



NMBU Veterinærhøgskolen  
Institutt for sports-og familiedyrmedisin  
Seksjon for hestesykdommer

Norges miljø- og biovitenskapelige universitet

Fordypningsoppgave 2020

Fordypning hestemedisin

## **Akutt sirkulatorisk svikt og plutselig død hos løpshester, en litteraturstudie**

Sudden cardiac death in racehorses, a review

Carina Berntsen  
Kull 2014

Constanze Fintl

# **Innhold**

Forord.....	4
Sammendrag .....	4
Definisjoner og forkortelser .....	5
Innledning .....	6
Formål .....	7
Materiale og metoder .....	8
Datainnsamling .....	8
Generelt om akutte dødsfall under anstrengelse .....	9
Mortalitetsrater for dødsfall under anstrengelse .....	11
Forekomst og obduksjonsfunn hos hester som dør av antatt sirkulatorisk svikt .....	15
Patologiske funn ved plutselig død: .....	19
Kategorisering og fordeling av funn på hjerte og lunger: .....	19
Lungefunn ved obduksjon.....	20
Funn på hjertet ved obduksjon .....	23
Karrupturer som årsak til SCD .....	25
Risikofaktorer i forbindelse med plutselig død under anstrengelse .....	27
Alder .....	27
Kjønn.....	29
Løpsdistanse.....	29
Løpstype.....	30
Løshyppighet.....	31
Årstid.....	32
En sammenlikning av SCD, mortalitetsrater og screeningmetoder hos idrettsutøvere og løpshester .....	32

Årsaker og risiko for SCD hos mennesker .....	33
Hva gjøres ved screening av idrettsutøvere .....	34
Hva gjøres av screening på løpshester .....	36
EKG hos idrettsutøvere og løpshester.....	37
Diskusjon og konklusjon.....	39
Takk til bidragsyttere .....	41
Summary .....	41
Referanser .....	42

## **Forord**

Jeg valgte denne oppgaven mye på grunn av min interesse for travsport og travhester.

Familien har eid og drevet med travhester i over 20 år, og akutte dødsfall på travhester har vi hørt om med jevne mellomrom så lenge vi har fulgt sporten. I tillegg er dette et interessant tema fra et faglig synspunkt som snart ferdig utdannet veterinær. Jeg ønsket med denne oppgaven å lære mer om hva som allerede er beskrevet av forskning på området, men også belyse eventuelle kunnskapshull hvor videre studier er nødvendig for å fylle disse.

## **Sammendrag**

*Tittel:* Akutt sirkulatorisk svikt hos løpshester

*Forfattere:* Carina Berntsen

*Veileder:* Constanze Fintl, institutt for sports- og familiedyrmedisin

Oppgaven dreier seg rundt temaet sudden cardiac death på løpshester, og er en litteraturstudie. Oppgaven har som hovedformål å finne noen tall på generell mortalitetsrate, i tillegg til den mer spesifikke mortalitetsraten på hester som dør av sudden cardiac death. Obduksjonsfunn og screeningmetoder har også vært undersøkt av en del studier, og en oppsummering samt noen tanker rundt resultater av dette kommer avslutningsvis.

## **Definisjoner og forkortelser**

AQH	American Quarter Horse
EASD	Exercise-associated sudden death
EIPH	Exercise-induced pulmonary haemorrhage
KVS	Kardiovaskulære system
KV	Kardiovaskulær
MR	Mortalitetsrate
MSS	Muskel og skjelettskade
OR	Odds ratio
SCD	Sudden cardiac death
SD	Sudden death

## **Innledning**

Akutte dødsfall hos løpshester under trening eller i løpssituasjon er rapportert fra mange land, også fra Norge. Dette er situasjoner som oppstår plutselig, og hvor kusk eller rytter ofte ikke får et forvarsel på at noe er alvorlig galt med hesten. Det finnes eksempler på hester som har vunnet løp, for så plutselig å stupe døde om etter målpassering. Andre skildringer fra kusker/ryttere er at de kan ha merket at noe var i veien med hesten tidlig nok under et løp til at de greide å få hesten ut av feltet, og vekk fra de andre hestene før den kollapset og døde. Slik som trav- og galopplop er satt opp, med opptil 15 hester i hvert felt, er skadepotensialet ved slike hendelser stort. En hest som faller om midt inne i et felt vil kunne påføre stor skade også på de andre hestene.

Et annet viktig aspekt er sportens renommé når slike hendelser oppstår. Hestesport er en publikumssport, og tilskuere vil se på løpene både på banen og på tv da de fleste løp i Norge er åpent for pengespill. Søkelyset og medietrykket i etterkant av en slik hendelse er ofte unyansert. Ofte finner man kommentarer i ettertid av et medieoppslag som bærer preg av uvitenhet. Utsagn som «hestene ble jaget/skremt av kusk/rytter slik at den løp til den stupte og døde i banen» forekommer i kommentarfelt under artikler i media som har dekket slike hendelser. Dette vet man som fagperson er utsagn som ikke medfører riktighet.

Plutselig dødsfall i forbindelse med løpsavvikling vil alltid oppleves som svært traumatiske for alle involverte parter, men det er likevel først og fremst med tanke på hestevelferden at det er viktig å skaffe til veie mer kunnskap rundt dette temaet. Dette bør begynne med å finne ut hva den reelle forekomsten av hester som dør akutt i løpsbanen faktisk er. Likeledes må man nøye vurdere obduksjonsfunn hvor disse foreligger, og se om disse kan gi entydige svar på hvorfor hesten døde. Dette krever at man har en omfattende og systematisk

obduksjonsprotokoll, og en samstemmighet for definisjon og tolkning av funn på hjerte og lunger.

Andre aspekter som man må vurdere, er om det finnes forskningsmessige bevis i retning av risikofaktorer for akutt sirkulatorisk svikt. Hvis det er mulig å identifisere slike, er det da hensiktsmessig å igangsette screeningprogrammer av konkurransehester slik vi har for menneskelige idrettsutøvere?

Avslutningsvis vil oppgaven oppsummere kunnskapshull på området, og dermed hvor videre forskning kan bidra til å fylle disse.



***Figur 1: Bilde som fanger øyeblikket og kaoset der en hest faller om i et travløp. Hesten som forårsaket ulykken kollapse og døde momentant.***

<https://www.adressa.no/nyheter/trondheim/article1015222.ece>

## **Formål**

Formålet med denne litteraturstudien er å undersøke den generelle mortalitetsraten i forbindelse med løpsavvikling hos hest rapportert fra andre land da slike tall enn så lenge ikke foreligger fra Norge. Dette gjelder både hester som selvdør, men også hester som blir avlivet i

forbindelse med katastrofale ortopediske skader. I tillegg ønsker jeg å finne ut av i hvilken grad det finnes noen fast protokoll i forbindelse med obduksjon av hester som dør under, eller rett etter løp. Dette gjelder primært de hestene som selvdør med antatt sirkulatorisk svikt. Videre ønsker jeg å se om det her finnes fellesnevnerne av funn gjort på hjerte og lunger. Jeg vil også undersøke om det er identifisert risikofaktorer i forbindelse med akutt død under, eller rett etter løp. I tillegg er jeg interessert i å se om det finnes, eller forskes på screeningmetoder for konkurransehester som kan brukes til å fange opp hester med økt risiko for akutt død, slik som det gjøres på menneskelige idrettsutøvere. Jeg vil også vurdere eventuelle utfordringer ved en screeningprosess av konkurransehester, og om det er realistisk å tro at vi skal kunne utelukke alle hester med antatt høyere risiko, og om vi således kan «få bukt med problemet?»»

## **Materiale og metoder**

### **Datainnsamling**

I litteraturstudien har jeg har inkludert studier som dreier seg om sudden death (SD), sudden cardiac death (SCD), men har også tatt med noen studier hvor katastrofale muskel- og skjelettskader (MSS) er med. Hovedtyngden av oppgaven skal dreie seg rundt hester hvor SCD er årsak. I tillegg vil obduksjonsfunn, terminologi og protokoller for obduksjon av disse hestene bli diskutert. Screeningprosesser for både mennesker og hester vil også bli inkludert i problemstillingen rundt SCD.

Jeg har ekskludert studier hvor studiemetode har vært spørreundersøkelse til eier/ veterinær, eller studier hvor en veterinær ikke selv har undersøkt hesten.



Det er ikke et eksklusjonskriterium hvis det ikke er gjennomført obduksjoner av hestene, men en klar fordel. Studier med få hester inkluderes også, men det noteres at studien har hatt et lavt antall hester inkludert.

Jeg har gjort søk i PubMed, Google scholar og Oria. Søkeordene jeg har brukt er sudden death + horse, sudden cardiac death + horse, sudden death + human og sudden cardiac death + human.

## **Generelt om akutte dødsfall under anstrengelse**

Akutte dødsfall i løp eller trening kan ha mange forskjellige årsaker, og studier rundt dette temaet er nødvendige for å bedre kunne forstå de epidemiologiske og underliggende

patofysiologiske faktorene involvert. Uansett er slike studier kanskje aller viktigst for å kunne nå et felles mål om å redusere antallet hester som dør under anstrengelse. Vi har et særskilt ansvar når det gjelder bruk av hest i konkurransesammenheng, og for å ivareta deres velferd.

Det har blitt utført en rekke studier som har undersøkt forskjellige aspekter rundt dette temaet. Noen undersøkelser har jobbet med å tallfeste mortalitetsraten (MR), altså finne den risikoen for at en hest selvdør, eller må avlives som en konsekvens av en katastrofal muskel- og skjelettskade (MSS)(1, 2). Andre studier har beskrevet dødsårsaker(3-5), enten det dreier seg om sudden cardiac death (SCD) eller MSS, mens noen studier igjen har undersøkt om det kan identifiseres risikofaktorer i forbindelse med dette(6-8). Patologiske funn er også beskrevet gjennom en rekke studier, både når det gjelder MSS og SCD(4, 9, 10).

En av flere utfordringer har vært å etablere en felles definisjon for den type dødsfall man beskriver, ikke minst fordi den underliggende årsak varierer. I mange tilfeller er det heller ikke mulig å definitivt avgjøre nøyaktig hva den var. I Molesan (9) sin studie fra USA gis det en oversikt over dette, inkludert forskjeller og definisjoner på sudden death (SD), SCD og exercise-associated cardiac death (EASD). Uttrykket SD defineres som en ikke-traumatisk og uventet død som skjer plutselig, eller innenfor minutter, etter en brå forandring eller forverring av allmenn tilstanden. Tilstanden kan ha mange ulike årsaker, deriblant SCD som tilskrives de dødsfallene hvor man finner en kardiovaskulær (KV) årsak til SD. Begrepet EASD har blitt brukt på de hestene som dør plutselig under anstrengelse, eller innen 1 time etter endt anstrengelse. Dette begrepet er som SCD en undergruppe av SD. Mange studier bruker også SD og EASD som synonyme begreper.

