

# Atrieflimmer og elektrofysiologi hos heste

Kort beskrivelse af atrieflimmer hos hest og et nystartet ph.d.-projekt på KU LIFE

DYRLÆGE, PH.D. STUDERENDE MARIA MATHILDE HAUGAARD<sup>1</sup> • LEKTOR RIKKE BUHL<sup>1</sup> OG LEKTOR THOMAS JESPERSEN<sup>2</sup>

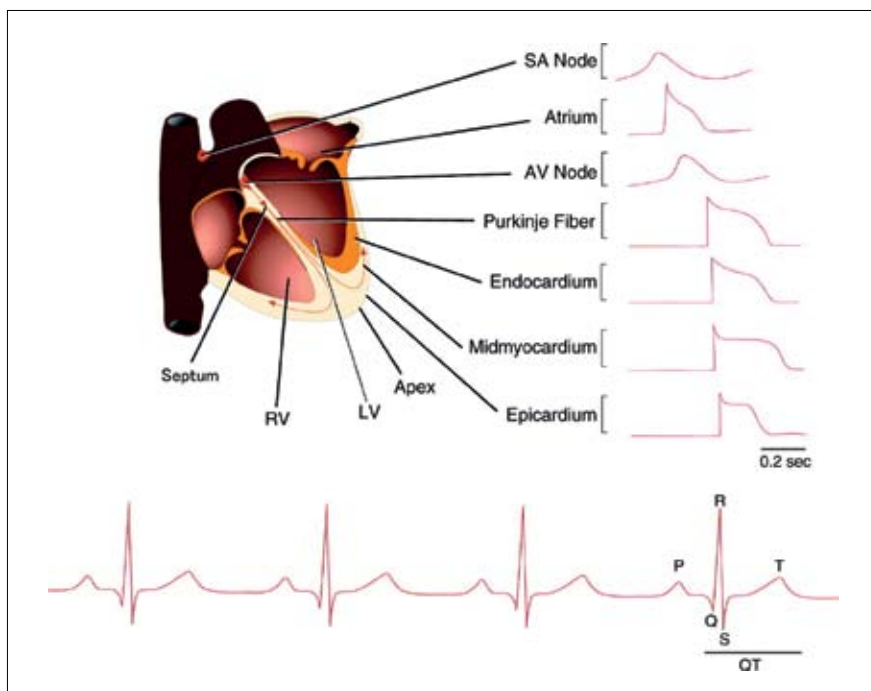
<sup>1</sup>KU LIFE, INSTITUT FOR PRODUKTIONSDYR OG HESTE, MEDICIN OG KIRURGI

<sup>2</sup>KU SUND, BIOMEDICINSK INSTITUT, MEMBRANPROTEINGRUPPEN

Spontant opstået atrieflimmer (AF) forekommer med forholdsvis høj hyppighed hos heste [2,3]. AF er ligeledes en særdeles hyppig rytmeforstyrrelse blandt mennesker. AF er især hyppig hos ældre mennesker, hvor omkring 6 % af befolkningen over 65 år og 9 % over 80 år oplever episoder af AF [4,5]. I denne artikel beskrives et nystartet ph.d.-projekt, hvor vi ønsker at forbedre kendskabet til AF hos heste for derved at fremme diagnostik og behandling. Samtidig ønskes det undersøgt, hvorvidt hesten repræsenterer en mulig dyremodel for forskning relateret til denne rytmeforstyrrelse hos mennesker. Projektet er et samarbejde mellem KU LIFE og KU SUND.

