



Norges miljø- og biovitenskapelige universitet
NMBU Veterinærhøgskolen
Institutt for sports-og familiedyrmedisin
Seksjon for hestesjukdommer

Fordypningsoppgave 2021

Fordypning hestemedisin

Distal tarsal osteoartritt hos islandshest – en litteraturstudie

Distal tarsal osteoarthritis in Icelandic horses – a
literature review

Stine Simonsen Frossdal, Gina Nakken og Erna Marie
Svendsli Otnes.

Kull 2015

Veileder Cathrine T. Fjordbakk

Innholdsfortegnelse

Forord	3
Sammendrag	3
Forkortelser	4
Introduksjon	5
Formål	7
Bakgrunnsinformasjon	8
Kort om islandshest	8
Kort om haseleddets oppbygning	10
Kort om distal tarsal osteoartritt	11
Normal anatomi i leddbrusk og endochondral ossifikasjon av kuboidale knokler	13
Osteochondrose (OC)	16
Metode og materiale	20
Materiale og metode – narrativ litteraturstudie	20
Materiale og metode – systematisk litteraturstudie	22
Søkeord	22
Søkemotorer og søkeprosess	22
Utvalgskriterier	23
Inkluderte studier	24
Gjennomgang av hver artikkel	25
Sigurdsson et al, 2021	25
Ley et al, 2014	28
Björnsdóttir et al, 2004	32
Watrous et al, 1991	35
Risiko for metodefeil i hver studie – Validitet	37
Diskusjon	41
Sigurdsson et al., 2021	41
Ley et al., 2014	42
Björnsdóttir et al., 2004	44
Watrous et al., 1991	45
Konklusjon	47
Narrativ litteraturstudie - Diagnostikk og behandling av DT-OA	49
Diagnostikk av DT-OA	49
Klinisk undersøkelse	49
Halhthetsundersøkelse	50
Bøyepreve	50

Diagnostisk analgesi	51
Røntgen	53
Behandling av DT-OA	55
Kirurgisk arthrodese	55
Betennelsesdempende medisiner	55
Tiludronat injeksjon	56
Andre intraartikulære injeksjoner	56
Diskusjon og konklusjon	57
Takk til bidragsyttere	58
Summary	58
Referanser	59

Forord

Vi er tre veterinærstudenter som har valgt fordypning innen hestemedisin. Vi har alle erfaring med hest på ulike måter, og har fått oppleve hestehold, sport og veterinærmedisin fra flere ulike sider.

Det vi alle tre gjennom vår private hesteeffaring i større eller mindre grad har fått høre om eller erfare, er spatt (distal tarsal osteoartritt). Spatt er en relativt vanlig lidelse hos flere ulike typer og raser av hester, men er spesielt prevalent hos islandshest, noe som har resultert i mye forskning på spatt hos denne rasen. Islandshest er også en relativt vanlig rase i Norge, og vi kommer mest sannsynlig til å møte en rekke islandshester i løpet av vår karriere som veterinærer i framtiden. Kanskje vil noen av disse ha nettopp denne lidelsen.

I denne oppgaven vil vi gå igjennom eksisterende litteratur rundt distal tarsal osteoartritt, spesielt med fokus på islandshest.

Sammendrag

Tittel: Distal tarsal osteoartritt hos islandshest – en litteraturstudie

Forfattere: Stine Simonsen Frossdal, Gina Nakken og Erna Marie Svendsli Otnes

Veileder: Cathrine T. Fjordbakk – Institutt for sports- og familiedyrmedisin

Osteoartritt i hasens glideledd, omtalt som spatt blant hestefolk, er en degenerativ leddlidelse som er spesielt prevalent hos islandshest. Til tross for noe forskningsaktivitet gjennom de senere tiårene, eksisterer det fortsatt kunnskapshull rundt patogenesen av denne tilstanden, der alt i fra biomekanske faktorer, uheldige bygningstrekk, septisk artritt, frakturer av tarsalknoklene, slitasje fra overdreven trening, og osteochondrose har blitt foreslått som mulige årsaksfaktorer.

I denne litteraturstudien vil vi gå igjennom eksisterende litteratur vedrørende spatt, heretter omtalt som distal tarsal osteoartritt (DT-OA), med spesielt fokus på ny forskning fra NMBU som kan kaste lys over patogenesen. Vi inkluderer også en praktisk rettet del om diagnostikk og behandling av denne lidelsen.

Forkortelser

DT-OA	Distal tarsal osteoartritt
OC	Osteochondrose
OCD	Osteochondrosis dissecans
CTB	Central tarsalknokkel
TIII	Tredje tarsalknokkel
PIT	Proximale intertarsalledd
DIT	Distale intertarsalledd
TMT	Tarsometatarsalledd
PG	Proteoglykaner
GAG	Glykosaminoglykaner
AC	Articular cartilage – Leddbrusk
EC	Epiphyseal growth cartilage – Vekstbrusk
CC	Calcified cartilage, mineralisert leddbrusk
AECC	Articular-epiphyseal cartilage complex
TM	Tidemark, skille mellom mineralisert og umineralisert leddbrusk
H&E	Hematoxylin og eosin-farging
CT	Computertomografi
MR	Magnetresonanstomografi
DP	Dorsoplantar røntgenprojeksjon
LM	Lateromedial røntgenprojeksjon
DLPMO	Dorsolateral-plantaromedial-oblique røntgenprojeksjon
DPMLO	Doromedial-plantarolateral-oblique røntgenprojeksjon
HIP	«Hypermineralised infill phase» - Lesjoner av hypermineralisert materiale i hyalin leddbrusk
ACC	«Articular calcified cartilage» - Mineralisert leddbrusk
BSE SEM	Backscattered electron scanning microscopy
PMMA	Polymetyl metacrylat

Introduksjon

DT-OA er betegnelsen på en kronisk degenerativ lidelse i hasens distale glideledd. Lidelsen er karakterisert av progressiv skade på leddbrusken, samt forandringer i knokkelvev og bløtvev i og omkring leddene. Forandringene forekommer oftest i det distale interatarsalleddet (DIT), enkelte ganger i tarsometatarsalleddet (TMT) og sjeldent i det prokismale intertarsalleddet (PIT) (Byam-Cook & Singer, 2009).

DT-OA er vanlig forekommende i den generelle hestepopulasjonen (Sprackman et al., 2015) og har vært anslått som den vanligste årsaken til bakbenschalthet (Sullins, 1998). Ut fra data innrapportert til et svensk forsikringsselskap for over 100 000 hester i perioden 1997-2000, ble insidensraten av DT-OA funnet å være 16 per 10 000 heste-år (Penell et al., 2005). I den samme studien ble halthet lokalisert til hasen funnet å være det vanligste leddproblemet hos islandshest (Penell et al., 2005). Dette kan tolkes som at DT-OA er svært prevalent hos denne rasen, hvilket samsvarer med en studie fra Island der kliniske og radiologiske tegn til DT-OA ble sett hos 30% av hester mellom 6-12 år (Björnsdóttir et al., 2000b).

Vanlig forekommende kliniske tegn på DT-OA er kronisk, intermitterende, lavgradig bakbenschalthet som påvirkes av treningsintensitet og varighet. I uttalte tilfeller kan man palpere en ikke øm, hard hevelse over det dorsomediale aspektet av glideleddene (Auer et al., 2019). Affiserte hester blir ofte bedre etter en periode med hvile, men symptomene returnerer ved økt treningsintensitet (Baxter et al., 2003). Ved bruk av bildediagnostiske metoder, hovedsakelig røntgen, stilles diagnosen basert på funn av periartikulære osteofytter, subchondral sklerose, oppklaring i subchondralt knokkelvev, ujevnheter i leddflaten og reduksjon i leddspalten (Baxter et al., 2003; McIlwraith & Vachon, 1988).

Hos islandshest forekommer røntgenforandringer ved DT-OA oftest i dorsolaterale, sentrale og dorsale aspekt av DIT (Björnsdóttir et al., 2004). Det kan være dårlig samsvar mellom røntgenfunn og kliniske tegn hos den enkelte hester (Auer et al., 2019). Endelig diagnose stilles dermed på bakgrunn av respons på diagnostisk anestesi av DIT og TMT-leddene. Hos noen individer blir forandringene så uttalte at leddspalten ankyloserer spontant. Den lille bevegeligheten som normalt er tilstede i glideleddene opphører når leddet avstives, og hesten blir da smertefri og haltfri (Edwards, 1982).

Patogenesen ved DT-OA er foreløpig ikke kartlagt i sin helhet, men forandringer forenelig med tidlige stadier av lidelsen, slik som overfladisk chondronekrose, fragmentering av leddbrusk og osteofyttdannelse, har vært observert i kuboidalknokler i hasens glideledd hos varmbloidsfjøll ned i 5 måneders alder, med økende forekomst frem mot 11 måneders alder (Barneveld & van Weeren, 1999). I 2004 ble det publisert en artikkel der glideleddene fra islandshester i alderen 6 måneder til 6 år ble undersøkt radiologisk og histologisk. Her ble det fokusert på DIT-leddet, der overflatiske chondronekrotiske lesjoner, indikativ for tidlig OA, ble observert histologisk i 33% av leddene, deriblant også hos de yngste dyrene i studien. Dette forsterker den gjeldende teorien om at spatt er en langsam progredierende lidelse, der subkliniske lesjoner kan være til stede flere år før hesten viser kliniske tegn. Da hester yngre enn 5 år i denne studien ikke var innridd eller utsatt for belastning/slitasjeskade på annen måte, indikerer også disse funnene at det ikke er en sammenheng mellom DT-OA hos islandshest og slitasje fra atletisk bruk (Björnsdóttir et al., 2004).

På bakgrunn av disse to studiene, der radiologiske og histologiske funn viste OA-lesjoner hos hester ned til 5-6 måneders alder, er det av interesse å undersøke kuboidalknoklene hos unge fjøll. Hos unge fjøll er knoklene fremdeles i vekst og inneholder vekstbrusk, som er en brusktipe anatomisk og fysiologisk forskjellig fra leddbrusk, og som fungerer som en forgjenger for knokkelvevet der dette ikke allerede er dannet (Koenig & Liebich, 2014). Omdanning av vekstbrusk til ferdig utviklet knokkelvev skjer via endochondral forbeining, som er en sentral prosess i patogenesen til flere utviklingslidelser, slik som osteochondrose (OC) (Zachary, 2017). Vekstbrusk forekommer i varierende grad avhengig av type knokkel og sted på knokkelen, samt alder på dyret. Vekstbruskens blodtilførsel, tilbakedannelsen av denne og lukkingen av vekstsoner er kartlagt for flere ulike knokler i bakbenet, slik som distale tibia, femur og talus (Olstad et al., 2008b; Olstad et al., 2013) og svikt i vekstbruskens blodtilførsel i distale femur er vist å kunne føre til OC (Olstad et al., 2013). Det eksisterer derimot lite kunnskap vedrørende tilstedeværelsen og tilbakedannelsen av vekstbrusk samt dennes blodtilførsel i kuboidalknoklene i hasen. For å tette dette kunnskapshullet ble det nylig publisert en studie fra NMBU som undersøkte nettopp dette i de to mest relevante kuboidalknoklene (os tarsi centrale og den tredje tarsalknokkelen) hos fjøll opp til 5 måneders alder (Sigurdsson et al., 2021). Hos 14/23 fjøll (60%) ble det funnet én eller flere OC-lesjoner i ossifiseringsfronten som var orientert parallelt med de ulike blodkarene i vekstbrusken, noe som tydet på at årsaken til lesjonene kunne være svikt i blodtilførselen. En mulig konsekvens av OC i kuboidalknoklene, kan tenkes å være at slike forandringer kan initiere degenerative

leddforandringer, altså DT-OA. Denne mulige sammenhengen er fortsatt ikke verifisert, men kan forklare hvorfor radiologiske tegn til DT-OA er observert hos unge føll i tidligere studier (Björnsdóttir et al., 2004).

I denne oppgaven har vi sammenlignet resultater fra et utvalg eldre studier og det nypubliserte studiet fra NMBU, og sett på styrker og svakheter ved disse publikasjonene.

