



Sveriges lantbruksuniversitet
Swedish University of Agricultural Sciences

Fakulteten för veterinärmedicin och
husdjursvetenskap

Institutionen för biomedicin och veterinär
folkhälsvetenskap

Hur träning påverkar uppkomsten av osteoartrit hos hästen

Anna Leclercq

*Uppsala
2018*

Hur träning påverkar uppkomsten av osteoartrit hos hästen

How exercise affects the emergence of osteoarthritis in the horse

Anna Leclercq

Handledare: *Eva Skiöldebrand, institutionen för biomedicin och veterinär folkhälsovetenskap, SLU*

Examinator: *Maria Löfgren, 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: 2018-55

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

Nyckelord: Osteoartrit, häst, träning

Key words: Osteoarthritis, equine, horse, exercise

INNEHÅLL

Sammanfattning	1
Summary	2
Inledning	4
Material och metoder	4
Litteraturoversikt.....	4
Ledens uppbyggnad	4
<i>Ledbrosket</i>	4
<i>Subkondralt ben</i>	5
<i>Senor och ligament</i>	6
<i>Ledvätskan och ledkapseln- fysiologi och patologi</i>	6
Osteoartrit.....	6
<i>Leden som ett organ och inflammationens roll vid osteoartrit</i>	7
Träningens effekt på leden och dess strukturer.....	8
<i>Studier av fysisk aktivitet hos föl</i>	8
<i>Studier av fysisk aktivitet hos vuxna hästar och hur överträning kan leda till patologiska förändringar</i>	9
<i>Biomarkörer</i>	10
Diskussion	10
Bilaga 1	14
Litteraturförteckning	18

SAMMANFATTNING

Osteoartrit är hos hästen en vanlig sjukdom som kan utlösas av flera orsaker, och drabba såväl gamla som unga individer. Sjukdomen kännetecknas bland annat av ett onormalt högt vatteninnehåll i ledbrösket, och nedbrytning av makromolekyler såsom proteoglykaner och kollagen. Detta kan sägas vara resultatet av rubbningar i ledbröskets känsliga homeostas, där balansen mellan nedbrytande och uppbyggande processer normalt råder. Överaktivitet hos nedbrytande enzymer gör brosket mjukare, och därmed känsligare för degradation, vilket kan leda in i en väpnad cirkel där fortsatt belastning gör brosket allt sämre rustat att motstå påfrestningar. Låggradig inflammation är en central del i sjukdomsbilden vid osteoartrit, och tycks vidare kunna vara en viktig del vid initierandet av patogenesen. Förutom nämnda förändringar ses även subkondral benskleros, förtjockad ledkapsel och synovit. Denna litteraturstudie syftar till att utreda hur träning påverkar uppkomsten av osteoartrit hos hästen.

Leden är en konstruktion där ledbrösk, ben, ledkapsel, ledvätska, senor och ligament är samverkande komponenter som tillsammans utgör ett organ. För att kunna stå emot de påfrestningar en led kan utsättas för under en livstid har ledbrösket en särskild sammansättning av proteoglykankomplex, kollagen och vatten, vilket ger draghållfasthet och kompressionskraft.

För att leden ska bli hållbar och ha tillräcklig förmåga att klara av mekanisk belastning krävs att den används. Hos fölet bidrar fysisk aktivitet till en heterogen sammansättning av makromolekyler, där delar som belastas mer blir rikare på till exempel glykosaminoglykaner. Även fölets subkondrala ben påverkas och får högre densitet vid träning, vilket också gör leden mer tålig. För hög belastning av den växande leden kan dock till exempel orsaka ett lägre innehåll av glykosaminoglykaner. Ett alltför stumt subkondralt ben minskar även följsamheten i leden och ger därmed större påfrestningar på ledbrösket.

För hård träning kan hos den vuxna hästen orsaka stora påfrestningar på ledens strukturer, och vara en etiologi till utlösande av osteoartrit. Överbelastning kan bland annat orsaka osteokondrala förändringar, vilket ger ledytan ett förändrat utseende, vilket predisponerar för osteoartrit då trycket som appliceras på strukturerna inte fördelas på ett normalt sätt.

Hög belastning och fibros i ledkapseln kan båda leda till ett högt intraartikulärt tryck, vilket kan ge destruktion av närliggande strukturer. Samtidigt är aktivitet viktig för att upprätthålla tryckskillnader inom leden, och därmed bidra till den viktiga omsättningen av ledvätska. Vid träning tycks koncentrationen av vissa inflammatoriska mediatorer i ledvätskan öka, för att sedan åter minska efter ett antal timmar. Detta kan tyda på att tillräcklig återhämtning mellan träningspass kan minska risken för initierande av osteoartrit.

Det råder ingen tvekan om att fysisk aktivitet kan ha en inverkan på uppkomsten av osteoartrit. Uppväxtförhållanden, historia av fysisk aktivitet, eventuella leddeformiteter och troligtvis även individuella variationer ger dock sannolikt olika individer olika predisposition för sjukdomen. Belastning i rätt mängd är även nödvändigt för ledstrukturernas utveckling och hållbarhet. Detta gör det svårt att avgöra exakt vilken nivå och typ av träning som är lämplig för den enskilda individen. Vidare forskning kan ge information som i framtiden gör denna bedömning lättare.

SUMMARY

Osteoarthritis is a highly occurrent disease in horses of varying age, and can be initiated by several different causes. The disease is characterized by augmented water content as well as glycosaminoglycan and collagen breakdown in articular cartilage. Pathological changes also include bone sclerosis, thickened joint capsule, and synovitis. Disturbed joint homeostasis, where an imbalance between anabolic and catabolic processes has occurred, is believed to be pivotal in the development of osteoarthritis. Increased enzymatic activity results in the breakdown of macromolecules, and subsequent chondromalacia. These processes can be referred to as a vicious cycle, where further stress is driving continued disruption of articular cartilage. Furthermore, inflammation plays an important role in the pathogenesis, and is believed to be of importance in the early development of osteoarthritis. The aim of this study is to investigate how exercise affects the emergence of osteoarthritis in the horse.

The synovial joint is an organ consisting of cartilage, subchondral bone, joint fluid, tendons, and ligaments. The articular cartilage contains a composition of proteoglycans, collagen, and water, which helps withstanding strain applied to the joint by providing tensile and compressive strength.

Joints of young animals require motion to obtain the ability of withstanding stress. In foals, physical activity contributes to the formation of a heterogeneously composed articular cartilage where, for instance, parts subjected to more stress acquire higher glycosaminoglycan content. Conversely, extensive exercise can result in increased degradation of cartilage macromolecules. Moreover, physical activity influences the density of subchondral bone; exercise appears to give increased bone mineral density in foals. This gives the joint mechanical strength, although it should be kept in mind that stiff subchondral bone is a possible predisposing factor to develop osteoarthritis.

In adult horses, excessive exercise can have major impact on joint structures, and eventually cause osteoarthritis. High mechanical stress can potentially initiate the formation of osteochondral injuries such as chip fractures. This can cause structural changes of the joint surface, which in turn creates abnormal irregularities in the pressure that is applied to it.

