



Sveriges lantbruksuniversitet
Fakulteten för veterinärmedicin och husdjursvetenskap

Hur träning kan påverka ledbroskets molekylära sammansättning hos häst.

Emma Hellgren

Självständigt arbete i veterinärmedicin, 15 hp

Veterinärprogrammet, examensarbete för kandidatexamen Nr. 2012:51

Institutionen för biomedicin och veterinär folkhälsovetenskap

Uppsala 2012



Sveriges lantbruksuniversitet
Fakulteten för veterinärmedicin och husdjursvetenskap

Hur träning kan påverka ledbroskets molekyllära sammansättning hos häst

How does exercise effect the composition of the cartilage extracellular matrix molecules in horse

Emma Hellgren

Handledare:

Eva Skiöldebrand, SLU, Institutionen för BVF avd Patologi

Examinator:

Mona Fredriksson, SLU, Institutionen för biomedicin och veterinär folkhälsovetenskap

Omfattning: 15 hp

Kurstitel: Självständigt arbete i veterinärmedicin

Kurskod: EX0700

Program: Veterinärprogrammet

Nivå: Grund, G2E

Utgivningsort: SLU Uppsala

Utgivningsår: 2012

Omslagsbild:

Serienamn, delnr: Veterinärprogrammet, examensarbete för kandidatexamen Nr. 2012: 51
Institutionen för biomedicin och veterinär folkhälsovetenskap, SLU

On-line publicering: <http://epsilon.slu.se>

Nyckelord: Osteoartrit, träning, Cartilage Oligomeric Matrix Protein, häst, ledbrosk

Key words: Osteoarthritis, exercise, Cartilage Oligomeric Matrix Proteins, equine, articular cartilage

INNEHÅLLSFÖRTECKNING

SAMMANFATTNING	1
ABSTRACT	2
INLEDNING	3
MATERIAL OCH METODER	3
LITTERATURÖVERSIKT	4
Den friska leden	4
Typer av träning och hur de påverkar leden.....	6
Den sjuka leden och dess patogenes	8
DISKUSSION	10
REFERENSLISTA.....	11

SAMMANFATTNING

Osteoartrit (OA) är en vanligt förekommande sjukdom och bidragande faktor till nedsatt förmåga att träna och tävla hos hästar. Ledinflammation som det också kallas drabbar alla hästar i alla grenar inom rid, trav och galoppsporten. Inflammationen kan drabba alla de ingående strukturerna i leden och ger kliniskt upphov till hälta, smärta, ökad ledfyllnad och stelhet. Sjukdomen bidrar till sämre djurvälstånd och ekonomiska förluster inom hästindustrin. Orsakerna kan vara många. Trauma mot leden, felaktigt skobeslag, dåligt underlag, övervikt, felaktig belastning, träning, immobilisering och åldrande kan initiera sjukdomen och så småningom leda till osteoartrit. Kondrocyterna får sin näring via mekanisk belastning. Den normala mekaniska belastningen stimulerar syntes av matrixmolekyler. Om belastningen ökar gradvis kan ledbruskets anpassa sig. Hos häst är det den upprepade mekaniska belastningen vid träning den viktigaste orsaken till ledinflammation. Felaktig belastning eller för mycket träning kan leda till att strukturerna i leden utsätts för onormal stress och svarar med en inflammationsbild. Överdriven träning påverkar ledbruskets och läckage av extracellulära matrix molekyler kan då detekteras i ledvätskan. Upprepad träning vid höga hastigheter hos unga travare och galoppörer kan resultera i ett förtjockat subkondralt ben med ökad risk för mikrofrakturer. Samtidigt ökar fragmenteringen av ledbruskets extracellulära matrixproteiner och i ledvätskan kan fragment av kollagen typ 2, aggrecan och cartilage oligomeric matrix molecule (COMP) detekteras. Överdrivet belastat ledbrusk under en längre tid reagerar med en inflammation. Inflammationen initieras av den pro-inflammatoriska cytokinen interleukin-1 (IL-1) som sedan ger upphov till att en rad olika aktiva enzymer t.ex matrix metalloproteinaser (MMP's) och aggrecanaser (ADAM-TS) bildas. COMP är en vanligt förekommande matrixmolekyl i brosk och har till uppgift att hålla samman det tredimensionella nätverket av kollagen typ 2 i ledbruskets. Om hästar tränas för hårt med felaktig belastning ser man i ledvätskan en reduktion av COMP molekyler och en högre koncentration av kollagen typ 2 fragment. Om man i framtiden kunde monitorera träningens inverkan med hjälp av biomarkörer kan man utveckla mer individuella träningsprogram som kan generera i en mer hållbar häst. En biomarkör i det här fallet kunde vara en eller flera matrixmolekyler från ledbruskets eller fragment av dessa som man kan mäta och följa i serum.

