

## **PSSM is een erfelijke, zeer pijnlijke, afwijking en komt veel vaker voor dan je denkt**

Liesbeth van der Waaij

### ***Polysaccharide storage myopathy (PSSM)***

is een erfelijke afwijking die vrij veel voorkomt bij paarden van veel verschillende rassen. Maar de symptomen zijn lang niet bij alle paarden en alle rassen gelijk. Daarmee was PSSM tot voor kort heel lastig correct te diagnosticeren. Voor alle paarden met PSSM geldt dat het zeer pijnlijk is wanneer ze 'symptomatisch' zijn. Het is bij de meeste paarden namelijk niet zo dat ze 100% van de tijd last hebben. Hoeveel en hoe vaak ze last hebben hangt onder andere af van hoe ze gehouden worden, hoe ze gevoerd worden, en hoeveel beweging ze krijgen.

Omdat ik deze relatief onbekende, maar bij veel paardenrassen voorkomende, genetische afwijking meer onder de aandacht wil brengen, heb ik geprobeerd veel informatie in dit artikel te verwerken. Het is om die reden vrij lang geworden. Maar ik heb de technische details zoveel mogelijk weg gelaten, dus ga er even voor zitten en lees verder. Want de kans is groot dat je een 'PSSMer' kent, ook al weet de eigenaar dat misschien nog niet. Help mee om PSSM onder de aandacht te brengen. Met aangepaste verzorging is het welzijn van deze paarden te verhogen. En wanneer beter bekend is wat het voor de paarden betekent, wordt er in de fokkerij hopelijk ook meer aandacht aan besteedt.

PSSM is een aandoening van de spieren. Het was tot voor kort heel moeilijk te diagnosticeren.

Ondanks dat het best veel voorkomt, is het om die reden een relatief onbekende aandoening. Ook omdat de symptomen niet heel specifiek zijn.

#### **Veel voorkomende klachten (hoeven niet allemaal voor te komen):**

- het paard lijkt lui
- heeft een gespannen buik
- heeft hard spieren, met name op de achterhand
- heeft spierspasmes en trillingen over het hele lichaam, maar vooral op de hals, schouders en flanken
- donkerkleurige urine
- wisselende kreupelheden
- gaan liggen, of soms zelfs neervallen
- tekenen van heftige pijn (en angst), zoals
  - rollen gelijk na inspanning
  - uitstrekken alsof hij moet plassen
  - schrapen met de voorbenen

- zweten
- wegdraaien van de ogen
- zich 'afsluiten' van de buitenwereld

PSSM komt bij veel rassen voor, maar het komt niet bij alle rassen op dezelfde leeftijd voor de eerste keer tot expressie. Bij de Quarter Horse begint het vaak rond 3 jarige leeftijd, terwijl bij een trekpaard-achtigen (typische trekpaardrassen als het Belgisch trekpaard en de Percheron, maar ook rassen als de Haflinger en de Tinker (of Irish Cob)) de eerste symptomen pas op latere (8 jaar), soms veel latere (pas op 21-jarige), leeftijd tot expressie kunnen komen (kan ook eerder). Het is nog niet duidelijk waarom dit het geval is. Het is waarschijnlijk dat er meerdere genen een rol spelen in het al dan niet symptomatisch worden van met name heterozygoten, maar daar is op dit moment (oktober 2017) nog niks over gepubliceerd. Wanneer trekpaardachtigen symptomen hebben dan komen, naast de 'standaard symptomen' van spierkrampen en gerelateerde uitingen van heftige pijn en angst, ook spierslapte en afwijkende gangen voor.

Bij Warmbloedpaarden beginnen de symptomen vaak pas op een leeftijd van 8 tot 11 jaar en zijn ze minder heftig dan bij de rassen die verwant zijn aan Quarters en trekpaarden. Symptomen zijn ondermeer pijn in de rug en achterhand, geen gewicht op de achterhand willen brengen, niet willen verzamelen, niet willen basculeren boven de sprong, afwijkende gangen en spieratrofie.

De symptomen hebben veel te maken met tying-up achtige klachten. Om die reden worden ook andere aandoeningen met vergelijkbare klachten wel onder de kapstok van PSSM geschoven. Het is daarmee eigenlijk (ook) een verzamelnaam voor een aantal problemen met spieren die voorkomen bij een groot aantal rassen. Om die reden wordt het ook wel Exertional Rhabdomyolysis (ER), Recurrent Exertional Rhabdomyolysis (RER) of (Equine) Exertional Rhabdomyolysis Syndroom (ERS) genoemd, maar we zullen het hier steeds over PSSM hebben.

