung bestimmter Nährstoffe mit Schutzwirkung für das Herz

Wissenschaftler von Purina haben basierend auf den Erkenntnissen vorangegangener Omics-Forschung eine **Nährstoffmischung zum Schutz des Herzens (cardiac protection blend, CPB) entwickelt, die mittelkettige Triglyceride (MKT) als alternative Energiequelle, Omega-3-Fettsäuren zur Linderung von Entzündungen, Vitamin E und andere Antioxidantien sowie für die Gesundheit und Funktion des Herzens wichtige Aminosäuren und Mineralien enthält.**



Gesunde kardiale Mitochondrien verwerten primär langkettige Fettsäuren als Substrat zur Energiegewinnung. Bei einem erkrankten Herzen verliert der Energiestoffwechsel an Effizienz, insbesondere hinsichtlich der Verwertung von langkettigen Fettsäuren.^{9,10,69}



MKTs können leicht zu mittelkettigen Fettsäuren (MKFS) hydrolysiert werden, welche ein für die Gewinnung von Zellenergie leichter zu verwertendes Substrat darstellen.

Mit ihrer kürzeren Kohlenstoffkette bieten MKFS eine schneller verfügbare Energiequelle, weil sie für die Aufnahme in Zellen und Mitochondrien keine Membrantransporter benötigen.^{70,71} Langkettige Fettsäuren hingegen benötigen Carnitin-Kofaktoren, um in die Mitochondrien transportiert werden zu können.⁷²

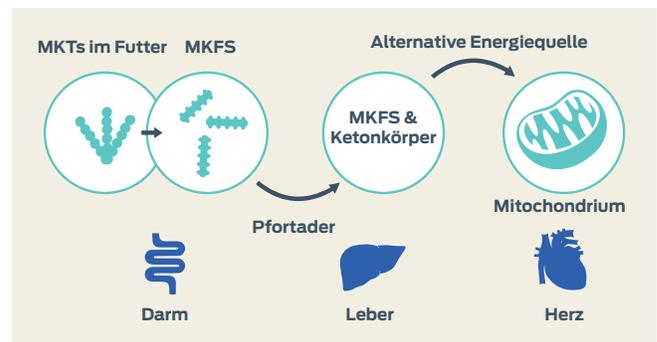


Abbildung 10:

Im Futter enthaltene mittelkettige Triglyceride (MKTs) können für die kardialen Mitochondrien eine alternative Energiequelle darstellen. MKTs werden in MKFS umgewandelt, die für die Aufnahme in die Mitochondrien für die ATP-Produktion keine Transporter benötigen.

Studien haben zudem gezeigt, dass MKT mitochondrielle und zytoplasmatische ROS reduzieren und sich positiv auf den Verlauf einer Herzerkrankung auswirken können.^{70,73,74}



Langkettigen Omega-3-Fettsäuren, besonders Eicosapentaensäure (EPA), wurden schon zahlreiche Vorteile für die Herzgesundheit

nachgewiesen. So zeigte die Forschung, dass Omega-3-Fettsäuren aus Fischöl dabei helfen, Entzündungsmediatoren und oxidativen Stress zu reduzieren, Herzrhythmusstörungen bei Hunden zu stabilisieren, den Blutdruck zu senken und kardialen Remodeling entgegenzuwirken.^{49,75-80}

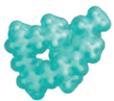


Taurin ist die am häufigsten im Herzgewebe vorkommende Aminosäure. Obwohl Taurin für Hunde kein essentieller Nährstoff ist, haben Studien

nachgewiesen, dass es für den Erhalt der Kontraktilität und Homöostase des Herzmuskels eine wichtige Rolle spielt.⁸¹⁻⁸³ Zudem zeigte die Forschung, dass die Entstehung von Herzerkrankungen mit einem Taurinmangel verbunden ist.⁸¹

Ein niedriger Taurin-Spiegel wurde mit einer Abnahme der Empfindlichkeit des Herzmuskels auf Kalzium und einem Verlust an Myofibrillen in Zusammenhang gebracht.⁸³⁻⁸⁵ Obwohl der genaue Mechanismus einer durch Taurinmangel bedingten Kardiomyopathie noch nicht bekannt ist, wurden in den folgenden Rassen Taurin-responsive Herzerkrankungen nachgewiesen: American Cocker Spaniel, Golden Retriever, Dobermann und Neufundländer.⁸¹

Lysin und Methionin sind Aminosäure-Vorläufer für die Biosynthese von Carnitin, einem Peptid, das beim Transport langkettiger Fettsäuren in die Mitochondrien hilft.^{86, 87}



Vitamin E ist ein gut bekanntes Antioxidans, verfügt über antiinflammatorische Eigenschaften und kann zudem die Genexpression auf eine Art und Weise beeinflussen, die bei der Vorbeugung von Herzerkrankungen hilft.^{86,88,89}

Als Antioxidans fängt Vitamin E freie Radikale ab, indem es entweder ihre Bildung verhindert oder diese entfernt, noch bevor sie Schäden anrichten können.

Zwar entstehen freie Radikale als Produkte des normalen Zellstoffwechsels, aber diese ROS müssen in ausreichendem Maße entfernt werden, um oxidativen Stress zu vermeiden. Steigender oxidativer Stress führt zu einer Schädigung der Zellmembran, der DNA und zu Proteindenaturierung.