Videre i oppgaven brukes begrepet SCD om hester døde med mistenkt KV-årsak og/eller pulmonal årsak, da flere studier bruker begrepet SCD om hester som har signifikante funn på lunger ved obduksjon. Dette fordrer at studien har gjennomført obduksjon av hestene, eller at

studien har tydeliggjort at dette er antatt årsak. Derfor vil begrepet SCD brukes i stedet for det mye videre begrepet EASD i mange sammenhenger. Begrepet SD brukes der hvor studier ikke har gjennomført obduksjoner slik at nøyaktig årsak til SD ikke kunne fastsettes. I denne oppgaven vil ikke hester med katastrofale MSS omtales som SD, men omtales for seg. Dette opplyses det om i omtalen av den enkelte studie.

Som beskrevet innledningsvis har man i den senere tid prøvd å forbedre vår forståelse for hvorfor hester selvdør, eller må avlives i løpsbanen. Lyle og kollegaer sin publikasjon fra 2011(11) var viktig i denne sammenheng, da dette var et stort multisenter studie med informasjon fra seks land og fire kontinenter. Deres studie ikke bare oppsummerte informasjon fra tidligere studier, men også sammenlignet dette med deres egne funn. Disse vil bli diskutert i de neste avsnittene.

## **Mortalitetsrater for dødsfall under anstrengelse**

En rekke studier fra flere land har undersøkt MR i forbindelse med forskjellige typer løp. Dette inkluderer hovedsakelig forskjellige typer galoppløp og med ulike baneunderlag, men også MR for travløp (varmblodtravere). En oversikt over disse studiene blir presentert.

En stor retrospektiv studie fra Australia beskrev 514 dødsfall, både SD og avlivning i forbindelse med MSS, over en 15 års periode(1). Studiepopulasjonen inkluderte alle galopphester som deltok i flatløp og hinderløp på alle 4 bybaner, og likeledes samtlige 53 provinsbaner i Victoria, Australia, mellom 1989 og 2004. Undersøkelsen dokumenterte at den generelle MR i flatløp var 0,44 per 1000 starter (316 av 719 695) versus 8,3 per 1000 starter (198 av 23 857) i hinderløp. Denne store forskjellen ble forklart med at det var en mye større

andel av hester som deltar i hinderløp som endte opp med en katastrofal MSS enn løpshester som kun gikk flatløp.

Av de 316 dødsfallene som ble rapportert i flatløp var 73,4% pga. katastrofal MSS, 2,5% var pga. skader på kraniet eller virvler, mens hos 19 % var SD oppgitt som årsak. Av de 198 dødsfallene i hinderløp var 68,7% pga fatale MSS, 16,2% var skader på kraniet eller virvler og 3,5% ble tilskrevet SD. Hinderløp innebar dermed en mye høyere risiko for hestene enn de som deltok i flatløp i denne studien.

Det er viktig å merke seg at i denne studien ble hestene ikke obdusert, derfor er årsak til død kun basert på stevneveterinærens observasjoner og undersøkelser ved banen. Studien påpeker også at årsaken til SD ikke kunne spesifiseres på grunn av manglende obduksjon.

En studie fra Storbritannia publisert i 2012(7) hadde som formål å undersøke risikoen for SD hos galopphester som deltok i flatløp og hinderløp i perioden 2000 til 2007. Dette var en retrospektiv studie med 201 kasuser og 705 712 kontrollstarter. En kasus-start ble definert som en start i et løp som endte med SD. Her ble SD definert som plutselig kollaps og død hos en tilsynelatende frisk fullblodshest, under eller umiddelbart etter anstrengelse og i fravær av katastrofal MSS. Den kombinerte MR i begge løpsformer (både flatløp og hinderløp) var 0,3 per 1000 starter (201 av 705 913). De hadde også regnet ut MR i forhold til løpstype og den fordelte seg som følger; MR for SD var 0,07 per 1000 starter (22 av 319 872) på flatløp avholdt på en gressbane, og 0,09 per 1000 starter (12 av 128 699) når avholdt på et syntetisk underlag. Videre var MR 0,4 per 1000 starter (9 av 21 518) i egne flatløp for hinderhester (et slags prøveløp), 0,5 per 1000 starter (71 av 46 543) i hinderløp og 1 per 1000 starter (87 av 89 281) i steeplechase-løp. Videre ble det rapportert at av 201 rapporterte kasus, døde 114 hester under løpet, mens 70 hester fullførte løpet, men døde kort tid etter. Hos 17 av hestene var ikke dødstidspunktet spesifisert.

Også i denne studien blir det opplyst om at det ikke var gjort obduksjoner av hestene involvert. Det sies også at det i andre studier fra andre land er sett 2 hovedårsaker til SD, lungeblødning (19-82% av tilfellene)(11, 12) og idiopatiske karrupturer (9-24% av tilfellene)(5, 11, 13). De skriver også at lungeblødning er et veldig vanlig funn ved obduksjon av SD-hesten men at de i bare noen av disse tilfellene med sikkerhet kan si at lungeblødning er årsak til dødsfallet(11). De påpeker også et viktig poeng i denne sammenhengen, det er at man ikke finner noen årsak til SD hos mange av hestene som obduseres (20-68% av tilfellene) (5, 11, 13). Forfatterne av denne studien spekulerer i at den mest sannsynlige forklaringen på hestene uten funn, hvor man ikke kan sette en definitiv diagnose, er at de har fått en fatal hjerterytmeforstyrrelse. De påpeker imidlertid selv at dette fortsatt ikke er mulig å bevise.

Nok en britisk retrospektiv kohortstudie ble publisert i 2016 av Rosanowski og medarbeidere basert på veterinære rapporter fra skader, fatale eller ikke, på løpsdager i Storbritannia i perioden 2000-2013(14). Denne studien hadde som formål å spesifikt finne tall på hvor mange galopphester som i løpet av en løpsdag trengte veterinær bistand i forbindelse med avvikling av kun flatløp. Dette for å senere kunne belyse risikofaktorer, og deretter kunne gjennomgå hvor effektive eventuelle tiltak var. Her var den generelle insidensraten 9,37 per 1000 starter for at hesten behøvde veterinær bistand i løpet av løpsdagen. Mortalitetsraten var på 0,76 per 1000 starter hvorav 77, 2% var MSS. I 10,2 % av dødsfallene var skader på det KV-system rapportert, hvor akutt sirkulatorisk svikt var det som flest ganger ble satt som antatt årsak. Det var i tillegg registrert 8 dødsfall på grunn av respiratorisk svikt hvorav alle 8 dødsfall ble tilskrevet antatt katastrofal lungeblødning. Den største begrensningen som ble påpekt i denne studien, var at diagnoser satt av stevneveterinær var presumptive, og ikke definitive diagnoser. Det ble heller ikke i denne studien utført rutinemessige obduksjoner av hestene som døde.

Fra USA finnes en studie publisert av Hernandez med kollegaer i 2001 som blant annet undersøkte risikoen for katastrofale MSS i forbindelse med avvikling av galoppløp ved 2 baner i Florida, i perioden 1995-1998. Hestene som ble inkludert i studien ble enten avlivet i forbindelse med løpsavviklingen, eller inntil 30 dager etter løpet på grunn av en skade de hadde pådratt seg i forbindelse med løp. Dette var en kasus kontrollstudie, og studiepopulasjonen var 97 fullblodshester. Det var også plukket ut 388 kontrollhester randomisert fra samme baner. Den generelle insidensraten for død som følge av en fatal MSS var 1,2 per 1000 starter (97 av 79 416) (15).

En liknende studie fra Canada ble publisert av Cruz og kollegaer i 2007. Denne beskrev at 76 fullblodshester ble avlivet i forbindelse med katastrofale MSS i perioden 2005-2006 i både løp og treningsarbeid ved 2 baner i Ontario. Her så man en insidensrate 2,36 per 1000 løpsstarter for flatløp(16).

Selv om de fleste publiserte studier omhandler fullblodshester, finnes det også studier som har sett på varmbloodstravere og likeledes amerikanske quarterhester (AQH). En av disse studiene, skrevet av DeLay, var fra Ontario i Canada, og ble publisert i 2017(4). Denne studien evaluerte retrospektivt 963 dødsfall hos varmbloodstravere, fullblodshester og AQH, hvorav 514 av disse (53%) var assosiert med løp eller trening. Plutselig død (SD) ble beskrevet hos 31% (157 av 514) av denne gruppe med hester hvorav KV lesjoner ble ansett som årsak til SCD hos 22% (34 av 157) av disse hestene igjen. Plutselig død (SD) utgjør 16% (157 av 963) av samtlige hester inkludert i studien. Den vanligste årsaken til død under, eller rett etter trening eller løp, var likevel katastrofale MSS (348 av 514 hester).

Plutselig død (SD) ble beskrevet hos 157 av 514 hester, altså 31 % av disse hestene. Årsak til dødsfall hos hestene i denne kategorien ble i de fleste tilfeller tilskrevet funn på hjerte og

lunger. Hos 20% (32 av 157) av tilfellene med SD kunne man ikke finne noen årsak basert på obduksjonsfunn, og det ble spekulert i om hjerterytmeforstyrrelser kunne være årsak til disse dødsfallene. Videre detaljer om obduksjonsfunn fra denne studien vil bli diskutert i et senere avsnitt(4).

En nylig publisert retrospektiv studie fra USA beskrev generelle obduksjonsfunn hos 316 trav- og galopphester, hvor de fant at 11% (36 av 316) av dødsfallene kunne tilskrives SCD (9). Denne studien oppsummerte at den generelle MR for SCD for innrapporterte dødsfall varierte mellom studier utført i forskjellige områder, og svingte fra 9% og helt opp til 68%. I delstaten New York ble det rapportert om en MR for SCD på 12 % hvor 11% var under anstrengelse, ikke så ulik fra det som ble rapportert i fra California (9%) og England (12%)(11), men en god del lavere enn det som er rapportert fra Australia (Victoria) hvor de fant en MR på mellom 19-26%(1, 3), Illinois (68%) (5) og Ontario (31%) (4).

