



Kan kombinationen av dehydrering, kronisk stress och/eller endotoxemi vara orsaken till träningsinducerad lungblödning?



Av

Petra Lernö

Engelsk titel: Can combination of dehydration, chronic stress and/ or endotoxemia be the associated with exercise-induced pulmonary haemorrhage.

Handledare: Prof. Clarence Kvart

Inst. För Anatomi, Fysiologi och Biokemi

Examinator: Doc. Anna Jansson

Husdjursvetenskap - Examensarbete 15hp

Litteraturstudie

SLU, Uppsala 2009

Abstract

Thoroughbred racehorses have suffered from exercise-induced haemorrhage for over 300 years. Almost all competing horses develop exercise-induced pulmonary haemorrhage (EIPH) at some point but most horses don't suffer from reduced competing capacity due to the disease. The cause of the exercise-induced haemorrhage is unknown. The most believed theory today is that EIPH is induced by pulmonary stress failure caused by pressure over 100 mmHg in the pulmonary arteries during exercise. The hypothesis of this study is that EIPH is induced by changes in the body fluid balance and chronic metabolic and physical stress. It has been shown that racehorses suffer from endotoxemia during racing but they are also able to cope with it. The final hypothesis in this study is that due to these earlier causes the horse have problems coping with endotoxemia during race. Endotoxemia activates leucocytes, releases vasoactive and inflammatory mediators including tumour necrosis factor α (TNF- α) and interleukin β (IL- β). It furthermore increases neutrophil migration in the lung and these effects of endotoxins on stressed horses forced to maximal exercise is hypothesised to be the final cause of the bleeding and reduced racing capacity.

Introduktion

Träningsinducerad lungblödning (EIPH) är vanligt förekommande hos tävlande galopphästar, men syndromet har även observerats i andra tävlingsgrenar (Erickson & Lowe, 1994). I den här litteraturstudien behandlas i huvudsak galopphästar eftersom problematiken där är störst. Något som påverkar hur svår blödningen blir är träningen eller tävlingens tidsmässiga längd respektive hur hårt hästen har arbetat. När man studerat lungor av döda hästar som har lidit av EIPH kan man se indikationer på att blödningarna huvudsakligen begränsas till den dorsokaudala delen av lungorna (O'Callaghan et al., 1987).

Vid upprepade endoskopiska undersökningar av trakea har man funnit att i stort sett alla trav- och galopphästar blöder någon gång (Birks et al., 2002). Innan man hade möjlighet att använda endoskopi ställdes diagnos genom att man kontrollerade om hästarna blödde ur näsborrarna. (Jones, 1992). Detta är fortfarande ett sätt för tränare att misstänka sjukdomen då hästarna inte regelbundet undersöks med endoskopi. I en japansk studie där man har studerat hästar 0-30 min efter start kunde man notera blod näsborrarna som var relaterat till EIPH hos 0.15 % av hästarna av dessa 0.15 % blödde 4.46 % igen. Man kunde se ett samband mellan ston och valacker, hästar som löpte i steeplechase, var äldre än två år eller sprang distanser som var under 1600 m och blod ur näsborrarna (Takahashi et al. 2001).

EIPH har visat sig att i viss grad påverka hästarnas tävlingsprestation. I en studie i Melbourne led 55 % av hästarna av EIPH. Dessa delades in i grad 1-4 beroende på hur allvarlig blödningen var. Grad 1 visade små blödningar och grad 4 var svåra blödare. Grad 1 presterade lika bra som hästar som inte blödde medan grad 2, 3 och 4 vann mer sällan och avståndet från vinnaren var längre (Hinchcliff et al. 2005). Detta antyder att blödningen i sig inte är orsaken till nedsatt prestation utan blödningens omfattning.

Den allmänna uppfattningen är att EIPH orsakas av att trycket i lungornas kapillärer blir för högt under hård ansträngning, vilket leder till att de brister (Birks et al., 1997) dvs. att det finns en begränsning i hästens lungor. Vid hårt arbete sker en adrenergisk stimulering som leder till frisättning av röda blodkroppar från mjälten för att öka den aeroba kapaciteten. Hästar har en förmåga att lagra 50 till 60 % av sina röda blodkroppar i mjälten (^aPersson et al., 1973; ^bPersson et al., 1973). Ett hypotetiskt problem är att en ökad volym röda blodkroppar kan öka blodets viskositet som i sin tur skulle kunna göra det svårare för blodet

att passera genom kapillärerna i lungorna, vilket skulle kunna leda till kärlskador samt en försämrad syretillförsel till vävnaden (McClay et al., 1992).

Ambitionen med denna litteraturstudie är att försöka utröna om det finns samband mellan EIPH och vätskebalans, kronisk stress/överträning och/eller endotoxemi. De olika tillstånden kommer att redogöras var för sig men samband skall också sökas. Steg ett hypotesen är att en störd vätskebalans i form av saltbrist som leder till otillräckligt vattenintag är det som i första hand leder till nedsatt prestation. Resultatet kan bli att blodplasmavolymen minskar vilket kan leda till ökad viskositet av blodet och eventuell blödning. Steg två är att hästarna utsätts för kronisk stress både genom de inte får utlopp för sitt naturliga beteende samt att de inte har möjlighet att återhämta tillräckligt efter ansträngning vilket hypotetiskt kan leda till överträning och muskelfiberförändringar samt försvagning av immunförsvaret. Det tredje steget är endotoxinemi som orsakas av att lipopolysaccarider (LPS) läcker ut från tarmen in i blodomloppet vilket minskar kapillärflöde, aktiverar blodplättarna och orsakar blödningar i vävnaden bla lungorna. Den här studien bygger på hypotesen att EIPH har flera orsaker vilket ger diffusa symptom och skillnader i blödningsmängd och prestation även hos den enskilda individen.

Sjukdomsbild

EIPH

EIPH orsakas av att kapillärerna i lungorna brister. Detta antas ske pga att trycket i lungkapillärerna blir för högt med ödem och blödningar som följd. Trycket i lungartären är 85-130 mmHg och i lungvenen 60-70 mmHg när hästar galopperat i hög fart. I försök med lungor från döda hästar har det konstaterats signifikanta skador i lungkapillärernas endotel vid tryck över 75 mmHg. Man har även sett en ökad vätskevolym samt ett ökat antal röda blodkroppar i lungorna vilket kan anses indikera formation av ödem (Birks et al., 1997). Epp et al., 2006 har sett att pensionerade galopphästar som har lidit av EIPH under sin galoppkarriär redan blöder vid submaximal träning trots att trycket i kapillärerna inte är högre än 55 mmHg. Däremot var blödningen inte lika omfattande som hos hästar som utsätts för maximal träning.

Det finns publikationer som ger stöd för att ett ökat lungartärtryck är associerat till ökad hjärtfrekvens och antagligen en ökad blodviskositet som då skulle kunna vara orsaken till att lungkapillärerna brister (Erickson et al., 1990), men detta behöver inte vara fallet. I samband med att hastigheten på blodflödet accelererar genom ökad hjärtslagfrekvens så finns publikationer som talar för att blodet inte ökar i viskositet utan istället flyter lättare pga det ökade trycket (Fedde & Wood, 1993).

Blödningen sker huvudsakligen i den dorsokaudala delen av lungan. När man studerat lungor från tidigare blödare kan man utöver blödningen se en intensiv hemosiderin (järnpigment) färgning och små diffusa luftvägs infektioner i lungorna. Det finns inga kliniska symptom som skiljer galopphästar som är blödare från galopphästar som är icke blödare. Däremot kan man se att hästar som har blödig tidigare har en mild något ökad hemosiderin infärgning av interstitium i lungornas dorsala och kaudala del. Det finns indikationer på att denna marginella ökning av infärgning beror på ökad infiltration i interstitium av hemosiderofager från tidigare blödningar (Brown, 1989).

I West et al. studie 1993 på lungor från döda blödare har man sett bristningar i alveolernas epitel och kapillärernas endotel men skadorna var relativt svåra att hitta eftersom det fanns få öppna bristningar. Man kunde finna ett stort antal trombocyter, leukocyter och makrofager i kanten av bristningen men detta kan bero på den långa fixeringstiden. Genom att studera

lungorna med elektronmikroskop fann man blodansamling av erythrocyter i alveolväggarnas interstitium samt i alveolerna, ödem i interstitiet och vätskefyllda utskjutningar av endotelet mot den kapillära lumen.

