



Sveriges lantbruksuniversitet
Fakulteten för Veterinärmedicin och husdjursvetenskap
Institutionen för Anatomi, Fysiologi och Biokemi

Korsförlamning: Etiologier, diagnostik och terapi.

Jonathan Forstenius

Uppsala

2011

Examensarbete inom veterinärprogrammet

*ISSN 1652-8697
Examensarbete 2011:27*

Korsförlamning: etiologier, diagnostik och terapi

Jonathan Forstenius

Handledare: Clarence Kwart, Institutionen för Anatomi, Fysiologi och Biokemi

Examinator: John Pringle, Institutionen för Kliniska vetenskaper

*Examensarbete inom veterinärprogrammet, Uppsala 2011
Fakulteten för Veterinärmedicin och husdjursvetenskap
Institutionen för Anatomi, Fysiologi och Biokemi
Kurskod: EX 0329 Nivå AXX, 30hp*

Nyckelord: Equine, horse, recurrent, rhabdomyolysis, polysaccharide storage myopathy, electrolytes, myopati, korsförlamning, elektrolyter, häst, rhabdomyolys

*Online publication of this work: <http://epsilon.slu.se>
ISSN 1652-8697
Examensarbete 2011:27*

INNEHÅLL

Sammanfattning.....	1
Summary.....	3
Inledning.....	5
Material och Metoder	7
Litteraturoversikt	8
Handläggning av korsföramningsfall.....	8
Polysaccharide Storage Myopathy (PSSM).....	8
Kliniska tecken och laboratoriefynd.....	8
Patofysiologi	9
Diagnos	10
Terapi	10
Recurrent Exertional Rhabdomyolysis (RER).....	10
Kliniska tecken och laboratoriefynd.....	11
Patofysiologi	11
Diagnos	12
Terapi	12
Idiopatisk korsförämning.....	13
E-Vitamin-/Selenbrist.....	13
Mitokondriell enzymbrist.....	13
Överansträngning	13
Elektrolytrubbning.....	14
Fallstudie – 2010-08-03	15
Diskussion.....	16
Litteraturförteckning.....	18

SAMMANFATTNING

Korsförbländning drabbar en mängd hästar årligen. Tillståndet går under många namn som; *exertional rhabdomyolysis*, *tying up*, *monday morning disease* och *paralytic myoglobinuria*. Namnen beskriver delvis sjukdomens manifestering. Korsförbländning är inte en specifik sjukdom utan snarare ett syndrom som inbegriper flera olika åkommor. De senaste årtiondena har flera underliggande muskelsjukdomar beskrivits varav de i särklass två vanligaste är *Polysaccharide Storage Myopathy* och *Recurrent Exertional Rhabdomyolysis*. Korsförbländning kan dock även drabba till synes fullt friska individer vid överansträngning eller felaktig utfodring då de kan utveckla brist på elektrolyter eller antioxidanter med muskelskada som följd. Även bakteriella och virala infektioner kan ge upphov till rhabdomyolys.

Vid en sjukdomsepisod drabbas huvudsakligen de stora muskelgrupperna i hästens bakdel. De känns spända och ömmar vid palpation. Kraftiga muskelskador och ödem kan kännas som ojämnheter i musklerna. Drabbade hästar får som regel svårt att röra sig och kan ibland bli helt förbländade. De blir oroliga, visar tecken på smärta och svettas. Det kraftiga muskelsönderfallet leder inte sällan till myoglobinuri vilket ger upphov till rödbrun urin. I allvarliga fall kan detta i sin tur leda till tubulär nefros och njursvikt. För att bekräfta diagnosen analyseras muskelenzymer i blodet som stiger kraftigt vid korsförbländning.

Polysaccharide Storage Myopathy (PSSM) är en ärftlig sjukdom som predisponerar för återkommande utbrott av korsförbländning även vid låggradigt arbete. PSSM är vanligt hos Quarterhästar och relaterade raser samt hos vissa kallblod. Sjukdomen kan i de flesta fall kopplas till en mutation i genen som kodar för enzymet *glykogensyntas* (GYS1). Mutationen leder till ökad enzymatisk aktivitet. För att bilda normalt glykogen krävs att sockerkedjan förgrenas på rätt sätt vilket *glycogen branching enzyme* (GBE) ombesörjer. Den ökade aktiviteten hos glykogensyntas leder till att förgreningarna inte hinner bildas på rätt sätt varpå abnorma ogrenade glykogenmolekyler ansamlas i sarkoplasman. Det defekta glykogenet har begränsad biotillgänglighet då färre förgreningar medför färre angreppspunkter för degraderande enzymer och det ackumuleras därför i muskelcellerna. Det är oklart hur glykogenupplagringen i sig skadar muskelcellerna men troligen rör det sig om en mekanisk påverkan där den normala myofibrillarkitekturen rubbas vilket leder till muskelskada vid arbete. Glykogenupplagring ses histologiskt i PAS-färgade muskelbiopsier. Det finns även ett genetiskt test tillgängligt för att påvisa GYS1-mutationen. Bästa behandlingsresultat uppnås vid en kombination av dietära åtgärder samt optimerade skötsel-/träningsrutiner. I fodret bör högst fem procent av den smältbara energin utgöras av stärkelse medan fett bör utgöra minst tolv procent. Hästar med PSSM bör också motioneras dagligen och gärna hållas utomhus.

Recurrent Exertional Rhabdomyolysis (RER) är en vanlig ärftlig muskelsjukdom hos fullblodshästar och varmblodiga travare med en incidens på ca sex procent. I likhet med PSSM blir affekterade hästar träningsintoleranta. Histologiskt ser man ett ökat antal centralt belägna cellkärnor men ingen glykogenupplagring vilket är viktigt för differentiering mellan sjukdomarna. Muskelkontraktilitetsstudier har visat en koppling mellan RER och en defekt i regleringen av muskelkontraktion som gör musklerna överkänsliga mot kalium, halotan och koffein. Musklerna kontraherar och relaxerar dessutom snabbare än normalt. Sjukdomens utveckling beror på många olika faktorer som träningsschema, diet, kön och temperament. Stress och ångest tros via biokemiska reaktioner kunna utlösa episoder av korsförbländning hos RER-hästar. För diagnos väger man samman signalement, anamnes, laboratoriefynd och histopatologiska fynd från muskelbiopsier. Den bästa diagnostiska metoden är ett koffein- eller halotankontrakturtest som dock kräver biopsi från interkostalmuskulaturen. För att kontrollera sjukdomen bör man justera diet samt hanteringsrutiner. Kaloriintaget bör matcha arbetsbördan och företrädesvis baseras på en hög andel fett. Fettrik diet ger även ett lugnare temperament och förebygger således sjukdomsutbrott. Träningsregim skall optimeras för att

minska stress och måste anpassas för varje individs behov. Dantrolen-natrium är ett läkemedel som hämmar kalciumfrisättning i muskler. RER-hästar som behandlas med 4 mg/kg dagligen uppvisar en tydlig lindring av muskelenzymstegring efter arbete. Risk för leverskador föreligger dock vid långvarig behandling. Dessutom är läkemedlet dopingklassat och får inte användas i samband med tävling.

De två viktiga antioxidanterna E-vitamin och selen skyddar hårt arbetande muskler mot de stora mängder syreradikaler som frigörs vid ämnesomsättningen. Brist på antioxidanter kan ge både neuro- och myopatii. Dåligt eller felhanterat foder ökar risken för E-vitaminbrist. Selenbrist uppstår vid bete på selenfattiga jordar. Sura, syrefattiga och svavelrika marker är som regel selenfattiga. Förekomst av bl a koppar och zink kan interferera med upptaget. Tillskott av E-vitamin rekommenderas till hårt arbetande hästar. Selen skall dock endast ges vid dokumenterad brist. Om E-vitamin spelar någon roll för just korsförflamning är oklart. Nya studier avvisar ett direkt samband hos friska hästar. Optimal nivå är dock ej fastställd och möjligen kan underliggande muskelsjukdomar öka behovet av E-vitamin.