For travsporten i Norge og Sverige finnes det ennå ikke noen publisert tall, men det er en studie på vei som indikerer en betydelig lavere generell MR enn det som er rapportert fra andre land. Antall av hester som dør som en følge av SCD ser derimot ut til å være på linje med de rapporter som er beskrevet ovenfor (C. Fintl, personlig kommunikasjon).

## **Forekomst og obduksjonsfunn hos hester som dør av antatt sirkulatorisk svikt**

I det forrige avsnittet ble den generelle MR, primært i forbindelse med løpsavvikling, beskrevet. Selv om det var noe variasjon, var andelen av hester som døde med antatt KV kollaps mellom 9-22 % (1, 4, 9, 11).

En av de første rapportene rundt dette temaet var Boden sin studie fra Australia (2006)(1). Der var antallet hester som døde med antatt KV kollaps 13% (67 av 514). Her var også alle hester med katastrofale MSS inkludert, og utgjorde dermed den største andelen av døde (73,4%). Den store svakheten med denne studien er, som allerede nevnt, at det ikke er utført obduksjon men kun satt en presumptiv diagnose av stevneveterinæren. En annen studie gjort av Boden har kun sett på hester som døde av SD. Under studieperioden på 3 år døde 180 hester under løp eller trening i Australia hvor 26% (46 av 180) av disse ble tilskrevet SCD(3). Dette til sammenlikning med hva som ble rapportert i studien av Lyle hvor man kun så på SCD hester, og hvor obduksjon var utført. Her ble det rapportert om en sikker diagnose tilskrevet sirkulatorisk svikt hos 53% (80 av 153) av hestene(11).

De fleste studier som sier noe om SCD hos hester har vanskeligheter, og i mange tilfeller lykkes ikke, i å finne årsak til plutselig død hos en antatt frisk hest.

Patologiske prosesser man har kunnet fastslå som årsak til SCD inkluderer hjertesvikt, hjerterytmeforstyrrelse, lungesvikt, lungeblødning, blødninger assosiert med brist/revner i de store karstammene til og fra hjerte og skader på ryggmargen(17).

Lyle og medarbeidere beskrev obduksjonsfunn som ble gjort fra 268 galopphester som hadde dødd plutselig i banen(11). Obduksjonene ble utført ved offentlige- og private laboratorier og universiteter i Australia, Storbritannia, USA, Hong Kong og Japan, og inkluderte både makro- og mikropatologiske funn. Årsak til død ble bestemt av den enkelte patolog, og ble kategorisert som definitiv, presumptiv eller uforklarlig. Definitiv diagnose ble bare satt i de tilfeller hvor patologen var sikker på at makro-, eller mikroskopiske funn var kompatible med død. Presumptiv diagnose ble satt i de tilfeller hvor funn ikke nødvendigvis var kompatible med å forklare dødsårsaken, men hvor patologen selv hadde en hypotese om sammenhengen.



Uforklarlig årsak ble satt i de tilfeller hvor patologen ikke kunne assosiere funn med årsak til død.

I denne studien(11) kunne patologene slå fast en definitiv diagnose hos 53% (143/268) av hestene som ble obdusert. Av disse igjen ble diagnosen KV-svikt og/eller lungesvikt satt på 56% (80/143). Av disse 80 hestene ble 63% (50/80) diagnostisert med lungeblødning, mens 20% (16/80) hadde en form for hjertelesjon. Dette gir en andel på 6% (16/268) for diagnosen hjertesvikt i denne studien (11). Det er viktig å poengtere at det var stor variasjon mellom patologene, og like obduksjonsfunn kunne defineres forskjellig. Det vil si at ett funn kunne bli kategorisert som definitivt ved et sted, mens ved et annet kunne det bli kategorisert som presumptivt. Dette illustrerer dermed godt utfordringene man har når man tolker slike obduksjonsrapporter.

Obduksjonsprosedyrene var også forskjellige mellom patologer, institutter og land. Totalt 29 forskjellige patologer var involvert i denne studien. Bare i California og Melbourne fulgte de en standardisert protokoll for vevsprøveuttak fra hjertet. Studien forteller om variasjon i rapporterte obduksjonsfunn, inkludert ingen påviste patologiske forandringer, som et resultat av forskjeller i hvordan individuelle patologer definerer sine funn. Detaljer fra obduksjonsfunnene er videre beskrevet i et senere avsnitt.

I en annen retrospektiv studie av Lyle , ble hester som hadde kollapse av ulike årsaker undersøkt. Her kunne man fastslå at kollapsen kom pga. hjertesykdom i 20% (5/25) av tilfellene. Disse hestene overlevde kollapsen, og er derfor ikke en del av populasjonen som havner under SCD, men er inkludert i denne oppgaven som en sammenlikning av tallmaterialet til hester som overlever kollaps basert på KV-sykdom, og de som dør plutselig av KV-svikt(18). Denne studien ble også inkludert i oppgaven grunnet at den gir noen

ytterligere tall på KV-svikt, siden det ikke finnes mange slike studier. Hestene inkludert i denne studien var av forskjellige raser, men største delen av hestene var fullblodshester (11 av 25). De hadde forskjellig alder, med et spenn fra 3-26 år. De fleste hestene hadde kollapset i hvile, og episodene var stort sett beskrevet av eier, trener eller rekvirerende veterinær.

En tidlig studie av Platt fra 1982(13) undersøkte årsaken til SD hos hester og føll. Dette ble gjort ved å retrospektivt gå igjennom obduksjonsrapporter fra Equine Research Station, en hesteklinikk og forskningsstasjon i Newmarket (England), i perioden 1966-1981.

Studiepopulasjonen utgjorde 69 hester og føll som ble inndelt i forskjellige grupper. I gruppe I fant man hester som døde plutselig (SD), og innenfor 5 minutter etter at kliniske symptomer hadde manifestert seg. Gruppen bestod av 24 hester hvor de fleste var i trening og 8 var løpshester. Av disse døde 5 under, eller rett etter løp. Av disse ble det gjort funn på obduksjon forenlig med KV svikt (SCD) på 3 av hestene, mens 1 ble avlivet grunnet katastrofal MSS. En hest hadde ingen funn på obduksjon som kunne forklare dødsfallet. Av de gjenværende 19 hestene i denne gruppen, døde 13 under trening. Her ble det gjort funn forenlig med KV svikt (SCD) på 5 av hestene. To av hestene i denne gruppen hadde traumerelaterte dødsfall, mens hos 6 hester fant man ingen årsak til SD og årsaken ble da beskrevet som idiopatisk.

Forfatterne påpekte at for 9 av løpshestene som enten gikk løp, eller var under trening, ble årsak til død satt som usikker (idiopatisk årsak). Man antok at døden kom som følge av akutt sirkulatorisk svikt, men man hadde ingen funn, verken makro- eller mikroskopiske lesjoner, fra obduksjon som kunne understøtte dette.

Denne studien kan ikke bidra med å danne et helhetlig bilde av MR til SCD i hestepopulasjonen da disse 69 hestene kun er et lite utvalg av alle hester som døde av SD i løpet av denne 15-års perioden. Andelen av løpshester i studien var i tillegg enda mindre, og

det var heller ingen kontrollpopulasjon inkludert. Den bekrefter likevel vanskeligheten med å definitivt etablere dødsårsaken hos hester man antar har hatt en dødelig KV-svikt(13).

I sammendrag ser man at andelen av dødsfall som er forårsaket av sekkebegrepet SCD utgjør mellom 6-20% av innrapporterte dødsfall i forbindelse med belastning, eller løp. Akkurat hva den underliggende årsaken er, byr på problemer fordi obduksjonsprotokoller, definisjoner og ikke minst tolkning av svar varierer mellom patologer. I det påfølgende avsnittet vil rapporterte obduksjonsfunn bli videre beskrevet.

## **Patologiske funn ved plutselig død:**

Som nevnt tidligere, ga Lyle og medarbeider ut et stort multisenter studie i 2011 hvor de undersøkte obduksjonsfunn på 268 løpshester som døde akutt under anstrengelse(11). Fordi dette er den mest omfattende studien som har blitt publisert, vil det bli tatt utgangspunkt i denne, men også andre studier vil bli inkludert.

### **Kategorisering og fordeling av funn på hjerte og lunger:**

I Lyle sin studie fra 2011(11) ble hjerte- og lungefunn kategorisert som akutt lungestuvning, akutt lungeødem, akutt lungeblødning, kroniske lesjoner på lunger, makroskopiske lesjoner på hjertet, og histologiske lesjoner på hjertet. Hestene kunne kategoriseres med mer enn en lesjon.

Kroniske lungeforandringer ble rapportert primært på bakgrunn av histologiske funn. Disse forandringene ble igjen kategorisert som kronisk blødning (basert på tilstedeværelsen av hemosiderofager), inflammasjon, fibrose eller diverse forandringer. Histologiske

hjerteresjoner ble kategorisert som inflammasjon, cellulær degenerasjon, nekrose, fibrose, blandingsforandringer, eller diverse forandringer.