I en studie på travhästar före och efter moderat träning har man funnit att trombocyter från hästar som lider av EIPH svarade signifikant mindre på trombocytagonister än normala hästar. Detta kan vara en bidragande faktor till den ökade blödningsvolymen hos hästar som lider av EIPH. Det visade sig också att blödande hästar både i vila och efter träning hade något lägre antal trombocyter än icke blödande hästar men skillnaderna var dock inte signifikanta (Johnstone et al., 1991). Doucet & Viels 2002 har däremot påvisa signifikant mindre trombocyter hos blödare i vila jämfört med icke blödare.

I en studie vid Canterbury Downs Racetrack påvisades en signifikant ökning av segmenterade neutrofiler (dvs. de slutligt differentierade neurofilerna) efter löp hos hästar som led av EIPH jämfört med friska hästar. Intressant var att det inte fanns några skillnader i röda blodkroppar distribution bredd (RDW = är ett beräknat mått på variationen i de röda blodkropparnas volym) före resp. efter start för hästarna som var blödare, medan det fanns signifikanta skillnader före resp. efter start hos icke blödare. Detsamma gällde echinocyterna (McClay et al., 1992) som är erythrocyter vilka till följd av bl.a. störd syra-bas balans, störd elektrolyt koncentration, ökning av det intracellulära kalcium koncentrationen eller genom ATP uttömning i cellen ändrar form. De tappar sin konkava form och blir slutligen små runda strukturer med taggar på, spikklubbor. När blodvärdena blir normala återtar de sin ursprungliga form men i samband med detta kan små delar "lossna" från spikarna vilket gör erythrocyterna något mindre för varje gång (Backman, 1986) vilket bör kunna ge skillnader i RDW. Vad gällde RDW fanns inga signifikanta skillnader mellan blödare och icke blödare men hos blödare var RDW lägre och låg till och med under referensintervallet frambringat av Tufts University School of Veterinary Medicine Clinical Pathology Laboratory. Det fanns inte heller några signifikanta skillnader vad gällde echinocyter men blödare hade fler echinocyter och variationen mellan individer var stor, vilket det inte var hos icke blödarna. Testerna togs 15 till 20 min efter löp vilket också kan påverka antalet echinocyter (McClay et al., 1992). Geor et al., 1993 har sett samband mellan hyponatremi och hypokloremi och ökad förekomst av echinocyter hos hästar (Geor et al., 1993).

Blödningens påverkan

I en studie som har gjorts för att klargöra själva blödningens påverkan på hästarna hälldes antingen 100 ml fysiologisk koksaltlösning, 100 ml kroppsegen plasma eller 100 ml kroppseget blod i den dorsokaudala delen i vardera lunga. Därefter utsattes hästen för maximal träning. Studien visade att 100 ml blod i vardera lunga kan påverka gasutbytet och därmed ha en negativt påverka hästens förmåga att prestera vid maximal träning

Lungsköljning (BAL)

I studie på hästar som lider av EIPH har man sköljt bronkernas lungblåsor (Bronchiolar alveolar lavage = BAL) för att se vad denna vätska innehåller för celler. Man har då sett ett minskat antal makrofager men ett ökat antal hemosiderofager hos blödare. Detta antas beror på att makrofagerna övergår till att bli hemosiderofager efter att ha fagerat erythrocyter pga blödningen i alveolerna. Man såg också ett ökat antal neutrofiler och eosinofiler (Hegedüs et al., 2007) ökning av eosinofiler i BAL har även konstaterats av Doucet & Viel, 2002. Ingen av hästarna som led av EIPH i dessa två studier uppvisade nedsatt prestation. Eosinofiler karakteriseras cytokemiskt av sitt innehåll av surt fosfatas och perioxidas samt avsaknad av kloracetateras och alkaliskt fosfatas vilket gör att den är en toxinproducerande cell. Den

ingår i kroppens försvar mot parasiter och aktiveras även vid astma liknade tillstånd men funktionen i detta tillstånd verkar oklar. Utöver detta finns det belägg för att eosinofiler kan vara en tillväxtfaktor som eventuellt kan spela en roll vid sårhäkning och fibros genom frisättning av transforming growth factor α (TGF- α). TGF- α kan spela en viktig roll vid sårhäkning då det är en tillväxtfaktor för fibroblaster och ökar dess produktion av matrix proteiner. Eosinofiler kan spela en viktig roll för blodstillningen men vid överstimulering av eosinofiler kan detta leda till fibrosbildning i lungan pga ökad frisättning av TGF- α (Gahrton & Lundh, 1999).

Vätskebalansen

Vätskebalansen spelar en viktig roll för blodplasmans osmolaritet. I en studie på travhästar har man sett att vätskeförlusten under ansträngning ökar vid ökad temperatur. Avdunstningen i studien var vid 20°C 8.0 kg och steg till 11.6 kg vid 35°C. Trots den ökade vätskeförlusten förändrades inte svettens sammansättning vilket visar att elektrolyt förlusten var proportionell till vätskeförlusten. Blodets temperatur vid 20°C var 39.8 °C efter det först träningspasset och 38.3°C efter det andra träningspasset. Vid temperaturen 35 °C var blodets temperatur 41.4°C efter det först träningspasset och 39°C efter det andra träningspasset. De två passen representerade uppvärmning respektive ett träningslöp. Vid 20 °C ökade totala plasmavolym (TPP) koncentrationen med 6 % men vid 35 °C var ökningen 14 % (Jansson, 1999). Det finns även en studie som visar att träningsinducerad uttorkning förkortar tiden tills kroppstemperaturen når sitt kritiska värde (Geor & McCutcheon, 1998) vilket ökar förståelsen för ett tillräckligt vattenintag. Det har visat sig att hästar som utfodrats med havre (50 % havre, 50 % grovfoder) jämfört med hästar som bara utfodrats med grovfoder hade ett mindre totalt vattenintag (Connysson, 2009).

För att stimulera vattenintag aktiveras törstcentrum i hjärnan som reagerar på blodets osmolaritet. En hög koncentration natrium i blodet får törstcentra att reagera och signalerar att hästen skall dricka. Hästar som tränas hårt förlorar stora mängder svett och därmed salt tillsammans med vatten vilket inte leder till att blodets osmolaritet förändras utan vätske volymen minskar som slutligen triggar igång RAAS. RAAS stimulerar också till törst men kräver en minskad blodvolym och aktiveras i ett sent stadiet vilket kan leda till att tävlingshästar kan gå milt uttorkade men ändå tävla och träna.

För att snabbt återställa och bibehålla en god vätskebalans spelar natrium i form av koksalt en viktig roll. Hästar konsumerar koksalt i olika mängder. Vissa hästar har god aptit för koksalt medan andra inte har det. För att tävlingshästar skall kunna tillgodose sitt saltbehov är det nödvändigt att ge salt i foderstaten, antingen uppblandat i vatten som fysiologisk koksaltlösning eller i fodret. Det är då viktigt att ge så mycket som hästen behöver och att man tar hänsyn till hur mycket hästen har svettats. Överutfodring av koksalt leder till att kroppen reagerar som den har ett natriumöverskott och njurarna utsöndrar då natrium i urinen. Hästar kan p.g.a. detta inte lagra natrium och därför är det viktigt kontinuerligt tillföra detta i foderstaten utifrån hästens dagsbehov. Efter t.ex. ett hårt träningspass är det lämpligt att låta hästen dricka en fysiologisk koksaltlösning då detta i försök verkar vara det snabbaste sättet att återhämta en salt- och vätskeförlust. Den fysiologiska koksaltlösningen verkar också påverka den viktiga saltaptiten på ett bra sätt. Man har däremot sett att vissa hästar som ha ett lågt Na⁺ intag har ett högt plasma aldosteron värde (PAC), både på natten efter träning liksom under träning. Aldosteron frisättning ökar upptaget av Na⁺ i njurarna och det ökade PAC visar att dessa hästar antagligen är mer sparsamma med Na⁺. Deras PCV värde också högre under träning jämfört med hästar med ett högre saltintag (Jansson, 1999).

