



Sveriges lantbruksuniversitet
Fakulteten för veterinärmedicin och husdjursvetenskap

Träningsinducerad lungblödning hos trav- och galopphästar

Alexandra Axdal

Självständigt arbete i veterinärmedicin, 15 hp

Veterinärprogrammet, examensarbete för kandidatexamen Nr. 2012: 70

Institutionen för biomedicin och veterinär folkhälsovetenskap

Uppsala 2012



Sveriges lantbruksuniversitet
Fakulteten för veterinärmedicin och husdjursvetenskap

Träningsinducerad lungblödning hos trav- och galopphästar

Exercise-induced pulmonary hemorrhage in standardbreds and thoroughbreds

Alexandra Axdal

Handledare:

Clarence Kwart, SLU, Institutionen för anatomi, fysiologi och biokemi

Examinator:

Mona Fredriksson, SLU, Institutionen för biomedicin och veterinär folkhälsovetenskap

Omfattning: 15 hp

Kurstitel: Självständigt arbete i veterinärmedicin

Kurskod: EX0700

Program: Veterinärprogrammet

Nivå: Grund, G2E

Utgivningsort: SLU Uppsala

Utgivningsår: 2012

Omslagsbild: -

Serienamn, delnr: Veterinärprogrammet, examensarbete för kandidatexamen Nr. 2012: 70
Institutionen för biomedicin och veterinär folkhälsovetenskap, SLU

On-line publicering: <http://epsilon.slu.se>

Nyckelord: lungblödning blödning inflammation blod-gasbarriären allergi furosemid lungor

Key words: pulmonary hemorrhage stress failure inflammation allergy furosemide

INNEHÅLLSFÖRTECKNING

Sammanfattning	6
Summary	6
Inledning.....	7
Anatomi & fysiologi.....	7
Material och metoder	9
Litteraturöversikt.....	9
Stress failure – utmattning av blod-gasbarriären.....	9
Diagnostik	10
Epidemiologi	10
Inflammation	11
Inflammation som bakomliggande orsak till EIPH.....	11
Inflammation som konsekvens av EIPH	12
Behandling	13
Furosemid.....	13
FLAIR	13
Diskussion	13
Litteraturförteckning	15

SAMMANFATTNING

Träningsinducerad lungblödning, Exercise-induced pulmonary hemorrhage (EIPH), är ett stort problem hos travare och galoppörer i hela världen. Det får anses klarlagt att mekanismen bakom EIPH är så kallad stress-failure, utmattningsskador, i blod-gasbarriären vilket beror på att hästarna har en respiration och cirkulation som ger extrema påfrestningar på denna sköra struktur. En bidragande faktor till stress-failure tycks kunna vara att hypertension i lungvenerna leder till att dessa remodeleras och förtjockas, vilket i sin tur leder till ännu högre tryck i lungkapillärerna. Den här litteraturstudien handlar om hur inflammation i lungorna kan ge upphov till EIPH. Inflammation finns med i problematiken runt EIPH både som en bakomliggande faktor och som ett resultat av blödningen. Inflammatory airway disease (IAD) är ett samlingsnamn för inflammatoriska processer i de nedre luftvägarna och man har i studier sett att IAD predisponerar för EIPH. Även blödningen i sig ger upphov till inflammation i lungvävnaden vilket ökar risken för återkommande blödning om hästarna inte får tillräcklig tid för återhämtning efter hård ansträngning.

SUMMARY

Exercise Induced Pulmonary Hemorrhage (EIPH) is a common problem in racehorses all over the world. The mechanisms of EIPH is today believed to be stress failure of the capillary walls in the lungs, because of extreme pressures in the lung capillaries. Why this occurs in some horses and not in others is still not fully understood. A contributing factor seems to be that hypertension in pulmonary veins leads to remodulation and thickening of vein walls, which in turn causes even more hypertension in pulmonary capillaries. This literature study focuses on inflammatory processes of the lungs and why it can be connected to EIPH. Inflammation is known to be a part of the etiology behind EIPH both as contributing factor to why it occurs, and also as a result from the bleeding itself. Inflammatory airway disease (IAD) refers to inflammatory processes in the lower airways of horses and is known to predispose for EIPH. Also the bleeding that occurs from an episode of EIPH creates an inflammation that enhances the risk of further episodes if the horse is not allowed to recover between races and strenuous exercise.

