

Atypische myopathie bij het paard

Atypical myopathy in the horse

E. Paulussen, B. Broux, L. Lefère, P. Deprez, G. van Loon

Vakgroep Interne Geneeskunde en Klinische Biologie van de Grote Huisdieren Faculteit
Diergeneeskunde, Universiteit Gent
Salisburylaan 133, 9820 Merelbeke, België

Ellen.paulussen@ugent.be

SAMENVATTING

Atypische myopathie (AM) is een vaak fatale weidemyopathie die snel opkomt in Europa. Uitbraken zijn meestal acuut en onverwacht en het is belangrijk dat dierenartsen en eigenaars weten hoe ze moeten omgaan met de kritieke patiënten van deze aandoening. Er zijn verschillende hypothesen beschreven omtrent de etiologie en pathogenese ervan. In deze review worden de belangrijkste hypothesen samengevat en enkele behandelingsmogelijkheden en preventieve maatregelen gesuggereerd. Op dit moment wordt gedacht dat AM ontstaat na opname van esdoornzaden. Deze zaden bevatten hypoglycine A, dat kan leiden tot multiple acyl-CoA dehydrogenasedeficiëntie (MADD). De behandeling is meestal gebaseerd op de klinische symptomen en gaat vaak niet verder dan een ondersteunende therapie. Daarom ligt de nadruk op de preventie van AM. Dit artikel is bedoeld als een praktische ondersteuning voor paardendierenartsen die te maken krijgen met AM.

ABSTRACT

Atypical myopathy (AM) is a frequently fatal pasture myopathy that emerges in Europe. Outbreaks are of an acute and unexpected nature and practitioners and owners should be prepared to handle the critically ill patients of this disease. Different hypotheses concerning the etiology and pathogenesis have been described. In this review, the most important hypotheses are summarized, and treatment plans and preventive measures are suggested. At this moment, maple seeds are thought to be the cause of AM. These seeds contain a toxin, hypoglycin A, which may lead to multiple acyl-CoA dehydrogenase deficiency (MADD). Treatment is often limited to supportive care. Since treatment is often unsuccessful, the main emphasis is currently still on prevention.

INLEIDING

Sinds het begin van de twintigste eeuw worden er sporadisch gevallen vastgesteld van acute fatale rhabdomyolyse bij paarden op de weide. De eerste casus werd als atypische myoglobinurie beschreven in de herfst van 1939 in het noorden van Wales (Votion, 2012). In 1988 werd er in Engeland opnieuw een cluster gerapporteerd en omschreven als atypische myoglobinurie (van Galen en Votion, 2013). Vanaf 2000 werden verschillende uitbraken in onder andere Duitsland, België en Frankrijk waargenomen en werd deze acute rhabdomyolyse als ‘atypische myopathie’ (AM) erkend (Votion en Serteyn, 2008). Recent werd het ook vastgesteld in Noord-Amerika waar het ‘seizoensgebonden weidemyopathie’ werd genoemd (Valberg et al., 2013).

EPIDEMIOLOGIE

Atypische myopathie is een ernstige en meestal fatale spieraandoening die voorkomt bij paarden op de weide en niet gelinkt is aan inspanning, in tegenstelling tot andere myopathieën zoals “tying-up” en “polysaccharide storage” myopathie. De meeste gevallen treden op tijdens de herfst (93%) en in mindere mate tijdens de lente (4%). In de herfst wordt AM vooral waargenomen na hevige wind en na een periode met veel regen. Na vier tot vijf dagen hevige vorst ontstaan er meestal geen nieuwe gevallen meer (Votion, 2012). AM komt voor bij paarden die niet in training zijn, maar frequent op de weide staan en niet bijgevoerd worden (Gillman et al., 2014). Warmbloeden, trekpaarden, pony's van verschillende rassen, ezels en ook zebra's kunnen lijden aan AM. De

aandoening komt het meeste voor bij jonge paarden, hoewel paarden van alle leeftijden de aandoening kunnen ontwikkelen. Er blijkt geen geslachtsprevalentie te zijn, maar aangezien merries meer op de weide staan dan hengsten, worden er meer gevallen bij merries vastgesteld (Votion et al., 2008).

In de herfst van 2000 was er een eerste grote uitbraak van AM in België. Naar aanleiding hiervan werd door de universiteit van Luik een Europees epidemiologisch bewakingsnetwerk opgericht. De “Atypical Myopathy Alert Group” (AMAG) verzamelt gegevens van alle aangetaste paarden in Europa (Tabel 1) en heeft als doel paardeneigenaars en dierenartsen tijdig te informeren over uitbraken van AM (Van Galen et al., 2000). In de herfst van 2009 vond volgens de data van AMAG de belangrijkste Europese uitbraak plaats met 395 klinische gevallen van AM en sterfte van 265 paarden (Van Galen et al., 2010).

