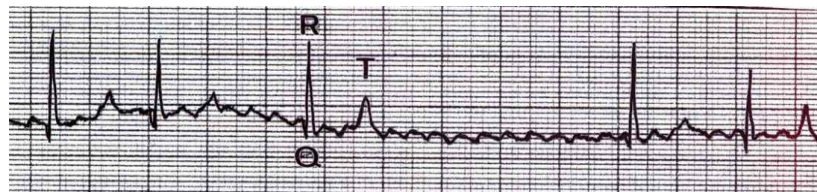




Sveriges lantbruksuniversitet
Fakulteten för veterinärmedicin och husdjursvetenskap

Förmaksflimmer hos häst

Maria Andersson



Självständigt arbete i veterinärmedicin, 15 hp

Veterinärprogrammet, examensarbete för kandidatexamen Nr. 2014: 83

Institutionen för biomedicin och veterinär folkhälsovetenskap

Uppsala 2014



Sveriges lantbruksuniversitet
Fakulteten för veterinärmedicin och husdjursvetenskap

Förmaksflimmer hos häst

Atrial fibrillation in horses

Maria Andersson

Handledare:

Clarence Kwart, SLU, Institutionen för Anatomi, Fysiologi och Biokemi

Examinator:

Eva Tydén, 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: 2014

Omslagsbild: Clarence Kwart

Serienamn, delnr: Veterinärprogrammet, examensarbete för kandidatexamen Nr. 2014:83
Institutionen för biomedicin och veterinär folkhälsovetenskap, SLU

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

Nyckelord: Förmaksflimmer, häst, fysiologi, patofysiologi, etiologi, behandling

Key words: Atrial fibrillation, horse, physiology, pathophysiology, etiology, treatment

Innehållsförteckning

Sammanfattning	1
Summary	2
Inledning.....	3
Material och metod.....	3
Litteraturstudie	3
Hjärtats retledningssystem	3
Patofysiologi.....	4
Etiologi	6
Diagnostik	7
Differentialdiagnoser till förmaksflimmer	7
Behandling	8
Farmakologisk behandling.....	8
Elkonvertering	9
Diskussion	10
Konklusion	13
Litteraturförteckning	13

SAMMANFATTNING

Förmaksflimmer är en vanlig arytm hos häst vars främsta symtom är nedsatt prestation. Många hästar kan emellertid leva asymtomatiskt och flimret upptäcks som ett bifynd. Denna litteraturstudie syftar till att redogöra för fysiologi, patofysiologi, uppkomst och behandling av förmaksflimmer hos häst.

Det finns två typer av förmaksflimmer; primär samt sekundärt till andra hjärtåkommor. Den primära formen är vanligast hos häst. Flimret kan antingen vara paroxysmalt vilket innebär att det spontant konverterar till sinusrytm, persisterande vilket innebär att konvertering sker efter behandling, eller permanent när flimret kvarstår trots behandling. Hästar är predisponerade att utveckla åkomman pga. sina relativt stora förmak samt sin höga vaguston. Främst drabbas stora, tunga hästar medan ponnyer sällan drabbas. Hingstar och valacker drabbas oftare än ston.

Förmaksflimmer uppstår när ektopiska impulser stör den normala rytmreglerande funktionen från SA-knutan vilket leder till kaosartade depolariseringar i förmaket. På grund av att vissa myocyter är refraktoriska kan impulserna upprätthållas, detta kallas re-entry. Eftersom depolariseringen är oorganiserad erhålls ingen samordnad kontraktion av förmaket, förmaket bidrar därför inte till att fylla kamrarna. Vid vila har detta ingen större betydelse då kamrarna fylls passivt, men vid arbete behövs förmakets kontraktioner. Vid förmaksflimmer minskar därför hjärtminutvolymen vilket förklarar den nedsatta prestationsnivån.

Vid auskultation hörs en oregelbundet oregelbunden hjärtrytm med ett tydligare första hjärtljud medan fjärde hjärtljudet däremot saknas. Diagnos ställs genom EKG där avsaknad av P-våg, oregelbundna R-R intervall och fibrilleringsvågor är karakteristiskt. Differentialdiagnos är andra gradens AV-block, sinusarytmi samt frekventa och oregelbundna extraslag från förmak eller kammare.

Behandling syftar till att återställa sinusrytm vilket antingen kan ske farmakologiskt eller genom elkonvertering. Båda alternativen är tämligen framgångsrika men har även allvarliga biverkningar. I Sverige är oralt administrerad kinidinsulfat via nässvalgssond standardbehandling. Behandlingens effektivitet är beroende av flimrets duration; flimmer som pågått mindre än fyra månader har betydligt större chans till framgångsrik konvertering än om durationen varit längre. Efter framgångsrik behandling kan de flesta hästar återgå till arbete och prestera på sin tidigare nivå. Emellertid finns risk för recidiv eftersom förmaksflimmer leder till strukturell och elektrofysiologisk remodelering. Tidigt påbörjad behandling minskar risken för recidiv markant. Behandling kan upprepas flertalet gånger om hästen återfaller till förmaksflimmer.

SUMMARY

Atrial fibrillation is a common arrhythmia in horses and the prime symptom is poor performance. However, many horses are asymptomatic and the fibrillation is discovered as an incidental finding. The aim of this literature study is to describe the physiology, pathophysiology, origin and treatment of atrial fibrillation in the horse.

There are two types of atrial fibrillation; primary and secondary to other heart disease. The primary form is most common in horses. Atrial fibrillation can be either paroxysmal which means that it converts to sinus rhythm spontaneously, persistent where the fibrillation converts after treatment or permanent when the fibrillation does not convert despite treatment. Horses are predisposed to develop the condition because of their relatively large atrium and high vagal tonus. The condition occurs most frequently in large, heavy horses while ponies are rarely affected. Stallions and geldings are affected more often than mares.

Atrial fibrillation is caused by ectopic impulses which disrupt the normal rhythm regulating function of the SA-node. This leads to unsynchronised depolarisation of the atria. Since some myocytes are refractory, the impulses can be sustained. This is called re-entry. Because of the disorganised depolarisation there will be no coordinated contraction of the atria and the atria will not participate in the filling of the ventricles. This does not matter at rest since the ventricles are filled passively, however the atrial contractions are more important during exercise. In the presence of atrial fibrillation, cardiac output will be reduced which explains the reduced performance.

At auscultation, an irregularly irregular heart rhythm is heard with a profound first heart sound while the fourth heart sound is absent. Diagnosis is made using ECG where absence of P-wave, irregular R-R intervals and fibrillation waves are characteristic. Differential diagnoses are second degree AV-block, sinus arrhythmia as well as frequent and irregular atrial or ventricular premature beats.