Under maximal träning flyttas vätskan mellan de olika utrymmena i kroppen vilket medför ökade hematokrit, plasmaprotein och elektrolyt koncentrationer i blodet. En höjning av plasma kalium- och natriumkoncentration relativt mot klor verkar förbättra påverkan av laktat ansamlingen på anion-katjon balansen. I det arteriella blodet märks en måttlig syrebrist, en sänkning av blodets pH under 7.35, en blygsam ökning av partialtrycket vad gäller koldioxid (PCO_2) och en markerad minskning av bikarbonat. I det blandade venösa blodet är pH lägre än i det arteriella blodet man ser också en ökning av PCO_2 och en liten ökning av bikarbonat. Under den fysiologiska responsen som maximal träning innebär sker som helhet en förflyttning av vätska mellan utrymmena i kroppen, en ökning av plasma elektrolytkoncentrationen och en förändring av syrabasbalansen. (Carlson, 1995).

Det har visat sig att galopphästars plasmavolym (PV) kan minska med 13 % 10 min efter ett snabbjobb på 1 000 m. Förflyttning av vätska från de extracellulära utrymmena till mellan- och intracellulära utrymmen antas vara orsaken. Eftersom hästar frisätter röda blodkroppar från mjälten som en respons på ansträngning ökade PCV under snabbjobbet men redan efter 1 min vila har PCV minskat med 48 %. Den totalt plasma protein (TPP) koncentrationen ökade med 23 % efter maximal ansträngning. Ökningen av TPP anses inte enbart kunna bero på minskningen av PV utan kan ha tillförts till den intravaskulära utrymmet under träning eller strax därefter. Det finns förslag på att ett ökat lymfatiskt flöde som en sekundär effekt kan orsaka ökad TPP koncentrationen, men man har då haft människa som modell. Osmolariteten ökade med 12 % och natrium (Na^+) koncentrationen minskade med 9 %. Detta var proportionellt med minskningen av PV. De största skillnaderna i osmolaritet och Na^+ koncentrationerna inträffade inom 5 min efter ansträngning för att sedan återgå till värdena vid vila. Plasma renin aktiviteten (PRA) var som högst efter 2 minuter och aldosteron (ALD) nivån var som högst 5 min efter maximal träning men mätperioden var här bara 30 min (Masri et al., 1990). Jämför med Anna Janssons studie 1999 där mätperioden var 24 timmar och det högsta ALD nivån var på natten efter träning. I en studie där man blandat salt i fodret före start ökar hästens vattenintag vilket lett till att mer vatten avgetts via träck och urin. Trots detta blev effekten positiv på vätskebalansen genom minskad kroppstemperaturhöjning, puls och viktförlust. Plasmaproteinkoncentrationen som anses reflektera förändringar i blodvolymen var lägre hos hästar som fick salttillskott. Det verkar vara positivt att ge hästar salttillskott vad gäller påverkan på vatten och elektrolytmetabolismen och det verkar vara bättre att ge extra tillskott av salt 4 timmar före start än 1 timme (Coenen et al., 1995). Resultaten överensstämmer med Anna Janssons resultat 1999.

Kronisk stress

Ett enzym som är viktigt för syra-bas balansen är karbanhydras (CA). Den katalyserar reaktionen $\text{H}_2\text{O} + \text{CO}_2 \rightleftharpoons \text{H}_2\text{CO}_3 \rightleftharpoons \text{HCO}_3^-$. I blodet används denna funktion bl.a. under arbete då koldioxid är en biprodukt från glukos- och fettnedbrytningen. Det bildas då stora mängder CO_2 som erythrocyterna inte har möjlighet att transportera ur kroppen. I vävnaden finns elva CA isozymer och två av dessa, cytosolisk CA-I och CA-II är lokaliserad i erythrocyterna. Dessa katalyserar hydreringen av CO_2 till HCO_3^- . HCO_3^- transporteras via blodet till lungorna där CA dehydrerar HCO_3^- till CO_2 som kommer med utandningsluften. Det finns flera gånger mer CA-I än CA-II i erythrocyterna men CA-I har bara ungefär en tiondel av CA-II aktivitet (Chegvidden & Carter, 2000). Man har påvisat skillnader mellan unghästar/ridhästar och galopphästar i träning vad gäller CA-I och CA-II fördelningen i erythrocyterna. Galopphästar har 28 % mindre CA-I och 20 % mer CA-II i erythrocyterna än unghästar samt ridhästar av rasen fullblod. Ökningen av CA-II kan vara kopplad till upprepade höga CO_2 värden, och/eller dålig återhämtning och detta visar på att CA isozymer i erythrocyterna kan vara påverkade av

kronisk fysiologisk stress hos galopphästar (Nishita et al 2005). Kronisk fysiologisk stress anses orsakas av för dålig återhämtning efter ett arbete.

I Nogueira & Barnabe, 1997 studie gjord på ston i Brasilien konstaterades förhöjda kortisolvärden hos fullblodsston som var 1-2 år gamla och som just börjat sättas i galoppträning. Allteftersom stona blev äldre, upp till 4 år sänktes kortisolvärdena. Sänkningen kan bero på att hästarna anpassat sig till den stressfulla situationen eller så led de av kronisk stress.

Lättlösliga kolhydrater

Lättlösliga kolhydrater är viktiga för att kunna lagra in glukos i muskulaturen men försök till glykogen uppladdning hos hästar kan leda till endotoxemi (Frape, 1988). Man har fyllt glykogenförrådet i muskulaturen hos travhästar efter tömning av glykogen reserverna dels genom att ge glukos intravenöst och dels genom att ge glukos oralt, detta har visat att det finns en begränsning för hästens kropp att ta upp glukos genom tarmen. För hästar som fick glukos intravenöst var förmågan att lagra in glukos 2-2.5 ggr mer effektivt än hos hästarna som fick glukos oralt, detsamma gällde kontrollgruppen. Plasmaglukoskoncentrationen var högre i den intravenösgruppen än hos den oralgruppen, den intravenös- och oralgruppen var högre än kontrollgruppen. Detsamma gällde insulinvärdena. Den låga höjningen av blodsocker hos den oralgruppen kan bero på en långsam leverans av glukos från mag-tarmkanalen. Det finns en möjlighet att en del glukos hölls kvar i tarmen eller utnyttjades av mag-tarm vävnaden (Geor et al, 2006).

Stora givor av kraftfoder (4.55 kg var tolfte timme) har visat sig leda till en ökad koncentration av natrium, klor och kalcium i blodet vid olika tidpunkter efter utfodring, men trots skillnaderna höll sig värdena inom referensramarna. Vatteninnehållet i fodret i tarmen var lägre hos hästar som fick stora kraftfoder givor och en ökning av kroppstemperatur samt puls kunde noteras vilket antas bero på en snabb fermentering av kolhydrater i tarmen. (Lopes et al., 2004).

Endotoxemi

I gram-negativa enterobakteriers cellväggar finns en lipopolysaccarid (LPS) som kallas endotoxin. Dessa bakterier finns i hästens grovtarm och när de multiplicerar sig avsöndras endotoxinet som kan vara ett dödligt gift. I grovtarmen finns ungefär 2.25 g fritt LPS vilket motsvarar 45 gånger den dödliga dosen för en häst. Mucosan i grovtarmen skyddar kroppen mot endotoxinet eftersom det inte släpper in stora molekyler. Om mindre mängder ändå kommer in i blodsystemet så elimineras dessa av Kupffer cellerna och hepatocyterna i levern. Om 1 µl av endotoxinet kommer ut i hästens kropp utvecklas endotoxemi vilket innebär att LPS cirkulerar fritt i blodomloppet (Kobluk et al., 1995). Indikationer finns på att små mängder endotoxin kan komma in i cirkulationssystemet från grovtarmen genom den kraftiga pH sänkning som fermentering av kolhydrater medför (Bailey et al., 2008).

Vid hård träning kan en minskning av blodflödet genom tarmen, otillräcklig eller nedsatt syreförsörjning till vävnaden eller förhöjd kroppstemperaturleder leda till skador på tarmepitelet och läckage av LPS till porta venen. När detta läckage blir för stort klarar inte levern av att bryta ner allt LPS som då kommer vidare i cirkulationen. Vid en studie gjord på människor var endotoxemi konstaterad efter ett 90 km lopp men 1-2 timmar efter loppet var värdena åter normala. Kroppen verkar ha en möjlighet att skydda sig mot förhöjda LPS värden genom att producera anti-LPS IgG. Höja värden av anti-LPS IgG är en effekt av träning och under detta försök kunde man även se att dessa förbrukades under loppets gång. Man

kunde även se att människor som hade höga värden av anti-LPS IgG i blodet innan loppet klarade sig bättre från kramp under och efter loppet. (Bosenberg et al., 1988). I studie på galopphästar under löp på olika distanser kunde också endotoxemi konstateras. LPS koncentrationen steg medan anti-LPS IgG koncentrationen minskade. Minskningen berodde sannolikt på bindning till LPS med efterföljande neutralisering och konsumtion. Efter löpet noterades däremot inga kliniska bevis på endotoxemi och det fanns ingen signifikant skillnad i graden av endotoxemi mellan de olika distanserna. IgG värden var högre hos de tränade hästarna än hos kontrollgruppen, som bestod av hästar som vilade eller som var i lätt träning, vilket kan bero på att små mängder LPS läcker ut under hård träning och stimulerar immunförvaret att producera anti-LPS IgG. Studien indikerar att man kan anta att en störd anti-LPS IgG funktion kan påverka hästens prestation (Baker, 1988).