Överansträngning uppstår när hästar tränas för hårt. Framför allt ses det vid långdistansritter i varma klimat. Musklerna tar skada av arbetet i sig men tillståndet kan förvärras av samtidig glykogen- och elektrolytutarmning. Hästar förlorar stora mängder av natrium, kalium och klorid via svettning. Flera elektrolyter är inblandade i den neuromuskulära funktionen. Vid foderrelaterade brister eller ökade förluster genom svettning kan elektrolytrubbningar förekomma. Brist på natrium, kalium och klorid som ses vid kraftiga svettningar kan eventuellt predisponera för rhabdomyolys. Låga magnesiumnivåer ger hyperirriterbart cellmembran samt påverkar flera metaboliska enzymer och stör därmed muskelfunktionen. Kalciumbrist kan uppstå vid t ex laktation. Svårt drabbade djur kan bli paralyserade. För att utvärdera hästars elektrolytstatus kan man använda sk utsöndringskvoter där man dividerar urinkoncentrationen med plasmakoncentrationen för önskad elektrolyt och sedan multiplicerar med motsvarande kreatininkvot. I träckprover kan man istället använda kalium-/natriumkvoten.

Vid en studie av ett kliniskt fall med korsförflamning togs blodprover för analys av muskelenzymer samt träckprover för att bestämma kalium-/natriumkvoten som indikator på saltstatus. S-CK och S-ASAT var förhöjda vid provtagningen. Kalium-/natriumkvoten var 20,6 (normalt max 10) vilket visade att stoet samtidigt hade en påtaglig natriumbrist. Hon var sannolikt en typisk RER-häst med avseende på signalement, historia och temperament med ett betydande underskott av natrium vilket kan tänkas ha utlöst ett anfall av korsförflamning. Två kliniskt friska kontrollhästar i samma stall med samma utfodring, träning m.m. provtogs vid samma tillfälle. Kalium-/natriumkvoten för dessa var 2,7 respektive 4,7 dvs normala värden.

SUMMARY

Exertional rhabdomyolysis (ER) affects a significant amount of horses every year. The condition goes by many names such as tying up, Monday morning disease and paralytic myoglobinuria reflecting typical symptoms. Exertional rhabdomyolysis isn't one disease but rather a syndrome encompassing several disorders. Quite a few underlying myopathies have been described over the last few decades with the two most common ones being *Polysaccharide Storage Myopathy* and *Recurrent Exertional Rhabdomyolysis*. ER can however occur in seemingly healthy horses in cases of overexertion or dietary indiscretions leading to electrolyte and antioxidant deficiency with resulting muscular injury. Also bacterial and viral infections cause rhabdomyolysis.

During an episode of ER mainly the large muscles of the horse's hindquarters are affected. They get firm and tender on palpation and fluctuations can appear resulting from muscular tearing and edema. Affected horses generally show reluctance to move and can become completely paralysed. They get anxious, show signs of pain and sweat. The massive muscular destruction often results in myoglobinuria giving a port wine colored urine. Serious cases develop tubular nephrosis and renal failure. To confirm diagnosis muscle enzymes levels in blood are analysed revealing a marked elevation.

Polysaccharide Storage Myopathy (PSSM) is a hereditary disease predisposing horses for recurrent bouts of ER even after low intensity exercise. PSSM is common amongst Quarter horses and related breeds as well as some draught horses. Most instances of PSSM can be correlated to a mutation in the gene coding for the enzyme *glycogensynthase* (GYS1). This mutation increases enzymatic activity. Another enzyme called *glycogen branching enzyme* (GBE) is responsible for branching the polysaccharide chain that is vital in order to form normal glycogen molecules. With glycogensynthase being hyperactive these branches don't form in the correct fashion and abnormal glycogen is formed instead. This defective glycogen displays limited bioavailability since fewer branches mean fewer active sites for degrading enzymes leading to a sarcoplasmic accumulation of abnormal glycogen. These molecules probably interfere with normal myofibrillar architecture leading to muscle injury during subsequent exercise. Glycogen storage can be diagnosed in PAS-stained muscle biopsies and a genetic test for the GYS1 mutation is also available. For controlling the disease best results are achieved when combining dietary measures with an optimized training regime. Starch should constitute no more than 5 percent of digestible energy whereas fat should comprise at least twelve percent. PSSM horses should also be exercised daily and preferably be kept outdoors.

Recurrent Exertional Rhabdomyolysis (RER) is a hereditary muscular disease seen in thoroughbreds and standardbred trotters with an incidence of ca six percent. Similar to PSSM cases the horses show exercise intolerance. Histological examinations of myocytes reveal an increased number of centrally located nuclei but no glycogen storage, which is important for differentiation between these diseases. Muscle contractility studies have shown a connection between RER and defective regulation of muscle contraction rendering muscles hypersensitive towards potassium, halothane and caffeine. Muscle contraction and relaxation is quicker than normal. The development of disease depend on various factors like exercise program, diet, sex and temperament. Biochemical reactions to stress and anxiety supposedly elicit episodes of exertional rhabdomyolysis in horses suffering from RER. Diagnosis relies on a complete history, histopathological and laboratory findings. The best method however is the caffeine/halothane contracture test that requires biopsies from the intercostal muscles. In order to control RER one needs to make dietary and management adjustments. Caloric intake should meet exercise requirements and be derived mainly from fatty components. A fat rich diet also result in a calmer temperament thereby preventing further episodes of ER. The drug Dantrolene sodium is used to inhibit calcium release in muscles. RER horses given 4 mg/kg

daily show considerably less post exercise muscle enzyme activity. Long-term administration however might damage the liver. Being classified as doping Dantrolene is also banned for use in competition.

The two important antioxidants, vitamin E and selenium protect hard working muscles from large numbers of free radicals released from the metabolism. Antioxidant shortage leads to both neuropathies and myopathies. Poor quality feed increases the risk of vitamin E deficiency. Selenium deficits occur for example when grazing on acidic or sulphuric pastures. Elements like copper and zinc interfere with uptake. Vitamin E supplementation is recommended for hard working horses. Selenium should only be given to horses with well-known deficits. Recent studies reject any direct connection between lack of Vitamin E and development of ER in healthy horses. However optimal level for Vitamin E has not yet been established and hypothetically underlying muscle disorders alter basal need for Vitamin E and/or other nutrients.

Overexertion occurs after excessively strenuous exercise. It is principally seen during endurance races in warm climates. The workload alone damages muscles but concurrent glycogen and electrolyte shortage further exacerbates the horse's condition. Horses lose considerable amounts of sodium, potassium and chloride from sweating. A number of electrolytes are involved in neuromuscular function. Poor feed or increased losses might lead to electrolyte disturbances. A lack of sodium, potassium and chloride develops during copious perspiration possibly predisposing for rhabdomyolysis. Hypomagnesaemia makes muscle cell membrane hyperirritable and affects several metabolic enzymes thereby impairing muscular function. Hypocalcaemia can arise from lactation and exercise. Severely affected animals become recumbent. To assess electrolyte status in horses one can use the fractional electrolyte excretion formula where urine and plasma concentration for respective electrolyte is divided and multiplied with corresponding creatinine quota. In fecal samples one can use the potassium/sodium quota instead.

During a study of a clinical case of exertional rhabdomyolysis blood samples were collected for muscle enzyme analysis and feces to determine the potassium/sodium quota as an indicator for saline status. S-CK and S-ASAT were both elevated in our blood sample. The potassium/sodium quota was 20.6 (ref. value <10), which indicated a marked sodium deficiency. History, race and gender strongly suggest that the horse carries the RER mutation. The sodium deficit might in this case have triggered this episode of ER. Two clinically healthy horses in the same stable with similar diets and exercise programs were also tested. They had normal sodium levels.

INLEDNING

Korsförslamning, eller *Equine Rhabdomyolysis Syndrome* (ERS) som det även kallas i litteraturen är ett sjukdomstillstånd som drabbar framför allt tävlings- och arbetshästar. Förr betraktades korsförslamning som en distinkt åkomma men med tiden har det visat sig röra sig om flera olika sjukdomar som resulterar i skelettmuskelsönderfall och dithörande symptom. (MacLeay, 2004). Runt förra sekelskiftet florerade olika namn som representerade variationer på samma syndrom, bl a 'monday morning disease' och 'paralytic myoglobinuria' (Harris, 1989). Ingen visste dock med säkerhet varför problemen uppstod och därför fanns heller ingen uppenbar behandlingsregim. Flera teorier har presenterats genom åren kring etiologier och lämpliga åtgärder (Beech, 1997). Idag är flera olika bakomliggande faktorer identifierade. De kan antingen på egen hand eller genom samverkan predisponera för ERS även om ett visst arbete normalt krävs för att utlösa en sjukdomsepisod (MacLeay, 2004). Trots de senaste årtiondenas veterinärmedicinska landvinningar förekommer även idag idiopatisk korsförslamning vilket tydliggör att mer forskning kring hästens myopatier erfordras.