The aim of treatment is to restore sinus rhythm which can be accomplished pharmacologically or by electrical conversion. Both alternatives are rather effective but there are also serious side effects. The standard treatment in Sweden is orally administered quinidine sulphate via nasogastric tube. The effect of treatment depends on the duration of the condition; atrial fibrillation shorter than four months is more likely to convert successfully than if the duration is longer. After successful treatment, most horses can return to work at their previous level. However, there is a risk for recurrence since atrial fibrillation leads to structural and electrophysiological remodelling. Early onset of treatment significantly reduces the risk for recurrence. Treatment can be repeated several times if the horse relapses.

INLEDNING

Förmaksflimmer är en vanlig hjärtarytmi och orsakar prestationsnedsättning hos häst, framförallt hos högpresterande hästar dvs. tävlingshästar. Oftast är detta enda symtomet, ibland kan dock epistaxis, respiratoriska problem, svaghet och hjärtsvikt förekomma. Många hästar kan vara asymtomatiska och flimret upptäcks som bifynd (Reef och McGuik, 2002). Arytmin är inte livshotande, drabbade individer kan leva relativt opåverkade om ingen underliggande hjärtsjukdom föreligger. Sjukdomen kan dock ha stora ekonomiska konsekvenser för tävlingshästar då drabbade individer presterar sämre, det kan därför vara nödvändigt att behandla. Olika behandlingsstrategier har tagits fram vilka har olika fördelar och nackdelar.

Syftet med denna uppsats är att redogöra för fysiologi, patofysiologi, uppkomst och behandling av förmaksflimmer hos häst.

MATERIAL OCH METOD

Litteratursökningen har främst gjorts i databaserna PubMed och Web of Science med sökorden "atrial fibrillation in horses OR equine", "quinidine treatment in horses OR equine", "TVEC horses" samt "atrial fibrillation electrical cardioversion". Sökning har också skett i Scopus med sökorden "atrial fibrillation heritability", "atrial fibrillation genetics" med eller utan tillägg av horses eller equine. Även faktaböcker om hästkardiologi har använts. Bland referenser i både artiklar och böcker har ytterligare källor hittats, liksom i databasens föreslagna relaterade artiklar. Vanlig googlesökning på "electrical cardioversion cost".

LITTERATURSTUDIE

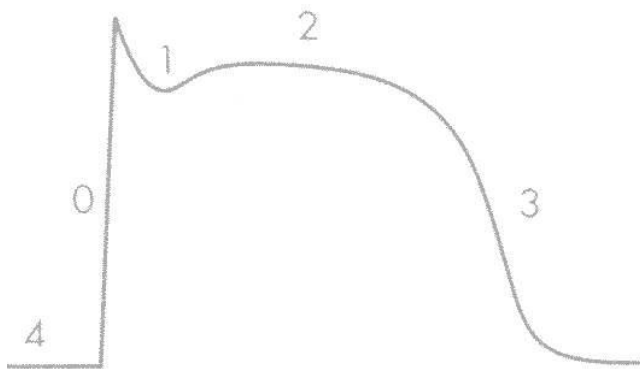
Hjärtats retledningssystem

Retledningssystemet består av sinusknutan (SA-knuta), atrioventrikulärknuta (AV-knuta) samt hisskabunten och purkinjefibrer. Alla ingående delar kan spontant generera aktionspotentialer genom depolarisering tills membranpotentialen uppnår sitt tröskelvärde. Detta kallas automaticitet. Depolarisering leder till samordad förmakskontraktion (Sjaastad et al., 2010). Aktionspotentialens olika faser (figur 1):

- Fas 0: Natriumkanaler öppnas och natrium strömmar in genom cellmembranet.
- Fas 1: Natriumkanaler inaktiveras och inflöde av natrium stoppas. Kalium börjar strömma ut genom membranet.
- Fas 2: Spänningsberoende kalciumkanaler öppnas vilket leder till inflöde av kalcium. Kalium fortsätter strömma ut. Detta är den så kallade platófasen.
- Fas 3: Spänningsberoende kaliumkanaler öppnas och kalium strömmar ut.
- Fas 4: Vilofas, membranpotentialen återgår till viloläge.

SA-knuta och AV-knuta skiljer sig från övriga celler i myokardiet genom att membranpotentialen är mindre negativ. Det är främst flödet av kalcium som skapar

aktionspotentialen, vilket resulterar i en långsammare depolarisering i fas 0 än vid flöde av natrium. På grund av detta är dessa vävnader mer känsliga för ändringar i kalciumkoncentrationen. Den mindre negativa membranpotentialen leder även till att fas 4 blir kortare och tröskelvärde för aktionspotentialen uppnås snabbare vilket resulterar i snabbare automaticitet. Eftersom automaticiteten är snabbast i SA-knutan initieras en aktionspotential vilken verkar överordnat och aktiverar övriga celler. SA-knutan fungerar därför som pacemaker och anger hjärtats rytm, normal hjärtrytm kallas följaktligen sinusrytm (Patteson, 1999). Om SA-knutan slutar fungera kan AV-knutan ta över som pacemaker. Hos hästar påverkas SA-knutan, men även AV-knutan, i stor utsträckning av vaguston (parasymptikus) vilket bromsar hjärtrytmen vid vila (Patteson, 1996).



Figur 1. Aktionspotentialens olika faser. Clarence Kvart.

Impulsen från förmaket når kamrarna genom AV-knutan. När depolariseringen når AV-knutan sker en fördröjning innan signalen skickas vidare, detta för att försäkra att kamrarna hinner fyllas ordentligt med blod. Depolariseringen når hisska bunten, denna har två skänklor som går över i purkinjefibrer i septumväggen. Genom purkinjefibrerna kan depolariseringen spridas mycket fort och kammarkontraktionen kan då ske samordnat och kraftigt. Depolariseringen av kamrarna går i och med purkinjefibrerna snabbare än i förmaken (Sjaastad et al., 2010).

Efter kontraktionen sker en repolarisering, kaliumkanaler öppnas och kalium strömmar ut. Repolarisering måste ske innan en ny impuls kan skickas och cellerna kan kontrahera igen. Detta orsakar refraktionen och säkerställer att hjärtats celler arbetar rytmiskt (Patteson, 1996).