INLEDNING

Exercise Induced Pulmonary Hemorrhage (EIPH) – Träningsinducerad lungblödning förekommer hos hårt tränande hästar inom alla discipliner, men är speciellt vanligt hos trav- och galopphästar. Att hästar blöder näsblod (epistaxis) efter hård ansträngning har observerats i flera hundra år. På 1970-talet så kunde man med hjälp av endoskopi fastställa att blodet kom från lungorna (Erickson et al., 2001). När man började undersöka hästar med endoskopi fann man också att det var mycket högre prevalens av EIPH än man tidigare trott eftersom det oftast inte leder till epistaxis, utan syns endast om man tittar i luftvägarna på hästen efter ansträngning. I mildare fall kan man behöva göra en lungsköljning (BAL) för att fastställa EIPH. Med dessa metoder för diagnosticering av EIPH har det framkommit att upp till 75% av trav och galopphästar någon gång under sin karriär drabbas av lungblödning (Williams et al., 2008). Etiologin bakom EIPH är komplicerad och en mängd möjliga faktorer spelar in. En tänkbar riskfaktor är Inflammatory Airway Disease (IAD) vilket är vanligt förekommande hos hästar. Den här litteraturstudien fokuserar på att dels förklara varför lungblödning uppkommer, och även undersöka om IAD kan öka risken för EIPH samt om inflammatorisk reaktion till följd av EIPH leder till risk för återkommande blödningar.

Anatomi & fysiologi

Luftflödet och mekaniken i lungorna styrs av tryckskillnader, dels alveolärtryck och dels det intrapleurala trycket.

Runt lungorna ligger ett dubbelt lager av brösthinna, pleura. Det visceral bladet som täcker det yttersta lagret av lungvävnad samt det parietala bladet som linjerar insidan av brösthålan samt mediastinum. Mellan dessa två lager finns en liten mängd vätska som motverkar friktion och håller ihop de två lagren. Brösthinnorna har en viktig funktion under framförallt inandningen. Under vila är trycket i utrymmet mellan de två hinnorna alltid negativt men det kan nå positiva värden under ansträngning när utandningen är aktiv och forcerad.

Även trycket i alveolerna varierar med andningscykeln. I alveolärepitelet finns typII-alveolärceller, dessa tillverkar surfaktant som reducerar ytspänningen i vätskeskiktet på epitelet. Surfaktanten har stor betydelse för alveolärtrycket eftersom ytspänningen annars skulle motverka expansionen som sker vid inandning. Enligt LaPlaces lag så beror alveolärtrycket av ytspänning i vätskeskiktet och radien på alveolen. Om det var samma ytspänning i alla alveoler så skulle de med större radie få ett lägre tryck, vilket skulle leda till att luftflödet fördelades ojämnt. De stora alveolerna skulle expandera och de små alveolerna tillslut kollapsa och lungans funktion gå förlorad. Detta regleras genom att koncentrationen av surfaktant varierar mellan små och stora alveoler, de blir då tryckutjämnade så att de kan ha olika storlek.

Skillnaden mellan alveolärtrycket och det intrapleurala trycket benämns transpulmonärtryck, och är ett mått på de elastiska krafter som verkar i lungorna under in- och utandning. Det är dessa skillnader i tryck och kraften de åstadkommer, som hindrar lungvävnaden och bronkioler som saknar brosk från att kollapsa.

Inandning är ett aktivt moment där olika muskler, framförallt diafragma och interkostalmusklerna, kontraherar. När diafragma kontraherar så planas dess bågform ut och utrymmet i brösthålan ökar, medan trycket i bukhålan höjs. Interkostalmusklerna drar revbenen framåt och utåt, vilket också ökar utrymmet i brösthålan. Detta gör att det intrapleurala trycket blir mer negativt och brösthinnan och därmed lungorna sugts utåt och expanderar. Expansionen av lungvävnaden leder till att alveolärtrycket minskar när utrymmet blir större, vilket i sin tur gör att luft sugts in i lungorna.

Hos de flesta arter är utandning i vila en passiv fas. När andningsmuskulaturen slappnar av i slutet av inandningen dras lungorna och bröstkorgen ihop av elastiska fibrer i vävnaden. Det högre trycket i bukhålan som uppstår när diafragman kontraherar hjälper också till att skjuta den avslappnade diafragman tillbaka framåt mot brösthålan. Det minskade utrymmet gör då att alveolärtrycket ökar och blir högre än det atmosfäriska trycket, vilket leder till att luften pressas ut ur lungorna. Hästar har en aktiv del även i utandningsfasen, den börjar som hos andra arter passivt när musklerna slappnar av men sedan hjälper bukmuskulaturen till att pressa ut ytterligare luft ur lungorna. Under rörelse blir både in- och utandning betydligt djupare och andningsfrekvensen ökar. Utandningen blir uttalat aktiv när de inre interkostalmusklerna kontraherar och drar revbenen bakåt och inåt. Även bukmuskulaturen hjälper till genom att kontrahera kraftigare än i vila, vilket leder till tryckökning i bukhålan och diafragma pressas framåt mot brösthålan snabbare och med större kraft. Vid rörelse påverkar också kontraktion hos den övriga skelettmuskulaturen andningen. Mest uttalat är detta hos ett galopperande djur där andningen synkroniseras med stegfrekvensen med en ratio på 1:1. Även under skritt och trav påverkas andningen av stegcykeln men inte lika uttalat.