PSSM is een afwijking waarbij paarden in reactie op inspanning, maar soms ook zonder inspanning, (zeer) pijnlijke spierkrampen krijgen (tying up), waarbij spierweefsel wordt afgebroken. Andere symptomen zijn zweten, gezwollen harde spieren in de achterhand (M. glutealis), spiertrillingen en spasmes, diverse uitingen van pijn en angst, en gaan liggen en/of rollen.

PSSM is erfelijk en wordt hoogst waarschijnlijk door meer dan één gen bepaald. Maar er bestaan genen met een heel groot effect. Wanneer een paard van zo'n gen de verkeerde variant heeft, dan heeft hij PSSM. De genen die nu bekend zijn erven namelijk dominant over. Dat wil zeggen dat niet alleen de homozygoten (twee dezelfde varianten van een gen, dus in dit geval beide PSSM

veroorzakende), maar ook de heterozygoten (één PSSM veroorzakende en één goede variant) symptomatisch (kunnen) worden.

Bij veel erfelijke afwijkingen zijn twee verkeerde varianten nodig om ziek te worden. Een paard met maar één verkeerde variant draagt het wel (en kan het doorgeven aan de nakomelingen), maar is er zelf niet ziek van. Zo'n heterozygoot wordt een 'drager' genoemd. Een homozygoot voor de verkeerde variant wordt wel ziek en wordt daarom een 'lijder' genoemd. Bij PSSM is er géén sprake van een 'drager' en een 'lijder': de drager is in dit geval ook een lijder. Beter is het daarom om te spreken van een 'heterozygoot' en een 'homozygoot'.

- De heterozygoot en de homozygoot hebben beide PSSM. Voor sommige varianten zijn de symptomen bij de heterozygoot minder heftig dan bij de homozygoot, maar pijn zullen beiden ervan hebben.
- De heterozygoot heeft een verkeerde variant dat PSSM veroorzaakt, gekregen van vader óf van moeder. De homozygoot heeft 2 verkeerde varianten die PSSM veroorzaken, gekregen van zowel vader als moeder.
- De heterozygoot heeft 50% kans dat hij of zij de verkeerde variant doorgeeft aan zijn of haar nakomeling, de homozygoot heeft 100% kans.

#### **In dit artikel vind je informatie over:**

1. Diagnose
2. Genetische achtergrond
3. Herkomst
4. PSSM bij verschillende rassen
5. Behandeling
6. Meerdere (genetische) oorzaken van PSSM
  1. P2
  2. P3/MFM
  3. P4
  4. P5
  5. Px
7. Meerdere genen

## **Diagnose**

De mate waarin de symptomen voorkomen verschilt tussen paarden en tussen rassen. Dat maakt ook dat het een hele lastige aandoening is om goed te diagnosticeren. Zeker bij lichtere gevallen gaat er vaak een lange tijd overheen, soms met een heel aantal verschillende (onjuiste) diagnoses, voordat de mogelijkheid van PSSM wordt overwogen. Dit wordt mede veroorzaakt doordat PSSM nog (te) weinig bekend is bij dierenartsen en eigenaren. Het is zeker niet een ziekte die alleen bij Quarter Horses en American Paints voorkomt!

Het is ook niet zo dat het, zoals bij Maandagziekte, te maken heeft met de gevolgen van een dag rust, zonder dat het dieet wordt aangepast. Bij een groot onderzoek bij dravers was bijna 90% van de paarden superfit en vol in training ten tijde van hun PSSM aanval. Dit in tegenstelling tot Poloponies, waarbij de diagnose gesteld werd tijdens een pauze in de wedstrijd, waarbij de pony's niet fit genoeg gevonden werden om verder te spelen. Bij de dravers, en bij National Hunt racers en renpaarden, werden de meeste gevallen tijdens de training gemeld, niet tijdens de wedstrijd. Bij de Polo pony's juist wel tijdens de wedstrijd. Deze resultaten geven maar weer aan dat het verschil tussen rassen behoorlijk groot kan zijn.

Paarden met PSSM hebben vaak moeite hebben met een periode van rust. Ze moeten regelmatig bewegen om de symptomen te beperken of symptoomvrij te blijven. Wanneer deze paarden na rust weer flink aan het werk gezet worden krijgen ze gelijk een aanval. Daarom kan PSSM goed verward worden met Maandagziekte. De hevigheid van de symptomen tijdens een aanval verschilt sterk tussen paarden en rassen.