Formål

Formålet med denne oppgaven er å oppsummere tilgjengelig forskning omkring DT-OA, spesielt med fokus på patogenese.

Bakgrunnsinformasjon

Kort om islandshest

Islandshesten er beskrevet som en relativt liten, hardfør og kompakt rase med karakteristisk allsidighet som ridehest, og med livlig temperament og god arbeidsvilje.

Gjennomsnittshøyden er på ca. 132-142 cm, og rasen finnes i alle farger bortsett fra flekkete/appaloosa (www.afs.okstate.edu). Hestepopulasjonen på Island har vært isolert siden bosettelsen av øya på 900-tallet, og er den eneste hesterasen som avles på Island (Adalsteinsson, 1981). I 2014 var over 300 000 hester registrert i det globale registeret for islandshester, WorldFengur. 80 000 av disse var registrert på Island, mens det i Norge var noe over 8000 hester registrert i databasen (www.worldfengur.com). I moderne tid er islandshesten utbredt i nesten alle land i Vest-Europa og i Nord-Amerika (Björnsdóttir et al., 2003).

Islandshestene ris inn når de er ca. 4-5 år gamle og brukes tradisjonelt som ridehest, med hovedbruksområde innen hobbyriding og gangartskonkurranser, sistnevnte på grunn av sin evne til å utføre de karakteristiske gangartene tølt og pass (Björnsdóttir et al., 2000b). Tølt er en 4-taktig gangart som kan beskrive som «løpende gange». Lignende gangarter finnes hos andre raser, for eksempel Amerikansk Saddlebred, Paso Fino og Tennessee Walking Horse. Pass er en hurtig 2-taktig ipsilateral gangart, som brukes for å forflytte seg korte strekninger. Noen islandshester kan passe i nesten 50km/t (www.afs.okstate.edu). Tradisjonelt ris hestene mest i perioden fra 6-12 års alder, selv om mange også brukes til langt opp i 20-årene.

Selv om det ikke finnes statistikk på holdbarhet og dødsårsaker hos islandshester på Island, regnes rasen som robust og holdbar (Björnsdóttir et al., 2003). DT-OA er imidlertid en svært prevalent lidelse hos denne rasen, der radiologiske og kliniske tegn ble observert hos 30% av hester i aldersgruppen 6-12 år (Björnsdóttir et al., 2000b), og lidelsen ble identifisert som den vanligste årsaken til at hester i aldersgruppen 7-17 år ble utsjaltet fra bruk (Björnsdóttir et al., 2003). Tarsal- og metatarsalknokler fra islandshester med forandringer tilsvarende DT-OA har blitt oppdaget i graver datert tilbake til før år 1000 på Island, noe som vitner om at lidelsen har forekommet hos rasen i mange århundrer (Björnsdóttir, 2002).

Denne høye forekomsten av DT-OA henger sammen med en moderat til høy arvbarhet (h^2), estimert til 0.33 (Árnason & Björnsdóttir, 2003). Verdien h^2 betegner den andelen av fenotypisk variasjon som skyldes genene sett i forhold til den totale variasjonen for en egenskap. H^2 angis som et tall fra 0 til 1, jo høyere tall, jo høyere arvelighet av egenskapen (Auer et al., 2019). Hos islandshest ble det identifisert en positiv genetisk og fenotypisk korrelasjon for DT-OA, der radiologiske tegn på DT-OA og halthet etter bøyeprøve ble definert som DT-OA fenotype (Björnsdóttir et al., 2000a). Denne observasjonen indikerer at prevalensen av DT-OA hos islandshest kan reduseres ved å inkludere bøyeprøver av hasen og radiologisk undersøkelse i avlsarbeidet, hvilket gjøres rutinemessig på Island; alle hingster over 5 år som stilles til kåring skal røntgenundersøkes for DT-OA og resultatene skal være registrert i den internasjonale databasen for islandshest, Worldfengur. Radiologiske tegn på DT-OA er ikke diskvalifiserende for bruk i avlen, men Norsk Islandshestforening fraråder bruk av positive hingster (www.nihf.no).

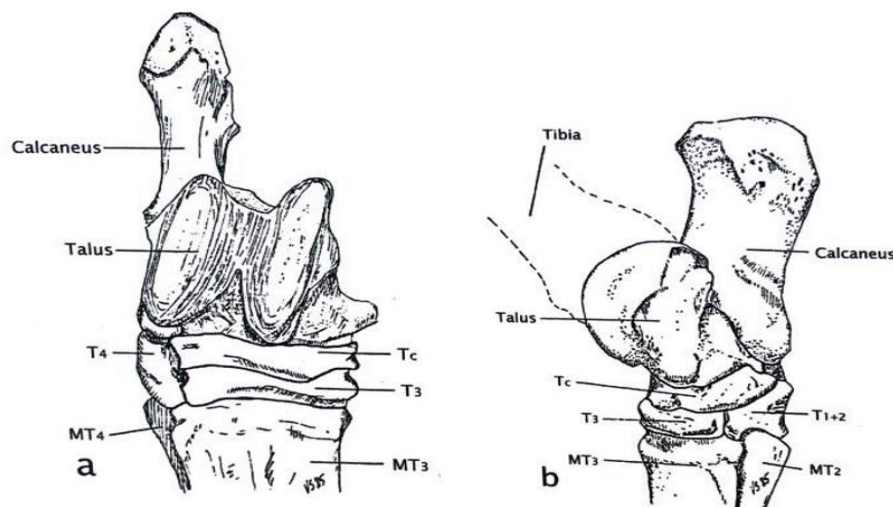
Til tross for at hasene røntgenundersøkes rutinemessig i dette avlsarbeidet, og det faktum at halthet lokalisert til hasen er rapportert å være det vanligste leddproblemet hos islandshest (Penell et al., 2005), har utviklingslidelser i hasen, slik som osteochondrose (OC), ikke blitt observert hos denne rasen (Björnsdóttir et al., 2000b).

Kort om haseleddets oppbygning

Hasen (tarsus) består av fire leddavdelinger, der de to øverste kommuniserer. Den øverste leddavdelingen, tibiotarsal- eller tarsocruralleddet, også kalt det store haseleddet, er leddet mellom tibia og talus; talus ledder i tillegg mot calcaneus. Dette leddet er et rent hengselledd, som fordrer bevegelse kun i sagittalplanet. Det er dette leddet som står for omtrent all bevegelse i hasen. I dette leddet finnes også predileksjonsstedene for OC i hasen, her gjengitt i synkende frekvens (Olstad et al., 2014b):

- 1) Crista intermedia coclea tibia – kranial del av føringskammen på tibia
- 2) Laterale trochlea av tallus
- 3) Mediale malleol av tibia

Tibiotarsalleddet kommuniserer med den neste leddavdelingen, det proksimale intertarsalleddet (PIT), som er leddet mellom talus+calcaneus og central tarsal bone (CTB) + fjerde tarsalknokkel (T IV). Den neste leddavdelingen, det distale intertarsalleddet (DIT) er leddet mellom CTB og første, andre og tredje tarsalknokkel (T I +T II +T III). Den nederste leddavdelingen, tarsometatarsalleddet (TMT), er leddet mellom første til fjerde tarsalknokkel (T I -T IV) og andre til fjerde metatarsalknokkel (MT II – MT IV) (Koenig & Liebich, 2014). Hasens tre nederste leddavdelinger er såkalte glideledd, med minimal bevegelse. DT-OA forekommer i de to nederste leddavdelingene, DIT og TMT, og av og til i PIT (Björnsdóttir, 2002). Predileksjonssteder for radiografiske funn av OA-lesjoner i glideleddene i hasen er dorsomedialt, eller både dorsomedialt og dorsolateralt på CTB og TIII, samt det dorsoproximale aspekt av MTIII (Auer et al., 2019; Björnsdóttir et al., 2004).



Figur 1: skjematisk tegning av tarsus, a) dorsalt, b) mediant. Figur hentet fra "Bone spavin in Icelandic horses», (Björnsdóttir, 2002)

Kort om distal tarsal osteoartritt

Osteoartritt (OA) er en betegnelse på en degenerativ kronisk lidelse i synoviale ledd karakterisert av progressiv skade på leddbrusken, samt forandringer i knokkelvev og bløtvev i og omkring leddet. OA kan forekomme i alle synoviale ledd, og når forandringene forekommer i de distale glideleddene i hasen (hovedsakelig det distale intertarsalleddet, DIT; samt tarso-metatarsalleddet, TMT), kalles lidelsen distal tarsal osteoartritt (DT-OA).

Vanlig forekommende kliniske tegn på DT-OA er kronisk, intermitterende, lavgradig bakbeshalthet som påvirkes av treningsintensitet og varighet. I uttalte tilfeller kan man palpere en ikke øm, hard hevelse over dorsomediale aspekt av glideleddene (Baxter et al., 2003). Affiserte hester blir ofte bedre etter en periode med hvile, men symptomene returnerer ved økt treningsintensitet (Baxter et al., 2003).

Ved bruk av bildediagnostiske metoder, hovedsakelig røntgen, stilles diagnosen basert på funn av subchondral sklerose, redusert størrelse på leddspalten samt marginale osteofytter; ofte i sameksistens med områder med oppklaring i subchondralt knokkelvev og små cystelignende lesjoner i knokkelvevet (Björnsdóttir, 2002). Patologiske forandringer ved DT-OA hos islandshest forekommer hyppigst i dorsolaterale aspekt av DIT-leddet (Björnsdóttir et al., 2004). Det kan være dårlig samsvar mellom røntgenfunn og kliniske tegn hos den enkelte hest (Auer et al., 2019). Endelig diagnose stilles dermed på bakgrunn av respons på diagnostisk anestesi av DIT og TMT-leddene. Hos noen individer blir forandringene så uttalte at leddspalten ankyloserer spontant. Den lille bevegeligheten som normalt er tilstede i glideleddene opphører når leddet avstives, og hesten blir da smertefri og haltfri (Edwards, 1982).

Makroskopisk kan OA observeres som matt, gulaktig misfarget leddbrusk, ofte med overfladiske erosjoner eller ulcerasjoner, gjerne også med et fibrillert utseende («frynsete»). Ved alvorlige lesjoner av kronisk varighet kan leddbrusken ha blitt slitt helt bort, slik at det subchondrale beinvev blir eksponert. Dette henger ofte sammen med subchondral sklerose, samt marginale osteofytter og fortykket leddkapsel (Zachary, 2017).

Mikroskopisk kjennetegnes OA av degenerasjon og overfladisk nekrose av chondrocytter, samt fibrillering av leddbrusken. Tidlig i forløpet kan man se redusert leddbrusktykkelse. Ved bruk av fargemetoder som for eksempel toluidine blå, som spesifikt farger polysakkarider, ser

man en reduksjon i proteoglykaninnholdet i brusken. På et senere stadium observeres degenerasjon og nekrose av chondrocytter, superficiell eller dypere fibrillering av leddbrusk, subchondralt sklerose, og synovitt. Periartikulære osteofytter kan ofte observeres. Ved uttalte kroniske tilfeller av DT-OA er subchondrale cyster fylt med et fibrøst innhold, et vanlig histologisk funn (Ley et al., 2014; Zachary, 2017)

Normal anatomi i leddbrusk og endochondral ossifikasjon av kuboidale knokler

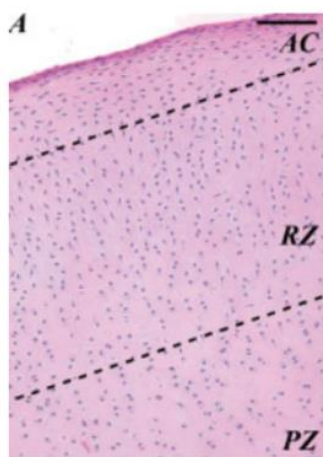
Leddbrusk, også kalt hyalin brusk, er en svært viktig del av synoviale ledd. Hyalinbrusk inneholder ca. 70% vann og 1-12 % chondrocytter (McIlwraith & Trotter, 1996) Chondrocyttene produserer kollagen type II, proteoglycaner (PG) og glycosaminoglycaner (GAG). PG og GAG er hydrofile stoffer som binder til seg vann og danner et geleaktig materiale. Dette geleaktige materiale gir brusken dens kompresjonsmotstand og har en viktig funksjon i smøring av leddet, da vannet som er bundet til PG og GAG presses ut i synovialvæsken i leddhulen ved belastning. Denne væskeutvekslingen skjer gjennom små porer i bruskoeverflaten. Disse porene er også viktig for ernæring av leddbrusken, som får sin ernæring fra synovialvæsken og subchondralt knokkelvev, grunnet manglende egen blodtilførsel (Auer et al., 2019). Subchondralt knokkelvev står for hoveddelen av støtdempingen til et ledd. Knokkelvevet består av kortikalt benvev, der osteonene er organisert parallelt med leddflaten. Forandringer som sklerose og mikrofrakturer av det subchondrale knokkelvevet har vært vist å kunne gi sekundære bruskskader (Radin & Rose, 1986).