Typiska symptom hos hästar som drabbats av ERS inkluderar smärta, hálta, stel gång och svettningar men stor variation förekommer. Vanligen påverkas muskler i bakben och rygg men även frambenen kan drabbas. Symptomen åtföljs av en lindrig till kraftig plasmastegring av bl a muskelenzymerna *kreatinkinas* (CK) samt *aspartat-aminotransferas* (ASAT). Subkliniska fall uppvisar endast denna enzymstegring. I grava fall föreligger ibland myoglobinuri vilket ger rödbrun urin och dessutom kan leda till njursvikt (Beech, 1997). Vissa hästar blir liggandes och dödsfall, om än ovanligt, förekommer (Harris, 1989).

Studier från USA och Storbritannien rapporterar en korsförslamningsincidens på mellan 5 och 7 procent bland tävlingsfullblod. I snitt förlorar de 5,8 träningsdagar per episod. Liknande siffror ses hos de 57 000 registrerade varmblodiga travarna i Sverige, där incidensen ligger runt 6 procent (Isgren *et al.*, 2010). Men även andra hästraser drabbas frekvent av korsförslamning. Det är vanligt hos Quarterhästar och relaterade raser (Valberg *et al.*, 1996) samt hos flera kallblodiga arbetshästar som t ex Belgiskt kallblod (Firshman *et al.*, 2005) Enligt Food and Agriculture Organization inom FN finns det över 58 miljoner hästar i världen (FAOSTAT [online] 2006). Även om inte alla arbetar eller tränas hårt så ger en försiktig spekulation att hundratusentals hästar årligen drabbas av korsförslamning. Med det i åtanke får man anse att korsförslamning utgör ett påtagligt problem ur djurvälståndssynpunkt men även finansiellt för djurägare.

Syftet med denna litteraturstudie är att sammanställa vilka etiologier som ger upphov till ERS, redogöra för tillgänglig aktuell diagnostik samt diskutera behandlingsalternativen och deras indikationer. Eftersom mycket forskning alltså utförs inom området synes en uppdatering vara av värde. Syftet med arbetet är också att på ett överskådligt sätt presentera ett mycket komplext syndrom för att förhoppningsvis göra det lättare för både hästpraktiker och intresserade veterinärstudenter att öka sitt kunnande om ERS.

Under en studie på kardiovaskulära förändringar i samband med hårt arbete och saltbrist utvecklade en häst korsförslamning. Därför planerades att studera saltbalansen hos hästar med korsförslamning. Syftet var att undersöka huruvida det föreligger ett samband mellan saltbrist och korsförslamning. Alla hästpraktiker och kliniker inom 10 mils radie ombads remittera hästar med symptom på korsförslamning i juni 2010 men endast en häst remitterades inom tidsramen för arbetet och den presenteras som en fallbeskrivning.

MATERIAL OCH METODER

Litteraturen söktes framför allt genom databaserna *PubMed* och *Web of knowledge*. Sökorden var i första steget: 'equine OR equines AND exertional rhabdomyolysis OR tying up'. Därefter gjordes mer riktade sökningar med de olika avsnitten i åtanke. Exempelvis: 'exertional rhabdomyolysis AND epidemiology' eller 'exertional rhabdomyolysis AND Polysaccharide storage myopathy'.

Med de olika artiklarna följde många adekvata referenser. Kapitlet om muskelsjukdomar i textboken: *Equine internal medicine* med tillhörande referenslista har även utnyttjats.

För fallstudien skickades ett brev till veterinärstationer och hästpraktiker runt Stockholm och Uppsala där projektet presenterades och förmedling av korsförlamningshästar efterfrågades. Vid upprättad kontakt med en galloptränare åkte jag och handledaren till stallet och intervjuade ägaren/tränaren för erhålla signalement, foderstat, fastställa kondition och etablera sjukdomshistoria. Blodprover och träckprover samlades in från korsförlamad individ samt två friska kontroller. Blodet analyserades med avseende på S-CK, S-ASAT, S-protein och S-troponin (aldosteron kommer att analyseras senare). I träcken analyserades kvoten kalium/natrium. Syftet med provtagningen var att bedöma hästens grad av skelettmuskelsönderfall samt hjärtmuskelskada och dessutom fastställa elektrolytstatus.

LITTERATURÖVERSIKT

Handläggning av korsförslamningsfall

För en adekvat behandling av hästar med korsförslamning måste behandlande veterinär fastställa orsak. Muskelskada kan bero på en mängd olika orsaker som t ex trauma eller sepsis som behandlingsmässigt kräver andra tillvägagångssätt än fall av underliggande ärftliga myopati. Därför erfordras en detaljerad anamnes följt av en noggrann klinisk undersökning. Utredning av fall av misstänkt rhabdomyolys bör inkludera hematologi- och blodkemiprofiler samt urin- eller träckprov. Behandlingen baseras på resultaten av inledande undersökningar och provtagningar.

Dehydrerade patienter bör rehydreras med vätskor som reflekterar eventuella elektrolytrubbningar. Uppenbart smärtpåverkade hästar bör ges NSAIDs förutsatt att normal njurfunktion föreligger. Särskild försiktighet skall iakttas vid behandling med nefrotoxiska substanser av hästar som är extremt utmattade eller dehydrerade. För övrigt skall man hålla korsförslamade hästar varma och installade. Muskelzynnivåer samt hästens villighet att röra sig får avgöra hur och när man gradvis kan återintroducera arbete (MacLeay, 2010).

Med en anamnes av återkommande korsförslamning ligger sannolikt en ärftlig predisponerande muskelsjukdom bakom. Om intresse och finansiella förutsättningar finns kan man gå vidare med utredningen för att om möjligt identifiera vilken specifik sjukdom hästen har och därmed kunna erbjuda adekvat behandling. De två vanligaste och bäst beskrivna myopatierna som kopplats till korsförslamning är *Polysaccharide storage myopathy* och *Recurrent Exertional Rhabdomyolysis* som beskrivs här nedan tillsammans med några mindre vanliga etiologier.

Polysaccharide Storage Myopathy (PSSM)

Polysaccharide storage myopathy är en glykogenupplagringsrubbning som affekterar skelettmuskler. Sjukdomen karakteriseras av återkommande episoder av korsförslamning som kan uppkomma vid lindrig motion. Dessa episoder åtföljs av höga CK nivåer i plasma eller serum. Histologiskt kännetecknas PSSM av lindrig till kraftig ackumulering av abnorma polysackarider i sarkoplasman. På histologisk basis har sjukdomen beskrivits hos Quarterhästar, varmblood, åtskilliga kallblood och undantagsvis hos fullblood och araber och nya genetiska tester avslöjar att även andra hästraser drabbas. Man har på senare tid börjat dela in PSSM i olika typer. Typ 1 representeras av hästar som bär på en mutation i genen för enzymet glykogensyntas (GYS1). Denna mutation anses ligga bakom de allra flesta av PSSM-fallen inom vissa hästraser. Det finns således även PSSM-hästar som inte bär på GYS1-mutationen varför man instiftat typ 2 med en ännu okänd genetisk koppling. Histologiskt ses dock samma förändringar. Sjukdomen kan kompliceras hos typ 1 patienter som även bär på en mutation i RYR1-genen som förknippas med *malign hypertermi*. Dessa individer representerar en gravare klinisk fenotyp av PSSM och klassas som typ 3. (McCue *et al.*, 2009).

År 2007 visade McCue och Valberg att prevalensen för PSSM hos Amerikanska Quarterhästar låg mellan sex och tolv procent. Incidensen hos belgiska kallblood är 36 procent (Firshman *et al.*, 2005) och i en stor patologistudie med 225 obduktionsfall påvisades abnorma polysackarider hos 86 procent av kallblooden (Valentine & Cooper, 2005). Incidensen hos varmblood är i skrivande stund inte fastställd men PSSM står för en majoritet av rasens myopati (Hunt *et al.*, 2008). Resultaten visar att sjukdomen är väldigt utbredd bland flera raser.

Kliniska tecken och laboratoriefynd

Hästar med PSSM utvecklar ofta typiska korsförslamningssymptom under träning redan inom första halvtimmen. Framför allt ökad träningsintensitet ger upphov till sjukdomsepisoder.

Milda fall kan uppvisa endast stel gång, oro och en utsträckt hållning. I svårare fall ses ofta tecken på smärta, svettningar och ovilja att röra sig eller att hästen blir liggande. Stor variation vad gäller CK-nivåer och träningstolerans förekommer vilket kan förklaras av skillnader i hästars individuella smärttolerans. Det är vanligare med kvarstående rörelsestörningar hos kall- och varmblood än hos Quarterhästar. Vissa kallblood uppvisar dessutom progressiv muskelatrofi och muskelsvaghet, kan bli liggande och slutligen avlida.