ABSTRACT

Osteoarthritis (OA) is a common disease and contributing factor to the reduced ability to train and compete in horses. OA affects joints of all breeds and all disciplines in the equestrian industry. The inflammation can affect all the structures of the joint and give rise to clinical lameness, pain, swelling of joint and stiffness. The disease contributes to poor animal welfare and economic losses in the horse industry. The reasons for OA can be many. Trauma to the joint, wrong shoe kind, poor surfaces, overweight, improper loading, excessive exercise, immobilization, and aging can initiate the disease and eventually lead to OA. Chondrocytes are nourished by mechanical loading. The normal mechanical stress stimulates the synthesis of cartilage matrix molecules. If the load increases gradually the cartilage will adapt. In horses, it is the repeated mechanical stress during exercise, the main cause of OA. Improper loading or too much exercise can lead to structures in the joint is subjected to abnormal stress and responds with an inflammation. Excessive impact might lead to leakage of the articular cartilage extracellular matrix molecules and they can be detected in the synovial fluid. Repeated excessive exercise at high speeds in young race horses can result in a thickened subchondral bone with an increased risk of micro-fractures. Meanwhile, fragmentation of articular cartilage is observed and a leakage of fragments of collagen type 2, aggrecan and cartilage oligomeric matrix molecule (COMP) is detected in the synovial fluid. Excessive load to cartilage over time will react with inflammation. Inflammation is initiated by the pro-inflammatory cytokine interleukin-1 (IL-1) which then gives rise to a variety of active catabolic enzymes such as matrix metalloproteinases (MMP's) and aggrecanases (ADAM TS). COMP is a common matrix molecule in cartilage and is responsible for holding together the three-dimensional network of collagen type 2 in articular cartilage. If horses are trained too hard and exposed to an excessive loading, a reduction of COMP molecules and a higher concentration of collagen type 2 fragments are observed in the synovia. In the future, if we would be able to monitor the impact of exercise using biomarkers we could develop a more individualized exercise program that can generate a more sustainable horse. A biomarker in this case could be one or more matrix molecules of the articular cartilage or fragments thereof that can be measure and monitored in serum.

INLEDNING

Osteoartrit (OA) är en degenerativ ledsjukdom med inslag av låg gradig inflammation som ger upphov till smärta, nedsatt rörelseförmåga och hälta som följd (C. W Mc Ilwraith, 2005 Rev artikel). OA är en sjukdomsprocess i synoviallederna som karaktäriseras av synovit, broskdegeneration, subkondral benscleros och osteofyt formation. Var i leden sjukdomsprocessen startar på häst diskuteras (J.A Kidd et al., 2001). OA kan vara ett resultat av trauma mot leden eller repetitiv trauma, som vid viss typ av träning av hästar då de möjligtvis endast tränas i ett varv vid höga hastigheter eller nöts på volt på ridbanan och för lite allsidig träning eller ingen träning alls.

Enligt en studie gjord av Johanna Penell, 2009 som tagit uppgifter ifrån Agrias datatbas och ifrån ATG-klinikernas register över diagnoser som var ställda. Studien visade att hälften av sjukdomsfallen rörde hälta som ofta var orsakad av ledsjukdom och varje år drabbas ungefär fyra procent av alla rid- och sporthästar av nya fall av ledsjukdom. Framför allt gällde det lederna i frambenen, kotlederna och framknäna. Det förekommer vissa skillnader beroende på i vilken gren och i vilken disciplin hästarna tränades för.

Under de år jag har jobbat som djursjukvårdare på en hästklirik norr om Göteborg, har det slagit mig att majoriteten av fallen som kommer in under en dag har någon form av hälta. Eftersom den vanligaste orsaken till att hästen utvecklar ledinflammation är hur den används och tränas blev min frågeställning: *"Hur träning kan påverka ledbroskets molekylära sammansättning hos häst?"*

MATERIAL OCH METODER

Referenserna har jag hittat genom att jag sökt vetenskapliga artiklar på referensdatabaser såsom Google scholar, Pub Med och Web of Knowledge.

Jag har använt sökord som equine* AND osteoarthritis* AND exercise* AND training* AND matrix molecules AND articular cartilage AND cartilage oligomeric matrix protein OR COMP.

Jag har hittat några Review artiklar som varit mycket bra. Jag har också sökt på författarnas namn och några av deras referenser i Web of Knowledge. Jag har tagit uppgifter från Agrias hemsida gällande statistik. Jag har även lånat böcker ifrån SLU's bibliotek.