Vid mild endotoxemi sker olika fysiologiska förändringar. Vid försök på hästar har följande förändringar noterats under en under en 24 h period. Efter 0.5 fram till 1 h nådde medel-lungartärtrycket (MPAP) maximal nivå och efter 4 h skedde detta med medel artär trycket (MAP). Efter 3 h ökade arteriellt pH och minskade arteriellt P_{CO_2} för att återgå till normalvärden efter 6 h. Arteriellt PO_2 minskade signifikant efter 0.5 h fram till 3 h. Arteriell syremättningsgrad minskade efter 0.5 h för att återgå till normala värden efter 1 h. Antalet leukocyter minskade signifikant efter 1 h men efter 5 h hade antalet leukocyter ökat signifikant över de normala värdena och fortsatte vara förhöjt under hela försöksperioden. Segmenterade neutrofiler minskade också efter 1 h och efter 5 h låg de över normalvärdet. Hematokrit nivån ökade över normalvärdet efter 1 fram till 8 h. Kroppstemperaturen var förhöjd efter 2 fram till 6 h. Pulsen nådde sin topp efter 1 fram till 2 h och kapillär återfyllnadstiden höjdes efter 2 fram till 3 h. En ökning av interleukin 6 (IL-6) sågs efter 1 fram till 8 h och tumör nekrosfaktor- α (TNF- α) höjdes efter 1 fram till 2 h (Bueno et al, 1999).

I studie på engelska fullblodshästar stimulerar LPS trombocyterna och leukocyterna att frisätta tromboxan A_2 (Tx A_2) (Brooks et al., 2007). Endotoxin aktiverar även neutrofilerna som i sin tur kan leda till produktion eller frisättning av serotonin (5-HT) och Tx A_2 (Bailey et al., 2000). Tx A_2 produceras bla i trombocyterna ur arakidonsyra (AA) och är en stark trombocyt aggregator och har en starkt kärlkonstringerande effekt men pga den snabba halveringstiden (ca 30 s) metaboliseras den snabbt till tromboxane B_2 som saknar effekt på trombocytmembranen. Ett annat ämne som syntetiseras från AA är prostacyclin (PGI $_2$) och detta sker bl.a. i kärlväggen och då särskilt i endotelcellerna. PGI $_2$ har en kraftigt antiaggregerande effekt på trombocyterna och är en potent vasodilator den kan även lösa upp redan bildade trombocyttaggregat. PGI $_2$ syntetiseras genom fysiologiska stimuli och verkar skydda kärlväggen från deposition av trombocyter och trombocyttaggregat. Både Tx A_2 och PGI $_2$ syntetiseras från AA genom att först, med hjälp av enzymet cyclooxygenas bilda PG-endoperoxider som är förstadiet till både PGI $_2$ och Tx A_2 . PG-endoperoxider bildas både i trombocyterna och kärlendotelet men kärlendotelet verkar inte ha förmåga att bilda tillräckligt med PG-endoperoxidas. Detta gör att de verkar vara beroende av att trombocyterna frisätter PG-endoperoxid som kärlendotelet kan använda sig av för optimal PGI $_2$ produktion. (Gahrton & Lundh, 1999). En ökning av PGI $_2$ har setts *In vitro* (i studie på odlingar av hovens ven endotel celler (EDVEC)) när man tillsatt LPS (Menziez-Gow et al., 2008; Brooks et al., 2008), samma ökning har sett i försök på hästar då man studerat frisättning av eikosanoider (eikosanoider omfattar prostaglandiner, leukotriener, tromboxaner och föreningar med hydroxienikosatetraensyra) från bukhålans makrofager. Eikosanoider (bl.a. PGI $_2$) produceras från diacylglycerol. Bukhålans makrofagerna ökade frisättningen av Tx A_2 i mindre utsträckning än PGI $_2$ vid LPS stimulering (Morris & Moore, 1989). I Brooks et al.s studie 2008 studerade man aktiveringen av p38 mitogen aktiverande protein kinaser (MAPKs)

som är involverade i den inledande inflammatoriska responsen och där med produktionen av cytokiner som IL-6 och TNF- α . Det konstaterades att kliniskt relevanta koncentrationer av LPS aktiverar p38 MAPK i EDVEC och att både vidhäftning av neutrofiler till LPS aktiverade EDVEC och att PGI₂ frisättning är beroende av p38 MAPK fosforlyseringen. I Brooks et al.s studie 2007 studerades trombocyternas och leukocyternas fosforlysering av p38 MAPK som en respons på LPS. Trombocyterna svarade kraftigare än leukocyterna på LPS och som respons på P38 MAPK fosforlyseringen frisattes TxA₂.

I försök på blod från hästar visade det sig att endotoxin kan framkalla en ökad aggregation hos trombocyter även vid låga koncentrationer endotoxin. Den endotoxin inducerade aggregationen var beroende av leukocyter, men fenomenet är troligtvis beroende av en indirekt mekanism av leukocyter, kalcium, adenin neuklotider och trombocyt aktiverings faktorer. Aggregationen inleddes senare när den var inducerad av endotoxin än med agonister men var snabbare och mer intensiv när den väl kom igång (Jarvis & Evans, 1994).

I studie på 1-2 åriga hästar som utsatts för LPS konstaterades lungartär hypertension, (dvs. en höjning av det diastoliska och systoliska lungtrycket samt en ökning av medellungartär trycket) efter 30 min. En mild blödning samt LPS kunde noteras i lungalveolernas septa där även IL-1 β och TNF- α kunde ses. Man fann även LPS i de små blodkärlens endotel samt alveolernas epitel. I lungorna finns lungintravaskulära makrofager som är pro inflammatoriska celler vars uppgift bl. a är att sekretera vasoaktiva mediatorer som TNF- α och IL-1 β efter att ha endocyterat LPS. Efter inhibition av lungornas makrofager inhiberades även delvis den LPS-inducerade inflammatoriska (Parbhakar et al., 2005).

Endotoxemi orsakar även elektrolytavvikelser som hypokalcemi, hypomagnesemi, hypofosfoemi och hypokalemi. Hos vissa hästar ökade även utsöndringen av parathormonet som tillsammans med vitamin D reglerar kalcium koncentrationen i kroppen, men dock inte hos alla. Detta antas bero på resultatet av en systematisk inflammatorisk respons. Höjda plasmainsulinvärden noterades också (Toribio et al., 2005).

I en studie med avseende på långvarig mild endotoxemi (under 22 h) gjord på apor utvecklades en förlust av lungvolym vilket orsakats av att delar av lungorna p.g.a. blodansamling inte kunde luftfyllas vid inandning. Kärlskador var associerade med tilltagande destruktion av kapillärerna och myntrulle bildning erythrocyter. Trombocyterna kunde ses tillsammans med andra celler men de befann sig aldrig i aggregat. Fibrin sågs i neutrofilernas och monocytornas vakuoler men kunde inte ses i kärlets lumen. Man kunde se ödem beläget runt lungornas blodkärl samt septa efter 6 till 10 h och efter 14-18 h skedde en utbredd ödembildning. En ansamling av endotoxin i Kuppfer cellerna i levern visade på att levern var hårt belastad. I mjälten sågs en rikligt fibrin ansamling och där fanns även blodplättar som bildat aggregat liksom ett ökat antal sekvenserade leukocyter. Neutrofilernas vakuoler var fyllda med endotoxin och ibland även fibrin ansamlingar. Leukocyterna minskade till en början för att sedan öka över nivån före försökets början. Efter 30 min minskade antalet trombocyter liksom fibrinmängden. En överdriven förflyttning av neutrofiler speciellt i lungor skedde under hela försöksperioden vilket kan orsaka endotel skador, ödem och en förlust av lungvolym orsakad av att delar av lungorna p.g.a. blodansamling inte luftfylls vid inandning (Balis et al., 1978).