Bloedwaarden bepalen en pas weer iets met het paard doen als de ck waardes weer normaal zijn schijnt bij PSSM1 niet altijd de juiste aanpak te zijn. De meeste paarden met PSSM1 hebben juist extra beweging nodig om het glycogeen niveau in de spieren te normaliseren.

Een andere reden dat het niet eenvoudig te diagnosticeren was, was dat tot voor kort de diagnose PSSM gebaseerd werd op histologisch onderzoek van een spierbiopt. Op basis daarvan werd bepaald of een paard PSSM had en zo ja, of het een type 1 (amylase sensitief) of type 2 (amylase resistent) betrof. Een spierbiopt nemen is behoorlijk invasief en lastig om goed uit te voeren. Gelukkig is er ondertussen een DNA test beschikbaar, waardoor diagnose van een aantal varianten eenvoudiger is.

## **Genetische achtergrond**

Sinds 2008 is er een DNA-test beschikbaar die een variant van PSSM aan kan tonen. Deze variant is gekoppeld aan een dominant overervende mutatie in het GYS1 gen, die zorgt voor een overactief

enzym 'glycogeen synthase'. Hierdoor wordt er te veel glycogeen in de spieren opgeslagen. Heterozygoten (één kopie van het gemuteerde GYS1 gen en één van het gewone GYS1 gen, aangegeven als P1/n) hebben vergelijkbare symptomen als homozygoten (aangegeven als P1/P1), zij het dat de symptomen bij heterozygoten wat minder heftig lijken te zijn. Niet alle paarden met PSSM worden symptomatisch en als ze symptomatisch worden is dat niet bij alle paarden even heftig. Het is nog onduidelijk wat ervoor zorgt dat PSSM tot expressie komt en hoe erg. Wel lijkt er een relatie met de erfelijke afwijking MH (*Malignant Hyperthermia*) in de zin dat paarden die naast PSSM ook heterozygoot (of homozygoot) zijn voor MH heftigere symptomen hebben voor PSSM (niet van toepassing op Tinkers).

## **Herkomst**

In een studie uit 2008 is DNA onderzocht van uit oude spierbiopten van ruim 800 paarden van 36 (!) rassen die in de jaren daarvoor via de spierbiopt waren gediagnosticeerd met PSSM. Via de beschikbare DNA test kon hun GYS1 genotype worden bepaald. De resultaten van deze studie staan in Tabel 1. Het is duidelijk dat PSSM bij veel rassen voorkomt en dat de mutatie op GYS1 daar vaak aan gelinkt is (maar niet altijd, daarover later meer). Het feit dat het bij zoveel rassen voorkomt wijst erop dat de mutatie al heel lang geleden is ontstaan. Veel paarden van verschillende rassen hebben daarom het paard waarin de mutatie is ontstaan als gemeenschappelijke voorouder.

Reden dat de mutatie niet al veel eerder is uitgestorven, maar zich zelfs zo goed heeft kunnen verspreiden, zou kunnen zijn dat met name heterozygote paarden niet allemaal last krijgen. Ook wordt gesuggereerd dat historisch gezien, in tijden van voedselschaarste maar wel dagelijks (zwaar) werk moeten verrichten, het een groot voordeel kan zijn geweest om extra glycogeen in de spieren opgeslagen te hebben en een efficiënte manier om de verbruikte glycogeen in de spieren weer aan te vullen. Het kan zelfs zo'n groot voordeel zijn geweest dat er op geselecteerd is. Met andere woorden, dat paarden met wat we nu PSSM noemen, geliefd waren omdat ze zo goed konden werken (op het weinige, laag calorische voer dat ze kregen). Dit zou dan met name in de trekpaarden een rol gespeeld hebben, veel minder bij de paarden die voor hun snelheid werden gefokt.

Het zou ook verklaren waarom bij veel PSSM paarden de symptomen verminderen wanneer de inname van makkelijk verteerbare koolhydraten (zetmeel, suikers) sterk wordt beperkt en regelmatig enige inspanning wordt gevraagd. Via moderne DNA technologie is aangetoond dat het inderdaad zeer waarschijnlijk is dat de GYS1 mutatie onder positieve selectie stond. Althans in het Belgisch trekpaard, dat meer dan 1000 jaar geleden ontstond, niet in de recent ontwikkelde Quarter Horse. Andere rassen zijn nog niet onderzocht.