Kapillärtrycket i lungorna ligger normalt lägre än kapillärtrycket i resten av kroppen, vilket minskar risken för lungödem. Under hård ansträngning och ökad hjärtminutvolym har lungkapillärerna stor kapacitet att minska motståndet, dels genom att expandera och dels genom att kapillärer som inte används i vila öppnas. Om detta inte skulle ske och motståndet vara konstant så skulle man snabbt få problem med ödem i interstitium och alveoli vid hård ansträngning. Öppnandet av extra kapillärer minskar också blodets hastighet genom lungorna och ökar den totala arean av kärl. Detta gör att gasutbytet hinner ske i tillräckligt stor utsträckning för att tillgodose det ökade behovet av syre i resten av kroppen, samt transportera bort större mängder CO₂.

Hästar har generellt relativt högt tryck i höger kammare, runt 50/15 mmHg i vila, jämfört med människor och hundar som har ca 25/5 mmHg. Det är också stor skillnad mellan arter i tryckökning under hård ansträngning. Hos människa och hund ökar trycket i höger kammare marginellt under ansträngning, medan det hos hästar kan öka ända upp till 120 mmHg vid maxpuls. I vila har trycket i vänster kammare ett medelvärde (MAP) på ca 70 mmHg. Troligtvis beror detta på att hästar behöver ha ett högt tryck i vänster kammare för att upprätthålla tillräcklig hjärtminutvolym under hård ansträngning. Detta gör att trycket i lungornas kapillärer kan antas ligga på ca 100 mmHg hos en häst under maxpuls, vilket utsätter kapillärväggarna för stor mekanisk stress. (Sjaastad, 2003) (Hodgson, Rose, 1994)

MATERIAL OCH METODER

Litteratursökning har gjorts med hjälp av databaserna PubMed, Web of Knowledge, Google Scholar och Scopus. Sökorden som använts är exercise AND induced AND pulmonary AND hemorrhage samt horse, equine, inflammation, allergy, furosemide och treatment i olika kombinationer. Jag har också använt källförteckningar i de artiklar jag hittat för att komma vidare. Även läroböcker i veterinär anatomi, fysiologi och farmakologi har använts.

LITTERATURÖVERSIKT

Stress failure – utmattning av blod-gasbarriären

Man har haft olika teorier om vad som orsakar EIPH hos trav- och galopphästar genom åren, och den nu allmänt accepterade teorin är att det handlar om stress-failure, utmattningsskador, i kapillärendotelet på grund det höga trycket i kapillärerna. Stress-failure innebär alltså att blod-gasbarriären ger vika och går sönder vilket leder till blödning in i alveoli.

Den totala stressen över kapillärväggen beror av transmuralt tryck, radien på kärlet och tjockleken på kapillärväggen. I en studie har man estimerat det hydrostatiska trycket i kapillärerna till 95 mmHg, och använt medelvärden för tjockleken på blod-gasbarriären samt kapillärradien för att kunna uppskatta den totala stressen. Värdet man fick från uträkningen var $8,3 * 10^4 \text{ N/m}^2$, vilket är extremt högt. Värdet för tjockleken på blod-gasbarriären är dessutom ett medelvärde och det finns ställen med tunnare vägg, som då utsätts för ännu högre stress (West et al., 1993)

Studier på hästar som fått springa på löpband och sedan avlivats och undersökts har visat på bristningar i blod-gasbarriären och makrofager, trombocyter och leukocyter i anslutning till dessa, vilket tyder på blödning. Några öppna bristningar var svåra att hitta, eftersom det gått relativt lång tid (90 min) mellan ansträngning och avlivning och skadorna på endotelet sluter sig fort när djuret återgår till vila (West et al 1993). Man har också sett att de dorsokaudala delarna av lungorna är mest benägna att få blödningar. En av flera bidragande orsaker till detta skulle kunna vara att de delarna av lungorna ligger inklämda mellan diafragman och revbenen. När hästarna galopperar så rör sig bukorganen och därmed diafragman framåt i vissa faser av rörelsen, vilket påverkar alveolärtrycket negativt i korta stötar. Dessutom befinner sig dessa delar av lungorna längst bort från de stora luftvägarna och man kan tänka sig att det är lägre alveolärtryck här av den anledningen. Det finns också en sannolikhet att alveolerna i de dorsokaudala delarna av lungorna är större eftersom lungvävnaden i viss mån trycks ihop av sin egen tyngd. Detta leder till lägre alveolärtryck och större stress på kapillärväggarna i området. (West et al.,1993)