Histologisk deles hyalin brusk inn i fire soner (figur 2b). Den innerste sonen består av kalsifisert, uelastisk brusk som forbinder den elastiske delen av leddbrusken til subchondralt knokkelvev. Sone 2 og 3 består av kollagen type II organisert i arkademønster og en fjerde sone er overflaten av leddbrusken (Fjordbakk, 2010).

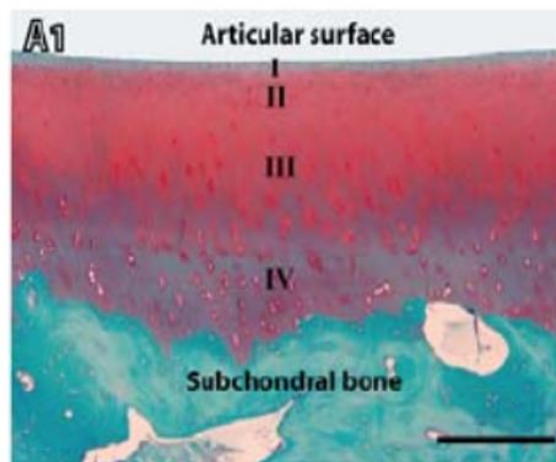
Kollagen type II i leddbrusk er organisert i et helt spesielt arkademønster som strekker seg fra den kalsifiserte brusken og helt opp til bruskoeverflaten. Disse arkadene forankrer brusken til det subchondrale benvevet. Arkadestrukturen lar seg ikke rekonstruere. Hvis det forekommer en skade på leddbrusken erstattes strukturen av fibrøs brusk som tåler mindre belastning og mangler flere av leddbruskens unike egenskaper (Auer et al., 2019).

I endene av lange rørknokler hos unge individer i vekst, er det i tillegg et lag med epifyseal vekstbrusk (articular-epiphyseal cartilage complex; AECC). Når dyret er ferdig utvokst, har all vekstbrusk blitt erstattet av knokkelvev via endochondral ossifikasjon (Zachary, 2017). Vekstbrusk er i motsetning til hyalin leddbrusk godt vaskularisert, dette er fordi vekstbrusken hos unge dyr er for tykk til å bli ernæret av diffusjon alene (se figur 2a og 2b). Blodkar til vekstbrusken ligger i bruskanaler som i epifysens vekstbrusk er regulært utbredt, blindt

endende, tubulære rom som kun er til stede i tidlig fase av vekstperioden. En arteriole, dens kapillærer og en eller flere vener løper til eller fra vekstbrusken i samme kanal, og representerer derfor endearterier. Blodkarene kommer fra perichondrium og subchondralt beinvev. Etter hvert som ossifikasjonsfronten avanserer mot leddflaten vil vekstbrusken bli tynnere og tynnere, og behovet for egen blodtilførsel forsvinner. Når bruskkanalene som inneholder blodkarene ikke lenger trengs, tilbakedannes de av fysiologiske prosesser kalt chondrifisering der lumen fylles med brusk (Olstad et al., 2013).



Figur 2a)
Histologisk snitt av vekstbrusk i epifysen hos et 0 dages gammelt varmbloodstraver hingsteføll.
AC = Leddbrusk (articular cartilage)
RZ = Hvilesone (Resting zone)
PZ = Proliferativ sone (Proliferative zone) Farget med hematoxylin og eosin. (Olstad, 2007)



Figur 2b)
Histologisk snitt av leddbrusk fra en 2 år gammel hest.
I, II, III og IV indikerer de fire forskjellige lagene av hyalin leddbrusk. Farget med safranin O fast green. (Lecocq, 2008)

Kuboidalknokene, i likhet med mange andre knokler, utvikles hovedsakelig via endochondral ossifikasjon, der en modell av vekstbrusk gradvis omdannes til beinvev. Kuboidalknokene i carpus og tarsus er de siste knokkene som ossifiserer i fosterlivet (Levine, 2015). Hos foster i normal utvikling skjer dette i løpet av de siste 2-3 månedene av drektigheten. Til forskjell fra lange rørknokler, har kuboidalknokene kun ett ossifiseringssenter, lokalisert relativt sentralt i den umodne knokkelen. Herfra brer forbeiningsfronten seg gjennom vekstbrusken ut mot periferien av knokkelen, helt til knokkelen består utelukkende av modent beinvev dekket med leddbrusk på leddflatene (Levine, 2015). Denne prosessen, kjent som endochondral forbeining, er den dominerende forbeiningsprosessen i CTB og TIII. Ny forskning fra NMBU viser imidlertid at noe av

veksten i disse knoklene også skjer via intramembranøs forbeining (C. Fjordbakk, pers.komm.)

I lange rørknokler, for eksempel i pipeknokkelen, blir primære ossifikasjonssentre i diafysen utviklet tidlig i fosterstadiet og er ferdig mineralisert og forbeinet ved fødsel. Sekundære ossifikasjonssentre i epifysen av rørknokler er fortsatt aktive etter fødsel (Auer et al., 2019). Lengdevekst av rørknokler skjer i fysen. Proliferasjon av chondrocytter i fysen via mitotisk celledeling fører til utvikling av søyler av chondrocytter parallelt med knokkelaksen. Chondrocyttene blir hypertrofiske på grunn av redusert tilgang på næringsstoffer og slutter å produsere ekstracellulærmatrix. Apoptose av hypertrofiske chondrocytter fører til mineralisering av ekstracellulærmatrix (Zachary, 2017). Osteoblaster setter i gang osteoidproduksjon og transformerer vekstbrusken til primær spongiosa som senere utvikles til sekundær spongiosa og modnes til lamellært beinvev (Blumer et al., 2008). I epifysen er det sekundære ossifikasjonssenteret fullstendig omgitt av brusk og endochondral ossifikasjon skjer både mot fysen og mot leddflaten (Auer et al., 2019).

Ufullstendig ossifisering (hypoplasi) av kuboidalknoklene er en ikke ukjent lidelse blant føll. Affiserte føll blir født med kuboidalknokler som ikke er ferdig utviklet til modent benvev. Radiologisk kan man se små, runde sentre av ossifisering med et større felt av mindre røntgentett vekstbrusk rundt (McLaughlin & Doige, 1982). En slik lidelse kan for eksempel skyldes at føllet er født prematurt, det kan være sekundært til placentitt (inflammasjon i placenta), diverse infeksjonstilstander hos føllet, feilernæring av hoppa eller hypothyreoidisme hos føllet. Vektbæring på underutviklede knokler kan føre til ervervet aksefeil; den mest alvorlige av disse er sammentrykking/knusing av kuboidalknoklene i dorso-plantar-planet slik at disse får en permanent unormal form (kileform, «wedging»), noe som har blitt assosiert med utviklingen av DT-OA (Santschi et al., 2018).

Osteochondrose (OC)

Osteochondrose (OC) er en utviklingslidelse som oppstår hos unge dyr i vekst. Lidelsen er spesielt vanlig hos gris og hest (Etterlin et al., 2015; Lykkjen et al., 2012), men forekommer også hos hund, fjørfe og storfe (Zachary, 2017). OC kjennetegnes av fokal ischemisk chondronekrose i vekstbrusken, som kan medføre defekter i ossifikasjonsfronten. I ytterste konsekvens kan defekten i ossifikasjonsfronten og forsinket endochondral forbeining resultere i løse fragmenter av brusk og bein (OC dissecans: OCD) i leddhulen. OC kan kun oppstå i den tidsperioden vekstbrusk ernæres av egne blodkar, altså kun hos unge dyr i vekst (Zachary, 2017). Radiologiske studier hos hest har vist at OC oppstår i kodeledd og hasen fram til 5 måneders alder og i kneleddet fram til 8-9 måneders alder (Dik et al., 1999). OC kan oppstå i både den metafyseale og den subartikulære vekstbrusken (Olstad et al., 2019b). Lesjoner i de ulike lokalisasjonene gir ulike konsekvenser (Olstad et al., 2010). Vi kommer til å fokusere på OC i den subartikulære vekstbrusken.

Første tegn på utvikling av OC er et avgrenset område med ischemisk chondronekrose i vekstbrusken, dette kalles OC latens. OC latens er kun synlig i histologiske snitt (Zachary, 2017). OC manifesta er et mer kronisk stadium i utviklingsprosessen der ossifikasjonsfronten har vokst fram til og forbi området med ischemisk chondronekrose slik at man ser ujevnheter i beinvevet. Dette kan være synlig på vanlig CT og røntgen om defekten er stor nok. Små ujevnheter i ossifikasjonsfronten kan detekteres med micro-CT med stor grad av spesifisitet (Olstad et al., 2008a). OC latens kan avheles spontant og ved OC manifesta kan det settes i gang spontane reparasjonsprosesser som endrer de primære lesjonene. OC dissecans er det mest alvorlige stadiet av osteochondrose og karakteriseres av løse brusk- og beinfragmenter i leddhulen. Fragmentene oppstår på grunn av patologiske frakturer i leddbrusken som ligger over områder med forsinket forbeining (Olstad et al., 2015).

OC oppstår som følge av fokal svikt i blodtilførsel til vekstbrusken (Zachary, 2017). Dette ble bevist i 2015, da Olstad et al. gjennomførte eksperimentell terminering av blodtilførsel til distale epifyse av laterale femurkondyle hos føll av rasen norsk fjordhest ved 13-15 dagers alder (Olstad et al., 2013). Føllene ble avlivet fra 1 til 49 dager etter operasjon og distale femur undersøkt makroskopisk og histologisk. Norsk fjordhest er en rase med liten sannsynlighet for å utvikle spontan OC (Hendrickson et al., 2015). Resultatene viste at kutting av blodkar i vekstbrusken i epifysen resulterte i vaskulær nekrose, som igjen medførte

ischemisk chondronekrose. Det ble observert fokal proliferasjon av chondrocytter rundt områder med nekrotiske chondrocytter. Hos føll som var undersøkt senere enn 20 dager etter operasjon, kunne en observere områder med ischemisk chondronekrose assosiert med fokal forsinkelse i endochondral ossifikasjon. Patologiske frakturer i brusken ble observert hos ett føll, avlivet og undersøkt 42 dager etter operasjon. Frakturlinjen gikk tvers gjennom et område med utbredt ischemisk chondronekrose. I studien ble det konkludert at ischemisk chondronekrose er avgjørende i tidlig fase av patogenesen ved osteochondrose, da det var eksperimentelt reproducerbart hos føll. Nekrotiske chondrocytter ble kun observert i sammenheng med nekrotiske bruskanaler (Olstad et al., 2013). I en studie gjort på gris i 2019 konkluderte Olstad et al. at osteochondroselesjoner i fysen i distale femur også skyldes fokal svikt i blodtilførsel til fysens vekstbrusk (Olstad et al., 2019b).

Hyppigst affiserte ledd hos hest er tarsocruralleddet i hasen, femoropatellarleddet i kneet og kodeleddet. Selv om OC-lesjoner oppstår i kode-, hase og kneledd fram til henholdsvis 5 og 8-9 måneders alder, vil patologiske prosesser som oppstår som en konsekvens av lesjonene fortsette å utvikles etter endt vekstperiode (Olstad et al., 2010). De patologiske prosessene er med på å utvikle kliniske tegn på leddsykdom. Kliniske tegn ved OC er fylling i affisert ledd hos hester ved 1-2 års alder. Bilateral affeksjon er ikke uvanlig. Hestene kan utvikle halthet i varierende grad, avhengig av lesjonenes størrelse og lokalisasjon. Halthet sees ofte ikke før hestene begynner i trening ved 2-3 års alder.

