



Sveriges lantbruksuniversitet
Swedish University of Agricultural Sciences

Fakulteten för veterinärmedicin
och husdjursvetenskap

Plasmakoncentration av hjärtspecifikt troponin I under konvertering med kinidinsulfat hos hästar med förmaksflimmer

**Plasma concentrations of cardiac troponin I
during conversion with quinidine sulphate
in horses with atrial fibrillation**

Stephanie Brodd

*Uppsala
2019*

Examensarbete 30 hp inom veterinärprogrammet

Plasmakoncentration av hjärtspecifikt troponin I under konvertering med kinidinsulfat hos hästar med förmaksflimmer

Plasma concentrations of cardiac troponin I during conversion with quinidine sulphate in horses with atrial fibrillation

Stephanie Brodd

Handledare: Katarina Nostell, Institutionen för kliniska vetenskaper

Biträdande handledare: Ingrid Ljungvall, Institutionen för kliniska vetenskaper

Examinator: Jens Häggström, Institutionen för kliniska vetenskaper

Examensarbete i veterinärmedicin

Omfattning: 30 hp

Nivå och fördjupning: Avancerad nivå, A2E

Kurskod: EX0869

Utgivningsort: Uppsala

Utgivningsår: 2019

Elektronisk publicering: <https://stud.epsilon.slu.se>

Nyckelord: förmaksflimmer, troponin, cTnI, kinidinsulfat, konvertering

Key words: atrial fibrillation, troponine, cTnI, quinidine sulphate, cardioversion

Sveriges lantbruksuniversitet
Swedish University of Agricultural Sciences

Fakulteten för veterinärmedicin och husdjursvetenskap
Institutionen för kliniska vetenskaper

SAMMANFATTNING

Förmaksflimmer är den vanligaste prestationsnedsättande arytm hos häst. I Sverige behandlas förmaksflimmer medicinskt med kinidinsulfat. Syftet med denna pilotstudie var primärt att undersöka om medicinsk konvertering med kinidinsulfat leder till en påverkan på myocyterna identifierad genom en stegring av hjärtspecifikt troponin I (cTnI) i plasma. Vidare syftade denna studie även till att undersöka om ett eventuellt samband kunde ses mellan cTnI koncentration och utfallet av konverteringen. Utöver detta undersöktes även förekomst av biverkningar sekundärt till kinidinsulfatbehandling; inkluderat eventuella förändringar som kan ses på EKG registrering under konverteringsförsöken.

Studien inkluderade information insamlad under sex olika medicinska konverteringsförsök med kinidinsulfat från totalt fem hästar med förmaksflimmer som behandlades vid Universitetsdjursjukhuset i Uppsala. Blodprover för analys av cTnI samlades kontinuerligt in under hela konverteringen samt under de efterföljande 12 timmarna efter behandlingens slut. En kontinuerlig långtids EKG registrering utfördes på samtliga hästar under hela konverteringsperioden.

Fem av sex konverteringsförsök lyckades och hjärtat återfick därmed en sinusrytm. I tre av konverteringsförsöken beslutades att inte ge fler doser kinidinsulfat trots att hjärtrytmen vid tillfället för beslutet ännu inte återgått till sinusrytm. Trots detta återgick hjärtrytmen senare till sinusrytm i två av fallen. Orsaken till att beslut togs att inte fortsätta kinidinsulfatbehandlingen var på grund av allvarliga biverkningar och/eller överkänslighet sekundärt till kinidinsulfatet, samt i ett av fallen på ägarens begäran. Samtliga hästar i studien uppvisade i olika grad biverkningar som kunde kopplas till behandling med kinidinsulfat (nedsatt allmäntillstånd, takykardi, flatulens, diarré, kolik, svettningar, muskelfascikulationer och ataxi).

I studien undersöktes även kinidinsulfatets inverkan på hjärtfrekvens, förmaksfrekvens, andningsfrekvens och QRS komplexens bredd. Hjärtfrekvensen ökade över tid samtidigt som förmaksfrekvensen minskade tills dess att hjärtat återgick till sinusrytm då förmakens och kamrarnas frekvens blev lika. QRS komplexens bredd ökade signifikant under konverteringen för samtliga hästar, dock aldrig över 25 % vilket anses som ett tecken på toxicitet sekundärt till kinidinsulfatet. De avvikelser som sågs på EKG under konverteringen kunde inte kopplas till plasmakoncentrationerna av cTnI eller till konverteringsresultat.

Samtliga hästar hade under studiens gång låga plasmakoncentrationer av cTnI. Behandling med kinidinsulfat resulterade inte i någon signifikant stegring av cTnI i plasma hos gruppen av hästar som undersöktes, vilket talar för att behandlingen inte leder till någon uttalad skada på myocyterna. Resultaten i denna studie indikerade dock att den initiala plasmakoncentrationen av cTnI kan ha en potential som prognostisk indikator för en lyckad konvertering. De två hästar (tre konverteringsförsök) som hade plasmakoncentrationer som översteg 2 ng/L, och där plasmakoncentrationen ökade över tid, var de hästar som i denna studie inte konverterade till sinusrytm respektive konverterade tillbaka till förmaksflimmer efter en lyckad konvertering.

SUMMARY

Atrial fibrillation is the most common performance-limiting arrhythmia in horses. In Sweden, atrial fibrillation is treated medically with quinidine sulphate. The aim of this pilot study was primarily to investigate if medical conversion with quinidine sulphate could cause damage to myocytes identified as an increase of cardiac specific troponin I (cTnI) in plasma. In addition, this study also investigated whether an association could be seen between concentrations of cTnI in plasma and the outcome of the treatment. Furthermore, this study also investigated the side effects of quinidine sulphate as well as electrocardiographic changes during treatment.

The study included information from six different medical cardioversion attempts including five horses with atrial fibrillation treated at the University Animal Hospital in Uppsala, Sweden. Blood samples were collected continuously during the cardioversion and the following 12 hours after the end of the cardioversion for later analyze of cTnI concentrations.

Cardioversion was successful in five of six attempts. In three attempts, treatment was discontinued due to serious adverse reactions, hypersensitivity to quinidine sulphate and in one case due to the owner's request. In two of these cases, the heart converted to sinus rhythm later even though the treatment attempt was discontinued. All horses in the study showed a variety of adverse reactions that could be associated to treatment with quinidine sulphate (depression, tachycardia, flatulence, diarrhea, colic, sweating, muscle tremor and ataxia).

This study also investigated the effects of quinidine sulphate on heart rate, atrial, respiratory rate and the width of the QRS complexes. Heart rate increased over time while atrial rate decreased until sinus rhythm occurred. The width of the QRS complex increased during the cardioversion in all horses, but never above 25%, which is considered a sign of toxicity secondary to treatment with quinidine sulphate. No association could be seen between findings on the ECG recording and plasma concentrations of cTnI.

During the study, the plasma concentrations of cTnI were low for all horses. Treatment with quinidine sulphate did not result in any significantly increased concentrations of cTnI in plasma. This indicated that medical cardioversion with quinidine sulphate did not cause extensive damage to the myocytes. However, the initial concentration of cTnI seemed to have a value as a prognostic indicator for whether the cardioversion was to be successful or not. The horses whose plasma concentration of cTnI initially exceeded 2 ng/L and whose plasma concentration increased over time, were those that in this study did not convert to sinus rhythm and respectively, reoccurred to atrial fibrillation despite successful cardioversion to sinus rhythm.

INNEHÅLL

Inledning	1
Syfte	1
Litteraturöversikt	2
Hjärtats retledningssystem och EKG	2
Etiologi och patogenes	4
Klassificering av förmaksflimmer	5
Diagnostik	6
Kliniska tecken	6
Behandlingsalternativ	7
Faktorer som påverkar prognos	9
Troponin	10
Material och metod	11
Studiedesign	11
Inklusions- och exklusionskriterier	11
Instrumentering och förberedelser	11
Studieupplägg och insamling av data	12
Statistik	13
Resultat	14
Hästar inkluderade i studien	14
Biverkningar av kinidinsulfat	14
EKG förändringar under konverteringen	15
Multipel regressionsanalysresultat	15
Uppföljande telefonintervju med hästägarna	20
Diskussion	20
Populärvetenskaplig beskrivning	23
Bibliografi	25

INLEDNING

Förmaksflimmer är en arytm som orsakas av en störning i hjärtats retledningssystem. Vid förmaksflimmer blir hjärtrytmen oregelbundet oregelbunden till följd av att celler utanför sinusknutan skickar okoordinerade elektriska impulser i förmaken. Detta resulterar i att förmakens kontraktion uteblir, vilket leder till minskad kammarfyllnad och minskad hjärtminutvolym med cirka 20 % (Bowen & Marr, 2010).

Förmaksflimmer är den vanligaste prestationsnedsättande arytm hos häst (Reef *et al.*, 1988; McGurrin, 2015; Reed *et al.*, 2018). Prestationsnedsättning ses framförallt hos högpresterande hästar i arbete som kräver hög hjärtfrekvens och maximal hjärtminutvolym, exempelvis hos hästar inom travsport, galoppsport, polosport, fälttävlan och hoppning på Grand Prix nivå. Den minskade hjärtminutvolymen som ses vid förmaksflimmer utgör normalt ingen begränsande faktor för hästen i vila och för normalt arbetande ridhästar noteras sällan prestationsnedsättning vid förmaksflimmer (Gehlen *et al.*, 2006; De Clercq, 2008; Reed *et al.*, 2018), varför arytm många gånger upptäcks slumpmässigt vid klinisk undersökning av annan orsak (Reed *et al.*, 2018).

Vid maximal prestation kan hästar med förmaksflimmer uppvisa breddade QRS komplex på EKG som tyder på en påverkan på retledningen i kamrarna, något som kan vara fatalt för drabbad häst (Buhl *et al.*, 2018). Liknande avvikelser kan även ses vid lågintensivt arbete, varför det har ifrågasatts om hästar med förmaksflimmer är lämpliga att använda som ridhästar (Verheyen *et al.*, 2013).

Förmaksflimmer hos häst kan behandlas medicinskt eller genom transvenös elkonvertering (transvenous electrical cardioversion/TVEC) (Reef *et al.*, 2014). Medicinsk behandling med kinidinsulfat är den behandling som i dagsläget är vanligast i Sverige.

Hjärtspecifikt troponin I (cTnI) är ett protein som används som biomarkör för att diagnosticera hjärtmuskelskador inom såväl humanmedicinen som veterinärmedicinen. Plasmakoncentrationen stiger i blodet sekundärt till skada eller påverkan på myocyterna (Bowen & Marr, 2010; Thygesen *et al.*, 2010). Hos friska hästar är plasmanivåerna knappt detekterbara (Begg *et al.*, 2006). Till dagens datum finns inga publicerade studier som undersöker om konvertering med kinidinsulfat leder till en ökning av koncentrationen av cTnI i plasma.

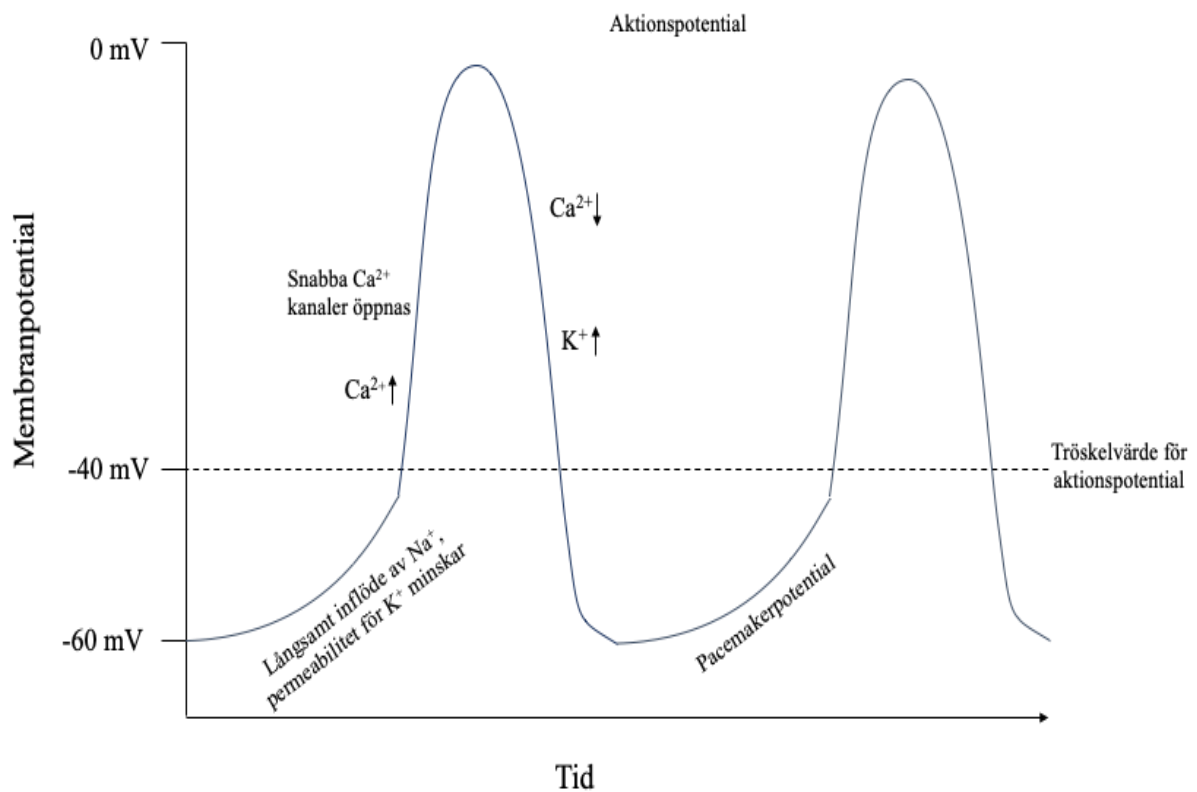
Syfte

Det primära syftet med denna pilotstudie är att undersöka om konvertering av förmaksflimmer med kinidinsulfat leder till en påverkan eller skada på myocyterna reflekterat som en ökning av koncentrationen av hjärtspecifikt troponin I (cTnI) i plasma. Vidare kommer även undersökas om ett eventuellt samband kan ses mellan cTnI koncentration och utfall av konvertering samt förekomst av biverkningar, inkluderat eventuella förändringar som kan ses på EKG registrering, under konverteringsförsöken.