En teori om varför stress-failure uppkommer är att det beror på hypertension i lungvenerna, som då förtjockas och remodelleras. Detta leder till större venöst motstånd och ännu högre kapillärtryck, vilket ökar risken för att EIPH ska uppkomma. Det har visats att höga tryck, 300mmHg under 2 min orsakat formering av ny intima i kärlväggen hos ventransplantat (Chung et al 2005). Utgångspunkten är alltså att remodeleringen av lungvenerna är en bakomliggande orsak till EIPH och att blödningen sedan leder till fibros, hemosiderofager och angiogenes i samma områden. Ett försök har gjorts med den teorin som utgångspunkt och där

kunde man se tydliga samband mellan vägg tjocklek hos lungvenerna och mängden hemosiderin i området. Som kontrollgrupp hade man två 2-åriga fullblod som aldrig startats och dessa hade uppenbart tunnare väggar i venerna och inget hemosiderin i området. Detta kan dock ha att göra med ålder, eftersom de övriga hästarna i studien var 5-7 år gamla. Slutsatsen av studien var att upprepade episoder av venös hypertension på grund av hård ansträngning kan leda till remodelering av vener, vilket i sin tur bidrar till stress failure i kapillärer och EIPH (Derksen et al., 2009).

Hackett et al (2003) har undersökt om det finns någon skillnad mellan trav- och galopphästar när det gäller tryckskillnader i lungorna, eftersom galopphästar tycks ha större problem med EIPH än travhästar. Studien visar att fullblod har högre medelvärde på ”capillary wedge pressure” som mäts genom att en kateter förs ut i lungartären tills den fastnar i en lungarteriol. Det uppmätta trycket blir då ett mått på trycket i kapillärbädden och lungvenen samt indirekt vänster förmak. Även det transmurala kapillärtrycket var högre och man tror att skillnaderna beror på att fullblod generellt har högre tryck i vänster förmak än travare, vilket stämmer bra med att de också har mer problem med EIPH

Huvudorsaken till att EIPH uppkommer tycks alltså vara att hästar avlade för hårda prestationer har en cirkulation som leder till extrema tryck, vilket blod-gasbarriären inte klarar. Etiologin bakom EIPH är dock betydligt mer komplicerad än så och det finns inget tydligt svar på varför vissa hästar blöder och andra inte.

Diagnostik

På 70-talet började man använda sig av endoskopi för att diagnosticera hästar med EIPH och det gör man fortfarande. Det är dock en ganska begränsad metod, eftersom lungblödning inte alltid syns i de större bronkerna. Ett annat problem med endoskopi är att bedömning av blödningens grad är subjektiv. Broncho Alveolar Lavage, (BAL) är en metod där man sköljer lungorna med steril koksaltlösning med hjälp av en kateter och sedan suger upp vätskan. Det ger möjlighet att komma åt att skölja ända in i alveoli, för att sedan titta på innehållet i den återtagna vätskan. När man gör BAL för att leta efter tecken på EIPH tittar man dels på innehållet av erythrocyter och även på om det finns hemosiderofager, vilka är makrofager som fagocyterat erythrocyter. Det är en säker metod där man kan diagnosticera även små blödningar, men den kräver sedering och efterföljande vila så att kroppen kan ta hand om den vätska som blir kvar i lungorna. Detta gör att BAL inte används i förebyggande syfte ute i fält, utan främst på kliniker för diagnostik av IAD och utredning av hästar med prestationsnedsättning, samt i forskningssyfte. Det finns forskning som tyder på att en ny metod där man mäter serumkoncentrationen av surfaktantprotein D skulle kunna användas för att diagnosticera IAD. Det kan då göras med ett enkelt blodprov vilket fungerar bra även på tävlingshästar (Richard et al., 2011)

Epidemiologi

Få epidemiologiska studier rörande riskfaktorer för EIPH där man tittat på inflammation som en faktor har utförts. En studie finns där man undersökte hästar hos 7 olika galopptränare under en tidsperiod av tre år. Totalt deltog 148 hästar i studien. Resultatet var att man såg ett samband mellan inflammation orsakad av miljökontaminanter eller virus och EIPH, däremot

visades inget samband mellan bakterieinfektioner i luftvägarna och EIPH. En annan faktor som påvisades i denna studie var att en episod av EIPH ökar risken för återkommande blödning. Hästar som haft konstaterad EIPH och fortsatt tränats hade större sannolikhet att drabbas igen. Man konstaterar också att fler studier behövs för att kunna tydliggöra och skilja mellan utlösande faktorer för EIPH (Newton et al., 2002).

