

Kan frekvensen av återkommande korsförslamningsfall hos häst minskas med en anpassad foderstat?



Timjan Åkerholm
Uppsala
2018

Kan frekvensen av återkommande korsförslamningsfall hos häst minskas med en anpassad foderstat?

Could the frequency of chronic Exertional rhabdomyolysis cases in the horse be reduced by adjusted feeding?

Timjan Åkerholm

Handledare: *Eva Skiöldebrand, Sektionen för patologi, Institutionen för biomedicin och veterinär folkhälsovetenskap, SLU*

Examinator: *Maria Löfgren, Sektionen för patologi, Institutionen för biomedicin och veterinär folkhälsovetenskap, SLU*

Omfattning: 15 hp

Nivå och fördjupning: Grundnivå, G2E

Kurstitel: Självständigt arbete i veterinärmedicin

Kurskod: EX0700

Program/utbildning: Veterinärprogrammet

Utgivningsort: Uppsala

Utgivningsår: 2018

Serienamn: Veterinärprogrammet, examensarbete för kandidatexamen

Delnummer i serien: 2018:91

Elektronisk publicering: <http://stud.epsilon.slu.se>

Nyckelord: korsförslamning, häst, foder, glykogen,

Key words: exertional rhabdomyolysis, horse, equine, feed, glycogen, polysaccharide storage myopathy, recurrent exertional rhabdomyolysis

INNEHÅLLSFÖRTECKNING

Sammanfattning	1
Summary	2
Inledning	3
Material och metoder	4
Litteraturoversikt.....	5
Skelettmuskelns anatomi och fysiologi.....	5
Patogenes, kliniska symptom och behandling	6
<i>Recurrent exertional rhabdomyolysis (RER)</i>	7
<i>Etiologi</i>	7
<i>Patogenes</i>	7
<i>Diagnos och histopatologi</i>	8
<i>Polysaccharide Storage Myopathy (PSSM)</i>	8
<i>Etiologi</i>	8
<i>Patogenes</i>	8
<i>Diagnos och histopatologi</i>	9
Fodrets påverkan	9
<i>Stärkelse och spannmål VS fett</i>	9
<i>RER</i>	9
<i>PSSM</i>	10
<i>Vitaminer, mineraler och övriga tillskott</i>	10
Diskussion.....	11
Ordlista.....	13
Referenser	14

SAMMANFATTNING

Korsförslamning är en muskelsjukdom som kan drabba alla olika typer av hästar men är vanligast hos tävlingshästar och arbetshästar. De kliniska symptomen för korsförslamning är smärta, kramper och stelhet i musklerna som i värsta fall leder till en tillfällig förslamning främst lokaliserad i rygg och bakben. Hästarna blir ofta svettiga, får kolik-liknande symptom samt myoglobinuri, i allvarliga fall utvecklas akut njursvikt. Det finns fler än en etiologi till korsförslamning och därför har man valt att dela upp sjukdomen i framför allt två olika typer, Recurrent Exertional Rhabdomyolysis (RER) och Polysaccharide Storage Myopathy (PSSM).

RER är en ärftlig typ av korsförslamning som främst drabbar galoppörer och travare, där ett nervösare temperament visats vara stimulerande för att framkalla kliniska symptom. Etiologin är en defekt i kalciumregleringen i muskelcellerna som leder till försämrad funktion i muskeln som då inte lika effektivt kan t.ex. bryta ner glykogen eller sköta cellulära transporter. PSSM är en inlagring av glykogen och anormala polysackarider i skelettmuskulaturen, som vanligen är orsakat av en genetisk mutation (PSSM typ 1) men det finns även fall med okänd etiologi (PSSM typ 2). PSSM drabbar främst quarterhästar och arbetshästar och är inte stressrelaterat som RER. Gemensamt för RER och PSSM är att båda uppträder kroniskt hos majoriteten av individer drabbade av sjukdomen.

I denna litteraturstudie undersöks huruvida olika typer av foder kan minska frekvensen av korsförslamningsepisoder på hästar med återkommande korsförslamning. Forskningen som denna studie grundar sig på visar att både RER och PSSM kan regleras med en anpassad foderstat, men att det även krävs ett nytt träningsupplägg för att uppnå optimala resultat. Foderstaten behöver drastiskt minskas på stärkelse och socker, vilket bör ersättas med fett för att bibehålla önskad kalorimängd. Huruvida fett i sig har en specifik positiv egenskap eller bara är ett substitut för stärkelse och socker är ännu okänt. Olika fodertillsatser som E-vitamin, selen och elektrolyter kan vara nödvändiga att tillföra korsförslamningshästar för en god muskelfunktion, men brist på dessa ämnen har inte påvisats vara en primär etiologi till korsförslamning hos häst. För hästar drabbade av RER är en stärkelsefattig foderstat viktig för att minska stress och ge ett lugnare temperament, samt att inte tillföra kroppen mer stärkelse och socker än nödvändigt då den försämrade muskelfunktionen kan ge en upplagring av glykogen. För hästar som lider av PSSM är det viktigast att minska tillgängligt glukos i kroppen och därmed begränsa mängden substrat som finns tillgängligt för den överdrivna glykogenesen som sjukdomen karaktäriseras av.

SUMMARY

Exertional rhabdomyolysis (ER) is a muscle disease that affects all types of horses, but is most common in competing and draft horses. The clinical symptoms of ER are pain, cramps and stiffness in the muscles which at worst lead to a temporary paralysis that is mainly located to the back and hind legs. The horses are often also sweaty, have symptoms similar to colic, myoglobinuria, and in some cases develop acute renal failure. ER has been divided into different subsets of the disease due to the different etiologies that have so far been examined and proved, the two main types being Recurrent Exertional Rhabdomyolysis (RER) and Polysaccharide Storage Myopathy (PSSM).