## Atrieflimmer hos heste

Arytmier forekommer hos heste ligesom hos andre arter, heriblandt mennesket. Atrieflimmer er en af de hyppigst forekommende klinisk relevante arytmier hos heste, og prævalensen rapporteres til op mod 2,5 % afhængig af, hvilken population af heste der indgår [6,7]. Selvom lidelsen ofte er et tilfældigt fund ses en tendens til overrepræsentation blandt væddeløbere, især travheste, ofte med nedsat præstation til følge samt blandt tunge hesteracer [2,3,6]. Heste menes at være disponeret for udvikling af AF på baggrund af deres høje vagale (parasym-



Figur 1. Elektrisk aktivitet i hjertet. Skematisk fremstilling af det humane hjerte. Aktionspotentialets morfologi målt i forskellige områder af hjertet (øverst) sammenholdt med de elektriske impulser registreret på dyrets overflade (EKG, nederst)[1].

patiske) tonus i hvile samt atriernes størrelse [8]. En høj andel af heste med AF har ingen tegn på anden underliggende hjertelidelse i form af strukturelle forandringer i hjertet [8], og sådanne tilfælde betegnes »lone AF«. AF er dog også rela-

teret til dilaterede atrier og kongestiv hjertesvigt hos heste [8].

Konvertering af lone AF til sinusrytme kan enten forsøges med farmakologiske eller elektriske behandlingsformer. Der er op mod 98 % succesrate ved konvertering



Igangværende klinisk og kardiologisk undersøgelse af hest. Der foretages auskultation af hjertet, og der er påsat EKG-elektroder.

af lone AF ved anvendelse af transvenøs elektrisk kardioversion (VTEC) [9], men denne procedure kræver fuld anæstesi, specialiseret udstyr og specialuddannet personale og anvendes foreløbig ikke i Danmark. I stedet anvendes farmakologisk konvertering ved administration af antiarytmika.

### Aktionspotentiale og ionkanaler

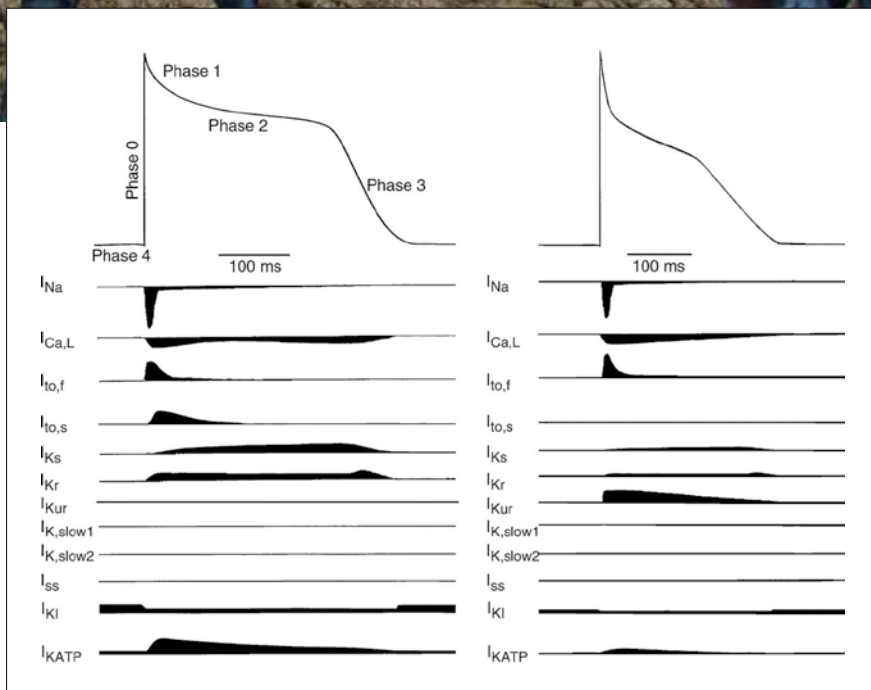
Et traditionelt EKG gengiver hjertets elektriske impulser opfanget på hestens overflade. På samme facon findes en cellulær pendant til overflade-EKG'et – nemlig aktionspotentialet – som visualiserer de elektriske hændelser på enkeltcelleniveau (figur 1).