LITTERATURÖVERSIKT

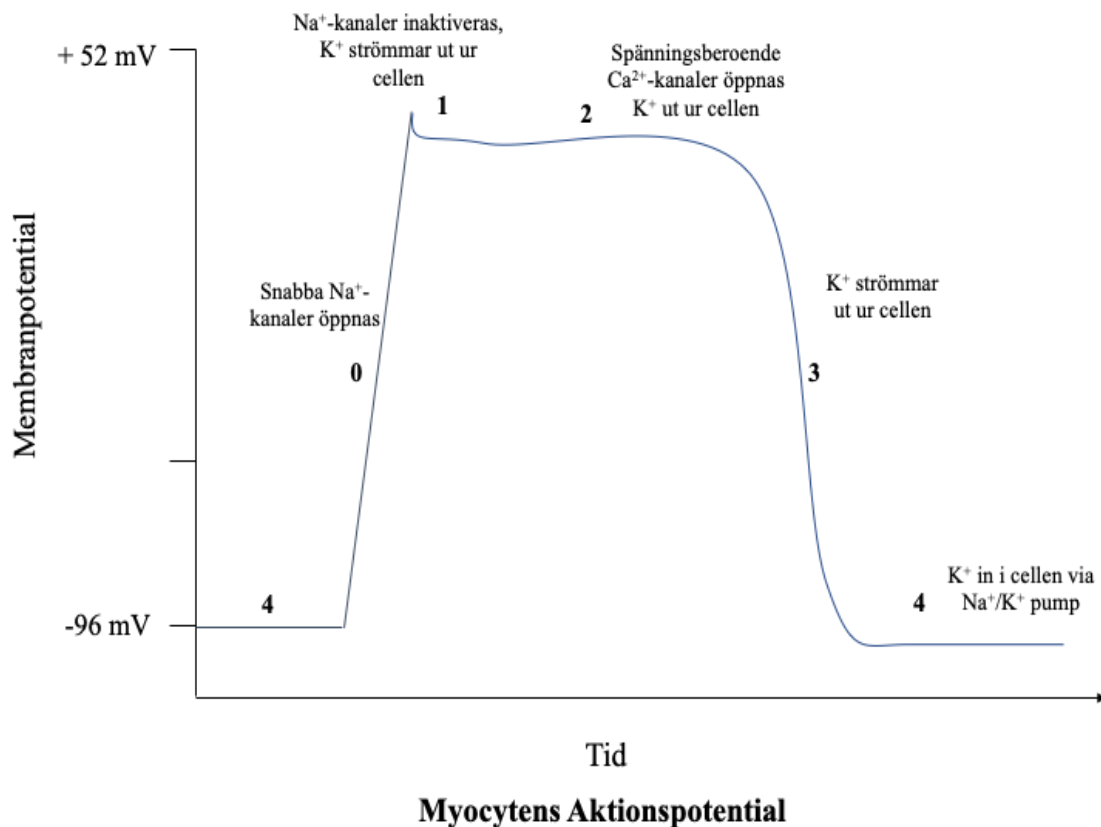
Hjärtats retledningssystem och EKG

Hjärtats rytm styrs i det normalt fungerande hjärtat från celler i sinusknutan, vilka består av specialiserade pacemakerceller med förmågan att depolarisera spontant (De Clercq, 2008; Sjaastad *et al.*, 2010). Pacemakerpotentialen skapas genom att Na^+ sakta flödar in i cellen, vilket gör att membranpotentialen ökar tills dess att tröskelvärdet uppnås (fig. 1). När tröskelvärdet uppnås öppnas istället Ca^{2+} -kanaler och Ca^{2+} strömmar snabbt in i cellen som depolariseras. Därefter stängs Ca^{2+} -kanalerna och K^+ -kanaler öppnas varpå K^+ strömmar ut ur cellen, vilket gör att membranpotentialen återigen blir negativ och repolarisering sker. Sinusknutans celler är således kalciumberoende och har ingen stabil vilopotential till skillnad från övriga myocyter (Sjaastad *et al.*, 2010).



Figur 1. Sinusknutans aktionspotential (illustration: Stephanie Brodd 2018).

Myocyten's aktionspotential (fig. 2) skapas genom ett samspel mellan jonkanaler i cellmembranet, och delas in i fyra faser (Sjaastad *et al.*, 2010). Under fas 0 öppnas snabba natriumkanaler och Na^+ flödar in i cellen. I fas 1 sker en partiell repolarisering, natriumkanalerna inaktiveras och K^+ strömmar ut ur cellen. Fas 2 kallas även för plåtåfasen, och här öppnas spänningsberoende Ca^{2+} -kanaler, vilket gör att Ca^{2+} flödar in i cellen samtidigt som K^+ fortsätter att flöda ut ur cellen. Under fas 3 sker repolariseringen och K^+ strömmar ut ur cellen. Sista faser, fas 4, sker när cellen återgår till den ursprungliga membranpotentialen genom att K^+ strömmar in i cellen via Na^+/K^+ pumpen (De Clercq, 2008; Sjaastad *et al.*, 2010).



Figur 2. Kamarmyocyten's aktionspotential (illustration: Stephanie Brodd 2018).

Aktionspotentialen resulterar i att förmaken depolariseras vilket utlöser förmakskontraktionen. På en EKG registrering representeras förmakens depolarisering av P-vågen. Impulsen leds därefter långsamt vidare via AV-knutan, och snabbt härifrån vidare via hisska bunten och purkinjefibrerna vidare ut i höger och vänster skänkel, vilket får kamrarna att kontrahera. Kamrarnas depolarisering utläses på EKG av QRS-komplexet, följt av kamrarnas repolarisering som utgör T-vågen. Figur 3 visar normalt EKG från häst med sinusrytm. Under såväl repolarisering som depolarisering är myocyterna refraktära för stimuli. Den refraktära perioden kan delas in i absolut och relativ refraktär period. Absolut refraktär period innebär den tid då cellerna inte är mottagliga för elektrisk stimulering, medan relativ refraktär period innebär tiden då cellerna kan ta emot stimuli om de är tillräckligt kraftiga (De Clercq, 2008).



Figur 3. Normalt EKG från häst med sinusrytm efter konvertering (single lead, 20mV/cm, 50mm/s). R-R intervallen är regelbundna och P-våg ses innan varje QRS-komplex.

Etiologi och patogenes

Normalt styrs hjärtats rytm av celler i sinusknutan i hjärtats högra förmak. Vid förmaksflimmer har myocyter utanför sinusknutan tagit över regleringen av rytmen genom att de skickar elektriska impulser snabbare än cellerna i sinusknutan (McGurrin, 2015).

Mekanismerna bakom förmaksflimmer är ännu inte helt klarlagd, men anses kunna uppstå till följd av enskilda eller multipla ektopiska foci samt re-entryvågor (De Clercq, 2008). Ektopiska foci fungerar som "triggers" och kan vid förmaksflimmer ha ursprung i hjärtats förmak, i lungvenerna eller i vena cava cranialis. Ektopiska foci skickar prematura elektriska impulser i förmaken och tar över sinusknutans roll för rytmreglering. Konsekvensen blir en okoordinerad elektrisk aktivitet i hjärtats förmak, vilket skapar ett förmaksflimmer. Re-entryvågor fungerar som substrat för att upprätthålla ett förmaksflimmer. Dessa kan uppstå när en elektrisk impuls fortplantas genom ett område med celler som har en kortare refraktärperiod än omgivande celler, och blockeras vid celler som har en längre refraktär period. När impulsen når områden med en längre refraktär period, "loopar" impulsen istället tillbaka till sitt ursprung där den återigen kan excitera myocyter med en kort refraktär period. Under rätt förutsättningar kan

denna mekanism fungera som en kontinuerlig källa för elektrisk aktivitet, vilket skapar en re-entryvåg (De Clercq, 2008; Bowen & Marr, 2010).

Förmaksflimmer leder till en okoordinerad elektrisk aktivitet i hjärtats förmak, vilket gör att förmakens annars koordinerade kontraktion uteblir (McGurrin, 2015). Som ett resultat av att förmaken inte kan kontrahera uteblir den sista aktiva fyllnadsfasen i diastole och hjärtminutvolymen minskar med cirka 20 % (Verheyen *et al.*, 2013; McGurrin, 2015). Förmaksfrekvensen kommer då att öka och hjärtrytmen blir oregelbundet oregelbunden då endast några av impulserna leds vidare till kamrarna via AV-knutan (Nattel, 2002). Eftersom hästens hjärta är under stark påverkan av vagus (hög vaguston) blockerar AV-knutan majoriteten av signalerna från förmaket, vilket gör att hästar med förmaksflimmer ofta har normal hjärtfrekvens i vila (McGurrin, 2015).

Förmaksflimmer kan uppstå primärt eller sekundärt hos hästar. Hästar har fysiologiskt stora förmak och hög vaguston i vila, vilket anses vara två predisponerande faktorer som ökar risken för primärt förmaksflimmer hos annars friska individer (Reef *et al.*, 1995). Hög vagustonus förkortar den refraktära perioden, vilket resulterar i en ökad heterogenitet mellan förmaksmyocyternas impulsledningshastighet och membranpotential. På så vis kan impulser utlösta från ett ektopiskt foci fortledas utanför den normala depolariseringsvågen, vilket då kan skapa samt underhålla ett förmaksflimmer (Else & Holmes, 1971).

Förmaksflimmer verkar till viss del kunna ha ärftlig genes och en predisposition har setts framförallt för travhästar (Physick-Sheard *et al.*, 2014; Kraus *et al.*, 2017). Förmaksflimmer har rapporterats kunna uppstå sekundärt till bakomliggande hjärtsjukdom och klaffinsufficienser såsom exempelvis mitralis-, tricuspidalis- eller pulmonalisinsufficiens (Leroux *et al.*, 2013). Elektrolytrubbningar och strukturella förändringar i förmaken är andra faktorer som har rapporterats kunna öka risken för förmaksflimmer att uppstå (De Clercq, 2008). I en studie sågs att förmaksflimmer i sig även kunde leda till strukturella och funktionella förändringar i hjärtats förmak, vilket kunde innebära att ett primärt förmaksflimmer på sikt kunde bli självunderhållande och därmed persistent (De Clercq *et al.*, 2008).

Klassificering av förmaksflimmer

Det finns olika system för klassificering av förmaksflimmer. För häst används mest frekvent ett system där klassificering baseras på hur länge flimret pågått. Förmaksflimmer klassas då som paroxysmalt, persistent, återkommande eller permanent (McGurrin, 2015). Paroxysmala förmaksflimmer konverterar spontant tillbaka till sinusrytm inom 24 till 48 timmar (Reed *et al.*, 2018). Förmaksflimmer räknas som persistent eller konstant om det har pågått längre än 7 dagar, och permanent när det inte längre är möjligt att konvertera till sinusrytm (McGurrin, 2015).