RER is a hereditary type of ER that mainly affects competing horses, where a nervous temperament proves to be stimulating for the development of clinical symptoms. Etiology is a defect in the calcium regulation of the muscle cells which leads to impaired function in the muscle, for example faulty glycolysis and reduced function of cellular transport. PSSM is a storage of glycogen and abnormal polysaccharides in the skeletal muscle, which is usually caused by a genetic mutation (PSSM type 1) but there are also cases of unknown etiology (PSSM type 2). PSSM mainly affects quarter horses and draft horses, and is not stress-related as RER. Common for both RER and PSSM is that it appears chronic in majority of individuals affected by the disease.

The purpose of this study is to investigate whether an adjusted diet can reduce the frequency of ER cases in horses with chronic ER. This literature study is based on research that demonstrates that both RER and PSSM can be regulated with a changed diet, but it is also required to introduce a new training regime to achieve optimal results. The feed needs to be drastically reduced on starch and sugar, which should be replaced with fat to maintain the desired amount of calories. Whether the fat itself has a specific positive impact on ER or is just a substitute for starch and sugar is still unknown. Various food additives such as vitamin E, selenium and electrolytes may be provided to ER horses for a good muscle function, but a deficiency of these substances has not been shown to be a primary etiology of ER. For horses affected by RER, a diet low in starch is important for reducing stress and nervousness, as well as not adding more starch to the body than necessary as the impaired muscle function may give rise to glycogen storage. For horses suffering from PSSM, it is most important to reduce available glucose in the body and thereby limit the amount of substrate available to the excessive glycogenesis by which the disease is characterized.

INLEDNING

Korsförlamning är det svenska namnet på vad som i verkligheten motsvarar en mängd olika sorters myopationer med liknande anamnes, kliniska symptom och sönderfall av muskelceller. Ordet korsförlamning motsvaras i engelskan av bland annat Tying-up, Monday morning disease och Azoturia. Den medicinska engelska termen är Exertional Rhabdomyolysis (ER), som innebär ett sönderfall av skelettmuskulaturen vid fysisk aktivitet. Rhabdomyolys används ibland slarvigt för korsförlamning, men indikerar i själva verket bara sönderfallet av skelettmuskelceller vilket kan ske inom flera olika myopationer hos hästen (EL-Deeb and El-Bahr, 2010; Valberg *et al.*, 1999b). Min frågeställning är om man kan minska frekvensen av återkommande korsförlamningsfall hos häst med hjälp av en anpassad foderstat.

På kallblod och arbetshästar där sjukdomen ursprungligen identifierades beskrevs anamnesen som kramper och förlamning i hästens bakdel på grund av plötslig, intensiv träning efter en period av vila med spannmålsrik foderstat. Därav namnet Monday morning disease, som speglar arbetshästens vila på söndagar och sedan plötsliga tillbakagång till arbete på måndagar (Valberg *et al.*, 2011). Idag vet man att både genetik och miljö är med och påverkar varför vissa hästar är mer mottagliga för sjukdomen, samt att hästar av alla raser kan insjukna (Valberg *et al.*, 2011)

Korsförlamning drabbar 5-7% av de engelska fullbloden över hela världen, där 2- och 3-åringar i träning, unga ston och nervösa hästar är predisponerade. Sjukdomen medför en ekonomisk förlust då drabbade fullblod förlorar i snitt 5,8 träningsdagar per sjukdomsepisod och 69% av hästarna inte kan användas för tävling (Isgren *et al.*, 2010). I samma studie (Isgren *et al.*, 2010) observerade författarna att hos amerikanska travare verkar det som om defekten bidrar till genetisk mångfald och en förbättrad prestationsförmåga om korsförlamningsepisoderna kan kontrolleras och regleras. Aveln av den amerikanska travaren är så uttalat prestationsinriktad att om defekten enbart inneburit problem hade den varit utavlade vid det här laget. Författarna presenterar resultatet att travhästarna som led av ökad känslighet för korsförlamning hade signifikant snabbare rekordtid i lopp med start från stillastående (motsvarande den svenska volt-/eller linjestarten) samt fler segrar och/eller placeringar. Författarna föreslår därför att så länge förhållandena är gynnsamma och hästarna med underliggande korsförlamning tas om hand på rätt sätt så presterar de bättre än kontrollgruppen (friska hästar).

Förutom de olika ekonomiska aspekterna finns så klart djurvälfrädsaspekten. Korsförlamning är ofta smärtsam, stressande och kan leda till allvarliga inre skador på hästen, framför allt i muskler och njurar. Den här litteraturstudien syftar till att ta reda på om man kan minska frekvensen av återkommande korsförlamningsfall hos häst med hjälp av en anpassad foderstat. Det skulle i så fall vara ett relativt enkelt sätt att kontrollera en komplex och allvarlig sjukdom.

MATERIAL OCH METODER

Artiklarna som den här litteraturstudien baseras på är hämtade från databaserna Scopus, Web of Science, PubMed samt SLU-bibliotekets databas Primo. Sökorden som använts i olika kombinationer är (Equine OR Horse OR Häst) AND (Exertional rhabdomyolysis OR Azoturia OR Tying Up OR Korsförslamning) AND Recurrent Exertional Rhabdomyolysis AND Polysaccharide Storage Myopathy AND (Feed OR Effect of Feed OR Feed Impact OR Foder). Artiklar publicerade tidigare än år 1990 valdes bort eftersom forskningen gått framåt mycket vad gäller denna sjukdom genom bl.a. mer genteknologi och bättre analys av muskelbiopsier.

I litteraturstudien användes även böcker, dels ur våra grundkurser på veterinärutbildningen och dels från biblioteket där jag letade efter böcker med fokus på hästens rörelseapparat och dess sjukdomar.

I slutet av texten finns en ordlista bifogad med översättningar och beskrivningar av några nyckelord ur studien.