Patofysiologi

Förmaksflimmer orsakas av en störning i hjärtats retledningssystem vilket medför en okoordinerad depolarisering av förmaken. Anledningen till denna störning är omdiskuterad och olika teorier existerar (Gelzer et al., 2000). De olika mekanismerna är spontant uppkomna ektopiska impulser, enskilda re-entry vågor eller multipla re-entry vågor (Nattel, 2002). Nyare publikationer (van Loon et al., 2002) anger dock ektopiska impulser i förmaken oberoende av SA-knutan som orsak vilket innebär att myocyterna utanför SA-knutan tar över den rytmreglerande funktionen. De ektopiska impulserna härstammar oftast från lungvenerna, antingen genom att cellen uppnår sitt tröskelvärde tidigare eller genom efterdepolarisering.

Efterdepolarisering sker genom att natrium pumpas in samtidigt som kalcium pumpas ut ur cellen under repolariseringen, om efterdepolariseringen når tröskelvärdet kan den utlösa en aktionspotential (Nattel, 2002). Re-entry, eller circus movement, innebär istället att kortare refraktionsperiod gör att vissa celler blir excitatoriska innan impulsen dött ut, impulsen kan därigenom upprätthållas (van Loon, 2000). Nattel (2002) föreslår att alla tre teorierna kan vara inblandade i förmaksflimmer.

Den kaosartade depolariseringen i förmaket leder till flera fibrilleringsvågor istället för en samordnad depolarisering (P-våg). Ytan mellan två på varandra följande fibrilleringsvågor kallas excitable gap (EP). Då fibrilleringsvågorna är täta blir EP kort. Eftersom vissa celler är refraktoriska kan fibrilleringsvågen inte föras vidare utan fragmenteras istället vilket bildar nya vågor (Wijffels et al., 2000). De bildade depolariseringsvågornas antal har betydelse för förmaksflimrets duration; ju fler vågor desto mindre sannolikhet att de dör ut samtidigt och flimret blir stabilare. Antalet vågor påverkas av förmakets storlek samt deras våglängd; ett större förmak och kortare våglängd innebär att det ryms fler vågor (van Loon et al., 2002).

Multipla depolariseringsvågor sprids genom förmaket med en mycket hög hastighet och når AV-knutan. AV-knutan har dock en begränsad förmåga att överföra impulserna till kamrarna samt aktiveras i oregelbundna intervall vilket leder till oregelbundet oregelbundna kammarkontraktioner. Vid vila kan AV-knutan blockera signalerna från förmaket och fungera som pacemaker vilket gör att en jämnare hjärtrytm bibehålls (Sjaastad et al., 2010). Vid auskultation kan därför veterinären bli lurad att hästen är frisk (C. Kvart, personligt meddelande, 2014-03-27).

Okoordinerad depolarisering av förmaken innebär att förmakets celler inte kontraherar samordnat vilket medför att förmakets kontraherande förmåga förloras. Detta har inte särskilt stor betydelse vid vila då hjärtats kammare huvudsakligen fylls passivt i diastole. Vid fysisk aktivitet är förmakskontraktioner däremot av större betydelse, vid förmaksflimmer minskar hjärtminutvolymen och hästen presterar sämre (Patteson, 1996).

De Clercq et al. (2008) visade att förmaksflimmer leder till snabb elektrofysiologisk och kontraktill remodellering som startar redan inom några dagar. Detta gör att förmaksflimret kan bli permanent. Samma sak förmodades gälla även omvänt vid konvertering till sinusrytm. I studien undersöktes inte den underliggande mekanismen till remodelleringen, men antogs bero på ökning av intracellulär kalciumkoncentration. Detta är skadligt för cellen, cellen reagerar genom att reducera sin införsel av kalcium. Inflöde av kalcium är dock viktigt i aktionspotentialens platåfas vilket gör att reducerat inflöde resulterar i minskad aktionspotential och kortare refraktion (Nattel, 2002).

Genom snabb stimulering av förmaket kan förmaksflimmer induceras (Reef & McGuirk, 2002). Stimulering sker genom att elektroder förs in i hjärtat via kateter i vena cephalica, sedan kopplas elektroderna till en pacemaker (van Loon et al., 2002). Flimret bibehålls om förmakets storlek och vagustonen är tillräcklig. Detta kan utnyttjas vid experimentella studier (Reef & McGuirk, 2002).

Etiologi

Förmaksflimmer är relativt vanligt förekommande hos häst med en prevalens som varierar beroende populationsstudie men kan nå 2,5 % (Reef et al., 1988). Detta beror på hästens relativt stora förmak samt höga vagustonus vid vila. Hög vaguston förkortar refraktionstiden i olika grad i förmakets celler pga. frisättning av acetylkolin och ger långsammare hjärtrytm vilket ökar risken för re-entry (Patteson, 1996).

Det finns två typer av förmaksflimmer; primär (idiopatiskt) samt sekundärt till andra hjärtsjukdomar. Den idiopatiska formen är vanligast förekommande hos häst och innebär att inga uppenbara hjärtfel hittas. Denna form förekommer hos annars friska individer utan symtom eller vars prestationsförmåga påverkats negativt (van Loon, 2000). Dessa individer svarar ofta bättre på behandling, upp till 87,5 % återfår sin tidigare prestationsförmåga (Reef et al., 1988). Flimret kan ibland spontant konvertera tillbaka till sinusrytm inom 24-48 timmar och kallas då paroxysmalt förmaksflimmer. Andra gånger måste behandling utföras för att konvertering ska ske, flimret kallas då persisterande. Om flimret kvarstår trots behandling anses det vara permanent (Bonagura et al., 2010). Underliggande hjärtsjukdomar varierar från klaff-insufficiens till hjärtsvikt där mitralis insufficiens är den mest rapporterade (Reef et al., 1988). Samma studie visar på eventuell raspredisponering där stora, tunga hästar drabbas oftare, författarna diskuterar dock om detta kan vara ett resultat av hästarnas användning. Dock drabbas sällan ponnyer (van Loon, 2000). En annan studie av Reef et al. (1995) tyder på att hingstar och valacker drabbas oftare än ston.