LITTERATURÖVERSIKT

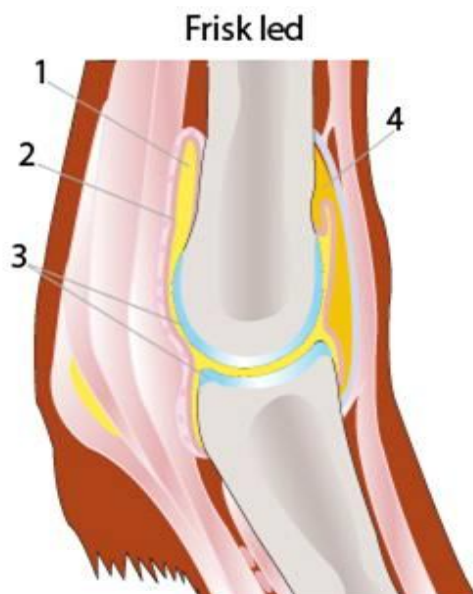
Den friska leden

Den friska ledens huvudsakliga uppgift är att möjliggöra rörelse och att kunna fördela och utjämna tryck från belastning. Synovialleden består av ledkapsel, synovialmembran, ledspringan med ledvätska, hyalintbrosk och det subkondrala benet.

Ledkapseln som består av två lager: det yttre fibrösa lagret och det inre, synovialmembranet. Det yttre fibrösa lagret består av bindväv och fäster in på benhinnan. Det inre lagret, så kallade synovialmembranet består av två typer av celler, typ A och typ B. Synovicyter har i uppgift att producera ledvätska, hyaluronsyra och att fagocyter främmande molekyler.

Ledvätskans främsta uppgift är att smörja brosket att reducera friktion och den är ett ultrafiltrat av plasma. Ledvätskan förser ledbrosket med näringsämnen. Ledvätskan består till stor del av hyaluronsyra, socker, elektrolyter och enzymer som är viktiga för broskets näringsbalans (König & Liebich, 2009).

Ledbroskets naturliga uppgift är att fungera som stötdämpare och fördela det tryck som uppstår i leden när hästen rör sig (Schlueter & Orth, 2004). Brosket består av en celltyp som heter kondrocyter. De bildar ett matrix runt omkring sig vilket innehåller bl.a. Kollagen typ 2 och Aggrekan (Skiöldebrand et al., 2001). Ledbrosket består av kondrocyter som har i uppgift att producera extra cellulärt matrix, som till stor del består av Kollagen typ 2 och aggrekan som är en typ av Glykoprotein (Schlueter & Orth, 2004). Aggrekan binder kovalent till hyaluronan och bildar stora molekyler i ledbrosket (J.A Kidd et al., 2001). Det sker ständigt en uppbyggnad och nedbrytning av dessa molekyler av olika enzymer. Hyalint brosk sitter fast på det subkondralabenet. Ledbrosk är tunt vid den konkava delen av ledytan och tjockare ute i kanterna. Likt andra typer av brosk saknar ledbrosk blodförsörjning och nervändar. Eftersom ledbrosket är en avaskulär vävnad har det därmed en sämre reparativ förmåga (R.C Murray et al., 2007). Brosket är indelat i fyra zoner, superficial zone, intermediate zone, radial zone och calcified zone (König & Liebich, 2009). I det ytligaste lagret som angränsar till ledhålan finns det framför allt Kollagen. Kondrocyterna i det ytliga området är platta i formen. I zon 2 ser man rundare och lite större celler. I zon 3 finns det större kondrocyter som ligger i lodräta rader. I zon 3 förekommer främst proteoglukaner. Den innersta och fjärde zonen är den kalcifierade zonen (McIlraith & Trotter, 1996).



Kondrocyter och det extracellulära matrixet

Det extra cellulära matrixet som kondrocyterna bildar består framför allt av kollagen typ 2 som ger brosket dess draghållfastighet. Kollagen typ 2 ligger i matrixet i ett tredimensionellt nätverk. Det kollagena nätverket hålls samman av flera viktiga molekyler som heter Cartilage Oligomeric Matrix Protein (COMP). COMP förekommer också i det extra cellulära matrixet (K.. Arai et al., 2005). COMP molekylerna har fem st ”armar” som kan binda till fyra st kollagen typ 2 molekyler och kan hjälpa kollagenen att bilda fibriller (C.Ley, E.Skiöldebrand & S. Ekman, 2008)

Proteoglykaner

Proteoglykan är också en förekommande molekyl i det extra cellulära matrixet.

Proteoglykaner är negativt laddade och repellerar varandra vilket leder till att de sträcker ut sig i ledbrusket. Eftersom de är negativt laddade attraherar de vatten.

Aggrekan är en proteoglykan som är en matrixmolekyl. Ett stort antal aggrekanmolekyler binder till hyaluron och tillsammans blir de en stor molekyl (McIlraith & Trotter, 1996).