LITTERATURÖVERSIKT

Skelettmuskelns anatomi och fysiologi

Korsförlamning hos häst drabbar skelettmuskulaturen, främst i ryggen och bakbenen (Adams, 2002). Muskeln består allra ytterst av ett bindvävslager, den så kallade muskelfascian. Innanför muskelfascian ligger muskelfibrerna (muskelcellerna) ordnade i muskelbuntar (*bild 1*), som även de omges av bindvävslager samt blodkärl och nerver. Muskelfibrerna bildas genom fusion av myoblaster (stamceller i muskulaturen), och innehåller därför flera cellkärnor som är lokaliserade i kanten av cellen längs cellmembranet. Muskelfibrerna utgörs av muskelfibriller (myofibriller) som i sin tur består av myofilament av proteinerna aktin och myosin, vilka är ordnade i sarkomerer (*bild 2*) och bildar ett repetitivt mönster som ger skelettmuskeln dess tvärstrimmighet. Sarkomererna åtskiljs av Z-diskar, i vilka aktinfilament fäster på båda sidor och i mitten utgående från M-linjen är myosinfilamenten. När muskeln är i vila ligger myosin- och aktinfilamenten omlott men aktinfilamenten på var sida är inte i kontakt med varandra. Vid kontraktion av muskeln (*bild 3*) glider aktinfilamenten närmare varandra längs myosinet, och sarkomeren förkortas (Sjaastad, 2010).

Membranet som omger muskelcellen kallas sarkolemma och det sträcker sig även in i muskelcellen, så kallade T-tubuli, som syns som små porer utanpå membranet. Då en kontraktion av muskeln ska ske kommer först en nervimpuls från somatiska nervsystemet via axoner vars motorändplattor ligger an mot sarkolemma. När motorändplattan ger ifrån sig sina neurotransmittorer (i det här fallet acetylkolin), binder de till receptorer på sarkolemma och skapar en signal som transporteras via T-tubuli in i muskelcellen. I anslutning till T-tubuli inuti muskelcellen finns det sarkoplasmatiska retiklet, som omger myofibrillerna och lagrar kalciumjoner (Ca^{2+}). Signalen från nervimpulsen som kommer genom T-tubuli orsakar en frisättning av Ca^{2+} ur retiklet ut i cellen, vilket orsakar en kontraktion av muskeln (Sjaastad, 2010).

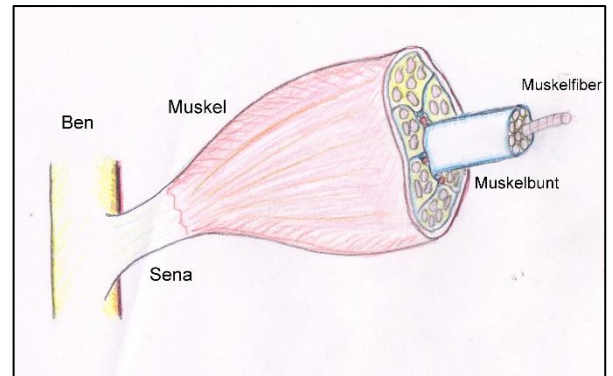


Bild 1. Muskelanatomi (Timjan Åkerholm, 2018)

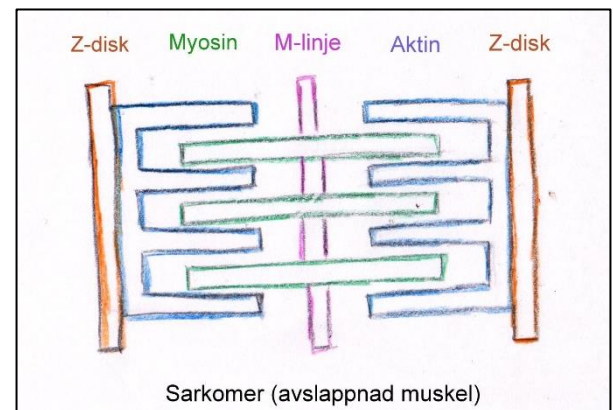


Bild 2. Sarkomer (Timjan Åkerholm, 2018)

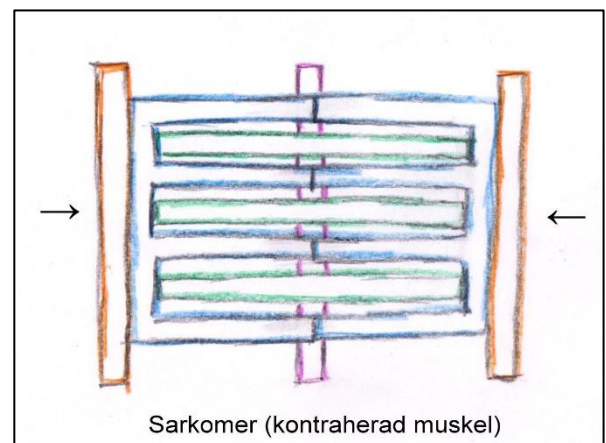


Bild 3. Kontraherad sarkomer (Timjan Åkerholm, 2018)

Patogenes, kliniska symptom och behandling

Korsförslamning är en muskelsjukdom som kan drabba hästar av alla raser men ses främst hos tävlingshästar (engelska fullblod, quarterhästar, arabiska fullblod, varmblod, polohästar och travhästar) och arbetshästar (Isgren *et al.*, 2010; Pavord, 2009). Korsförslamningsfall indelas vanligen efter etiologi och sjukdomskaraktär i Recurrent Exertional Rhabdomyolysis (RER) och Polysaccharide Storage Myopathy (PSSM), enstaka idiopatiska fall har också identifierats. Ett visst mått av ärftlighet har påvisats i de flesta typer av korsförslamning och även rasspecificiteter (Finno *et al.*, 2010; Isgren *et al.*, 2010). Varmblod är exempelvis generellt äldre än quarterhästar och engelska fullblod vid första korsförslamningsepisoden, troligen p.g.a. en senare mognad hos varmbloden samt att den träningsmängd som ofta krävs för att utlösa korsförslamningen inleds senare hos varmblod än hos till exempel engelska fullblod (Hunt *et al.*, 2008).