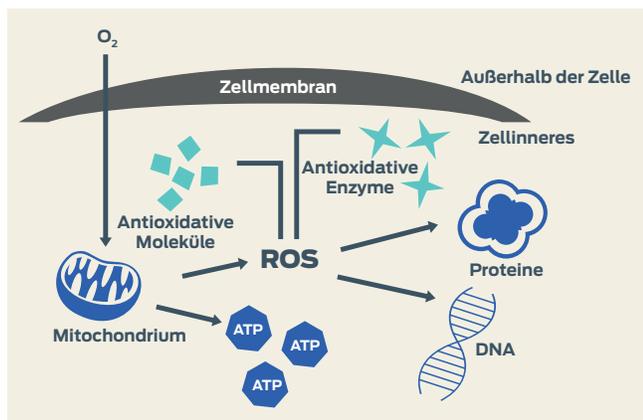


Abbildung 11: Antioxidantien können die negativen Auswirkungen von reaktiven Sauerstoffspezies (ROS) verringern und Schäden an Zellproteinen, Zellmembranen oder DNA vorbeugen.

Mehrere Studien haben belegt, dass Antioxidantien für Herzerkrankungen eine sogar noch wichtigere Rolle

spielen, da die ROS-Konzentrationen bei einer Dysfunktion der Mitochondrien ansteigen – ein wichtiger Faktor bei Herzversagen.⁹⁰⁻⁹³

Eine aktuelle Studie hat nachgewiesen, dass bei Hunden mit MMVD in fortgeschrittenen Stadien die Aktivität von Superoxid-Dismutase, einem häufig vorkommenden Radikalfänger, langsam abnimmt.⁹⁴



Magnesium ist ein Mineral, das für den Erhalt eines gesunden Herzens nachweislich mehrere Rollen spielt. In den Herzzellen bildet es mit ATP Komplexe, um diese molekulare

Energie außerhalb der Mitochondrien zur Verfügung zu stellen. Darüber hinaus hat Magnesium antiarrhythmische Eigenschaften und wirkt als Antioxidans. Bei Menschen geht ein unzureichender Magnesiumspiegel mit Herzversagen und einem erhöhten Risiko für Herz-Kreislauf-Erkrankungen einher.⁹⁵⁻⁹⁸

Ernährungsstudie belegt, dass die Gabe einer Schutzmischung für das Herz (Cardiac Protection Blend, CPB) das Fortschreiten einer MMVD bei Hunden im Frühstadium verlangsamt

Eine sechsmonatige, Placebo-kontrollierte Ernährungsinterventionsstudie belegte die Wirksamkeit einer CPB aus Nährstoffen für die Verzögerung des Krankheitsverlaufs und der Förderung einer besseren Herzfunktion bei Hunden mit MMVD im Frühstadium (B1 oder B2).⁹⁹

An diesem verblindeten, randomisierten Fütterungsversuch nahmen 19 Hunde mit einer Herzerkrankung im Stadium B1 oder B2 teil. Die Hunde wurden in zwei hinsichtlich Alter, Geschlecht, Rasse, Körpergewicht und Schweregrad des Herzgeräuschs randomisierte Gruppen unterteilt, erhielten ein vollwertiges und ausgewogenes Futter, das entweder ein Kontrollfutter (KON) oder ein mit CPB angereichertes Futter war. Hunde, die schon vor der Studie Herzmedikamente erhielten, bekamen diese auch während der Studie weiter verabreicht. Alle Hunde wurden an drei Zeitpunkten mittels Echokardiografie untersucht: zu Beginn (Baseline), nach drei Monaten und nach sechs Monaten.



Obwohl MMVD eine sehr unterschiedlich fortschreitende Erkrankung ist, zeigte die Studie, dass das Fortschreiten bei Hunden, die mit CPB angereichertes Futter erhielten, innerhalb von sechs Monaten verlangsamt werden konnte.

Ergebnisse der Ernährungsstudie

Fortschreiten der MMVD von ACVIM Stadium B1 auf B2

Während der sechsmonatigen Studie zeigte keiner der Hunde, die CPB-Futter erhielten, ein Fortschreiten der MMVD. Bei mehr als einem Drittel der Hunde, die ein Kontrollfutter erhielten, verschlechterte sich die Krankheit jedoch von Stadium B1 auf B2.

Diese Ergebnisse waren statistisch signifikant, $p < 0,001$.

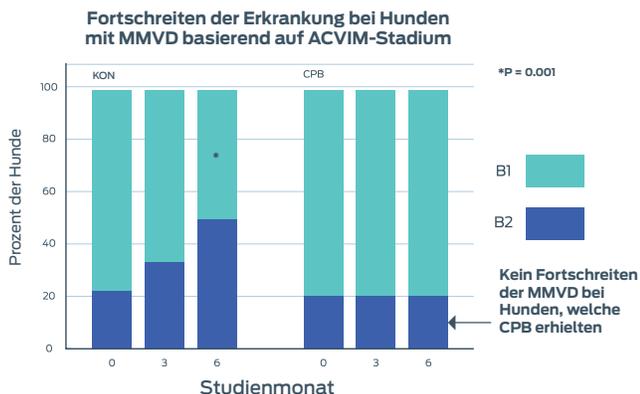


Abbildung 12:

Während der sechsmonatigen Ernährungsinterventionsstudie verschlechterte sich die MMVD bei mehr als einem Drittel der Hunde, die KON-Futter erhielten, von ACVIM-Stadium B1 auf B2. Von den Hunden, die CPB-Futter erhielten, verschlechterte sich keiner. ($*p < 0,001$)

Größe des linken Atriums

Der verlässlichste Indikator für das Fortschreiten einer MMVD ist die Vergrößerung des linken Atriums, die mithilfe von Echokardiografie über das Verhältnis des Durchmessers des linken Atriums (LAD) zum Durchmesser der Aortenwurzel (LA/Ao) bestimmt wird.^{66,100}



Abbildung 13:

Echokardiografische Messung des linken Atriums (LA) und der Aortenwurzel (Ao) bei einem Hund mit MMVD im Stadium B2. Bild mit freundlicher Genehmigung von: Rebecca L. Stepien, DVM, MS, DACVIM (Kardiologie), University of Wisconsin.