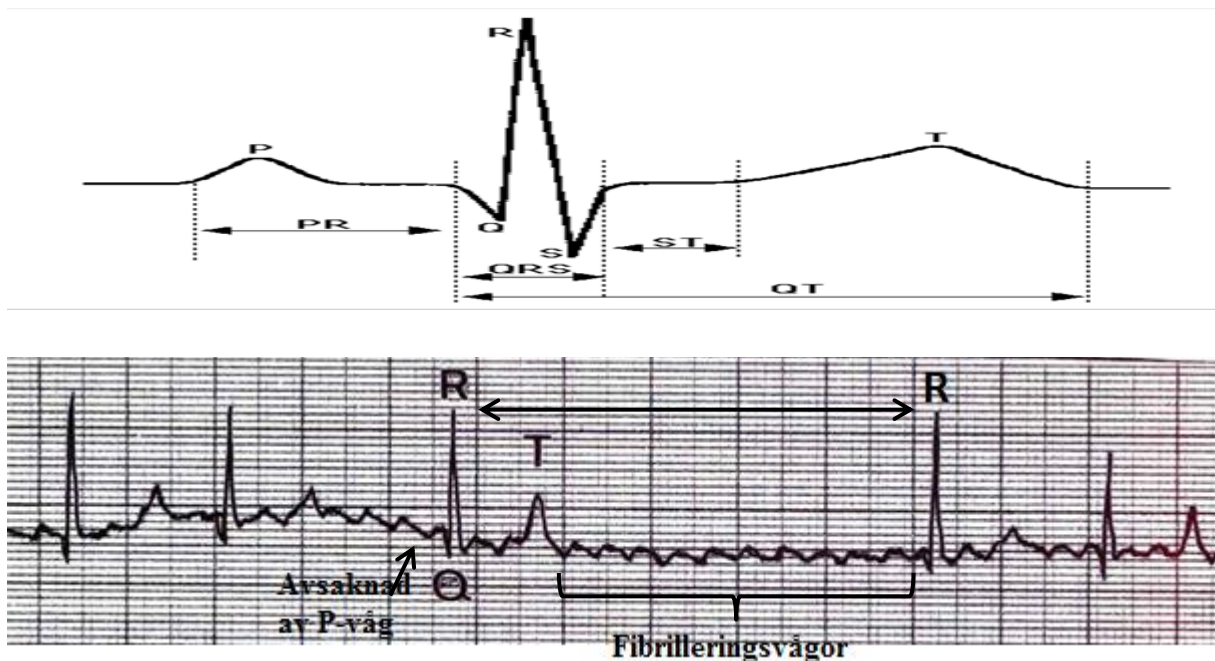
Obalans i elektrolytkoncentrationen, framförallt låg kaliumkoncentration, anses vara en bidragande orsak till paroxysmalt förmaksflimmer. Låg koncentration kalium kan bero på att hästen svettas mycket eller fått vissa läkemedel. Spontan konvertering till sinusrytm sker när kaliumhalten återställts (Reef & McGuirk, 2002).

Histopatologiska undersökningar har visat förekomst av fokal fibros i myokardiet hos hästar med förmaksflimmer. Det är emellertid osäkert om detta är en orsak eller en följd av förmaksflimret, eller åldersrelaterat. Vid förmaksflimmer reduceras blodflödet i förmakets myokardium vilket är en möjlig förklaring till uppkomsten av fibros (Reef & McGuirk, 2002). Dock har fibros påträffats både hos hästar med förmaksflimmer och hos hästar utan förmaksflimmer, i andra fall har fibros uteblivit trots att hästen varit drabbad under längre tid. Gehlen och Stadler (2004) misstänker att om förmaksflimmer inte behandlas kan detta leda till lesioner i myokardiet som förstoring av förmaket, med eller utan klaffinsufficiens. Else och Holmes (1971) visade att majoriteten av de drabbade hästarna i deras studie, 38 av 45 hästar, hade både makroskopiska och mikroskopiska lesioner i myokardiet, tre hästar hade endast mikroskopiska lesioner. Fibros var den vanligaste förändringen. Dessa förändringar var vanligare hos flimmerhästar än hos friska hästar. Samma studie visade även att SA-knutan var intakt i samtliga fall. Else och Holmes (1971) nämner också i sin rapport att tidigare studier utförda av Cohn 1912 inte visade några signifikanta lesioner i myokardiet.

Hos människa har det konstaterats att förmaksflimmer har en ärftlig faktor kopplade till mutationer i gener som kodar för jonkanaler, gap junctions samt signalmolekyler (Parvez och Darbar, 2011). Inga studier finns publicerade om ärftlighet på häst.

Diagnostik

Vid auskultation hörs en oregelbundet oregelbunden hjärtrytm med ett tydligt första hjärtljud och avsaknad av fjärde hjärtljudet. Diagnos ställs via EKG där avsaknad av P-vågor, som står för förmaksdepolariseringen, är karakteristiskt. Istället finns fibrilleringsvågor (F-vågor). QRS-komplexen är normala, men R-R intervallen varierar oregelbundet (Patteson, 1996). Detta åskådliggörs i figur 2.



Figur 2. Övre bilden visar ett normalt EKG, nedre bilden ett EKG vid förmaksflimmer. Clarence Kvant, modifierad.

Differentialdiagnoser till förmaksflimmer

- **Andra gradens AV-block:** vid auskultation hörs en regelbundet oregelbunden hjärtrytm, dvs. blockeringen sker med regelbundna intervall. Fjärde hjärtljudet är hörbart utan efterföljande första och andra hjärtljud. Långa diastoliska pauser kan förekomma i båda. EKG visar P-våg utan efterföljande QRS-komplex, viss variation mellan P-R intervallen kan förekomma (Patteson, 1996).
- **Frekventa och oregelbundna extraslag från förmak och/eller kammare:** orsakar oregelbunden hjärtrytm. Extraslag från förmaket medför kortare P-P och R-R intervall, föregås av ett kort diastoliskt intervall och efterföljs av ett normalt eller långt diastoliskt intervall. Första och andra hjärtljudet är oftast normalt, alternativt är första hjärtljudet mer intensivt medan andra hjärtljudet är tystare. Extraslag från kammaren medför onormala QRS-komplex vilka inte föregås av en P-våg, R-R intervallen är oregelbundna. Första hjärtljudet är intensivt, andra hjärtljudet är tystare. Extraslagen

följs ofta av en kompensatorisk paus vilket medför ett längre diastoliskt intervall (Patteson, 1996).

- **Sinusarytmi:** orsakar cykliskt oregelbunden hjärtrytm, men fjärde hjärtljudet är hörbart. R-R intervallen varierar cykliskt liksom P-P intervallen, QRS-komplexen är normala. Sker oftast under återhämtningsperioden efter träning (Patteson, 1996).