Tabell 1: Predileksjonssteder for OC og klinisk manifestasjon (Olstad et al., 2010).

Ledd	Predileksjonssteder	Kliniske tegn
Kodeledd	Sagittal føringskam av MT3	Mild leddfylning Mild halthet, ofte utslag på bøyeprøver
Haseledd	Crista intermedia cochlea tibiae Laterale trochlea av talus Mediale malleol av tibia Mediale trochlea av talus	Mild til markert leddfylning Mild halthet, mer markert ved store lesjoner Utsalg på bøyeprøver
Bakkne	Laterale trochlea av femur Mediale trochlea av femur Patella Patellafuren	Mild til markert leddfylning Mild til markert halthet, redusert kranial fase av steget, vanskelig for å reise seg fra gulvet

Forekomst av osteochondrose avhenger av både medfødte egenskaper og miljøfaktorer (Olstad et al., 2010). Det er ikke mulig å angi eksakt prevalens av OC i hestepopulasjonen, da det ikke gjøres systematisk undersøkelse av alle hester og tilgjengelig teknologi ikke fanger opp alle affiserte individer (Olstad et al., 2010). Forekomst av lesjoner avhengig av rase, affiserte ledd og alder. Arvbarhet av OC avhenger av lokalisasjon av lesjoner. I haseleddet hos varmblodstravere er det beskrevet en arvbarhet på opp til 0.52 (Grøndahl & Dolvik, 1993). H^2 for OC i kodeleddet hos tyske varmblodshester er beregnet til 0.15, og til 0.10 i kneleddet (Distl, 2013). I tilgjengelige studier som undersøker prevalens av OC hos ulike hesteraser, varierer tallene fra nærmest ingen forekomst hos noen raser, særlig ponnier (Hendrickson et al., 2015; Voute et al., 2011), til opp mot 70% hos andre (Dik et al., 1999; Lykkjen et al., 2012). Som nevnt er OC ikke observert i hasen hos islandshest (Björnsdóttir et al., 2000a) Lykkjen et al. undersøkte forekomst av OC-lesjoner hos 464 varmblodstraveråringer. Det ble beregnet en prevalens av OC på 19,3 % i haseleddet (Crista intermedia cochlea tibiae og laterale trochlea av talus) og 3,6 % i kodeleddet (sagitale føringskam av MT3) (Lykkjen et al., 2012).

Diagnosen OC har stor betydning for avlsverdi (Distl, 2013). Hingster i travsporten blir utelukket fra avl ved tegn på OC (Hendrickson et al., 2018). I 2018 undersøkte Wormstrand et al. om bakteriemis kan forårsake OC-lesjoner ved at bakterier okkluderer karkanaler i vekstbrusk og leder til fokal svikt i blodtilførsel (Wormstrand et al., 2018). Dersom en kan differensiere mellom sepsisrelatert OC (heretter omtalt som «ervert OC») og arvelig aseptisk OC kan en større andel dyr brukes til avl. I denne studien ble det undersøkt om bakterier var til stede i bruskanaler i vekstbrusken hos føll diagnostisert med bakteriemis (Wormstrand et al., 2018). Bakterier forekom i 6 av de 7 tilgjengelige kasusene, hovedsakelig superfisielt i bruskanaler i epifysen og dypt i fysen. Resultatene fra histologisk undersøkelse viste at bakterieokklusjoner i bruskanaler kan gi lesjoner liknende OC, med nekrose av chondrocytter over nekrotiske bruskanaler og fokale forsinkelser i ossifikasjonsfronten (Wormstrand et al., 2018). Dette er forenelig med en tidligere studie som viste at det er opp til 18% høyere frekvens av OC lesjoner hos åringer som har blitt behandlet for bakteriell infeksjon før 6 måneders alder, enn kontroll-hester med ukjent infeksjonsstatus (Hendrickson et al., 2018). Bakteriell infeksjon med påfølgende septisk vaskulær svikt i vekstbruskens karkanaler kan med andre ord være initiell årsak til en del av OC-lesjonene som diagnostiseres hos hest.

OC-lesjoner kan ha en dynamisk opptreden, og spontan avheling forekommer (Dik et al., 1999). Dik et al. screenet haseledd og kneledd hos varmblodsføll fra 1 måneds alder til de var 11 måneder. I crista intermedia cochlea tibia endret forekomst av OC-lesjoner seg fra 68% ved 1 måneds alder til 18 % ved 11 måneders alder. I denne lokalisasjonen var det ingen tilfeller der føll uten lesjoner ved 5 måneders alder, utviklet lesjoner senere. 31 % av føllene hadde radiologisk synlig lesjoner i distale aspekt av laterale trochlea av talus ved 1 måneds alder. Ved 5 måneders alder hadde 25% av føllene radiologisk synlige lesjoner, og ved 11 måneders alder hadde denne andelen gått ned til 21%. I kneet var det ingen radiologisk synlige lesjoner ved 1 måneds alder. Ved 5 måneders alder hadde derimot 20% av føllene OC-lesjoner i laterale trochlea av femur. Ved 11 måneders alder hadde kun 3% av føllene radiologisk synlige lesjoner ved denne lokalisasjonen.

Oppsummert gir denne studien kunnskap om at det både for hasen og kneet er mulig å klassifisere hester som falske negative for sykdommen osteochondrose ved radiologisk undersøkelse etter 5 måneders alder (Dik et al., 1999). Samtidig gir studien god indikasjon på at lesjoner som er til stede ved 11 måneders alder ikke vil avhele, men representerer lesjoner som vil følge hesten livet ut.

Spontan heling av OC-lesjoner hos føll ble undersøkt med en kombinasjon av mikro-CT og histologi av Olstad et al i 2008 (Olstad et al., 2008a). Undersøkelsene ga indikasjon på at heling oppstår ved at defekter i mineralisert beinvev, som er synlig på røntgen, fylles ut med beinvev fra separate ossifikasjonssentre som dannes superfisielt for lesjonen, sammen med fagocytose og intramembranøs forbeining av granulasjonsvev som dannes under lesjonen. Intramembranøs forbeining av granulasjonsvev resulterer i tettere beinvev enn friskt, trabekulært subchondralt beinvev (Olstad et al., 2008a). Slike reparasjonsprosesser er forenelig med resultater fra forskningsarbeid på osteochondrose hos kanin fra 1996 (Bravo et al., 1996).

Metode og materiale

Vi har valgt å presentere resultatene i vår oppgave som dels en narrativ litteraturstudie, og dels en systematisk litteraturstudie. Temaene diagnostikk og behandling av DT-OA hos islandshest blir i det følgende presentert som en narrativ litteraturstudie. Hoveddelen av vårt arbeid har vært fokusert på spørsmålet om det kan være en sammenheng mellom OC i distale glideledd i hasen og utvikling av DT-OA. Denne delen av oppgaven presenteres med elementer av en systematisk litteraturstudie.

Grunnet forskjellige krav til materiale og metode i en narrativ litteraturstudie og en systematisk litteraturstudie har vi valgt å dele “Metode og materiale” inn i to ulike deler.

Materiale og metode – narrativ litteraturstudie

Vi valgte artikler til den narrative delen av oppgaven på bakgrunn av et litteratursøk i søkemotorene Pubmed, Oria og Google Scholar.

Vi startet med å få en oversikt over de forskjellige sentrale artiklene innenfor emnet vi var interessert i, ved å bruke en kombinasjon av følgende søkeord:

Tabell 2: søkeord brukt til litteratursøk narrativ litteraturstudie

Bone Spavin	Distal intertarsal joint	Icelandic horse	Foal
Osteochondrosis	Tarsometatarsal joint	Equine	Neonatal
Osteoarthritis	Central tarsal bone	Horse	Foetus
	Third tarsal bone		Juvenile

Kombinasjonen «Bone spavin» og «Icelandic horse» ga oss 5 treff ved søk i Pubmed:

- Ley CT, et al 2016: Detection of early osteoarthritis in the centrodistal joints of Icelandic horses: Evaluation of radiography and low-field magnetic resonance imaging
- Björnsdóttir S, et al 2003: Culling rate of Icelandic horses due to bone spavin
- Björnsdóttir S. et al 2004: High detail radiography and histology of the centrodistal tarsal joint of Icelandic horses age 6 months to 6 years
- Axelsson M, et al 1998: Relationship between hind limb lameness and radiographic signs of bone spavin in Icelandic horses in Sweden
- Eksell P, et al 1998: Prevalence and risk factors of bone spavin in Icelandic horses in Sweden: a radiographic field study

Det er i stor grad disse artiklene vi har hatt som ramme for den narrative delen av oppgaven, men flere søk med forskjellige sammensetninger av søkeordene over har vært utført. Arbeidet med å finne primærkilder har også ført med seg flere artikler som har blitt inkludert i oppgaven.

Publikasjoner som ble inkludert var fagfelleverderte originalartikler publisert i internasjonale tidsskrifter innen veterinærmedisin. Alle publikasjonene var skrevet på engelsk. Vi har valgt å ikke begrense søket vårt i tid, og har med dette inkludert studier publisert helt tilbake til 1970. Dette gjelder spesielt studier rundt anatomi og fysiologi, da de valgte studiene presenterer resultater som fremdeles regnes som gjeldende. Enkelte eldre studier har også blitt inkludert for eksempel for å sammenligne behandling utført før og nå.

Studier har blitt ekskludert på bakgrunn av publikasjoner på andre språk enn engelsk og innhold som senere har blitt motbevist og dermed regnes som utdatert. Det har også blitt lagt vekt på om artiklene er fagfelleverderte.

Materiale og metode – systematisk litteraturstudie

Søkeord

I denne delen av oppgaven brukte vi søkeord som «Distal tarsal osteoarthritis», «Distal tarsal bones», «Bone spavin», «Osteochondrosis», «Equine», «Icelandic horses», «Young horses» eller «Foals», og benyttet ulike kombinasjoner av disse. Vi byttet ut noen av søkeordene med «Distal intertarsal joint» eller «Tarsometatarsal joint» for å utvide søket.

Søkemotorer og søkeprosess

Vi har hovedsakelig søkt via søkemotoren PubMed Advanced. Tilsvarende søk i Oria ga samme resultater. Ved å benytte søkeordene «Distal tarsal osteoarthritis» OG «Icelandic horses», fikk vi kun opp 4 artikler (oktober 2020). 3 av disse artiklene omhandlet ulike metoder for bildediagnostikk av tidlige tegn på DT-OA. Vi valgte å ikke inkludere disse i denne delen av oppgaven, men tok med den ene artikkelen som passet til vår problemstilling i forhold til inklusjons- og eksklusjonskriterier. I februar 2021 ga dette søket 5 treff i PubMed ettersom den nypubliserte artikkelen fra NMBU også kom med. Når vi brukte søkeordene «Osteochondrosis» OG «Distal tarsal osteoarthritis» OG «Horse», fikk vi kun opp 3 artikler. To av disse hadde vi allerede tatt med fra det første søket, den siste handlet om ulike funn ved ultralydundersøkelse av hasen hos hest, og ble ikke inkludert i denne delen av oppgaven. Vi byttet ut søkeordene og benyttet «Osteochondrosis», «Distal intertarsal joint», «Tarsometatarsal joint», «Young horses», «Foals» og «Osteoarthritis» i ulike kombinasjoner, dette ga heller ikke så mange nye resultater, men endte med én ny artikkel inkludert i vår oppgave. Ved å søke på «Bone Spavin» OG «Osteochondrosis» OG «Horse» ELLER «Equids» fikk vi opp én artikkel. Denne heter «*Osteochondrosis and juvenile spavin in equids*» og ble publisert i 1991. Vi valgte å inkludere denne artikkelen i denne delen av oppgaven, for å få et innblikk i hvordan sammenhengen mellom osteochondrose og DT-OA ble undersøkt for 30 år siden. Totalt ga dette 4 artikler som materiale til denne delen av oppgaven. Fullstendig oversikt over inkluderte studier finnes i tabell 3.