Hos hästar med återkommande episoder av rhabdomyolys och avsevärda polysackarid-ansamlingar i muskelfibrerna kan muskelenzymerna vara kroniskt förhöjda även under längre vila och inställning. Detta beror sannolikt på antingen en pågående subklinisk rhabdomyolys eller en förändring i membranpermeabiliteten hos muskelcellerna. De abnorma polysackariderna som lagras i muskelcellerna hos hästar med PSSM, synliggörs vid *periodic acid-Schiff* (PAS) färgning och är karakteristiskt amyklas-resistenta (MacLeay, 2010).

Patofysiologi

En mutation i enzymet glykogensyntas har identifierats nyligen och visats ha ett starkt samband med förekomst av PSSM. Egenskapen uppvisar ett autosomt dominant nedärvningsmönster. (McCue *et al.*, 2008). Mutationen ger en ökad aktivitet hos enzymet som resulterar i en ansamling av glykogenlika, mindre förgrenade polysackarider i skelettmuskler (Herszberg *et al.*, 2009). Mutationen har uppstått innan de moderna hästraserna grundades vilket förklarar varför den är så utbredd idag. Graden av polysackarid-ackumulering verkar öka med stigande ålder även om problembilden förblir konstant vilket antyder att fenomenet utgör ett sekundärt drag av sjukdomen. Hos vissa hästar identifieras de abnorma polysackariderna i myocyterna först så sent som vid tre års ålder. Därefter ser man en progressiv ackumulation som alltså inte nödvändigtvis kan kopplas till svårare symtom. Överlag präglas sjukdomens manifestation av väldig variation vad gäller mängd ackumulerade polysackarider i muskelsektioner, frekvens, grad av rhabdomyolysymptom och grad av muskelenzymstegring (MacLeay, 2010).

Vid PSSM uppstår glykogenos, alltså en överdriven glykogenupplagring i muskelceller till följd av ökat glukosupptag hos skelettmuskler samt ökad insulinkänslighet snarare än oförmågan att metabolisera glykogen eller glukos. Efter träning kan nämligen PSSM-hästar uppvisa normala glykogennivåer. Därefter ombesörjer glykogensyntesen att depåerna fylls på. Hos PSSM-hästar fortsätter denna process tills genomsnittskoncentrationen av glykogen i musklerna är nästan de dubbla jämfört med friska hästar (Annandale *et al.*, 2004).

Glukosmetabolismen vid PSSM är kraftigt förändrad. Fastglukosvärden är konsekvent lägre hos PSSM-hästar och efter intravenös glukosgiva elimineras glukos från blodloppet i högre takt än hos friska hästar. Vid insulingiva blir hästar med PSSM gravt hypoglukemiska och förblir så längre än friska kontroller. Det är okänt vad som ligger bakom denna ökade insulinkänslighet men resultatet är hur som helst ett mer omfattande glukosupptag till muskelceller. Enzymet glykogensyntas stimuleras som regel vid upptag av glukos från blodbanan. Hos PSSM-hästar bildas abnormt glykogen med färre förgreningar än normalt. Detta kan bero på ökad aktivering av glykogensyntas jämfört med *Glycogen Branching Enzyme* (GBE) som då så att säga inte håller jämna steg (Annandale *et al.*, 2004). Hästar med PSSM kan bryta ned det onormala glykogenet men processen är ineffektiv eftersom färre förgreningar innebär färre angreppspunkter för degraderande enzymer.

Träning påverkar både antal och aktivitet av glukotransport-proteiner i muskelcellmembranet. Möjligen är det därför hästar som regelbundet motioneras uppvisar en glukostolerans i paritet med friska hästars. Även fettrika dieter verkar behjälpliga vilket kan ha att göra med ett mindre uttalat glukemiskt svar och lägre glukosupptag hos muskelcellerna efter måltid (MacLeay, 2010). Exakt hur eller varför muskelceller hos drabbade hästar far så

illa är inte klarlagt men förslagsvis leder den rikliga upplagringen av sackarider i muskelcellerna till störd myofibrill-arkitektur och sedermera muskelskada vid ansträngning (McCue *et al.*, 2008).

Diagnos

PSSM-hästar har vanligen en anamnes av återkommande korsförlamningsepisoder i samband med låggradig motion. För att ställa diagnosen PSSM kan man påvisa de glykogenlika polysackariderna i *periodic acid Schiff*-färgade muskelbiopsier. Biopsierna bör tas från exempelvis *m. semimembranosus* eller *m. gluteus* (Valentine *et al.*, 2000). Eftersom det kan dröja upp till 3 år innan man kan påvisa förändringarna histologiskt är det svårt att med säkerhet ställa diagnosen hos unga hästar. Det finns ett patenterat genetiskt test för mutationen i GYS1-genen tillgängligt vid University of Minnesota i USA. De testar även för RYR1-mutationen som i vissa fall försvårar sjukdomsbilden. Inget test finns för närvarande tillgängligt för indentifiering av typ 2 hästar men på universitetet i Minnesotas hemsida står att läsa att man arbetar på att fram ett sådant. För gentesterna behövs antingen helblod eller härrötter (Recent advances in PSSM genetic testing, [online] 2011).

Man kan även utföra ett tränings-toleranstest för diagnostik av PSSM som går ut på att mäta CK-aktivitet efter 15-30 minuter trav. Blodprov tas strax innan och fyra till sex timmar efter träningen. Det rekommenderas även att elektrolytkvoter i urinen mäts (mer om detta står att läsa under *Elektrolytrubbning*) samt att serumnivåerna av selen eller glutathionperoxidase samt E-vitamin fastställs. Vid avvikelser bör veterinären sikta på att normalisera värdena (MacLeay, 2010).

Terapi

För behandling av PSSM-hästar under pågående korsförlamningsepisod, se *Handläggning av korsförlamningsfall*. Långsiktigt kan man uppnå väldigt goda resultat genom dietära åtgärder, modifierad träningsregim eller helst en kombination av båda (MacLeay, 2010). För att minska symptom av rhabdomyolys hos PSSM-hästar bör stärkelse utgöra mindre än fem procent av den smältbara energin i fodret medan fettkällor bör utgöra mer än tolv procent. Muskler har då potentiellt tillgång till fler fria fettsyror för sin metabolism vilket lindrar glykogenupplagringen. Fodermässigt finns flera tillgängliga fettkällor, bl a olika vegetabiliska oljor. Olja kan dock förstöra maten och göra den osmaklig vilket man kan kringgå med vissa fettrika kommersiella foderblandningar (Ribeiro *et al.*, 2004). Regelbunden daglig motion främjar glukosmetabolismen hos drabbade hästar och skyddar mot ERS. Att hålla hästar utomhus i stället för installade har också visat sig förebygga korsförlamningsepisoder. De får då bättre möjlighet att röra sig och därmed förbruka glykogen (Firshman *et al.*, 2003). Ägare som regelbundet motionerar sina hästar och som dessutom lyckats implementera rekommenderade foderstatsjusteringar åtnjuter således störst framgångar när det gäller att begränsa återkomsten av korsförlamning (MacLeay, 2010).

Recurrent Exertional Rhabdomyolysis (RER)

Recurrent Exertional Rhabdomyolysis tros vara den vanligaste muskelsjukdomen hos tävlingsfullblod. Mellan 5 och 10 procent av fullblodshästar utvecklar *exertional rhabdomyolysis* (ER) – korsförlamning – varje säsong enligt studier gjorda i USA och Storbritannien (Dranchak *et al.*, 2005). En epidemiologisk studie från 2010 visar att sjukdomen sannolikt är väldigt utbredd även bland svenska varmblodstravare med en incidens på ca sex procent (Isgren *et al.*, 2010). Hur allvarliga symptom hästarna utvecklar påverkas av genetiska faktorer, temperament, kön och ålder såväl som diet och träningsrutiner. Arvbarhetsstudier tyder på ett autosomt dominant nedärvningsmönster för sjukdomen. Den extensiva inavel som bedrivits bland fullblodshästar gör det dock svårt att dra säkra slutsatser

kring arvbarheten eftersom många hästar, friska eller inte härstammar från samma individer (MacLeay, 2010).