Korsförslamning innebär en nedbrytning av skelettmuskelceller som främst drabbar rygg- och bakbensmuskler (Hunt *et al.*, 2008), muskelbiopsi tas exempelvis från *M. gluteus media* och *M. longissimus lumborum* (Barrey *et al.*, 2012). De kliniska symptomen på korsförslamning kan vara väldigt individuella, inte bara mellan olika hästar utan även mellan olika sjukdomsepisoder på samma häst. Man kan se muskelsvaghet, -skakningar och -stelhet, depression, ovilja att röra sig, förslamning, svettning, anorexi, myoglobinuri och sekundär njursvikt (EL-Deeb and El-Bahr, 2010; Ramey, 2009)

Nedbrytning av muskelvävnad vid korsförslamning frigör myoglobin ur de skadade muskelcellerna, vilket ses som myoglobinuri. Myoglobinet tas upp i blodcirkulationen för att sedan absorberas av njurarna där det bildar en fällning i lumen av njurtubuli, vilket ger ett försämrat flöde genom njuren och sämre reabsorption av primärurin. Hememolekylen i myoglobinet kan även bidra till oxidativ stress i njurarna som resulterar i nefronöd (Zorova *et al.*, 2016). Det är därför viktigt för veterinärer och hästägare att vara uppmärksamma på korsförslamning så att behandling är korrekt och omedelbar för att hästen inte ska utveckla följsjukdomar som t.ex. njursvikt (Sprayberry *et al.*, 1998)

Diagnostik är ofta komplicerad då sjukdomens karaktär är väldigt individuell och kräver anamnes, blodprov och muskelbiopsi för korrekt diagnos (Norton *et al.*, 2016). Oavsett diagnos är behandling och terapi generellt lika – i det akuta skedet av sjukdomen ges antiinflammatoriskt läkemedel (non-steroidal antiinflammatorisk drog, NSAID), smärtlindring (läkemedel och eventuellt lokal värme på musklerna) och i vissa fall även intravenöst dropp med elektrolyter, efterföljt av vila och lätt uppstart av arbete igen (Pavord, 2009). Återhämtning från korsförslamning tar vanligen några dagar, upp emot en vecka efter allvarligare sjukdomsepisoder. Under den här tiden ska inte hästen röra på sig mer än nödvändigt för att undvika ytterligare muskelskada. Muskeln har begränsad möjlighet att återhämta sig och hästen kan därför, trots rätt behandling, permanent förlora muskelmassa genom muskeldegeneration, muskelatrofi eller fibrös metaplasia (Knottenbelt, 1994).

I alla typer av muskulatur finns enzymet kreatinkinas som är viktigt för energiproduktionen i muskelceller då det katalyserar omvandlingen av kreatinfosfat och ADP till kreatin och ATP. Om permeabiliteten i muskelcellsmembranen ändras eller cellerna dör, t.ex. vid

korsförflamning, kan kreatinkinas läcka ut i blodet där det når ett maxvärde 4 till 6 timmar efter träning. Kreatinkinasvärdet i blodet lämpar sig därför för diagnosticering av muskelsönderfall, och är därmed en del av diagnosticeringen av korsförflamning. (MacLeay *et al.*, 2000).

Recurrent exertional rhabdomyolysis (RER)

Etiologi

Recurrent Exertional Rhabdomyolysis (RER) är namnet på en kronisk korsförflamning som beror på en stressrelaterad anormal kalciumreglering i muskelfibrerna. RER är en gren av korsförflamning som diagnosticerades först på engelska fullblod men ses även på andra raser och är idag en av de vanligaste träningsrelaterade myopatierna hos den franska och amerikanska travaren (Barrey *et al.*, 2012; McKenzie *et al.*, 2003).

Fenotypen för RER kan se väldigt olika ut då det är en komplex sjukdom med både genetiska och miljöbetingade riskfaktorer (Norton *et al.*, 2016). Forskning på engelska fullblod har visat att anlaget nedärvs dominant autosomt och spårades tillbaka över nio generationer till en stamfader, vilket tyder på att denna gren av RER är rasspecifik hos engelska fullblod (Dranchak *et al.*, 2005). Riskfaktorer som ung ålder, kön, nervositet, energirik diet samt kall omgivningstemperatur, fuktighet och återgång till träning efter en periods vila kan vara predisponerande för RER (Barrey *et al.*, 2012).

Defekten i muskelkontraktiliteten som ses vid RER är en liknande defekt som den vid malign hypertermi (MH), vilket talar för att RER liksom MH kan initieras av miljöbelastningar (MacLeay *et al.*, 2000). Det är dock möjligt att kön och övriga yttre faktorer samt den påstådda predisponerande nervositeten bara påverkar det kliniska uttrycket av RER och inte påverkar den genetiska defekten (Dranchak *et al.*, 2005). Vad gäller nervositeten misstänker man att det antingen är en konsekvens av RER, en potentiell etiologi eller har en genetisk koppling (Isgren *et al.*, 2010)

Patogenes

De kliniska symptomen för RER karaktäriseras av orolighet, stress, svettning, ökad hjärtfrekvens, ovilja att rör sig, hålta, myoglobinuri, samt att affekterade muskler blir varma, svullna och stela (Adams, 2002). Hos amerikanska travare ses 90% av sjukdomsepisoderna av RER på vältränade hästar och är främst associerade till träning, sällan tävling, vilket är motsatt på t.ex. polohästar vars sjukdomsepisoder ses främst i tävling på dåligt tränade hästar (Isgren *et al.*, 2010).

I en studie av (Barrey *et al.*, 2012) observerades inflammation, apoptos och nekros i musklerna som en följd av akut och/eller kronisk korsförflamning. Hos hästar drabbade av RER observerade författarna en nedreglering av gener, vilket gav negativ påverkan på läkningsprocessen, förhindrade glykolys och gav störningar i kalciumhomeostasen i muskelfibrerna (Barrey *et al.*, 2012).

I en studie på travhästar med RER kunde författarna, genom att påvisa höga kreatinkinasnivåer efter 15–30 minuters träning i trav men inte alls lika höga nivåer efter 12 minuters intensiv

galoppträning, bekräfta att träningstypen påverkar uttrycket av RER. Det är också möjligt att en stressutlöst faktor spelar in exempelvis när vältränade hästar tvingas arbeta i långsamt tempo (MacLeay *et al.*, 2000).