Inflammation

Man har i histologiska studier sett att fibros i de dorsokaudala delarna av lungorna verkar vara en typisk lesion hos hästar som haft konstaterad EIPH. Från början trodde man att detta berodde på viral infektion och var predisponerande för EIPH (O'Callaghan et al., 1987). På senare tid har det visat sig finnas andra mer troliga orsaker till att fibros uppkommer i samband med blödning. Persisterande inflammation i lungvävnaden leder förr eller senare till fibros och ärrvävnad (Sjaastad, 2003).

Inflammation som bakomliggande orsak till EIPH

Inflammation tycks vara en riskfaktor för EIPH och det finns olika orsaker till inflammatoriska processer i lungvävnaden. IAD är en terminologi som används för att beskriva inflammation i de nedre luftvägarna hos hästar som inte har några kliniska symtom på luftvägsobstruktion (RAO). Syndromet ses ofta hos unghästar och prevalens och incidens tycks avta med högre ålder.

Histologiska studier av lungor med EIPH har visat en koppling mellan blödning och inflammation. De områden av lungorna som uppvisat spår av EIPH har också varit inflammerade. Huruvida inflammationen funnits där innan blödningen uppkommit, och därmed varit en bidragande orsak till blödningen, eller uppkommit som en följd av blödningen är inte fastställt. Försök har gjorts där man inokulerat blod i lungorna på hästar som inte haft EIPH och sedan undersökt om blodet orsakat inflammation i lungorna med hjälp av endoskopi och BAL. Resultatet var att blodet gav upphov till en mild men långvarig inflammation, med förhöjt antal neutrofiler och makrofager. Det konstaterades också att det måste gå minst 14 dagar för att inflammationen ska hinna lägga sig och erytrocyterna transporteras bort ur alveoli. Man såg även att blodet har en utspädande effekt på koncentrationen av surfaktant i alveoli, vilket kan få konsekvenser för dess funktion med atelektas och ödem som följd. Det skulle också kunna predisponera för infektiösa lungsjukdomar, eftersom blodet hindrar den normala borttransporten av agens via mucus och cilier samt utgör ett bra medium för bakterier att växa i. (McKane et al., 2002)

Samma författare har också gjort försök utifrån teorin att en pågående mild (subklinisk) inflammation skulle kunna leda till att utsatta delar av lungorna blir känsligare för hård ansträngning. Detta eftersom en pågående inflammation ändrar blodflöde och kärlpermeabilitet, vilket kan leda till en större och allvarigare blödning än det annars skulle ha blivit. Försöken gjordes genom att inducera mild inflammation i delar av hästarnas ena lunga. Detta gjordes med inokulering av ättiksyra och som kontroll studerades samma delar av den andra, opåverkade lungan. Ett dygn efter inokuleringen fick hästarna springa på ett löpband i en hastighet av 10m/s med 10% lutning tills de inte kunde hålla farten längre. Efter 90 minuters vila sederades hästarna och man gjorde bronkoskopi och BAL på båda lungorna. Ingen av de åtta hästarna i försöket visade några kliniska symptom av den inducerade

inflammationen såsom feber, hosta, näsflöde eller andningssvårigheter. Bronkoskopin visade inget synligt blod i trachea hos någon av hästarna, men BAL visade tydliga skillnader mellan de inokulerade områdena och kontrollen. Även antalet neutrofiler var förhöjt, vilket tyder på en inflammatorisk reaktion. Slutsatsen av försöket var att under dessa experimentiella förhållanden så gjorde en pågående inflammation i lungorna att risken för EIPH blev sex gånger större vid hård ansträngning (McKane et al., 2010)

Även allergi som orsakar bronkiolit tycks vara predisponerande för EIPH. Derksen et al (1992) har gjort försök där man sensitiserade hästar för ovalbumin, som är ett protein från äggvita. Därefter inokulerade man aerosol med ovalbumin i en lunga och utsatte hästarna för hård ansträngning. Som kontroll användes den opåverkade lungan. Man tittade med endoskopi i bronkerna före och efter ansträngning för att se om blödningar uppkommit. Före ansträngning syntes ingenting i bronkerna men efter ansträngning hade samtliga fyra hästar blod i bronkerna och två stycken även epistaxis. Hästarna avlivades och lungorna undersöktes mikro- och makroskopiskt. Den opåverkade lungan såg normal ut hos samtliga hästar, medan den som inokulerats med ovalbumin hade tydliga förändringar som tydde på akut och utbredd bronkiolit och blödningar, samt neutrofilinfiltration.