ETIOLOGIE EN PATHOGENESE

Verskillende hypothesen omtrent de etiologie van AM werden de voorbije decennia gesuggereerd waaronder selenium- en vitamine E-deficiëntie, ionoforenintoxicatie, infectie met *Clostridium sordelli* (Unger-Torroledo et al., 2010) en mycotoxicosen (Delguste et al., 2002; Votion et al., 2008).

Vrij recent identificeerden Amerikaanse onderzoekers hypoglycine A in de zaden van de *Acer negundo* als mogelijke oorzaak van AM in de Verenigde Staten (Valberg et al., 2013). Hypoglycine A is een niet-proteïenogeen aminozuur dat na opname en metabolisatie een belangrijke inhibitor vormt van acyl-CoA-dehydrogenasen die een sleutelrol spelen in het vetzuurmetabolisme. Bij de mens is een gelijkaardige aandoening beschreven die voorkomt na het eten van onrijp fruit afkomstig van de *Blighia sapida* (ackee

fruit), dat eveneens het toxine hypoglycine A bevat. Deze ziekte staat bekend als ‘Jamaican vomiting sickness’ en leidt in veel gevallen tot sterfte.

Fowden en Pratt (1973) toonden voor het eerst de aanwezigheid van hypoglycine A aan in de zaden van de *Acer pseudoplatanus* (gewone esdoorn), een veel voorkomende boom op het Europese continent. Hypoglycine A werd eveneens gevonden in de zaden van andere esdoornsoorten, zoals *A. palmatum* (Japanse esdoorn), *A. sacharinum* (zilveresdoorn), *A. spicatum* (bergesdoorn) en *A. sacharum* (suiker-esdoorn), maar in veel lagere concentratie dan in *A. pseudoplatanus* en *A. negundo* (Unger et al., 2014). Aangezien de toxische metabooliet van hypoglycine A in geconjugeerde vorm werd aangetoond in het bloed van paarden aangetast met AM en omdat esdoorns aanwezig waren op of rond alle reeds gerapporteerde ‘AM-weiden’, is het hoogst waarschijnlijk dat hypoglycine A de oorzaak is van atypische myopathie.

Hoeveel hypoglycine A een paard moet opnemen alvorens AM te ontwikkelen is nog niet bekend. De hypoglycine A-concentratie verschilt sterk van boom tot boom en zelfs binnen eenzelfde boom kan de concentratie sterk verschillen per zaadje. Bovendien verschilt de concentratie van seizoen tot seizoen en van jaar tot jaar. Abiotische stress zou de concentratie hypoglycine A in esdoornzaden kunnen doen toenemen. Of een paard AM ontwikkelt, hangt bijgevolg af van het aantal zaden die opgenomen worden en de concentratie hypoglycine A die ze bevatten (Unger et al., 2014). AM-uitbraken variëren hierdoor van jaar tot jaar en van seizoen tot seizoen.

De pathogenese van AM wordt momenteel als volgt aanzien: na opname wordt hypoglycine A omgezet in methyleen-cyclopropylazijnzuur (MCPA) in de mitochondriale matrix van voornamelijk spierweefsel. De spiervezels met de meeste mitochondriën, namelijk de type I-vezels, zoals in skelet- en ademhalingsspie-

Tabel 1. Overzicht van de Europese gevallen van AM doorgegeven aan de “Atypical Myopathy Alert Group” tussen de herfst van 2006 en de lente van 2012 (Votion, 2012).

Aangegeven cases	Herfst 2006	Lente 2007	Herfst 2007	Lente 2008	Herfst 2008	Lente 2009	Herfst 2009	Lente 2010	Herfst 2010	Lente 2011	Herfst 2011	Lente 2012	Totaal 2006-2012
Oostenrijk											3		3
Frankrijk	29	1	11	17	10		127	103	29	7	41	18	393
Duitsland	7		3	5			93	19	1		57	2	187
België	46	7	18	6	6		66	10	14	2	16		191
Denemarken	3						2						5
Luxemburg	1						2						3
Ierland							2						2
Nederland	13		3		2		34	6	1				59
Verenigd Koninkrijk	1		14				39	17	22		35	4	132
Zwitserland			9				30	3	1		7		50
Spanje									1		31		32
Tsjechië									1				1
Onbekend								1			1		2
Totaal	100	8	58	28	18	0	395	159	70	9	191	24	1060