Onder sommige fokkers van Quarter Horses leeft het idee dat PSSM niet erg zou zijn en dat paarden met de GYS1 mutatie meer aanleg zouden hebben voor een sterke spierontwikkeling, iets wat met name bij halterhorses erg gewenst is. Of de GYS1 mutatie aan overmatige bespiering is gerelateerd is nog niet bekend, maar wat wel bekend is, is dat Quarters wel degelijk veel last hebben van PSSM!

Overigens zijn er aanwijzingen dat er ook in andere rassen, onbewust, geselecteerd kan zijn geweest op de GYS1 mutatie. Uit een groot onderzoek onder trainers van dravers in het Verenigd Koninkrijk is namelijk gebleken dat dravers met PSSM (ERS) sneller starten vanuit stilstand en vaker races winnen of geplaatst worden dan paarden zonder PSSM. PSSM kwam voor bij ongeveer 6% van de dravers, maar varieerde in heftigheid van de symptomen. Het kan dus zijn dat de paarden zonder, of met weinig symptomen in de jaren vóór de DNA test niet als PSSM-paard zijn herkend, maar wel vanwege hun kwaliteiten als draver zijn geselecteerd voor de fokkerij.

### **PSSM bij verschillende rassen**

In Tabel 1 staan de resultaten van een studie waarbij de onderzoekers DNA hebben verzameld uit spierbiopten die in de afgelopen jaren zijn verzameld op hun faculteit. Van alle paarden was bekend dat ze via hun spierbiopt waren gediagnosticeerd met PSSM, maar de genetische achtergrond was nog niet bekend. Het is belangrijk om je te realiseren, wanneer je naar de tabel kijkt, dat het hier nog om een beperkte groep paarden gaat. Maar wel om paarden die allemaal de diagnose PSSM hebben gekregen. Het feit dat de GYS1 mutatie niet in alle rassen voorkwam in deze studie wil zeker niet met automatisch zeggen dat de mutatie helemaal niet in het ras voorkomt. De resultaten in de tabel geven wél aan dat het inderdaad een heel wijd verbreide aandoening is, aangezien het in zoveel rassen voorkomt. Maar het zal zeker niet in elk ras evenveel voorkomen. Voor de paarden zonder de GYS1 mutatie geldt dat zij om een andere reden PSSM hebben gekregen, waarbij een andere genetische achtergrond heel goed mogelijk is, zoals we hierna zullen zien.

Je ziet dat in de tabel onderscheidt wordt gemaakt tussen PSSM1 en PSSM2. In beide gevallen gaat het om paarden met symptomen van PSSM, maar die op basis histologisch onderzoek van hun spierbiopt zijn ingedeeld in type 1 (amylase sensitief) of type 2 (amylase resistent). Het blijkt dat beide types PSSM kunnen samengaan met de GYS1 mutatie. Dat suggereert dat er meerdere (nog niet ontdekte) genen een rol spelen.

**Tabel 1. Genotype resultaten voor de GYS1 mutatie van ruim 800 paarden die eerder via een spierbiopt zijn gediagnosticeerd met PSSM. In de eerste twee kolommen staan per ras de aantallen**

die diagnose PSSM type 1 en type 2 kregen. In de laatste kolom staat de conclusie, op basis van de resultaten in de 6 voorgaande kolommen, of de GYS1 mutatie is gevonden in het ras. Genotype HH is homozygoot voor GYS1, HR is heterozygoot en RR is homozygoot vrij. Staat er 'nee' in de kolom 'GYS1?', dan wil dat NIET automatisch zeggen dat het in dat ras niet voorkomt, alleen niet in de paarden van dat ras in dit onderzoek.

Ras	PSSM type		PSSM type 1 genotypes			PSSM type 2 genotypes			GYS1?
	type 1	type 2	H/H	R/H	R/R	H/H	R/H	R/R	
Quarter	167	229	2	38	127	10	157	62	Ja
Appaloosa	11	14	0	1	10	2	10	2	Ja
Paint	27	40	0	5	22	1	26	13	Ja
American Cream Draft	0	1	0	0	0	0	1	0	Ja
Belg	11	70	0	2	9	8	54	8	Ja
Clydesdale	4	1	0	0	4	0	0	1	Nee
Fries	0	1	0	0	0	0	0	1	Nee
Haflinger	2	7	0	0	2	1	4	2	Ja
Irish Draft	1	0	0	0	1	0	0	0	Nee
Percheron	7	19	1	1	5	4	15	0	Ja
Suffolk Punch	0	2	0	0	0	0	1	1	Ja
Shire	2	1	0	0	2	0	1	0	Ja
KWPN	2	2	0	0	2	0	0	2	Ja
Gelders	1	0	0	0	1	0	0	0	Nee
Hannoveraan	2	2	0	0	2	0	1	1	Ja
Irish Sport Horse	0	1	0	0	0	0	0	1	Nee
Hussein	1	0	0	0	1	0	0	0	Nee
Oldenburger	3	0	0	0	3	0	0	0	Nee
Rheinlander	1	0	0	1	0	0	0	0	Nee
Warmbloed	34	21	0	0	34	0	4	27	Ja
Zweeds Warmbloed	0	2	0	0	0	0	0	2	Nee