Diagnostik

Förmaksflimmer kan misstänkas i de fall då en oregelbundet oregelbunden hjärtrytm hörs vid auskultation av hjärtat. Diagnosen konfirmeras med hjälp av EKG som visar en avsaknad av P-vågor samt oregelbundna RR intervall. Istället för P-vågor ses en undulerande baslinje med f-vågor och QRS komplexen uppvisar vanligtvis en normal morfologi (fig. 4) (McGurrin, 2015).



Figur 4. EKG från häst med förmaksflimmer. R-R intervallen är oregelbundet oregelbundna och P-vågor saknas (single lead, 20mV/cm, 50mm/s).

Kliniska tecken

I hårt arbete som kräver maximal hjärtminutvolym är prestationsnedsättning det vanligaste kliniska tecknet vid förmaksflimmer. Övriga kliniska tecken som kan ses i samband med förmaksflimmer är till exempel respiratoriska problem, arbetsinducerad lungblödning, ataxi, kollaps och myopationer (Reef *et al.*, 1988; Reef *et al.*, 1995; Reed *et al.*, 2018). Normalpresterande hästar uppvisar i regel inte lika tydlig prestationsnedsättning då arbetet inte kräver maximal hjärtminutvolym (McGurrin, 2015).

I en studie av Verheyen *et al.* (2013) undersöktes kammarfunktionen hos hästar med primärt förmaksflimmer vid lågintensivt arbete. Totalt ingick 43 hästar i studien. Hästarna försågs med arbets-EKG och longerades i skritt, trav och galopp. För majoriteten av hästarna var arbetsintensiteten lägre än vad hästarna i normalfallet presterade. Studien visade att 81 % av hästarna hade prematura kammarextraslag och 33 % av hästarna utvecklade breddade QRS-komplex med avvikelser som är kopplade till en ökad risk för plötslig hjärtdöd (exempelvis QRS komplex med R på T morfologi). Dessa EKG förändringar visade att hästar med förmaksflimmer även i lågintensivt arbete fick en påverkan på kamrarna, vilket i sin tur kunde öka risken för kammartakykardi och kammarflimmer, något som kunde vara fatalt för de hästar som drabbas (Verheyen *et al.*, 2013).

I en studie av Buhl *et al.* (2018) undersöktes effekter av förmaksflimmer vid högintensivt arbete hos travhästar med inducerat förmaksflimmer. Hästarna fick utföra ett standardiserat arbetsprov på löpband före förmaksflimret inducerades, samt under perioden med inducerat förmaks-

flimmer. Arbetsprovet bestod av en uppvärmning i skritt och trav, följt av stegvis ökande arbetsintensitet till dess att hästen inte längre orkade hålla hastigheten på löpbandet. I studien sågs, precis som tidigare studier visat, att hästar med förmaksflimmer uppvisade nedsatt prestationsförmåga, sprang långsammare samt hade signifikant högre hjärtfrekvens i arbete jämfört med de friska kontrollhästarna. I studien noterades även att fem av sex travhästar med förmaksflimmer utvecklade onormala och breda QRS-komplex under arbete. Sammantaget tolkades dessa resultat som att hästar med förmaksflimmer kan ha en ökad risk att drabbas av kollaps under arbete (Buhl *et al.*, 2018).

Behandlingsalternativ

Förmaksflimmer kan behandlas medicinskt eller genom transvenös elkonvertering. Kinidinsulfat anses än vara ”gold standard” vid medicinsk konvertering av förmaksflimmer hos häst. Utöver kinidinsulfat finns ett antal andra antiarytmikum som har utvärderats för konvertering av förmaksflimmer hos häst (De Clercq *et al.*, 2006; De Clercq *et al.*, 2007; De Clercq, 2008; Decloedt *et al.*, 2015; van Loon *et al.*, 2004).

Medicinsk konvertering med kinidinsulfat

Kinidin är ett antiarytmikum som tillhör klass IA, vilket innebär att det verkar genom att blockera de snabba Na⁺-kanalerna. När Na⁺-kanalerna blockeras förlängs aktionspotentialens duration och den refraktära perioden i myocyterna utanför sinusknutan ökar. Färre myocyter kommer därför att befinna sig i olika refraktära faser, vilket i sin tur förhindrar re-entry mekanismen (Bowen & Marr, 2010; McGurrin, 2015). Kinidin har även en antikolinergisk effekt och blockerar α -adrenerga receptorer, vilket ger en vasodilatation och reflektorisk stimulering av det sympatiska nervsystemet. Sinusknutan stimuleras och fler depolariseringar överförs till kamrarna via AV-knutan, vilket ger en takykardi (Reef *et al.*, 1995; Bowen & Marr, 2010).

Kinidin finns tillgängligt som kinidinsulfat eller kinidinglukonat. Kinidinglukonat ges intravenöst och kan användas vid konvertering av förmaksflimmer som pågått kortare tid än två veckor. Konvertering med kinidinglukonat intravenöst är dock förenat med högre risk för toxicitet i jämförelse med kinidinsulfat. Kinidinsulfat ges via en nässvalgssond varannan timme tills dess att hjärtat konverterar till sinusrytm. Om sinusrytm inte inträffat efter 4-6 behandlingar förlängs dosintervallet till var 6:e timme, vilket är halveringstiden för kinidinsulfat, för att minimera risken att komma upp i toxiska plasmakoncentrationer (Bowen & Marr, 2010; McGurrin, 2015).

Det terapeutiska intervallet för kinidinsulfat är 2 till 5 $\mu\text{g/mL}$, men hos hästar som nyligen drabbats av förmaksflimmer kan konvertering till sinusrytm ske trots att plasmakoncentrationen av kinidinsulfat understiger 2 $\mu\text{g/mL}$ (Reef *et al.*, 1995; Bowen & Marr, 2010; Reed *et al.*, 2018). Reef *et al.* (1995) konstaterade i en studie att det var osannolikt att hjärtat konverterade till sinusrytm när plasmakoncentrationen av kinidinsulfat översteg det terapeutiska intervall. Plasmakoncentrationer över det terapeutiska intervallet ökar istället risken för biverkningar (Reef *et al.*, 1995; Bowen & Marr, 2010; Reed *et al.*, 2018).

Konvertering med kinidinsulfat är ingen riskfri behandling och biverkningarna kan vara allvarliga och ibland fatala. Vanliga biverkningar som ses i samband med konvertering inkluderar nedsatt allmäntillstånd, nasala ödem och flatulens. Övriga biverkningar som kan ses är exempelvis urtikaria, kolik, diarré, ökat blodtryck, svaghet, ataxi, arytmier, takykardi samt kollaps och död. Risken för biverkningar ökar när plasmakoncentrationen av kinidinsulfat överstiger det terapeutiska intervallet. Hästar som konverteras med kinidinsulfat bör intensivvårdsövervakas och kontinuerlig EKG registrering är att rekommendera (Morris & Fregin, 1982; Reef *et al.*, 1988; Reef *et al.*, 1995; McGurrin, 2015).

Ett allvarligt tecken på toxicitet sekundärt till behandling med kinidinsulfat var om QRS komplexen breddades mer än 25 % (Muir & McGuirk, 1985). Kinidinsulfat blockerar de snabba Na⁺-kanalerna och sänker således aktionspotentialens depolarisationshastighet. Till följd av att överledningshastigheten minskar hos myocyterna och purkinjefibrerna i kammaren kan detta ses som breddade QRS-komplex på EKG (Holstege *et al.*, 2005).

Medicinsk konvertering med andra läkemedel än kinidinsulfat

Amiodarone (antiarytmikum klass III) och flecainide (antiarytmikum klass IC) är två exempel på läkemedel som prövats för medicinsk konvertering av förmaksflimmer hos häst (Decloedt *et al.*, 2015). Flecainide kan vara ett alternativ för konvertering av förmaksflimmer som förelegat en kort tid, men har inte visat sig effektivt vid behandling av hästar med permanent förmaksflimmer, och har även visat sig kunna ge upphov till potentiellt allvarliga biverkningar (van Loon *et al.*, 2004). Andelen hästar som konverteras till sinusrytm vid behandling med amiodarone uppgår till 50 % respektive 67 % i två olika studier (De Clercq *et al.*, 2006; De Clercq *et al.*, 2007). En biverkan som kan ses vid behandling med amiodarone är diarré, och hälften av hästarna i studien av De Clercq *et al.* (2007) utvecklade så allvarlig diarré att konverteringsförsöket fick avbrytas. En häst i studien avlivades några dagar efter försöket till följd av allvarlig diarré sekundärt till behandlingen.

Icke medicinska behandlingsalternativ - Transvenös elkonvertering

Transvenös elkonvertering (TVEC) kan vara ett bra alternativ för de hästar som inte har svarat på behandling med kinidinsulfat, eller för hästar där kinidinsulfat är direkt kontraindicerat (t.ex. vid hög kammarfrekvens). TVEC genomförs under allmän anestesi. Via jugularvenen placeras elektroder i höger förmak samt vänster arteria pulmonalis. Bifasiska elektriska impulser skickas tills dess att sinusrytm uppstår. Det faktum att TVEC genomförs under allmän anestesi innebär en risk och i sällsynta fall kan fatala arytmier uppstå vid konverteringen (Reef *et al.*, 2014). Att söva en häst innebär också en risk och mortaliteten för hästar som genomgår kirurgi under allmän anestesi är cirka 1% när kolikhästar exkluderas då dessa har ännu högre mortalitet under allmän anestesi (Senior, 2013). Motsvarande mortalitet inom humanmedicinen är cirka 0,05-0,001% (Jones, 2001).

Ännu finns inga prospektiva och randomiserade studier som jämför konvertering med kinidinsulfat och TVEC utifrån vilket behandlingsalternativ som är mest effektivt. Andelen

hästar som återgick till förmaksflimmer efter lyckad konvertering verkade heller inte skilja mellan behandlingsalternativen (Reef *et al.*, 2014).

Faktorer som påverkar prognos

Prognosen för lyckad konvertering med kinidinsulfat varierar i olika studier, men uppgår till cirka 85-90 % i de fall där förmaksflimret varat en kortare tid (Reef *et al.*, 1988; Reef *et al.*, 1995, Jesty *et al.*, 2009). Hur länge hästen har haft förmaksflimmer har rapporterats vara en prognostisk indikator för huruvida en konvertering skall lyckas eller inte (Reef *et al.*, 2014). Hästar som haft förmaksflimmer längre tid och hästar med bakomliggande hjärtsjukdom är ofta svårare att konvertera och kräver högre doser av kinidinsulfat för att återgå till sinusrytm (Reef *et al.*, 1995).

I en studie av Levitan *et al.* (1988) undersöktes hur olika faktorer påverkar prognos efter och utfall vid konvertering med kinidinsulfat hos hästar med förmaksflimmer. I studien konverterade endast 58 % av hästarna med förmaksflimmer där flimret varat över 4 månader. Studien visade även ett negativt samband för lyckad konvertering hos hästar med en hög hjärtfrekvens i vila (>60 slag/min). Takykardi i vila kan tyda på bakomliggande hjärtpatologi, och i dessa fall kan förmaksflimret uppstått sekundärt till bakomliggande hjärtsjukdom (Reef *et al.*, 2014). Hästar med förmaksförstoring har rapporterats ha sämre prognos att konvertera till sinusrytm samt löpte ökad risk att återgå till förmaksflimmer efter lyckad behandling (Reef *et al.*, 2014).

I en studie av De Clercq *et al.* (2008) inducerades förmaksflimmer hos sex travhästar under totalt sju dagar med hjälp av en pacemaker. Efter sjudagarsperioden fick hästarna en två dagar lång återhämtningsfas med förhoppningen att de skulle konvertera till sinusrytm spontant. Två av hästarna hade fortsatt förmaksflimmer efter denna period och redan efter sju dagars förmaksflimmer sågs strukturella och funktionella förändringar i hjärtats förmak hos hästarna. Det faktum att primärt förmaksflimmer skapar förändringar i hjärtats förmak innebär att förmaksflimmer i sig kan predisponera för ytterligare förmaksflimmer. Strukturella och funktionella förändringar i hjärtat anses även påverka utfallet vid en konvertering och risken att hjärtat återgår till förmaksflimmer efter behandlingen. Av denna anledning bör hästar med förmaksflimmer genomgå konvertering så tidigt som möjligt innan de strukturella förändringar som uppstår blir permanenta (De Clercq *et al.*, 2008).