Diagnos och histopatologi

RER diagnosticeras genom kliniska symptom i kombination med höga nivåer av keratinkinas i blodet, i vissa fall utförs även muskelbiopsi för att utesluta andra myopatier som t.ex. PSSM (Dranchak *et al.*, 2005). Histopatologiskt skiljer sig RER från PSSM genom att de kan, men inte behöver, ha glykogeninlagringar i musklerna och saknar inlagring av anormala polysackarider. På hästar med RER ses även normala glukostoleranstest och de har framför allt inte en mutation i GYS1-genen som karaktäriserar många fall av PSSM (Finno *et al.*, 2010; Hunt *et al.*, 2008). Vid RER ses histopatologiskt även centralt lokaliserade nuclei i mogna muskelceller samt muskelcellsdegeneration. Centrolocaliserade nuclei kan bero på kontinuerlig subklinisk muskelregeneration (Valberg *et al.*, 1999b)

Polysaccharide Storage Myopathy (PSSM)

Etiologi

Polysaccharide Storage Myopathy (PSSM) är en gren av kronisk korsförlamning som karaktäriseras av genetiskt betingad glykogenos, det vill säga en överdriven upplagring av glykogen. Förutom att musklerna får ökade glykogennivåer ses även en anormal inlagring av amylnasresistenta polysackarider. Mutationen sker i kromosom 10 hos hästen i det loci som kodar för glykogensyntas 1 (GYS1). GYS1-mutationen hittades först hos quarterhästar, men har nu observerats i mer än 20 olika raser i Europa och Nordamerika. Den högsta prevalensen av PSSM ses hos arbetshästar med ursprung från Kontinentaleuropa, ofta med höga andel homozygoter. GYS1-mutationen är en substitution av arginin mot histidin och nedärvs dominant autosomt. Mutationen kan ha fått fäste genom naturlig selektion för länge sedan för att hästarna under magrare tider skulle kunna lagra glykogen i musklerna. Eftersom födan ofta innehöll låga mängder stärkelse och hästarna rörde på sig mer naturligt ute i markerna och inte stod på box som dagens hästar gör ledde mutationen troligen inte till några nackdelar. PSSM kan indelas i två typer där PSSM typ 1 orsakas av GYS1-mutationen och ger glykogeninlagring och amylnasresistenta polysackarider, medan typ 2 endast ger ökad glykogeninlagring men med okänd etiologi (Valberg *et al.*, 2011, 2016).

Patogenes

Hästar som bär på PSSM upplevs generellt som lugna och kan till och med vara symptomfria. Om sjukdomen bryter ut varierar åldern kraftigt (med snitt på 6 år) för när de första kliniska symptomen uppträder, men det sker oftast inom de första 20 minuterna av träningen och ses som uppdragen buk, muskelstelhet, svettning, ovilja att röra sig framåt och starka muskelsammandragningar. Lång vila, en foderstat bestående av höga mängder kolhydrater samt dålig form vid inledandet av träning är predisponerande faktorer för PSSM (Valberg *et al.*, 2011).

Diagnos och histopatologi

Glykogenkoncentrationen i vila hos PSSM hästar är, enligt en studie av (Valberg *et al.*, 1999a) högre än hos friska hästar och RER hästar. Diagnos av PSSM borde dock ändå ställas histologiskt genom identifiering av anormala polysackaridinlagringar, och inte bara med hjälp av PAS-färgning för glykogen, eftersom glykogennivåerna kan variera och vara höga även vid andra sjukdomstillstånd.

Histopatologiskt ses även vakuoler i subsarkolemma, muskelfibernekros och muskelregeneration samt makrofaginfiltration (Valberg *et al.*, 2016)

Arabiska fullblod har en komplex korsförflamningsbild som räknas in i PSSM typ 2, där korsförflamningen uppträder mer sporadiskt än hos övriga raser med kronisk korsförflamning, vilket gör diagnosticering och forskning svårare då man inte kan utesluta sjukdomen genom bara ett fåtal träningspass i syfte att framkalla sjukdomen (McKenzie *et al.*, 2016). Det är möjligt att PSSM hos arabiska fullblod inte beror på underliggande glykogenos utan snarare är ett resultat av defekter i myofibriller och z-diskar som resulterar i brustna sarkomerer och därför en försämrad muskelfunktion (Valberg *et al.*, 2016). Arabiska fullblod kan även ha subkliniska fall av korsförflamning, där veterinärer endast observerat allvarliga höjningar av kreatinkinasnivåerna och därefter ställt diagnos. Subklinisk korsförflamning är synnerligen problematisk, då fortsatt ansträngning trots nerbrytning av musklerna kan få allvarliga konsekvenser (McKenzie *et al.*, 2016).

Fodrets påverkan

Stärkelse och spannmål VS fett

En generell rekommendation för alla typer av återkommande korsförflamning är att minska mängden kolhydrater och ersätta med fett för uppnå önskad mängd kalorier (MacLeay *et al.*, 2000).

RER

Enligt en obliktad studie på 5 engelska fullblod av (McKenzie *et al.*, 2003) kan korsförflamning hos hästar med RER påverkas genom kalorimängden och andelen spannmål i foderstaten. Foderstater med mycket kalorier innehållande majs, havre och vete är kritiska för att framkalla muskelnekros under träning. Eftersom en majoritet av tävlande fullblod ges en foderstat rik på kalorier och spannmål vore det av yttersta vikt att öka kunskapen bland veterinärer och hästägare om att genom minskning av spannmål och ersättning med fett för bibehållande av en kalorimängd som motsvarar rekommenderat dagligt intag, kan muskeldegenerationen undvikas. Som fettkälla föreslås riskli och talg, då oljor som t.ex. majsolja skulle kräva för stora givor för att vara både praktiskt och aptitligt.