Utvalgsriterier

Følgende inklusjonsriterier ble brukt:

- Originalstudier omhandlende tidlig fase av utvikling av DT-OA hos hest
- Originalstudier omhandlende OC lesjoner i hasens glideledd hos hest
- Publiseringstperiode 1990 – 2021
- Fagfellevurderte studier

Eksklusjonsriterier:

- Studier publisert på andre språk enn norsk og engelsk
- Studier som ikke omhandlet hest
- Studier som evaluerte ulike diagnostiske metoder for undersøkelse av tidlig utvikling av osteoartritt i hasen hos hest
- Oversiktsartikler

Inkluderte studier

Tabell 3: Inkluderte studier systematisk litteraturstudie

#	Forfatter og tidsskrift	Tittel	Formål	Design	Studieutvalg	Fagfelle-vurdert	Kvalitets-vurdering
1	Sigurdsson et al. (2021) Equine Veterinary Journal	<i>Radiological, vascular osteochondrosis occurs in the distal tarsus, and may cause osteoarthritis</i>	Via arteriell perfusjon og micro-CT av CTB og TIII fra fostre og føll opp til 5 måneders alder, undersøke utvikling av tarsale knokler og beskrive eventuelle lesjoner.	Deskriptiv, non-consecutive case series	N = 23 fostre eller føll Fra 228 dagers drektighet til 5 måneders alder	Ja	Høy
2	Ley et al. (2014) Equine Veterinary Journal	<i>Osteochondral lesions in distal tarsal joints of Icelandic horses reveal strong associations between hyaline and calcified cartilage abnormalities</i>	Undersøke og beskrive lesjoner i leddbrusk og subchondralt knokkelvev med en kombinasjon av metoder for mikroskopisk undersøkelse som vil gi gode bilder av både mineralisert og umineralisert vev.	Deskriptiv, non-consecutive case series	N = Venstre hase fra 22 islandshester Fra 29-31 måneders alder	Ja	Høy
3	Björnsdóttir et al. (2004) Equine Veterinary Journal	<i>High detail radiography and histology of the central intertarsal joint of young Icelandic horses</i>	Undersøke tidlige tegn på morfologiske endringer i DIT forenelig med OA hos unge islandshester og sammenlikne radiologiske og histologiske funn.	Deskriptiv, non-consecutive case series	N = Venstre hase fra 111 islandshester Fra 6 måneder til 6 års alder	Ja	Høy
4	Watrous et al. (1991) American Journal of Veterinary Research	<i>Osteochondrosis and juvenile spavin in equids</i>	Evaluere radiologiske, makroskopiske og mikroskopiske funn i hasen hos unge hester og se etter tegn på OC	Deskriptiv, non-consecutive case series	N = 50 hester Fra 3 til 48 måneders alder	Ja	Høy

Gjennomgang av hver artikkel

Sigurdsson et al, 2021

I den nylig publiserte studien fra NMBU, ble haseknokler fra foster og føll undersøkt med den hensikt å beskrive blodforsyningen i vektbrusken i CTB og TIII. Studiematerialet bestod av 23 fostre og føll opp til 150 dagers alder som enten hadde dødd eller ble avlivet.

Dødsårsak og annen klinisk informasjon ble samlet inn basert på informasjon fra eiere. Det var 12 islandshestføll og 11 fostre og føll av andre raser. Et bakbein fra hvert føll ble perfundert med barium etter tidligere publiserte protokoller (Olstad et al., 2008b). CTB og TIII ble fridissekert og målt i dorsoplantar-planet og proximodistalplanet, før hver knokkel ble delt i en medial og en lateral halvdel. Knoklene ble deretter undersøkt med micro-CT i tre orthogonale plan og som 3D iso-surface modeller.

På grunn av varierende perfusjonskvalitet, kunne blodforsyningen i de undersøkte knoklene ikke kartlegges i detalj som planlagt. Perfusjonen var nesten komplett hos ett føll, delvis hos 8 føll og hos 13 av føllene var perfusjonen så ufullstendig at den ikke ga brukbar informasjon. Blodtilførselen til CTB og TIII kunne dermed kun beskrives hos 9/22 (41%) av dyrene.

CTB og TIII fikk blodtilførsel fra et sentralt og et perifert perichondralt system av arterier. De sentrale arteriene gikk gjennom fossaen til intertarsalligamentet før de forgrenet seg, og gikk i varierende ruter ut mot periferien av knokkelen. De største karene delte seg i bi- eller trifurkaturer, mens de mindre karene delte seg oftere mot periferien og enkelte dannet sinusoider.

Perichondrium er en mesenchymal bindevevshinne som inneholder fibroblaster med evnen til å differensiere til chondroblaster (Koenig & Liebich, 2014). Denne var kun til stede på den abaksiale overflaten rundt periferien av CTB og TIII. Perichondrale blodkar gikk inn i vekstbrusken med jevne intervaller rundt periferien, noen blodkar entret også vekstbrusken der det dorsale tarsale ligamentet fester. De fleste blodkarene entret cirka midt på ossifikasjonssenteret, men noen kar var også plassert nær den proksimale eller distale ossifikasjonsfronten. Disse karene forgrenet seg og fulgte en kurs fra den abaxiale periferien mot ossifikasjonssenteret, men det ble observert at enkelte store kar eller mindre grener gjorde en 90 graders sving og gikk i retning av den proksimale eller distale ossifikasjonsfronten. Nær periferien av CTB og TIII var det ofte eksempler på at den midtre

delen av slike kar var inkorporert i knokkelvev, mens den proksimale og/eller distale delen fremdeles var i vekstbrusk.

Noen få perichondrale kar gjorde også en 90 graders sving i medial eller lateral retning og fortsatte i det horisontale planet, parallelt med omkretsen til ossifikasjonssenteret, definert som omkransende blodkar. Disse årene ble observert hovedsakelig på de dorsomediale eller dorsolaterale hjørnene av CTB og TIII. Tilbakedannelse av vekstbruskens blodkar ble observert i dyr i alderen 58 til 105 dager.

I ossifikasjonsfronten ble det observert skarpt avgrensede, jevne hypodense defekter forenelig med OC-lesjoner. Sfæriske defekter som var omgitt av tettere beinvev enn andre OC-lesjoner ble karakterisert som cyster. Defekter som lå tett sammen i ossifikasjonsfronten ble registrert som én lesjon. Det vil si at hver lesjon kunne ha mer enn ett hypodensit felt. For å bli regnet som en lesjon måtte defekten være synlig på 2 eller flere påfølgende bilder og i 2 eller flere ortogonale plan. Hos 14/23 føll (60%) ble det funnet én eller flere OC-lesjoner som var orientert parallelt med de ulike blodkarene, noe som tydet på at årsaken til lesjonene var svikt i blodtilførselen. Lesjonene forekom hos 9/12 islandshestføll (75%) og 5/11 føll/fostre av andre raser (45%).

De forskjellige lesjonene observert var forenelige med forskjellige blodkarkonfigurasjoner:

- Perifere proksimo-distale lesjoner forenelig med svikt i blodtilførselen fra vertikale blodkar der de ble inkorporert i beinvev (12 lesjoner)
- Multilobulære lesjoner som hadde sammenheng med større blodkar som forgreinet seg i flere mindre blodkar (6 lesjoner)
- Lengre lesjoner som lå parallelt med omkransende blodkar og var kompatible med svikt i disse (3 lesjoner)
- Sylindriske lesjoner forenelig med svikt i blodtilførsel fra blodkar som gikk vertikalt gjennom knokkelen (2 lesjoner)

Det ble også sett ufullstendig ossifikasjon hos to av føllene. CTB hos ett av disse føllene (1 dag gammel), besto utelukkende av brusk. TIII hos det samme føllet hadde kun små mineraliserte foci. Et to dager gammelt føll hadde kun små mineraliserte foci i CTB, ikke ordentlig ossifikasjonssentre.

Studien konkluderer med at perfusjon med barium *post mortem* fungerte dårlig for undersøkelse av blodtilførselen til vekstbrusken til CTB og TIII, og denne metodikken frarådes dermed for bruk på kadavermateriale. Derimot ble det observert uventet mange radiologiske osteochondroselesjoner som antas å være forårsaket av svikt i blodtilførselen til vekstbrusken, på bakgrunn av den fokale distribusjonen og geometrisk likhet med blodkarskonfigurasjonene.

Dette styrker teoriene om at blodkarkonformasjonen kan være viktig i utviklingen av svikt i blodtilførselen til vekstbrusken og påfølgende osteochondroselesjoner. Som påpekt i artikkelens diskusjonsdel, var det grunnet kun delvis perfusjon umulig å fastsette om områder uten bariumperfusjon skyldes svikt i blodtilførselen eller svikt i perfusjonen (Sigurdsson et al., 2021).

Arbeidet med histologisk validering av lesjonene beskrevet i denne studien pågår, og vil bli publisert i løpet av inneværende år.

Ley et al, 2014

I 2014 undersøkte Ley et al. glideleddene i hasen hos islandshester ved omtrent 30 måneders alder. Målet med studien var å beskrive forandringer indikativt for tidlig DT-OA, og hypotesen var at slike forandringer ville primært være til stede i den hyaline leddbrusken samt dennes dypeste, mineraliserte sone, men ikke i subchondralt beinvev. Venstre has fra 22 islandshester ved 30 måneders alder, 9 hopper og 13 vallaker eller hingster, ble samlet inn etter avlaving. 13 av hestene var avlet med predisposisjon for å utvikle DT-OA, basert på røntgenfunn hos foreldre dyr. Foreldre dyr ble karakterisert som positiv for DT-OA ved forekomst av enten subchondral sklerose, ujevn eller trang leddspalte i DIT eller TMT, marginale osteofytter eller ankylose. 5 av hestene var etter foreldre uten røntgenfunn og 4 av hestene var etter én forelder med røntgenfunn i høyre hase. Alle hestene var utrente og hadde gått på store fellesbeiter hele livet. Glideleddene i hasen fra venstre bakbein ble samlet inn og undersøkt.

Bilddiagnostikk med CT og MR ble gjort innen 50 timer etter avlaving. Histologiske snitt fra CTB og TIII ble preparert basert på områder med forandringer i leddbrusk eller subchondralt beinvev, som beskrevet i en tidligere studie (Ley et al., 2013). Snittene ble støpt inn i polymetyl metacrylat (PMMA) og farget med en løsning av Jod i Na eller NH₄. Deretter ble de undersøkt med BSE SEM (Backscattered electron scanning electron microscopy) mikroskopi-teknikk. Dette gir gode bilder av både mineralisert og umineralisert vev. BSE SEM alene gir god informasjon om morfologiske strukturer kun i mineralisert vev (Boyde, 2012). For å undersøke knokkelvevet enklere, ble noen leddoverflater behandlet med 2% Tergazyme, en enzymblanding som fjerner hyalin leddbrusk og annet bløtvev.

To forskjellige metoder ble brukt for å detektere lesjoner; PMMA-innstøpt og Tergazymbehandlet. Flere forskjellige lesjoner ble detektert og definert, blant annet områder med tap av chondrocytter, fibrillering av hyalin leddbrusk, resorpsjon av subchondralt knokkelvev, påleiringer og erosjoner. Fokale forsinkelser i mineralisering av leddbrusken (articular calcified cartilage (ACC) arrest) ble registrert; disse lesjonene så ut til å komme av forsinkelser i eller totalt opphørt mineralisering av brusk. Subchondralt beinvev under slike fokale forsinkelser vokste frem som normalt, noe som resulterte i at den mineraliserte leddbrusken virket unormalt tynn i områder med fokale forsinkelser. I noen av områdene resulterte de fokale forsinkelsene i total mangel på mineralisert leddbrusk og det ble dermed en direkte kontakt mellom hyalin leddbrusk og subchondralt beinvev. Fokale konvekse buer av mineraliseringslinjen og underliggende mineralisert leddbrusk (ACC advancement) ble også registrert; slike områder hadde en diffus overgang mellom mineralisert vev i mineraliseringslinjen og ikke-mineralisert hyalin leddbrusk. Vevet i de konvekse buene av mineraliseringslinjen var mindre mineralisert enn normalt. Slike forandringer forekom ofte rundt områder beskrevet som clustere av chondrocytter i hyalin leddbrusk.