Risken för recidiv är förhållandevis stor där 15-40 % av hästar som konverterat till sinusrytm uppges få tillbaka sitt förmaksflimmer eller att flimmer bibehålls (Morris & Fregin, 1982; Decloedt *et al.*, 2015). Decloedt *et al.* (2015) genomförde en retrospektiv studie av 133 lyckade förmaksflimmerkonverteringar för att undersöka vilka riskfaktorer som förelåg för recidiv. I denna studie konstaterades att hästar med tidigare misslyckade konverteringsförsök samt hästar med mitralisinsufficiens löpte ökad risk att återgå till förmaksflimmer efter lyckad konvertering. Recidivfrekvensen i studien var 43 % för samtliga hästar, och 36 % för hästar som hade förmaksflimmer för första gången.

Enligt en studie av Marr *et al.* (1995) resulterade en lyckad konvertering till sinusrytm ofta i att hästen kunde återgå till samma prestationsnivå som innan förmaksflimret uppstod.

Troponin

Troponin byggs upp av ett komplex av proteiner och anses vara ”gold standard” som biomarkör för att diagnosticera hjärtmuskelskador inom såväl humanmedicinen som inom veterinärmedicinen (Bowen & Marr, 2010; Thygesen *et al.*, 2010).

Troponinkomplexet består av subenheterna Troponin C (TnC), Troponin I (TnI) och Troponin T (TnT), där cTnI är hjärtspecifikt. Troponiner förekommer i fri respektive bunden form. Det bundna troponinet är kopplat till myocyternas kontraktala filament, och den fria formen finns fritt i cytoplasman (Agewall *et al.*, 2011). Troponin bidrar till att reglera muskelkontraktionen genom att binda kalcium (Bowen & Marr, 2010).

Hos friska hästar är plasmanivåerna av cTnI knappt detekterbara (Begg *et al.*, 2006). Ökade plasmakoncentrationer av cTnI ses framförallt vid primär hjärtsjukdom med myokardskada (Bowen & Marr, 2010, Nath *et al.*, 2012), men även sekundärt vid andra sjukdomsprocesser såsom exempelvis endotoxemi där hästarna sekundärt till endotoxinemin får en skada på myocyterna (Nostell *et al.*, 2012). Hos till synes friska hästar kan ökade plasmakoncentrationer av cTnI i vissa fall ses 1-14 timmar efter högintensivt arbete. Den ökade plasmakoncentrationen kan förklaras av en ökad frisättning av det troponin som finns fritt i cytoplasman och behöver inte reflektera en direkt skada på myocyterna (Nostell & Häggström, 2008).

Förhöjda plasmakoncentrationer av cTnI i samband med kolik hos häst är prognostiskt ogynnsamt och är korrelerat till sämre prognos och ökad dödlighet jämfört med de hästar som har plasmakoncentrationer av cTnI inom normalintervallet (Nath *et al.*, 2012; Díaz *et al.*, 2014). I en studie noterades att ökade plasmakoncentrationer av cTnI sekundärt till kolik var korrelerat till sämre prognos då dessa hästar i högre grad hade allvarligare bakomliggande bukvidanden jämfört med de hästar som hade plasmakoncentrationer av cTnI inom det normala intervallet. Hästar med förhöjda plasmakoncentrationer av cTnI uppvisade i högre grad även kammararytmier i samband med koliken jämfört med de hästar vars plasmakoncentration av cTnI låg normalt (Díaz *et al.*, 2014).

I en studie av Jesty *et al.* (2009) undersöktes om hästar med förmaksflimmer som genomgår elkonvertering (TVEC) får ökade plasmakoncentrationer av cTnI som indikator på skada på myocyterna sekundärt till elkonverteringen. I studien konstaterades att TVEC leder till en liten men signifikant ökning av cTnI. Den lindriga stegring som kunde ses kan antingen förklaras av ett läckage av fritt troponin från cytoplasman ut till blodet, alternativt en mycket lindrig skada på myocyterna. Den kliniska betydelsen av detta är dock oklar enligt författarna.

Till dagens datum finns inga publicerade studier som undersöker om medicinsk konvertering med kinidinsulfat leder till en stegring av cTnI.

MATERIAL OCH METOD

Studiedesign

Studien var en klinisk pilotstudie som genomfördes från oktober 2017 till och med oktober 2018 och inkluderade privatägda hästar med förmaksflimmer som inkom till Universitetsdjursjukhuset i Uppsala (UDS) för konvertering med kinidinsulfat.

Inklusions- och exklusionskriterier

De hästar som inkluderades i studien var hästar med konstaterat förmaksflimmer baserat på elektrokardiografisk undersökning (EKG).

Exklusionskriterier för studien var hästar med tecken på allvarlig hjärtsjukdom eller hjärtsvikt, samt hästar som uppvisade tecken på extrakardiell sjukdom. Hästar med plasmakoncentration av cTnI som översteg 20 ng/L vid studiens start exkluderades också från studien.

Instrumentering och förberedelser

Hästarna som inkluderades i studien hanterades och behandlades helt i enlighet med de rutiner som finns uppsatta för hästar som genomgår konvertering med kinidinsulfat vid UDS. Deltagandet i studien påverkade därför inte hur hästarna förbereddes eller behandlades inför, under eller efter konverteringen. Djurägarna fick skriva under ett djurägarmedgivande för godkännande att deras häst skulle delta i studien.

Samtliga hästar som inkluderades i studien anlände till kliniken dagen före konvertering. Hästarna genomgick då en fullständig och noggrann klinisk undersökning med fokus på det kardiovaskulära systemet (undersökning av slemhinnor, kapillär återfyllnadstid, auskultation av hjärta och lungor, palpation efter eventuella ventrala ödem, venöst avflöde, perifer puls, digitalpuls, auskultation av gastrointestinalkanalen, rektal temperatur, hudturgor, hydreringsgrad). Vidare undersöktes samtliga hästar med ultraljud av hjärtat (ekokardiografisk undersökning) för att säkerställa att de inte hade någon bakomliggande allvarlig hjärtsjukdom eller tecken på begynnande hjärtsvikt som hade inneburit kontraindikation för konvertering med kinidinsulfat.

Dagen före konverteringsförsöket försågs hästarna med en permanent venkateter (PVK) i endera sidas jugularven. Katetern försågs med en förlängning med trevägskoppling för att underlätta provtagning och för att snabbt kunna administrera eventuella läkemedel. Ur förlängningen samlades blodprov i en 20 ml spruta för analys av plasma cTnI, vätskebalans, syra-bas status samt elektrolyter då eventuella avvikelser teoretiskt skulle kunna påverka chansen att lyckas med konverteringen. Blodprovstagningen samt att hästar som konverteras förses med PVK är rutin vid konvertering på UDS och konverteringshästarna får som rutin vätsketerapi intravenöst under medicinsk konvertering vid UDS. Ytterligare en anledning till att hästar som konverteras vid UDS alltid har PVK är att läkemedel snabbt skall kunna administreras för att behandla eventuella biverkningar som kan uppstå i samband med konverteringen.

Samtliga hästar i studien hade tillgång till hö och vatten fram till dess att konverteringsförsöket startade då hästarna endast hade tillgång till vatten i hink. Under konverteringen hade samtliga hästar långtid-EKG samt nässvalgssond.

Studieupplägg och insamling av data

En timme innan hästarna fick sin första kinidinsulfatgiva så kopplades de till EKG utrustningen (Televet, Kruise) som är en telemetrisk utrustning som skickar signaler från en sändare som sitter på hästen, via blåtandsteknik, till en laptop som sedan ger en realtidsregistrering av hästens hjärtrytm. EKG registreringen skedde kontinuerligt under hela konverteringen samt de följande 12 timmarna efter sista givan kinidinsulfat. I anslutning till att första dosen kinidinsulfat skulle administreras försågs hästarna även med en nässvalgssond, vilken fick sitta kvar så länge medicineringen pågick. Med anledning av detta hade hästarna munkorg under hela konverteringen. Tillvägagångssättet enligt ovan är rutin vid UDS för hästar som genomgår konvertering med kinidinsulfat.

Behandling

22 mg/kg kinidinsulfat späddes med cirka en och en halv liter vatten och administrerades per oralt via nässvalgssonden varannan timme tills dess att hjärtrytmen konverterade till sinusrytm. I de fall där hjärtat inte återgått till sinusrytm efter fem behandlingar med ett doseringsintervall på två timmar, förlängdes intervallet till var sjätte timme tills dess att hjärtat konverterade till sinusrytm alternativt att tecken på kinidintoxicitet kunde ses.

Hästarna hade tillgång till vatten i hink under hela konverteringen, men för att säkerställa bibehållen vätskebalans fick samtliga hästar ett underhållsdropp (50 mg/ml) i form av Ringer-acetat intravenöst under hela konverteringen samt följande 12 timmar efter konverteringens slut.

Övervakning

EKG registrerades löpande med start en timme före konverteringens början, och avslutades 12 timmar efter det att sista dosen kinidinsulfat givits. QRS-komplexens bredd mättes vid start samt inför varje ny dos kinidinsulfat. I de fall där QRS-komplex breddades mer än 25 % avbröts konverteringen då detta anses vara ett tecken på kinidinsulfattoxicitet.

En klinisk undersökning (undersökning av allmäntillstånd (AT), slemhinnornas färg samt kapillär återfyllnadstid (CRT), hjärtfrekvens (HR), andningsfrekvens (RR), GI-auskultation och digitalpuls) utfördes varje timme under hela konverteringen, samt en gång per timme de första tre timmarna efter det att den sista dosen av kinidinsulfat getts. Därefter undersöktes hästarna var tredje timme upp till 12 timmar efter det att sista dosen kinidinsulfat givits. I de fall där hästarna uppvisade biverkningar av behandlingen (kraftig takykardi, ataxi, kraftig kolik eller breddade QRS komplex [$>25\%$]) avvaktades nästa giva, alternativt så avbröts konverteringsförsöket.

För att förebygga risken för kolik, som är en biverkning som kan ses i samband med konvertering med kinidinsulfat, skrittades samtliga hästar för hand fem minuter varannan timme under hela konverteringsperioden. I samband med motionen noterades eventuell ataxi och i de fall där måttlig till kraftig ataxi kunde ses avbröts konverteringen då detta är tecken på toxicitet av kinidinsulfatet.

Provtagning

Det första blodprovet (0-prov) samlades en timme före konverteringens början, och därefter togs blodprov en gång per timme under hela konverteringen samt varje timme de första tre timmarna efter det att sista dosen kinidinsulfat administrerats. Intervallet utökades därefter till var tredje timme upp till 12 timmar efter det att den sista dosen kinidinsulfat givits.

Blodproverna drogs direkt ur trevägsförlängningen till venkatetern. Först drogs 20 ml blod i en spruta som kasserades, och därefter drogs 20 ml blod i en ny spruta. Blodet fördes omedelbart över från denna spruta till ett litium-heparinrör (4 ml) som vändes för hand 10-15 gånger. Heparinrören centrifugerades inom 5 minuter, plasman separerades och frystes ned direkt till -20 °C. För längre tids förvaring (som längst cirka 12 månader) omplacerades proverna till en frys med en temperatur på -80 °C. Då blodproverna analyserades på ett externt laboratorium som behövde ha proverna i specifika analysrör så tinades proverna och frystes på nytt till -80 °C innan de skickades frysta till avdelningen för klinisk kemi vid Akademiska Sjukhuset i Uppsala. Blodproverna analyserades med hjälp av en hög-sensitiv metod för mätning av troponin I (Architect, Abbott) med en lägsta detektionsgräns på 2 ng/L. Samtliga prover analyserades inom 1 år.

Statistik

Statistiska analyser utfördes med ett kommersiellt tillgängligt analysprogram: JMP Pro® 11.0.0. Inverkan av häst samt provtagningstillfälle på cTnI koncentration, hjärtfrekvens, förmaksfrekvens, andningsfrekvens respektive QRS bredd undersöktes med multipel regressionsanalys. Endast prover från hästarnas första nio provtagningstillfällen inkluderades i multipla regressionsanalysen då inte samtliga hästar hade provtagits vid mer än vid nio tillfällen. För illustrationerna inkluderades data från samtliga provtagningstillfällen. Statistisk signifikans sattes till $P < 0,05$. För plasmakoncentrationer av cTnI < 2 ng/L sattes ett värde av 1 för vidare statistiska analyser. Samtliga normalfördelade värden redovisades som medelvärde +/- standardavvikelse (SD), respektive median +/- kvartilavstånd (interquartile range, IQR) i de fall då värdena inte var normalfördelade.