Both mechanical load and joint capsule fibrosis can cause joint effusion, which can result in the destruction of adjacent tissues. Concurrently, physical activity creates alternations in pressure within joints, which helps stimulate synovial fluid turnover. Exercise also appears to contribute to an increased concentration of inflammatory mediators in joint fluid. These values return to baseline levels after several hours. This can imply that adequate periods of rest between sessions of exercise reduces the risk for osteoarthritis.

It is evident that physical activity influences the probability for horses to develop osteoarthritis. It should, however, be noted that factors such as upbringing conditions, exercising history, joint deformities and, presumably, genetic background, also affect the predisposition of an individual to acquire the disease. Additionally, adequate mechanical load is necessary for proper joint development. Considering the above, it is difficult to precisely determine suitable levels of

exercise for individual horses. Continued research in the field could provide more knowledge to the matter.

INLEDNING

Artros, eller osteoartrit, vilket är en mer korrekt benämning, är en vanlig sjukdom hos våra ridhästar (Agria, 2017) Osteoartrit kan drabba såväl unga som äldre individer (Oke, 2016). Sjukdomen orsakar lidande hos drabbade djur (Zachary *et. al.*, 2017), och konvalescenser hos sporthästar. Eftersom hästen främst är ett djur som genom historien hållits för utnyttjande av sina atletiska förmågor kan denna typ av sjukdom orsaka vedermöda även för djurägare (Te Moller & Van Weeren, 2017) och för hästsporten i stort (Frisbie *et. al.*, 2007). För hård träning har pekats ut som en bidragande orsak till ledsjukdom. Samtidigt vet man att fysisk aktivitet är viktig för att leden ska växa och fungera på ett normalt sätt (Nugent *et al.*, 2004). Detta gör att det kan vara besvärligt att avgöra hur man, genom lämplig träning, kan förebygga denna typ av åkommor. Därtill har man visat att ledbrosk är en vävnad med begränsad reparationsförmåga, vilket ytterligare bidrar till problematiken (Te Moller & Van Weeren, 2017). I denna litteraturstudie behandlas hur fysisk aktivitet och överbelastning påverkar leders struktur, med syftet att utreda hur träning påverkar uppkomsten av osteoartrit hos hästen.

MATERIAL OCH METODER

För att finna vetenskapliga publikationer gjordes sökningar i databaserna PubMed och Web of Science. Följande sökfraser användes: (training OR exercise*) AND (young) AND (horse OR equine) AND (osteoarthritis OR "joint disease"). I en sökning inkluderades även sökordet (risk*), medan sökordet (young) uteslöts. Vidare användes sökfraserna (induced OR experimental) AND (osteoarthritis) AND (horse* OR equine) AND (exercise) och (exercise OR training) AND (foal OR "young horse"*) AND (osteoarthritis). Även facklitteratur och information från hemsidor användes.

LITTERATURÖVERSIKT

Ledens uppbyggnad

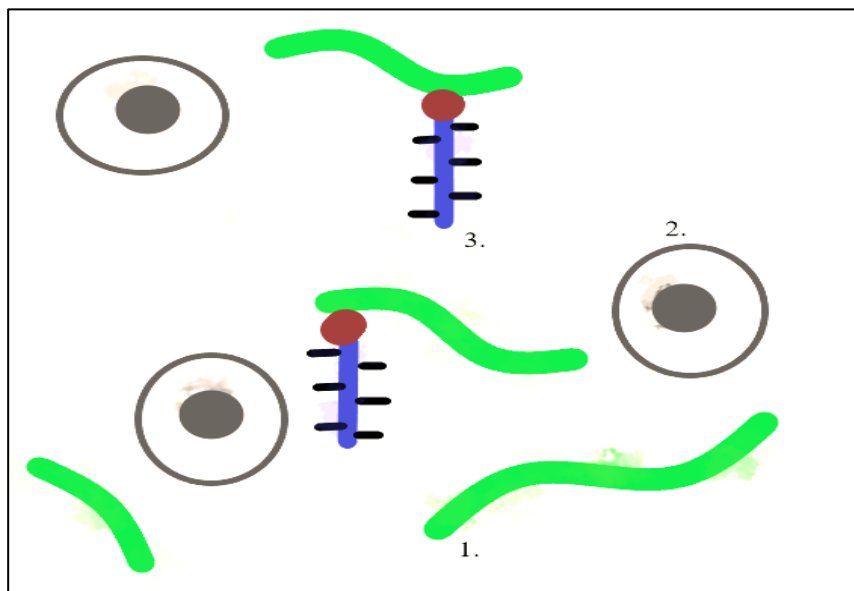
En led är en struktur där olika ben i kroppen, via sitt ledbrosk, förenas (Palmer & Bertone 1994). I denna litteraturstudie diskuteras främst synovialleder, som bland annat kännetecknas av att ha vad som kan beskrivas som en gångjärnsfunktion (Sjaastad *et. al.*, 2010). Leden omges av en ledkapsel. Denna kapsel består av ett yttre fibröst lager linjerat av ett tunt, inre lager. Kapseln omsluter ledhålan, som innehåller ledvätska. Inne i kapseln återfinns även själva leden där olika ben möts. De angränsande benytorna täcks av ledbrosk. Brosket är varken innerverat eller vaskulariserat (Palmer & Bertone 1994).

Ledbrosket

Ledbrosket består huvudsakligen av kondrocyter omgivna av extracellulärt matrix (ECM) (se figur 1). ECM utgörs i sin tur främst av kollagen, proteoglykankomplex och vatten. De olika komponenterna är organiserade i en typ av nätverk, vilket är viktigt för att leden ska kunna stå emot de mekaniska krafter den utsätts för under en individs livstid. Den vanligaste kollagentypen i hästars ledbrosk är kollagen typ II. Kollagenets viktigaste funktion är att ge draghållfasthet. Kollagen är organiserat i superhelixar bestående av tre kedjor av polypeptider. Helixarna kan även organiseras i större fibriller eller fibrer. Vid syntesen av kollagen transporteras prokollagen, ett prekursorprotein till kollagen, ut ur cellen innan proteinerna

packas i fibriller. Detta för att undvika att cellen fylls upp av dessa proteiner (Alberts *et al.*, 2014).

Proteoglykankomplex sitter i ECM bundna till kollagenfibrerna, och består av en proteinstomme (en proteoglykan) med glykosaminoglykaner (GAGs) bundna till sig. Den mest välkända proteoglykanen är aggrecan. Bland de viktigaste glykosaminoglykanerna ingår keratansulfat, kondroitin-4-sulfat, kondroitin-6-sulfat och hyaluronsyra. En ständig omsättning av proteoglykan där nedbrytning och degradering sker parallellt pågår ständigt i den normala leden. Proteoglykankomplexens funktion är främst att ge brosket kompressionskraft. Det faktum att ovan nämnda GAGs är laddade gör att de bidrar till att vatten binds i ledbrusket, vilket leder till att ett förhållandevis högt tryck skapas i detsamma. Proteoglykanerna bidrar även till att vatten transporteras in i brosket tack vare osmos. Förutom nämnda ECM-komponenter innehåller ledbrusket även till exempel olika typer av länkproteiner, som bland annat verkar genom att binda ihop delar av ECM med kondrocyter (Palmer & Bertone 1994).