Ras	PSSM type		PSSM type 1 genotypes			PSSM type 2 genotypes		GYS1?
Kruisingen	15	38	0	1	14	2	27	

*Deze tabel is samengesteld op basis van resultaten uit McCue et al, 2008-1 (zie referentielijst).*

Naast de rassen in de Tabel 1 is de mutatie in het GYS1 gen ook aangetoond in Argentijnse Polo pony's, een kruising tussen een Connemara en een Engels Volbloed, Een Connemara x Welsh pony kruising, en een Cob. Naar schatting is in de VS meer dan 10% van de Quarter Horses heterozygoot of homozygoot. Het komt vaker voor bij trekpaarden. Naar schatting is 60% van de Percherons en 90% van de Belgische trekpaarden heterozygoot of homozygoot voor de GYS1 mutatie.

## Behandeling

Net als andere erfelijke afwijkingen kan ook PSSM niet worden genezen. Sommige paarden hebben dermate heftige verschijnselen dat een aangepast management onvoldoende verlichting geeft. Voor deze paarden is de enige optie helaas om het paard in te laten slapen. Gelukkig kan bij veel PSSMers de frequentie en heftigheid van aanvallen van PSSM worden beperkt door

- dagelijks beweging te geven
- buiten vrije uitloop te geven (niet 24 uur in een stal zetten)
- stress zoveel mogelijk te beperken (stress kan een PSSMer symptomatisch maken)
- extra tijd gunnen voor een langzame warming up en cooling down
- Bloedwaarden bepalen en pas weer iets met het paard doen als de ck waardes weer normaal zijn schijnt bij PSSM1 niet altijd de juiste aanpak te zijn. De meeste paarden met PSSM1 hebben juist extra beweging nodig om het glycogeen niveau in de spieren te normaliseren.
- Na een periode van rust (bij sommige paarden is een paar dagen al een periode van rust) de training heel langzaam weer opbouwen.

## het dieet aanpassen door

Zo min mogelijk

- makkelijk verteerbare koolhydraten (minder dan 12%)
  - geen granen (geen krachtvoer of haver!)
  - geen extra suikers (let ook op de hooi samenstelling, geen kuil voeren, gras kan ook problemen geven)
  - geen appels, wortels, suikerklontjes, etc (ook niet een klein stukje, de suikerpiek die dat veroorzaakt leidt tot problemen)
  - biergist of iets anders waar kobalt in zit (en dat zit in veel dingen! Lees heel goed het etiket voor je iets voert)



Extra

- magnesium
- (natuurlijke) vitamine E
- andere anti-oxidanten zoals (jodium-vrij) keukenzout kan ook helpen
- voor extra energie: een vetbron (gem microniseerd lijnzaad werkt heel goed, goede bron van omega-3 en makkelijk te voeren)