Tabell 4: oversikt resultatene presentert i artikkelen (Ley et al., 2014). PMMA-innstøpte snitt:

	PIT (n=7)		DIT (n=22)		TMT (n=20)	
	Antall lesjoner	Prosent	Antall lesjoner	Prosent	Antall lesjoner	Prosent
<u>Chondrocytttap</u> hyalinbrusk	0	0 %	14	66,6%	2	10%
Fibrillering	0	0 %	11	50%	2	10%
Sentrale <u>chondrocytt</u> clustere hyalinbrusk	0	0 %	15	68,2%	5	25%
Marginale <u>chondrocytt</u> clustere hyalinbrusk	2	28,6%	17	77,3%	16	80%
<u>Chondrocytt</u> tap mineralisert brusk	1	14,2%	15	68,2%	2	10%
<u>Chondrocytt</u> clustere mineralisert brusk	0	0 %	11	50%	0	0%
ACC arrest	0	0 %	12	54,5%	4	20%
ACC <u>advancement</u>	0	0 %	10	45,5%	2	10%
Hypermineralisering	1	14,2%	4	18,2%	4	20%
<u>Subchondral</u> knokkelresorpsjon	1	14,2%	4	18,2%	0	0%
Fortykkelser joint margin	1	14,2%	17	77,3%	14	70%
Erosjoner joint margin	0	0%	18	81,8%	12	60%
Totalt antall lesjoner	6		148		63	

Tabell 5: oversikt over resultatene presentert i artikkelen (Ley et al., 2014). Tergazyme-behandlede snitt:

	PIT (n=5)		DIT (n=9)		TMT (n=6)	
	Antall lesjoner	Prosent	Antall lesjoner	Prosent	Antall lesjoner	Prosent
Chondrocyttclustere mineralisert brusk	3	60%	7	77,8%	3	50%
ACC arrest	3	60%	8	88,9%	2	33,3%
ACC advancement	1	20%	6	66,7%	4	66,7%
Hypermineralisering	1	20%	2	22,2%	1	16,7%
Subchondral knokkelresorpsjon	2	40%	1	11,1%	0	0%
Fortykkelser joint margin	1	20%	9	100%	6	100%
Erosjoner joint margin	1	20%	4	44,4%	3	50%
Totalt antall lesjoner	14		37		19	

Furer og groper i mineraliseringslinja (ACC arrest) representerte fokale forsinkelser i mineralisering av leddbrusk. Slike lesjoner forekom under områder med tap av chondrocytter i hyalin leddbrusk. Fokale konvekse buer av mineraliseringslinja (ACC advancement) forekom som regel under områder med clustre av chondrocytter i den hyaline leddbrusken. Både fokale forsinkelser i mineralisering av leddbrusk og fokale konvekse buer av mineraliseringslinja forekom i nærheten av hverandre, ofte som konvekse buer på hver side av fokale forsinkelser.

I DIT forekom alle typer lesjoner beskrevet ovenfor. Frekvensen av lesjoner i hyalin leddbrusk var moderat til høy, varierende i mineralisert leddbrusk, lav i subchondralt beinvev og lav for hypermineraliserte områder. I TMT forekom nesten alle typer lesjoner. Frekvensen av lesjoner var lav i hyalin leddbrusk unntatt for marginale clustre av chondrocytter og moderat til høy av erosjoner i leddflaten. Frekvensen av lesjoner var lav i PIT leddet.

Frekvensen av lesjonstyper i DIT ble sammenliknet fra de ulike hestene. Det ble påvist en signifikant assosiasjon ($P < 0,0053$) og sterk positiv korrelasjon mellom følgende lesjonstyper:

- Tap av chondrocytter og sentrale clustere av chondrocytter i hyalin leddbrusk, fibrillering av hyalin leddbrusk, ACC arrest og ACC advancement
- Tap av chondrocytter i mineralisert leddbrusk, tap av chondrocytter i hyalin leddbrusk og sentrale clustere av chondrocytter i hyalin leddbrusk

Det ble også funnet flere områder med tap av chondrocytter i leddbrusken i nærheten av sentrale clustre av chondrocytter.

Marginale clustre av chondrocytter i hyalin leddbrusk og ulike lesjoner i leddflaten forekom også med høy frekvens, men disse hadde ikke signifikant assosiasjon med andre lesjonstyper.

Konklusjonen av studien er at osteochondrale lesjoner med likhetstrekk til osteoartritt forekommer med høy frekvens i DIT og TMT hos unge islandshester. Tidlige lesjoner indikativ for osteoartritt ble funnet i hyalin- og kalsifisert leddbrusk, selv når det ikke forekom forandringer i subchondralt knokkelvev. Dette indikerer at radiologisk synlige forandringer i subchondralt knokkelvev ved et senere sykdomsstadium kan være sekundært til bruskeforandringer.

Björnsdóttir et al, 2004

I denne studien ble hasens glideledd fra 111 islandshester undersøkt. CTB og TIII fra venstre bakbein fra hester mellom 6 måneder og 6 år, ble samlet inn fra slakteri på Island i en periode på to år. Insicivene ble benyttet for å aldersbestemme hestene. DIT fra alle hester under 5 år ble undersøkt histologisk. Alle CTB og TIII ble delt i 8 mm tykke deler i frontalplanet for undersøkelse med high detail radiography. Forekomst av sklerose i subchondralt beinvev, defekter i subchondralt beinvev, smal leddspalte i DIT og periartikulære osteofytter ble evaluert i materiale fra hver hest. De ulike lesjonene ble gradert fra 0 til 2 i hvert ledd.

Tabell 6: Gradering av histologiske forandringer i CTB og TIII som beskrevet i Björnsdóttir et al, 2004

	Subchondral sklerose	Defekter i subchondralt beinvev	Leddspalte i DIT
0	Ingen forandringer.	Ingen defekter.	Ingen forandringer.
1	Perifer fortetning av trabekulært beinvev.	En eller to separate områder med lysis.	Smalere leddspalte, uten ankylose.
2	Alt trabekulært beinvev erstattet av kompakt beinvev.	Større områder med lysis som konfluerer.	Smalere leddspalte, med ankylose.

Histologisk undersøkelse av distale del av CTB og proximale del av TIII for å se forandringer i DIT leddet, ble gjort etter fiksering i formaldehyd, demineralisering og farging med H&E og Toluidinblått. Lesjoner i leddbrusk ble gradert som milde, moderate eller alvorlige forandringer.

- Mild chondronekrose = fokal tap av chondrocytter, eosinofile granula ekstracellulært, tap av toluidinblå farging, clustre av chondrocytter omkring tap av chondrocytter
- Moderate lesjoner = diffuse områder med chondronekrose og større clustre av chondrocytter
- Alvorlige lesjoner = markert chondronekrose med tap av leddbrusk, ofte med fibrose og områder med fusjon av CTB og TIII.

Sklerose av subchondralt beinvev ble observert hos 67 hester (60%) ved røntgenundersøkelse. Lesjonene var lokalisert medialt, eller både medialt og lateralt hos alle hestene bort sett fra én, som hadde lesjoner kun lateralt. Defekter i subchondralt beinvev ble funnet i 36 ledd, fra 30 forskjellige hester. Leddspalten i DIT-leddet var smalere enn normalt hos 15 hester (14%), som alle var affisert medialt og 9 av disse hadde også forandringer lateralt i leddet. Syv hester hadde ankylose. Forekomsten av sklerose på medialsiden av knoklene ble funnet signifikant relatert til alder ($P < 0,001$). Smalere leddspalte enn normalt var negativt assosiert med alder ($P < 0,05$), mens de andre radiologiske funnene var urelatert til alder. Periartikulære osteofytter ble funnet hos 6 hester, som alle også hadde defekter i subchondralt beinvev. Osteofyttene var lokalisert på medialsiden av leddet, 2 på CTB, 2 på TIII og 2 som var festet til både CTB og TIII.

Histologisk viste denne studien at yngre hester hadde et mer cellerikt basallag i hyalin leddbrusk enn eldre hester. Et lag med mineralisert brusk med et markert skille til hyalinbrusk («tidemark») ble funnet hos alle hestene. Et tynnere, mindre cellerikt lag av hyalinbrusk var karakteristisk hos de eldre hestene.

Videre ble følgende forandringer observert:

- Milde artikulære bruskleasjoner karakterisert av tap av chondrocytter og en unormal granulert eosinofil matrix ved H&E-farge (nekrose), ble detektert både medialt ($n=13$) og lateralt ($n=7$). Noen få clustere av chondrocytter ble funnet i kanten av det nekrotiske området. Leddbrusken var noen ganger mildt fibrillert superfisielt for nekrosen. Overgangen fra brusk til benvev hadde som oftest normal morfologi, med unntak av 3 hester der det ble funnet fokale forandringer assosiert med nekrotisk brusk på medialsiden.
- Moderate forandringer, karakterisert av mer diffus chondronekrose, tynnere leddbrusk og en «rufsete» brusk over nekrotisk lesjoner, ble funnet både medialt ($n=5$) og lateralt ($n=4$). Hos 2 hester var det fokale forandringer i brusk-ben overgangen i sammenheng med områder med nekrotisk brusk på medialsiden. Hos to hester (6 måneder og 1,5 år) ble det oppdaget et pannus-lignende bindevev som hadde erstattet deler av leddbrusken lateralt i DIT.
- Alvorlige lesjoner ble funnet i 5 snitt fra medialsiden og 3 snitt fra lateralsiden. En diffus chondronekrose med sterkere eosinofil matrix (farget med H&E), dyp

fibrillering av leddbrusken og formasjoner av groper i brusken karakteriserte disse forandringene. Brusklaget var tynnere, ofte sammenvokst med leddbrusk på motstående knokkel som førte til opphørt leddspalte. Områder med forandringer i brusk-ben overgangen ble oppdaget og enkelte ganger var det også granulasjonsvev som krysset leddspalten. Hos en 1,5 år gammel hest ble det funnet en subchondral cyste-lignende lesjon med granulasjonsvev på medialsiden.

Ulike stadier av chondronekrose ble sett i 27 DIT-ledd (33%). Det var ingen signifikant forskjell i frekvensen mellom medial- og lateralsiden. Begge sider var affisert i 11 ledd. En signifikant assosiasjon mellom forekomsten av chondronekrose og alder ble funnet både medialt ($P < 0,05$) og lateralt ($P < 0,01$).

Forekomsten av sklerose sett ved røntgenundersøkelse var ikke relatert til chondronekrose på medialsiden, men det var en signifikant assosiasjon på lateralsiden ($P < 0,005$). Den sterkeste assosiasjonen ble sett mellom forekomsten av radiologiske defekter i subchondralt beinvev og chondronekrose sett histologisk ($P < 0,01$). Denne signifikante assosiasjonen var lik på medialsiden og lateralsiden. Defekter i subchondralt beinvev på medialsiden var også assosiert med chondronekrose lateralt ($P < 0,05$). Forekomsten av smalere leddspalte var ikke assosiert med chondronekrose. Alle ledd med periartikulære osteofytter hadde også funn ved histologisk undersøkelse.

Resultatene i denne studien konkluderes med at den høye forekomsten av chondronekrose hos unge islandshester indikerer at DT-OA er en sakte progredierende lidelse der patogenesen starter i ung alder. Sklerose av subchondralt knokkelvev ble ikke sett på som en primær faktor i utviklingen av DT-OA i DIT-leddet, men ble vurdert som resultat av ujevn fordeling av biomekaniske krefter i leddet som følge av en begynnende OA-lidelse.