Die Studienergebnisse zeigten, dass Hunde, die das KON-Futter erhielten, eine signifikante Vergrößerung des linken Atriums aufwiesen, mit einer Zunahme um durchschnittlich 10% des LAD und LA/Ao-Verhältnisses.

Im Gegensatz dazu zeigte die Größe des linken Atriums bei Hunden, die das CPB-Futter erhielten, eine Abnahme um durchschnittlich 3%. Diese Ergebnisse waren signifikant, $p < 0,05$.

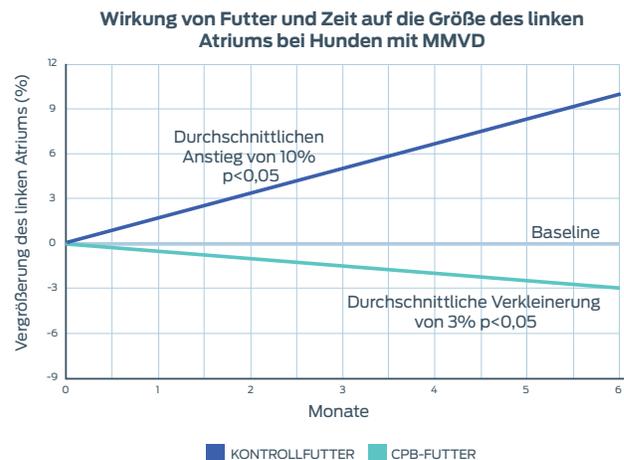


Abbildung 14:

Diagramm der Größenveränderungen des Atriums bei Hunden, die während der sechsmonatigen Ernährungsinterventionsstudie KON-Futter bzw. CPB-Futter erhielten.

Diese signifikanten Veränderungen der Größe des linken Atriums setzten schon nach 3 Monaten der Ernährungsstudie ein.

Mitralinsuffizienz

Die Schwere der Mitralinsuffizienz (MI), basierend auf einer echokardiografischen Untersuchung, ist ebenfalls ein wichtiger Indikator für das Fortschreiten einer MMVD.

In dieser Studie hatten 30% der Hunde, die das CPB-Futter erhielten, eine weniger schwere MI und nur 10% verschlechterten sich. Hunde, die das KON-Futter erhielten, zeigten jedoch keine Verbesserung, und 25% sogar eine Verschlechterung.

Diese Ergebnisse waren signifikant: $p = 0,041$

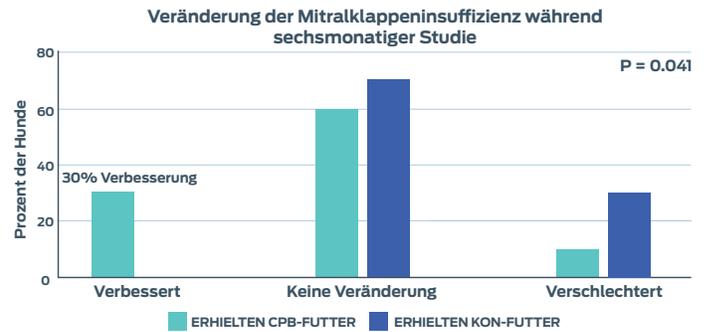


Abbildung 15:

Dieses Diagramm veranschaulicht die Veränderungen im Schweregrad der Mitralklappeninsuffizienz bei Hunden, die während der sechsmonatigen Ernährungsinterventionsstudie KON-Futter bzw. CPB-Futter erhielten.

Metabolomik: Verbindet gesundheitliche Vorteile der CPB-Nährstoffe mit Veränderungen auf zellulärer Ebene

In Follow-up-Studien untersuchten Wissenschaftler von Purina die Serum-Metaboliten der Hunde, die an der Ernährungsstudie teilgenommen hatten.¹⁰¹

Unter über 100 verschiedenen Metaboliten zeigten die Studienergebnisse, dass der während der Ernährungsstudie

nachgewiesene klinische Nutzen auch mit positiven Veränderungen auf der Stoffwechselebene einherging:

- Bessere Verwertung von Fettsäuren und Bioenergetik
- Reduzierte Entzündungsmarker
- Reduzierter oxidativer Stress

Signifikante Veränderungen der Metaboliten in der CPB-Gruppe	Auswirkungen auf die Herzgesundheit
↑ 2,7-facher Anstieg von -Aminobuttersäure	Reguliert das Glutathion-Gleichgewicht; Glutathion schützt gegen oxidativen Stress, besonders im Herzen.
↑ 2-facher Anstieg von Arginin und Citrullin	Diese Aminosäuren sind Vorläufer für die Biosynthese von Stickoxid. Stickoxid wirkt hauptsächlich oxidativem Stress entgegen und unterstützt eine optimale Pumpfunktion des Herzens.
↑ 3-facher Anstieg von Caprate	Dies ist eine mittelkettige Fettsäure (MKFS) mit 10 Kohlenstoffatomen. MKFS und MKTs sind Energiequellen, die direkt in die Mitochondrien gelangen. Sie benötigen keine speziellen Transporter oder Pfade, die Carnitin verwenden.
↑ 2,5-facher Anstieg von Desoxycarnitin	Eine Aminosäure, die ein direkter Vorläufer der Carnitin-Biosynthese ist. Die Hauptfunktion von Carnitin ist der Transport von langkettigen Fettsäuren in die Mitochondrien, wo sie zur Energiegewinnung verwertet werden.
↑ Ceramide und Sphingomyeline sind sehr langkettige Fettsäuren (VLCFA).	Forschung an Menschen zeigte ein gesenktes Risiko eines Herzversagens, wenn Ceramide und Sphingomyeline mit VLCFA angehoben wurden.
↓ Margarat und Methylpalmitat	Diese FS gehen mit Veränderungen im Durchmesser des linken Atriums einher - eine wichtige Kennzahl für das Fortschreiten einer MMVD. Hunde mit niedrigem Margarat- und Methylpalmitat-Spiegel zeigten eine geringere Ausdehnung des Durchmessers des linken Atriums, also ein reduziertes Fortschreiten der MMVD.
↓ Stärkere Senkung des Verhältnisses von Omega-6- zu Omega-3-Fettsäuren	Entzündungen spielen bei Herzerkrankungen eine wichtige Rolle. Omega-3-FS wie Eicosapentaensäure verfügen über eine wichtige anti-inflammatorische/anti-aggregatorische Wirkung, während Omega-6-FS wie Arachidonsäure normalerweise pro-inflammatorisch wirken.
↓ Acylcarnitin: Oleoylcarnitin, Adipoylcarnitin und Margaroylcarnitin	Weist auf eine verbesserte kardiale Fettverwertung hin.