I samma studie (McKenzie *et al.*, 2003) observerades att en fettrik foderstat gav subjektivt lugnare hästar, signifikant lägre hjärtfrekvens i vila samt att nervositet och dåligt uppförande på löpbandet minskade. Författarna kunde dock inte bevisa ifall fettet har en oidentifierad fysiologisk eller neurohormonell verkan eller om det bara är elimineringen av spannmål som orsakar förändringen i beteende. Eftersom det uppskattningsvis tar 1-3 månader för hästens

metabolism att fullständigt anpassa sig till en ny foderstat och ge förändrad muskelsammansättning, men författarna kunde se en dramatisk minskning av keratinkinasnivåerna i blodet efter träning redan efter en vecka av fettrik foderstat till hästar med RER, är det mest sannolikt att fett inte ger ett specifikt skydd utan avsaknaden av stärkelse och glukos är det viktigaste. Trots detta påvisades att en högre nivå av keratinkinas kunde uppmätas i blodet efter träning då denna utförts efter en kort periods vila trots att hästarna åt fettrik foderstat, vilket bekräftar att träning efter vila är starkt predisponerande för muskelskada hos korsförslamningshästar. I en annan studie (MacLeay *et al.*, 2000) påvisades en höjning av kreatinkinas hos hästar som fick en foderstat med högt spannmålsinnehåll som överstiger dagligt kaloribehov, vilket bevisar att en för hög kalorimängd också påverkar utfallet av korsförslamning. I denna oblidade studie ingick åtta engelska fullblod, varav tre var kontrollhästar.

Enligt en studie av (McKenzie *et al.*, 2003) kunde författarna *in vitro* på människa och gris påvisa att oljesyra kan förändra tröskeln för halotaninducerad Ca^{2+} -utsöndring ur sarkoplasmiskt retikulum. Hästar med RER har också förändrade trösklar för muskelkontraktion som svar på halotan, och författarna föreslår därför att tillförandet av fett, och däribland oljesyra, kan ha en positiv effekt på den intramuskulära Ca^{2+} -regleringen.

PSSM

I en review av (Valberg *et al.*, 2011) skriver författarna att nedbrytning av glykogen inte aktiveras av muskelcellerna som det borde vid PSSM. Grunderna till korrekta PSSM-dieter är därför, liksom vid RER, att minska det dagliga intaget av stärkelse och socker för att minska det tillgängliga glukoset, det vill säga substratet för glykogen. För att få en förbättrad muskelmetabolism och sänkta insulinkoncentrationer i serum bör hästägare även vid PSSM öka mängden tillgängliga fria fettsyror. Det önskvärda slutresultatet blir ett minskat upptag av glukos i muskelcellerna. Författarna tycker att det viktigaste är att sänka intaget av stärkelse och socker till mindre än 10-15% av daglig smältbar energi. För att kompensera energiförlusten tillsätts istället fett, dock inte mer än nödvändigt eftersom hästen istället kan utveckla obesitas. Författarna menar även att resultaten av förändrad foderstat oftast bara ger önskad effekt i kombination med ny träningsregim i form av regelbundna, stegvis ökande träningspass. Regelbunden daglig träning av PSSM-hästar under en tre veckors period kunde dramatiskt sänka kreatinkinasnivåerna i blodet efter träning, medan uppstallning på box skapade en höjning trots en anpassad foderstat. I en epidemiologisk studie av (Hunt *et al.*, 2008) observerade författarna att små hagar (<0,4 ha för 47%) och kort utomhusvistelse per dygn (<3h för 22%) hos undersökta hästar ökar incidensen av muskelnedbrytningen på hästar med PSSM och kan påverka utvecklingen av kliniska symptom.

Vitaminer, mineraler och övriga tillskott

När det kommer till vitaminer, mineraler och övriga tillskott har hypoteserna varit många, både i form av etiologier och behandlingsmetoder. Mjölksyra samt brist på selen, E-vitamin och elektrolyter har föreslagits som potentiella etiologier till korsförslamning (Valentine *et al.*, 1998). Förutom medicinsk behandling ges ofta tillskott av E-vitamin, selen, elektrolyter, B-

vitamin och natriumvätekarbonat (bikarbonat) till hästar med korsförlamning i behandlingssyfte (Adams, 2002; Pavord, 2009).

Elektrolyter är kroppssalter som bibehåller en elektrisk gradient över muskelcellsmembranen genom jonpumpar. Om dessa jonpumpar störs (t.ex. vid brist på elektrolyter) stänger muskelcellen ner. När muskelcellen inte längre fungerar fryser den i kontraherat stadium, vilket ger hårda, krampande muskler. Biokemiskt skiljer det sig inte så mycket från rigor mortis (EL-Deeb and El-Bahr, 2010). Vid en undersökning i samma studie kunde författarna inte se någon signifikant skillnad mellan friska och korsförlamningsdrabbade hästar i nivåerna av selen och E-vitamin, vilket talar för att brist på dessa inte är en primär orsak till korsförlamning, men deltagande hästars ägare observerade en subjektiv förmildring av korsförlamningssymptomen efter tillskott av selen och E-vitamin.

(McKenzie *et al.*, 2003) kunde inte påvisa några positiva effekter av att tillföra natriumvätekarbonat. Det är inte heller bevisat att olika typer av B-vitamin har någon större inverkan på korsförlamning hos häst då de endast på människa påvisats kunna påskynda mjölksyrametabolismen och är viktiga för den aeroba metabolismen i muskelcellerna (Adams, 2002).

DISKUSSION

Korsförlamning är en komplex sjukdom med flera olika etiologier och patogeneser. I mitt arbete kring den här litteraturstudien har jag läst otroligt många varierande beskrivningar av korsförlamningsfall, om hur de börjat, hur symptomen sett ut, hur hästen har behandlats och hur resultaten analyserats för att komma fram till etiologin. I vissa fall har inte alla dessa frågor kunnat besvaras. Jag har själv haft en travhäst med återkommande korsförlamning och sett smärtan som korsförlamningsepisoder kan tillföra en häst och även mött okunskapen som finns runt sjukdomen. Därför syftar det här arbetet till att försöka ta reda på om man genom en anpassad foderstat kan minska frekvensen av återkommande korsförlamningsfall på häst.