RESULTAT

Hästar inkluderade i studien

I studien inkluderades fem hästar (två svenska halvblod och tre varmblodiga travhästar), varav en häst konverterades vid två tillfällen. Av hästarna så var tre valacker och två ston. Hästarnas medianålder var fem och ett halvt år (intervall 3-14 år, medelålder sju år) med en medianvikt på 497 kg (intervall 484-665 kg, medelvikt 553 kg). Samtliga hästar som inkluderades i studien var antingen inremitterade för konvertering av förmaksflimmer konstaterat i fält eller så hade de undersökts på UDS hästklinik på grund av arytm i vila och fått diagnosen förmaksflimmer i samband med detta. Diagnosen fastställdes efter elektrokardiografisk (EKG) undersökning som visade avsaknad av P-vågor, undulerande baslinje samt oregelbundna R-R intervall. Vid ekokardiografisk undersökning uppvisade ingen av hästarna tecken på allvarlig hjärtsjukdom eller hjärtsvikt. Hästarna uppvisade inga tecken på annan sjukdom vid noggrann klinisk undersökning. För individuella data gällande ålder, ras, kön och vikt på de inkluderade hästarna hänvisas till tabell 1.

Tabell 1. Information om ålder, ras, kön respektive vikt på de hästar som ingick i studien

HÄST NR	RAS	ÅLDER (ÅR)	KÖN	VIKT (KG)
1	Svenskt halvblod	14	Valack	665
2	Varmblodig travare*	5	Valack	494
3	Varmblodig travare*	6	Valack	488
4	Varmblodig travare	4	Sto	484
5	Svenskt halvblod	11	Valack	685
6	Varmblodig travare	3	Sto	500

**) Häst nr. 2 och 3 är samma individ som ingår i studien vid två tillfällen då förmaksflimmer utvecklades igen cirka två månader efter första konverteringstillfället.*

Biverkningar av kinidinsulfat

Vid samtliga sex konverteringsförsök som denna studie inkluderade visade alla fem hästar någon form av biverkan kopplat till behandling med kinidinsulfat. Samtliga hästar som ingick i studien uppvisade lindrigt nedsatt allmäntillstånd under konverteringen och i fem av sex konverteringsförsök (häst nr 1, 3-6) var allmäntillståndet stundtals måttligt nedsatt.

I tre av sex konverteringsförsök (nr. 1, 4-5) utvecklade hästen diarré under behandlingens gång. En av hästarna utvecklade diarré efter konverteringens slut. De övriga två hästarna som utvecklade diarré var vid normalt allmäntillstånd respektive lindrigt påverkad i allmäntillståndet och diarrén lindrig, varför detta inte föranledde att konverteringen avbröts. Två av hästarna (nr. 1, 3) hade ökad mängd gasbildning under konverteringen.

En häst (nr. 4) uppvisade efter två doser kinidinsulfat kraftiga tecken på kolik (gnisslade tänder, sparkade mot magen, ville ligga ned i boxen, orolig, bleka slemhinnor, förlängd CRT) med måttligt till kraftigt påverkat allmäntillstånd och kraftig takykardi (120 slag/min), efter två doser kinidinsulfat. Av den anledningen avbröts konverteringsförsöket för denna häst. Hästen svarade

bra på smärtlindring med funixinmeglumine (flunixin 10 mg/ml) i en dos av 0,72 mg/kg i.v. samt motion i skritt för hand. Ytterligare en häst visade tecken på kolik i samband med behandlingen (nr. 6). Denna häst uppvisade dock endast milda tecken på kolik som gick över utan vidare behandling.

Vid ett konverteringsförsök av sex utvecklade en häst (nr. 5) svettningar under konverteringen och tre av hästarna (nr. 1, 5, 6) fick muskelfascikulationer tidvis under konverteringen. Lindrig och övergående ataxi sågs hos en av dessa hästar (häst nr. 5). En häst i studien (häst nr. 1) utvecklade lindrig ataxi efter fem doser kinidinsulfat (totaldos 110 mg/kg) som senare övergick till kraftig ataxi, varför konverteringsförsöket avbröts för denna häst.

I fem av sex konverteringsförsök konverterade hjärtat till sinusrytm efter behandling med kinidinsulfat (nr. 2,3,4,5,6). Konverteringen avbröts i två av sex fall (häst nr. 1 och 4) till följd av biverkningar sekundärt till kinidinsulfatet (kraftig ataxi respektive kraftiga tecken på kolik) samt på ägarens begäran i ett av sex fall (häst nr. 5). I två av fallen (häst nr. 4 och 5) där konverteringen avbröts konverterade hjärtat till sinusrytm senare trots avslutad behandling.

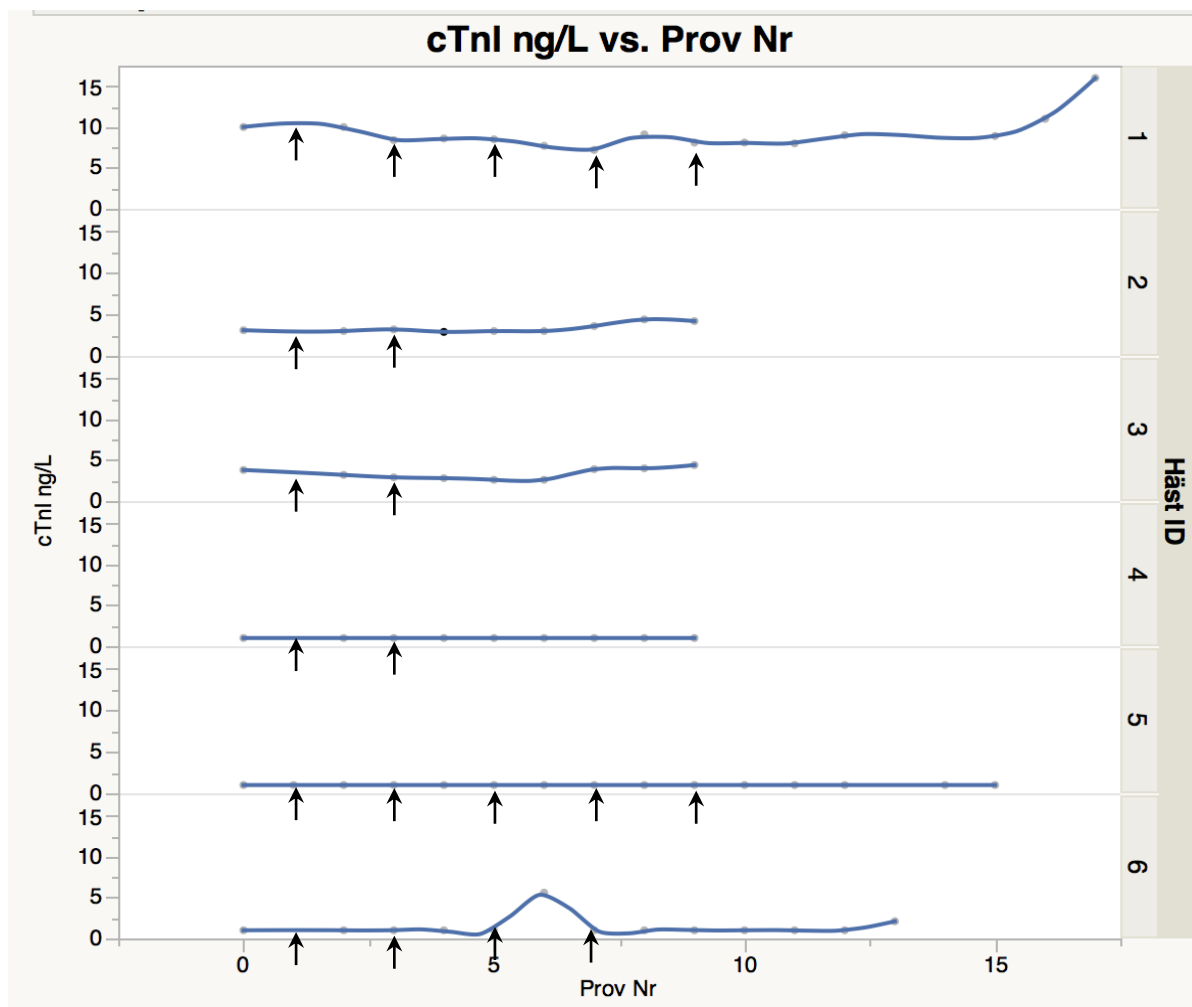
EKG förändringar under konverteringen

Under konverteringen noterades avvikelser på EKG registreringen i samband med konverteringen. Vid konverteringsförsök nr. 1, 3, 4, och 5 sågs episoder av takykardi. Enstaka ventrikulära extraslag sågs under konverteringsförsök nr. 4 och 5. Under konverteringsförsök nr. 2 sågs enstaka breda och korta QRS komplex som kom efter ett kortare R-R intervall. Enstaka flyktslag sågs vid konverteringsförsök nr. 1, 2, och 6. När häst nr. 4 konverterat till sinusrytm sågs enstaka andra gradens AV-block.

Multipel regressionsanalysresultat

Inverkan av häst samt provtagningstillfälle på cTnI (Fig. 5)

Ett samband kunde ses mellan plasma cTnI och häst på individnivå ($P < 0,0001$, adjusted R^2 : 0,9), dock sågs inget signifikant samband mellan plasma cTnI och provtagningstillfälle. Resultatet indikerar att konvertering med kinidinsulfat inte leder till en signifikant ökande plasmakoncentration av cTnI och att variationen i cTnI snarare är relaterat till individuella variationer.



Figur 5. Inverkan på plasma cTnI med avseende på häst och provtagningstillfälle. Illustration över tid. Varje punkt innebär ett provtagningstillfälle och pilarna visar när hästen fick kinidinsulfat.

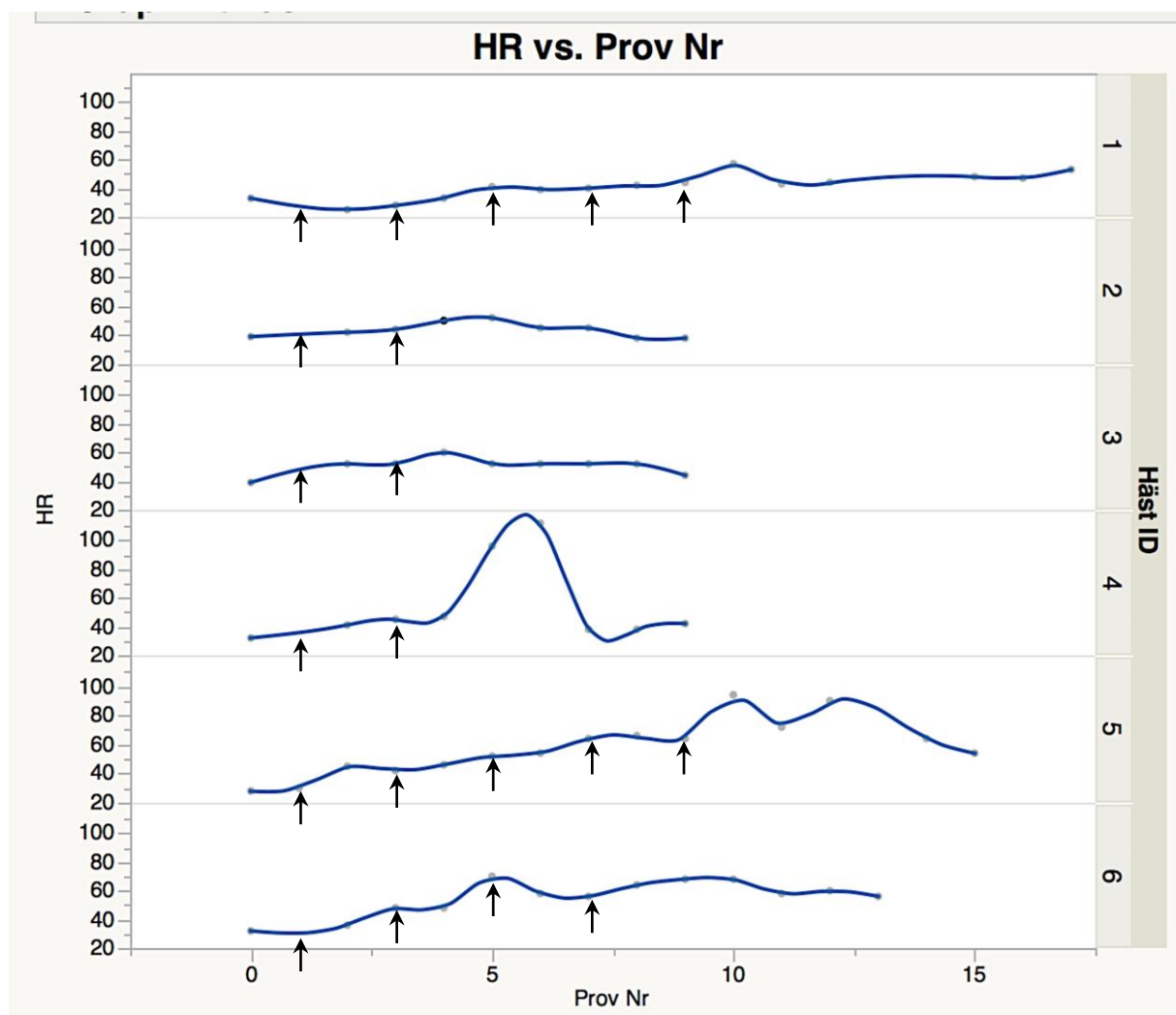
Häst nr. 1, 2 och 3 hade ursprungliga plasmakoncentrationer av plasma troponin som låg över 2 ng/L. Över tid noterades att plasmakoncentrationen av cTnI hos dessa hästar tenderade att stiga, vilket inte sågs hos häst nr. 4, 5 och 6. Plasmakoncentrationen av cTnI hos häst nr. 1 låg högre under hela studiens gång jämfört med övriga hästar i studien (cTnI intervall 7,2 - 16 ng/L). Konverteringsförsöket misslyckades för denna häst som trots fem doser kinidinsulfat inte konverterade till sinusrytm. Denna häst uppvisade allvarliga biverkningar (kraftig ataxi med måttligt påverkat allmäntillstånd) timmar efter att konverteringsförsöket avbrutits.