Figur 1. Schematisk figur av kondrocyter och ECM i ledbrusket. (1. Kollagen typ II, 2. Kondrocyt., 3. Proteoglykankomplex). (Palmer & Bertone 1994). ANNAN KÄLLA?

Subkondralt ben

Under ledbrusket återfinns det subkondrala benet. Ben är, till skillnad från brosk, vaskulariserat och innerverat. Längs med benet ligger osteoblaster. Denna celltyp producerar benmatrix, och kan utvecklas vidare till osteocyter, som är den vanligaste celltypen i ben. Osteocyter omges av mineraliserat benmatrix, och ligger i benet inne i så kallade lacuner. En tredje celltyp i ben är osteoklaster. Dessa celler är av hematopoetiskt ursprung och resorberar ben. Ben är således en vävnad som kan resorberas och bildas som respons på olika stimuli. Det subkondrala benet består av så kallat kompakt ben, och är ordnat i lameller som återfinns i cylinderformationer (osteoner). Denna organisation ger benet styrka, samt utrymme för nerver och blodkärl att löpa centralt i osteonerna (Zachary, 2017).

Senor och ligament

I leden ingår även starka ligament, som begränsar rörligheten något och ger stadga (Sjaastad *et. al.*, 2010). Ligamenten består av fibroblaster, som omges av kollagenrik bindväv. Senor liknar ligament i sin uppbyggnad, men binder ihop muskler med skelett och innehåller en annan typ av celler; tenocyter. Tenocyterna omges av tät kollagenbindväv. Senor innehåller en stor andel vatten, vilket tros bidra till ledens förmåga att stå emot mekaniska krafter genom att minska friktion (Zachary, 2017).

Ledvätskan och ledkapseln- fysiologi och patologi

Den kapsel som omger ledhålan och leden utgörs av två olika lager. Det yttre lagret ger leden stadga, och innehåller tät bindväv med en viss andel elastiska fibrer. Det inre lagret kallas även synovialmembran, och kan delas in i ytterligare två skikt; subintima och intima. Subintiman ligger dikt an ledkapselns fibrösa lager och kan ha olika struktur och beståndsdelar beroende på funktionen hos, och typen av belastning, som leden i fråga utsätts för. Intiman är ett mycket tunt skikt, bestående av synoviocyter, som linjerar ledkapselns insida och således täcks av ledvätska (Palmer & Bertone 1994). Synoviocyterna kan delas in i typ A- och typ B-celler, där typ B-cellerna producerar hyaluronsyra till ledvätskan (Zachary, 2017). Synoviocyterna kan även producera olika typer av inflammatoriska mediatorer (Quinn *et. al.*, 2016). Ledvätskan kan beskrivas som ett ultrafiltrat av plasma, och består bland annat av vatten och hyaluronsyra, vilket har en smörjande verkan. Vätskan är även viktig för transport av näringsämnen. Vätskans specifika sammansättning kan upprätthållas tack vare synovialmembranets filtreringsfunktion; intimans celler sammanlänkas inte av tight junctions, vilket möjliggör intransport av komponenter från blodet i närbelägna, fenestrerade kapillärer (Palmer & Bertone 1994).

Nämnas bör också att rörelse förefaller ha betydelse för synovialvätskan och cirkulationen i leden. Det sker, som tidigare nämnt, ett viktigt utbyte mellan ledvätskan och interstitiet, vilket gynnas av de tryckskillnader som skapas inom leden då den aktiveras. Således är rörelse i leden viktigt för att omsättningen av synovialvätska ska fungera, och för att det relativt sett låga intraartikulära trycket ska upprätthållas (Te Moller & Van Weeren, 2017). Vid för hög belastning kan ett för högt tryck i leden uppstå, så att blodflödet hindras och vätskeutbytet med interstitiet försämras. En annan orsak till störningar i denna fysiologi kan vara fibros kring synovialmembranet, till exempel i samband med en traumatisk synovit eller kapsulit. Den fibrösa vävnaden kan komma att störa synovialmembranets filtreringsfunktion. Den då ökade mängden vätska i leden kan ge minskad blodgenomströmning samt leda till att kärldbädden i ledkapseln destrueras, vilket ytterligare stör filtreringsfunktionen och därmed sammansättningen och omsättningen av ledvätskan. Belastning i form av träning kan då ge ett ytterligare förhöjt tryck i leden, och därutöver bidra till problematiken (Te Moller & Van Weeren, 2017).

Osteoartrit

Osteoartrit (OA) är en kronisk, låggradigt inflammatorisk ledsjukdom som orsakar lidande i form av smärta, funktionsnedsättning och formavvikelser i varierande omfattning. Sjukdomen kan delas in i primär och sekundär typ, där primär OA är sådan att ingen specifik orsak till sjukdomen kan fastställas. Sekundär OA är vanligast hos djur, och innebär att en

bakomliggande orsak till tillståndet finns. OA kan utlösas av till exempel trauma, överbelastning, avvikande kongruens hos ledytorna (Zachary, 2017) eller infektion (Quinn *et al.*, 2016). Osteokondros har pekats ut som en särskilt betydande faktor som ökar risken för OA (Zachary, 2017).

För att ledens normala struktur och funktion ska upprätthållas krävs en typ av homeostas mellan uppbyggande och nedbrytande processer. Även små rubbningar i denna balans kan vara av betydelse för utvecklandet av degradativ ledsjukdom (Brama *et al.*, 2004). Proteoglykaners funktion i den normala leden är att binda vatten, vilket bland annat bidrar till att ge brosket en lämplig konsistens. En av de tidigaste förändringarna vid OA är dock, tillsammans med förlust av proteoglykaner, ett ökat vatteninnehåll. Vattnet är då inte bundet till proteoglykanerna på vanligt sätt och orsakar svullnad. I en frisk led finns normalt en viss aktivitet hos nedbrytande enzymer. Vid OA ses dock en ökad aktivitet hos dessa, vilket bidrar till sjukdomsförloppet. Ett förhöjt antal proteoglykanaser ger skador i form av nedbrytning av proteoglykaner i onormalt stor omfattning (Zachary, 2017). Vidare ses ökad aktivitet hos metalloproteinaser (MMPs), vilka är enzymer som visat sig kunna bryta ned kollagen i sin intakta form. Denna nedbrytning sker initialt genom klyvning vid en specifik plats på kollagenhelixen, vilket möjliggör fortsatt kollagenedbrytning för MMPs, men även andra typer av enzymer (Brama *et al.*, 2004).