Min första slutsats är att fodret absolut spelar roll, men lite olika roll i de olika typerna av korsförlamning. Bakgrunden till RER är en defekt i kalciumregleringen i muskelcellerna, vilket i sin tur bidrar till en försämrad funktion i hela muskeln. Stress samt nervositet verkar vara predisponerande och utlösande faktorer. Med ett foderbyte vill man därför minska stressen, få ett lugnare temperament och utöver det även försöka minska andra yttre stimulerande faktorer snarare än att påverka grundproblemet med den felaktiga kalciumregleringen (McKenzie *et al.*, 2003). PSSM är en glykogenos, vilket är en överdriven upplagring av glykogen i muskeln, som i sin tur skapar problem vid plötslig fysisk aktivitet. Dessa hästar upplevs enligt studier generellt inte som stressade, utan här görs foderbytet helt enkelt för att begränsa tillgången på substrat för uppbyggnaden av glykogen. (Valberg *et al.*, 2011).

Förändringen i foderstaten som ägare föreslås göra till hästar som lider av alla typer av korsförlamning är att minska mängden stärkelse och socker (främst i spannmål), samt ersätta med fett för att uppnå önskad mängd kalorier (MacLeay *et al.*, 2000). Det är inte helt klarlagt

om fett har en positiv inverkan eller om det bara är det hittills bästa substitutet som hittats för att ersätta spannmålet och den kalorimängd som krävs till framför allt tävlingshästar (McKenzie *et al.*, 2003). För muskelfunktionen är också elektrolyter ett viktigt tillskott, samt selen och E-vitamin om hästen inte får i sig dagligt rekommenderat intag, men brist på dessa har inte påvisats vara en primär etiologi (EL-Deeb and El-Bahr, 2010; Pavord, 2009). Förändringen i foderstaten bör övervakas noga av hästens ägare och veterinär, då en för hög mängd fett kan leda till övervikt och en för hög kalorimängd i förhållande till hästens arbete inverkar negativt och ger höjningar i kreatinkinasnivåerna (MacLeay *et al.*, 2000; Valberg *et al.*, 2011)

Den andra slutsatsen är att det inte räcker med en ändrad foderstat. Korsförlamningshästar kräver även en ny träningsregim, med andra ord en helt ny livsstil, för att verkligen minska frekvensen av sjukdomsepisoderna (McKenzie *et al.*, 2003). För små hagar och för kort utomhusvistelse per dygn har också påvisats vara en bidragande faktor till muskelnedbrytning och utveckling av kliniska symptom (Finno *et al.*, 2010). Forskare har även observerat att sättet man tränar på kan påverka uttrycket av sjukdomen. I en studie av (McKenzie *et al.*, 2003) menar författarna att det är predisponerande att hålla tillbaka en pigg, vältränad häst som vill framåt.

Den tredje och kanske viktigaste slutsatsen av det här arbetet är att forskningen i ämnet är bristfällig. Det är svårt och dyrt att bedriva foderrelaterade studier på stora mängder hästar under en längre tid, speciellt eftersom det vore optimalt att alla hästar i studien vistades på samma plats, åt exakt samma foder, utförde samma fysiologiska tester och var påverkade av samma yttre faktorer. I många studier ingick enbart ett fåtal hästar, placerade på olika platser och flera studier var dåligt blindade, där ägarna och veterinären hade kännedom om vilken foderstat som tilldelats hästen och vilket resultat man förväntade sig. I flera studier fanns kontrollgrupper, men oftast med bara ett fåtal individer och framför allt var majoriteten friska. Jag tror man skulle behöva ha en kontrollgrupp med sjuka hästar som fortsätter äta spannmålsrik diet, för att uppnå en mer korrekt jämförelse. I vissa studier testade både sjuka och friska hästar olika typer av foderstater, vilket visserligen skapade bättre mätvärden för jämförelse men oftast pågick under så kort tid att det inte var sannolikt att en fullständig anpassning till och tillförlitligt resultat av de olika foderstaterna skulle vara möjligt. Det skulle även vara viktigt att hitta bra markörer och mätvärden för de parametrar som uppskattas subjektivt, exempelvis när hästen beskrivs som lugnare samt att de kliniska symptomen blivit mildare. För RER skulle det vara optimalt om man hittade den aktuella genmutationen, dels för att därefter kunna analysera området för genen och eventuella cross-links, och dels för att kunna genomföra gentester på hästar som misstänks ha RER.

Konklusionen av min litteraturstudie är att man kan minska frekvensen av återkommande korsförlamning hos häst med en anpassad foderstat om man kombinerar det med en ny träningsregim. Enligt de resultat jag hittat är det mest effektiva sättet som en hästägare kan hjälpa sin korsförlamningshäst på att byta ut så mycket spannmål som möjligt mot fett samt motionera hästen regelbundet och försöka minimera stress och nervositet hos hästarna. Trots de brister jag observerat i studierna så ger de enhälliga resultat, vilket ändå tyder på att resultaten är relativt tillförlitliga.