Av alle de 80 tilfellene hvor dødsårsaken ble tilskrevet hjerte- og/eller lungesvikt fordelte lesjonene seg som følger:

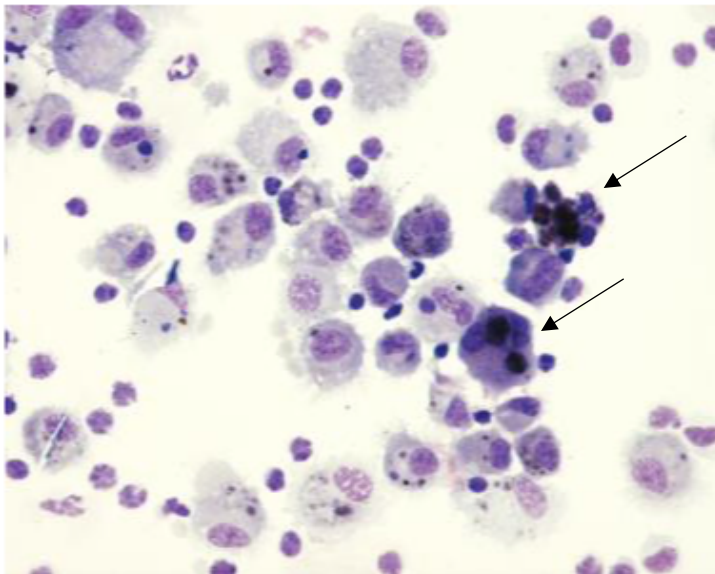
- Lungeblødning: 63% (50 av 80)
- Lungesvikt som en følge av en kombinasjon av akutt lungeødem, stuvning og blødning: 14 % (11 av 80)
- Lungetrombose: 1 % (1 av 80)
- Kombinasjon av hjerte- og lungesvikt (dilatasjon av høyre ventrikel samt lungeblødning: 3 % (2 av 80)
- Lesjoner på hjertet: 20 % (16 av 80)

## **Lungefunn ved obduksjon**

Den høyeste andelen av dødsårsaker ble tilskrevet akutt lungeblødning. Hvordan lungeblødning hadde bidratt til hestens død ble fastsatt ut ifra alvorlighetsgraden på lesjonen, og hvor signifikant hver enkelt patolog syntes lesjonen var. Hos noen av sentrene som deltok i studien beskrev de en mye høyere andel av hester som hadde dødd på grunn av lungeblødning. Studien mente at denne forskjellen ikke vare reell, men heller at det igjen er forskjeller i hvilken grad den enkelte patolog tilskriver funnet. Som et eksempel trekkes Pennsylvania frem hvor de fant at 91% av alle hestene obdusert hadde lungeblødning, og av disse mente de at 73% døde på grunn av dette. Til sammenligning ble lungeblødning funnet

hos 61% av hestene i California, mens her mente de at lungeblødning var årsaken til dødsfallet hos bare 13% av disse.

Lungeblødning er også tidligere beskrevet som en årsak til SCD(19). Mye av usikkerheten rundt dette er fordi lungeblødning er et så vanlig funn hos løpshester at man også kan se det som et bifunn. Interessant er det dog at de i studien til Lyle ikke gjennomgående fant alveolære makrofager med hemosiderin i tilfellene med akutt og massiv lungeblødning, noe som kan tyde på at dette hos noen hester er noe annet enn det man ser på som kronisk, tilbakevendende lungeblødning. Øvrige kroniske lungelesjoner som ble identifisert inkluderte kronisk inflammasjon, fibrose og diverse andre forandringer (f.eks mineralisering i parenkym og kar(11)). I hvilken grad disse var relevante for dødsfallet, var usikkert.



**Figur 2: Bilde av hemosiderofager (svarte piler), bronkoalveolære lungemakrofager, som inneholder hemosiderin**

<https://www.merckvetmanual.com/respiratory-system/respiratory-diseases-of-horses/exercise-induced-pulmonary-hemorrhage-in-horses>

Det var videre generelt signifikante forskjeller i rapporteringen av lungelesjoner mellom de forskjellige områdene som studien omfattet. Dette trodde forfatterne igjen var et resultat av at

det er forskjellige obduksjonsprotokoller fra område til område, og ikke at det egentlig er store forskjeller i prevalens. Et eksempel som trekkes frem var fra Victoria i Australia hvor lungelesjoner generelt ble rapportert oftere enn i de andre områdene. En forklaring på dette kan være at i Australia inkluderte obduksjonsprotokollen en gradering av lungelesjoner, og det var dermed et fokus på slike funn.

Forfatterne av studien diskuterte videre signifikansen av funn som lungeødem og lungestuvning. Dette fordi mange av patologene tilskrev disse lungeforandringene til sirkulatorisk svikt, heller enn en primær lungesvikt. Den høyere frekvensen av lungeødem, stuvning og blødning i denne studien er også funnet i tidligere studier (3, 5). Patologene har imidlertid igjen variert i sin tolkning av hvordan disse funnene har ført til døden.

Lungeødem og lungestuvning er ofte beskrevet ved venstresidig hjertesvikt på grunn av en plutselig økning av trykket i forkamrene, som igjen er et resultat av en arytmodig hjertesvikt(11).

For å gjøre slike funn enda litt mer komplisert å tolke, ser man at både lungestuvning og lungeødem er vanlige funn hos hester som er avlivet med barbiturater i forbindelse med for eksempel katastrofale MSS (ref; Lyle sine egne observasjoner). Derfor er ikke disse funnene sett på som spesielt spesifikke i forhold til å forklare SCD.

Studien til DeLay fra Ontario(4) beskrev også de samme problemene med forskjeller i både prøvetakning, og tolkning av prøver på linje med det Lyle beskriver i sin studie(4). Her beskrives også at lunger autolyseres raskt, og at dette kan utgjøre et signifikant problem ved obduksjon. I tillegg nevnte han et såkalt «consensus statement» fra American College of Veterinary Medicine som sa at det finnes minimalt med bevis i litteraturen på en klar

korrelasjon mellom SCD og lungeblødning (exercise-induced pulmonary haemorrhage, EIPH)(20).

## **Funn på hjertet ved obduksjon**

I studien til Lyle fra 2011(11) ble makroskopiske lesjoner på hjertet kun beskrevet fra 3 av de 6 områdene studien omfattet. I California hadde 7% (11 av 162) makroskopiske lesjoner. Tilsvarende tall for Victoria (Australia) og Japan var henholdsvis 6% (2 av 36) og 1% (1 av 10).

Histologiske funn ble beskrevet fra 4 av 6 områder. I California fant man dette hos 32% (51 av 162), i Victoria (Australia) hos 31% (11 av 36), Hong Kong 20% (2 av 10) og Japan 20% (2 av 10). Lesjoner som ble funnet under obduksjon inkluderte hovedsakelig dilatasjon, forandringer på klaffer, hypertrofi av høyre forkammer samt dilatasjon av høyre ventrikkel, hypertrofi av venstre ventrikkel og aortastenose, subendokardial fibroelastose og hypertrofi av *trabeculae*. Histologiske funn inkluderte endokardial og/eller myokardial inflammasjon, cellulær degenerasjon, nekrose, fibrose, blandingsforandringer og diverse andre forandringer.

En høyere, men ikke statistisk signifikant, andel av makro- og histologiske funn på hjertet ble funnet i California og Victoria (Australia). Dette var mest sannsynlig på grunn av deres utvidede obduksjonsprotokoll, og klare rutiner rundt prøvetaking.

Hjertesvikt ble satt som definitiv årsak hos 6 % av alle tilfellene (16 av 268). Histologiske lesjoner på hjertet ble ikke satt som årsak til død med mindre de var alvorlige, og/eller omfattet et større område i hjertet og/eller hvis lesjonen lå i nærheten av hjertets ledningssystem. De kunne likevel ikke utelukke at en dødelig arytmi, eller annen myokard

sykdom, var årsak til død selv om de ikke hadde signifikante makro- og mikroskopiske funn ved obduksjon. Dette fordi mikroskopiske forandringer på celler i hjertet kan oppstå først 12 timer etter total iskemi, og likeledes fordi en hjerterytmeforstyrrelse kan være et resultat av en funksjonell lidelse i hjerte heller enn en strukturell lidelse.

En tidligere studie skrevet av Platt(13) beskriver obduksjonsfunn hos 69 hester som har dødd ved SD. Av disse betegnes 8 som løpshester som har dødd under, eller i forbindelse med trening og løp. Forfatteren antok at hestene døde av KV årsaker (SCD), til tross for at ingen av disse hadde makroskopiske lesjoner i hjertet. De fant heller ingen histologiske funn som kunne gi definitivt svar på årsaken til død. Det ble nevnt at de hadde funnet noen spredte foci med tegn til kronisk inflammasjon, og ville dermed ikke utelukke at dette kunne ha bidratt til døden hvis inflammasjonen også involverte områder hvor hjertets ledningssystem lå.

Potensielt dødelige hjerterytmeforstyrrelser på varmbloedstravere umiddelbart etter en hard fysisk anstrengelse har blitt rapportert(21, 22). Hjerterytmeforstyrrelser har også blitt identifisert ved tredemølleutredninger hos fullblodshester(23). Samme studie som oppdaget hjerterytmeforstyrrelser på varmbloedstravere foreslo at løpshester kan få akutt sirkulatorisk svikt, og høyt trykk i lungekretsløpet (pulmonal hypertensjon) som et resultat av hjerterytmeforstyrrelser som oppstår etter hard anstrengelse. Dette kan igjen føre til lungeblødning, hjerte- og lungesvikt, og påfølgende SCD(22).

Primære ledningsforstyrrelser i hjertet, og patologi i ionekanaler i hjertet som er rapportert å forårsake SCD hos mennesker(24) vil ofte ikke gi noen funn ved obduksjon. I slike tilfeller fastsetter man antatt årsak til død ved at man har oppdaget problemer med hjertets ledningssystem før døden inntraff gjennom EKG undersøkelser, og molekylær screening av den det gjelder og slektninger(25). Primær patologi på hjertets ionekanaler er ennå ikke



beskrevet på hester, og kan også være vanskeligere å oppdage da EKG undersøkelser på hester gir mer begrenset informasjon enn på mennesker. Dette beskrives mer avslutningsvis i oppgaven.

Det at man ikke finner strukturelle lesjoner på løpshester utsatt for SCD står også i kontrast til funn gjort hos unge idrettsutøvere som dør av SCD. Hos mennesker finner man hypertrofisk kardiomyopati, anomali på kronarteriene og arytmogen kardiomyopati av den høyre ventrikel hos de fleste av tilfellene(26, 27)

## **Karrupturer som årsak til SCD**

Karrupturer er noe som mange tror er en av hovedårsaken til at hester faller døde om under eller etter løp eller trening. Navas sier i sin studie at det er et høyt prosentvis antall av aortarupturer rapportert på løpshester, og at det foreslås å utvikle en screeningmetode av aortaroten for å se om man kan oppdage patologiske tilstander her(17).

I den tidlige studien av Gelberg fra 1985 fant de at av alle 8 hester som de kunne finne signifikante funn som årsak til SCD, så var hele 6 av disse relatert til massiv blødning til toraks eller abdomen(5).

Den tidligere omtalte studien fra Ontario kunne rapportere om hemoperikard og etterfølgende hjertetamponade som årsak til død hos 10% (15 av 157) av SCD hestene. Her kunne man videre slå fast at hos 13 av 15 hester var aortaruptur årsak til hemoperikard.

Hemoabdomen, hemothorax eller blødning i mediastinum og/eller lunger forårsaket eller bidro til død hos 8% (13 av 157) av hestene. Hos disse 13 hestene fant man rupturstedet hos 54% (7 av 13) mens det forble ukjent hos 46% (6 av 13)(4).