Behandling

Vissa gånger kan akut uppkomst av förmaksflimmer spontant konvertera till sinusrytm inom 24-48 timmar, andra gånger kan flimret persistera och bli permanent. Behandling syftar till att återställa sinusrytmen, ju tidigare behandlingen startas desto större är chansen att den lyckas (Reef et al., 1988). På grund av remodelering blir risken för recidiv större om flimret pågått under längre tid, en duration över fyra månader ökar risken markant från 25 % till 60 % (Reef & McGuirk, 2002). Hästar som klarat sig från återfall i över ett år kommer mest troligt inte få problem med flimmer igen (Patteson, 1996). Behandling kan upprepas flertalet gånger om hästen återfaller till förmaksflimmer, blir intervallen för täta är det emellertid inte praktiskt möjligt. Det har även visats att vissa hästar blir oemottagliga mot behandling efter flertalet recidiv (Bonagura et al., 2010).

Efter framgångsrik behandling kan de flesta hästar oftast återgå till tidigare prestationsnivå och träning kan återupptas inom 24-48 timmar. Vid underliggande hjärtsjukdom är det möjligt att hästen inte återfår tidigare prestationsnivå. Hästar som inte svarar på behandling kan många gånger användas till lättare arbete eller som avelsdjur (Bonagura et al., 2010).

Farmakologisk behandling

Rekommenderad behandling är för närvarande oralt administrerad kinidinsulfat via nässvalgsond. Denna behandling har visat sig vara effektiv, dock är risken för allvarliga biverkningar hög. Biverkningar är takykardi, hypotension och gastrointestinala problem vilket inte korrelerar med kinidinkoncentrationen i plasma, samt ataxi, respiratoriska problem och plötsliga dödsfall vilket däremot korrelerar med kinidinkoncentration (Reef et al., 1995).

Kinidin kan även ges intravenöst som kinidinglukonat, dock är resultatet sämre. Muir et al. (1990) genomförde en studie vilken visade att 75 % av de behandlade hästarna konverterade till sinusrytm. Vid oral giva konverterade 88 % (Reef et al., 1988). Intravenös administrering ger en högre plasmakoncentration jämfört med oral administrering, däremot blir effekten längre vid oral administrering pga. fördröjd absorption och långsammare eliminering (Muir et al., 1990). Intravenös behandling är mest effektiv om förmaksflimret pågått mindre än två veckor, vid längre duration bör kinidinet administreras oralt (Reef och McGuirk, 2002). Biverkningar är mindre vanligt vid intravenös behandling och medför enklare hantering och snabbare administration (Patteson, 1996).

Kinidin är en klass 1A antiarytmiskt substans. Verkningsmekanism är blockering av natriumkanaler vilket minskar depolariseringshastigheten i fas 0 samt förlängning av repolariseringsfasen genom blockering av kaliumkanaler (Fenton et al., 2008). Den effektiva

refraktionsperioden ökar vilket medför att myokardiet blir mer homogent med mindre re-entry som följd. Färre kontraktioner sker pga. högre tröskelnivå för aktionspotentialen. Kinidin har också proarytmisk effekt pga. att substansen är vagolytisk. Detta resulterar ofta i takykardi hos behandlade djur (Reef et al., 1995), stressade och nervösa hästar är extra utsatta då de har låg vaguston och därmed högre hjärtfrekvens redan innan behandling påbörjas (Kane, 2013). Kinidin är kontraindikerat vid hjärtsvikt eftersom substansen orsakar hypotension och minskad kontraktionskraft i myokardiet (Patteson, 1996).

Kinidin fungerar inte för alla hästar, ibland blir bieffekterna för stora och behandling måste avbrytas. På grund av den stora risken för bieffekter bör behandlade djur noga övervakas (Reef et al., 1995). Hästen undersöks både kliniskt och med EKG inför varje kinidingiva, behandling avbryts om hästen visar kliniska tecken på intoxication. Av praktiska skäl mäts inte plasmakoncentrationen av kinidin i Sverige (Holm, 2007).

Flecainid är en klass 1C antiarytmisk substans som liksom kinidin verkar genom blockering av natriumkanaler och därigenom minskar depolariseringshastigheten i fas 0. Impulsöverföringen blir långsammare och refraktionsperioden längre. Flecainid har färre biverkningar och har därför varit intressant som ett alternativ till kinidinbehandling (Ohmura et al., 2001). Vid inducerat förmaksflimmer har flecainid visat sig effektivt för konvertering till sinusrytm vid både oral och intravenös administrering (Ohmura et al., 2000; 2001), vid studier med naturligt förekommande kroniskt flimmer (van Loon et al., 2004; Biretoni et al., 2007) har substansen däremot visat sig verkningslös. I van Loon et als studie (2004) lyckades konvertering vid ett fall av akut flimmer. Samtliga hästar som inte konverterade med flecainid behandlades sedan med kinidin och alla utom en konverterade till sinusrytm.

På humansidan används Amiodarone vid farmakologisk behandling av förmaksflimmer, denna substans har visat sig både effektiv och säker. Studier har gjorts på häst vilket visat relativt goda resultat. Amiodarone, en klass 3 antiarytmisk substans, verkar genom att blockera kaliumkanaler och förlänger därigenom repolarisering. Substansen har dock dålig oral biotillgänglighet hos häst och bör ges intravenöst (De Clercq et al., 2006). Effektiviteten vid behandling är inte lika hög som vid kinidinbehandling, fyra av sex hästar (67 %) konverterade till sinusrytm (De Clercq et al., 2006) samt tre av sex (50 %) (De Clercq et al., 2007). Inga kardiologiska biverkningar rapporterades, dock uppstod svaghet i bakbenen hos hälften av hästarna i bägge studier, även diarré rapporterades. Enligt De Clercq et al. (2007) varierar farmakokinetiken hos hästar vilket innebär att det kan vara svår doserat.

Elkonvertering

På humansidan har transthorakal elkonvertering visat sig mycket effektivt till att återställa sinusrytm. Denna metod är dock inte tillämpbar på häst pga. thorax storlek samt stora lungor som hamnar i vägen för elektroderna (De Clercq et al., 2008). Transvenös elkonvertering (TVEC) har däremot visat sig fungera bra, vid en studie av McGurrin et al. (2005a) konverterade 49 av 50 hästar (98 %) till sinusrytm. Dessutom konverterade en häst som haft flimmer i tre år, denna häst behöll sinusrytm fram till dess att studien publicerades sex månader senare (McGurrin et al., 2003).