Hjärtrytmerna hos häst nr. 4, 5 och 6 konverterade till sinusrytm efter behandling med kinidinsulfat. Dessa tre hästar hade alla låga plasmakoncentrationer (<2 ng/L) av cTnI innan konverteringen påbörjades. För häst nr. 4 och 5 kunde inga mätbara förändringar avseende plasmakoncentration av cTnI noteras. Häst nr. 6 uppvisade vid ett provtagningstillfälle en plasmakoncentration av cTnI på 5,6 ng/L. En timme innan denna provtagning uppvisade hästen måttligt nedsatt allmäntillstånd och låg ned i boxen. En timme efter provtagningstillfället var hästen lindrigt dämpad och visade lindriga tecken på kolik som dock gick över utan vidare behandling. Övriga provtagningstillfällen för denna häst mätte plasmakoncentrationer av cTnI under eller lika med det lägsta detekterbara värdet på 2 ng/L.

Hjärtfrekvens i förhållande till provtagningstillfälle (Fig. 6)

Medelhjärtfrekvensen innan konverteringen startade var 34 (SD +/- 4) slag/min (median 33 slag/min). Medelhjärtfrekvensen under och efter konverteringen var 51 (SD +/- 16) slag/min (median 48 slag/min).

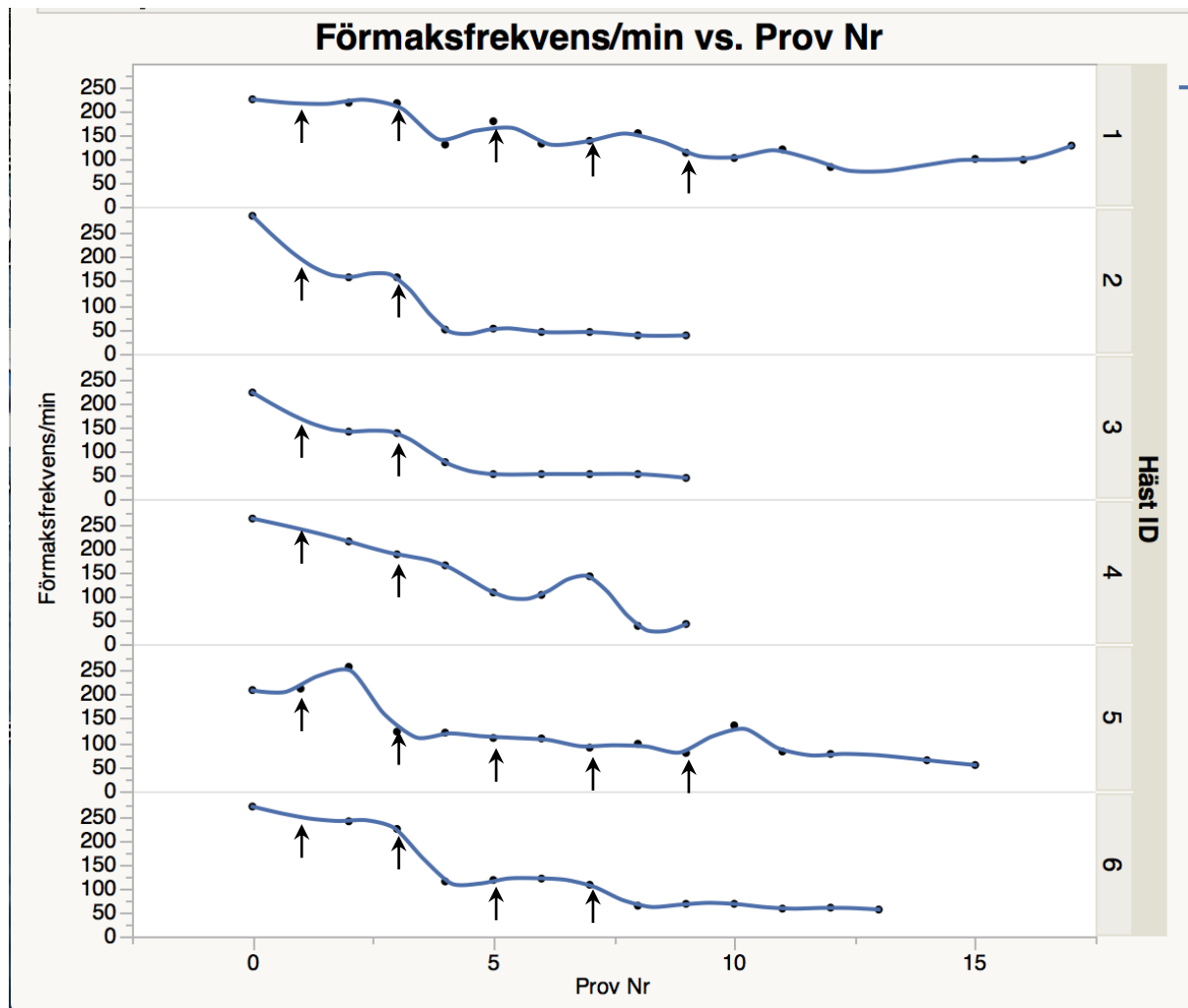
Under konverteringen ökade hjärtfrekvensen över tid (Fig. 6), och ett signifikant samband kunde ses med avseende på häst och provtagningstillfälle ($P=0,0073$, adjusted $R^2: 0,30$). Häst nr. 4 ökade kraftigt i hjärtfrekvens vid provtagningstillfälle 5, vilket sammanföll med att hästen uppvisade kraftiga tecken på kolik.



Figur 6. Hjärtfrekvensen (slag/min) hos häst 1-6 före, under och efter behandling med kinidinsulfat. Varje punkt innebär ett provtagningstillfälle och pilarna visar när hästen fick kinidinsulfat.

Förmaksfrekvens i förhållande till provtagningsstillfälle (Fig. 7)

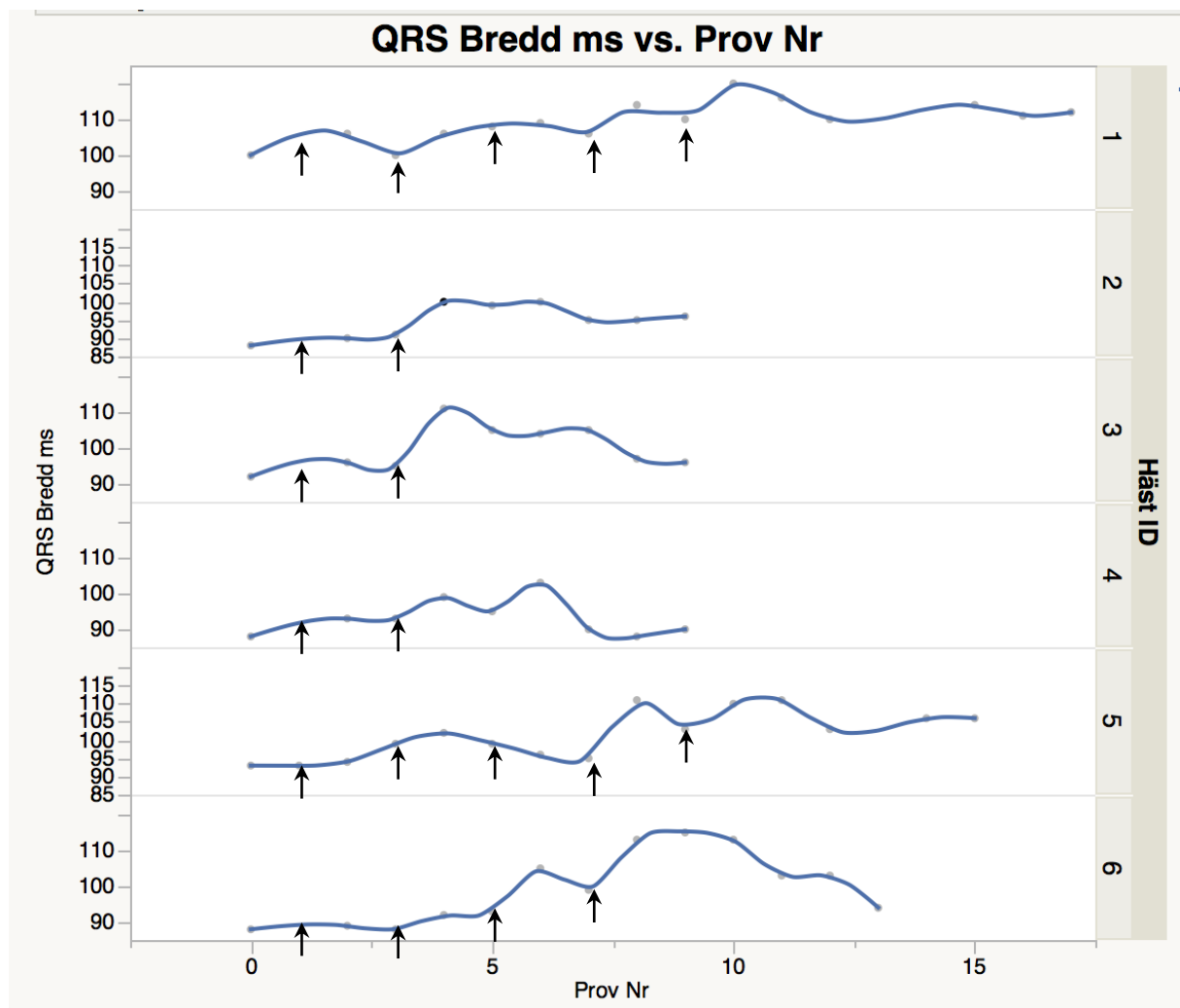
Före konverteringen var medelförmaksfrekvensen 246 (SD +/- 31) slag/min (median 244 slag/min). Förmaksfrekvensen minskade sedan över tid under konverteringen och medelfrekvensen i samband med konverteringen var 54 (SD +/- 11) slag/min (median 52 slag/min) för de hästar vars hjärtrytm konverterade till sinusrytm. Sambandet mellan minskande förmaksfrekvens var signifikant för såväl häst som provtagningsnummer ($P < 0,0001$, adjusted R^2 : 0,83). I Fig. 7 kan ses att häst nr. 1 först minskar i förmaksfrekvens, men att förmaksfrekvensen senare ökade igen. Denna hästs hjärtrytm konverterade inte till sinusrytm.



Figur 7. Förmaksfrekvens (slag/min) hos häst 1-6 före, under och efter konvertering med kinidinsulfat. Varje punkt innebär ett provtagningsstillfälle och pilarna visar när hästen fick kinidinsulfat.

QRS komplexens bredd i förhållande till provtagningstillfälle (Fig. 8)

QRS komplexens medelbredd innan konverteringens start var 92 (SD +/- 5) ms (median 90 ms), och i samband med första provtagningen efter det att hjärtat konverterat till sinusrytm var medelbredden 102 (SD +/- 9) ms (median 105 ms). Vid sista provtagningstillfället var QRS komplexens medelbredd 96 (SD +/- 6) ms (median 96 ms). Sambandet mellan QRS komplexens bredd och provtagningstillfälle var signifikant ($P=0,0034$) och varierade mellan individer inkluderade i studien ($P=0,0001$, adjusted R^2 : 0,48). Fig. 8. visar att QRS komplexens bredd ökade över tid, och en trend kunde ses att bredden minskade mot slutet av provtagningen. Breddningen av QRS komplexen översteg inte i något av fallen 25 % under studiens gång.