Kliniska tecken och laboratoriefynd

Kliniskt är det svårt att skilja RER från korsförslamning av andra orsaker. Man ser de typiska muskelkramperna från företrädevis de stora muskelgrupperna i hästens bakdel som t ex *m. semitendinosus*, *m. semimembranosus*, *m. quadriceps femoris* etc men kramper i frambensmuskulaturen förekommer. Kramperna och smärtan de orsakar varierar i intensitet från mild till kraftig vilket ses på hästen som oro, rikliga svettningar och ovilja att röra sig. Hjärt- och andningsfrekvens stiger vanligen. Affekterade muskler känns spända och ömma vid palpation. Muskelnerna kan kännas ojämna generellt eller fokalt vilket beror på muskelbrott och ödem. Kramperna avtar vanligen inom minuter till timmar. I vissa svåra fall kan hästar bli liggandes vilket innebär en längre konvalescens. Återhämningsperioden kan ta olika lång tid beroende på graden av muskelsönderfall. I de flesta fallen återgår hästarna till tävlingskick.

Från sönderfallande muskelfibrer läcker bl a de intracellulära enzymerna ASAT och CK ut tillsammans med musklernas syretransportör myoglobin. Myoglobin utsöndras via urinen och kan i svåra fall rödfärga densamma. När dehydrering och systemisk acidosis föreligger kan myoglobinet orsaka tubulär nefros med njursvikt som följd. Eftersom episoder av RER vanligtvis uppkommer efter ett relativt kortvarigt aerobiskt muskelarbete blir detta dock sällan ett problem då varken dehydrering eller acidosis hinner uppstå (MacLeay, 2010). Hästar uppvisar en fysiologisk CK-stegring efter fysiskt arbete som kulminerar efter fyra till sex timmar. Vid kraftigt fysiskt arbete stiger CK två till fyra gånger jämfört med basalnivån hos normala hästar men hos RER-hästar kan nivån tiobubblas efter motsvarande arbete. (MacLeay *et al.*, 2000).

Patofysiologi

Vid RER ser man ingen upplagring av polysackarider i muskelceller däremot ses ett stort antal centralt belägna cellkärnor i mogna muskelceller (MacLeay, 2010). Vidare har nya studier knutit RER till en defekt i regleringen av muskelkontraktion. *In vitro* kontraktionsstudier visar en hos musklerna ökad känslighet för kalium, halotan och koffein (Dranchak *et al.*, 2006). Dessutom uppnås maxkontraktion och relaxation snabbare jämfört med friska kontroller (MacLeay, 2010). Resultaten av kontraktionsstudierna är liknande dem man funnit hos svin med malign hypertermi men genetiska studier har visat att det rör sig om två separata defekter. Mutationer i två andra troliga kandidatgener som ger upphov till liknande sjukdomar hos andra djurarter har också kunnat exkluderas i jakten på den skyldiga genen som tillsvidare förblir okänd (Dranchak *et al.*, 2006).

Uttrycket av *Recurrent Exertional Rhabdomyolysis* beror på kondition, träningschema, diet, ålder, kön och temperament. Biokemiska reaktioner på stress och ångest har postulerats utlösa episoder av RER i analogi med vad man ser hos svin med *malign hypertermi*. Exakt hur den mekanismen fungerar är oklart. En typisk fullblodshäst med RER beskrivs som ett två- till treårigt sto med nervöst temperament. Könspredilektionen får varierat stöd i litteraturen. Vissa menar att unga ston av naturen är mer temperamentsfulla och mer lättstressade och därmed drabbas i högre utsträckning (MacLeay, 2010). Bland svenska travare visade sig honligt kön och nervöst temperament öka risken för RER oberoende av varandra (Isgren *et al.*, 2010).

Typ av foder påverkar uppkomst av RER. Kolhydratrik diet har visat sig öka risken för RER. Hos människa och hund kan kolhydratrik diet leda till ackumulering av glykogen i muskelcellerna, sk *glycogen loading*. Vid arbete kan överdriven glykogenedbrytning eventuellt leda till ansamling av mjölksyra och acidosis. *Glycogen loading* har dock inte kunnat kopplas till rhabdomyolys. Fenomenet tycks heller inte uppstå hos hästar med likartad foderranson då endast blygsam glykogenökning observeras. Studier på både fullblod och

varmblodshästar med RER visar att inget samband mellan plasmanivåerna av mjölksyra och CK föreligger. Att rhabdomyolys primärt beror på laktacidosis förefaller därför osannolikt (MacLeay *et al.*, 2000).

Precis som hos svin med malign hypertermi har *in vitro*-försök visat abnorm muskelkontraktilitet. Resultat tyder också på att RER också kan initieras av stress. Enligt subjektiva bedömningar från flera studier blir hästar vid spannmålsrik diet mer nervösa i temperamentet och mer svårhanterliga jämfört med när de får spannmålsfattig, fettrik diet. Gallopp där ryttaren håller tillbaka hästen anses stressande och har visat sig öka risken för korsförflamning (MacLeay, 2004). Arbetets duration verkar spela större roll än intensiteten för sjukdomsuppkomst. Vid försök på löpband sågs stegrade muskelenzymnivåer efter 15 till 30 minuters trav medan 12 minuters högintensivt arbete endast medförde ringa stegring. Även i detta fall anses stress vara en potentiell faktor. Långsam hastighet på löpbandet verkar frustrerande för vältränade hästar som bl a ger uttryck för detta genom olika lekfulla beteenden (MacLeay *et al.*, 2000).

Diagnos

För att ställa diagnosen RER väger man samman ras, sjukdomshistoria, laboratoriefynd och histopatologiska fynd från muskelbiopsier. Sjukdomen förmodas vara mer utbredd bland fullblod och varmblod. Anamnesen skall innehålla återkommande episoder av muskelkramper med samtida muskelenzymstegringar i blodet. I muskelbiopsier ses tecken på rhabdomyolys, regeneration, ökat antal centrala cellkärnor samt avsaknad av abnorma polysackarider som annars skulle tyda på PSSM. Den gyllene standarden för RER-diagnostik är egentligen ett sk koffein- eller halotankontrakturtest. Det kräver dock biopsitagning från interkostalmuskulaturen vilket är ganska opraktiskt (MacLeay, 2010).

Terapi

Kontroll av sjukdom hos RER-hästar inbegriper såväl diet och träningsprogram som lugn stallmiljö. Hästar bör få tillräckligt med kalorier för det arbete de förväntas utföra men man bör samtidigt undvika överdrivet kaloriintag eftersom det kan ge upphov till rhabdomyolys hos dessa hästar (MacLeay *et al.*, 2000). Högkaloridietter med övervägande fettinnehåll är effektivt för att minska CK-aktivitet efter träning. Om man inte vill laborera med egna fettblandningar så kan man försöka med någon av de tillgängliga foderblandningarna på marknaden. Dessa lär vara effektiva även om ingen vet den exakta mekanismen genom vilken CK-aktiviteten sänks.

Tränaren bör anpassa programmet efter individen för att i möjligaste mån undvika stress. Vissa hästar fungerar bäst när de tränar själv, andra föredrar sällskap. En del hästar behöver en långsam uppvärmning, andra trivs med korta explosiva pass. Att hänsyn tas till hästens specifika behov är alltså av yttersta vikt om man vill uppnå god funktion i längden.

Läkemedlet *dantrolene-natrium* används inom humanvården för behandling av spastiska neuromuskulära åkommor. Det används bl a profylaktiskt och terapeutiskt vid *malign hypertemi*. Dantrolene hämmar kalciumfrisättning från det *sarkoplasmatiska retikulumet* i skelettmuskler, troligen via interaktion med kalcium-jonkanalerna. En daglig oral giva på 4 mg/kg till häst minskar effektivt muskelenzymstegring efter arbete (McKenzie *et al.*, 2004). Dessutom visade Edwards *et al.* (2003) att oral giva av dantrolen-natrium reducerade CK-stegringar hos hästar efter fysiskt arbete. Medicinen bör ges på fastande mage eftersom upptaget annars blir väldigt oförutsägbart och terapeutiska koncentrationer svårtligen uppnås. Dantrolene-natrium bör administreras ca 90 minuter innan träning så att maxkoncentration i plasma hinner uppnås. Långvarig behandling rekommenderas inte eftersom risk för allvarliga biverkningar föreligger. Främst hepatotoxicitet har rapporterats varför en regelbunden monitorering av levervärden bör utföras vid långtidsbehandling (McKenzie *et al.*, 2004).

Idiopatisk korsförflamning

I vissa fall kan ingen bakomliggande myopati förklara återkommande episoder av korsförflamning. Vissa av dessa fall kan svara på skötsel och foderrekommendationer i likhet med RER-hästar. I annat fall bör man föreslå en minskning i träningsintensitet eller alternativt att man låter hästen gå i pension (MacLeay, 2010).