ren, worden daarom primair aangetast; dit in tegenstelling tot inspanningsgerelateerde rhabdomyolyse, waarbij voornamelijk type II-vezels aangetast worden (Votion et al., 2007). Het MCPA zorgt voor inhibitie van meerdere acyl-CoA-dehydrogenasen waaronder deze die instaan voor de β -oxidatie van korte en middellange vetzuren en enzymen die de CoA-esters van glutaarzuur, isovaleriaanzuur, methylboterzuur, isoboterzuur en sarcosine afbreken (Westermann et al., 2008; Votion et al., 2014). Dit leidt tot onder andere een opstapeling van specifieke acylcarnitinen en glycineconjugaten, waardoor ook verhoogde gehalten organische zuren en korte en middellange acylcarnitinen kunnen aangetoond worden in urine en plasma. Onderzoek toonde op basis hiervan aan dat AM bij paarden veroorzaakt wordt door een verworven vorm van multiple acyl-CoA-dehydrogenasedeficiëntie (MADD), meer specifiek van de dehydrogenasen die flavine-adenine-dinucleotide (FAD) als cofactor hebben (Westermann et al., 2007). Westermann et al. (2007) konden geen daling van riboflavine, een essentiële precursor voor de aanmaak van FAD, aantonen in het plasma van aangetaste paarden, maar sluiten niet uit dat een relatief tekort aan riboflavine toch een rol zou kunnen spelen in de aandoening. MADD is ook bekend als erfelijke aandoening in de humane geneeskunde, waar deze ziekte ook “glutaric acidemia type II” wordt genoemd en het gevolg is van een deficiëntie van meerdere mitochondriale dehydrogenasen die flavine-adenine-dinucleotide (FAD) als co-enzym hebben.

Hypoglycine A-toxiciteit is momenteel de meest aanvaarde hypothese voor het ontstaan van AM bij het paard, maar experimentele reproductie van de aandoening door middel van toediening van hypoglycine A bij het paard is momenteel nog niet beschreven.

Andere auteurs suggereren de aanwezigheid van “European tar spot” schimmel (*Rhizoglyphus nigellus*) (Figuur 1) op de dode esdoornbladeren als oorzaak van AM (van der Kolk et al., 2010). Sinds de jaren 2000 is de hoeveelheid neerslag (in mm), de regenduur (in uren) en het aantal regendagen in de maanden mei en juni toegenomen. Dit heeft ertoe geleid dat de aanwezigheid van “European tar spot”-schimmel op esdoornbladeren is toegenomen. Het is bovendien aangetoond dat de periode van ascosporevrijstelling (oktober, november, december) overeenkomt met het optreden van verworven MADD bij paarden (van der Kolk et al., 2013). Mogelijke suggesties voor de rol van *Rhizoglyphus nigellus* in AM zijn de toename van het suikergehalte in aangetaste bladeren, waardoor ze preferentieel opgenomen zouden worden, of dat deze een stijging van de productie van hypoglycine A in aangetaste zaden kan teweegbrengen.

SYMPTOMEN

De meeste klinische symptomen ontstaan door degeneratie van de skelet- en ademhalingsspieren.



Figuur 1. Esdoornblad (*Acer pseudoplatanus*) bedekt met “European tar spot” (*Rhizoglyphus nigellus*).

Paarden aangetast door AM kunnen sterk verschillende symptomen vertonen. De aandoening wordt meestal gekarakteriseerd door een plots optredende spierzwakte en stijfheid en evolueert snel. De ergst aangetaste paarden vertonen volgende symptomen: veel neerliggen, niet of slechts enkele minuten kunnen blijven staan, zweten, myoglobinurie, depressie, beven, spiertremoren, weigeren te bewegen en ademhalingsmoeilijkheden. De pols- en ademhalingsfrequentie zijn hierbij verhoogd. Donkerkleurige urine ontstaat ten gevolge van de optredende rhabdomyolyse, die leidt tot myoglobinurie, en kan een belangrijke indicatie zijn bij de vroege diagnose van AM (van Galen et al., 2012). Sterfte treedt meestal op binnen 12 tot 72 uur na het ontstaan van de symptomen. Andere getroffen dieren kunnen wel langdurig blijven staan, maar houden het hoofd naar beneden. Tijdens het rectale onderzoek kan een grote, gevulde blaas ten gevolge van urineretentie en soms ingedroogde inhoud in het colon worden waargenomen. Hierdoor kan het paard lichte tekenen van koliek vertonen (Votion et al., 2008). De eetlust blijft behouden, maar slikken lijkt in sommige gevallen moeilijk door de aanwezige zwakte en dysfagie, waardoor slokdarmobstructie kan optreden. Tenslotte zijn er gevallen die relatief symptomeloos zijn, maar die toch duidelijk verhoogde spierwaarden hebben tijdens het bloedonderzoek (zie infra). Tabel 2 geeft het voorkomen van de belangrijkste klinische kenmerken weer. De aandoening is in 75% van de gevallen fataal in minder dan 72 uur (Cassart et al., 2012).