Vid TVEC införs elektroder till hjärtats förmak genom kateter i jugularvenen. Elektrodernas placering är ett kritiskt moment då det är mycket viktigt att de hamnar rätt. En elektrod placeras med sin distala ände 10-15 cm in i lungartären, den andra elektroden strax ovanför tricuspidalis (McGurrin et al., 2005a). Elektrodernas position väljs med avseende att omge så stor del av förmaket som möjligt och rätt position säkerställs via tryckmätning eller med ultraljud. Elektricitet tillförs via en defibrillator med målet att depolarisera hela, eller delar av, förmakets myokardium. Elektricitet ska inte tillföras under T-vågen (kamrarnas repolarisering) då det är ökad risk för kammarflimmer med potentiellt dödlig utgång (McGurrin et al., 2005b). Genom att synkronisera elchocken med R-vågen kan detta undvikas (Bellei et al., 2007).

Behandling med TVEC är mycket smärtsamt och kräver därför anestesi (Bonagura et al., 2010). Studier har visat att förmaksflimmer inte innebär någon ökad risk under anestesi jämfört med hästar vilka inte har förmaksflimmer. Risker är dock bradykardi och hypotension, bradykardi är en effekt av behandling med alfa-2 agonister och hypotension orsakas av minskat perifert motstånd och hjärtminutvolym (Bellei et al., 2007). Under anestesi har hästar vanligtvis hög vaguston pga. alfa-2 agonister vilket resulterar i minskad konduktion från AV-knutan och följaktligen lägre hjärtrytm. Detta kan vara fördelaktigt vid förmaksflimmer då hjärtrytmen hålls inom normala värden. Emellertid frisätts katekolaminer via stimulering av sympatikus vilket till stor del reducerar alfa-2 agonistens fördelaktiga effekt (Schauvliege et al., 2009). Om hästen har någon form av underliggande hjärtsjukdom kan anestesi innebära en risk. Anestesins duration är korrelerat till risken, längre duration innebär större risk (Bellei et al., 2007).

Komplikationer med TVEC är relaterade till anestesi, dvs. bradykardi, hypotension och andningsdepression, samt till själva elchocken. Tillförsel av el under T-vågen kan, som tidigare nämnts, vara dödligt. En elchock resulterar dessutom i ryckningar i hästens kropp och ben vilket kan orsaka skador (Bonagura et al., 2010). Tromboser i jugularvenen kan förekomma som resultat av kateteriseringen (Bellei et al., 2007; McGurrin et al., 2008).

Elkonvertering kräver specialutrustning och specialkompetens, därför kan det inte utföras på alla kliniker. I Sverige finns det ingen klinik som utför behandlingen, alltså är kinidin standardbehandling (Holm, 2007). Elkonvertering är ungefär dubbelt så dyrt som behandling med kinidin vilket beror på behovet av specialutrustning och mycket personal (Kane, 2013). Proceduren är dessutom mer invasiv (McGurrin et al., 2003).

DISKUSSION

Hästar är unika på det sätt att de ofta kan drabbas av förmaksflimmer utan uppenbar orsak, s.k. idiopatiskt flimmer. Andra arter, inklusive människa, har oftast någon form av underliggande hjärtsjukdom även om idiopatiskt förmaksflimmer förekommer hos dessa arter (Parvez och Darbar, 2011). Orsaken till att hästar drabbas har tillskrivits deras relativt stora förmak och höga vaguston. Prevalensen från studien av Reef et al. är gammal, eftersom

hästmaterialet har förändrats vore det intressant att se om även prevalensen har förändrats. Dock torde mörkertalet vara stort då många hästar är asymtomatiska.

Det är mindre troligt att fibros skulle vara en orsak till förmaksflimmer, behandling borde inte vara lika effektiv i sådana fall och recidivfrekvensen betydligt högre. Det är mer troligt att fibros är en följd av långvarigt flimmer, det är emellertid svårt att säga säkert eftersom även friska hästar har haft fibros. Högre andel förekomst bland flimmerhästar tyder på ett samband, men detta behöver inte vara kausalt. Fibrotisering, tillsammans med elektrofysiologisk remodelering, kan dock vara en förklaring till varför långvarigt förmaksflimmer är mer svårbehandlat med ökad risk för recidiv. Att SA-knutan är intakt är en förutsättning för konvertering till sinusrytm, denna verkar inte påverkas av de strukturella förändringarna i förmaket.

Då förmaksflimmer inte är livshotande och drabbade individer ofta kan leva relativt opåverkade är det inte nödvändigt att behandla alla hästar, speciellt med tanke på de allvarliga biverkningar behandlingen kan ha. Nödvändigheten beror givetvis på hästens användning, en tävlingshäst kan inte alls prestera i konkurrens med friska hästar om inte konvertering till sinusrytm sker. Ekonomiskt värde på hästen och affektionsvärde för djurägaren är avgörande. Eftersom denna åkomma eventuellt kan leda till negativa följder som fibros eller förstoring av förmaket bör dessutom hästens långsiktiga användning tas i beaktande. Även säkerhet för ryttaren är en viktig parameter då tillståndet kan leda till kollaps trots en inte allt för hög arbetsbelastning (Holm, 2007).

Det är viktigt med snabb diagnostik för att behandling ska kunna påbörjas tidigt eftersom detta minskar risken för recidiv. Eftersom lågpresterande hästar, ”hobbyhästar”, ofta inte visar några symtom innebär det att dessa hästar kan ha varit drabbade under en längre tid innan flimret upptäcks. Detta innebär i sin tur att behandling har sämre prognos för konvertering, samt att risken för recidiv ökar. I sådant fall kan det anses onödigt att ta riskerna med en behandling. Hästar som inte ansträngs hårt kan användas normalt i sitt dagliga arbete trots flimmer.

Studier visar på hög effektivitet för både kinidin- och elbehandling för att konvertera till sinusrytm, men det existerar inga studier där behandlingarna jämförs. Effektiviteten mellan behandlingarna är ganska lika, dock något högre för elbehandling som även visat sig effektiv vid långvarigt flimmer med en duration på flera år. Det kan vara så att vissa individer svarar bättre på den ena behandlingen, därför vore det intressant med en jämförande studie. Det vore även intressant att studera recidivfrekvensen. Eftersom risken för recidiv främst beror på flimrets duration borde emellertid recidivfrekvensen inte primärt vara kopplad till vilken behandlingsmetod som används.