E-Vitamin-/Selenbrist

Både E-vitamin och selen är potenta antioxidanter som är essentiella för normal muskelfunktion. Brister kan leda till en rad sjukdomar, både neuropatier och myopatier. Troligen kan E-vitamin-/selenbrist även leda till korsförflamning hos vuxna hästar (MacLeay, 2010). Siciliano et al. (1997) avvisade dock ett direkt samband mellan muskelenzymstegring efter arbete och E-vitaminstatus hos häst. Flera studier på E-vitamin och selen gjordes innan man kände till PSSM och RER vilket gav svårtolkade resultat eftersom några av de inkluderade hästarnas tillstånd påverkades av då okända faktorer. Det är också möjligt att de bakomliggande myopatierna medför ett ökat behov av t ex antioxidanter och elektrolyter. Varken optimal nivå eller eventuell toxicitet finns beskriven för E-vitamin. Hästar i hårt arbete kan behöva tillskott av E-vitamin då vanliga foder sällan innehåller tillräckliga mängder. Supplementering med selen skall endast ske vid dokumenterad brist eftersom risk för toxicitet föreligger (MacLeay, 2010).

Faktorer som predisponerar för E-vitamin-/selenbrist inkluderar härsket foder, tillskott av växt- eller fiskolja, fuktigt foder samt spröda beten. Även vid normal torkning av hö kan innehållet av E-vitaminet halveras. Vintergräs och vissa pelleterade foder innehåller låga nivåer. I en del färska legymbeten och även i hö förekommer *succino-oxidashämmare* som interfererar med E-vitamin och denna process förvärras då fodret är fuktigt. Selenbrist kan man förvänta sig i områden med selenfattiga jordar där växternas seleninnehåll understiger 0,05 ppm (Beech, 1997). Sura, syrefattiga och svavelrika marker är sannolikt också selenfattiga. Dessutom kan koppar, silver, tellurium och zink påverka selenupptaget. (MacLeay, 2010).

Mitokondriell enzymbrist

Ett syndrom med grav träningsintolerans har beskrivits hos en liten familj hästar. Hos ett sto har man funnit en brist av *complex I respiratory chain enzyme*. Hon uppvisade grav träningsintolerans och muskelstelhet. En extrem mjölksyra-acidos utvecklades i förhållande till graden av ansträngning. Ingen rhabdomyolys kunde dock dokumenteras. Muskelbiopsier demonstrerade onormala mitokondrier med bisarra kristaformationer. Biokemiska analyser avslöjade låg aktivitet i det första enzymet i cellandningskedjan. Detta leder till nedsatt oxidativ kapacitet vid träning och gör musklerna beroende av anaerob metabolism för sin energiförsörjning (Valberg et al., 1994). Undersökning av släktingar visade att sjukdomen är familjär (MacLeay, 2010).

Överansträngning

Överansträngning kan uppstå hos alla hästar som tränas för hårt. Speciellt utsatta är de vid varmt och fuktigt klimat. Rhabdomyolys är en vanlig komponent vid överansträngning och tillståndet kan förvärras av samtidig glykogen- och elektrolytutarmning. Eftersom hästars svett är hyperton medför långa träningspass avsevärd elektrolytförlust. Det är framför allt natrium, kalium och klorid som utsöndras i svetten. Initialt kan hästar kompensera för natriumförluster genom att mobilisera reserver från tarmkanalen. Eftersom stora mängder vätska förloras via svetten så kan en del hästar ha ökad natriumkoncentration i blodet om de inte erbjuds vatten eller vägrar dricka. När de dricker vatten så sjunker dock natriumkoncentrationen drastiskt. Utöver förluster i svetten byts kalium ut mot natrium i tarmkanalen. Vid kraftigt arbete och svettning ersätts kaliumförlusterna primärt från

muskeldepåer. Elektrolytförlusterna kan kompliceras av mjölksyra-acidos som uppstår till följd av anaerob glykolys och dehydrering. Vanligare är dock att en metabolisk alkalos förekommer då bikarbonat resorberas i högre utsträckning i njurarna vid kloridbrist (MacLeay 2004).

Elektrolytrubbning

Många elektrolyter spelar en stor roll för normal neuromuskulär aktivitet. Det gäller både absoluta men också inbördes koncentrationer. Brister kan uppkomma som följd av dietära tillkortakommanden eller genom svettning. Vid långdistansritter lider hästar ofta svåra förluster av natrium, kalium och klorid. Det kan bli en ge upphov till rhabdomyolys (MacLeay, 2004). Magnesiumkoncentrationen är omvänt proportionell mot acetylkolinkoncentrationen i neuromuskulära synapsspalter. Låga magnesiumnivåer leder till hyperirritabilitet i muskelcellmembranen och dysfunktion hos flera enzymer inblandade i metabolismen. I sin svåraste form hos boskap leder hypomagnesemi till beteskramp som ses på magnesiumfattiga beten. Även kalciumbalansen är avgörande för muskelfunktion. Hypokalcemi är livshotande hos de flesta arter. Hypokalcemisk tetanus kan drabba hästar vid t ex extrem ansträngning, felaktig utfordring eller kraftig laktation (MacLeay 2004). Studier har visat att elektrolytutsöndring i urinen varierar med brunstcykel hos ston. Från två dagar innan till fyra dagar efter brunst ökade utsöndringen av natrium, kalium och magnesium markant. Steroidhormoner från äggstockarna verkar således påverka elektrolytelimination via njurarna. Under brunst löper ston därför sannolikt en större risk att drabbas av korsförflamning (MacLeay, 2010).

För att utvärdera elektrolytnivåerna kan man använda sig av urinutsöndringskvoter (*Fractional Electrolyte Excretion, FE*) för respektive elektrolyt enligt formeln:

$$FE(x) = \frac{(x)urin}{(x)plasma} \times \frac{(Kreatinin)plasma}{(Kreatinin)urin} \times 100$$

x = analyserad elektrolyt

Normalvärden: $FE_{Na^+} = 0,04 - 0,8$, $FE_{K^+} = 35 - 80$, $FE_{PO_4} = 0 - 0,2$ (Harris & Colles, 1988)

I en studie på 144 hästar med återkommande korsförflamning fann man att 100 av dem hade avvikande FE-värden. Av dem blev 72 bättre efter en elektrolytjustering i fodret (Harris & Snow, 1991). För natrium och kalium kan nivåerna i kroppen även bedömas genom analyser av kalium-/natriumkvoten i träckprover (skall ej vara under 10) vilket kan vara enklare att erhålla än urinprov (Jansson, Johannisson, & Kvant, 2010).

Normalisering av elektrolytstatus kan göras enligt följande tabell:

Tabell 1

Förslag till elektrolytsupplementering till en 400-500kg tung häst baserad på FE-värden

FE-resultat	Åtgärd
Lågt Na ⁺	NaCl: 56g/dag
Lågt Na ⁺ och K ⁺	NaCl: 56g/dag plus KCl: 28g/dag i 2 veckor. Därefter enbart NaCl
Högt PO ₄	Minska kliutfodring plus CaCO ₃ : 56g/dag eller alternativ Kalciumkälla
Högt Na ⁺	Minska natriumintag (ex byt hö ifall det odlas vid kusten).

(Harris & Snow, 1991)

Fallstudie – 2010-08-03

Signalement

Åttaårigt engelskt fullblodssto. Galopptränad och vid full tävlingskondition.

Dessutom togs prover från två kliniskt friska kontrollhästar i samma stall. En valack och ett sto. Båda galopptränade i full tävlingskondition

Anamnes

Historia av återkommande episoder av korsförlamning. Senast 2009-11-16 då stegrade ASAT- och CK- värden bekräftade diagnosen. Nu åter stel och ovillig att röra sig. Djurägare känner igen symptomen från tidigare episoder av korsförlamning.

Profylax

Magnettäcke, extra E- och B-vitamintillskott.

Foder

Fri tillgång till hösilage, 5L hippoharmoni (müsli), 4L Stud Balancer (müsli), 1L Fibergi elit + ½ dL salt, ½ dL kalk, Chevinal +, bioglucomin.

Kliniska tecken

Förenliga med måttlig grad av korsförlamning.

Provsvär

Lindrigt förhöjda muskelenzymer (CK, ASAT) sågs hos den sjuka individen. Troponin I (indikator på hjärtmuskelskada) var inom referensintervallet. Mycket lindrigt förhöjt S-ASAT observerades hos kontrollstoet.

Hos stoet med korsförlamning visade kalium-/natriumkvoten i träckprovet att en kraftig natriumbrist förelåg. De två kontrollerna hade normala nivåer.