Een minder bekende complicatie is de schade die wordt veroorzaakt aan het hart. Onderzoek heeft aangetoond dat er naast acute degeneratie van skeletspieren ook schade aan het hart optreedt bij paarden met AM (Verheyen et al., 2012; Van der Vekens et al. 2014a). De meeste aangetaste paarden vertonen premature ventriculaire depolarisaties (VPD) en verhoogde cardiale troponine I (cTnI) of T (cTnT) concentraties in het bloed, wat wijst op myocardiale schade (Van der Vekens et al., 2014b). Tijdens ECG

Tabel 2. Het voorkomen van de belangrijkste klinische kenmerken van AM (Votion, 2012).

	Frankrijk (n=82) 2002-2003 (%)	België (n=57) 2000-2005 (%)	Europa (n=354) 2006-2009 (%)
Depressie	74	72	80
Zwakte		100	85
Stijfheid	82	80	83
Neerliggen	90	96	78
Trillen	frequent	71	68
Zweten	58	57	64
Donkere urine	100	95	93
Opgezette blaas		80	58
Gestuwde mucosa		69	53
Tachycardie	76	69	79
Dyspnee	70	68	44
Normothermie	48	36	60

vertonen alle paarden met AM verlengde QT-intervallen. Het QT-interval geeft de tijd weer tussen het begin van de depolarisatie en het einde van de repolarisatie van de ventrikels. De oorzaak van deze tijdstoename is nog onbekend, maar onderzoek heeft reeds een verband aangetoond tussen MADD en verlengde QT-intervallen bij muizen (Gélinas et al., 2011). Sommige paarden ontwikkelen erge, levensbedreigende aritmieën zoals ventriculaire tachycardie (van Galen et al., 2013). Verder onderzoek op een groot aantal paarden met een langere opvolging is noodzakelijk om de langetermijnevolgen van AM op het hart en de rol van aritmie op het lage overlevingspercentage te kunnen inschatten (Verheyen et al., 2012).

DIAGNOSE

Een vermoedelijke diagnose van AM kan reeds gesteld worden op basis van een goede anamnese en de klinische symptomen. Een belangrijk gegeven in de anamnese is het feit dat het paard in de jaarlijkse risicoperioden weideloop moet hebben en er esdoornzaden aanwezig moeten zijn in de weide. Donkergekleurde urine is een belangrijk diagnostisch criterium in de praktijk waar bloedonderzoek niet onmiddellijk voorhanden is. Ten gevolge van de massale vrijstelling van myoglobine tijdens de rhabdomyolyse, treedt er immers uitgesproken myoglobinurie op. Vanaf 40 mg myoglobine/100 ml urine is de verkleuring macroscopisch zichtbaar als bruinrode urine (Votion et al., 2003).

De definitieve diagnose kan worden gesteld aan de hand van een bloedonderzoek. De meest indicatieve parameter is een enorme stijging van spierenzymen. Plasma-creatinine-kinase (CK) is de meest specifieke indicator voor de diagnose van AM. De waarden stijgen snel vanaf het begin van de symptomen en kunnen zeer hoge pieken bereiken (> 100 000 IU/L met

waarden tot 800 000 IU/L). Andere rhabdomyolysen geven ook een stijging van de CK-waarde, maar zelden tot nooit zo hoog. Aspartaat-aminotransferase (AST) en lactaat-dehydrogenase- (LDH) concentraties stijgen eveneens bij AM, maar bereiken minder hoge piekwaarden dan CK (Votion et al., 2007). Door het hyperacuut verloop treft men zelden verhoogde ureum- en creatinewaarden aan in het bloed (Votion et al., 2007). Hypocalcemie en hyperglycemie worden wel vaak opgemerkt. Tenslotte kunnen cTnI en cTnT gestegen zijn ten gevolge van hartspierschade (Verheyen et al., 2012; Van der Vekens et al., 2014a).

De analyse van acylcarnitine in urine of bloed en de analyse van organische zuren of glycineconjugaten in urine kunnen de aanwezigheid van MADD aantonen. Paarden met AM hebben significant verhoogde waarden. Deze testen kunnen uitgevoerd worden in verschillende labo's, maar referentiewaarden voor gezonde paarden zijn nog niet ontwikkeld. Deze waarden mogen dan ook enkel geïnterpreteerd worden in combinatie met een goede anamnese en een klinisch onderzoek en worden meestal gebruikt in het kader van onderzoek (Votion, 2012).