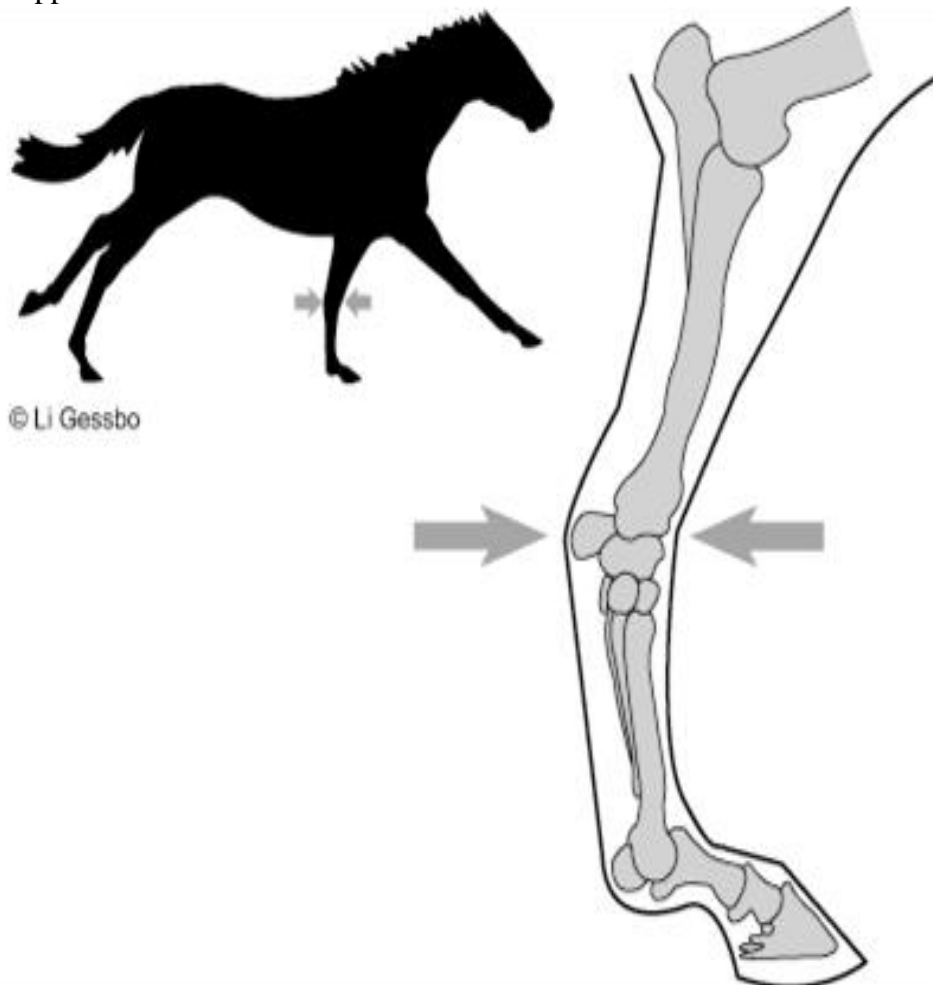
Subkondralt ben består av celler som heter osteoblaster, dessa är benuppbyggande celler och osteoklaster som verkar som bennedbrytande (C.Ley, E.Skiöldebrand & S. Ekman, 2008). Det underliggande benet påverkas av vilken typ av belastning det utsätts för. Utsätts det för hård belastning blir benet förtjockat, så kallad benskleros (R.W Rorrdin et al., 1998)

Hos hästar som tränas för hårt eller för mycket kan man se en förtjockning av det subkondrala benet. Då benet förtjockas och blir stumt ökar risken för microfrakturer i övergången mellan brosk och ben. Enligt en studie gjord av W Rorrdin et al., 1998 visade att vid träning och hög belastning fick samtliga hästar ett förtjockat subkondralt ben men att brosket inte påverkades makroskopiskt.

Strukturerna i leden stabiliseras av kringliggande mjukvävnad såsom muskler, ligament och senor (McIlraith & Trotter, 1996).

Typer av träning och hur de påverkar leden

Olika typer av träning påverkar leden på olika sätt. Tränas hästen i unga år, t.ex. som många galoppörer och travare gör, finns det både positiva och negativa aspekter. Hästar som tränas intensivt på en elitnivå predisponeras för förtjockat subkondralt ben (R.C Murray et al., 2007). Detta är en anpassning till följd av det arbete de utför. Blir dock belastningen på leden och underliggande benet för stor blir det underliggande benet förtjockat och risker för sk microfrakturer ökar då benet mister sin elasticitet (J.A Kidd et al., 2001). Hos galopphästar gäller det när de sträcker ut benet framåt och belastning på bara ett ben i språnget kan vara en kritisk punkt. Lederna i både framknät och i kotlederna utsätts då för mycket stor kompression och extensionskrafter (R.W Norrdin et al., 1998). Lederna i kroppen är anpassade till det arbete de skall utföra. Utsätts de dock för en överansträngning kan detta leda till inflammation och ibland drabbas även dess kringliggande vävnad. Särskilda ställen inom leden på specifika ben är särskilt utsatta för belastning och har därmed en ökad risk för broskskada (C.A Tranquille et al., 2011). En dressyrhäst som gör avancerade rörelser som t.ex. piruetter och sidwärtsrörelser i olika hastigheter utsätter sina hasleder för stor stress då nästan hela dess kroppsvikt läggs på ett enda bakben som komprimeras. Ibland ska dessa rörelser utföras på undermåligt anlagda ridbanor, där underlaget ofta är för djupt. Dressyrhästar som är halta har ofta problem med sina senor i benen (R.C. Murray, 2010). På samma sätt utsätts hopphästar för kraftig kompression av bakbenen då de skjuter ifrån och hoppar upp. Likaså när de landar utsätts framkotor och framknän för mycket stor belastning (R.C. Murray et al., 2007). Om brosket inte kan ta emot belastningen kommer således det underliggande benet att få ta emot hela kroppsvikten.