I den store multisenterstudien til Lyle fant man sikker årsak til død hos 143 av 268 undersøkte hester. Av disse 143 hestene var 27% (39 av 143) forårsaket av hemoragisk sjokk, og av disse 39 hestene fant man at 62 % (24 av 39) kom av idiopatisk ekstrapulmonær karruptur.

Her skriver de at aortarupturer bare ble funnet hos 1 % (2 av 268) (11).

**TABLE 3: Table showing sites of idiopathic extra-pulmonary vascular rupture for all 6 racing jurisdictions combined**

	Vessel	No. of cases
Haemabdomen	External iliac artery	1
	Internal spermatic artery	1
	Mesenteric vessels	5
	Posterior vena cava	1
	Vaginal artery	1
	Unidentified	8
	Retroperitoneal haemorrhage	Unidentified
Haemothorax	Aorta	2
	Unidentified	4
Total		24

**Figur 3: Tabell fra Lyle sin store multisenterstudie som viser hvor karrupturer ble lokalisert til(11)**

Når det gjelder karrupturer fant Lyle i sin multisenterstudie at det er de abdominale karene som oftest rapporteres som årsak, og ifølge denne studien finner man som regel ikke noe patologisk årsak som kan forklare hvorfor karet rupturerte.

## **Risikofaktorer i forbindelse med plutselig død under anstrengelse**

Risikofaktorer for katastrofale MSS i forbindelse med løp og trening er undersøkt i mange studier (12, 15, 28, 29). En del av disse har brukt dødsfall som et utfall, og dermed favner man over både hester som dør av katastrofale MSS og hester som dør ved SD og SCD. Det er derimot svært sparsomt med studier som har sett på risikofaktorer for SCD alene (7). Den kanskje mest omfattende og viktige av disse ble publisert av Lyle med kollegaer i 2010. Studien inkluderte 201 kasus (såkalte kasusstarter hvor hesten døde), og 705 712 kontrollstarter (hester som ikke døde) over en 7 års periode (2000–2007). Studien påpekte flere viktige årsaker til at kunnskapen rundt SCD fortsatt er mangelfull. En av disse er at obduksjoner ikke nødvendigvis blir rutinemessig utført på disse hestene pga. logistiske og økonomiske utfordringer. Likeledes fordi SD og SCD forekommer relativt sjeldent, og hvis man i tillegg ikke obduserer alle, er det et relativt lite materiale man må forholde seg til. Til tross for et begrenset materiale var det likevel en rekke risikofaktorer som ble identifisert i denne studien. Disse inkluderte blant annet alder, kjønn, løpstype, løpslengde, antall løpsstarter, sesong og årstid. Hver av disse vi bli diskutert separat:

### **Alder**

Studien fant at sannsynligheten for SCD øker med oddsratio 1.3 for hvert år økende alder(7). Årsaken til at man ser en økning av SCD med økende alder ble diskutert, og en mulig årsak som ble foreslått var at dette hadde noe med det som kalles for remodellering av hjertemuskulaturen å gjøre. Man vet spesielt fra humansiden at når hjertet trenes intensivt over lengre tid får man forandringer i hjertemuskulaturen. Litt avhengig av hvordan man trener kan man få det man kaller eksentrisk, eller konsentrisk hypertrofi av

hjertermuskulaturen(30), selv om det i realiteten oftest skjer begge deler. Det vil si at både hjertekammerstørrelsen, og hjerteveggtykkelsen øker proporsjonelt. En slik treningsindusert forandring i hjertermuskulaturen har hos mennesker vist seg å også kunne gi elektrofysiologiske forandringer i hjertet hvor ventrikulære ektopier, eller ventrikulære premature ekstraslag oppstår hyppigere blant disse. Hos hester har man ingen studier som kan treffe slike slutninger ennå, men man har gjennom flere studier slått fast at hester også utvikler hjertermuskelhypertrofi som en bivirkning av intensiv trening over tid (30, 31). Man tror derfor at hjertermuskelhypertrofi kan føre til en økt risiko for hjerterytmier hos hester.

Lungeblødning i forbindelse med anstrengelse eller løp (EIPH) har vært implisert som en underliggende årsak for SCD (19). Det er imidlertid usikkert om den alvorlige akutte lungeblødningen som sees i SCD-kasus er en voldsom manifestasjon av EIPH, eller ikke(11). Samtidig har noen studier beskrevet at lungeblødning er vanligere hos eldre hester (32, 33). Økt risiko for EIPH kan dermed bidra til at man ser en økning av SCD med økende alder. Det er imidlertid mye usikkerhet og motstridene forskning på om lungeblødning er et økende problem ved økende alder, da noen studier faktisk viser det motsatte (8, 34). Disse studiene påpeker at det ikke er tatt høyde for at hester med økende alder også har et større antall starter totalt sett. I de nye studiene ser man dermed at alder i seg selv ikke er en risikofaktor for lungeblødning, men at målene på hvor hardt en hest har vært brukt (antall starter i hele karrieren, og hvor mye hesten har tjent) er assosiert med en risiko for lungeblødning.

Man har også sett at akkumulering av mikroskopisk hjertepatologi, som for eksempel fibrose, kan med alderen øke risikoen for å utvikle dødelige hjerterytmier. Det er likevel noe usikkerhet rundt dette, da både makro- og mikroskopisk myokard fibrose har vært rapportert som tilfeldige funn ved obduksjon av hester uten at de har kunnet assosiere dette med alder(35, 36).

## **Kjønn**

En studie fra Storbritannia av Henley med medarbeidere kunne slå fast at hopper hadde en lavere risiko for død i forbindelse med løpsavvikling. Hvorfor det er slik drøfter ikke studien videre. Denne studien inkluderte løpshester fra både flatløp og ulike typer av hinderløp over en 9-års periode(37).

I Lyle sin studie om risikofaktorer blir ikke kjønn nevnt som en variabel assosiert med SCD, men det nevnes i studien at andre studier har funnet en økt risiko for hopper å få neseblødning eller EIPH (7, 8).

## **Løpsdistanse**

Studien fant at økende distanse har en odds(38) ratio (OR) på 1.3 per kilometer man legger til løpslengden. Med andre ord, risikoen for SCD øker med lengden på løpet. Videre så man at 35% (70 av 201) av SCD skjedde etter at løpet er ferdig. Dette er lignende funn med det som er beskrevet i en tidligere studie hvor 43% (114 av 268) døde rett etter anstrengelse (11). I tillegg ble det i en annen studie sett på videoopptak av løp for å kunne avgjøre hvor i løpet hestene først får problemer, og igjen skjedde dette oftest helt mot slutten av løpet, eller rett etter at løpet var ferdig (7) . Konklusjonen fra disse studiene peker mot at jo lenger tid hestene er eksponert for en hard fysisk anstrengelse, jo høyere er risikoen for SCD. Lyle påpekte også at økende løpslengde vil sannsynligvis gi større metabolske forandringer, og at dette kan øke risikoen for at hestene utvikler fatale ventrikulære hjerterytmeforstyrrelser. Under intens fysisk anstrengelse vil hestens pH synke, og man får en økning i plasmakonsentrasjonen av kalium, og også en økning av sirkulerende katekolaminer. Disse metabolske forandringene tolereres likevel normalt sett bra fordi alle disse uønskede endringene skjer i kombinasjon, og

en felles antagonisme oppstår. Således vil katekolaminene motvirke de skadelige virkningene av den metabolske acidosen og hyperkalemien, og omvendt (38). Hvis derimot noen av disse endringene skjer hver for seg, vil risikoen for dødelige hjerterytmeforstyrrelser øke. I tillegg har man sett at høye laktatverdier kan øke risikoen for treningsrelaterte hjerterytmeforstyrrelser. Laktatnivåer vil øke i takt med økende løpslengde. Dette er påvist i en separat studie (23).

Treningsrelaterte hjerterytmeforstyrrelser hos hester har man fremdeles begrenset kunnskap om, men vi vet at premature ventrikulære komplekser er relativt vanlig å finne ved undersøkelser rett etter anstrengelse på tilsynelatende friske, og normalt presterende hester (22, 39). Slike premature ventrikulære komplekser kan i verste fall utvikle seg til dødelig ventrikulær fibrillering.

## **Løpstype**

I Lyle sin studie om risikofaktorer knyttet til løp og SCD så man økt risiko for SCD i hekkeløp og steeplechaseløp sammenliknet med flatløp(7). Hester i steeplechase-løp har i tidligere studier blitt rapportert å ha større risiko for neseblødninger noe som indikerer en økende prevalens av lungeblødning hos disse hestene(34). Dette har blitt relatert til at hester som hopper over hinder er utsatt for mer traume i landinger som kan føre til dette. Det nevnes også i samme studie at hinderløp er mer utmattende enn flatløp slik at hester som konkurrerer i hinderløp, uansett type hinderløp, også er utsatt for større metabolske svingninger. Som allerede nevnt i avsnittet over er dette noe som i sin tur igjen kan føre til hjerterytmeforstyrrelser. Et annet aspekt som belyses er at i et hinderløp vil hjertefrekvensen

til hesten fluktuere mer enn i et flatløp. Dette har en annen studie vist at kan gi en økt sannsynlighet for å utvikle ventrikulære premature komplekser(22).

Det ble også rapportert om en økt risiko for SCD i National-Hunt flatløp sammenliknet med vanlig flatløp. Det er ofte unge hester som deltar i National-Hunt løp og det settes i sammenheng med at unge, uerfarne og stressede hester har en økning i katekolaminer sekundært for psykisk stress. Psykisk stress har blitt fremsatt som en egen risiko for at hester kan utvikle hjerterytmeforstyrrelser etter trening eller løp(22)

## **Løpshyppighet**

Ifølge studien til Lyle kunne man se en redusert risiko for hester som hadde startet de siste 60 dager, med en OR på 0.8. Deres hypotese var at hester som starter i løp har større sannsynlighet for å være i god form, altså har fravær av sykdom og skader, i motsetning til hester som er syke eller har skader som gjør at de ikke starter i løp.

Denne hypotesen er motstridene med hypotesen om at et individ med et godt trent hjerte vil utvikle treningsindusert forandringer i hjertemuskulaturen, og dermed økt risiko for SCD (som nevnt tidligere). Studien mener derfor at kombinasjonen med en godt trent hest (på tross av mulig hjertehypertrofi), og en hest som er i god løpsform (hester som har startet siste 60 dager) vil sammen gi en positiv effekt(7). Det vil si, har en mindre risiko for SCD.