Watrous et al, 1991

I denne studien ble det undersøkt etter forekomst av OC i hasen hos unge hestedyr, ved hjelp av røntgen, makrodisseksjon og histologi. Studien bestod av 50 hester av ulike raser fra 3 til 48 måneders alder. De ulike gruppene bestod av 27 hester og ett muldyr med symptomer på cervikal vertebral malformasjon, aksefeil, osteochondrose eller sekundære degenerative leddlidelser, 14 fullblodshester på 1 år, alle etter foreldre som hadde kjent vertebral instabilitet og 4 Quartere og 4 Mustange fra 12-26 måneder gamle uten kjent patologi. Alle hestene ble undersøkt *post mortem* for makroskopiske tegn på degenerativ leddsykdom i både stammen og ekstremitetene. Makroskopiske lesjoner ble videre undersøkt med high-contrast, high-detail radiologisk teknikk for å kunne undersøke subchondralt beinvev. Tegn på ujevnheter, groper og cysteliknende strukturer i subchondralt beinvev ble karakterisert som tegn på OC. Alle tarsal knokler med forandringer i subchondralt beinvev ble undersøkt histologisk, enten ved demineralisering og H&E-farging, eller innstøping i plast for å undersøke mineralisert vev.

Av de 50 undersøkte hestene hadde 36 (72%) subchondrale forandringer i distale glideledd i hasen. De samme hestene hadde også lesjoner samsvarende med OC flere steder, inkludert i ryggraden og condyler av metacarpus. Hester med osteofytter perifert i leddspalten, men uten makroskopiske tegn til artikulære eller subchondrale lesjoner ble ikke inkludert i studien da disse osteofyttene ifølge forfatterne kan være til stede uten at hesten har en degenerativ leddlidelse. De 36 hestene som hadde subchondrale forandringer i distale glideledd i hasen var i alderen 3 til 42 måneder gamle.

Makroskopisk undersøkelse av leddflatene i DIT og TMT avdekket forskjellige OC-relaterte lesjoner. Fokale forhøyninger av brusken, med og uten erosjoner og ulcerasjoner ble ofte oppdaget. Store ulcerer ble oppdaget hos noen få dyr. Brusken var vanligvis mer opak og hvit der den var forhøyet. Brusk perifert til de fokale lesjonene var noen ganger mer ruglete og brunere enn normal glatt, blå-hvit brusk.

Forsinket forbeining, det vil si lesjoner bestående av bruskvev som ikke hadde blitt omdannet til knokkel, ble observert i det subchondrale beinvevet. Slike lesjoner ble lettest observert når hasen ble delt opp i 0,75 cm tykke skiver for high-contrast, high-detail radiografi. Litt ujevnheter i tykkelsen på leddbrusken var den mildeste forandringen observert. Ujevnheten var trolig et resultat av flere områder med forsinket forbeining, og var ofte assosiert med forhøyede opake lesjoner observert på leddoverflaten.

Det ble også oppdaget større separate bruskesjoner som også representerte forsinket forbeining. Disse varierte i form og størrelse, men de var ofte trekantet eller trapes-formede. Den overliggende leddbrusken var ofte normal i farge og form. Enkelte ganger hadde det oppstått fissurer, erosjoner eller ulcerasjonen fra bruskesjonen og opp i leddbrusken. Der slike skader i leddbrusken hadde oppstått var brusken beskrevet som mer tøyelig/fleksibel enn vanlig leddbrusk, samt flekket brun/hvit.

Hos 6 hester ble dype subchondrale, runde til irregulære, bløtvevsfylte områder oppdaget. Disse ble definert som beincyste-lignende lesjoner eller cystoider. Bløtvevet som fylte lesjonene var ofte flekkete hvit og brun, med enkelte røde områder. Disse lesjonene var ofte forbundet til artikulære ulcerasjoner med stilker av brun/hvit bløtvev. Cystoidene var ofte plassert i de kuboidale knoklene og på den proksimale delen av MT3.

Histologisk undersøkelse bekreftet den makroskopiske og radiologiske diagnosen OC. Lesjonene var typisk assosiert med forsinket forbeining, observert som tilstedeværelse av bruskev i det av subchondrale beinvevet. De fortykkede områdene av brusk observert makroskopisk ble forklart som hypertrofe chondrocytter. I noen områder av slike lesjoner ble det oppdaget normale palisadeceller samt atypiske ansamlinger av chondrocytter.

I de større lesjonene ble det oppdaget degenerasjon og nekrose blant chondrocyttene som utgjorde lesjonen. Degenerative forandringer ble sett som pyknotiske, innskumpne og eosinofile chondrocytter, samt eosinofilt ekstracellulær matris mot det normale basofile (farget med H&E). Nekrotisk brusk ble observert som granulære, eosinofile cellerester uten noen gjenkjennbare celler. Slike nekrotiske områder ble vanligvis funnet i forbindelse med fissurer, erosjoner og ulcere i overliggende leddbrusk. Ved dypere ulcere ble det oppdaget proliferasjon av granulasjonsvev i overgangen mellom leddbrusk og der det skulle vært knokkelvev.

OC-lesjoner og cystoider ble oftest observert i DIT, deretter i TMT. Det proksimale intertarsalleddet var også involvert hos 16 av de 36 hasene med forandringer, men cystoider ble sjeldent oppdaget her. Radiologisk ble det oppdaget fokale områder med lysis i det subchondrale beinvevet som ble beskrevet som de overnevnte cystoidene. Det ble også påvist osteofytter, både sentralt i leddflaten og marginale og/eller periartikulære.

Studien konkluderer ut fra den grundige makroskopiske, radiologiske og histologiske undersøkelsen med at osteochondroseforandringer forekommer i de kuboidale knoklene i hasen, og at DT-OA hos unge hester kan være et resultat av OC.

Risiko for metodefeil i hver studie – Validitet

Innhenting og analysing av data er en viktig prosess i alle forskningsprosesser. Studienes validitet avhenger av flere metoder for å unngå ulike feil som kan oppstå under innsamling av datamateriale og informasjon. Tilfeldige feil skyldes naturlig variasjon i populasjonen datamaterialet innhentes fra. For å unngå tilfeldige feil ved innhenting av data fra en populasjon med stor individuell variasjon, må et større utvalg til. Tilfeldig variasjon kan håndteres statistisk med signifikanstesting og konfidensintervall. Systematiske feil oppstår dersom det er forskjell mellom gruppene som testes og populasjonen som helhet. Slike feil påvirker studiens validitet, ved at resultatene i studien ikke er representativt for studiepopulasjonen.

Metodefeil vil si systematiske feil som kan oppstå ved seleksjon og innhenting av informasjon til et forskningsprosjekt. Seleksjonsskjevhet vil si systematiske forskjeller mellom gruppene som sammenliknes. Faktorer som påvirker utvalg og sannsynlighet for å havne i en gruppe er avgjørende. Informasjonsskjevhet forekommer som følge av målefeil eller feilklassifisering. De fire studiene vi har inkludert i denne delen av oppgaven har alle gjort ulike tiltak for å øke studiens validitet og minske risiko for metodefeil.

(www.forskningsetikk.no).

Sigurdsson et al. samlet blant annet inn materiale fra syke føll og aborterte fostre (Sigurdsson et al., 2021). Dette kan gi seleksjonsskjevhet, men kliniske informasjon fra hver hest ble samlet inn, så tidligere sykdomstilstander var kjent. Lesjoner hos disse kan ha vært forårsaket av ulike sykdomstilstander, for eksempel kan bakteriemi hos føll føre til bakterielle okklusjoner og fokal svikt i blodtilførsel til leddbrusk og dermed resultere i ervervede OC lesjoner (Wormstrand et al., 2018).

Arteriell perfusjon med barium var av varierende kvalitet i de ulike preparatene.

Utilstrekkelig perfusjon kan resultere i feilklassifisering og informasjonsskjevhet. For å redusere risiko for dette, ble den tekniske kvaliteten av perfusjonen vurdert, og blodtilførselen ble kun beskrevet i knokler med adekvat perfusjonskvalitet.

Micro-CT ble evaluert av tre av studiens forfattere, to med tidligere erfaring i å evaluere micro-CT. Dette minsker risiko for informasjonsskjevhet og feilklassifisering av lesjoner. I studien presiseres det at alle tre var enige om klassifisering av alle lesjoner.

Ved å inkludere hester avlet med mål om å ha ulik risiko for å utvikle DT-OA, oppnådde Ley et al. å få et bredere spekter av leddforandringer i studiematerialet, fra normale ledd til ledd med mer alvorlig OA (Ley et al., 2014). Mulighet for tilfeldige feil var liten, da hestene var like gamle og hadde blitt eksponert for samme miljø og aktivitet. Om det oppstår systematiske feil og seleksjonsskjevhet basert på slik innhenting av data, avhenger av hva man definerer som studiepopulasjon. Dersom studiepopulasjonen har vært utsatt for annet miljø og annen belastning enn studieutvalget, og disse ulikhetene gir ulik forutsetning for å utvikle leddforandringer, kan systematiske feil og seleksjonsbias oppstå. Alle histologiske snitt ble undersøkt av tre av studiens forfattere, dette minsker risiko for feilklassifisering og informasjonsskjevhet. Det ble gjort statistiske undersøkelser for å beregne prevalens og korrelasjon for lesjoner i DIT leddet. Det kunne ikke gjøres liknende undersøkelser for TMT leddet, da det var lavere frekvens av lesjoner der.

Björnsdóttir et al. innhentet materiale fra et stort antall hester, muligens for å kompensere for stor variasjon i studieutvalget og lite tilgjengelig informasjon fra de ulike hestene, da materiale ble innhentet fra hester sendt til slakt i løpet av 2 år (Björnsdóttir et al., 2004). Det foreligger ingen informasjon om hestene som er inkludert i studien, annet en alder beregnet ut ifra insicivene. Dette gir mulighet for at både tilfeldige og systematiske feil kan oppstå under innhenting av datamaterialet. At hester på under 6 år sendes til slakt, kan skyldes nedsatt funksjonalitet til daglig bruk, inkludert ulike leddlidelser, og kan dermed resultere i seleksjonsskjevhet og systematiske feil. Etter radiologisk og histologisk undersøkelse av DIT leddet, ble hvert prøvemateriale klassifisert i to grupper, med eller uten patologiske funn, og deretter ble assosiasjon mellom alder og lesjoner undersøkt statistisk. Assosiasjon med en P-verdi på $<0,05$ ble ansett som statistisk signifikant. Valgt område for histologisk undersøkelse ble basert på predileksjonssteder for OA-lesjoner i DIT, noe forfatterne selv påpeker som en svakhet i studien da det bare var en liten del av leddet som ble undersøkt (Björnsdóttir et al., 2004).

Studien gjort av Watrous et al. i 1991 involverte 50 hester av ulik rase, alder og bruk. Noen var brukt til tidligere forskningsarbeid, andre var avlet for økt sannsynlighet for å utvikle vertebral instabilitet, basert på foreldre som var kirurgisk behandlet for cervikal instabilitet. Resten var samlet inn basert på forekomst av ataxi, halthet relatert til beinstilling, osteochondrose og sekundære degenerative leddlidelser. En slik innsamling av datamateriale

kan gi tilfeldige feil på grunn av individuell variasjon og systematiske feil på grunn av innhenting av data basert på allerede kjente tilstander hos deler av hestene.

Alle hester ble undersøkt for makroskopiske tegn på degenerativ leddsykdom i både ekstremiteter og stammens skjelett. Dette kan ha gitt målefeil og informasjonsskjevhet dersom lesjoner har vært oversett. Histologisk undersøkelse ble utført på tarsale knokler med forandringer synlig etter High detail radiography. Da leddbrusk ikke er synlig med røntgen, vil det histologiske materiale kun inneholde lesjoner som angår subchondralt beinvev, noe som kan gi målefeil og informasjonsskjevhet i en statistisk sammenheng, dersom flere av hestene hadde begynnende forandringer i leddbrusk, men ikke i subchondralt beinvev.

Terminologien OCD brukes konsekvent om osteochondrose, men beskriver da ujevnheter og groper i leddbrusk eller ujevnheter og cyster i subchondralt beinvev, og ikke reelle dissecans lesjoner. Dette kan skyldes at det var usikkerhet omkring bruk av terminologiene på det tidspunktet artikkelen ble skrevet.