Fleratal studier har gjorts i ämnet gällande hur träning påverkar ledbrasket. Enligt flertal studier visar de signifikanta resultat som pekar på att överdriven träning av olika slag ger ett försämrat brosk. En studie, jämfördes två raser, Svenskt varmblood (ridhäst) och Svensk travhäst ledvätskan och serum analyserades och visade en minskning av COMP och aggrecan i ledvätskan hos hästar med lesioner i carpalleden jämfört med de utan lesioner. Det förekom en viss skillnad mellan raserna. COMP koncentrationen hos travhästarna var lägre än hos ridhästarna, detta beror antagligen på skillnaden i arbete de vanligen utför. Låg COMP syntes indikerar lägre metabolisk aktivitet. En travhäst utsätts för högre belastning när de springer i höga hastigheter än en ridhäst. Däremot var kollagen typ 2 mer förekommande i ledvätskan hos ridhästarna än hos travarna. Även koncentrationen av aggrecan var lägre hos de båda raserna med skador i ledbrasket än hos en normal led. Olika matrixmolekyler släpps ut i ledvätskan beroende på vilken typ av belastning leden utsätts för. Då travarna utsätts för kraftig belastning, ofta i unga år, medan ridhästar utsätts för ett nötande på ridbanor, inte heller under så höga hastigheter. Dessa olika typer av aktiviteter påverkar broskets metabolism (E. Skiöldebrand et al., 2001)

Enligt en annan studie där träningen utfördes under en kortare tid (13 veckor) användes 7 st fullblood som utsattes för ansträngande träning. De hade en kontrollgrupp med hästar som inte motionerades. Efter 13 veckor avlivades hästarna och kotlederna i frambenen undersöktes. De hästar som hade tränats hade allvarligare och djupare lesioner i leden jämfört med de icke tränade hästarna. Hos de tränade hästarna såg man ett kraftigt ökat vatteninnehåll i ledbrasket. Ledbrasket hade också förlust av det kollogena nätverket. Eftersom kollagen typ 2 i ledbrasket inte har bra reparationsförmåga och i sämsta fall repareras med kollagen typ 1 har förlusten av kollagen stor betydelse vid ledbesvär. Normal träning stimulerar kondrocyternas metabolism. Det höga vatteninnehållet i ledbrasket beror på kollagenförlusten (P. Brama et al., 2000).

En tredje studie utförd av C.A Tranquille et al., 2001 visade på de grupper som var utsatta för belastning och träning också hade mest lesioner. Studien visade på att lesioner ses på olika ställen i leden beroende på vilken man tittar på. Belastningen skiljer sig åt mellan carpallererna, haslederna och kotlederna. Det finns ställen i leden som är predisponerad för osteoartrit.

Enligt en annan forskargrupp som menar att träning vid unga år ger ett skydd mot osteoartrit. De använde 12 hästar varav 6 st tränades och 6 st motionerades inte. Detta var en långtidsstudie under 1 år. Efter 1 år undersöktes ledbrasket glykosamino glykaner (GAG). Både metabolismen och syntesen av GAG's och även andra parametrar undersöktes. Resultatet visade inga signifikanta skillnader mellan de 2 grupperna. Lesioner i ledbrasket sågs framför allt hos gruppen som inte motionerats utan stått i hage (Chris E. Kawcak et al., 2010).

Det verkar finnas en skillnad i läckage av dessa makromolekyler i ledvätskan beroende på om hästen har OA eller om leden är normal. Det är även beroende på vilken typ av aktivitet (travare eller ridhäst) de i normala fall utför (Skiöldebrand et al., 2001). Hos hästar som utsätts för överansträngning och för hård intensiv träning kan broskets kondrocyter skadas och syntesen av COMP blir sämre, då ser man inte ett läckage av COMP ut i ledvätskan. Tränas hästen normalt och inte utsätts för överbelastning ser man en uppreglering av COMP i brosket (Skiöldebrand et al., 2001). COMP har i uppgift att fungera som en katalysator som hjälper till med kollagen-fiberformateringen och stabilisationen av det kollagenanätverket i ledbrasket. I tidigt stadium av osteoartrit kan man se förhöjda värden av COMP och för låga

värden av kollagen. En sådan obalans kan leda till en sämre reparationsförmåga av brosket (Heingård, 2009).