Inflammation som konsekvens av EIPH

Att hästar som en gång haft EIPH riskerar att få det igen, skulle även det kunna bero på inflammation. Detta har undersökts i en studie av Michelotto et al (2011) där man med hjälp av BAL tittat på huruvida en episod av EIPH leder till inflammation i det drabbade området av lungan. Man använde sig av 37 tvååriga fullblod. Alla var ostartade men hade tränats i fem månader. Hästarna fick springa i 15-16m/s i 800-1000m och ett dygn senare gjordes BAL. Om hemosiderofager fanns i BALF räknades hästarna som EIPH-positiva. Som markör för inflammation användes Platelet Activating Factor (PAF), som är en potent pro-inflammatorisk substans. Hypotesen för studien var att visa ett samband mellan oxidativ stress, ökad PAF-aktivitet och EIPH, vilket man också gjorde. De hästar som var positiva för EIPH hade också tydliga tecken på inflammation.

Teorier har funnits om att blodet som läcker ut i alveoli vid EIPH orsakar fibrosen som ofta ses histologiskt hos hästar som haft EIPH. Här visar forskningen på motsägelsefulla resultat. 2002 publicerades forskningsresultat som tyder på att kroppseget blod i alveoli leder till inflammatoriska reaktioner, så som ökad och utdragen aktivitet hos makrofager. Detta i sin tur ger syntes och deposition av kollagen i alveolarsepta, alltså ett förstadium till fibros. (McKane et al., 2002)

Två nyare studier har inte kunnat visa något direkt samband mellan kroppseget blod i lungorna och fibros. Den första studien, där man inokulerade blod i lungorna en gång, visade inte på någon nybildning av kollagen och efter 14 dagar fanns bara svaga spår av blodet kvar. Hästar med EIPH tränas ofta hårt flera gånger i veckan och det kan antas att de utsätts för upprepade blödningar. Därför gjordes ännu en studie där man upp till fem gånger med 14 dagars mellanrum inokulerade blod i lungorna, och inte heller då såg man att fibros utvecklades. Författaren påpekar dock att blod i interstitiet, vilket säkerligen förekommer vid lungblödning, har en annan påverkan och skulle kunna vara en del av orsaken till fibrosen. (Williams et al., 2011)

Behandling

Furosemid

Furosemid är en loop-diuretika som verkar genom att hämma återupptaget av natrium, kalium och kloridjoner i Henles slinga. Detta gör att mindre vatten återtas vilket minskar plasmavolymen i blodet. Dessutom har furosemid en bronkodilaterande verkan. Syftet med att ge furosemid till hästar med EIPH är att minska trycket i lungkapillärerna, främst genom den minskade plasmavolymen. Forskningsresultaten gällande effekten av att behandla lungblödare med furosemid är tvetydiga. Det finns dock flera studier från 2000 och framåt som visar att Furosemid faktiskt minskar allvarlighetsgraden av EIPH även om det inte tar bort blödningsen helt (Kindig et al., 2001; Hinchcliff et al., 2009). Ämnet är kontroversiellt eftersom furosemid skulle kunna dölja annan medicinerings genom en ökad utsöndring via njurarna. I USA och Canada får man i vissa stater tävla hästar som står under profylaktisk behandling med furosemid. I Europa är det inte tillåtet att tävla hästar som behandlas med furosemid och rapporteringsnivåer tillämpas för substansen. Detta innebär att den får förekomma, men har ett gränsvärde som inte får överskridas. Nivåer under gränsvärdet anses inte kunna påverka hästen. Rapporteringsnivåerna gäller dock inte om furosemid hittas i kombination med andra substanser just för att det har potential att dölja annan medicinerings. (Svensk Travsport 2012)

FLAIR

En annan profylaktisk behandlingsmetod är användande av plåster som placeras över hästens nosrygg för att stödja upp vävnaden runt de övre luftvägarna. Syftet är att minska motståndet för luftflödet och därmed reducera det negativa trycket i alveoli. Detta har visat sig reducera uppkomsten av EIPH under experimentella förhållanden men vidare studier behövs. Det är dock en icke-invasiv metod som troligtvis inte påverkar hästarna negativt även om effekten på EIPH inte är helt klarlagd. (Kindig et al., 2001)

DISKUSSION

Man kan konstatera att trav- och galopphästar utsätts för enorma påfrestningar och att vi i flera hundra år avlat för prestation. De sista årtiondena har inneburit enorma framsteg i vår strävan efter hästen som den perfekta atleten men kanske börjar vi närma oss gränsen för i vilken hastighet en häst kan genomföra en tävling utan att vitala organ som lungorna tar skada. Ingen forskning finns angående en genetisk predisposition för EIPH vilket vore önskvärt.