Diese Untersuchungsreihe zeigt, dass eine ernährungsphysiologische Behandlung mit einer Mischung an bestimmten Nährstoffen, die speziell für entscheidende metabolische Veränderungen, die bei Hunden mit MMVD auftreten, formuliert wurde, wichtige kardiale Kennzahlen verbessern und das Fortschreiten einer subklinischen Herzerkrankung verzögern konnte. Maßgeblich ist das Zusammenwirken dieser Nährstoffe, um die nachgewiesene Wirksamkeit zu erreichen.

Eine ausgewogene Ernährung war für den Erhalt eines gesunden Herzens schon immer wichtig. Jetzt bietet ein neuartiger ernährungsphysiologischer Ansatz einen klinischen Nutzen für Hunde mit MMVD im Frühstadium. Studien belegen, dass die synergistische Wirkung einer einzigartigen Nährstoffmischung dabei helfen kann, die Herzfunktion zu verbessern und das Fortschreiten der Krankheit bei Hunden mit Mitralklappenendokardiose im Frühstadium zu verzögern.

QUELLENANGABEN

1. Keene, B. W., Atkins, C. E., Bonagura, J. D., Fox, P. R., Häggström, J., Fuentes, V. L., Oyama, M. A., Rush, J. E., Stepien, R., & Uechi, M. (2019). ACVIM consensus guidelines for the diagnosis and treatment of myxomatous mitral valve disease in dogs. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 33(3), 1127-1140.
2. Borgarelli, M., & Buchanan, J. W. (2012). Historical review, epidemiology and natural history of degenerative mitral valve disease. *Journal of Veterinary Cardiology*, 14(1), 93-101.
3. Boswood, A., Gordon, S. G., Häggström, J., Wess, G., Stepien, R. L., Oyama, M. A., ... Watson, P. (2018). Longitudinal analysis of quality of life, clinical, radiographic, echocardiographic, and laboratory variables in dogs with early stage myxomatous mitral valve disease receiving pimobendan or placebo: the EPIC Study. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 32(1), 72-85.
4. Reynolds, C. A., Brown, D. C., Rush, J. E., Fox, P. R., Nguyenba, T. P., Lehmkuhl, L. B., Gordon, S. G., Kellihan, H. B., Stepien, R. L., Lefbom, B. K., Meier, C. K., & Oyama, M. A. (2012). Prediction of first onset of congestive heart failure in dogs with degenerative mitral valve disease: the PREDICT cohort study. *Journal of Veterinary Cardiology: the official journal of the European Society of Veterinary Cardiology*, 14(1), 193-202.
5. Haskins, S., Pascoe, P. J., Ilkiw, J. E., Fudge, J., Hopper, K., & Aldrich, J. (2005). Reference cardiopulmonary values in normal dogs. *Comparative Medicine*, 55(2), 156-161.
6. Lopaschuk, G. (2017). Metabolic Modulators in Heart Disease: Past, Present, and Future. *Canadian Journal of Cardiology*, 33, 838-849.
7. Fernández-Vizcarra, E., Enríquez, J. A., Pérez-Martos, A., Montoya, J., & Fernández-Silva, P. (2011). Tissue-specific differences in mitochondrial activity and biogenesis. *Mitochondrion*, 11(1), 207-213.
8. Veltri, K. L., Espiritu, M., & Singh, G. (1990). Distinct genomic copy number in mitochondria of different mammalian organs. *Journal of Cell Physiology*, 143(1), 160-164.
9. Doenst, T., Nguyen, T. D., & Abel, E. D. (2013). Cardiac metabolism in heart failure: implications beyond ATP production. *Circulation Research*, 113(6), 709-724.
10. Neubauer, S. (2007). The failing heart—an engine out of fuel. *The New England Journal of Medicine*, 356(11), 1140-1151.
11. Taegtmeier, H. (2004). Cardiac metabolism as a target for the treatment of heart failure. *Circulation*, 110(8), 894-896.
12. Stanley, W. C., Recchia, F. A., & Lopaschuk, G. D. (2005). Myocardial substrate metabolism in the normal and failing heart. *Physiological Reviews*, 85, 1093-1129.
13. Kiyuna, L. A., Albuquerque, R., Chen, C. H., Mochly-Rosen, D., & Ferreira, J. (2018). Targeting mitochondrial dysfunction and oxidative stress in heart failure: Challenges and opportunities. *Free Radical Biology & Medicine*, 129, 155-168.
14. Martín-Fernández, B., & Gredilla, R. (2016). Mitochondria and oxidative stress in heart aging. *Age (Dordrecht, Netherlands)*, 38(4), 225-238.