Et aktionspotentiale fremkommer på baggrund af depolariserende og repolariserende ion-strømme (figur 2)[10]. Denne transport af ioner over cellemembranen kan måles som en strøm (mV).

Hovedparten af de eksisterende antiarytmika virker ved at blokere én eller flere af disse ionstrømme i hjertet [10].

### Baggrunden for dannelse af arytmier

Arytmier i atrieerne menes at opstå som følge af en kombination af: 1) ændringer i hjertecellernes membranopsætning, der leder til forstyrrelser i iontransporten over membranen 2) tilstedeværelse af områder



Figur 2. Aktionspotentialer (humant hjerte) med tilhørende illustration af hvilke ionstrømme (natrium, calcium, kalium) der er afgørende i aktionspotentialets forskellige faser. Aktionspotentialer til venstre: målt i venstre ventrikel. Aktionspotentialer til højre: målt i højre atrie[1].

i hjertevævet med nedsat ledningsevne [10,11].

Når aktionspotentialer forkortes og/eller andelen af hjertevæv med nedsat ledningsevne forøges stiger risikoen for udvikling af arytmier [10,11].

### Antiarytmika og AF

Flere arytmier, heriblandt AF, behandles med ionkanalantagonister. I forbindelse med behandling af AF ønskes en forlæn-

gelse af aktionspotentialerets varighed. Dette kan opnås på flere måder – blandt andet ved at forlænge depolariseringen (blok af  $\text{Na}^+$ -kanaler i fase 0) eller forlænge repolariseringen (blokering af  $\text{K}^+$ -kanaler i fase 3) (se faser på figur 2).

Det hyppigst anvendte stof i behandlingen af AF hos heste har hidtil været quinine sulfat – et klasse IA antiarytmikum – der blokerer  $\text{Na}^+$ -kanaler samt multiple  $\text{K}^+$ -kanaler (men især IKr) i cardiomyocyt-

ternes cellemembran. Dette resulterer i den ønskede langsommere depolarisering samt en forlængelse af aktionspotentialets længde (APD).

Udfordringen med mange antiarytmika er, at de ikke er specielt specifikke, hvilket vil sige, at de på den ene side kan virke antiarytmisk i atrieerne og på den anden side pro-arytmisk i ventriklerne (ofte ved at forlænge QT-intervallet), hvilket er potentielt livsfarligt.

### Muligt nyt target for behandling af AF

SK kanaler er  $Ca^{2+}$ -aktiverede  $K^{+}$ -kanaler, som indtil for ganske nylig ikke blev tillagt den store betydning i hjertet. Nyere studier indikerer dog en vigtig funktion af disse kanaler i hjertet [12-15]. SK kanalers specifikke egenskaber i hjertet er fortsat usikre, men studier har vist, at disse kanaler med stor sandsynlighed har indflydelse på den atrielle repolarisering samt spiller en rolle i udviklingen af AF [12-15].

Inhibering af SK kanaler forlænger den atrielle refraktærperiode uden at have effekt på QT intervallet [14,15]. Samtidig ses en imponerende konverteringsrate samt en nedsat følsomhed for pacing-induceret AF [14,15]. Disse »ukendte« kanaler er derfor et interessant nyt target i forskningen indenfor AF.

### Elektrofysiologi og heste

Der er udført et begrænset antal studier omhandlende de elektriske forhold i hestens hjerte [16-19], og en basal karakterisering af de ionstrømme, som er grundstenen i dannelsen af aktionspotentialet, er endnu ikke foretaget. Ligeledes findes et fåtal af publikationer, som belyser den molekylære baggrund for ionkanaler i hjertet hos hest [20]. Derfor stiler dette forskningsprojekt efter at forbedre kendskabet til den molekylære baggrund for udviklingen af AF hos heste. Det er

## Kontaktoplysninger

Dyrlæge Maria Mathilde Haugaard,  
ph.d. studerende, KU LIFE  
Institut for Produktionsdyr og Heste,  
Faggruppe Medicin og Kirurgi  
Højbakkegård Alle 5, 2630 Taastrup.  
Mail: mmha@life.ku.dk.  
Telefon: 22 72 68 79

afgørende for den videre forskning indenfor equine arytmier, at kendskabet til hjertets elektrofysiologi udvides.