Den sjuka leden och dess patogenes

Hälta till följd av osteoartrit orsakar bl.a. nedsatt rörelseförmåga och tidigarelagd utslagning av sporthästar (Schlueter & Orth, 2004). Osteoartrit är en sjukdomsprocess i synoviallederna karakteriserad av broskdegeneration, subchondralben scleros, osteofyttformation, varierande grad av synovial inflammation i ledkapseln och periartikulär vävnads fibros (J.A Kidd et al., 2001).

Osteoartrit ses ofta kliniskt som en långsam progressiv hälta utan systemisk påverkan. Hästen är ofta ovillig att röra sig normalt pga av ledsmärta, galliga/svullna och stela leder.

Då OA har en inflammatorisk komponent som leder till broskdegeneration vore det till stor nytta att kunna tidigarelägga diagnosen. Vid tidigt stadie av OA uppvisar leden inga radiologiska förändringar. Har leden radiologiska förändringar är förändringarna av kronisk art och några behandlingar finns ej att tillgå. (J.A Kidd et al., 2001).

Skadat brosk är gulaktigt, matt och fibrillerat. Avsaknad av brosk kan förekomma och då har skadan ofta nått ett irreverisbelt stadie. Mikroskopiskt kan OA identifieras genom att broskets yta är fibrillerat och förlust av kondrocyter är synligt. Om ledbrosket skadas och förlust av kondrocyter förekommer kan brosket svälla och bli mjukare och få sämre hållfastighet.

Belastas då det ansvallda brosket finns risk för fibrillering av det ytliga lagret av brosket och djupa klyftor kan bildas ända in till benet. Mikroskopisk ses en förlust av proteoglykaner som utgör en viktig komponent i det extracellulära matrixet. Förlusten av proteoglykaner orsakas av nedbrytande enzymer som kallas metalloproteinaser (MMP's). Cytokiner som tex Interleukin-1 (IL-1) och MMP's inducerar i sin tur ytterligare inflammation (Angela.E. Schlueter & Michael.W. Orth, 2004).

Det ofta svullna brosket innehåller en ökad mängd vatten. När ytlaget av brosket har skadats fungerar det sämre och dess stötdämpande förmåga reduceras (J.A Kidd et al., 2001) Det ökade vatteninnehållet i brosket leder till att ibland hela leden och dess omkringliggande vävnad svullar och en galla kan palperas. Brosket, som innehåller för mycket vatten, blir då mjukt och ytterligare känsligt för belastning. När jämvikten mellan uppbyggnad och nedbrytning störs förändras matrixsammansättningen och risken för OA ökar. När det tredimensionella nätverket av kollagen bryts ned blir det fibrillerat. Vävnaden försöker att reparera skadorna reparerar cellen skadan med kollagen typ 1 istället för kollagen typ 2. Det då fibrösa brosket som bildas har inte samma flexibla egenskaper som kollagen typ 2 har och förlorar då sin förmåga till utjämning av belastning av olika slag (C.Ley, E.Skiöldebrand & S. Ekman, 2008).

Osteoartrit resulterar ofta i skadat ledbrosk, störd metabolism i det underliggande benet samt förändringar i den mjuka omkringliggande vävnaden. I ett tidigt stadie av osteoartriten kan man se att proteinaser (enzymer) bryter ned aggregat på två specifika platser på molekylen (J.A Kidd et al., 2001).

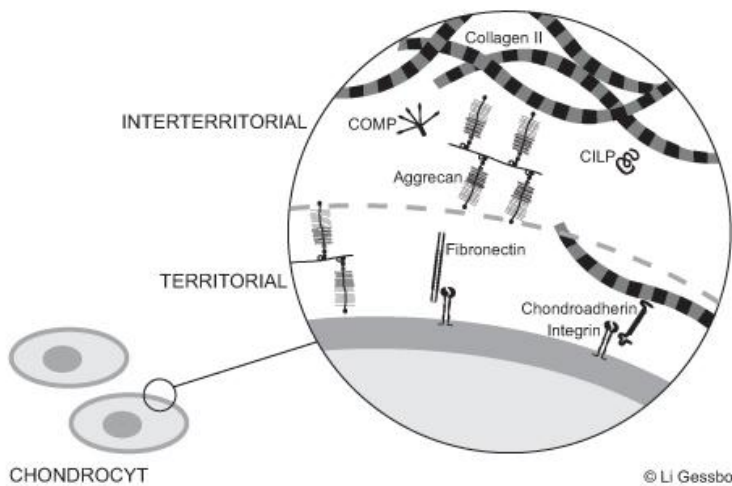
I ledbrosket förekommer det cytokiner som påverkar broskets sammansättning, de kan delas in i fyra grupper, anabola, katabola, anti-katabola och modulatoriska.