De belangrijkste differentiaaldiagnosen voor AM zijn andere ernstige spierziekten, zoals "recurrent exertional rhabdomyolyse" (RER) en "polysaccharide storage" myopathie (PSSM), maar deze spieraandoeningen zijn steeds inspanning gerelateerd, terwijl AM typisch voorkomt bij paarden die niet gewerkt hebben. Ook bij milde kolieksymptomen en slokdarmobstructies dient men steeds een grondig klinisch onderzoek uit te voeren om eventueel vroege vormen van AM te onderscheiden.

BEHANDELING

Transport van paarden die lijden aan AM is tegenaangewezen omdat bijkomende symptomen hierdoor kunnen optreden. De aangetaste paarden hebben echter nood aan intensieve ondersteunende verzorging die onder veldomstandigheden niet altijd gemakkelijk uit te voeren is. Volgende handelingen dienen overwogen te worden bij de behandeling van paarden die lijden aan AM (Votion, 2012):

- Paarden moeten zo snel mogelijk opgesteld worden om verder contact met esdoornzaden te vermijden en onderkoeling te voorkomen. Bovendien is een zachte en droge bedding aangewezen aangezien de paarden vaak neerliggen.

- Om de patiënt zo comfortabel mogelijk te houden, is het belangrijk analgetica (bijvoorbeeld butorfanol) en/of niet-steroïdale ontstekingsremmers (flunixin-meglumine) toe te dienen.

- Vochttherapie is noodzakelijk om de myoglobine-excretie te bevorderen en de zuur-basebalans en/of elektrolytenbalans te corrigeren.

- In geval van urineretentie door pijn of neerliggen, moet de urineblaas regelmatig gekatheteriseerd worden om deze te ledigen.

- Aangezien riboflavine een rol zou kunnen spelen in MADD, en aangezien er bij de mens riboflavine responsieve MADD vormen beschreven zijn, lijkt het aan te raden aangetaste paarden te supplementeren met riboflavine ter ondersteuning van het aeroob metabolisme. Hoewel dit normaal in voldoende hoeveelheid aanwezig is in goed ruwvoeder, is het mogelijk dat aangetaste paarden meer behoefte hebben aan vitamine B.

- Carnitine is belangrijk voor het transport van vetzuren vanuit het cytoplasma naar de mitochondriën. Op die manier zorgt het mee voor de energieproductie in het lichaam. MCPA, dat ontstaat na metabolisatie van hypoglycine A, bindt op dit carnitine en bemoeilijkt zo het vetzuurtransport. Om deze reden zou het nuttig kunnen zijn aangetaste paarden te behandelen met L-carnitine (empirische richtdosis is 15mg/kg, sid). Hoewel carnitine bij de mens aritmieën kan opwekken, zijn er bij paarden nog geen bijwerkingen beschreven. Er zijn echter nog geen grote experimentele studies uitgevoerd van de behandeling met L-carnitine bij paarden met AM.

- Onderzoek heeft aangetoond dat vitaminen- (vitamine B, C, E en selenium) en antioxidantensupplementatie een positief effect zou kunnen hebben op de prognose. Antioxidanten ondersteunen immers de musculaire functie, de antioxidatieve capaciteit en het aerobe metabolisme (Finno et al., 2006; van Galen et al., 2012).

Het blijft voornamelijk belangrijk symptomatisch te behandelen en paarden te ondersteunen tijdens een episode van AM.

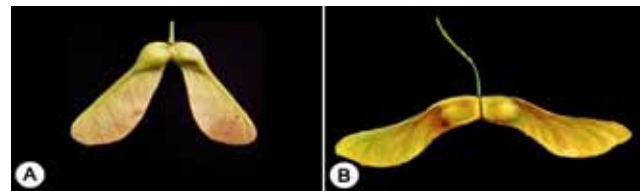
PROGNOSE

Zoals eerder vermeld is de prognose van deze aandoening sterk gereserveerd; ongeveer 75% van de aangetaste dieren sterft. De meeste paarden sterven gedurende de eerste 2-3 dagen van de ziekte; paarden die de eerste vijf dagen overleven, hebben een hogere overlevingskans. De serum CK-waarde is geen betrouwbare prognostische factor aangezien paarden met lagere CK-waarden soms eerder sterven dan paarden met hoge CK-waarden (Votion et al., 2007). Dit geldt ook voor cTnI-concentraties. Een meer betrouwbare prognostische factor is de PaO₂. Hoe lager de PaO₂, hoe erger de hypoxemie en dus de degeneratie van de ademhalingspijpen. Paarden die langdurig neerliggen en niet meer recht kunnen hebben een zeer lage kans op overleven terwijl paarden die langdurig blijven staan, een betere prognose hebben. Toch zijn er af en toe paarden die overleven na een langdurige periode van neerliggen en omgekeerd. Euthanasie moet overwogen worden wanneer het paard ernstige dyspnee en/of hypoxie vertoont (Votion et al., 2007). Zelfs aan de hand van verschillende prognostische factoren blijft het moeilijk om het verloop van een AM-episode te voorspellen. De klinische toestand van een aangetaste patiënt kan snel verslechteren of