I studie där man gett hästar LPS intravenöst med 24 timmars mellanrum noterades en stor ökning av TNF- α efter första tillfället vilket också noterats av Bueno et al, 1999, men vid andra tillfället var ökningen betydligt mindre. Höjningen av kroppstemperatur, distoliskt och systoliskt blodtryck minskade också vid andra givan. Däremot ökade pulsen och andningen

mer efter andra givan. Sammanslaget kunde man se en viss tillvänjning av LPS vilket verkar öka toleransen av LPS (Allen et al., 1996).

Diskussion

EIPH är ingen ny sjukdom, hästar har lidit av det i minst 300 år. Den är inte bunden till djurart utan har uppvisats hos både hästar, kameler och greyhounds, däremot är den kopplad till ansträngning. Vanligast är det hos djur som tävlar i kapplöpning. Det som är gemensamt över djurarter är att djuren tränas hårt för att springa snabbt och ges foder med högt energiinnehåll. Ett vanligt förhållande är att hästar som förväntas springa snabbt ofta får stora mängder kolhydratrikt foder. En stärkelsesrik diet med lättlösliga kolhydrater fodras av tradition till galopphästar. Lättlösliga kolhydrater är nödvändiga för en snabb inlagring av glukos i muskulaturen men det finns en begränsning för upptaget, i alla fall för hästar. Trots försök med kolhydratuppladdning via fodret efter hård ansträngning är det inga större skillnader mellan kontrollgrupp och försöksgrupp vad gäller inlagring av glukos i muskulaturen. Ger man däremot glukos intravenöst är förmågan 2-2.5 ggr större än för de hästar som enbart fått den större kolhydrat givan genom fodret (Geor et al, 2006). Trots detta utfodras galopphästar med stora givor kraftfoder. En annan effekt av kraftfoder givor är att hästar som äter stora givor kraftfoder har mindre totalkonsumtion av vatten än de hästar som äter stora givor grovfoder (Lopes et al., 2004; Connysson, 2009). Kroppens vätskeinhåll är viktigt för den tävlande hästen då de svettas mycket under en kort tid och träningsinducerad uttorkning har visat sig förkorta tiden tills kroppstemperaturen når sitt kritiska värde (Geor & McCutcheon, 1998). Utöver detta minskar plasma volym (PV) vid vätskeförlust vilket sänker blodtrycket och triggar slutligen igång RAAS. Blodets totalvolym (PCV) och total plasma volym (TPP) koncentrationen ökar liksom osmolaritet. En viktig faktor som påverkar vätskebalansen är hästens saltintag. Vissa hästar har god aptit för koksalt och andra inte varför en saltsten inte är tillräcklig utan salt bör tillsättas till foderstaten (Jansson, 1999; Coenen et al., 1995) för att en god elektrolyt balans skall uppnås. Men det räcker inte bara att tillsätta salt, det måste vara i väl avvägd mängd beroende på hur mycket hästen har svettas vilket innebär att tränarna måste ha goda kunskaper i ämnet. Både under utfodring liksom överutfodring av salt kan ha en negativ effekt på hästens vätskebalans.

Djuren tränas samt tävlas hårt och detta är gemensamt över raser. Under ansträngning svarar blodomloppet med att kraftigt öka pulsen samt att kontrahera blodkärlen med efterföljande ökad hjärtslagvolym och hjärtminutvolym, samt vasodilation och ökat blodflöde i arbetande muskler och ventilande lungdelar. Hästar har en reserv av röda blodkroppar lagrad i mjälten som vid ansträngning frisätts i blodomloppet. Detta ökar både det venösa återflödet till hjärtat och den cirkulerande röda blodkroppsvolymer. Kontraktionen av mjälten åstadkommes genom stimuli från det sympatiska nervsystemet genom noradrenalin och α -andernergiska receptorer. Vad gäller hästar i träning ökar blodplasmavolymer signifikant jämfört med otränade hästar och redan efter en veckas träning kan en 30 % ökning av blodplasmavolymer påvisas (McKeever & Hinchliff, 1995). Efter träning är återhämtningen viktig, men tar tränarna hänsyn till detta? Ett kroniskt tillstånd där det är en obalans mellan träning och återhämtning som resulterar i trötthet och sänkt prestation kallas överträning och har mest studerats på travhästar. Indikationer på tillståndet är viktning, som troligtvis beror på nedbrytning av vävnad man ser även minskad hastighet på rullande matta då hjärtat slår 200 slag/min (V_{200}) och sänkt plasma kortisol koncentration som antyder på en förändring i hypotalamus-hypofys-binjurebark axeln (Essén-Gustavsson, 2002). Det finns även indikationer på att galopphästar lider av både kronisk fysiologisk stress (Nishita et al 2005) och kronisk stress (Nogueira & Barnabe, 1997).

Idag ligger fokus vad gäller EIPH på blödningen i lungornas kapillärer som anses bero på det höga lungartärtrycket under hård träning. Birks et al., 1997 har konstaterat att lungkapillärerna brister vid 100 mmHg med ödembildning och blödning som följd vilket betyder att de flesta galopphästar blöder under lopp eftersom trycket i lungartären då ligger mellan 85-130 mmHg. Man har även sett att tidigare blödare som avslutat sin tävlingskarriär blöder redan vid 55 mmHg även om blödningen är mindre då (Epp al., 2006). Prestationen påverkas däremot inte nödvändigtvis negativt p.g.a. tillståndet. När Hinchcliff et al. 2005 studerade hur hästarnas tävlingsprestation påverkades av EIPH visade det sig att endast 33,7 % av blödarna den löpdagen hade nedsatt prestation. Trycket och blödningen är därför troligen inte den enda orsaken till detta komplexa tillstånd som hos vissa individer leder till nedsatt prestation.

Under träning och tävling förbrukar muskulaturen stora mängder syre. Muskelfibrerna delas in i tre olika grupper: Typ I fibrer, typ IIA fibrer och typ IIB fibrer. Typ I fibrerna är uthålliga, långsamma muskelfibrer med en aerob metabolism. Typ IIA har också en aerob metabolism men aktiveras vid en mer intensiv arbetsform. Typ IIB har däremot en anaerob metabolism och aktiveras liksom typ IIA vid en intensiv arbetsform. För att kunna prestera bra behöver trav- och galopphästar en hög typ IIA/IIB-kvot med många kapillärer och en hög oxidativ kapacitet. Hästar som lider av överträning har en hög typ IIA/IIB kvot liksom de högpresterande hästarna men de har en större andel typ IIB fibrer med hög oxidativ kapacitet och en lägre kapillärtäthet. Det finns även indikationer på att hästar som lider av överträning utnyttjar aminosyror i högre grad för sin energiomsättning (Essén-Gustavsson, 2002). Funkqvist et al. 2000 studerade hästar som led av överträning och av 12 hästar led 11 av EIPH. Frågan är om det finns ett samband mellan sjukdomarna. Hos galopphästar är EIPH vanligt förekommande men man har inte använt sig av muskelbiopsier. Hur ser deras muskelfibersammansättning ut? Har den också en större andel typ IIB fibrer med en högre oxidativ kapacitet och en lägre kapillärtäthet? Kan det vara så att kapillärerna i musklerna hos hästar som lider av EIPH också brister med ökad blödning i muskulaturen som konsekvens och kan det vara så att blödningen gör att kapillärerna snörs av och att detta leder till minskad kapillärtäthet? Är det så att den ökade oxidativa kapaciteten är en respons på den minskade syretillförseln? Att cellen vid syrebrist helt enkelt ökar antalet mitokondrier för att kompensera syrebristen?

Men frågan kvarstår, varför lider hästar av EIPH och varför lider vissa av nedsatt prestation och inte andra? Som tidigare har nämnts utfodras galopphästar vanligtvis med stora mängder kolhydrater men försök till glykogenuppladdning hos hästar kan leda till endotoxemi (Frape, 1988). Läckage av endotoxin ut i blodomloppet är konstaterat både hos löpande människor (Brosenberg et al., 1988) liksom hos galopphästar (Baker, 1988). Vid hård träning höjs kroppstemperatur, acidosis utvecklas (Goetz et al., 2001) liksom hypoxemi (McKane et al., 1995) och kontraktion av mjälten (McKeever & Hinchliff, 1995) vilket ökar tarmen genomsläpplighet och medför att endotoxin kan cirkulera fritt i blodsystemet vid ansträngning. LPS är en del av gram negativa bakteriers cellväggar vilket gör att immunförsvaret mobiliserar sig för att försvara kroppen mot ett bakterieangrepp.