## **Årstid**

Studien fant også at det å gå løp på sommeren ble assosiert med en økende risiko for SCD med en OR på 1,8 sammenliknet med løp som gikk på høst og vinter. Studien forklarte dette med at hestene som går løp i de varme sommermånedene lettere får en større forskjell i syrebase og elektrolytt balansen med større svetteproduksjon, væske- og elektrolyttap. Dette kan igjen være en medvirkende årsak til at hesten utvikler dødelige ventrikulære hjerterytmeforstyrrelser.

Studien gjør avslutningsvis en viktig konklusjon hvor de påpeker at de risikofaktorer som ble identifisert i denne studien ikke er unike for SCD, og har også blitt identifisert i studier som har brukt død som utfall, uansett årsak. Dette viser igjen utfordringene man møter når man undersøker hester som dør akutt i banen.

Utfordringene ved å identifisere både dødsårsak så vel som å identifisere risikofaktorer for SCD er dermed åpenbare. Dette gjør det vanskelig å formulere en plan for å kunne redusere antall hester som dør akutt under anstrengelse. Man har derfor også prøvd å angripe dette fra en annen vinkel, nemlig om de screeningprosesser som er brukt hos mennesker er noe man også kan bruke hos hest. Dette vil bli diskutert i det neste avsnittet.

## **En sammenlikning av SCD, mortalitetsrater og screeningmetoder hos idrettsutøvere og løpshester**

En nylig publisert litteraturstudie har beskrevet hjerterytmeforstyrrelser og SCD hos hester under anstrengelse, og komparative aspekter med mennesker(17). Her står det blant annet at



patofysiologiske prinsipper relevante for SCD er de samme for menneskelige idrettsutøvere som løpshester. Derfor kan informasjon og forskning rundt SCD på mennesker potensielt gi relevant bakgrunnskunnskap også innenfor tematikken hos løpshester. Studien advarer mot direkte ekstrapolering av informasjon da det også finnes store forskjeller mellom hester og mennesker. Dette inkluderer den subjektive oppfatning og beskrivelse av opplevelse knyttet til prodromer, eller følelser før en eventuell kollaps som man naturligvis kun beretter om på humansiden. En annen viktig forskjell er at mange sykdommer som ofte sees i sammenheng med SCD hos mennesker som for eksempel hypertrofisk kardiomyopati, sykdom knyttet til kransarterier og patologi på hjertets ionekanaler, er sjeldne, eller diagnostiseres aldri på hester.

## **Årsaker og risiko for SCD hos mennesker**

De vanligst rapporterte årsakene til SCD hos yngre idrettsutøvere er hypertrofisk kardiomyopati, anomalier på kransarteriene, hypertrofi av venstre ventrikkel, myokarditt, arytrogen kardiomyopati av høyre ventrikkel, myxomatøs mitralklaffsykdom eller prolaps, medfødt hjertelidelse, aortaruptur, patologi på ionekanaler i hjerte, dilatert kardiomyopati, sykdom i kransarterier, primære lidelser i ledningssystemet, eller idiopatiske lidelser(26, 40). En viktig forskjell mellom human kasus over og under 35 år er at sykdommer i kransarteriene representerer mer enn 80% av SCD tilfellene for de over 35 år, mens samme sykdom bare står for 2-3% hos idrettsutøvere under 35 år(41, 42).

Mennesker som trener jevnlig i moderate mengder har lengre liv, og utvikler sjeldnere hjertesykdom (akutt eller kronisk) enn mennesker som ikke trener(43). Derimot ser man at idrettsutøvere har en klart høyere risiko for SCD enn resten av befolkningen. Risikoen kan øke så mye som 100 ganger under, eller i perioden rett etter en hard fysisk anstrengelse(27, 44).

Årlige hendelser med SCD er 0,5 av 100 000 hos den unge delen av befolkningen, og 0,5-4,0 av 100 000 hos idrettsutøvere(27, 40). Det er funnet forskjell i risiko mellom raser hos mennesker med en høyere risiko for utøvere med afrikansk eller karibisk opphav. Mannlige utøvere har også en høyere risiko for å dø av SCD.

### **Hva gjøres ved screening av idrettsutøvere**

Retningslinjer for deltakelse i sport tillater at humane idrettsutøvere med AF kan delta i konkurranse hvis det ikke foreligger bakenforliggende strukturelle hjertesykdommer, eller ventrikulære rytmeavvik i tillegg. Formelle retningslinjer for hestedisiplinene foreligger ikke. Nåværende råd for screening av hester med AF inkluderer ultralydundersøkelse av hjertet for å vurdere om det foreligger underliggende strukturell hjertesykdom, i tillegg til EKG-målinger under belastning.

Screening av sirkulasjonssystemet hos humane idrettsutøvere for hjertesykdommer kan inkludere klinisk undersøkelse, personlig anamnese og en vurdering av slektningers sykdomshistorie, blodtrykksmåling, og i noen tilfeller EKG undersøkelse med 12 avledninger. Hvis man i løpet av disse testene gjør funn forenelig med en signifikant risiko utføres et nytt EKG, en stresstest og en Holtermonitorering. Hvis man fortsatt ikke har et sikkert resultat utføres i tillegg elektrofysiologisk testing, magnetic resonance imaging( MR) av hjertet, angiografi av kransarterier, og/eller biopsi av myokardet(45).

Det har vært utført forsøk i noen forskjellige land med screening av unge idrettsutøvere før de deltar i sport. Dette innebærer anamnese, klinisk undersøkelse og EKG med 12 avledninger i hvile.

Det meste ekstreme forsøket er gjort i Italia hvor dette er obligatorisk for alle unge idrettsutøvere. Her ble alle konkurranseutøvere i alderen 12-35 år testet, og man sammenliknet resultatet fra screeningperioden (2003-2004) med en periode før screening ble obligatorisk. Ifølge denne studien ble 55 utøvere med stor risiko for SCD plukket ut, de testet totalt 42 386 utøvere, og de senket insidensraten for SCD fra 3,6/ 100 000 utøver til 0,4/ 100 000 utøver(46). Det er imidlertid gjort et estimat fra den italienske praksisen hvor man estimerte at for hvert liv reddet hadde man diskvalifisert 562 utøvere, som ikke falt innenfor gruppen med stor risiko for SCD og derfor trygt kunne hatt en idrettskarriere(27). USA og Israel har også prøvd samme praksis som Italia, hvor de har hatt obligatorisk screening av unge utøvere før deltakelse i sport. I begge disse landene ga screening ingen endring i antallet utøvere som døde av SCD(46).

Dette leder an til et annet aspekt ved screeningprosesser hos mennesker. Utfordringen med hvor spesifikke og sensitive de forskjellige diagnostiske testene er, og hvor høy sannsynlighet det er for henholdsvis positiv og negativ prediktiv verdi. En studie oppsummerte med at hos idrettsutøvere som er evaluert for risiko for SCD, har et normalt EKG en høy negativ prediktiv verdi (94%), spesifisitet (96%) og sensitivitet (94%) for å utelukke strukturelle kardiovaskulære feil, men en positiv prediktiv verdi på kun 7%(47). Positiv prediktiv verdi er sannsynligheten for at personen som får positivt testresultat virkelig er syk. Når prediktiv positiv verdi ligger på kun 7% vil det si at det er en 93% sannsynlighet for at en person som får et positivt testresultat virkelig ikke har strukturelle kardiovaskulære feil. Dette har satt i gang en diskusjon i fagmiljøene om hvor nyttig EKG er til bruk i screening-programmer. Dette fordi mange personer vil få en positiv test, altså et avvik på EKG, uten å faktisk være syk.

Navas sin studie beskriver også Bayes teorem som dikterer at diagnostiske tester for hendelser med lav insidensrate, som SCD, vil ha mange falske positive som kan føre til mye unødvendig testing og bekymringer(45).

## **Hva gjøres av screening på løpshester**

Navas sin studie fant at atrieflimmer (AF) er den mest vanlige klinisk relevante arytmien både hos idrettsutøvere og løpshester(17). Samme studie diskuterte også at det er en pågående diskusjon innad i fagmiljøene på hest om hvor stor risikoen for kollaps er hos disse hestene, og dermed også hvor trygt det er å bruke disse hestene(18, 48).

Nåværende råd for screening av hester med AF inkluderer ultralydundersøkelse av hjertet for å vurdere om det foreligger underliggende strukturell hjertesykdom, i tillegg til EKG-målinger under belastning.

Det har blitt laget en konsensus dokument på dette temaet utarbeidet av ACVIM og European College of Equine Internal Medicine (ECEIM). Her råder de til at hester med persisterende AF bare skal brukes av voksne som er velinformert om tilstanden. I tillegg rådes det til at bruken begrenses til det som ansees som trygt basert på EKG utført under anstrengelse. De anbefaler også bruk av pulsmåler under trening og at man evaluerer hesten på nytt, eller tar de ut av bruk hvis hestene opplever å få puls på over 220 slag per minutt under lengre strekker med hard anstrengelse. Det samme rådet gjelder hvis man oppdager ventrikulære arytmier under trening (48).

Hos hester vil en EKG med 12 avledninger gi lite informasjon på grunn av særegenhetene til hestehjertets ledningssystem. Hester har høy tetthet av Purkinjefibre i ventriklene, og vil få en nesten simultan depolarisering av hele myokard samtidig. Dermed vil man ikke kunne regne

ut en gjennomsnittsvektor for å kunne identifisere eventuell økning av kammerstørrelser.

EKG hos hester gir derfor ikke informasjon rundt hjertets størrelse slik som hos blant annet mennesker. Man vil kun få informasjon om hjerterytme og frekvens.

Holter EKG er en kontinuerlig avlesning av hjertets rytme, og frekvens over en 24 timers periode og brukes på hester for monitorering av hjertes aktivitet. Det er likevel slik at de prediktive verdiene til slike tester er ukjente og det er begrenset kunnskap rundt normalvariasjon rundt 24-timers målinger på hest(17)

### **EKG hos idrettsutøvere og løpshester**

Det finnes, som allerede nevnt, flere studier på hvor nyttige EKG-målinger er i forhold til å avdekke sykdom hos både mennesker og hester. Med en normal anamnese, klinisk undersøkelse og EKG vil ikke en EKG kunne avdekke noe videre rundt ytterligere underliggende sykdommer på hjertet hos mennesker (7, 49).