Zoeken: Sommige paarden reageren goed op ....., anderen juist niet

- wei-eiwit of een andere bron van aminozuren
- luzernebrok
- GlucoBalance

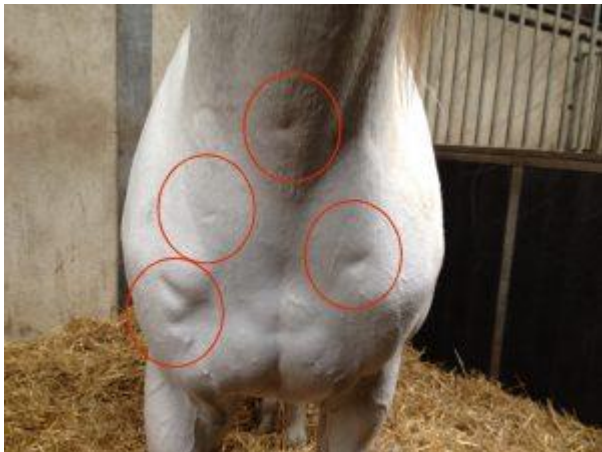
De juiste voeding en de juiste dosering van beweging heeft in veel gevallen een heel positieve invloed op het leven van PSSM paarden. Omdat steeds duidelijker wordt dat de oorzaak van PSSM-symptomen niet bij alle paarden gelijk is, zijn ook de ideale samenstellingen van dieet en bewegingsopbouw verschillend. Met de huidige kennis kan het leven van naar schatting 54% van de Warmbloedpaarden en 75% van de Quarters aanzienlijk worden verbeterd door aangepast (voer)management. Voor andere rassen zijn deze schattingen niet beschikbaar, maar ook daar kan aangepast dieet en houderij bij veel paarden significant verschil maken. Het is waarschijnlijk dat die percentages nog verder kunnen worden verhoogd wanneer duidelijker wordt wat de onderliggende oorzaak is / oorzaken zijn van de PSSM bij het betreffende paard. Helaas kunnen de klachten niet bij alle paarden via aangepast management worden verlicht. Jaarlijks worden, ook in Nederland, regelmatig paarden ingeslapen omdat ze te veel last hadden van de symptomen en hun leven een lijden werd.

### ***Meerdere (genetische) oorzaken van PSSM***

Zoals je al in Tabel 1 hebt gezien, kan het optreden van PSSM-achtige verschijnselen niet in alle gevallen worden verklaard door de mutatie in GYS1. Wanneer je de symptomen heel nauwkeurig bekijkt vallen bepaalde verschillen op. Wanneer de symptomen van PSSM in Quarter Horses, bijvoorbeeld, worden vergeleken met die vooral in Engelse Volbloeden voorkomen, dan lijken ze op het eerste gezicht op elkaar. In beide gevallen wordt de CK waarde in het bloed sterk (>70%) verhoogd in de uren na een inspanning. Een duidelijk verschil is echter dat de spierglycogeen concentraties in de Quarters met PSSM sterk verhoogd raakt (zij hebben PSSM1), terwijl dat in de Engelse Volbloeds met PSSM niet het geval is. Quarters met PSSM hebben daarnaast ook een hoger glycogeen verbruik tijdens de inspanning en een sterk verhoogde glucose clearance uit het bloed, in vergelijking met 'normale' Quarters en de Engelse Volbloeds met PSSM. Een ander duidelijk verschil is dat PSSM1 wordt veroorzaakt door een afwijkende glycogeen opslag en tot expressie kan komen in ongetrainde paarden, terwijl PSSM (ook wel ER (Exertion Rhabdomyolysis) genoemd) bij Engelse Volbloeds wordt veroorzaakt door een afwijking in spiercontractie en alleen tot expressie komt in aanwezigheid van bepaalde stressoren, waaronder training.

Dit soort resultaten, samen met het feit dat niet alle paarden met PSSM de GYS1 mutatie blijken te hebben, suggereert dat er meerdere oorzaken zijn van PSSM-symptomen, die leiden tot vergelijkbare tyng-up achtige klachten (en tot op zekere hoogte ook spierbiopsie histologie). Reden genoeg om verder te zoeken naar veranderingen in het DNA die de klachten kunnen verklaren.

Er zijn aanwijzingen dat een andere vorm van PSSM (ER) geen suikeropslagprobleem is, maar wordt gelinkt aan een tekort aan eiwitten. Dit tekort aan eiwitten ontstaat doordat het lichaam constant bezig is spierschade te herstellen en te regenereren. Deze vorm van PSSM wordt nu PSSM2 genoemd. Dit is wat verwarrend, omdat uit tabel 1 bleek dat paarden met PSSM2 toch de GYS1 mutatie kunnen hebben. Mogelijk dat deze paarden toch PSSM1 hebben, of dat ze een combinatie hebben van zowel PSSM1 als PSSM2. Momenteel (november 2017) is er nog te weinig bekend over de genetische achtergrond van PSSM om hier een antwoord op te geven.