Kroppen har ett försvar, dels bryter levern ner endotoxinet (Brosenberg et al., 1988) och dels så binder anti-LPS IgG till LPS så att det elimineras (Baker, 1988). Men vad händer när immunförsvaret är nedsatt som till exempel vid kronisk stress, eller när kroppen inte hunnit återhämta sig efter en ansträngning? Eller vad händer om vätskebalansen är störd så att kroppen är milt uttorkad vilket leder till att den når sin kritiska temperatur fortare, eller vid försämrad cirkulation?

I Doucet & Viels studie 2002 användes EIPH hästar som inte påvisat nedsatt prestation medan i Johnstone et al. studie 1991 användes EIPH hästar med nedsatt prestation. Intressant är att Doucet & Viels hästar hade signifikant mindre antal trombocyter och fibrinogen vilket Johnstone et al. hästar inte påvisade. Man kan ana att Doucet & Viels hästar fortfarande hade en normal blodfunktion vilket kan ha lett till att dessa hästar inte led av nedsatt prestation. Kanske var deras immunförsvar väl fungerande och hade förmåga att eliminera endotoxinet? Doucet & Viels hästar kanske helt enkelt var vid bättre allmänhälsa vilket ledde till att kroppen klarade av endotoxemi och hade möjlighet att kontrollera blödningen med följande bibehållna prestation. Johnstone et al. hästar led däremot av nedsatt prestation och deras studie visade på en nedsatt funktion vad gällde blodplättarnas koagulations egenskaper. Men skillnaden kan också bero på olika sätt samt tidpunkter att ta blodproverna på. Intressant i Johnstone et al. studie 1991 är att blodprov tas vid tre tillfällen i vila, strax innan ansträngning och direkt efter ansträngning. Jämför man blodprover i vila och strax före ansträngning finns skillnader både vad gällde blodvärdens samt i responsen mot koagulations- och fibrinolytiska agonisterna hos hästar som lider av EIPH medan det knappt finns några skillnader hos hästarna som inte lider av EIPH. Om man tänker sig att blödande hästar är mer stresskänsliga borde en fysiologisk förändring kunna ske så fort hästen uppfattar att en ansträngning annalkas medan en lugnare häst inte påverkas. Utöver detta kan man fundera på hur stress och hästars allmäntillstånd påverka koagulations egenskaperna. Påverkan på koagulations egenskaper har påvisats hos hästar som lider av endotoxemi (Jarvis & Evans, 1994), även om det då handlar om att koagulationen kommer igång senare så kanske detta när det upprepas påverkar blodplättarnas känslighet för koagulations agonister. Ett till problem med koaguleringen är att PGI₂ utsöndras från epitelet vilket är den största ytan som blodet passerar, för att koagulationen skall ske behöver blodplättarna reagera med TxA₂ som frisätts av blodplättar som hör börjat koagulera vilket de gör när de stöter på ett skadat epitel. Men passerar blodplättarna för snabbt vilket de gör vid t.ex. ansträngning så kan de "missa" de den skadade vävnaden och hinner inte svara på stimuleringen från TxA₂ eftersom den snabbt sätts för den antikoagulerande PGI₂. En minskad PCV ger i sin tur ett ökat tryck och borde ge en ännu mindre chans till koagulation.

Produktionen av PGI₂ och TxA₂ verkar vara sammankopplad. Produktionen av TxA₂ är också beroende av bla 5-TH. Vid endotoxemi frisätter trombocyterna 5-TH och TxA₂ ut i blodomloppet och har då har en kärlsammandragande effekt (Bailey et al, 2008). Frågan är hur frisättningen av 5-TH påverkar TxA₂ och PGI₂ produktionen. Kan det vara så att den ökade frisättningen av 5-TH hämmar syntesen av PG-endoperoxider vilket leder till att trombocyterna inte kan frisätta dessa för att bistå kärlendotelets produktion av PGI₂. Kanske täcks behovet för den egna produktionen av TxA₂ som stimulerar aggregation och därför kan en ökad aggregation påvisas när endotoxin tillsätts. Men endotoxinet påverkar också PGI₂ produktionen och om tillräckligt med PG-endoperoxider finns tillgängliga hämmas inte denna produktion. Ökad koncentration av PGI₂ vidgar blodkärnen och hämmar aggregation men det borde ju också minska trycket och därmed borde viskositeten öka vilket borde leda till ökad aggregation av röda blodkroppar. Frågan om detta är en del av orsaken till ödembildningen och blödningen i lungan. Och när blodplättarna väl aktiveras aggregerar de men att det blir en senare läggning p.g.a. detta. Tidpunkten för när hästen påverkas av endotoxinet borde spela roll här. En lättstressad häst med nedsatt immunförsvar borde teoretiskt kunna utveckla endotoxemi före start vilket borde kunna leda till att produktionen av PGI₂ och TxA₂ vilket är ogynnsamt under själva löpsituationen då dessa bidrar till ökad blödningsbenägenhet och nedsatt prestation.

Hos hästar som lider av EIPH ses bristningar i alveolernas epitel och kapillärernas endotel, samt blodansamling i interstitium (West et al. 1993). Hos hästar som lider av endotoxemi

finns LPS i de små blodkärlens endotel i lungorna och alveolernas epitel (Parbhakar et al., 2005) vilket antyder en ökad förflyttning genom blod-luft barriären. Frågan är om det är ansamlingen av LPS i vävnaden som utlöser eller ökar blödningsgraden. Eftersom det påvisas i endotel och alveoler borde det stimulera i första hand till PGI₂ frisättning. Vad det gäller TxA₂ frisättning och PGI₂ frisättning finns inga studier på hur detta sker hos den högpresterande hästen under löp, när man studerat fenomenet har utgångspunkten varit hästar som lider av fång.

I försök på apor under långvarig mild endotoxemi utvecklades blödningar och ödem i lungvävnaden. Förflyttningen av neutrofiler speciellt i lungorna (Balis et al., 1978) kan vara det som orsakar skadorna under EIHP då detta ökar blödningsbenägenheten. Det faktum att TNF- α ökningen minskar efter en andra givan endotoxin hos hästar (Allen et al., 1996) kan vara en av orsakerna till att kroppstemperaturökningen inte blir lika stor vid andra givan men det kan också bero på att anti-LPS IgG har frisatt av immunförsvaret efter den första givan. Kroppen är då förberedd och LPS kan neutraliseras snabbare av immunförsvaret, detta i sig leder till en lägre kroppstemperatur och en minskad TNF- α frisättning då båda dessa är kopplade till LPS. TNF- α är också involverat i koagulationen så en minskning av denna cytokin kan också förändra koagulations egenskaper (Allen et al., 1996).

Slutsats

Träningsinducerad lungblödning (EIPH) har en komplex sjukdomsbild. Studierna som är gjorda har i huvudsak fokuserat på hur blödningen i lungorna kan uppstå mekaniskt, till följd av ansträngning (Birks et al., 1997, Epp et al., 2006, Erickson et al., 1990). I den här litteraturstudien finns stöd att sjukdomsbilden är mer komplicerad än så. Under ansträngning förflyttar sig vätskan mellan de intracellulära och de extracellulära utrymmena (Masri et al., 1990) vilket påverkar blodvolymen samt elektrolyt balansen under ansträngning (Carlson, 1995, Jansson 1999). Elektrolyterna påverkar i sin tur vätskebalansen och därmed även blodvolymen genom bla sin Na⁺ koncentration då en hög Na⁺ koncentration leder till en ökad törstkänsla. I samband med ansträngning svettas hästar och deras svett är hyperton vilket innebär att svetten har högre koncentration av joner än blodet vilket kan leda till både natrium och kloridbrist om dessa joner tillsätts i form av salt. Vissa hästar har god aptit på salt och täcker på det sättet sin saltförlust genom att konsumera mer salt. Andra hästar har däremot inte denna aptit. En del hästar har inte heller tillräcklig tillgång till salt eftersom en saltsten kan ha svårt att täcka salt behovet (Jansson, 1999). Täcks inte saltbehovet har hästarna svårare att känna törst och risken är då att de tränas och tävlas mer eller mindre uttorkade.