Tabell 2

Resultaten från fallstudien. Troponinprov togs inte på kontrollhästarna. Asterisker indikerar avvikelser

Parameter	Sjuk	Kontroll 1	Kontroll 2	Referensvärde	Enhet
S-ASAT	*14,6	*11,8	8,1	<10	µkat/L
S-CK	*8,5	*3,8	3,0	<5,8	µkat/L
S-Protein	63	58	64	50-66	g/L
Troponin I	<0,022	-	-	<0,030	µg/L
Kalium-/natriumkvot	*20,6	2,7	4,7	<10	-

Kommentar

Den lindriga enzymstegringen beror sannolikt på att proverna togs dagen efter symptomdebut (~36 h senare) och nivåerna nästan sjunkit inom referensintervallet igen. Eftersom hästens tillstånd dessutom var relativt gott förväntade vi oss endast måttlig förhöjning av enzymnivåerna. Ett mer representativt prov bör tas i anslutning till själva symptomdebuten eftersom ASAT och framför allt CK har korta halveringstider. I vårt fall hade vi en talande sjukdomshistoria och en väldigt kunnig djurägare med erfarenhet av korsförflamning på sin häst. Därför är det mest troligt att det var korsförflamning som drabbat hästen även den här gången trots att våra laboratoriesvar inte kunnat bekräfta detta. Många faktorer tyder på att det rör sig om en häst med RER varför muskelbiopsitagning dessutom skulle kunna vara av intresse. Att kontroll 1 har en lindrig stegring av muskelenzymerna kan tyda på en subkliniskt episod av korsförflamning i avtagande. Det kan lika gärna vara en fysiologisk respons till nylig träning. Kalium/natriumkvoten visar att stoet med klinisk korsförflamning hade saltbrist till skillnad från kontrollhästarna.

DISKUSSION

När jag anslöt mig till det här projektet insåg jag inte vilket komplext område jag skulle beröra. I min undervisning på veterinärprogrammet har jag inte fått mycket kontakt med korsförflamning, varken i fält eller i skolbänken. Flera av artiklarna som jag tagit del av skrevs runt början på 90-talet och deras relevans i dagsläget kan i vissa fall ifrågasättas. Det bedrivs ju omfattande forskning kring korsförflamning och man måste regelbundet omvärdera sin kunskap. Det mesta av materialet är dock väldigt nytt och ger en bra inblick i modern hästmedicins senaste landvinningar inom muskelsjukdomar.

De två stora områdena inom vilka merparten av forskningen bedrivs är onekligen *PSSM* och *RER*. Man har lagt ner stor möda på att beskriva patofysiologi och att identifiera riskfaktorer för dessa sjukdomar. Specifika diagnosmetoder finns beskrivna som dessvärre kan vara ganska svåra att genomföra och är relativt invasiva. I synnerhet muskelbiopsitagning av interkostalmuskulatur som den gyllene standarden för histopatologisk diagnostik av *RER* anmodar. Slående för dessa två ärftliga men vitt skilda myopatier är att behandlingsalternativen dels är ganska begränsade och dels är snarlika. Därför kan värdet av en definitiv diagnos ifrågasättas för den enskilde hästägaren. I båda fallen kan det löna sig att justera ned kolhydratandelen i kosten och istället låta fettsyror stå för det huvudsakliga energiinnehållet i fodret. För *PSSM*-hästar innebär det en minskad glykogenupplagring och för *RER*-hästar medför det en gynnsam temperamentsförändring. *PSSM*-hästar mår bra av att gå ute och skall helst tränas dagligen. Daglig träning av *RER*-hästar har också gett positiva resultat troligtvis eftersom träningen i sig avdramatiseras och nervositet lindras. Dock måste man anpassa träningen till ett program som bäst minskar stress för den enskilde individen.

Mer regelbunden träning skulle kanske till och med öka risken för korsförslamning hos vissa hästar ifall det upplevs mer stressande. För RER-hästar finns det dessutom ytterligare ett vapen i arsenalen mot korsförslamning och det är dantrolen-natrium. Läkemedlet har omdiskuterad effekt på häst. På humansidan har det använts länge på patienter med kramptillstånd (Edwards *et al.*, 2003). För häst finns inga gedigna farmakologiska data för biotillgänglighet eller elimination och därför har en del forskare extrapolerat doser från människor. Vissa författare är positiva till dantrolen och menar att i studier där terapeutisk effekt uteblivit beror på för låg dosering. Olika dosrekommendationer förekommer i olika källor. I avsnittet om 'terapi' redovisas den ena. Ett annat läkemedel som traditionellt används vid korsförslamning är *natrium-bikarbonat*. En fallstudie från 1986 visade positiva behandlingresultat (Edward & Kronfeld, 1986) men andra forskare verkar kritiska till resultatet och vid fall av överansträngning är det dessutom direkt kontraindikerat med bikarbonatgiva eftersom de hästarna ofta redan har en metabolisk alkalos (MacLeay, 2010). Eftersom elektrolytstörning är en potentiellt viktig komponent i korsförslamningssyndromet (Harris & Snow, 1991) kan man ju spekulera om en positiv effekt av natrium-bikarbonatbehandling skulle kunna bero på en oavsiktlig elektrolytjustering hos en hyponatremisk häst.

Antioxidanters roll i det hela är något svår att fastställa. Oftast talar man om E-vitamin och selen som är två mycket centrala antioxidanter. Eventuella brister kan mycket väl ge skador i skelettmuskler men det verkar sällan vara den primära orsaken till korsförslamning eftersom tillskott som regel ges i fodret. Möjligen skulle en underliggande myopati medföra ett ökat behov av vissa ämnen som elektrolyter eller antioxidanter (MacLeay, 2004). Då kanske normalintervallen som baserats på friska hästar är missvisande. Hos gnagare kan man lindra träningsinducerad muskelskada genom E-vitamintillskott men något sådant samband har inte påvisats hos häst (Siciliano *et al.*, 1997). E-vitamin anses icketoxiskt och förebyggande supplementering kan rekommenderas. Seltillskott bör man dock endast ordinera vid konstaterad brist (MacLeay, 2004).

Efterhand som fler och fler mekanismer bakom sjukdomen beskrivs kommer diagnosen *idiopatisk korsförslamning* troligtvis bli allt mer sällsynt. Den används dock alltjämt för att klassificera de hittills oidentifierade etiologierna.

Korsförslamning till följd av överansträngning kan drabba alla hästar. Det är därför viktigt att identifiera dessa patienter och skilja dem från hästar med bakomliggande muskelsjudomar och ge adekvat behandling. Vid misstanke om enbart överansträngning bör man alltså avvakta med vidare diagnostik.

Elektrolyternas roll vid uppkomst av korsförslamning verkar ha hamnat i skymundan då man inom forskarvärlden fokuserat mycket på de ärftliga myopatierna de senaste årtiondena. Att rubbningar påverkar neuromuskulär aktivitet är rätt självklart eftersom allt styrs genom ett intrikat samspel av jonflöden över cellmembran. På humansidan förekommer rhabdomyolys p g a hyponatremi (Trimarchi *et al.*, 1999) och det finns även beskrivet på hundar (Beech, 1997). För hästar med korsförslamning rekommenderas att en elektrolytprofil etableras och avvikelser justeras för att försäkra sig om att den faktorn elimineras (MacLeay 2004). Elektrolytprofil via urinprov rekommenderas av Harris och Snow. Analys via träckprov som propageras av Jansson och Kvarn är enklare att genomföra men metoden är i behov av ytterligare studier och validering.

Genetiska studier har visat att mutationen för PSSM uppstod långt innan de moderna hästraserna etablerades. Man kan ju fråga sig varför inte en så till synes negativ egenskap inte avlats bort genom åren. En möjlig anledning är att mutationen kan ha varit gynnsam för de allra flesta hästar som historiskt sett levt under bra mycket strängare förhållanden än dagens.

Lyxiga kolhydrater har förmodligen erbjudits i ringa utsträckning varför de som kunde tillgodogöra sig maximalt av givan fick en selektiv fördel. Om hästarna dessutom arbetat dagligen minskar risken för negativa effekter. Problemet har istället uppkommit traditionellt efter en söndagsvila när hästar återgått till arbete. Därför kallades sjukdomen 'monday morning disease' förr.

Att inte RER-genen avlats bort kan ha att göra med det faktum att den har ett samband med god prestationsförmåga. RER-travare i Sverige har fler vinster från stillastående start samt innehar fler banrekord än friska hästar. Tränare och hästägare verkar stå ut med några extra dagars konvalescens per år för hästarna mot att de i gengäld vinner fler lopp. Detta komplicerar ett eventuellt avelsprogram. Av djurskyddsmässiga skäl vore det dock av värde.