Proteoglykanförlusten i leden medför bland annat att dess smörjande och uppmjukande effekt går förlorad. Detta leder i sin tur till att kollagenfibrerna inte kan hållas åtskilda, utan faller ned i linjeformationer vinkelräta mot ledytan. Det onormala vatteninnehållet resulterar i kondromalaci, vilket gör brosket mer känsligt för påfrestning. Detta leder till en progressiv degradering av brosket, som följaktligen blir allt tunnare. Om denna process tillåts fortsätta kommer det subkondrala benet slutligen att blottas (Zachary, 2017).

Leden som ett organ och inflammationens roll vid osteoartrit

Poängteras ska att OA inte bara påverkar ledbrosket, utan hela leden, som i sin helhet kan betraktas som ett organ. Vid OA förekommer, utöver förändrat ledbrosk, även osteofyter, sklerotiskt subkondralt ben, synovit och förtjockad ledkapsel (Robinson *et al.*, 2016). Ledvätskan kan vid OA vara något lösare än normalt men förblir i regel klar (Zachary, 2017). Histologiskt ses mononukleär infiltration i ledvätskan, och hos patienter med OA har man där även funnit en ökning av till exempel komplementproteiner och cytokiner. Vidare har man visat att dessa tecken på inflammation är speciellt uttalade vid tidig OA, och att de förefaller bidra till uppkomsten av degradativa förändringar (Robinson *et al.*, 2016). Kondrocyternas metabolism nedregleras, vilket gör att syntesen av olika komponenter i ledbrosket blir lidande (Te Moller & Van Weeren, 2017). Inflammationen ger dessutom, som tidigare nämnt, överaktivitet hos nedbrytande enzymer (Robinson *et al.*, 2016). Nettoeffekten av detta blir att de uppbyggande processerna i leden överskuggas av de nedbrytande, vilket ger ett mindre motståndskraftigt brosk. Denna onda cirkel kan sedan fortskrida, och orsaka allt mer degradation. Alltför stora påfrestningar på vävnaden tros vidare kunna initiera detta inflammatoriska svar med frisättning av nedbrytande mediatorer (Te Moller & Van Weeren, 2017).

Träningens effekt på leden och dess strukturer

På humansidan har undersökningar visat att yrken som kräver upprepad belastning av vissa leder ger en predisposition för OA hos sina utövare. Personer som ägnar sig åt idrotter där leder belastas riskerar även att drabbas av OA som följd av ledskador orsakade vid idrottsutövandet (Reed *et al.*, 2013). I denna studie undersöks på vilket sätt fysisk aktivitet påverkar risken för att även hästar ska drabbas av denna sjukdom.

Studier av fysisk aktivitet hos föl

I en experimentell studie användes ett antal föl som delades in i två grupper, där alla djur hölls på gräshage, medan en av grupperna utöver detta även tränades på en bana 5 dagar/vecka från cirka 10 dagars ålder (se bilaga 1). Efter att fölen vid 18 månaders ålder avlivats undersöktes biokemiska skillnader i metatarsofalangeallederna mellan de olika grupperna. Man fann då att de djur som tränats hade lägre nivåer av GAGs och kollagen i de centromediala delarna av den proximala ledytan. Ytterligare ett fynd som noterades var att de djur som tränats hade en distribution av GAGs och kollagen som närmade sig värden som anses normala för vuxna hästar (Van Weeren *et al.*, 2008). Noteras ska att nyfödda djur, som ännu inte hunnit belasta sina leder, istället har en mer homogen sammansättning av dessa molekyler. I en annan studie undersöktes bland annat hur olika typer av belastning påverkade olika delar av metacarpofalangealeden (kotleden) hos 18 månader gamla hästar. Man kunde i denna studie inte visa på någon signifikant biokemisk skillnad i ledbrösket mellan djur som gått i hage och djur som, likt hästarna i föregående studie, även fått moderat träning 5 dagar/vecka från tio dagars ålder. Däremot sågs, i båda grupperna, skillnader mellan olika regioner på metacarpalledens distala kondyl (se bilaga 1). Områdena på var sida om sagittalfåran uppvisade exempelvis relativt lågt kollageninnehåll samt relativt högt vatteninnehåll (Nugent *et al.*, 2004).

Träningens påverkan på leden hos den unga individen

Vidare har man visat att belastning av leder ger en heterogenicitet i ledbröskets biokemiska sammansättning av till exempel GAGs. Eftersom belastningen över ledytan inte är jämn förefaller vissa delar av den behöva vara mer rustad för att kunna motstå mekanisk påfrestning. Man har exempelvis, i hundstudier, visat att de områden hos ledbrösket som utsätts för mest påfrestning blir tjockare och rikare på GAGs. Viss belastning verkar vidare krävas för att denna adaptation ska ske på ett normalt sätt hos det unga djuret, och utvecklingen tycks försenas i hästars karpalleder i det fall fysisk aktivitet uteblir under livets första månader (Nugent *et al.*, 2004).

Träning verkar således ha effekter på ledbröskets utmognad, och vara nödvändig för vävnadens normala utveckling och hållbarhet. Vidare kan en tidig, delvis träningsinducerad mognad, och därmed förmåga att stå emot högre belastning, till exempel vara fördelaktigt vid hästhållning som kräver att individer presterar fysiskt redan som unga. Däremot finns en eventuell risk att brosket, om det mognar tidigt, förlorar en del av sin remodeleringskapacitet och därmed förmåga till läkning. Den vuxna hästens ledbrösk har, som tidigare nämnts, begränsad förmåga att återhämta sig efter skador. Unga och utvecklande djur har däremot en naturligt större remodeleringskapacitet i dessa vävnader (Te Moller & Van Weeren, 2017).

Även det subkondrala benets egenskaper kan vara av vikt för utvecklingen av OA (Zachary, 2017). Densiteten hos det subkondrala benet blir högre i takt med att den unga hästen växer. Man har dock visat att även träning har en inverkan på beninlagringen. I en experimentell studie gjord på föl var den uppmätta bendensiteten i det subkondrala benet hos 5 månader gamla föl högre hos djur som tränats eller gått i hage (se bilaga 1), än hos individer som endast stått på box. Det subkondrala benet hos växande individer har stor remodeleringskapacitet, och träning kan förväntas ge bestående effekter på bendensiteten. Vid 5 månaders ålder grupperades de djur som var kvar i studien ihop, och hölls i rasthage. 6 månader senare var skillnaderna inte lika prominenta, men de djur som tillhört träningsgruppen hade nu signifikant högre bendensitet än de som ursprungligen kom från övriga två grupper, vilket indikerar att träningen haft en förhållandevis långvarig effekt på bendensiteten (Brama *et. al.*, 2009). Ett alltför hårt subkondralt ben har emellertid kopplats ihop med risk för OA (Zachary, 2017).