Figur 8. Bredd av QRS komplexen (millisekunder, ms) hos häst 1-6 före, under och efter behandling med kinidinsulfat. Varje punkt innebär ett provtagningstillfälle och pilarna visar när hästen fick kinidinsulfat.

Andningsfrekvens i vila i förhållande till provtagningstillfälle

Inget samband kunde ses mellan häst och provtagningstillfälle med avseende på andningsfrekvens och inte heller mellan andningsfrekvens, provtagningstillfälle eller individ.

Uppföljande telefonintervju med hästägarna

Vid uppföljande telefonintervju med hästägarna till de fem hästar som ingick i denna studie hade tre av fem hästar (nr. 4,5,6) återgått till samma träningsnivå som innan förmaksflimret upptäcktes. En av hästarna (nr. 2,3) hade bytt disciplin från travhäst till ridhäst då ägaren ville minimera risken att förmaksflimret skulle återkomma. Denna häst hade enligt ägaren recivererat till förmaksflimmer vid två tillfällen tidigare trots lyckad konvertering (hästen var konverterad vid totalt tre tillfällen, varav två är inkluderade i denna studie). Häst nr 1, vars hjärta inte konverterade efter behandling med kinidinsulfat, var enligt ägaren konvalescent efter en skada.

DISKUSSION

Behandling med kinidinsulfat resulterade inte i någon stegring av plasmakoncentrationen av cTnI. Resultatet talade för att medicinsk konvertering med kinidinsulfat i de doser som användes i denna studie inte leder till någon uttalad skada på myocyterna under själva behandlingen. Samtliga hästar i denna studie hade under hela studiens gång låga plasmakoncentrationer av cTnI och hälften av hästarna låg lägre än den nedre detektionsgränsen på 2 ng/L. Värt att notera är dock att de hästar som hade initiala plasmakoncentrationer av cTnI som översteg 2 ng/L och de vars plasmakoncentration ökade med tiden, var de hästar som inte konverterade till sinusrytm respektive återgick till förmaksflimmer en tid efter konvertering.

Den initiala plasmakoncentrationen av cTnI verkade i denna studie ha betydelse som en prognostisk indikator för om hästen konverterar eller inte samt om hästen återgår till förmaksflimmer en tid efter konvertering. De hästar vars hjärtrytm inte konverterade till sinusrytm respektive reciverade till förmaksflimmer var de hästar vars plasmakoncentration av cTnI låg högre initialt jämfört med övriga hästar i studien. Även om plasmakoncentrationen av cTnI var under det övre gränsvärdet hos dessa hästar, kan det tänkas att de redan innan konverteringsförsökets start hade någon form av lindrigare skada eller påverkan på myocyterna. Detta skulle i så fall vara skador som inte ger upphov till kliniska tecken som kan bedömas med traditionella metoder såsom till exempel EKG och ultraljudsundersökning. Hos dessa hästar ökade dessutom plasmakoncentrationen av cTnI under konverteringsförsöket, vilket inte kunde ses hos övriga hästar i studien. Detta indikerar att den initiala plasmakoncentrationen av cTnI kan spela roll för prognos på såväl lång som kort sikt. De hästar som hade initialt låga plasmakoncentrationer av cTnI (<2 ng/L) och där cTnI inte ökade över tid, visade sig även vara de enda hästarna som i denna studie återgick till samma träningsnivå som innan förmaksflimret upptäckts. Den aktuella studien kan inte besvara vad som orsakar att dessa hästar låg högre i cTnI men strukturella förändringar i hjärtat är en möjlig orsak. Detta då en tidigare studie noterat att hästar med inducerat förmaksflimmer får strukturella förändringar på hjärtat (De Clercq *et al.*, 2008). Strukturella förändringar i hjärtat kan i sin tur öka risken för förmaksflimmer och kan även innebära sämre prognos för lyckad konvertering till sinusrytm (De Clercq *et al.*, 2008; Decloedt *et al.*, 2015). Då den här studien inte var en slutlig (terminal) studie, var det inte möjligt att undersöka hjärtat hos hästarna histopatologiskt. Potentiellt skulle en histopatologisk undersökning kunna ge mer svar på om hästarna med höga initiala plasmakoncentrationer av cTnI hade underliggande skador i myokardiet, något som skulle

kunna förklara varför dessa hästars hjärtrytm inte konverterade till sinusrytm respektive varför dessa hästar drabbades av recidiv. Underlaget i denna pilotstudie är dock begränsat då endast fem hästar inkluderades i studien. Fyndet bör undersökas vidare i en större population av hästar.

Förhöjd plasmakoncentration av cTnI hos hästar med kolik har i studier korrelerats till sämre prognos och ökad dödlighet i jämförelse med de hästar vars plasmakoncentration av cTnI var låg (Nath *et al.*, 2012; Díaz *et al.*, 2014). Inom humanmedicinen har sambandet mellan plasmakoncentration av cTn och prognos studerats i flera studier: Hos akutpatienter med olika sjukdomsprocesser (extrakardiella samt kardiella där patienter med hjärtinfarkt exkluderades) innebar ökade plasmakoncentrationer av cTn sämre prognos med ökad risk för mortalitet jämfört med patienter med lägre plasmakoncentration av cTn (Árnadóttir *et al.*, 2018). För humanpatienter med förmaksflimmer kan cTnI användas som prognostisk indikator då ökade koncentrationer är korrelerat till ökad mortalitet (Hijazi *et al.*, 2015; Naffaa *et al.*, 2017). Hur användbar plasmakoncentrationen av cTnI är som prognostisk indikator för hästar med olika sjukdomstillstånd är dock oklart då det saknas studier på detta.

I den aktuella studien undersöktes även vilka biverkningar som kunde ses i samband med konverteringen. Alla hästar i studien uppvisade biverkningar sekundärt till kinidinsulfatet av olika grad (nedsatt allmäntillstånd, takykardi, diarré, kolik, muskelfascikulationer, svettningar, och ataxi), och biverkningarna stämde väl överens med vad som tidigare beskrivits i litteraturen (Morris & Fregin, 1982; Reef *et al.*, 1988; Reef *et al.*, 1995; McGurrin, 2015; Reed *et al.*, 2018). En häst i studien (nr. 4) utvecklade diarré efter endast en dos kinidinsulfat, och efter två doser uppvisade hästen kraftig kolik med kraftig takykardi. Hästen uppvisade inga andra tecken på kinidintoxicitet varför det var osannolikt att hästen vid denna dos kinidinsulfat uppnått toxiska plasmakoncentrationer av kindin. Biverkningarna berodde sannolikt på en överkänslighetsreaktion mot kinidinsulfatet. Den häst som uppvisade allvarligast biverkningar (kraftig ataxi, bradypné med ansträngd andning samt måttligt påverkat allmäntillstånd) var häst nr. 1, vilken var den häst som initialt låg högst i cTnI och där cTnI ökade över tid. För denna häst gick förmaksflimret inte att häva. Det faktum att denna häst hade lite högre plasmakoncentration av cTnI från start kan indikera att hästen redan från början hade någon form av påverkan eller skada på myocyterna. Eventuell bakomliggande skada eller sjukdom på hjärtat skulle kunna förklara varför förmaksflimret hos denna häst inte gick att häva.

I denna studie undersöktes även kinidinsulfatets inverkan på hjärtfrekvens, förmaksfrekvens, andningsfrekvens samt QRS-komplexens bredd. Ett signifikant samband kunde ses mellan provtagningstillfälle och hjärtfrekvens, vilket innebar att hjärtfrekvensen ökade över tid tills dess att hjärtat konverterade till sinusrytm. Resultatet var att förvänta och kan förklaras av kinidinsulfatets antikolinergiska egenskaper som stimulerar det sympatiska nervsystemet genom blockering av α -adrenerga receptorer (Reef *et al.*, 1995; Bowen & Marr, 2010). Förmaksfrekvensen minskade över tid och även här sågs ett samband mellan förmaksfrekvens och provtagningstillfälle, vilket innebar att förmakens frekvens successivt minskar tills dess att hjärtrytmen konverterade till sinusrytm då förmakens och kamrarnas frekvens blev samma. Kinidinsulfat blockerar de snabba Na^+ -kanalerna och förlänger således den refraktära perioden

i myocyterna utanför sinusknutan (Bowen & Marr, 2010), vilket leder till att förmaksfrekvensen minskar till dess att sinusknutan lyckas återta regleringen över hjärtats rytm.

Bredden på QRS komplexen ökade signifikant under konverteringen för samtliga hästar. Breddningen översteg aldrig 25 % vilket anses som ett tecken på kinidintoxicitet. Mot slutet av provtagningarna kunde en trend ses att QRS komplexens bredd minskade, vilket sannolikt var ett resultat av att plasmakoncentrationerna av kinidin minskade samtidigt. Tyvärr fanns inte möjlighet att mäta plasmakoncentrationerna av kinidinsulfat i denna studie, både av ekonomiska och praktiska skäl, då kinidinsulfat inte längre används inom humanmedicinen och mätmetoden därmed inte finns lättillgänglig i Sverige.

I denna studie undersöktes även om ett samband kunde ses mellan plasmakoncentrationen av cTnI och eventuella ekokardiografiska avvikelser under konverteringsförsöken. Samtliga hästar uppvisade perioder av takykardi. I övrigt sågs enstaka ventrikulära extraslag i två av fallen, enstaka flyktslag i tre av fallen, och i ett av fallen sågs enstaka skänkelblock. I denna begränsade studie kunde inget samband ses mellan plasmakoncentrationen av cTnI och de ekokardiografiska fynd som sågs under konverteringsförsöken. Vidare verkade dessa förändringar heller inte vara korrelerade till prognos och utfall av konverteringen.

Den aktuella pilotstudien har sina begränsningar då endast fem individer ingick i studien. Det faktum att en individ ingick i studien vid två tillfällen ökade risken för att denna individs resultat potentiellt fick en stor påverkan på resultaten. För att vidare utreda om cTnI skulle kunna användas kliniskt som prognostisk indikator för hästar med förmaksflimmer som ska genomgå medicinsk konvertering, behöver en större studie genomföras med fler hästar.

Sammanfattningsvis visade denna studie att medicinsk konvertering med kinidinsulfat inte orsakade omfattande myocytiska skador då plasmakoncentrationerna av cTnI inte ökade efter upprepade givor kinidinsulfat. Studien visade dock att plasmakoncentrationen av cTnI verkade kunna användas som prognostisk indikator för konverteringsresultat för hästar med förmaksflimmer. Baserat på resultaten från studien så verkar en initial plasmakoncentration av cTnI över 2 ng/L vara prognostiskt ogynnsamt och eventuellt också innebära en ökad risk för recidiv i de fall hästen konverterar till sinusrytm. Resultaten från denna pilotstudie behöver dock verifieras i en större prospektiv studie.

TACK

Jag vill rikta ett stort tack till min fantastiska handledare Katarina Nostell och biträdande handledare Ingrid Ljungvall för ovärderlig hjälp och utmärkt handledning under detta examensarbete. Stort tack även till min examinator Jens Häggström.

POPULÄRVETENSKAPLIG BESKRIVNING

Förmaksflimmer är den vanligaste hjärtrytmrubbningen som kan drabba hästar. I ett normalt fungerande hjärta är hjärtrytmen regelbunden och styrs av specialiserade celler i hjärtats högra förmak (sinusknutan) som med regelbundna intervall skickar elektriska impulser. Impulserna från sinusknutan fortplantar sig genom hela hjärtat och ger upphov till en kontraktion av förmaken som efterföljs av en kontraktion av kamrarna, vilket möjliggör att hela kroppen kan förses med syresatt blod.

Vid förmaksflimmer förlorar cellerna i sinusknutan kontrollen över hjärtrytmen och andra celler än sinusknutans celler skickar okoordinerade elektriska impulser. Detta skapar ett elektriskt kaos som resulterar i att förmaken inte kontraherar fullständigt och hjärtrytmen blir oregelbundet oregelbunden. Detta leder till att fyllnaden av hjärtats kamrar minskar, vilket i sin tur resulterar i att kroppen vid hård ansträngning inte kan förses med tillräcklig mängd syresatt blod. Hästen kan då uppvisa sjukdomstecken i form av nedsatt prestation, framförallt vid hård ansträngning när hästen behöver hela hjärtats kapacitet för att förse kroppen med tillräcklig mängd syre.

Förmaksflimmer hos häst kan orsakas av rubbningar i kroppens saltbalans, om hästen har stora förmak eller om den har en bakomliggande hjärtsjukdom, men många gånger är orsaken till uppkomsten av förmaksflimmer okänd. Hästar har ett stort hjärta med många celler i förmaken och en låg hjärtfrekvens i vila, vilket gör att de löper högre risk att drabbas av förmaksflimmer utan bakomliggande sjukdom.