Ingen av behandlingsmetoderna kan generellt anses säkrare än den andra, båda metoder har allvarliga risker. Emellertid kan olika individer vara bättre lämpade för den ena behandlingen då behandlingarna har olika risker. Främsta bieffekten för kinidinbehandling är takykardi, en häst som är känslig för detta tillstånd bör kanske behandlas med TVEC. Främsta bieffekterna

för TVEC är istället kopplade till anestesi. Anledningen till att behandlade hästar sövs är den smärta som hästarna åsamkas annars. Ett alternativ till anestesi kan istället vara kraftig analgesi, frågan är om det är praktiskt möjligt. Dessutom innebär kraftig analgesi också risker, därför skulle behandling inte nödvändigtvis bli säkrare. Kostnaden har givetvis också betydelse för vilken behandling som väljs. Vissa hästar svarar inte på kinidinbehandling vilket kan bero på den elektrofysiologiska remodeleringen, eller får allt för allvarliga biverkningar. Dessa hästar kan gynnas av att istället behandlas med elkonvertering.

Klass I substanser, som kinidin och flecainid, verkar genom att påverka natriumkanaler och därigenom minska depolariseringshastigheten. Fibrilleringshastigheten minskas genom att öka storleken på fibrilleringsvågorna och minska antalet vågor i förmaket. Hur detta sker är inte helt klarlagt, vissa studier pekar på att detta är beroende på att våglängden förlängs (van Loon et al, 2004). Enligt Wijffels et al. (2000) är det istället genom att vidga excitable gap vilket leder till mindre fraktion av fibrilleringsvågor samt till fusion av fibrilleringsvågor. Oavsett vilket alternativ som är det rätta leder detta i sin tur till färre fibrilleringsvågor och därmed större chans för konvertering till sinusrytm.

Enligt Fenton et al. (2008) finns i dagsläget inget bättre farmakologiskt alternativ till kinidin vid behandling av förmaksflimmer hos häst. Detta påstående måste anses korrekt då effektiviteten för både flecainid och amiodarone är alldeles för låg för att vara en realistisk behandlingsmetod, och även dessa behandlingar har allvarliga bieffekter. Det finns ingen poäng att byta ut en fungerande behandling mot en sämre när ingen vinst i säkerhet erhålls.

Att flecainidstudierna fått helt olika resultat beror troligtvis på hästmaterialet. Dels var studierna små, endast ett fåtal hästar användes, dels använde de med positivt resultat friska hästar där förmaksflimmer inducerades medan studierna med negativt resultat hade hästar med naturligt förekommande flimmer med varierande duration. Det framgår inte hur länge det inducerade flimret pågick innan behandling påbörjades annat än att det varade längre än 15 minuter. Eftersom förmaksflimmer spontant kan konvertera till sinusrytm inom 24-48 timmar är det mest troligt detta som hänt, särskilt med tanke på att det är friska hästar som kanske saknar naturliga förutsättningar för att flimret ska kvarstå. I studien av van Loon et al. (2004) där konvertering inte lyckades via flecainid var kinidin däremot framgångsrikt vilket tyder på att det negativa resultatet inte berodde på någon underliggande patofysiologi med hästmaterialet utan snarare på själva substansen.

Efter framgångsrik behandling kan drabbade hästar återgå till tidigare användningsområden och prestera på samma nivå som innan förmaksflimret började. Recidiv är vanligt, enligt C. Kwart (personligt meddelande, 2014-03-27) utlöses flimret lättare vid stress och hög ansträngning, dvs. vid tävlingar eller om hästen blivit rejält skrämmd. Frågan är om drabbade tävlingshästar ska fortsätta tävla även efter framgångsrik konvertering till sinusrytm eftersom risken för recidiv måste anses större för dessa hästar. Behandling kan upprepas flertalet gånger, men pga. de aversiva bieffekterna är detta en etisk fråga. Dock blir de ekonomiska konsekvenserna stora för djurägaren om hästen inte kan tävla på samma nivå mer. Om teorin

av De Clercq et al. (2008) stämmer om motsatt remodellering efter konvertering kan det vara en god idé att vänta längre innan träning återtas för att på detta sätt minska risken för återfall.

Det är fullt möjligt att använda ston med förmaksflimmer till avel, det har visat sig att drabbade ston klarar den kardiologiska belastningen av både dräktighet och fölning bra. Emellertid kan lämpligheten med att avla på drabbade hästar diskuteras. Eftersom det inte existerar någon dokumentation på att åkomman är ärftlig hos häst kan ingen direkt slutsats dras. Dock är storleken på atrium predisponerande för flimrets uppkomst vilket kan indikera en ärftlig faktor. På humansidan har det konstaterats förekomst av ärftliga faktorer, men pga. annan etiologi kan detta inte direkt appliceras på hästar utan vidare forskning. I och med att många hästar har väl dokumenterade stamtavlor är det möjligt att se om vissa linjer drabbas oftare än andra, men det behövs vidare studier. Detta är givetvis ingen lätt uppgift då många hästar inkluderas i studien och det behövs journaler till alla dessa hästar. Undersökningen försvåras dessutom genom att många hästar kan leva asymtomatiskt och därför ge ett falskt negativt resultat.

KONKLUSION

Hästar drabbas relativt ofta av idiopatiskt förmaksflimmer vilket medför att de presterar sämre. Orsaken till detta tillstånd tillskrivs ektopiska impulser i förmaket vilka upprätthålls genom re-entry. Främst drabbas stora, tunga raser medan ponnyer sällan drabbas. Det anses att förmaksflimmer kan leda till sekundära problem i hjärtat som fibros och förstorat förmak, emellertid är detta inte helt klarlagt. I dagsläget används kinidin vid behandling i de flesta fall, fler jämförande studier mellan olika behandlingar och utveckling av nya, enklare former av behandling med färre biverkningar vore emellertid önskvärt. Det saknas kunskap om huruvida denna åkomma är ärftlig, därför vore det önskvärt med fler studier även inom detta område.

LITTERATURFÖRTECKNING

- Bellei, M.H., Kerr, C., McGurrin, M.K., Kenney, D.G. & Physick-Sheard, P. (2007). Management and complications of anesthesia for transvenous electrical cardioversion of atrial fibrillation in horses: 62 cases (2002-2006). *Journal of American Veterinary Medical Association* 231(8), 1225-1230.
- Biretoni, F., Porciello, F., Rishniw, M., della Rocca, G., Di Salvo, A. & Sgorbini, M. (2007). Treatment of chronic atrial fibrillation in the horse with flecainide: personal observation. *Veterinary Research Communications* 31 Suppl 1, 273-275.
- Bonagura, J.D., Reef, V.B. & Schwarzwald, C.C. (2010). Cardiovascular diseases. Atrial fibrillation. I: Reed, S.M., Bayly, W.M., Sellon, D.C., ed. *Equine Internal Medicine* 3^e ed. St. Louis: Saunders, 459-463.
- De Clercq, D., van Loon, G., Baert, K., Tavernier, R., Croubels, S., De Backer, P. & Deprez, P. (2006). Intravenous amiodarone treatment in horses with chronic atrial fibrillation. *The Veterinary Journal* 172(1), 129-134.