Det får anses klarlagt att mekanismen bakom EIPH är stress-failure, utmattningsskador, i blod-gasbarriären vilket beror på att hästarna har en respiration och cirkulation som ger extrema påfrestningar på denna sköra struktur (West et al 1993). Det finns ingen uppenbar lösning på problemet eftersom blod-gasbarriären måste vara tunn för att gasutbyte ska kunna ske i tillräcklig mängd under maximal prestation. Kanske borde man titta närmare på förutsättningarna i tävling och träning avseende tempo och distanser för att undvika att hästarna presterar utöver kroppens förmåga.

Forskningen visar på att upp till 75% av travare och galoppörer lider av EIPH i olika utsträckning (Williams et al., 2008). En blödning av mildare art behöver inte vara prestationsnedsättande men leder till fibros och ärrvävnad i lungorna, vilket i längden kan ge problem. Det är också troligt att många blödare förblir odiagnosticerade trots att man undersöker dem med endoskopi eftersom det inte alltid räcker för att se blödningen. Har man en häst som underpresterar utan att hitta en orsak så kan det vara lämpligt att göra BAL för att utesluta EIPH.

Vad gäller inflammation så tyder epidemiologiska studier på att det är en riskfaktor för EIPH. Att träna och/eller tävla en häst med IAD verkar kunna utlösa EIPH. Likaså gör den inflammatoriska process som uppstår efter en episod av EIPH att risken för upprepade blödningar ökar markant (Newton et al., 2002).

Det är allmänt känt att hästar ofta har luftvägsproblem och man bör ha detta i åtanke för hur hästar i allmänhet och tävlingshästar i synnerhet hålls. Att ha god hygien på foder och strö för att minimera risken att hästar andas in allergener är mycket viktigt. Många tävlingshästar hålls på stall större delen av dygnet vilket ställer höga krav på att ventilationen verkligen fungerar och att miljön hålls så dammfri som möjligt. Med tanke på att luftvägsproblem i olika former är vanligt så kan man anse att utevistelse borde vara viktigt för den högpresterande tävlingshästen och lösdrift eller uteboxar är kanske det ultimata sättet att hålla dem ur denna synvinkel.

Det behövs bättre och säkrare diagnosticeringsmetoder för IAD för att man ska kunna undvika att hästar som har problem ansträngs hårt. Den forskning som finns om surfaktantprotein D som markör för IAD är mycket intressant. Endast ett enkelt blodprov krävs för analys vilket gör det lämpligt för användning på tävlingshästar (Richard et al., 2011).

Man kan minimera risken för IAD utlöst av stallmiljö, foder och patogener men aldrig eliminera problemet helt. Med tanke på att hästar som tränar med IAD löper stor risk att få värre problem såsom EIPH behövs dels bättre diagnostik och även möjligheten för hästarna att läka ut inflammationen. Ett av referensförsöken visade att hästar som hade mild inflammation i lungvävnaden löpte 6 gånger större risk att få EIPH vid hård ansträngning, vilket sedan i sin tur ökar risken för återkommande blödningar (McKane et al., 2010). Det är alltså väsentligt att man lyckas diagnosticera dessa hästar och att de får tillräcklig vila innan de utsätts för hård ansträngning igen.

Att hästar behöver tid för återhämtning efter en maximal prestation är ganska givet, men att de skulle behöva återhämta sina lungor kanske inte är lika självklart. Om prevalensen är så hög som forskningen tyder på så kanske man borde räkna med att alla hästar får små blödningar. Detta ger att en återhämtningstid behövs för att undvika att hästen utvecklar fibros och ärrvävnad i lungorna och problemen förvärras för varje start den gör. En av studierna visade att en återhämtningstid på minst 14 dagar var nödvändig för att läka ut inflammationen som uppkom av blod i alveoli. Då detta var en studie där man inokulerat blod i lungorna togs ingen hänsyn till den vävnadsskada som uppstår vid stress-failure utan enbart blodets inverkan på lungvävnaden (McKane et al., 2002).