Förmaksflimmer kan behandlas medicinskt eller genom elkonvertering. I Sverige behandlas förmaksflimmer idag medicinskt med läkemedlet kinidinsulfat. Kinidinsulfat påverkar cellerna utanför sinusknutan och gör att dessa celler får svårare att skapa elektriska impulser. Syftet med behandlingen är att cellerna i sinusknutan därmed återigen ska kunna ta över regleringen av hjärtats rytm.

Medicinsk behandling med kinidinsulfat kan orsaka flera allvarliga biverkningar och i värsta fall kan hästen dö under behandlingen. Denna studie har undersökt om behandling med kinidinsulfat leder till en påverkan på hjärtmuskelcellerna genom att mäta blodkoncentrationen av ett protein (troponin I) som är specifikt för hjärtats celler och som läcker ut i blodet i samband med hjärtmuskelskada. Studien inkluderade sex konverteringsförsök för totalt fem hästar, samtliga med förmaksflimmer som inkommit till Universitetsdjursjukhuset för medicinsk behandling med kinidinsulfat. Hästarna i studien var försedda med en permanentkanyl i halsvenen och ur denna togs blodprover vid upprepade tillfällen under hela behandlingen samt de första 12 timmarna efter avslutad behandling. Utöver detta var samtliga hästar utrustade med EKG (elektrokardiografi) för övervakning av hjärtats rytm samt en gummislang från näsborre till magsäck, i vilken medicinen administrerades. Hästarna övervakades löpande under hela behandlingen med avseende på allmäntillstånd, hjärtfrekvens, andningsfrekvens, tarmljud och eventuella biverkningar sekundärt till kinidinsulfatet.

Denna studie har visat att kinidinsulfat inte leder till en skada på hjärtmuskelcellerna då koncentrationen av troponin i blodet inte ökade över tid när behandlingen pågick. I fem av sex konverteringsförsök konverterade hjärtat till normal hjärtrytm efter behandling med kinidinsulfat. Värt att notera är att blodkoncentrationen av troponin inte förändrades över tid hos tre av hästarna. Samtliga av dessa hästars hjärtan konverterade till normal hjärtrytm och vid uppföljande telefonintervju med ägarna så är dessa hästar åter i full träning och har inte återgått till förmaksflimmer. Resterande två hästar (tre konverteringsförsök då den ena hästen konverterades vid två tillfällen till följd av återkommande förmaksflimmer) var de hästar som endera inte lyckades konverteras till normal hjärtrytm och endera återgick till förmaksflimmer. För dessa hästar var den ursprungliga blodkoncentrationen av troponin högre jämfört med övriga hästar i studien, och över tid kunde även en trend ses att troponinet ökade över tid. Iakttagelsen är intressant och skulle kunna indikera att hästar med en högre koncentration av troponin, respektive hästar som under konvertering stiger i troponinkoncentration, har sämre prognos för lyckad behandling jämfört med hästar vars koncentration av troponin ligger lågt under hela behandlingen. Antalet hästar i studien är dock få, vilket gör att man inte kan dra för stora slutsatser av iakttagelsen. Ett större underlag behövs för att kunna verifiera resultaten i den här studien.

BIBLIOGRAFI

- Agewall, S., Giannitsis, E., Jernberg, T. & Katus, H. (2011). Troponin elevation in coronary vs. non-coronary disease. *European Heart Journal*, 32(4), pp. 404–411.
- Árnadóttir, Á., Vestergaard, K.R., Pallisgaard, J., Sölétormos, G., Steffensen, R., Goetze, J.P. & Iversen, K. (2018). High-sensitivity cardiac troponin T is superior to troponin I in the prediction of mortality in patients without acute coronary syndrome. *International Journal of Cardiology*, 259, pp. 186–191.
- Begg, L.M., Hoffmann, K.L. & Begg, A.P. (2006). Serum and plasma cardiac troponin I concentrations in clinically normal Thoroughbreds in training in Australia. *Australian Veterinary Journal*, 84(9), pp. 336–337.
- Buhl, R., Carstensen, H., Hesselkilde, E. Z., Klein, B. Z., Hougaard, K. M., Ravn, K. B., Loft-Andersen, A. V., Fenner, M. F., Pipper, C. & Jespersen, T. (2018). Effect of induced chronic atrial fibrillation on exercise performance in Standardbred trotters. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 32(4), pp. 1410–1419.
- De Clercq, D., van Loon, G., Baert, K., Tavernier, R., Croubels, S., De Backer, P., Deprez, P. (2006). Intravenous amiodarone treatment in horses with chronic atrial fibrillation. *The Veterinary Journal*, 172(1), pp. 129–134.
- De Clercq, D., van Loon, G., Baert, K., Tavernier, R., Croubels, S., De Backer, P. & Deprez, P. (2007). Effects of an adapted intravenous amiodarone treatment protocol in horses with atrial fibrillation. *Equine Veterinary Journal*, 39(4), pp. 344–349.
- De Clercq, D. (2008). *Pathophysiology and treatment of atrial fibrillation in horses*. Diss. Ghent: Ghent University.
- De Clercq, D., van Loon, G., Tavernier, R., Duchateau, L. & Deprez, P. (2008). Atrial and ventricular electrical and contractile remodeling and reverse remodeling owing to short-term pacing-induced atrial fibrillation in horses. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 22(6), pp. 1353–1359.
- Decloedt, A., Schwarzwald, C.C., De Clercq, D., Van Der Vekens, N., Pardon, B., Reef, V.B. and van Loon, G. (2015). Risk factors for recurrence of atrial fibrillation in horses after cardioversion to sinus rhythm. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 29(3), pp. 946–953.
- Díaz, O.M.S., Durando, M.M., Birks, E.K., Reef, V.B. (2014). Cardiac troponin I concentrations in horses with colic. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 245(1), pp. 118–25.
- Else, R.W. & Holmes, J.R. (1971). Pathological changes in atrial fibrillation in the horse. *Equine Veterinary Journal*, 3(1), pp. 56–64.
- Gehlen, H., Bubeck, K., Rohn, K. & Stadler, P. (2006). Pulmonary artery wedge pressure during treadmill exercise in Warmblood horses with atrial fibrillation. *Research in Veterinary Science*, 81, pp. 134–139.
- Hijazi, Z., Siegbahn, A., Andersson, U., Lindahl, B., Granger, C.B., Alexander, J.H., Atar, D., Gersh, B.J., Hanna, M., Harjola, V.P., Horowitz, J., Husted, S., Hylek, E.M., Lopes, R.D., McMurray, J.J. & Wallentin, L. (2015). Comparison of cardiac troponins I and T measured with high-sensitivity methods for evaluation of prognosis in atrial fibrillation: an ARISTOTLE substudy. *Clinical Chemistry*, 61(2), pp. 368–78.

- Holstege, C., Baer, A. & Brady, W.J. (2005). The electrocardiographic toxidrome: the ECG presentation of hydrofluoric acid ingestion. *American Journal of Emergency Medicine*, 23(2), pp. 171–176.
- Jesty, S.A., Kraus, M.S., Gelzer, A.R., Rishniw, M., Moise, N.S. (2009). Effect of transvenous electrical cardioversion on plasma cardiac troponin i concentrations in horses with atrial fibrillation. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 23(5), pp. 1103–1107.
- Jones, R.S. (2001). Comparative mortality in anaesthesia. *British Journal of Anaesthesia*. 87(6), pp. 813–5.
- Kraus, M., Physick-Sheard, P.W., Brito, L.F. and Schenkel, F.S. (2017). Estimates of heritability of atrial fibrillation in the Standardbred racehorse. *Equine Veterinary Journal*, 49(6), pp. 718–722.
- Leroux, A.A., Dettleux, J., Sandersen, C.F., Borde, L., Houben, R.M., Al Haidar, A., Art, T. & Amory, H. (2013). Prevalence and risk factors for cardiac diseases in a hospital-based population of 3,434 horses (1994–2011). *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 27(6), pp. 1563–1570.
- Marr, C.M. & Bowen, I.M., 2010. *Cardiology of the Horse* 2. ed. Edinburgh: Saunders Elsevier.
- Marr, C.M., Reef, V.B., Reimer, J.M., Sweeney, R.W. & Reid, S.W. (1995). An echocardiographic study of atrial fibrillation in horses: before and after conversion to sinus rhythm. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 9(5), pp. 336–340.
- McGurrin, M.K.J. (2015). The diagnosis and management of atrial fibrillation in the horse. *Veterinary Medicine: Research and Reports*, 6, pp. 83–90.
- Morris, D.D. & Fregin, G.F. (1982). Atrial fibrillation in horses: factors associated with response to quinidine sulphate in 77 clinical cases. *The Cornell Veterinarian*. 72, pp. 339–349.
- Muir, W.W. & McGuirk S.M. (1985). Pharmacology and pharmacokinetics of drugs used to treat cardiac disease in horses. *Veterinary Clinics of North America: Equine Practice*, 1(2), pp. 335–352.
- Naffaa, M.E., Nasser, R., Manassa, E., Younis, M., Azzam, Z.S. & Aronson, D. (2017). Cardiac troponin-I as a predictor of mortality in patients with first episode acute atrial fibrillation. *QJM: An International Journal of Medicine*, 110(8), pp. 507–511.
- Nath, L.C., Anderson, G.A., Hinchcliff, K.W. & Savage, C.J. (2012a). Serum cardiac troponin I concentrations in horses with cardiac disease. *Australian Veterinary Journal*, 90(9), pp. 351–357.
- Nath, L.C. Anderson, G.A., Hinchcliff, K.W. & Savage, C.J. (2012b). Clinicopathologic evidence of myocardial injury in horses with acute abdominal disease. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 241(9), pp. 1202–8.
- Nattel, S. (2002). New ideas about atrial fibrillation 50 years on. *Nature*, 415(6868), pp. 219–21926.
- Nostell, K., Bröjer, J., Höglund, K., Edner, A. & Häggström, J. (2012). Cardiac troponin I and the occurrence of cardiac arrhythmias in horses with experimentally induced endotoxaemia. *The Veterinary Journal*, 192(2), pp. 171–175.
- Nostell, K. & Häggström, J. 2008. Resting concentrations of cardiac troponin I in fit horses and effect of racing. *Journal of Veterinary Cardiology*, 10(2), pp. 105–109.
- Physick-Sheard, P., Kraus, M., Basrur, P., McGurrin, K., Kenney, D. & Schenkel, F. (2014). Breed predisposition and heritability of atrial fibrillation in the Standardbred horse: A retrospective case–control study. *Journal of Veterinary Cardiology*, 16(3), pp.173–184.

- Reed, S.M., Bayly, W.M. & Sellon, D.C. (2018). *Equine Internal Medicine*. 4. ed. St. Louis: Saunders Elsevier.
- Reef, V.B., Bonagura, J., Buhl, R., McGurrin, M.K., Schwarzwald, C.C., van Loon, G. & Young L.E. (2014). Recommendations for management of equine athletes with cardiovascular abnormalities. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 28(3), pp. 749–761.
- Reef, V.B., Levitan, C.W. & Spencer, P.A. (1988). Factors affecting prognosis and conversion in equine atrial fibrillation. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 2(1), pp. 1–6.
- Reef, V.B., Reimer, J.M. & Spencer, P.A. (1995). Treatment of atrial fibrillation in horses: new perspectives. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 9(2), pp. 57–67.
- Senior, J.M. (2013). Morbidity, mortality, and risk of general anesthesia in horses. *Veterinary Clinics of North America*, 29(1), pp. 1–18.
- Sjaastad, Øystein V., Hove, K. & Sand, O., 2010. *Physiology of Domestic Animals* 2. ed., Oslo: Scandinavian Veterinary Press.
- Thygesen, K., Mair, J., Katus, H., Plebani, M., Venge, P., Collinson, P., Lindahl, B., Giannitsis, E., Hasin, Y., Galvani, M., Tubaro, M., Alpert, J.S., Biasucci, L.M., Koenig, W., Mueller, C., Huber, K., Hamm, C. & Jaffe, A.S. (2010). Recommendations for the use of cardiac troponin measurement in acute cardiac care †. *European Heart Journal*, 31(18), pp.2197–2204.
- van Loon, G., Blissitt, K.J., Keen, J.A. and Young, L.E. (2004). Use of intravenous flecainide in horses with naturally-occurring atrial fibrillation. *Equine Veterinary Journal*, 36(7), pp. 609–614.
- Verheyen, T., Decloedt, A., van der Vekens, N., Sys, S., De Clercq, D. & van Loon, G. (2013). Ventricular response during lungeing exercise in horses with lone atrial fibrillation. *Equine Veterinary Journal*, 45(3), pp. 309–314.