Träning och tävling utsätter kroppen för stress vilket är en naturlig respons på dessa aktiviteter, det som däremot är viktigt är återhämtningen. Det har visat sig att återhämtningen efter fysisk ansträngning kan vara för bristfällig då det finns indikationer på att hästar i träning kan lida av kronisk fysiologisk stress (Nishita et al 2005). Det finns även indikationer på att dessa hästar även kan lida av kronisk stress med kortisol okänslighet som följd (Nogueira & Barnabe, 1997).

Indikationer på kopplingar till endotoxemi hos galopphästar har påvisats under 80-talet men det verkar inte som man gått vidare på den linjen vilket har gjort att studierna vad gäller endotoxemi hos häst har utgått från andra hypoteser. I denna litteraturstudie finns stöd för ett eventuellt samband mellan endotoxemi och EIPH. Endotoxemi ger blödningar i lungorna, orsakar elektrolyt avvikelser och påverkar koagulations egenskaperna. Dessa ses även hos hästar vid hård ansträngning vilket gör att man inte säkert kan anta att det under ansträngning är samman kopplat med endotoxemi men det kan inte heller uteslutas. Endotoxemi i sig är en stor belastning för kroppen eftersom lipopolysaccarider (LPS) är ett mycket starkt stimuli för

immunförsvaret. Att eliminera LPS snabbt är nödvändigt för att reducera denna respons vilket kräver ett väl fungerande och väl förberett immunförsvaret, under normala omständigheter verkar hästarna kunna klara detta. Men då det finns indikationer på att galopphästar kan lida av både fysiologisk och kronisk stress så finns en risk att immunförsvaret påverkas negativt, vilket skulle kunna leda till att hästarna påverkas mer negativt av endotoxemin. Man måste komma ihåg att för individen handlar det om LPS och för immunförsvaret handlar det om en bakterie infektion som omedelbart måste kontrolleras. Ju mer LPS som cirkulerar fritt desto kraftigare respons och ju kraftigare respons desto mer påfrestning på kroppen och desto mindre resurser går till kroppens övriga funktioner. En störd vätskebalans har sannolikt en negativ påverkan på kroppens möjlighet att hantera LPS då det finns en möjlighet att en mindre blodvolym kan öka koncentrationen av LPS och immunförsvaret bär även ha närmare att hitta sina målceller vilket borde göra att responsen borde kunna bli mer aggressiv. Forskning inom detta problemområde är inte bara intressant ur ett fysiologiskt perspektiv utan även vad gäller djurvälstånd. Om EIPH orsakas av endotoxemi och om nedsatt prestation i samband EIPH orsakas av kroppens oförmåga att eliminera LPS i blodsystemet är tillståndet mycket allvarligt men går att motverka. Fortsatta studier är också angeläget ur djurskyddssynpunkt.

Referenser

- Allen, G. K., Champell-Beggs, C., Robinson, J. E., Johnson, P. J., Green, E. M. 1996. Induction of early-phase endotoxin tolerance in horses. *Equine Veterinary Journal* 28(4), 269-274.
- Backman, L. 1986. Shape control in the human red cell. *Journal of cell science* 80, 281-298.
- Bailey, S. R., Adair, H. S., Reinemeyer, C. R., Morgan, S. J., Brooks, A. C., Longhofer, S. L., Elliott, J. 2008. Plasma concentrations of endotoxin and platelet activation in the developmental stage of oligofructose-induced laminitis. *Veterinary Immunology and Immunopathology*. Doi:10.1016/j.vetimm.2008.11.009
- Bailey, S. R., Cunningham, F. M., Elliott, J. 2000. Endotoxin and dietary amines may increase plasma 5-hydroxytryptamine in the horse. *Equine Veterinary Journal* 32, 497-504.
- Baker, B., Gaffin, S. L., Wells, M., Wessels, B. C., Brock-Utne, J. G. June 1988. Endotoxemia in racehorses following exertion. *Journal of South African Veterinary Association* June, 63-66
- Balis, J. U., Rappaport, E. S., Gerber, L., Fareed, J., Buddingh, F., Messmore, H. L. 1978. A Primate Model for Pronolged Endotoxin Shock Blood-Vascular Reactions and effects of glucocorticoid Treatment. *Laboratory Investigation*, vol38. No 4. 511-523.
- Birks, E. K., Mathieu-Costello, O., Fu, Z., Tyler, W. S., West, J. B. 1997. Very high pressures are required to cause stress failure of pulmonary capillaries in Thoroughbred racehorses. *Journal of Applied Physiology* 82, 1584-1592.
- Birks, E. K., Shuler, K. M., Soma, L. R., Martin, B. B., Marconato, L., Del Piero, F., Teleis, D. C., Schar, D., Hessinger, A. E., Uboh, C. E. EIPH: postrace endoscopic evaluation of Standardbreds and Thoroughbreds. *Equine Veterinary Journal Supplement* 34, 375-378.
- Brooks, A. C., Menzies-Gow, N. J., Wheeler-Jones, C., Bailey, S. R., Cunningham, F. M., Elliott, J. 2007. Endotoxin-induced activation of equine platelets: evidence for direct activation of p38 MAPK pathways and vasoactive mediator production. *Inflammation Research* 56, 154-161.
- Brooks, A. C., Menzies-Gow, N. J., Wheeler-Jones, C., Bailey, S. R., Cunningham, F. M., Elliott, J. 2008. Endotoxin-induced activation of equine digital vein endothelial cells: Role of p38 MAPK. *Veterinary Immunology and Immunopathology*. Doi:10.1016/j.vetimm.2008.11.008
- Brosenberg, A. T., Brock-Utne, J. G., Gaffin, S. L., Wells, M. T. B., Blake, G. T. W. 1988. Strenuous exercise causes systematic endotoxemia. *Journal of applied Physiology* 65(1). 106-108
- Bueno, A. C., Seahorn, T. L., Cornick-Seahorn, J., Horohov, D. W., Moore, R. M. August 1999. Plasma and urine nitric oxide concentrations in horses given low dose of endotoxin. *American journal of veterinary research* vol 60, no 8, 969-975

- Carlson, G. P. 1995. Interrelationships between fluid, electrolyte and acid-base balance during maximal exercise. *Equine Veterinary journal supplement* 18, 261-265.
- Coenen, M., Meyer, H., Steinbrenner, B. 1995. Effects of NaCl supplementation before exercise on metabolism of water and electrolytes. *Equine Veterinary Journal supplement* 18, 270-273.
- Connysson, M. 2009. Fluid Balance and Metabolic Response in Athletic Horses Fed Forage Diets. Licentiate Thesis, Rapport 272.
- Doucet, M. Y., Viel, L. March 2002. Clinical, radiographic, endoscopic, bronchoalveolar lavage and lung biopsy findings in horses with exercise-induced pulmonary hemorrhage. *The Canadian Veterinary Journal* 43(3), 195-202.
- Epp, T. S., McDonough, P., Padilla, D. J., Gentile, J. M., Edwards, K. L., Erickson, H. H., Poole, D. C. 2006. Exercise-induced pulmonary haemorrhage during submaximal exercise. *Equine Veterinary Journal, supplement* 36. 502-507.
- Erickson, B. K., Erickson, H. H., Coffman, J. R. June 1990. Pulmonary artery, aortic and oesophageal pressure changes during high intensity treadmill exercise in the horse: a possible relation to exercise-induced pulmonary haemorrhage. *Equine Veterinary Journal Supplement* 9, 47-52
- Erickson, H. H., Lowe, B. S. 1994. Mechanisms of exercise-induced pulmonary hemorrhage in the equine athlete. *Biomedical sciences instrumentation* 30, 33-38.
- Essén-Gustavsson, B. 2002. Muskulaturens egenskaper – vad händer vid arbete, träning och med ålder? In: *Hästforskning under 25 år ATG-stödd forskning 1977-2002*. AB Trav och Galopp, 72-79.
- Fedde, M. R., Wood, S. C. 1993. Rheological characteristics of horse blood: significance during exercise. *Respiration Physiology* 94, 323-335.
- Frape, D. L. 1988. Dietary requirements and athletic performance of horses. *Equine Veterinary Journal* 20(3), 163-172.
- Funkquist, P., Nyman, G., Persson, G. B. 2000. Haemodynamic response to exercise in Standardbred trotters with red cell hypervolaemia. *Equine Veterinary Journal* 32(5), 426-431.
- ^aGahrton, G., Lundh, B. 1999. Eosinofila granulocyter. In: *Blodsjukdomar Lärobok i hematologi. Natur och Kultur*, 158-159.
- ^bGahrton, G., Lundh, B. 1999. Trombocyter. In: *Blodsjukdomar Lärobok I hematologi. Natur och kultur*, 368-379.
- Geor, R. J., Larsen, L., Waterfall, H. L., Stewart-Hunt, L., McCutcheon, J. L. 2006. Route of carbohydrate administration affects early post exercise muscle glycogen storage in horses. *Equine Veterinary Journal Supplement* 36, 590-595.
- Geor, R. J., Lund, E., Weiss, D. 1993. Echinocytosis in horses: 54 cases (1990). *Journal of American Veterinary Medical Association* 202, 976-979.
- Geor, R. J., McCutcheon, L. J. 1998. Hydration effects on physiological strain of horses during exercise-heat stress. *Journal of Applied Physiology* 84, 2042-2051.
- Hegedüs, R. M., Michima, L. E. S., Souza, V. R. C., Dutra, G. H. P., Fernandes, W. R., Coelho, C. S. 2007. Evaluation of tracheal wash of horses with exercise-induced pulmonary hemorrhage treated with furosemide. *Arq. Bras. Med. Vet. Zootec*, v.59 n.2, 527-529.
- Hinchcliff, K.W., Jackson, M. A., Morley, P. S., Brown, J. A., Dredge, A. F., O'Callaghan, A. O., McCaffrey, J. P., Slocombe, R. F., Clarke, A. F. September 1, 2005. Association between exercise-induced pulmonary hemorrhage and performance in Thoroughbred racehorses. *Scientific Reports; Original Study. JAVMA*, vol 227, no. 5, 768-774
- Jansson, A. 1999. Sodium and Potassium Regulation with special reference to the Athletic Horse. *Acta Universitatis Agriculturae Sueciae, Agraria* 179.
- Jarvis, G. E., Evans, R. J. 1994. Endotoxin-induced platelet aggregation in heparinised equine whole blood in vitro. *Research in Veterinary Science* 57, 317-324.