Det behövs också vidare forskning angående behandling av hästar med EIPH. Idag används furosemid profylaktiskt i USA och Canada, men man är inte säker på huruvida det faktiskt har effekt och verkningsmekanismen bakom effekten. Det är dessutom kontroversiellt eftersom det kan dölja annan medicinering. I Europa är behandling med furosemid inför tävling inte tillåtet och således finns ingen dokumenterat effektiv medicinsk behandling alls för lungblödare. Om vi alls ska tävla hästarna under premissen att de drabbas av lungblödning kan ifrågasättas, men behovet av effektiv behandling är stort och mer forskning behövs definitivt på området.

Det finns ingen tydlig bild när det gäller etiologin bakom EIPH och varför vissa hästar blöder och andra inte, IAD är en av flera faktorer som kan predisponera för EIPH. Andra saker som tros spela roll är vätskebalansen och dess påverkan på kapillärtrycket, samt blodets viskositet med koppling till polycytemi. Petra Lernö tar i sitt examensarbete från 2009 upp endotoxemi på grund av stora kraftfodergivor som en tänkbar bidragande faktor. Med tanke på att tävlingshästar ofta utfodras med relativt stora givor kraftfoder borde detta vara intressant att undersöka vidare.

LITTERATURFÖRTECKNING

- Chung, A. W. (2005). Pressure distention compared with pharmacologic relaxation in vein grafting upregulates matrix metalloproteinase-2 and -9. *Journal of vascular surgery* 42(4), 747.
- Derksen, F. J. (1992). Exercise-induced pulmonary hemorrhage in horses with experimentally induced allergic lung disease. *American journal of veterinary research* 53(1), 15.
- Derksen, F. J. (2009). Regional distribution of collagen and haemosiderin in the lungs of horses with exercise-induced pulmonary haemorrhage. *Equine Veterinary Journal* 41(6), 586.
- Erickson, H. H. (2001). Role of the airways in exercise-induced pulmonary haemorrhage. *Equine Veterinary Journal* 33(6), 537.
- Hackett, R. P. (2003). Do Thoroughbred and Standardbred horses have similar increases in pulmonary vascular pressures during exertion? *Canadian journal of veterinary research* 67(4), 291.
- Hinchcliff, K. W. (2009). Efficacy of furosemide for prevention of exercise-induced pulmonary hemorrhage in Thoroughbred racehorses. *Journal of the American Veterinary Medical Association* 235(1), 76.
- Hodgson, D.R., Rose, R.J. (1994). *The athletic horse: principles and practice of equine sports medicine*. Philadelphia: WBSaunders. ISBN 0-7216-3759-0.
- Kindig, C. A. (2001). Efficacy of nasal strip and furosemide in mitigating EIPH in Thoroughbred horses. *Journal of applied physiology: respiratory, environmental and exercise physiology* 91(3), 1396.
- McKane, S. A. (2002). Alveolar fibrosis and changes in equine lung morphometry in response to intrapulmonary blood. *Equine veterinary journal. Supplement* (34), 451.
- McKane, S. A. (2010). Experimental mild pulmonary inflammation promotes the development of exercise-induced pulmonary haemorrhage. *Equine Veterinary Journal* 42 Suppl 38, 235.
- Michelotto, P. V. J. r (2011). Pulmonary inflammation due to exercise-induced pulmonary haemorrhage in Thoroughbred colts during race training. *The veterinary journal* 190(2), e3.
- Newton, J. R. (2002). Evidence of an association between inflammatory airway disease and EIPH in young Thoroughbreds during training. *Equine veterinary journal. Supplement* (34), 417.
- O'Callaghan M.W. (1987). Exercise-induced pulmonary haemorrhage in the horse: results of a detailed clinical, post mortem and imaging study. II. Gross lung pathology. *Equine Veterinary Journal* 19(5), 389.
- Richard, E. A. (2011). Serum concentration of surfactant protein D in horses with lower airway inflammation. *Equine Veterinary Journal*.
- Sjaastad Ø.V., Hove K., Sand O. (2003). *Physiology of domestic animals*. Oslo: Scandinavian Veterinary Press. ISBN 82-91743-11-8

Svensk Travsport. Karenstidslistor 2012-03-20

Tillgänglig: <https://www.travsport.se/artikel/karenstidslistor>

- West, J. B. (1993). Stress failure of pulmonary capillaries in racehorses with exercise-induced pulmonary hemorrhage. *Journal of applied physiology: respiratory, environmental and exercise physiology* 75(3), 1097.
- Williams, K. J. (2008). Regional pulmonary veno-occlusion: a newly identified lesion of equine exercise-induced pulmonary hemorrhage. *Veterinary pathology* 45(3), 316.
- Williams, K. J. (2011). Repeated blood instillation into the airway of the horse does not cause pulmonary fibrosis. *Equine Veterinary Journal* 43(3), 354.