- De Clercq, D., van Loon, G., Baert, K., Tavernier, R., Croubels, S., De Backer, P. & Deprez, P. (2007). Effects of an adapted intravenous amiodarone treatment protocol in horses with atrial fibrillation. *Equine Veterinary Journal* 39(4), 344-349.
- De Clercq, D., van Loon, G., Schauvliege, S., Tavernier, R., Baert, K., Croubels, S., De Backer, P. & Deprez, P. (2008). Transvenous electrical cardioversion of atrial fibrillation in six horses using custom made cardioversion catheters. *The Veterinary Journal* 177(2), 198-204.
- Else, R.W. & Holmes, J.R. (1971). Pathological changes in atrial fibrillation in the horse. *Equine veterinary journal* 3(1), 56-64.
- Fenton, F.H., Cherry, E.M. & Kornreich, B.G. (2008). Termination of equine atrial fibrillation by quinidine: an optical mapping study. *Journal of Veterinary Cardiology* 10(2), 87-103.
- Gehlen, H. & Stadler, P. (2004). Comparison of systolic cardiac function before and after treatment of atrial fibrillation in horses with and without additional cardiac valve insufficiencies. *Veterinary Research Communications* 28(4), 317-329.
- Gelzer, A.R., Moise, N.S., Vaidya, D., Wagner, K.A. & Jalife, J. (2000). Temporal organization of atrial activity and irregular ventricular rhythm during spontaneous atrial fibrillation: an in vivo study in the horse. *Journal of Cardiovascular Electrophysiology* 11(7), 773-784.
- Holm, L.A. (2007). *Kinidinsulfat – en förlegad behandling av förmaksflimmer hos häst?* Examensarbete. Uppsala: Sveriges Lantbruksuniversitet.
- Kane, E. (2013). How veterinarians can address atrial fibrillation in horses. *DVM360 Magazine*, 1 juli 2013. Tillgänglig: <http://veterinarynews.dvm360.com/dvm/article/articleDetail.jsp?id=816462&sk=&date=&pageID=2> [2014-03-16]
- McGurrin, M.K., Physick-Sheard, P.W. & Kenney, D.G. (2005a). How to perform transvenous electrical cardioversion in horses with atrial fibrillation. *Journal of Veterinary Cardiology* 7(2), 109-119.
- McGurrin, M.K., Physick-Sheard, P.W. & Kenney, D.G. (2008). Transvenous electrical cardioversion of equine atrial fibrillation: patient factors and clinical results in 72 treatment episodes. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 22(3), 609-615.
- McGurrin, M.K., Physick-Sheard, P.W., Kenney, D.G., Kerr, C. & Hanna, W.J. (2005b). Transvenous electrical cardioversion of equine atrial fibrillation: technical considerations. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 19(5), 695-702.
- McGurrin, M.K., Physick-Sheard, P.W., Kenney, D.G., Kerr, C., Hanna, W.J., Neto, F.T. & Weese, J.S. (2003). Transvenous electrical cardioversion in equine atrial fibrillation: technique and successful treatment of 3 horses. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 17(5), 715-718.
- Muir, W.W., Reed, S.M. & McGuirk, S.M. (1990). Treatment of atrial-fibrillation in horses by intravenous administration of quinidine. *Journal of the American Veterinary Medical Association* 197(12), 1607-1610.
- Nattel, S. (2002). New ideas about atrial fibrillation 50 years on. *Nature* 415(6868), 219-226.

- Ohmura, H., Hiraga, A., Aida, H., Takahashi, T. & Nukada, T. (2001). Determination of oral dosage and pharmacokinetic analysis of flecainide in horses. *Journal of Veterinary Medical Science* 63(5), 511-514.
- Ohmura, H., Nukada, T., Mizuno, Y., Yamaya, Y., Nakayama, T. & Amada, A. (2000). Safe and efficacious dosage of flecainide acetate for treating equine atrial fibrillation. *Journal of Veterinary Medical Science* 62(7), 711-715.
- Parvez, B. & Darbar, D. (2011). The "missing" link in atrial fibrillation heritability. *Journal of Electrocardiology* 44(6), 641-4.
- Patteson, M. (1996). *Equine cardiology*. Oxford: Blackwell Science Ltd.
- Patteson, M. (1999). Electrophysiology and arrhythmogenesis. I: Marr, C. ed. *Cardiology of the horse*. London: W.B. Saunders, ss. 51-69.
- Reef, V.B. & McGuirk, S.M. (2002). Diseases of the Cardiovascular System. Atrial Fibrillation. I: Smith, B.P. ed. *Large Animal Internal Medicine* 3^o ed. St. Louis: Mosby, ss. 471-474.
- Reef, V.B., Levitan, C.W. & Spencer, P.A. (1988). Factors affecting prognosis and conversion in equine atrial-fibrillation. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 2(1), 1-6.
- Reef, V.B., Reimer, J.M. & Spencer, P.A. (1995). Treatment of atrial-fibrillation in horses – new perspectives. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 9(2), 57-67.
- Schauvliege, S., van Loon, G., De Clercq, D., Devisscher, L., Deprez, P. & Gasthuys, F. (2009). Cardiovascular responses to transvenous electrical cardioversion of atrial fibrillation in anaesthetized horses. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia* 36(4), 341-351.
- Sjaastad, Ø.V., Sand, O. & Hove, K. (2010). *Physiology of Domestic Animals*. 2nd ed. Oslo: Scandinavian Veterinary Press.
- Van Loon, G. (2000). *Atrial pacing and experimental atrial fibrillation in equines*. Diss. Univeriteit Gent.
- Van Loon, G., Blissitt, K.J., Keen, J.A. & Young, L.E. (2004). Use of intravenous flecainide in horses with naturally-occurring atrial fibrillation. *Equine Veterinary Journal* 36(7), 609-614.
- Van Loon, G., Duytschaever, M., Tavernier, R., Fonteyne, W., Jordaens, L. & Deprez, P. (2002). An equine model of chronic atrial fibrillation: methodology. *Veterinary Journal* 164(2), 142-150.
- Wijffels, M.C., Dorland, R., Mast, F. & Allesie, M.A. (2000). Widening of the excitable gap during pharmacological cardioversion of atrial fibrillation in the goat: effects of cibenzoline, hydroquinidine, flecainide, and d-sotalol. *Circulation* 102(2), 260-267.