IL-1 är en proinflammatorisk cytokin som visat sig spela en viktig roll vid nedbrytningsprocessen av ledbrosk, den produceras i bla ledhinnan och i ledbrosket.

Förhöjda värden av IL-1 har visats i ledvätska ifrån hästar med OA. IL-1 är en potent aktivator av MMP som släpps ut ifrån kondrocyterna (McIlwrait & Trotter, 1996). Enzymer som tex MMP har i uppgift att bryta ned tex kollagen. Ett exempel på metalloproteinaser är MMP-1 (kollagenas 1). Det finns ett flertal MMP's i ledbrosket. Dessa kan induceras av olika

cytokiner och inflammationsmediatorer ex PGE2, kvävemonoxid (NO) och IL-1. Det finns proteinshämmare som hindrar den nedbrytande förmågan hos MMP's, dessa kallas Tissue Inhibitors of MMP (TIMP). TIMP produceras naturligt i ledens olika strukturer. Produktionen av TIMP styrs utifrån cytokiner. Finns det för lite TIMP kan den nedbrytande processen fortlöpa ohämmat och bryta ned matrixet (C. Ley, E. Skiöldebrand & S. Ekman, 2008).

Då skadat ledbrosk läcker ut några av dess matrixmolekyler (t.ex. COMP) i ledvätskan (p.g.a. proteinas nedbrytning) och en inflammatorisk process initieras vidare och processen vidmakthålls (J.A Kidd et al., 2001). Inflammationen ses i ett tidigt stadie i osteoartriten. Cytokiner och andra signalmolekyler påverkar brosket i leden och omkringliggande vävnad att ändra sin metabolism och reparationsförmåga, vilket kan leda till en ytterligare känslighet för belastning och att molekyler släpps ut i ledvätskan (Heingård & Saxne, 2011). Inflammationen i leden induceras av ex. COMP som släpps ut i ledvätskan i ett tidigt stadie av det skadade ledbrosket. COMP inducerar inflammationen genom att stimulera immunförsvaret via komplementkaskaden. Aktiveringen av immunförsvaret och inflammationsbildningen leder till ytterligare destruktions av ledbrosket som ger ännu mer skada (Heingård & Saxne, 2011).



Sjukliga förändringar kan ses i det subkondrala benet hos hästar med OA. När benet får en för tät sammansättning kallas det för Skleros. Det blir förtjockat pga en överintensiv belastning. Det är en normalprocess att benet blir förtjockat beroende på typ av belastning det utsätts för, detta övergår i ett senare stadie till en sjukligförändring. Risken för s.k. mikrofrakturer ökar för att benet mister sin elasticitet (C. Ley, E. Skiöldebrand & S. Ekman, 2008).

Mikrofrakturer orsakar djuret smärta och nedsatt rörelseförmåga (J.A Kidd et al., 2001). De subkondrala förändringarna är svåra att upptäcka annat än på röntgen. Det kan även bildas Osteofyter som är en nybildning av benvävnad, dessa kan ses i kanterna av ledspringan (McIlwraith & Trotter, 1996). Ett annat sätt att identifiera matrixmolekyldeneration vore om man kunde märka molekylerna med hjälp av biomarkörer. En biomarkör är en biologisk markör som kan spegla ett sjukdomsförlopp. Markören skulle kunna hitta och fästa in på specifika biologiska eller immunologiska strukturer i ledvätskan. Biomarkörer kan ge en indikation på ett händelseförlopp, exempelvis osteoartrit. En immunologisk biomarkör kan användas för att detektera matrixmolekyler. En antikropp fäster in till fragment av matrixmolekyler, specifika epitoper. Matrixmolekyler kan själva vara markörer. COMP och aggrecan kan vara en markör och indikator på tidigt stadie av osteoartrit (C.W. McIlwraith, 2005).

DISKUSSION

Vad som initierar OA är oklart men att belastning och träning spelar en viktig roll är klart. Att få en djupare förståelse om den tidiga OA skulle kunna ge ett försprång i att förebygga sjukdomsprocessen. Om man kunde få större insikt om den progressiva degenerationen av ledbrusk och molekyler som inducerar nedbrytningen skulle man kunna vara en snabbare diagnostik på spåren. Andra faktorer som kan påverka är typen och intensiteten av träning hästen utför (Heingård & Saxne, 2011).

Vid träningsrelaterad OA påverkas broskets molekylära sammansättning när inflammationen har inducerats. Denna obalans av uppbyggande och nedbrytande enzymer som inflammationen leder till, påverkar broskets naturliga uppgift och det kan inte längre stå emot mekanisk stress i samma utsträckning som tidigare (A.E. Schlueter & M.W. Orth, 2004).