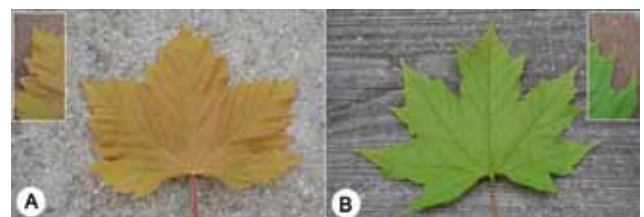
verbeteren. De langetermijnprognose van paarden die AM overleven, is vermoedelijk goed, hoewel blijvende aritmie mogelijk is. Om deze reden is een controle van het hart na klinisch herstel aangewezen (Verheyen et al., 2012).

PREVENTIE

Aangezien AM in veel gevallen fataal is, is preventie zeer belangrijk. Preventieve maatregelen zijn gebaseerd op het vermijden van de opname van hypoglycine A afkomstig van de zaden van de esdoorn. Het is daarom aangewezen paarden op te stallen tijdens risicoperioden, zoals de herfst, de lente en tijdens perioden met veel wind en neerslag of esdoorns in de buurt van de weide te verwijderen. Indien dit onmogelijk is, is het belangrijk de paarden op de weide bij te voederen met vooral veel hooi en eventueel krachtvoer. Hierdoor zijn de paarden minder geneigd om de zaden op te nemen. Het voeder wordt het beste boven de grond gegeven. Andere belangrijke aspecten zijn het verwijderen van dode bladeren en zaden. Een bemerking is dat er twee soorten esdoorns voorkomen die sterk op elkaar lijken, namelijk de *Acer pseudoplatanus* (de gewone esdoorn) en de *Acer platanoides* (de Noorse esdoorn). Het is belangrijk beide bomen goed te kunnen onderscheiden, aangezien volgens Fowden en Pratt (1973) enkel de gewone esdoorn



Figuur 2. A. Vrucht van de *Acer pseudoplatanus*: de vleugels vormen een scherpe hoek. B. Vrucht van de *Acer platanoides*: de vleugels vormen een stompe hoek.



Figuur 3. A. Blad van de *Acer pseudoplatanus* met een gezaagd-gekartelde rand. B. Blad van de *Acer platanoides* met puntige lobben en stompe inkepingen.



Figuur 4. A. *Acer pseudoplatanus*bloemen hangen in trossen. B. Bloem van de *Acer platanoides*.

Tabel 3. Samenvatting van de maatregelen ter preventie van AM (Votion, 2012).

Waar?	Overall in Europa, maar voornamelijk in België, Frankrijk en Duitsland.
Wanneer?	Tijdens perioden met verhoogd risico (herfst en lente) De lente na een herfst met uitbraken van AM Tijdens uitbraken
Tijdens welke weersomstandigheden?	Bij gebrek aan zon Hevige wind Regen en onweer Koude temperaturen zonder erge vorst
Voor hoelang?	Tot 4-5 dagen vorst of sneeuw
Alle grazende paarden, maar dieren met hoger risico zijn:	Jonge paarden Paarden met een normaal gewicht Niet-getrainde paarden
Management:	Aanwezige esdoorns rooien (indien mogelijk) Normaal ontwormen en vaccineren Bijvoederen op de weide Hooi niet op de grond aanbieden Water toedienen in een tank of bad Regelmatige training Paarden op stal zetten of slechts enkele uren op de weide laten staan (minder dan 6u/dag) Zoutblok voorzien
Weidemanagement:	Vermijd weiden waar sterfte heeft opgetreden Verwijder dode bladeren en hout van de weide Vermijd weiden met een glooiend landschap, kale weilanden, natte weiden en weiden omgeven door bomen.

hypoglycine A bevat en dus AM zou veroorzaken. Een opvallend verschil is de vorm van de vrucht. Beide hebben gevleugelde vruchten die twee aan twee bij elkaar zitten, maar bij de *Acer pseudoplatanus* vormen de vleugels een scherpe tot een rechte hoek, terwijl de vleugels van de *Acer platanoides* een stompe hoek vormen en bijna in elkaars verlengde staan (Figuur 2). Een ander duidelijk verschil is het blad. Beide bladeren zijn vijflobbig en handnervig, maar de gewone esdoorn heeft een gezaagd-gekartelde rand en de Noorse esdoorn bladeren vertonen puntige lobben en stompe inkepingen (Figuur 3). Tenslotte kan men een onderscheid maken aan de hand van de bloemen en de periode van de bloei. Bij de gewone esdoorn verschijnen de bladeren immers vóór de bloemen en zijn de bloemen hangende trossen. Bij de Noorse esdoorn daarentegen verschijnen de bloemen vóór de bladeren en hangen ze niet in trossen (Figuur 4).