ORDLISTA

Engelska

Svenska

<i>Thoroughbred</i>	Engelskt fullblod
<i>Arabian</i>	Arabiskt fullblod
<i>Standardbred</i>	Amerikansk travhäst
<i>Warmblood</i>	Varmblod (ej travare)
<i>Draught/Draft horse</i>	Arbetshäst
<i>Canter</i>	Galopp, tretaktig
<i>Galopp</i>	Fyrsprång, fyrtaktig

Sammanfattning korsförädlingsstyper i studien

<i>PSSM</i>	Ökad inlagring av glykogen och anormala polysackarider
<i>Typ 1</i>	Främst quarterhästar och europeiska arbetshästar, mutation i GYS1-genen
<i>Typ 2</i>	Främst arabiska fullblod, ej funnen genetisk mutation
<i>RER</i>	Kronisk/återkommande korsförädlingsstyp hos främst travare och engelska fullblod, pga genetisk defekt i kalciumreglering, genen ej hittad

REFERENSER

- Adams, O.R. (2002). Adams' lameness in horses, 5. uppl., 389-391. Williams & Wilkins, Baltimore.
- Barrey, E., Jayr, L., Mucher, E., Gospodnetic, S., Joly, F., Benech, P., Alibert, O., Gidrol, X., Mata, X., Vaiman, A., Guérin, G. (2012). Transcriptome analysis of muscle in horses suffering from recurrent exertional rhabdomyolysis revealed energetic pathway alterations and disruption in the cytosolic calcium regulation: Metabolic disruption in recurrent exertional rhabdomyolysis. *Anim. Genet.* 43, 271–281.
- Dranchak, P.K., Valberg, S.J., Onan, G.W., Gallant, E.M., MacLeay, J.M., McKenzie, E.C., La Corte, F.D.D., Ekenstedt, K., Mickelson, J.R. (2005). Inheritance of recurrent exertional rhabdomyolysis in thoroughbreds. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 227, 762–767.
- EL-Deeb, W.M., El-Bahr, S.M. (2010). Investigation of selected biochemical indicators of Equine Rhabdomyolysis in Arabian horses: pro-inflammatory cytokines and oxidative stress markers. *Vet. Res. Commun.* 34, 677–689.
- Finno, C.J., McKenzie, E., Valberg, S.J., Pagan, J. (2010). Effect of fitness on glucose, insulin and cortisol responses to diets varying in starch and fat content in Thoroughbred horses with recurrent exertional rhabdomyolysis: Effect of fitness and diet on glucose, insulin and cortisol responses in horses with RER. *Equine Vet. J.* 42, 323–328.
- Hunt, L.M., Valberg, S.J., Steffenhagen, K., McCUE, M.E. (2008). An epidemiological study of myopathies in Warmblood horses. *Equine Vet. J.* 40, 171–177.
- Isgren, C.M., Upjohn, M.M., Fernandez-Fuente, M., Massey, C., Pollott, G., Verheyen, K.L.P., Piercy, R.J. (2010). Epidemiology of Exertional Rhabdomyolysis Susceptibility in Standardbred Horses Reveals Associated Risk Factors and Underlying Enhanced Performance. *PLoS ONE* 5, e11594.
- Knottenbelt, D.C. (1994). Diseases and disorders of the horse, 252-253. Mosby, London.
- MacLeay, J.M., Valberg, S.J., Pagan, J.D., Xue, J.L., De La Corte, F.D., 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.* 61, 1390–1395.
- McKenzie, E.C., Eyrich, L.V., Payton, M.E., Valberg, S.J. (2016). Clinical, histopathological and metabolic responses following exercise in Arabian horses with a history of exertional rhabdomyolysis. *Vet. J.* 216, 196–201.
- McKenzie, E.C., Valberg, S.J., Godden, S.M., Pagan, J.D., MacLeay, J.M., Geor, R.J., Carlson, G.P. (2003). Effect of dietary starch, fat, and bicarbonate content on exercise responses and serum creatine kinase activity in equine recurrent exertional rhabdomyolysis. *J. Vet. Intern. Med.* 17, 693–701.
- Norton, E.M., Mickelson, J.R., Binns, M.M., Blott, S.C., Caputo, P., Isgren, C.M., McCoy, A.M., Moore, A., Piercy, R.J., Swinburne, J.E., Vaudin, M., McCue, M.E. (2016). Heritability of Recurrent Exertional Rhabdomyolysis in Standardbred and Thoroughbred Racehorses Derived From SNP Genotyping Data. *J. Hered.* 107, 537–543.
- Pavord, T. (2009). The complete equine veterinary manual: a comprehensive and instant guide to equine health, 3. ed. ed, 110, 135-136, 152, A David & Charles book. David & Charles, Newton Abbot.
- Ramey, D.W. (2009). The equine medical encyclopaedia, 168-169. J.A. Allen, London.
- Sjaastad, Ø.V. (2010). Physiology of domestic animals, 2. uppl., 280-308. Scandinavian Veterinary Press, Oslo.
- Sprayberry, K.A., Madigan, J., LeCouteur, R.A., Valentine, B.A. (1998). Renal failure, laminitis, and colitis following severe rhabdomyolysis in a draft horse-cross with polysaccharide storage myopathy. *Can. Vet. J.* 39, 500.
- Valberg, S.J., Macleay, J.M., Billstrom, J.A., Hower-Moritz, M.A., Mickelson, J.R. (1999a). Skeletal muscle metabolic response to exercise in horses with 'tying-up' due to polysaccharide storage myopathy. *Equine Vet. J.* 31, 43–47.
- Valberg, S.J., McCue, M.E., Mickelson, J.R. (2011). The Interplay of Genetics, Exercise, and Nutrition in Polysaccharide Storage Myopathy. *J. Equine Vet. Sci.* 31, 205–210.

- Valberg, S.J., McKenzie, E.C., Eylich, L.V., Shivers, J., Barnes, N.E., Finno, C.J. (2016). Suspected myofibrillar myopathy in Arabian horses with a history of exertional rhabdomyolysis. *Equine Vet. J.* 48, 548–556.
- Valberg, S.J., Mickelson, J.R., Gallant, E.M., MacLeay, J.M., Lentz, L., Corte, F. (1999b). Exertional rhabdomyolysis in quarter horses and thoroughbreds: one syndrome, multiple aetiologies. *Equine Vet. J.* 31, 533–538.
- Valentine m. fl., B.A. (1998). Dietary control of exertional rhabdomyolysis in horses. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 212: 1588-1593
- Zorova, L.D., Pevzner, I.B., Chupyrkina, A.A., Zorov, S.D., Silachev, D.N., Plotnikov, E.Y., Zorov, D.B. (2016). The role of myoglobin degradation in nephrotoxicity after rhabdomyolysis. *Chem. Biol. Interact.* 256, 64–70.