Hos hester har det tidligere omtalte konsensus foreslått at hvis hesten er diagnostisert med underliggende sykdom, anbefales det at det gjennomføres EKG-måling(48). Dette inkluderer 1) Tidligere diagnostisert funksjonell bilyd som blir høyere ved påfølgende undersøkelser. 2) Grad 3-6/6 venstresidig bilyd forenlig med mitralklaff insuffisiens. 3) Grad 4-6/ høyresidig systolisk bilyd forenlig med trikuspidalklaff insuffisien. 4) Mistanke om ventrikulær septumdefekt eller andre medfødte hjertefeil. 5) kontinuerlig eller kombinert systolisk/diastolisk bilyd. 6) Patologisk arytmier. 7) Mistanke om skade på myokard.

Navas (17)foreslår i tillegg i sin studie at man på bakgrunn av et relativt høyt antall rapporterte aortarupturer bør en screening av de store karstammene ut av hjertet vurderes, men hvor effektivt EKG er på å oppdage tidlige forandringer i aorta er aldri undersøkt, og det foreligger derfor heller ingen tall på dette.

Lyle(11) sin multisenterstudie har som nevnt funnet at kun 1% (2 av 268) av hestene de undersøkte faktisk hadde aortaruptur. De nevner også i denne studien at dette er noe som tidligere er trodd at forekommer hos et mye større antall av hester. Det er derfor lite trolig at en slik screening kunne bidratt med å redusere antall SCD tilfeller i noen nevneverdig grad.

Når det gjelder EKG under anstrengelse blir slike tester anbefalt hos hester med bilyder som ikke er funksjonelle, sporadiske arytmier, ventrikulære arytmier og AF(48). Hos idrettsutøvere er det retningslinjer på at de brukes for å utrede synkope, hypertensjon, angina, brystmerter, kransarteriesyndromer og patologi på hjertets ionekanaler(45).

Testene må utføres slik at den gjenspeiler den hardeste anstrengelsen disse utøverne (både mennesker og hester) kommer til å bli utsatt for. Det er også av stor betydning å få evaluert hjerterytmen i tiden rett etter (30-60 minutter) at den harde anstrengelsen er avsluttet, da det er flere studier på at det i denne perioden kan utvikles fatale hjerterytmeforstyrrelser(18, 22, 50).

Begrensningene som ligger i EKG fra hester inkluderer, i tillegg til allerede nevnte utfordringer med hestens noe spesielle ledningssystem, forskjeller i tolkning av EKG hos den individuelle avleser(51). Nettopp på grunn av dette trengs det også på hester mer kunnskap rundt betydningen av forandringer som er oppdaget på EKG under anstrengelse.

Det er i tillegg en del andre tester som brukes, eller vurderes til å brukes i screening av idrettsutøvere og løpshester. En av disse er måling av troponinverdier da man kan se en signifikant økning av disse under anstrengelse hos hester. Hvis en slik stigning vedvarer over 24 timer kan det være et tegn på signifikant myokardskade. I konsensusen foreslås det å måle troponin hos hester med treningsarytmier(48).

Troponin måles også hos mennesker i forbindelse med en hard anstrengelse(43). Den mer invasive testingen som gjøres på idrettsutøvere, som MR av hjertet, genetisk testing, angiografi og biopsier av myokard, vil av ulike årsaker være vanskelig å utføre på hester selv om de har vist seg å være gode tester for å kunne forutse SCD hos mennesker(52).

## **Diskusjon og konklusjon**

Kort oppsummert fra de studiene som har blitt undersøkt i denne oppgaven fant man at av alle hester som dør under løp, var av disse igjen andelen av antatt KV- kollaps 9-22%. Disse tallene inkluderer også hester fra studier hvor obduksjoner ikke er utført, og hvor diagnoser er satt såkalt presumptivt av veterinær på stedet. Det er derfor sannsynlig at man kunne fått et mye mer nøyaktig tall hvis disse var basert på studier hvor hestene var obdusert.

Et annet aspekt knyttet til obduksjoner er mangel på bruk av én spesifikk protokoll for hester man antar har dødd av SCD. Det er et tydelig problem i mange studier at det har vært mange forskjellige prøvetakningsrutiner på disse hestene. Noen patologer har jobbet etter protokoller for grundig makro- og mikroskopisk undersøkelse av hjerte og lunger, med tilhørende konsensus for hvordan man tolker ulike funn. Andre patologer bruker en standard gjennomgang hvor alle organsystemer er likt vektlagt og vil dermed ikke gå like systematisk igjennom hjerte og lunger som kanskje er påkrevd hvis man skal kunne konkludere med noe på disse hestene. Når det brukes så mange forskjellige metoder vil dette også gjenspeiles i at det oppstår store sprik i hva som blir gjort av funn ved obduksjon og tolkningen av disse.

Et internasjonalt samarbeid med bruk av spesifikke protokoller ved obduksjon samt en enighet i hvordan man tolker og vektlegger eventuelle funn ville vært et skritt i riktig retning. Da kunne man fått en bedre oversikt over hvor mange av hestene som dør plutselig (SD), hvor

SCD er den faktiske årsaken til død. Det er også tydelig, basert på de studier som allerede foreligger, at mange av hestene som dør av SCD ikke vil ha funn på obduksjon. Dette er igjen knyttet til at disse hestene sannsynligvis dør av fysiologiske hjerterytmeforstyrrelser som ikke etterlater seg fysiske spor som kan oppdages ved obduksjon.

Screening av idrettsutøvere foregår i stor utstrekning for å prøve og plukke opp de utøverne som står i fare for SCD hvis en karriere som idrettsutøver velges. Screeningprosessene er ofte omfattende og innebærer mange steg hvis man først oppdager noen avvik på de innledende undersøkelsene. De prediktive verdiene man får ut av de forskjellige testene er i mange tilfeller usikre. Faren for at man utelukker mange, som i utgangspunktet aldri hadde utviklet sykdom, er høy for mange tester brukt på idrettsutøvere.

Med den italienske studien(53) i bakhode kan man derfor diskutere om det er rett og riktig og bruke slike tester med en usikker prediktiv verdi hvis man ender med å sende mange ut av idretten de ønsker å satse på, med bekymringer om egen helse for resten av livet.

Testene vil treffe på et fåtall som faktisk er syke, og derfor redde noen ytterst få, men til hvilken pris?

Denne problematikken gjelder også for løpshester. I dag undersøkes bare hester hvor man opplever en svikt i form, unormal oppførsel på trening, eller andre symptomer som trener/eier legger merke til.

Hvis man skulle startet med en obligatorisk screening av alle løpshester for å plukke ut de med avvik på EKG eller andre tester, vil man ende opp med samme problem som hos idrettsutøverne. Med det vi vet om usikker prediktive verdi på EKG og andre tester, ville mange hester blitt fratatt en karriere som løpshest, og flertallet av disse hadde aldri utviklet sykdom.



Andre screeningmetoder som brukes på mennesker, er av ulike årsaker, ikke egnet på hester og vil derfor heller ikke kunne bidra til å plukke vekk de med risiko for SCD.

Screening av løpshester vil etter min mening, basert på studier på både idrettsutøvere og hester, ikke kunne hjelpe oss å plukke ut de som dør ved SCD uansett. Det er som allerede nevnt, ofte en fysiologiske hjerterytmeforstyrrelser som oppstår i forbindelse med hard anstrengelse, som etter alt å dømme tar livet av mange av SCD-tilfellene. Dette er hendelser som skjer spontant og som kan skje selv om hesten har vært gjennom en screening.

Man vil nok aldri greie å plukke opp alle hester som dør ved SCD uansett hvor mye man undersøker før man slipper de til i løp. Konklusjonen må derfor bli at så lenge vi holder på med konkurransehester, så må vi kanskje akseptere at noen individer er usynlig bærere av en risiko for KV-svikt ved hard anstrengelse. Og dermed må vi også akseptere at vi vil oppleve episoder med SCD hos løpshester med jevne mellomrom.

## **Takk til bidragsyttere**

Vil rette en stor takk til min veileder på oppgaven Constanze Fintl, for utrolig grundig veiledning og oppmuntrende ord i forbindelse med skriveprosessen. Må også få takke gutta mine på hjemmebane for forståelse, heing og oppvartning i forbindelse med skrivingen.

## **Summary**

*Title:* Sudden cardiac death in racehorses

*Authors:* Carina Berntsen

*Supervisor:* Constanze Fintl, Department of companion animal clinical science, equine section

The thesis revolves around the theme of sudden cardiac death in racehorses and is a literature study. The main purpose of the thesis is to describe the reported overall mortality rate, in addition to the more specific mortality rate on horses that die from sudden cardiac death. Autopsy findings and screening methods have also been investigated in a number of studies, and a summary as well as some thoughts on the results of this will be mentioned.

## **Referanser**

1. Boden LA, Anderson GA, Charles JA, Morgan KL, Morton JM, Parkin TDH, et al. Risk of fatality and causes of death of Thoroughbred horses associated with racing in Victoria, Australia: 1989–2004. *Equine Veterinary Journal*. 2006;38(4):312-8.
2. Bailey CJ, Reid SWJ, Hodgson DR, Bourke JM, Rose RJ. Flat, hurdle and steeple racing: risk factors for musculoskeletal injury. *Equine Veterinary Journal*. 1998;30(6):498-503.
3. Boden LA, Charles JA, Slocombe RF, Sandy JR, Finnin PJ, Morton JM, et al. Sudden death in racing Thoroughbreds in Victoria, Australia. *Equine Veterinary Journal*. 2005;37(3):269-71.
4. Delay J. Postmortem findings in Ontario racehorses, 2003–2015. *Journal of Veterinary Diagnostic Investigation*. 2017;29(4):457-64.
5. Gelberg HBZ, J. F.; Evervitt, J. I.; Jensen, R. C.; Smetzer, D. L. . Sudden death in training and racing Thoroughbred horses. *JAVMA*. 1985;187(12).
6. Rosanowski SM, Chang Y-M, Stirk AJ, Verheyen KLP, Rosanowski SM. Risk factors for race-day fatality in flat racing Thoroughbreds in Great Britain (2000 to 2013). *PloS one*. 2018;13(3):e0194299-e.