15. Pashkow, F. J. (2011). Oxidative Stress and Inflammation in Heart Disease: Do Antioxidants Have a Role in Treatment and/or Prevention? *International Journal of Inflammation*, 2011, 514623.
16. Janus, I., Kandefer-Gola, M., Ciaputa, R., Noszczyk-Nowak, A., Paslawska, U., Tursi, M., & Nowak, M. (2017). Cardiomyocyte marker expression in dogs with left atrial enlargement due to dilated cardiomyopathy or myxomatous mitral valve disease. *Folia Histochemica et Cytobiologica*, 55(2), 52-61.
17. Jiang, L., Wang, J., Li, R., Fang, Z. M., Zhu, X. H., Yi, X., Lan, H., Wei, X., & Jiang, D. S. (2019). Disturbed energy and amino acid metabolism with their diagnostic potential in mitral valve disease revealed by untargeted plasma metabolic profiling. *Metabolomics*, 15(4), 57.
18. Li, Q., Freeman, L. M., Rush, J. E., Huggins, G. S., Kennedy, A. D., Labuda, J. A., Laflamme, D. P., & Hannah, S. S. (2015). Veterinary Medicine and Multi-Omics Research for Future Nutrition Targets: Metabolomics and Transcriptomics of the Common Degenerative Mitral Valve Disease in Dogs. *OMICS*, 19(8), 461-470.
19. Lanfear, D. E., Gibbs, J. J., Li, J., She, R., Petucci, C., Culver, J. A., ... Gardell, S. J. (2017). Targeted Metabolomic Profiling of Plasma and Survival in Heart Failure Patients. *Journal of the American College of Cardiology, Heart failure*, 5(11), 823-832.
20. Oyama, M. A., & Chittur, S. V. (2006). Genomic expression patterns of mitral valve tissues from dogs with degenerative mitral valve disease. *American Journal of Veterinary Research*, 67(8), 1307-1318.
21. Buchanan, J. W. (1977). Chronic valvular disease (endocardiosis) in dogs. *Advances in Veterinary Science*, 21, 57-106.
22. Detweiler, D. K., & Patterson, D. F. (1965). The prevalence and types of cardiovascular disease in dogs. *Annals of the New York Academies of Science*, 127, 481-516.
23. Häggström, J., Kwart, C., & Pedersen, H. D. (2005). Acquired valvular disease. In: Ettinger, S. J., Feldman, E. C., eds. *Textbook of Veterinary Internal Medicine*, 6th ed. St Louis: Elsevier: 1022-1039.
24. Atkins, C., Bonagura, J., Ettinger, S., Fox, P., Gordon, S., Häggström, J., ... Stepien R. (2009). Guidelines for the diagnosis and treatment of canine chronic valvular heart disease. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 23, 1142-1150.
25. Häggström, J., Hansson, K., Kwart, C., & Swenson, L. (1992). Chronic valvular disease in the cavalier King Charles spaniel in Sweden. *Veterinary Record*, 131(24), 549-553.
26. Parker, H. G., & Kilroy-Glynn, P. (2012). Myxomatous mitral valve disease in dogs: does size matter? *Journal of Veterinary Cardiology: the official journal of the European Society of Veterinary Cardiology*, 14(1), 19-29.
27. Fox, P. R. (2012). Pathology of myxomatous mitral valve disease in the dog. *Journal of veterinary cardiology: the official journal of the European Society of Veterinary Cardiology*, 14(1), 103-126.
28. Oyama, M. A., Elliott, C., Loughran, K. A., Kossar, A. P., Castillero, E., Levy, R. J., & Ferrari, G. (2020). Comparative pathology of human and canine myxomatous mitral valve degeneration: 5HT and TGF- β mechanisms. *Cardiovascular Pathology*, 46, 107196.
29. Ayme-Dietrich, E., Lawson, R., Da-Silva, S., Mazzucotelli, J. P., & Monassier, L. (2019). Serotonin contribution to cardiac valve degeneration: new insights for novel therapies? *Pharmacological Research*, 140, 33-42.
30. Driesbaugh, K. H., Branchetti, E., Grau, J. B., Keeney, S. J., Glass, K., Oyama, M. A., Rioux, N., Ayoub, S., ... Ferrari, G. (2018). Serotonin receptor 2B signaling with interstitial cell activation and leaflet remodeling in degenerative mitral regurgitation. *Journal of Molecular and Cellular Cardiology*, 115, 94-103.
31. Côté, E., Edwards, N. J., Ettinger, S. J., Fuentes, V. L., MacDonald, K. A., Scansen, B. A., Sisson, D. D., & Abbott, J. A. (2015). Management of incidentally detected heart murmurs in dogs and cats. *Journal of Veterinary Cardiology*, 17(4), 245-261.