Studier av fysisk aktivitet hos vuxna hästar och hur överträning kan leda till patologiska förändringar

I en *in vitro*-studie som gjordes på ledbrusk från hästar visades att mekanisk belastning kan ge förändringar associerade med OA. Ledbrusken utsattes för olika högt mekaniskt tryck (se bilaga 1), för att sedan bland annat undersökas histologiskt. Resultaten visade att kontrollbrusken hade mindre omfattande patologiska förändringar än de brosk som utsatts för tryck. Man konkluderade även att skadornas omfattning generellt ökade i takt med trycket som applicerades på ytan. De histopatologiska förändringar som observerades var till exempel kondrocytklusters, minskat GAG-innehåll samt kondrocytdöd. Med immunohistokemisk metod sågs även ett minskat innehåll av kollagen II (Lee *et al.*, 2013).

Det har i en annan studie utförts histopatologiska undersökningar på tarsala leder från hästar indelade i olika grupper beroende på vilken nivå av träning de utsatts för under sin livstid. En grupp bestod av djur som under större delen av sitt liv endast gått i hage, medan en annan innehöll hästar som under sitt liv ridits lågintensivt. En tredje grupp utgjordes av individer som tävlats på hög nivå. Hästarna bedömdes inte lida av hälta. Resultaten visade bland annat att de hästar som ridits hade fler osteokondrala skador än de som inte ridits. Exempel på skador som registrerades i studien var förändrat subkondralt ben och fokala områden av broskförlust (Tranquille *et. al.*, 2011).

Man har i ytterligare en studie bland annat undersökt den palmara ytan av metakarpaleden hos galopphästar mikroskopiskt, med fokus på att kartlägga förekomst och omfattning av osteokondrala lesioner. De äldre djuren (6-8 år gamla), som under sin livstid gått mellan 21-57 lopp, uppvisade generellt fler, samt mer omfattande, lesioner än de yngre (3-5 år gamla) djuren, som gått mellan 2-12 lopp (se bilaga 1). Mikroskopiskt sågs exempel på sprickor i det subkondrala benet, där lesionen bedömdes som mer uttalad än hos någon av de yngre individerna då den observerades hos en äldre häst. Ett annat exempel på påverkan av det subkondrala benet var till exempel "kollaps", som resulterat i att ledbrusket vikts in mot benet, och att nybildning av fibrös vävnad skett i den nedsänkning av brosket som bildats. Denna typ av lesion registrerades i båda åldersgrupperna, men bedömdes som mer omfattande i den äldre gruppen. Nybildad vävnad av fibrös karaktär hittades i 1 av de 10 yngre hästarna samt hos 3 av de 6 äldre individerna. Hög bendensitet observerades även mikroskopiskt i alla undersökta

preparat. Två av hästarna som inkluderats i studien hade varit tagna ur träning under flera månader innan avlivning, men uppvisade ändå tydliga förändringar, vilket indikerar att vila under längre perioder inte nödvändigtvis är effektivt vid träningsrelaterade osteokondrala förändringar (Turley *et al.*, 2014).

I en annan studie där man makroskopiskt undersökt galopphästars leder *post mortem* genererades liknande resultat. De individer som uppvisade högre grad av osteokondrala förändringar hade generellt till exempel gått fler lopp, tävlat mer frekvent, samt var äldre då de togs ur träning. Man såg även att hästar som vilats under en längre period innan deras liv avslutades hade lägre grad av nämnda förändringar, som exempelvis inkluderade missfärgat subkondralt ben. Om förändringarna även omfattade ledbrösket ansågs de i denna studie som mer framskridna (Pinchbeck *et al.*, 2013).

Biomarkörer

Studier har även gjorts med målet att kunna använda biomarkörer för att upptäcka tidiga tecken på ledsjukdom. Man fann i en fölstudie att aktivitetsnivåerna av markörerna CPII, en markör för syntes av kollagen II, och CTxI, en produkt vid nedbrytning av kollagen I, skiljde sig åt beroende på träningsregim. Resultaten visade att föl som tränats eller stått på box fick en större ökning av serumnivåerna av CTxI än individer som gått i hage. Dessutom visades att djur som tränats fick en mindre ökning av CPII än övriga två grupper. Noteras ska dock att nivåerna av de olika markörerna verkade stabiliseras mellan grupperna när en viss andel av djuren senare grupperades ihop till samma typ av aktivitetsnivå i form av box med tillgång till rasthage (Billinghurst *et al.*, 2003).

Man har även undersökt hur nivåerna av olika inflammatoriska mediatorer i synovian påverkas av träning, och bland annat funnit att nivåerna av PGE₂ och TNF- α var olika beroende på vid vilken tidpunkt efter avslutad aktivitet mätningen skedde. En ökning sågs ett antal timmar efter träningen, och ytterligare några timmar senare (PGE₂: 6-24 h, TNF- α : 12 h) hade nivåerna återgått till det normala. Detta indikerar att balansen i leden återställdes efter de rubbningar som inducerats av träningen (Te Moller & Van Weeren, 2017).

DISKUSSION

Utifrån de redogörelser som gjorts i litteraturöversikten förefaller fysisk aktivitet tveklöst kunna påverka ledkomponenters sammansättning och struktur, såväl biokemiskt och mikroskopiskt som makroskopiskt. Hur uppkomsten av OA påverkas är dock inte fullt lika klart.

Resultaten som beskrivs ovan indikerar att tidig träning av hästar kan påverka sammansättningen och nivåerna av olika molekyler med betydelse för utveckling av OA, och för fysiologiska funktioner i ledbrösket. Ledbrösket hos föl och unga hästar är unikt i avseendet att det kan modelleras och anpassa sig till rådande förutsättningar i större utsträckning än hos den vuxna hästen (Te Moller & Van Weeren, 2017). Bröskkomponenter som GAGs och kollagen är viktiga för att ge brösket motståndskraft och draghållfasthet (Palmer & Bertone, 1994), och utan träning verkar inte sammansättningen av dessa molekyler kunna bli optimal för att stå emot de mekaniska krafter hästen kan komma att utsättas för under sitt liv (Nugent *et al.*, 2004). Hästens unga år kan därmed betraktas som en period med möjlighet för djurägaren

att, med lämplig träning, bygga upp ett hållbart ledbrosk inför det vuxna livet, och därmed minska risken för att hästen ska drabbas av OA.

Det har dock visats att aktiv träning av mycket unga djur kan ge lägre nivåer av exempelvis GAGs och kollagen. Vilken betydelse för eventuell sjukdomsutveckling detta har, och om de lägre nivåerna beror på destruktion eller minskad syntes, är dock inte helt klart (Van Weeren *et. al.*, 2008). Studier som gjorts på biomarkörer har dock visat att föl som tränats fick lägre nivåer av CPII än de som inte tränats, vilket indikerar en minskad syntes av kollagen II. Därutöver sågs i träningsgruppen högre nivåer av CTx1, vilket tyder på nedbrytning av kollagen I (Billinghurst *et. al.*, 2003). Utifrån detta är det möjligt att diskutera för hård träning av fölet som en orsak till såväl nedbrytning som minskad syntes av kollagen. Ett för lågt innehåll av molekyler som GAGs och kollagen skulle kunna göra ledbrosket mindre motståndskraftigt vid belastning, och därmed ge en predisposition för OA. Betydelsen av ett minskat innehåll av makromolekyler förefaller här dock inte helt klar, eftersom det unga djurets brosk har en förhållandevis hög reparationsförmåga. En annan fölstudie resulterade inte i några signifikanta träningsrelaterade skillnader i ledbrosket (Nugent *et. al.*, 2004), vilket gör träningens påverkan på unga hästars ledbrosk diskutabel. Troligtvis har träningens frekvens och intensitet stor betydelse för resultatet. Studier som inkluderar flera olika grupper, som utsätts för olika hård träning, skulle kunna ge mer detaljerad information om vilken typ och intensitet av fysisk aktivitet som kan anses lämplig för den unga individen.