De rode cirkels geven de 'gaten' in de spieren die door de jaren heen zijn ontstaan

De symptomen van PSSM2 komen in grote lijnen overeen met die van PSSM1 maar een duidelijk verschil is dat bij PSSM1 de spierwaardes CK, LDH en AST (ernstig) verhoogd zijn, vooral na inspanning en bij PSSM2 slechts licht of zelfs niet tot nauwelijks. PSSM2 uit zich in een later stadium (periode nadat het paard symptomatisch is geworden) vaak zichtbaar in spierschade (onderhuidse 'gaten' in de spieren) en spierverval, afwijkend gangwerk en wisselende kreupelheden terwijl er klinisch en röntgenologisch geen afwijkingen vast te stellen zijn. Kenmerkend is dat paarden met PSSM2 vaak een erg hoge spierspanning (spiertonus) hebben, met name in de spieren in de achterhand (m. gluteus, de m. semimembranosus, de m. semitendinosus, de m. biceps femoris, en de m. quadriceps femoris).

Gezien de variatie in symptomen is het waarschijnlijk dat PSSM2 nog steeds eigenlijk een overkoepelende term is voor verschillende (genetische) spieraandoeningen die een vergelijkbaar klachtenbeeld kunnen geven. Hoewel dit nog altijd grotendeels onontgonnen terrein is, heeft het Amerikaanse bedrijf EquiSeq inmiddels inderdaad een aantal nieuwe mutaties gevonden. Deze resultaten worden op het moment (eind 2017) geverifieerd door een universiteit, waarna ze zullen worden gepubliceerd. Op het moment zijn er al DNA-testen beschikbaar, maar die zijn tot het moment van verificatie nog niet officieel 'goedgekeurd'. We kunnen hier al wel een paar voorlopige resultaten laten zien, maar nog niet om welk(e) mutatie(s) op welke gen(en) het gaat. Het gaat om de volgende vijf 'varianten':

## **P2**

De paarden die de diagnose PSSM2 hebben gekregen via een spierbiopsie blijken een mutatie te hebben die P2 is genoemd. P2 komt met name voor bij Quarter Horses, American Paints en

Appaloosa's, maar is ook al gevonden in veel andere rassen (zie Tabel 2). De P2 mutatie zou gelinkt zijn aan wat (R)ER) wordt genoemd bij de Engelse Volbloeden.

### **P3/MFM**

Paarden met myofibrillar myopathy (MFM) blijken een semidominante mutatie (heterozygoot P3/n heeft minder last dan de homozygoot P3/P3) te hebben die ze P3 hebben genoemd. MFM is een spieraandoening die veel gezien wordt bij Arabieren en Engelse volbloeden en alle daaraan verwante rassen, zoals de meeste warmbloedpaarden. Bij Arabieren uit zich dit vaak meer in stijfheid en niet naar potentie kunnen presteren dan in complete spierbevangenheid, al komt dit ook wel voor. Na een endurance rit kunnen ze wat stijf lijken en donkere urine hebben, zonder dat ze niet meer willen bewegen. Wanneer ze een paar weken rust gehad hebben kunnen ze heel duidelijk stijf worden nadat ze even gelopen hebben tijdens een lichte rit. Ze kunnen dan verhoogde CK en AST waarden hebben, maar niet zo hoog als bij 'gewone' tying up.

De symptomen bij warmbloedpaarden komen vaak pas op iets latere leeftijd voor het eerst tot expressie. Tot een jaar of 8 tot 10 presteren ze nog naar verwachting. Tying up kan daarna voorkomen, maar het hoeft niet. Meestal zijn de symptomen meer gerelateerd aan verminderde prestaties zonder dat CK en AST waarden duidelijk zijn veranderd, liever niet bewegen, vage kreupelheden in de achterhand, pijnlijke spieren, weinig energie. Ze willen niet graag verzamelen, basculeren slecht boven de sprong, de galop wordt minder. Allemaal symptomen die, bijvoorbeeld ook kunnen worden veroorzaakt doordat het zadel niet goed past, of door een kreupelheid, of door nog een heel aantal andere oorzaken. Het is dus alweer lastig om goed te diagnosticeren. De DNA-test zou uitkomst bieden.

### **P4**

P4 is ontdekt uit genome sequencing (meer gedetailleerd DNA onderzoek) gedaan door EquiSeq. Voor zover bekend komt dit gen voor in Paso Finos, Quarter Horses (en Quarter Horse gerelateerde rassen) en in volbloeden. Het samen voorkomen van P2 en P4 lijkt de symptomen aanzienlijk te verergeren.

### **P5**

Over deze variant is nog niet zo veel bekend, maar deze komt voor bij Shires en Clydesdales. De symptomen zijn hetzelfde als die van de andere PSSM2 varianten.