32. Stepien, R. L., Rak, M. B., & Blume, L. M. (2020). Use of radiographic measurements to diagnose stage B2 early stage myxomatous mitral valve disease in dogs. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 256(10), 1129-1136.
33. Beaumier, A., Rush, J. E., Yang, V. K., & Freeman, L. M. (2018). Clinical findings and survival time in dogs with advanced heart failure. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 32(3), 944-950.
34. Borgarelli, M., Savarino, P., Crosara, S., Santilli, R. A., Chiavegato, D., Poggi, M., ... Tarducci, A. (2008). Survival characteristics and prognostic variables of dogs with mitral regurgitation attributable to myxomatous valve disease. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 22, 120-128.
35. BENCH study group. The effect of benazepril on survival times and clinical signs of dogs with congestive heart failure: Results of a multicenter, prospective, randomized, double-blinded, placebo controlled, long-term clinical trial. (1999). *Journal of Veterinary Cardiology*, 1, 7-18.
36. Ettinger, S. J., Benitz, A. M., Ericsson, G. F., Cifelli, S., Jernigan, A. D., Longhofer, S. L., Trimboli, W., & Hanson, P. D. (1998). Effects of enalapril maleate on survival of dogs with naturally acquired heart failure. The Long-Term Investigation of Veterinary Enalapril (LIVE) Study Group. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 213(11), 1573-1577.
37. Häggström, J., Boswood, A., O'Grady, M., Jöns, O., Smith, S., Swift, S., ... DiFrancia, R. (2008). Effect of pimobendan or benazepril hydrochloride on survival times in dogs with congestive heart failure caused by naturally occurring myxomatous mitral valve disease: the QUEST study. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 22(5), 1124-1135.
38. Lewis, T. W., Wiles, B. M., Llewellyn-Zaidi, A. M., Evans, K. M. & O'Neill, D. G. (2018). Longevity and mortality in Kennel Club registered dog breeds in the UK in 2014. *Canine Genetics and Epidemiology*, 5, 10.
39. Gordon, S. G., Saunders, A. B., & Wesselowski, S. R. (2017). Asymptomatic Canine Degenerative Valve Disease: Current and Future Therapies. *Veterinary Clinics of North America Small Animal Practice*, 47(5), 955-975.
40. Miller, W. L., Borgeson, D. D., Grantham, J. A., Luchner, A., Redfield, M. M., & Burnett, J. C., Jr (2015). Dietary sodium modulation of aldosterone activation and renal function during the progression of experimental heart failure. *European Journal of Heart Failure*, 17(2), 144-150.
41. DiNicolantonio, J. J., Chatterjee, S., & O'Keefe, J. H. (2016). Dietary Salt Restriction in Heart Failure: Where Is the Evidence? *Progress in Cardiovascular Diseases*, 58(4), 401-406.
42. Kong, Y. W., Baqar, S., Jerums, G., & Ekinci, E. I. (2016). Sodium and Its Role in Cardiovascular Disease - The Debate Continues. *Frontiers in Endocrinology*, 7, 164.
43. Pedersen, H. D. (1996). Effects of mild mitral valve insufficiency, sodium intake, and place of blood sampling on the renin-angiotensin system in dogs. *Acta Veterinaria Scandinavica*, 37(1), 109-118.
44. Rush, J. E., Freeman, L. M., Brown, D. J., Brewer, B. P., Ross, J. N., Jr, & Markwell, P. J. (2000). Clinical, echocardiographic, and neurohormonal effects of a sodium-restricted diet in dogs with heart failure. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 14(5), 513-520.
45. Freeman, L. M. (2009). The pathophysiology of cardiac cachexia. *Current Opinion in Supportive and Palliative Care*, 3, 276-281.
46. Freeman, L. M. (2012). Cachexia and sarcopenia: emerging syndromes of importance in dogs and cats. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 26(1), 3-17.
47. Ineson, D. L., Freeman, L. M., & Rush, J. E. (2019). Clinical and laboratory findings and survival time associated with cardiac cachexia in dogs with congestive heart failure. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 33(5), 1902-1908.
48. Dupont, J., Dedeys, L., Dalle, S., Koppo, K., & Gielen, E. (2019). The role of omega-3 in the prevention and treatment of sarcopenia. *Aging Clinical and Experimental Research*, 31(6), 825-836.
49. Freeman, L. M., Rush, J. E., Kehayias, J. J., Ross, J. N. Jr, Meydani, S. N., Brown, D. J., ... Roubenoff, R. (1998). Nutritional alterations and the effect of fish oil supplementation in dogs with heart failure. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 12(6), 440-448.
50. Gorjao, R., Dos Santos, C., Serdan, T., Diniz, V., Alba-Loureiro, T. C., Cury-Boaventura, M. F., Hatanaka, E., Levada-Pires, A. C., Sato, F. T., Pithon-Curi, T. C., Fernandes, L. C., Curi, R., & Hirabara, S. M. (2019). New insights on the regulation of cancer cachexia by N-3 polyunsaturated fatty acids. *Pharmacology & Therapeutics*, 196, 117-134.
51. Robinson, S. M., Reginster, J. Y., Rizzoli, R., Shaw, S. C., Kanis, J. A., Bautmans, I., ... Cooper, C., & ESCEO working group (2018). Does nutrition play a role in the prevention and management of sarcopenia? *Clinical Nutrition (Edinburgh, Scotland)*, 37(4), 1121-1132.
52. Moonarmart, W., Boswood, A., Luis Fuentes, V., Brodbelt, D., Souttar, K., & Elliott, J. (2010). N-terminal pro B-type natriuretic peptide and left ventricular diameter independently predict mortality in dogs with mitral valve disease. *The Journal of Small Animal Practice*, 51(2), 84-96.
53. Mattin, M. J., Brodbelt, D. C., Church, D. B., & Boswood, A. (2019). Factors associated with disease progression in dogs with presumed early stage degenerative mitral valve disease attending primary care veterinary practices in the United Kingdom. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 33(2), 445-454.
54. Boswood, A., Dukes-McEwan, J., Loureiro, J., James, R. A., Martin, M., Stafford-Johnson, M., Smith, P., Little, C., & Attree, S. (2008). The diagnostic accuracy of different natriuretic peptides in the investigation of canine cardiac disease. *The Journal of Small Animal Practice*, 49(1), 26-32.
55. Fine, D. M., DeClue, A. E., & Reiner, C. R. (2008). Evaluation of circulating amino terminal-pro-B-type natriuretic peptide concentration in dogs with respiratory distress attributable to congestive heart failure or primary pulmonary disease. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 232(11), 1674-1679.
56. Oyama, M. A., Fox, P. R., Rush, J. E., Rozanski, E. A., & Lesser, M. (2008). Clinical utility of serum N-terminal pro-B-type natriuretic peptide concentration for identifying cardiac disease in dogs and assessing disease severity. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 232(10), 1496-1503.
57. Tarnow, I., Olsen, L. H., Kvarn, C., Hoglund, K., Moesgaard, S. G., Kamstrup, T. S., Pedersen, H. D., & Häggström, J. (2009). Predictive value of natriuretic peptides in dogs with mitral valve disease. *Veterinary Journal (London, England: 1997)*, 180(2), 195-201.
58. Chetboul, V., & Tissier, R. (2012). Echocardiographic assessment of canine degenerative mitral valve disease. *Journal of Veterinary Cardiology*, 14(1), 127-148.