- Johnstone, I. B., Viel, L., Crane, S., Whiting, T. May 25, 1990. Hemostatic studies in racing standardbred horses with exercise-induced pulmonary hemorrhage. Hemostatic parameters at rest and after moderate exercise. *Canadian journal of veterinary research*, 55. 101-106
- Jones, W. E. 1992. Nose bleeding. In: *Sports medicine for the racehorse*. Veterinary Data, 249-253.
- Kobluk, C. N., Ames, T. R., Geor, R. J. 1995. In: *The horse diseases & clinical management I*. W. B. Saunders company,
- Lopes, M. A. F., White II, N. A., Crisman, M. V., Ward, D. L. May 2004. Effects of feeding large amounts of grain on colonic content and feces in horses. *American Journal of Veterinary Research* vol 65, no. 5, 687-694.
- Masri, M., Freestone, J. F., Wolfshemier, K. J., Shoemaker, K. June 1990. Alterations in plasma volume, plasma constituents, rennin activity and aldosterone induced by maximal exercise in the horse. *Equine veterinary journal*, supplement 9. 72-77.
- McClay, C. B., Weiss, D. J., Smith II, C. M., Gordon, B. August 1992. Evaluation of hemostatic variables as implications for exercise-induced pulmonary hemorrhage in racing Thoroughbreds. *American journal of veterinary research*, vol 53, no. 8.
- McKane, S. A., Bayly, W. M., Sides, R. H., Kingston, J. K., Slocombe, R. F. 2008. Effects of pre-exercise intrapulmonary blood inoculation on equine pulmonary function during supramaximal exercise. *Comparative Exercise Physiology* 5(1). 7-13
- McKane, S. A., Rose, R. J., Evans, D. L. October 1995. Comparison of bronchoalveolar lavage findings and measurements of gas exchange during exercise in horses with poor racing performance. *New Zealand Veterinary Journal* vol 43 No. 5. 179-182.
- McKeever, K. H., Hinchcliff, K. W. 1995. Neuroendocrine control of blood volume, blood pressure and cardiovascular function in horses. *Equine veterinary journal* supplement 18, 77-81.
- Menzies-Gow, N. J., Bailey, S. R., Berhane, Y., Brooks, A. C., Elliott, J. March 2008. Evaluation of the induction of vasoactive mediators from equine digital vein endothelial cell by endotoxin. *American Journal of Veterinary Research* vol 69, nr 3, 349-355.
- Morris, D. D., Moore, J. N. July 1998. The effect of immunity to core lipopolysaccharides (LPS) on the production of thromboxane and prostacyclin by equine peritoneal macrophages. *The Cornell Veterinarian* vol 79, no. 3, 231-247.
- Nishita, T., Takahashi, M., Kasuya, T., Matsui, K., Ichihara, N., Murakami, M., Asari, M. 2005. Measurement of Erythrocyte Carbonic Anhydrase Isozyme (CA-I and CA-II) in Racehorses and Riding Horses. *The Journal of Veterinary Medical Science/The Japanese Society of Veterinary Science* Jan 67(1), 63-67.
- Nogueira, G. P., Barnabe, R. C. 1997. Is the Thoroughbred race-horse under chronic stress? *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*. 30. 1237-1239.
- O'Callaghan, M. V., Pascoe, J. R., Tyler, W. S., et al. Exercise-induced pulmonary haemorrhage in horse: results of detailed clinical, post mortem and imaging study. IV. Changes in the bronchial circulation demonstrated by CT scanning and microradiography. *Equine veterinary journal* 19, 265-281.
- Parbhakar, P., Duke, T., Townsend, G. G., Singh, B. 2005. Depletion of pulmonary intravascular macrophages partially inhibits lipopolysaccharide-induced lung inflammation in horses. *Veterinary Research* 36, 557-569.
- ^aPersson, S. G. B., Ekman, L., Lydin, G., et al. 1973. Effect on red-cell distribution and variability of haematocrit in the peripheral blood. In: *Circulatory effects on splenectomy in the horse I*. *Zentralbl Veterinarmed [A]* 20, 441-455
- ^bPersson, S. G. B., Ekman, L., Lydin, G., et al. 1973. Effect on plasma volume and total circulating red-cell volume. In: *Circulatory effects on splenectomy in the horse II*. *Zentralbl Veterinarmed [A]* 20, 456-468.

- Takahashi, T., Hiraga, A., Ohmura, H., Kai, M., Jones, J. H. May 1, 2001. Frequency of and risk factors for epistaxis associated with exercise-induced pulmonary hemorrhage in horses: 251,609 race starts (1992-1997). Scientific Reports: Retrospective Study. JAVMA, vol 218, no. 9, 1462-1464.
- Toribio, R. E., Kohn, C. W., Hardy, J., Rosol, T. J. 2005. Alteration in Serum Parathyroid Hormone and Electrolyte Concentrations and Urinary Excretion of Electrolytes in Horses With Induced Endotoxemia. Journal of Veterinary Internal Medicine 19, 223-231.
- West, J. B., Mathieu-Costello, O., Jones, J. H., Birks, E. K., Logemann, R. B., Pascoe, J. R., Tyler, W. S. 1993. Stress failure of pulmonary capillaries in racehorses with exercise-induced pulmonary hemorrhage. The American Physiological Society, 1097-1109.

Ordlista

5-HT	Serotonin
AA	Arakidonsyra
ALD	Aldosteron
BAL	Bronchiolar alveolar lavage
CA	Karbanhydras
CON	Kontroll
EDVEC	Hovens ven endotel celler
EIPH	Träningsinducerad lungblödning
GC	Gadolinium chlorid
IV	Intranvenöst
LPS	Lipopolysaccarider
MAP	Medel artär trycket
MAPKs	Mitogen aktiverande protein kinaser
MPAP	Medel lungartär trycket
OR	Oralt
PAC	Plasma aldosteron värde
PCO ₂	Partial trycket vad gäller koldioxid
PCV	Blodets totalvolym
PIMs	Lungintravaskulära makrofager
PRA	Plasma renin aktiviteten
PVC	Blodets totalvolym
PV	Plasma volym
RDC	Högra dorsala colon
RDW	Röda blodkroppar distribution bredd
PGI ₂	Prostacyklin
TGF- α	Transforming growth factor α
TNF- α	Tumör nekrosfaktor- α
TPP	Total plasma volym
TxA ₂	Tromboxane A ₂