### Formål med ph.d.-projektet

Studiet er opdelt i følgende hovedformål:

1. Karakterisering af ionstrømmene i hestens hjerte samt udføre basale elektrofysiologiske målinger.
2. Undersøgelse af hvorvidt SK kanaler findes i hestens hjerte samt afprøve effekten af et nyt behandlingsprincip for konvertering af AF til sinusrytme hos heste.
3. Vurdering af hvorvidt hesten er en brugbar model i forskning indenfor AF hos mennesker.

Hvorfor er det vigtigt at kende til morfologien af hestens aktionspotentialer?

Fra andre dyrearter, her iblandt mennesker, er det kendt, at aktionspotentialets morfologi ændrer sig ved forstyrrelser i hjerterytmien [10,11]. Disse ændringer kan udelukkende erkendes og beskrives ved, at det raske hjertes aktionspotentialer morfologi kendes. På samme måde vil en basal karakterisering af hestens aktionspotentialer forbedre dyrlægers viden omkring arytmiers opståen samt forbedre mulighederne for at behandle arytmier hos heste.

### Ph.d.-projektets struktur

Der inkluderes to kategorier af heste:

- A) Hjerterasker heste, hvor aflivning som følge af ikke-hjerterelateret årsag er besluttet.

- B) Heste med AF hvor aflivning er besluttet.

Hestene inddeles i to grupper (1+2), hvori begge kategorier af heste indgår. Alle heste aflives i forbindelse med afslutning af undersøgelse, som foregår i totalanæstesi.

Heste som indgår i projektet gennemgår en almen klinisk undersøgelse, en 24 timers EKG optagelse og en hjerteskaning, hvorved hestens helbredstilstand, med særlig fokus på det kardiovaskulære system, vurderes.

Gruppe 1:

I totalanæstesi gennemføres en kardioplegisk procedure (hjertelammelse) efter kirurgisk åbning af brysthulen. Hjertet transporteres herefter til laboratoriet, hvor der udføres elektrofysiologiske målinger på enkeltcelleniveau.

Gruppe 2:

Via vena jugularis føres en kateter-elektrode til hjertets højre atrium, hvorefter en række elektrofysiologiske målinger gennemføres. Herefter anæsteseres hesten og et nyt potentielt antiarytmikum afprøves (SK blokker).

Projektet er godkendt af Dyreforsøgstilsynet og udføres som et samarbejde mellem KU-LIFE, KU-SUND (Panum) og speciallæger fra Rigshospitalet.

### Brug for hjælp!

For at kunne gennemføre det ovenfor beskrevne projekt efterlyses hermed heste med atrieflimmer, hvor aflivning er besluttet, og hvor ejeren er interesseret i at lade hesten overgå til forskning. Hvis I, som praktiserende dyrlæger, præsenteres for sådanne heste, sendes der herfra et håb om, at I vil huske på dette projekt og videregive information om projektet til ejerne. På forhånd tak. ■