När det gäller den unga hästens subkondrala ben tycks situationen likna den som gäller för ledbrosket; träningens effekt på det subkondrala benet verkar ha en förhållandevis stor benägenhet att kvarstå hos en växande individ (Brama *et. al.*, 2009). Med detta i åtanke går det att dra slutsatsen att för hög belastning, med en resulterande för hög bendensitet, hos den unga individen bör kunna ge en mindre hållbar häst. Benet ligger i anslutning till ledbrosket, och därför utsätts brosket för ökade påfrestningar från benet om detta är stumt och tjockt (Te Moller & Van Weeren, 2017), vilket vid träning bör kunna resultera i trauman som kan initiera utvecklingen av OA. Återigen förefaller en lagom aktivitetsnivå vara av stor vikt; noteras ska att en tillräckligt hög densitet i det subkondrala benet är viktig för att kunna stå emot de mekaniska påfrestningar leden kan utsättas för (Brama *et. al.*, 2009).

Homeostasrubbingar i ledbroskets metabolism är, som tidigare nämnt, centrala när det gäller initierande och utveckling av OA hos den vuxna hästen. Det förefaller dock i vissa fall vara svårt att bedöma vilken nivå av aktivitet som är lämplig för att upprätthålla denna balans. Om en skada eller deformitet till exempel redan uppkommit i någon del av leden, kan effekten bli att vissa strukturer utsätts för ett onormalt högt mekaniskt tryck även vid mer restriktiva träningsregimer. Detta kan leda till att ledytan utsätts för trauman som initierar utveckling av OA (Te Moller & Van Weeren, 2017). Vidare har det visats att träning av vuxna hästar bör kunna ge förändringar som resulterar i förändrad form och struktur hos ledytan och stummare subkondralt ben (Turley *et al.*, 2014; Brama *et al.*, 2009). Sammantaget verkar alltså den aktiva hästens ledbrosk riskera att utsättas för en rad olika repetitiva trauman och överbelastning, som potentiellt bör kunna initiera utvecklingen av OA.

Dessutom är det rimligt att anta att ett stort antal aktiva hästar lider av okända subkondrala förändringar. Man har, hos hästar som inte bedömts vara halta, funnit osteokondrala

förändringar (Tranquille *et. al.*, 2011), som kan antas ha gett upphov till förändrad ledstruktur och därmed en predisposition för OA. Eftersom djuren inte bedömdes vara halta kan det antas att de tränades som vanligt, vilket bör ha gett upphov till betydande mekaniska påfrestningar som ytterligare förvärrat problematiken och därmed risken för att utveckla OA. Vidare tycks ledbroskets bristande regenerativa förmåga illustreras av den fibrösa vävnad som funnits i leder med osteochondrala lesioner (Turley *et. al.*, 2014). Fibrös vävnad kan, med tanke på dess mjukare karaktär, vidare antas ha sämre förmåga än ledbrosket att motstå mekanisk belastning. Sannolikheten för att en häst med denna problematik ska utveckla OA bör därför kunna vara förhöjd. Detta talar för att det kan finnas svårigheter när det gäller att försöka få en atletisk häst att hålla för högre nivåer av fysisk aktivitet efter en ledskada som resulterat i att brosk ersatts med fibrös vävnad.

Svårigheterna med att läka skador i ledbrosket kan leda in på en diskussion kring effekten av viloperioder. Resultaten från studier är, på denna punkt, något svårtolkade. Det finns visserligen exempel där en period av vila innan avlivning förefaller ha haft en positiv effekt på leden (Pinchbeck *et. al.*, 2013). Däremot finns även fall där relativt extensiva lesioner kvarstår i subkondrala vävnader efter att hästar varit tagna ur träning under ett antal månader (Turley *et. al.*, 2014). Noteras ska att det i alla publikationer inte framgått exakt på vilket sätt och med vilken intensitet träning av de i studien ingående djuren utförts, vilket troligtvis kan påverka resultaten. Biomarkörstudier har, vidare, visat att nivån av vissa inflammatoriska mediatorer i ledvätskan ökar efter träning, för att efter ett antal timmar återgå till en baslinjenivå (Te Moller & Van Weeren, 2017). Eftersom inflammation har en betydande roll vid uppkomst av OA (Robinson *et. al.*, 2016) skulle detta kunna indikera att tillräcklig återhämtning mellan sessioner av träning möjliggör ett återställande av ledvätskans innehåll, och därmed minskar risken för utlösande av OA. Det har även visats att ridning korrelerar med högre grad av osteokondrala förändringar (Tranquille *et. al.*, 2011). Att alternera den uppsuttna träningen med träningspass utan ryttare skulle kunna diskuteras som ett sätt att skona hästarnas leder från uppkomst av deformiteter och därmed öka deras hållbarhet genom att minska den risk för osteoartrit som osteokondrala förändringar kan medföra.

För att vidare diskutera ledvätskans betydelse för ledens fysiologi kan nämnas att tryckskillnader inom leden tycks kunna vara väsentliga för utvecklingen av OA. En synovit eller kapsulit kan, som tidigare nämnt, ge upphov till fibrös vävnad som stör synovialmembranets filtreringsfunktion med ett ökat intraartikulärt tryck och destruerad vävnad som resultat (Te Moller & Van Weeren, 2017). Detta kan tänkas kunna ge upphov till en inflammatorisk reaktion. Träning av en häst med denna typ av ledproblematik kan komma att ge upphov till ytterligare tryckhöjning och därmed vävnadsdestruktion (Te Moller & Van Weeren, 2017), vilket därutöver bör kunna bidra till den eventuella inflammatoriska reaktionen, samt ökad risk för initiering av OA. Återigen ska dock poängteras att total abstinens från träning inte förefaller ha en positiv effekt på leden, då ledvätskans omsättning gynnas av rörelse i leden (Te Moller & Van Weeren, 2017).