Bij een uitbraak van AM moeten alle paarden gestald worden of naar een 'veilige' weide verplaatst worden. Minder dan 6 uur per dag weidetoegang vermindert het risico op AM en kan toegepast worden wanneer op stal plaatsen onmogelijk is. Tijdens

risicoseizoenen moet weidegang op weiden waar al eerder AM gevallen of onverklaarde sterfgevallen zijn opgetreden, vermeden worden (Votion, 2009). In Tabel 3 wordt een overzicht weergegeven van mogelijke preventieve maatregelen.

REFERENTIES

- Cassart D., Baise E., Cherel Y., Delguste C., Antoine N., Votion D., Amory H., Rollin F., Linden A., Coignoul F., Desmecht D. (2007). Morphological alterations in oxidative muscles and mitochondrial structure associated with equine atypical myopathy. *Equine Veterinary Journal* 39, 26-32.
- Delguste C., Cassart D., Baise E., Linden A., Swarzwald C., Feige K., Sandersen C., Rollin F., Amory H. (2002). Myopathies atypiques chez les chevaux au pré: une série de case en Belgique. *Journal of the American Veterinary Medical Association* 146, 231-243.
- Finno C.J., Valberg S.J., Wunschmann A., Murphy M.J. (2006). Seasonal pasture myopathy in horses in the mid-western United States: 14 cases (1998-2005). *Journal of the American Veterinary Medical Association* 229, 1134-1141.