59. Serres, F., Pouchelon, J. L., Poujol, L., Lefebvre, H. P., Trumel, C., Daste, T., ... Chetboul, V. (2009). Plasma N-terminal pro-B-type natriuretic peptide concentration helps to predict survival in dogs with symptomatic degenerative mitral valve disease regardless of and in combination with the initial clinical status at admission. *Journal of Veterinary Cardiology*, 11(2), 103-21.
60. Chan, I. P., Wu, S. Y., Chang, C. C., & Chen, W. Y. (2019). Serial measurements of cardiac troponin I in heart failure secondary to canine mitral valve disease. *The Veterinary Record*, 185(11), 343.
61. Hezzell, M. J., Falk, T., Olsen, L. H., Boswood, A., & Elliott, J. (2014). Associations between N-terminal procollagen type III, fibrosis and echocardiographic indices in dogs that died due to myxomatous mitral valve disease. *Journal of Veterinary Cardiology: the official journal of the European Society of Veterinary Cardiology*, 16(4), 257-264.
62. Hori, Y., Iguchi, M., Hirakawa, A., Kamiya, Z., Yamano, S., Ibaragi, T., ... Yuki, M. (2020). Evaluation of atrial natriuretic peptide and cardiac troponin I concentrations for assessment of disease severity in dogs with naturally occurring mitral valve disease. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 256(3), 340-348.
63. Ljungvall, I., & Häggström, J. (2016). Adult-onset valvular heart disease. In: Ettinger, S. J., & Feldman, E. C. *Textbook of Veterinary Internal Medicine: Disease of the Dog and Cat*. Philadelphia: WB Saunders, pp: 1249-1265.
64. Polizopoulou, Z. S., Koutinas, C. K., Dasopoulou, A., Patsikas, M., York, M., Roman, I., ... O'Brien, P. J. (2014). Serial analysis of serum cardiac troponin I changes and correlation with clinical findings in 46 dogs with mitral valve disease. *Veterinary Clinical Pathology*, 43(2), 218-225.
65. Toaldo, B., Romito, G., Guglielmini, C., Diana, A., Pelle, N. G., Contiero, B., & Cipone, M. (2018). Prognostic value of echocardiographic indices of left atrial morphology and function in dogs with myxomatous mitral valve disease. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 32(3), 914-921.
66. Borgarelli, M., & Haggstrom, J. (2010). Canine degenerative myxomatous mitral valve disease: Natural history, clinical presentation and therapy. *Veterinary Clinics of North America Small Animal Practice*, 40, 651-663.
67. Häggström, J., Hoglund, K., & Borgarelli, M. (2009). An update on treatment and prognostic indicators in canine myxomatous mitral valve disease. *Journal of Small Animal Practice*, 50(Suppl 1), 25-33.
68. Oyama, M. A., Rush, J. E., O'Sullivan, M. L., Williams, R. M., Rozanski, E. A., Petrie, J. P., Sleeper, M. M., & Brown, D. C. (2008). Perceptions and priorities of owners of dogs with heart disease regarding quality versus quantity of life for their pets. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 233(1), 104-108.
69. van der Vusse, G. J., van Bilsen, M., & Glatz, J. F. (2000). Cardiac fatty acid uptake and transport in health and disease. *Cardiovascular Research*, 45(2), 279-93.
70. Labarthe, F., Khairallah, M., Bouchard, B., Stanley, W.C., & Des Rosiers, C. (2005). Fatty acid oxidation and its impact on response of spontaneously hypertensive rat hearts to an adrenergic stress: benefits of a medium-chain fatty acid. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*, 288(3), H1425-36.
71. Labarthe, F., Gélinas, R., & Des Rosiers, C. (2008). Medium-chain fatty acids as metabolic therapy in cardiac disease. *Cardiovascular Drugs and Therapy*, 22(2), 97-106.
72. Montgomery, M. K., Osborne, B., Brown, S. H., Small, L., Mitchell, T. W., Cooney, G. J., & Turner, N. (2013). Contrasting metabolic effects of medium-versus long-chain fatty acids in skeletal muscle. *Journal of Lipid Research*, 54(12), 3322-3333.
73. Bach, A. C., & Babayan, V. K. (1982). Medium-chain triglycerides: an update. *American Journal of Clinical Nutrition*, 36(5), 950-962.
74. Saifudeen, I., Subhadra, L., Konnottil, R., & Nair, R. R. (2017). Metabolic Modulation by Medium-Chain Triglycerides Reduces Oxidative Stress and Ameliorates CD36-Mediated Cardiac Remodeling in Spontaneously Hypertensive Rat in the Initial and Established Stages of Hypertrophy. *Journal of Cardiac Failure*, 23(3), 240-251.
75. Bauer, J. E. (2006). Metabolic basis for the essential nature of fatty acids and the unique dietary fatty acid requirements of cats. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 229(11), 1729-1732.
76. Billman, G. E., Hallaq, H., & Leaf, A. (1994). Prevention of ischemia-induced ventricular fibrillation by omega 3 fatty acids. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 91(10), 4427-4430.
77. Billman, G. E., Kang, J. X., & Leaf, A. (1999). Prevention of sudden cardiac death by dietary pure omega-3 polyunsaturated fatty acids in dogs. *Circulation*, 99(18), 2452-2457.
78. Freeman, L. M. (2010). Beneficial effects of omega-3 fatty acids in cardiovascular disease. *Journal of Small Animal Practice*, 51(9), 462-470.
79. London, B., Albert, C., Anderson, M. E., Giles, W. R., Van Wagoner, D. R., Balk, E., ..., Lathrop, D. A. (2007). Omega-3 fatty acids and cardiac arrhythmias: prior studies and recommendations for future research: a report from the National Heart, Lung, and Blood Institute and Office Of Dietary Supplements Omega-3 Fatty Acids and their Role in Cardiac Arrhythmogenesis Workshop. *Circulation*, 116(10), e320-e335.
80. Smith, C. E., Freeman, L. M., Rush, J. E., Cunningham, S. M., & Biourge, V. (2007). Omega-3 fatty acids in Boxer dogs with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 21(2), 265-273.
81. Sanderson S. L. (2006). Taurine and carnitine in canine cardiomyopathy. *The Veterinary Clinics of North America; Small Animal Practice*, 36(6), 1325-viii.
82. Schaffer, S., Solodushko, V., & Azuma, J. (2000). Taurine-deficient cardiomyopathy: role of phospholipids, calcium and osmotic stress. *Advances in Experimental Medicine and Biology*, 483, 57-69.
83. Schaffer, S. W., Jong, C. J., Ramila, K. C., & Azuma, J. (2010). Physiological roles of taurine in heart and muscle. *Journal of Biomedical Science*, 17 Suppl 1(Suppl 1), S2.
84. Eley, D. W., Lake, N., & ter Keurs, H. E. D. J. (1994). Taurine depletion and excitation contraction coupling in rat myocardium. *Circulation Research*, 74(6), 11210-11219.
85. Lake, N. (1993). Loss of cardiac myofibrils: mechanism of contractile deficits induced by taurine deficiency. *American Journal of Physiology*, 264, H1323-H1326.
86. Kim, H. K., & Han, S. N. (2019). Vitamin E: Regulatory role on gene and protein expression and metabolomics profiles. *IUBMB life*, 71(4), 442-455.