Träning har tveklöst en påverkan på risken för att hästen ska utveckla OA, och hög belastning i olika former tycks vara en predisponerande faktor. Fysisk aktivitet bidrar dock även till viktiga fysiologiska funktioner (Te Moller & Van Weeren, 2017), samt är viktig för att leden hos den

unga individen ska utvecklas normalt (Nugent *et. al.*, 2014). Exakt hur mycket aktivitet som är lämpligt för en häst verkar dock vara svårt att avgöra, då en mängd andra faktorer förefaller ha betydande påverkan på hur stor risk olika individer löper att drabbas. Hästar kan användas inom många olika grenar och förväntas prestera på olika nivåer, vilket följaktligen bör innebära att varierande krav ställs på olika individers leder gällande till exempel hållbarhet och biokemisk struktur. Det kan även anses rimligt att tro att individuella variationer i benägenhet att utveckla OA existerar. Dessutom bör okända skador och deformiteter i aktiva hästars ledstrukturer kunna försvåra denna bedömning ytterligare. Fler studier med mer väldefinierade aktivitetsnivåer och välkänd skadehistorik hos försöksdjuren skulle kunna tillföra värdefull kunskap som gör denna avvägning lättare, samt ge mer detaljerad information om hur träning påverkar uppkomsten av OA.

BILAGA 1

Tabell 1. Studieöversikt.

Publikation	Undersökning	Försöksdjur/ djurmaterial	Utförande	Resultat
Billinghamst <i>et. al.</i>, 2003.	Biomarkörerna CPII och CTxI i serum hos föl under olika träningsregimer.	n=43	Grupp 1: (n=14) box 3x3,5 m. Grupp 2: (n=14) box 3x3,5 m + galoppträning i omfattning 6 ggr/v. Grupp 3: (n=15) stor hage. Vid 5 mån ålder undersöks 8 djur/grupp vidare, resterande hålls i paddock i 6 mån.	CTxI: signifikant mindre ökning hos grupp 3. CPII: signifikant mindre ökning hos grupp 2. Efter 11 mån ses inga signifikanta skillnader mellan grupperna.
Brama <i>et. al.</i>, 2009.	Densitet hos subkondralt ben hos föl under olika aktivitetsregimer.	n=43	Grupp 1: (n=14) box 3 x 3,5 m. Grupp 2: (n=14) box 3 x 3,5 m + galoppträning 6 ggr/v. Grupp 3: hage (2 ha). Vid 5 mån ålder avlivas 8 djur/grupp för undersökning, resterande hålls i paddock i 6 mån.	Träning → ökad bendensitet. Signifikanta siteskillnader i densitet. Tillväxt gav signifikant ökning av densitet. Efter 11 mån hade grupp 2 signifikant högre bendensitet än övriga.
Brama <i>et. al.</i>, 2004.	Kollagenasaktivitet (MMP-1) i ledvätska.	För undersökning av effekt av träning och artrocentes: n=14 För övriga undersökningar användes material från hästar som avlivats av	Ledvätska erhöles från följande avlivade djur: foster, 5 mån gamla föl, 11 mån gamla föl, vuxna hästar och vuxna hästar med tecken på OA (n=10 för alla ovanstående grupper). Artrocentes utfördes på 14 vuxna försökshästar, där en grupp (n=8) tränades på band i alla	Hög MMP-1-aktivitet hos foster som sedan minskar gradvis med stigande ålder. Signifikant högre MMP-1-aktivitet hos vuxna hästar med OA än hos vuxna friska hästar. Ingen signifikant effekt av träning. Signifikant ökning av MMP-1-aktivitet vid upprepad artrocentes.

		orsaker skilda från metacarpofalan geal ledsjukdom.	gångarter 5 ggr/v med ökande intensitet. En grupp (n=6) var kontrollgrupp. MMP-1-aktivitet undersöktes med fluorescensmetod.	
Frisbie et. al., 2007.	Effekt av ACS på hästars karpalleder med inducerad OA.	n=16	Placebo: 8 djur. Behandling: 8 djur. OA inducerades hos samtliga djur.	Klinisk effekt på hälsa var signifikant. Signifikant mindre hyperplasi av intima hos behandlade djur. Ingen signifikant effekt på GAG-innehåll, broskmorfologi, histokemiska parametrar, hemorragier i synovialmembran m.m.
Lee et. al., 2013.	Effekter av trauma på ledbrosk in vitro.	n=6, avlidna av orsaker ej relaterade till studien.	Minst 15 ledbroskprover togs från varje häst. Dessa delades in i kontrollgrupp samt grupper som utsattes för olika högt tryck (50%, 60%, 70% och 80%).	Alla nivåer av tryck gav patologiska förändringar i någon form. 60% av grundkraften (2N fördelat på en yta av 10 mm diameter) gav signifikanta biokemiska och morfologiska ECM-förändringar.
Nugent et. al., 2004.	Effekter av träning och site på ledbroskets struktur och funktion hos föl.	n=12	Kontrollgrupp (n=6) och träningsgrupp (n=6), galopptränades 5 ggr/v, ökande distans och hastighet (minst 1020 m/dag vid 5 mån ålder). Alla djur hölls i stor hage.	Siteskillnader gällande broskets tjocklek, ytstruktur, sammansättning, indentation stiffness och biokemiska egenskaper fanns. Ingen signifikant effekt av träning.
Pinchbeck et. al., 2013.	Osteokondros (OC) hos galopphästen och associerade riskfaktorer.	n=164 (material från djuren undersöktes post mortem)	Graderingssystem för osteokondros användes på 1288 kondyler. Korrelerade variabler identifierades.	Ett antal tränings- och tävlingsvariabler (däribland högre antal lopp/säsong) hade signifikant korrelation till ökad sannolikhet för högre grad av OC. Ett antal tävlingsvariabler (däribland karriärstart vid en ålder av minst 4 år) hade signifikant korrelation till minskad sannolikhet för högre grad

				av OC. Ett antal tränings- och tävlingsvariabler (däribland hästens medelvikt eller högsta vikt under karriären) ej korrelerade till OC.
Reed et. al., 2013.	Riskfaktorer för karpala och metacarpofalangeala/metatarsofalangeala (MCP/MTP) ledskador hos galopphästar.	n=647	Kohortstudie. Träningsdata från hästarna samlades in under 2 år.	Ledskador registrerades hos 165 individer. Faktorer med signifikant korrelation till skada identifierades både för karpala (tränare enda signifikant korrelerade variabeln) skador och för MCP/MTP-skador (exempelvis högre total distans av höghastighetsträning).
Tranquille et. al., 2011.	Histopatologiska skillnader i osteokondrala vävnader från tarsala leder hos hästar med olika historia av fysisk aktivitet.	n=30, avlidna i av orsaker ej relaterade till studien.	Grupp P: (n=5) fullblod, endast gått i hage i genomsnitt under 13 år. Grupp L: (n=6), lågintensivt ridna. Grupp E: (n=6), tävlade på elitnivå. Brosk och subkondralt ben undersöks i mikroskop, osteokondrala förändringar bedöms med ett graderingssystem.	Korrelation mellan ridning och högre grad av förändringar. Förändringarna hos ridna hästar var fler till antalet samt var mer framskridna.
Turley et. al., 2014.	Träningsrelaterade förändringar i den palmara delen av den tredje metakarpala kondylen hos galopphästar, särskilt fokus på parasagittala fårorna och kondylens centrala delar.	n=16, avlivade av orsaker ej relaterade till högra metakarpofalangealeden.	Makroskopisk undersökning m.h.a. bläckinfärgning → gradering 0-3 av osteokondrala förändringar och linjära sprickor. Även mikroskopisk undersökning utfördes. Djuren uppdelade i yngre (3-5 år) och äldre (6-8 år) grupp.	<u>Kondylens centrala delar:</u> alla äldre djur har tecken på osteokondrala förändringar (grad 1-3), 7/10 yngre är fria från detta (grad 0-2). Mikroskopiskt ses förändringar hos alla äldre hästar, 7/10 av de yngre är fria från detta. <u>Parasagittala fårorna:</u> Låg grad (0-2) och förekomst av linjära sprickor i bägge

grupper. Mikroskopiskt ses skador hos alla djur utom ett. Dessa förändringar bedöms generellt som svårare hos de äldre djuren.