## Referencer

1. Nerbonne, *Molecular Physiology of Cardiac Repolarization*. *Physiol Rev*, 2005.
2. Deem, A.D. and F. Fregin, *Atrial fibrillation in horses: A review of 106 clinical cases, with consideration of prevalence, clinical signs, and prognosis*. *J Am Vet Med Assoc* 1982. **180**: p. 261-265.
3. Ohmura, H., et al., *Risk factors for atrial fibrillation during racing in slow-finishing horses*. *JAVMA*, 2003. **223**(1): p. 84-88.
4. Go, A.S., et al., *Prevalence of diagnosed atrial fibrillation in adults: national implications for rhythm management and stroke prevention: the AnTicoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation (ATRIA) Study*. *JAMA*, 2001. **285**(18): p. 2370-5.
5. Feinberg, W.M., et al., *Prevalence, age distribution, and gender of patients with atrial fibrillation. Analysis and implications*. *Arch Intern Med*, 1995. **155**(5): p. 469-73.
6. Holmes, J.R., P.G.G. Darke, and R.W. Else, *Atrial Fibrillation in the Horse*. *Equine Veterinary Journal*, 1969. **1**: p. 212-222.
7. Else, R.W. and J.R. Holmes, *Pathological changes in atrial fibrillation in the horse*. *Equine Veterinary Journal*, 1971. **3**: p. 56-64.
8. Marr, C.M. and I.M. Bowen, editors., *Cardiology of the horse. Second Edition*. Saunders, Elsevier. 2010.
9. McGurrin, M.K.J., P.W. Physick-Sheard, and D.G. Kenney, *How to perform transvenous electrical cardioversion in horses with atrial fibrillation*. *Journal of Veterinary Cardiology*, 2005. **7**: p. 109-119.
10. Jespersen, T., *Regulation and physiological function of Nav1.5 and KCNQ1 channels*. *Acta Physiologica*, 2011. **202**: p. 1-26.
11. Grunnet, M., *Repolarization of the cardiac action potential. Does an increase in repolarization capacity constitute a new anti-arrhythmic principle?* *Acta Physiol (Oxf)*, 2010. **198 Suppl 676**: p. 1-48.
12. Li, N., et al., *Ablation of a Ca2+-activated K+ channel (SK2 channel) results in action potential prolongation in atrial myocytes and atrial fibrillation*. *J Physiol*, 2009. **587**(Pt 5): p. 1087-100.
13. Ozgen, N., et al., *Early electrical remodeling in rabbit pulmonary vein results from trafficking of intracellular SK2 channels to membrane sites*. *Cardiovasc Res*, 2007. **75**(4): p. 758-69.
14. Diness, J.G., et al., *Inhibition of small-conductance Ca2+-activated K+ channels terminates and protects against atrial fibrillation*. *Circ Arrhythm Electrophysiol*, 2010. **3**(4): p. 380-90.
15. Skibsbye, L., et al., *The duration of pacing-induced atrial fibrillation is reduced in vivo by inhibition of small conductance Ca(2+)-activated K(+) channels*. *J Cardiovasc Pharmacol*, 2011. **57**(6): p. 672-81.
16. Schwarzwald, C.C., et al., *Atrial, SA nodal, and AV nodal electrophysiology in standing horses: normal findings and electrophysiologic effects of quinidine and diltiazem*. *J Vet Intern Med*, 2007. **21**(1): p. 166-75.
17. van Loon, G., H. Laevens, and P. Deprez, *Temporary transvenous atrial pacing in horses: threshold determination*. *Equine Vet J*, 2001. **33**(3): p. 290-5.
18. De Clercq, D., et al., *Atrial and ventricular electrical and contractile remodeling and reverse remodeling owing to short-term pacing-induced atrial fibrillation in horses*. *J Vet Intern Med*, 2008. **22**(6): p. 1353-9.
19. Yamaya, Y., *Intrinsic Atrioventricular Conductive Function in Horses with Second degree Atrioventricular Block*. *Journal of Veterinary medical Science*, 2007. **59**(3): p. 149-151.
20. Finley, M.R., et al., *Expression and coassociation of ERG1, KCNQ1, and KCNE1 potassium channel proteins in horse heart*. *American Journal of Physiology - Heart and Circulatory Physiology*, 2002. **283**(1): p. H126-H138.

Debat, stillingsannoncer og fagligt nyt hver 3. uge næste gang 13. oktober

Mail eller ring til redaktionen:  
dvt@ddd.dk 38 71 08 88