7. Lyle CH, Blissitt KJ, Kennedy RN, Mc Gorum BC, Newton JR, Parkin TDH, et al. Risk factors for race-associated sudden death in Thoroughbred racehorses in the UK (2000–2007). *Equine Veterinary Journal*. 2012;44(4):459-65.
8. Hinchcliff KW, Morley PS, Jackson MA, Brown JA, Dredge AF, O' Callaghan PA, et al. Risk factors for exercise-induced pulmonary haemorrhage in Thoroughbred racehorses. *Equine Veterinary Journal*. 2010;42(38):228-34.
9. Molesan A, Wang M, Sun Q, Pierce V, Desideri R, Palmer S, et al. Cardiac Pathology and Genomics of Sudden Death in Racehorses From New York and Maryland Racetracks. *Veterinary Pathology*. 2019;56(4):576-85.
10. Buergelt CD. Equine cardiovascular pathology: an overview. *Anim Health Res Rev*. 2003;4(2):109-29.
11. Lyle CH, Uzal FA, McGorum BC, Aida H, Blissitt KJ, Case JT, et al. Sudden death in racing Thoroughbred horses: An international multicentre study of post mortem findings. *Equine Veterinary Journal*. 2011;43(3):324-31.
12. Estberg L, Gardner IA, Stover SM, Johnson BJ, Case JT, Ardans A. Cumulative racing-speed exercise distance cluster as a risk factor for fatal musculoskeletal injury in Thoroughbred racehorses in California. *Equine Veterinary Journal*. 1995(4):253-63.
13. Platt H. Sudden and unexpected deaths in horses: a review of 69 cases. *The British veterinary journal*. 1982;138(5):417.
14. Rosanowski SM, Chang YM, Stirk AJ, Verheyen KLP. Descriptive epidemiology of veterinary events in flat racing Thoroughbreds in Great Britain (2000 to 2013). *Equine Veterinary Journal*. 2017;49(3):275-81.
15. Hernandez J, Hawkins DL, Scollay MC. Race-start characteristics and risk of catastrophic musculoskeletal injury in Thoroughbred racehorses. *Journal of the American Veterinary Medical Association*. 2001;218(1):83.
16. Cruz AM, Poljak Z, Filejski C, Lowerison ML, Goldie K, Martin SW, et al. Epidemiologic characteristics of catastrophic musculoskeletal injuries in Thoroughbred racehorses. *Journal of the American Veterinary Medical Association*. 2007;231(11):1703-.
17. Navas De Solis C. Exercising arrhythmias and sudden cardiac death in horses: Review of the literature and comparative aspects. 2016. p. 406-13.

18. Lyle CH, Turley G, Blissitt KJ, Pirie RS, Mayhew IG, McGorum BC, et al. Retrospective Evaluation of Episodic Collapse in the Horse in a Referred Population: 25 Cases (1995–2009). *Journal of Veterinary Internal Medicine*. 2010;24(6):1498-502.
19. Gunson DE, Sweeney, C.R. and Soma, L.R. Sudden death attributable to exercise-induced pulmonary hemorrhage in racehorses: nine cases (1981-1983). *J Am vet med Ass*. 1988(193):102-6
20. Hinchcliff KW, Couetil LL, Knight PK, Morley PS, Robinson NE, Sweeney CR, et al. Exercise Induced Pulmonary Hemorrhage in Horses: American College of Veterinary Internal Medicine Consensus Statement. *Journal of Veterinary Internal Medicine*. 2015;29(3):743-58.
21. Slack J, Boston RC, Soma LR, Reef VB. Occurrence of cardiac arrhythmias in Standardbred racehorses. *Equine Veterinary Journal*. 2015;47(4):398-404.
22. Physick-Sheard PW, McGurrin MKJ. Ventricular Arrhythmias during Race Recovery in Standardbred Racehorses and Associations with Autonomic Activity. *Journal of Veterinary Internal Medicine*. 2010;24(5):1158-66.
23. Jose-Cunilleras E, Young LE, Newton JR, Marlin DJ. Cardiac arrhythmias during and after treadmill exercise in poorly performing Thoroughbred racehorses. *Equine Veterinary Journal*. 2006;38(S36):163-70.
24. Ng BM, K.R. Sudden cardiac death in young athletes: Trying to find the needle in the haystack. *WMJ*. 2007(106):335-42.
25. Priori SGN, S.; Grillo, M. Concealed arrhythmogenic syndromes: The hidden substrate of idiopathic ventricular fibrillation? *Cardiovasc Res*. 2001(50):218-23.
26. Maron JB, Pelliccia JA. The Heart of Trained Athletes: Cardiac Remodeling and the Risks of Sports, Including Sudden Death. *Circulation*. 2006;114(15):1633-44.
27. Corrado D, Basso C, Schiavon M, Pelliccia A, Thiene G. Pre-Participation Screening of Young Competitive Athletes for Prevention of Sudden Cardiac Death. *Journal of the American College of Cardiology*. 2008;52(24):1981-9.
28. Cohen ND, Berry SM, Peloso JG, Mundy GD, Howard IC. Association of high-speed exercise with racing injury in thoroughbreds. *Journal of the American Veterinary Medical Association*. 2000;216(8):1273.
29. Estberg L, Gardner IA, Stover SM, Johnson BJ. A case-crossover study of intensive racing and training schedules and risk of catastrophic musculoskeletal injury and lay-up in California Thoroughbred racehorses. A case-crossover study of

- intensive racing and training schedules and risk of catastrophic musculoskeletal injury and lay-up in California Thoroughbred racehorses. 1998(1-4):159-70.
30. Shave R, Howatson G, Dickson D, Young L. Exercise-Induced Cardiac Remodeling: Lessons from Humans, Horses, and Dogs. *Veterinary Sciences*. 2017;4(1).
  31. Young LE, Marlin DJ, Deaton C, Brown-Feltner H, Roberts CA, Wood JLN. Heart size estimated by echocardiography correlates with maximal oxygen uptake. *Equine Veterinary Journal*. 2002;34(S34):467-71.
  32. Takahashi T, Hiraga A, Ohmura H, Kai M, Jones JH, Takahashi T. Frequency of and risk factors for epistaxis associated with exercise-induced pulmonary hemorrhage in horses: 251,609 race starts (1992-1997). *Journal of the American Veterinary Medical Association*. 2001;218(9):1462-4.
  33. Weideman H, Schoeman SJ, Jordaan GF, Kidd M, Weideman H. Epistaxis related to exercise-induced pulmonary haemorrhage in south African Thoroughbreds. *Journal of the South African Veterinary Association*. 2003;74(4):127-31.
  34. Newton JR, Rogers K, Marlin DJ, Wood JLN, Williams RB. Risk factors for epistaxis on British racecourses: evidence for locomotory impact-induced trauma contributing to the aetiology of exercise-induced pulmonary haemorrhage. *Equine Veterinary Journal*. 2005;37(5):402-11.
  35. K.G. CJJaM. Ischaemic myocardial fibrosis and aortic strongylosis in the horse. *Veterinary Journal*. 1981(13):35-52.
  36. J.R. ERWaH. Cardiac pathology in the horse. Gross pathology. *Equine Veterinary Journal*. 1972(4):1-8.
  37. Henley WE, Rogers K, Harkins L, Wood JLN. A comparison of survival models for assessing risk of racehorse fatality. *Preventive Veterinary Medicine*. 2006;74(1):3-20.
  38. Paterson DJ. Antiarrhythmic mechanisms during exercise. *J Appl Physiol*. 1996(80):1853-62.
  39. Ryan N, Marr CM, McGladdery AJ. Survey of cardiac arrhythmias during submaximal and maximal exercise in Thoroughbred racehorses. *Equine Veterinary Journal*. 2005;37(3):265-8.
  40. Mont Girbau L. Arrhythmias and sport practice. *Heart*. 2010:398-405.
  41. Chugh SS, Weiss JB. Sudden Cardiac Death in the Older Athlete. *Journal of the American College of Cardiology*. 2015;65(5):493-502.

42. Ferreira M, Santos-Silva PR, de Abreu LC, Valenti VE, Crispim V, Imaizumi C, et al. Sudden cardiac death athletes: a systematic review.(Review)(Report). Sports Medicine, Arthroscopy, Rehabilitation, Therapy & Technology. 2010;2:19.
43. La Gerche AH, H.; Burns, A.T.; Mooney, D.J.; Taylor, A.J.; Pflugger, H.B.; Inder, W.J.; Macisaac, A.I.; Prior, D.L. Disproportionate exercise load and remodelling of the athletes right ventricle. Med Sci Sports Exerc. 2011(43):974-81.
44. Yankelson L, Steinvil A, Adler A, Viskin S, Yankelson L. Reply: life-threatening events during endurance sports: is heat stroke more prevalent than arrhythmic death? 2015. p. 408-9.
45. Sen-Chowdhry S, McKenna WJ. Sudden Cardiac Death in the Young: A Strategy for Prevention by Targeted Evaluation. Cardiology. 2006;105(4):196-206.
46. Dhuta HM, H. Cardiac screening of young athletes: Practical approach to sudden cardiac death prevention. Sports Cardiology. 2018.
47. Sanchez LD, Pereira J, Berkoff DJ. The Evaluation of Cardiac Complaints in Marathon Runners. Journal of Emergency Medicine. 2009;36(4):369-76.
48. Reef VB, Bonagura J, Buhl R, McGurrin MKJ, Schwarzwald CC, Loon G, et al. Recommendations for Management of Equine Athletes with Cardiovascular Abnormalities. Journal of Veterinary Internal Medicine. 2014;28(3):749-61.
49. Sharma S, Merghani A, Gati S. Cardiac Screening of Young Athletes Prior to Participation in Sports: Difficulties in Detecting the Fatally Flawed Among the Fabulously Fit. JAMA Internal Medicine. 2015;175(1):125-7.
50. Frolkis JP, Pothier CE, Blackstone EH, Lauer MS. Frequent Ventricular Ectopy after Exercise as a Predictor of Death. The New England Journal of Medicine. 2003;348(9):781-90.
51. Trachsel DS, Bitschnau C, Waldern N, Weishaupt MA, Schwarzwald CC. Observer agreement for detection of cardiac arrhythmias on telemetric ECG recordings obtained at rest, during and after exercise in 10 Warmblood horses. Equine Veterinary Journal. 2010;42(38):208-15.
52. Heidbüchel H, Hoogsteen J, Fagard R, Vanhees L, Ector H, Willems R, et al. High prevalence of right ventricular involvement in endurance athletes with ventricular arrhythmias. Role of an electrophysiologic study in risk stratification. European heart journal. 2003;24(16):1473-80.

53. Corrado DP, A.; Michieli P.; Schiavon, MTG. Trends in sudden cardiovascular death in young competitive athletes. *JAMA Internal Medicine*. 2006;13(296):1593-601.