IL-1 som är en proinflammatorisk cytokin påverkar sjukdomsutvecklingen av OA. Eftersom IL-1 inducerar MMP's och ADAM-TS som bryter ned matrixmolekyler i ledbrusk. En frisläppning av matrixmolekyler, ex kollagen typ 2, aggrecan och COMP ses hos skadat brosk. De förekommer i olika koncentrationer i ledvätskan hos tränade vs icke tränade hästar (Skiöldebrand et al., 2001).

För att kunna stoppa utvecklingen av sjukdomen bör man fokusera vad som sker i ett tidigt stadie av sjukdomen för att kunna förebygga den. Inflammationen drivs på av de fragment från matrixmolekylerna som brutits ned av MMP's och ADAM-TS. Biomarkörer kan var en metod att tidigare kunna diagnostisera sjukdomen och sjukdomsförloppet (C.W. Mc Ilwraith, 2005).

Överdriven och felaktig belastning verkar vara högst sannolik orsak till det skadade brosket och också gällande det underliggande benet. Molekylära processer i brosket framkallar en ond cirkel som leder till ökad nedbrytning av brosk, minskad motståndskraft mot belastning och rörelsenedsättning (Heingård & Saxne, 2011).

Skillnad i resultat mellan olika studier kan vara många. De kan b.la bero på urvalstorleken, under vilka omständigheter hästarna har fått träna och analysmetoder.

REFERENSLISTA

1. Arai, K., Misumi, K., Carter, S.D., Shinbara, S., Fujiki, M., Sakamoto, H. (2005). Analysis of cartilage oligomeric matrix protein (COMP) degradation and synthesis in equine joint disease. *Equine Veterinary Journal*, 37, 31-36.
2. Brama, P.A. J., Tekoppele, J.M., Bank, R.A., Barneveld, A., Firth, E.C., Weeren, P.R. (2000). The influence of strenuous exercise on collagen characteristics of articular cartilage in Thoroughbreds age 2 years. *Equine Veterinary Journal*, 32, 551-554.
3. Heingård, D. (2009). Proteoglycans and more-from molecules to biology. *International journal of experimental pathology*, 90, 575-586.
4. Heingård, D., Saxne, T. (2011). The role of the cartilage matrix in osteoarthritis. *Tidskrift*, 7, 50-56.
5. Kawcak, C.E., McIlwraith, C.W., Firth, E.C. (2010). Effects of early exercise on metacarpophalangeal joints in horse. *American Journal of Veterinary Research*. 71, 405-411.
6. Kidd, J.A., Fuller, C., Barr, A.R.S. (2001). Osteoarthritis in the horse. Tutorial article. *Equine Veterinary Education*, 13, 160-168.
7. König & Liebich. (2009). *Veterinary Anatomy of Domestic Mammals, textbook and colour atlas*. 4th Edition. Schattauer.
8. Ley, C., Sköldebrand, E., Ekman, S. (2008). Leden och ledbrösket - komplicerade och känsliga strukturer. *EquiLibris*, 2, 5-9.
9. McIlwraith, C.W. (2005). Use of synovial fluid and serum biomarkers in equine bone and joint disease: a review. *Equine Veterinary Journal*, 37, 473-482.
10. McIlwraith, C.W., Trotter, G.W. (1996). *Joint Disease in the Horse*. W.B. Saunders Company.
11. Murray, R.C., Branch, M.V., Dyson, S.J., Parkin, T.D.H., Goodship, A.E. (2007). How does exercise intensity and type affect equine distal tarsal subchondral bone thickness? *The American Physiological Society*, 102, 2194-2200.
12. Murray, R. C., Walters, J.M., Snart, H., Dyson, S.J., Parkin, T.D.H. (2010). Identification of risk factors for lameness in dressage horses. *The Veterinary Journal*, 184, 27-36.
13. Norrdin, R.W., Kawcak, C.E., Capwell, B.A., McIlwraith, C.W. (1998). Subchondral bone failure in an equine model of overload Arthrosis. *The Veterinary Journal*, 22, 133-139.
14. Schlueter, A.E., Orth, M.W. (2004). Equine osteoarthritis: a brief review of the disease and its causes. *Equine and Comparative Exercise Physiology*, 4, 221-231.

15. Skiöldebrand, E., Lorenzo, P., Zunino, L., Rucklidge, G.J., Sandgren, B., Carlsten, J., Ekman, S. (2001). Concentration of collagen, aggrecan and cartilage oligomeric matrix protein (COMP) in synovial fluid from equine middle carpal joints. . *Equine Veterinary Journal*, 33, 394-402.

16. 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 exercised horses. *American Journal of veterinary Research*. 72, 33-41.