### **Px**

Px is gelinkt aan Recurrent Exertional Rhabdomyolysis (RER) en komt voor bij volbloeden en daaraan gerelateerde rassen. De aanwezigheid van deze mutatie versterkt de symptomen van een paard met P2, P3 of P4. Het is bekend dat er meerdere genen betrokken zijn bij het tot uitdrukking komen van RER. Hier wordt nog verder onderzoek naar gedaan.

In Tabel 2 staan de resultaten van genotyperingen van een aantal paarden met PSSM-achtige klachten (niet perse via spierbiopt gediagnosticeerd) van verschillende rassen voor de mutaties P2, P3 en P4. Opgemerkt moet worden dat het hier weer om een beperkt aantal paarden per ras gaat. Dus als een bepaalde mutatie in deze set niet voorkomt, wil dat niet zeggen dat het in andere paarden van dat ras ook niet voorkomt. Informatiever zijn de gevallen waar het wél voorkomt. Heel opvallend is dat de P2 mutatie bij alle rassen, behalve de Percheron, voorkomt. Maar er waren maar 4 Percherons in deze studie, dus mogelijk dat het in dat ras toch ook voorkomt. De P3 en P4 mutaties

lijken minder algemeen voor te komen. Hoewel van de Arabische Volbloed, bijvoorbeeld, bekend is dat P3 daar wel voorkomt, hoewel dat niet onder de 20 Arabieren het geval was die hier zijn getest.

**Tabel 2. Voorlopige resultaten van genotyperingen voor P2, P3 en P4 van een aantal paarden met PSSM klachten van verschillende rassen. Een x geeft aan dat de mutatie gevonden is in dat ras, een – dat die in deze paarden niet gevonden is.**

Ras	aantal getest	P2	P3	P4
Cleveland Bay	23	x	x	-
Arabisch Volbloed	20	x	-	x
Nepal	20	x	x	-
Fell pony	20	x	x	-
Mangalarga	25	x	x	-
Campolina	24	x	-	x
Mangalarga Marchadore	24	x	x	-
Konik	19	x	-	-
Kaspische pony	19	x	-	x
Turkmeen	22	x	x	x
Koerdisch paard	22	x	x	x
Selle Francais	22	x	x	-
Suffolk	29	x	x	-
Haflinger	29	x	-	x
Akhal Teke	28	x	x	x

Ras	aantal getest	P2	P3	P4
Peruvian Paso	25	x	-	x
Exmoor pony	32	x	-	-
Tennessee Walker	28	x	-	-
Percheron	4	-	x	-
Shetlander	24	x	x	x
Draver	24	x	-	-
Fjord	24	x	-	x
Shire	25	x	x	-
Highland pony	24	x	-	-

### Meerdere genen

Zoals je ziet wordt de genetische achtergrond van PSSM-achtige klachten in steeds meer detail onderzocht. Het blijkt dat er meer dan 1 gen betrokken is bij het tot expressie komen van veel klachten. Dat is natuurlijk niet verbazingwekkend, aangezien de mate waarin de klachten tot uiting komen zo kan verschillen tussen paarden. Uiteraard kan daar ook meespelen hoe de paarden (vanaf veulen) gehouden zijn en wat ze hebben meegemaakt, maar het kan ook goed zijn dat andere genen ook een belangrijke rol spelen.

De voorlopige resultaten suggereren dat de aanwezigheid van de Px mutatie de symptomen van de P2, P3, en P4 mutaties versterkt. Paarden die zowel P2 als P4 hebben, hebben ergere symptomen dan paarden die maar één van beide hebben. Meer onderzoek zal moeten uitwijzen in hoeverre deze resultaten algemeen gelden en wat de achterliggende mechanismes zijn.

***Schrijver van dit artikel is Liesbeth van der Waaij, zij heeft Dierwetenschappen gestudeerd in Wageningen, met een specialisatie in fokkerij en genetica. Haar stageperiode heeft ze uitgevoerd aan de Zweedse Landbouwuniversiteit in Uppsala, in samenwerking met het Zweeds Warmbloedpaarden stamboek. In de zomer van 2001 is ze gepromoveerd op haar onderzoek op het gebied van erfelijkheid van trypanosomosis (slaapziekte) bij Afrikaanse koeien. Sinds 2001 heeft ze met name als universitair docent/onderzoeker gewerkt aan de universiteiten van Wageningen en Utrecht. Daarnaast is ze de trotse eigenaar van een Arabische Volbloed ruin, waar ze graag haar vrije tijd doorbrengt.***