87. Wang, Z., Liu, Y., Liu, G., Lu, H., & Mao, C. (2018). L-Carnitine and heart disease. *Life Sciences*, 184, 88-97.
88. Han, S. N., Adolffson, O., Lee, C. K., Prolla, T. A., Ordovas, J. & Meydani, S. N. (2004). Vitamin E and Gene Expression in Immune Cells. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1031, 96-101.
89. Saboori, S., Koohdani, F., Nematipour, E., Yousefi Rad, E., Saboor-Yaraghi, A. A., Javanbakht, M. H., Eshraghian, M. R., Ramezani, A., & Djalali, M. (2016). Beneficial effects of omega-3 and vitamin E coadministration on gene expression of SIRT1 and PGC1 α and serum antioxidant enzymes in patients with coronary artery disease. *Nutrition, Metabolism, and Cardiovascular Diseases: NMCD*, 26(6), 489-494.
90. Birringer, M., & Lorkowski, S. (2019). Vitamin E: regulatory role of metabolites. *International Union of Biochemistry and Molecular Biology, Life*, 71(4), 479-486.
91. Pryor, W. A. (2000). Vitamin E and heart disease: basic science to clinical intervention trials. *Free Radical Biology & Medicine*, 28(1), 141-164.
92. Sagols, E., & Priymenko, N. (2011). Oxidative stress in dog with heart failure: the role of dietary fatty acids and antioxidants. *Veterinary Medicine International*, 180206.
93. Sozen, E., Demirel, T., & Ozer, N. K. (2019). Vitamin E: regulatory role in the cardiovascular system. *International Union of Biochemistry and Molecular Biology Life*, 71(4), 507-515.
94. Michałek, M., Tabiś, A., Cepiel, A., & Noszczyk-Nowak, A. (2020). Antioxidative enzyme activity and total antioxidant capacity in serum of dogs with degenerative mitral valve disease. *Canadian Journal of Veterinary Research = Revue canadienne de recherche veterinaire*, 84(1), 67-73.
95. Del Gobbo, L. C., Imamura, F., Wu, J. H., de Oliveira Otto, M. C., Chiuve, S. E., & Mozaffarian, D. (2013). Circulating and dietary magnesium and risk of cardiovascular disease: a systematic review and meta-analysis of prospective studies. *American Journal of Clinical Nutrition*, 98(1), 160-173.
96. Freeman, L. M., Rush, J. E., & Markwell, P. J. (2006). Effects of dietary modification in dogs with early chronic valvular disease. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 20, 1116-1126.
97. Qu, X., Jin, F., Hao, Y., Li, H., Tang, T., Wang, H., Yan, W., & Dai, K. (2013). Magnesium and the risk of cardiovascular events: a meta-analysis of prospective cohort studies. *PLoS One*, 8(3), e57720.
98. Tardy, A. L., Pouteau, E., Marquez, D., Yilmaz, C., & Scholey, A. (2020). Vitamins and Minerals for Energy, Fatigue and Cognition: A Narrative Review of the Biochemical and Clinical Evidence. *Nutrients*, 12(1), E228.
99. Li, Q., Heaney, A., Langenfeld-McCoy, N., Boler, B. V., & Laflamme, D. P. (2019). Dietary intervention reduces left atrial enlargement in dogs with early early stage myxomatous mitral valve disease: a blinded randomized controlled study in 36 dogs. *BMC Veterinary Research*, 15(1), 425.
100. Dickson, D., Caivano, D., Matos, J. N., Summerfield, N., & Rishniw, M. (2017). Two dimensional echocardiographic estimates of left atrial function in healthy dogs and dogs with myxomatous mitral valve disease. *Journal of Veterinary Cardiology*, 19, 469-479.
101. Li, Q., Laflamme, D. P., & Bauer, J. E. (2020). Serum untargeted metabolomic changes in response to dietary intervention on dogs with early stage myxomatous mitral valve disease. *PLoS One*, 15(6), e0234404.



Querschnitt eines Mitochondriums



Advancing Science for Pet Health

Weitere Informationen auf
PurinaInstitute.com

DIE PURINA-MARKEN SIND EIGENTUM VON SOCIÉTÉ DES PRODUITS NESTLÉ S.A.
JEDLICHE SONSTIGE MARKEN SIND EIGENTUM IHRER JEWEILIGEN MARKENBESITZER RG/CRCR/DE