I vår fallstudie kunde en tydlig avvikelse i elektrolytstatus påvisas för stoet med trolig korsförflamning. Blodprov i det akuta skedet hade naturligtvis varit att föredraga. Signalement och sjukdomshistoria ger dessutom en misstanke om Recurrent Exertional Rhabdomyolysis. Troligtvis var det en kombination av ärftlig predisposition och rådande saltunderskott som ledde till hennes korsförflamningsutbrott den här gången. Vidare RER-diagnostik vore av intresse för att ta fram ett profylaktiskt program och eventuellt sätta in dantrolenbehandling. Det mest intressanta med detta fall är att den höga kalium/natriumkvoten i träcken stärkte vår hypotes att saltbrist kan vara en faktor i uppkomsten av korsförflamning. Dessutom att en enkel elektrolytanalys från träckprov skulle kunna upptäcka hästar i riskzonen och att problemet enkelt kan motverkas genom att ge ett adekvat tillskott av salt med utfodringen. För att kunna dra några långtgående slutsatser behövs ett betydligt större material och faktisk rhabdomyolys måste bekräftas genom blodprov i ett tidigt skede.

LITTERATURFÖRTECKNING

- Annandale, E. J., Valberg, S. J., Mickelson, J. R., & Seaquist, E. R. (2004). Insulin sensitivity and skeletal muscle glucose transport in horses with equine polysaccharide storage myopathy. *Neuromuscular Disorders* 14 , 666-674.
- Beech, J. (1997). Chronic Exertional Rhabdomyolysis. *Veterinary Clinics of North America: Equine Practise* , 145-168.
- Dranchak, P., Valberg, S., Onan, G., Gallant, E., MacLeay, J., McKenzie, E, et al. (2005). Inheritance of recurrent exertional rhabdomyolysis in Thoroughbreds. *J Am Vet Med Assoc, Vol 227, No. 5, September 1, 2005* , 762-767.
- Dranchak, P., Valberg, S., Onan, G., Gallant, E., P., Matthew M. Binns, P., June E. Swinburne, P., et al. (2006). Exclusion of linkage of the RYR1, CACNA1S, and ATP2A1 genes to recurrent exertional rhabdomyolysis in Thoroughbreds. *Am J Vet res, Vol 67, No. 8, August 2006* , 1395-1400.
- Edward, J., & Kronfeld, D. (1986). Dietary sodium bicarbonate as a treatment for exertional rhabdomyolysis in a horse. *J Am Vet Med Assoc, vol 188, No. 6* , 602-607.
- Edwards, J., Newton, J., Ramzan, P., Pilsworth, R., & Sheperd, M. (2003). Clinical Evidence Article - The efficacy of dantrolene sodium in controlling exertional rhabdomyolysis in the Thoroughbred racehorse. *Equine vet J, vol 35*, 707-710.
- Firshman, A. M., Baird, J. D., & Valberg, S. J. (2005). Prevalences and clinical signs of polysaccharide storage myopathy and shivers in Belgian Draft Horses. *J Am Vet Med Assoc, vol 227, No 12, December 15* , 1958-1964.
- Firshman, A. M., Valberg, S. J., & Bender, J. B. (2003). Epidemiologic characteristics and management of polysaccharide storage myopathy in Quarter Horses. *Am J Vet res, vol 64, No 10, October* , 1319-1327.

- Harris, P., Colles, C: The use of creatine clearance ratios in prevention of equine rhabdomyolysis: a report of four cases, *Equine Vet J* 20:459, 1988
- Harris, P. A., & Snow, D. H. (1991). Role of Electrolyte Imbalances in the Pathophysiology of the Equine Rhabdomyolysis Syndrome. *Equine Exercise Physiology* 3 , 435-442.
- Harris, P. (1989). Equine Rhabdomyolysis Syndrome. *In Practise* , 3-8.
- Herszberg, B., McCue, M. E., Larcher, T., Mata, X., Vaiman, A., Chaffaux, S., et al. (2009). A GYS1 gene mutation is highly associated with polysaccharide storage myopathy in Cob Normand draught horses. *Animal genetics* [0268-9146] Herszberg yr:2009 vol:40 iss:1 pg:94 -96.
- Hunt, L. M., Valberg, S. J., Steffenhagen, K., & McCue, M. E. (2008). An epidemiological study of myopathies in Warmblood horses. *Equine Vet J*, 40 (2) , 171-177.
- Isgren, C. M., Upjohn, M. M., Fernandez-Fuente, M., Massey, C., Pollot, G., Verheyen, K. L., et al. (2010). Epidemiology of Exertional Rhabdomyolysis Susceptibility in Standardbred Horses reveals Associated Risk Factors and Underlying Enhanced Performance. *Plos One* , 1-7.
- Jansson, A., Johannisson, A., & Kvart, C. (2010). Plasma aldosterone concentration and cardiovascular response to low sodium intake in horses in training. *Equine Vet J*, 42 (suppl. 38) , 329-334.
- MacLeay, J, Valberg, S., Pagan, J., Xue, J, De La Corte, F., & Roberts, J. (2000). Effect of ration and exercise on plasma creatine kinase activity and lactate concentration in Thoroughbred horses with recurrent exertional rhabdomyolysis. *Am J Vet res*, Vol 61, No. 11, November 2000 , 1390-1395.
- MacLeay, J. (2004). Diseases Of The Musculoskeletal System (chapter 9). In S. M. M. Reed, & D. C. Sellon, *Equine Internal Medicine 2nd Ed* (pp. 476-492). St. Louis: Saunders.
- MacLeay, J. (2010). Disorders of the Musculoskeletal System. In S. M. Reed, & W. M. Bayly, *Equine Internal Medicine* (pp. 488-545). St. Louis: Elsevier.
- McKenzie, E., Valberg, S., Godden, S., Finno, C., & Murphy, M. (2004). Effect of oral administration of dantrolene sodium on serum creatine kinase activity after exercise in horses with recurrent exertional rhabdomyolysis. *Am J Vet Res* , 74-79.
- McCue, M. E. & Valberg, S. J. (2007). Estimated prevalence of polysaccharide storage myopathy among overtly healthy Quarter Horses in the United States. *J Am Vet Med Assoc*, vol 231 No 5, September 1 , 746-750.
- McCue, M. E., Valberg, S. J., Jackson, M., Borgia, L., Lucio, M., & Mickelson, J. R. (2009). Polysaccharide storage myopathy phenotype in quarter horse-related breeds is modified by the presence of an RYR1 mutation. *Neuromuscular Disorders* (19) , 37-43.
- McCue, M. E., Valberg, S. J., Lucio, M., & Mickelson, J. R. (2008). Glycogen Synthase 1 (GYS1) Mutation in Diverse Breeds with Polysaccharide Storage Myopathy. *J Vet Intern Med*; 22 , 1228-1233.
- McCue, M. E., Valberg, S. J., Miller, M. B., Wade, C., DiMauro, S., Akmand, H. O., et al. (2008). Glycogen synthase (GYS1) mutation causes a novel skeletal muscle glycogenosis. *Genomics*, 91(5) , 458-466.
- Ribeiro, W., Valberg, S., Pagan, J., & Gustavsson, B. E. (2004). The Effect of Varying Dietary Starch and Fat Content on Serum Creatine Kinase Activity and Substrate Availability in Equine Polysaccharide Storage Myopathy. *J Vet Intern Med* (18) , 887-894.

- Siciliano, P., Parker, A., Lawrence, L. (1997). Effect of Dietary Vitamin E Supplementation on the Integrity of Skeletal Muscle in Exercised Horses. *J Anim Sci*, 75:1553-1560
- Trimarchi, H., Gonzalez, J., & Olivero, J. (1999). Hyponatremia-Associated Rhabdomyolysis. *Nephron*, 274-277.
- Valberg, S., Carlsson, G., Cardinet, G *et al.*: Skeletal muscle mitochondrial myopathy as a cause of exercise intolerance in a horse, *Muscle & Nerve* 17:305-312, 1994
- Valberg, S., Geyer, C., Sorum, S., & Cardinet, G. (1996). Familial basis of exertional rhabdomyolysis in Quarter Horse-related breeds. *Am J Vet Res*, 57; 286-290.
- Valentine, B. A., & Cooper, B. J. (2005). Incidence of Polysaccharide Storage Myopathy: Necropsy Study of 225 Horses. *Vet Pathol* (42), 823-827.
- Valentine, B., McDonough, S., Chang, Y., & Vonderchek, A. (den 05 01 2000). Polysaccharide Storage Myopathy in Morgan, Arabian and Standardbred Related Horses and Welsh-cross Ponies. *Vet Pathol* 37, 193-196.