Van Weeren et. al., 2008.	Påverkan av träning och site på ECM och broskdegeneration i högra metatarsofalangealledens brosk hos föl.	n=33	En grupp (n=15) hölls i stor hage. En annan grupp (n=18) tränades utöver detta 1020 m 5 ggr/v med ökande hastighet. 6 djur från varje grupp avlivades vid en genomsnittlig ålder av 18 mån för vidare undersökningar av broskdegeneration och biokemiska parametrar.	Ingen signifikant skillnad mellan grupper i broskdegeneration. Haggruppen hade lägre nivåer av pentosidin- och HP-cross links samt hydroxylysin, men högre nivåer av kollagen och GAGs. Siteskillnader sågs för degeneration, GAGs, kollagen (i träningsgruppen), HP-cross links, hydroxylysin (signifikant endast i träningsgruppen) och pentosidin-cross links (i träningsgruppen).
----------------------------------	---	------	--	---

LITTERATURFÖRTECKNING

- Agria (2017-07-03). *Ledinflammation och artros på häst*. <https://www.agria.se/hast/artiklar/sjukdomar-och-skador/ledinflammationer-artriter-hos-hast/> [2018-02-20].
- Alberts, B., Bray, D., Hopkin, K., Johnson, A., Lewis, J., Raff, M., Roberts, K., Walter, P. (2014). *Essential cell biology*. 4. uppl. New York: Garland Science, Taylor & Francis Group.
- Billinghurst, R. C., Brama, P. A. J., Van Weeren, P. R., Knowlton, M. S., McIlwraith, C. E. (2003). Significant exercise-related changes in the serum levels of two biomarkers of collagen metabolism in young horses. *Osteoarthritis and Cartilage*, 11: 760-769.
- Brama, P. A. J., Firth, E. C., Van Weeren, P. R., Tuukkanen, J., Holopainen, J., Helminen, H. J., Hyttinen, M. M. (2009). Influence of intensity and changes of physical activity on bone mineral density of immature equine subchondral bone. *Equine Veterinary Journal*, 41: 564-571.
- Brama, P. A. J., Van den Boom, M., Degroot, J., Kiers, G. H., Van Weeren, P. R. (2004). Collagenase-1 (MMP-1) activity in equine synovial fluid: influence of age, joint pathology, exercise and repeated arthrocentesis. *Equine Veterinary Journal*, 36: 34-40.
- Frisbie, D. D., Kawcak, C. E., Werpy, N. M., Park, R. D., McIlwraith, C. W. (2007). Clinical, biochemical, and histologic effects of intra-articular administration of autologous conditioned serum in horses with experimentally induced osteoarthritis. *American Journal of Veterinary Research*, 68: 290-296.
- Lee, C. M., Kisiday, J. D., McIlwraith C. W., Grodzinsky A. J., Frisbie, D. D. (2013). Development of an in vitro model of injury-induced osteoarthritis in cartilage explants from adult horses through application of single-impact compressive overload. *American Journal of Veterinary Research*, 74: 40-47.
- Oke, S. (2010-04-01). *Osteoarthritis: Not Just an old Horse Disease*. <https://thehorse.com/154329/osteoarthritis-not-just-an-old-horse-disease/> [2018-03-02].
- Nugent, G. E., Law, A. W., Wong, E. G., Temple, M. M., Bae, W. C., Albert, C. C., Kawzak, C. E., Sah, R. L. (2004). Site- and exercise-related variation in structure and function of cartilage from equine distal metacarpal condyle. *Osteoarthritis and Cartilage*, 12: 826-833.
- Palmer, A. L., Bertone, J. L. (1994). Joint structure, biochemistry and biochemical disequilibrium in synovitis and equine joint disease. *Equine Veterinary Journal*, 26: 263-277.
- Pinchbeck, G. L., Clegg, P. D., Boyde, A., Barr, E. D., Riggs, C. M. (2013). Horse-, training- and race-level risk factors for palmar/plantar osteochondral disease in the racing Thoroughbred. *Equine Veterinary Journal*, 45: 582-586.
- Reed, S. R., Jackson, B. F., Wood, J. L. N., Price, J. S., Verheyen, K. L. P. (2013). Exercise affects joint injury risk in young Thoroughbreds in training. *The Veterinary Journal*, 196: 339-344.
- Robinson, W. H., Lopus, C. M., Wang, Q., Raghu, H., Mao, R., Lindstrom, T. M., Sokolove, J. (2016). Low-grade inflammation as a key mediator of the pathogenesis of osteoarthritis. *Nat Rev Rheumatol*, 12: 580-592.
- Sjaastad, Ø. V., Sand, O., Hove, K. 2010. *Physiology of domestic animals*. 2. uppl. Oslo: Scandinavian Veterinary Press.
- Te Moller, N. C. R., Van Weeren, P. R. (2017). How exercise influences equine joint homeostasis. *The Veterinary Journal*, 222: 60-67.

- Tranquille, C. A., Dyson, S. J., Blunden, A. S., Collins, S. N., Parkin, T. D. H., Goodship, A. E., Murray, R. C. (2011). Histopathologic features of distal tarsal joint cartilage and subchondral bone in ridden and pasture-exercised horses. *American Journal of Veterinary Research*, 72: 33-41.
- Turley, S. M., Thabayah, A., Riggs, C. M., Firth, E. C., Broom, N. D. (2014). Microstructural changes in cartilage and bone related to repetitive overloading in an equine athlete model. *Journal of Anatomy*, 224: 647-658
- Van Weeren, P. R., Firth, E. C., Brommer, H., Hyttinen, M. M., Helminen, H. J., Rogers, C. W., Degroot, J., Brama, P. A. J. (2008). Early exercise advances the maturation of glycosaminoglycans and collagen in the extracellular matrix of articular cartilage in the horse. *Equine Veterinary Journal*, 40: 128-135.
- Quinn, P. J., Markey, B. K., Leonard, F. C., Fitzpatrick, E. S., Fanning, S., Hartigan, P. J. (2016). *Veterinary microbiology and microbial disease*. 2. uppl. New Jersey: Wiley-Blackwell.
- Zachary, J. F. (2017). *Pathologic basis of veterinary disease*. 6. uppl. St Louis: Elsevier.