- Fowden I., Pratt H.M. (1973). Cyclopropylamino acids of the genus *Acer*: distribution and biosynthesis. *Phytochemistry* 12, 1677-1681.
- Gelinas R., Thompson-Legault J., Bouchard B. (2011). Prolonged QT interval and lipid alternations beyond beta-oxidation in very long-chain acyl-CoA dehydrogenase null mouse hearts. *American Journal of Heart and Circulatory Physiology* 301, 813-823.
- Gillman J. H., Hegeman A.D., Sharp R.G. (2014). Clarifying the role of maples in atypical myopathy. *Equine Veterinary Education* 46, 135-136.
- Unger L., Nicholson A., Jewitt E.M., Gerber V., Hegeman A., Sweetman L., Valberg S. (2014). Hypoglycine A concentrations in seeds of *Acer pseudoplatanus* trees growing on atypical myopathy-affected and control pastures. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 28, 1289-1293.
- Unger-Torroledo L., Straub R., Lehmann A.D., Graber F., Stahl C., Frey J., Gerber V., Hoppeler H., Baum O. (2010). Lethal toxin of *Clostridium sordellii* is associated with fatal equine atypical myopathy. *Veterinary Microbiology* 144, 487-492.
- Valberg S.J., Sponseller B.T., Hegeman A.D., Earing J., Bender J.B., Martinson K.L., Patterson S.E., Sweetman L. (2013). Seasonal pasture myopathy/atypical myopathy in North America associated with ingestion of *Hypoglycine A* within seeds of the box elder tree. *Equine Veterinary Journal* 45, 419-426.
- van der Kolk J.H., Wijnberg I.D., Westermann C.M., Dorland L., de Sain-van der Velden M.G.M., Kranenburg L.C., Duran M., Dijkstra J.A., van der Lugt J.J., Wanders R.J.A., Gruys E. (2010). Equine acquired multiple acyl-CoA dehydrogenase deficiency (MADD) in 14 horses associated with ingestion of Maple leaves (*Acer pseudoplatanus*) covered with European tar spot (*Rhytisma acerinum*). *Molecular Genetics and Metabolism* 101, 289-291.
- van der Kolk J.H., Boelens R., Halkes S.B.A., Wijnberg I.D., de Sain-van der Velden M.G.M., Ippel J.H. (2013). Some notes on fatal acquired multiple acyl-CoA dehydrogenase deficiency (MADD) in a two-year old warmblood stallion and European tar spot (*Rhytisma acerinum*). *Veterinary Quarterly* 33, 47-51.
- Van der Vekens N., Decloedt A., Ven S., De Clercq D., van Loon G. (2014a). Cardiac troponin I as compared to troponin T for the detection of myocardial damage in horses. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, aanvaard voor publicatie.
- Van der Vekens N., Decloedt A., Sys S., Ven S., De Clercq D., van Loon G. (2014b). Evaluation of assays for troponin I in healthy horses and horses with cardiac disease. *The Veterinary Journal*, doi 10.1016/j.tvjl.2014.11.015.
- van Galen G., Amory H., Busschers E., Cassart D., De Bruijn M., Gerber V., Keen J., Lefere L., Marcillaud Pitel C., Marr C., Müller J.M.V., Pineau X., Saegerman C., Sandersen C., Serteyn D., Torfs S., Unger L., Verwilghen D., Votion D. (2010). European outbreak of atypical myopathy in the autumn 2009. *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care* 20, 528-532.
- van Galen G., Marcillaud Pitel C., Saegerman C., Patarin F., Amory H., Cassart D., Gerber V., Hahn C., Harris P., Keen J.A., Kirschvink N., Lefere L., McGorum B., Muller J.M.V., Picavet M. T. J. E., Piercy R.J., Roscher K., Serteyn D., Unger L., van der Kolk J.H., van Loon G., Verwilghen D., Westermann C.M., Votion D.M. (2012a). European outbreaks of atypical myopathy in grazing equids (2006-2009): spatiotemporal distribution, history and clinical features. *Equine Veterinary Journal* 44, 614-620.
- van Galen G., Saegerman C., Marcillaud Pitel C., Patarin F., Amory H., Baily J.D., Cassart D., Gerber V., Hahn C., Harris P., Keen J.A., Kirschvink N., Lefere L., McGorum B., Muller J.M.V., Picavet M.T.J.E., Piercy R.J., Roscher K., Serteyn D., Unger L., van der Kolk J.H., van Loon G., Verwilghen D., Westermann C.M., Votion D. (2012b). European outbreaks of atypical myopathy in grazing horses (2006-2009): determination of indicators for risk and prognostic factors. *Equine Veterinary Journal* 44, 621-625.
- van Galen G., Votion D. (2013a). Management of cases suffering from atypical myopathy: interpretations of descriptive, epidemiological and pathophysiological findings. Part 1: first aid, cardiovascular, nutritional and digestive care. *Equine Veterinary Education* 25, 264-270.
- van Galen G., Votion D. (2013b). Management of cases suffering from atypical myopathy: Interpretations of descriptive, epidemiological and pathophysiological findings. Part 2: muscular, urinary, respiratory and hepatic care and inflammatory/infectious status. *Equine Veterinary Education* 25, 308-314.
- Verheyen T., Decloedt A., De Clercq D., van Loon G. (2012). Cardiac changes in horses with atypical myopathy. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 26, 1019-1026.
- Votion D., Linden A., Saegerman V., Engels P., Ercicum M., Thiry E., Delguste C., Rouxhet S., Demoulin V., Navet R., Sluse F., Serteyn D., van Galen G., Amory H. (2007). History and clinical findings of atypical myopathy in horses in Belgium (2000-2005). *Journal of Veterinary Internal Medicine* 21, 1380-1391.
- Votion D.M., Serteyn D. (2008). Equine atypical myopathy: a review. *The Veterinary Journal* 178, 185-190.
- Votion D.M. (2009). Comment confirmer et gérer les myopathies? *Vijftiendertigste studiedag van de Belgian Equine Practitioners Society (BEPS)*, Leuven 28/11/2009.
- Votion D.M. (2012). The story of equine atypical myopathy: a review from the beginning to a possible end. *International Scholarly Research Network Veterinary Science*, article ID 281018.
- Votion D.M., van Galen G., Sweetman L., Boemer F., De Tullio P., Dopagne C., Lefere L., Mouithys-Mickalad A., Patarin F., Rouxhet S., van Loon G., Serteyn D., Sponseller B.T., Valberg S.J. (2014). Identification of methylenecyclopropyl acetic acid in serum of European horses with atypical myopathy. *Equine Veterinary Journal* 46, 146-149.
- Westermann C.M., de Sain-van der Velden M.G.M., van der Kolk J.H., Berger R., Wijnberg I.D., Koeman J.P., Wanders R.J.A., Lenstra J.A., Testerink N., Vaandrager A.B., Vianey-Saban C., Acquaviva-Bourdain C., Dorland L. (2007). Equine biochemical multiple acyl-CoA dehydrogenase deficiency (MADD) as a cause of rhabdomyolysis. *Molecular Genetics and Metabolism* 91, 362-369.
- Westermann C.M., Dorland L., Votion D.M., de Sain-van der Velden M.G.M., Wijnberg I.D., Wanders R.J.A., Spliet W.G.M., Testerink N., Berger R., Ruiter J.P.N., van der Kolk J.H. (2008). Acquired multiple Acyl-CoA dehydrogenase deficiency in 10 horses with atypical myopathy. *Neuromuscular Disorders* 18, 355-364.