Watrous et al. har detektert mange forskjellige forandringer i sin studie (Watrous et al., 1991). Forandringene ble godt beskrevet, men en svakhet i arbeidet er bruk av ord som «ofte detektert» og «få dyr» istedenfor bruk av konkrete tall. Dette gjør det vanskelig å sammenligne resultatene med andre studier om samme tema.

Hypotesetester benyttes hyppig i medisinske studier, og resultatene presenteres ofte med én eller flere p-verdier. I rene deskriptive studier skal hypotesetester være til stede dersom to eller flere forhold sammenliknes. Ley et al. og Björnsdóttir et al. benytter hypotesetester for å presentere sine resultater. I hypotesetesting har man en nullhypotese og en alternativ hypotese (Aalen et al., 2006). Nullhypotesen vil si at utfall eller funn i studien ikke har noen sammenheng, men oppstår på grunn av tilfeldig variasjon i studieutvalget. Den alternative hypotesen er den man faktisk ønsker å undersøke, nemlig om at det er en sammenheng mellom funn eller utfall i studiens resultater. I denne sammenhengen er p-verdi og statistisk signifikans begreper som brukes om hverandre. P-verdi er ikke et direkte mål på sannsynligheten for at en nullhypotese er sann, men sier noe om sannsynligheten for observert effekt, gitt at nullhypotesen er sann. En p-verdi på $< 0,05$, altså at det er mindre enn 5% sannsynlig at utfallene i studiens resultater skyldes tilfeldig variasjon i studieutvalget, blir ofte definert som statistisk signifikant. Når utvalget øker, vil p-verdien automatisk bli lavere. Dette skyldes at det blir mer variasjon å ta av i studieutvalget, og flere utfall å beregne

sammenheng mellom. P-verdien sier imidlertid ingen ting om den alternative hypotesen faktisk stemmer (Aalen et al., 2006).

Ley et al. (2014) beregnet p-verdi for assosiasjon mellom lesjonstyper i leddbrusk i DIT og TMT. Her var nullhypotesen at det ikke er sammenheng mellom ulike lesjonstyper, men at de forekommer i ulike kombinasjoner som følge av tilfeldig variasjon i studieutvalget. Den alternative hypotesen var at det er sammenheng mellom forekomst av ulike lesjonstyper. Studieutvalget i denne studien bestod av hester avlet med genetisk predisposisjon for å utvikle DT-OA, og en må dermed forvente et stort antall lesjoner. Dette kan påvirke p-verdien med tanke på at den automatisk vil bli lavere ved økt antall i studieutvalget (Aalen et al., 2006).

I Björnsdottirs studie fra 2004 blir det gjort flere hypotesetester, både om det var assosiasjon mellom antall lesjoner i DIT forenelig med DT-OA og økende alder, og om det var en assosiasjon mellom ulike lesjonstyper. Nullhypotesen var at det ikke er noen sammenheng mellom lesjoner og alder, eller ulike lesjoner, men at økende antall lesjoner med økende alder kun er forårsaket av tilfeldig variasjon. Den alternative hypotesen var at det er en sammenheng mellom antall lesjoner i DIT-leddet forenelig med DT-OA og økende alder hos hestene som undersøkes, eller assosiasjon mellom lesjonstyper. En lav p-verdi vil dermed si at det er liten sannsynlighet for observert forekomst av økende antall lesjoner i DIT ved økende alder skyldes tilfeldig variasjon, og dermed at det er grunn til å anta at nullhypotesen ikke stemmer.

Diskusjon

Sigurdsson et al., 2021

I denne studien ble CTB og TIII undersøkt utelukkende med mikro-CT teknikk. Hos 14/23 føll (60%) ble det funnet én eller flere OC-lesjoner som kunne settes i sammenheng med svikt i blodtilførselen. Lesjonene forekom hos 9/12 islandshestføll (75%) og 5/11 føll/fostre av andre raser (45%).

Bakgrunnen for denne studien var å undersøke blodtilførselen til vekstbrusken i CTB og TIII hos føll og fostre for å fastsette når blodtilførselen tilbakedannes. Da metoden med perfusjon av barium kun ga delvis informasjon hos 41% av dyrene, var det ikke mulig å beskrive blodkarene i detalj. Tilbakedannelse av vekstbruskens blodkar ble imidlertid observert i dyr i alderen 58 til 105 dager.

Det ble observert et samsvar mellom lokalisasjon av OC-lesjoner og blodkarkonfigurasjon, der det siste var mulig å vurdere basert på perfusjonskvalitet. Dette styrker teoriene om at blodkarkonformasjonen kan være viktig i utviklingen av svikt i blodtilførselen til vekstbrusken og påfølgende osteochondroselesjoner. Som påpekt i artikkelens diskusjonsdel, var det grunnet kun delvis perfusjon umulig å fastsette om områder uten bariumperfusjon skyldes svikt i blodtilførselen eller svikt i perfusjonen.

Resultatene og konklusjonene presentert i studien er presise og kvalitetsmessig sterke. Den tidligere nevnte seleksjonsskjevheten i studieutvalget, ved at knoklene er samlet inn fra syke og døde føll på en klinikk, påvirker i liten grad resultatet da det ikke er prevalensen av lesjoner som er i fokus, men heller utseende og plasseringen til lesjonene.

Seleksjonsskjevheten kan også sees på som en fordel, da det kan ha ført til flere lesjoner som kunne vurderes.

Ley et al., 2014

Dette er den første studien som brukte avanserte mikroskopiteknikker for å undersøke både mineralisert leddbrusk og hyalinbrusk. Ved hjelp av CT og MR ble lesjoner i haseledd fra 22 islandshester kartlagt, og snitt til histologisk undersøkelse ble tatt spesifikt fra områder med synlige lesjoner.

Totalt ble det funnet 6 lesjoner i PIT, 148 lesjoner i DIT og 63 lesjoner i TMT i snitt innstøpt i PMMA. Ved tergazyme-behandling ble det oppdaget 14 lesjoner i PIT, 37 i DIT og 19 i TMT-leddet.

Forekomsten av lesjoner var høyest i DIT, og her forekom samtlige lesjonstyper beskrevet i studien. Denne forekomsten ble sammenlignet mellom de ulike hestene og det ble funnet signifikante assosiasjoner og sterke positive korrelasjoner mellom lesjonstyper. Det var en signifikant assosiasjon mellom tap av chondrocytter i hyalin leddbrusk, sentrale clustre av chondrocytter i hyalinleddbrusk og fibrillering av hyalin leddbrusk, noe som vitner om at disse lesjonene trolig oppsto samtidig og grunnet samme årsak. Tilsvarende lesjoner ble også sett på de histologiske H&E-snittene publisert av Björnsdóttir et al. (Björnsdóttir et al., 2004). DT-OA forekommer oftest i DIT-leddet, deretter i TMT, og med lavest forekomst i PIT (Byam-Cook & Singer, 2009). Dette passer med funnene til Ley et al. og styrker teorien om at slike lesjoner kan være tidlige tegn på DT-OA.

Ley et al. beskrev flere områder med tap av chondrocytter i leddbrusken i nærheten av sentrale clustre av chondrocytter. Det studien beskriver som sentrale «clustere» har i andre studier vist seg å ikke være reelle clustere av chondrocytter, men heller en innvekst av chondrocytter i en tidligere ischemisk karkanal. Chondrocytter som har fylt igjen en slik karkanal ligger i et lineært mønster, lokalisert sentralt i en lesjon og har forbindelse til subchondralt beinvev. Reelle chondrocyttclustere er runde områder med høyere tetthet av chondrocytter enn normal leddbrusk, disse er lokalisert ved siden av ischemiske lesjoner i brusken (Björnsdóttir et al., 2004; Olstad et al., 2007). I studiens diskusjonsdel blir det foreslått at slike chondrocyttclustere kan tyde på at fokale områder med alvorlig skade på leddbrusken omgis av områder med mindre skade. I de mindre skadde områdene blir chondrocytter aktivert, noe som resulterer i hypertrofisk respons og clustre av chondrocytter (Newton et al., 2012). Det Ley et al. betegner som ACC arrest og ACC advancement ble ofte sett i mineralisert brusk i nærheten av henholdsvis områder med nekrose og områder med clustere av chondrocytter. I lys av at de omtalte sentrale clusterne isteden er tidligere

karkanaler fylt med chondrocytter, kan områder med tap av chondrocytter være som følge av svikt i blodtilførsel (som gir innvekst av chondrocytter i karkanalene), heller enn at tap av chondrocytter er årsaken til hypertrofien og clusterdannelsen. En annen teori Ley et al presenterte var at nekrose av chondrocytter, for eksempel grunnet svikt i blodtilførselen til vekstbrusken, kan føre til en kompensatorisk hyperplasi og hypertrofi av nærliggende chondrocytter, som videre kan føre til lesjoner av forsinkelser i mineraliseringen (ACC arrest) ved siden av andre lesjoner med konvekse buer i mineraliseringsfronten (ACC advancement). Dette kan igjen føre til en ujevn leddoverflate og sekundær utvikling av DT-OA. Ley et al. så også tegn til at knokkelvevet hadde en tendens til å vokse etter mineraliseringslinjen til leddbrusken. Dette innledet teorien om at osteofytter egentlig er en overvekst av både knokkel og mineralisert brusk, tilsvarende ACC advancement, heller enn en primær subchondral forandring.

Omtrent identiske funn som observert i denne studien ble funnet i studien av Sigurdsson et al. Forandringen som omtales som «arrest trenches» (område med ACC arrest) er nærmest identisk med en forandring Sigurdsson et al omtaler som «circumferential groove defect». Det er sannsynlig at disse lesjonene representerer svikt i perifere omkransende blodkar, og at osteofytter som oppdages rundt slike lesjoner egentlig representerer normal ossifisering men får et prominente utseende grunnet defektene rundt (Sigurdsson et al., 2021)

Denne studien undersøker lesjoner i de kuboidale knoklene i hasen ved hjelp av en ny og avansert form for mikroskopi. Lesjonene er godt beskrevet og gir interessant informasjon om hvordan lesjoner i hyalin leddbrusk, mineralisert leddbrusk og subchondralt knokkelvev opptrer sammen og i forhold til hverandre. For å øke antall lesjoner har Ley et al. også valgt å bruke et selektert studieutvalg, der hestene var avlet opp med økt prevalens for å utvikle DT-OA.

Björnsdóttir et al., 2004

Ved bruk av en røntgenmetode som gir høydetaljerte bilder av forandringer i knokkelvev, kombinert med histologi, fant Björnsdóttir et al. en rekke lesjoner i det subchondrale knokkelvevet og leddbrusken hos hester i alderen 6 måneder til 6 år. Lesjonene ble definert som subchondral sklerose, lysis av subchondralt knokkelvev, forandringer i størrelsen på leddspalten og chondronekrose i leddbrusk, og det ble opprettet et separat graderingssystem for de forskjellige lesjonene.

Björnsdóttir et al. fant ingen områder der fokale bruskesjoner fremdeles var til stede i det subchondrale knokkelvevet, som er definisjonen på osteochondrosis latens (Olstad et al., 2015). Lesjoner med nekrotiske chondrocytter er likevel vanlige funn ved OC hos hest og en eventuell sammenheng mellom OC og DT-OA kan ikke utelukkes på bakgrunn av manglende osteochondrosis latens-lesjoner i leddbrusken ved denne studien. En teori som presenteres i denne artikkelen er at OC-lesjoner trolig kan føre til utviklingen av DT-OA, men at det også finnes andre årsaker til at DT-OA kan oppstå.

I en longitudinell studie av landsvinrånere viste Olstad et al. at OC-lesjoner kan heles spontant (Olstad et al., 2014a). 18 rånere ble screenet med CT annen hver uke fra 70–180 dagers alder. Hver gris ble skannet 2 til 8 ganger. På den måten undersøkte man utvikling av OC-lesjoner over tid. Totalt 795 ulike OC-lesjoner ble detektert hos de 18 grisene. 445 av disse helet spontant i løpet av studien. De fleste defekter helet ved at lesjoner som tidligere var radiologisk synlig, fyltes med mineralisert vev. Det diskuteres hva som er årsaken til at noen lesjoner heler spontant mens andre videreutvikles til OCD. En teori er at forløpet påvirkes av biomekaniske krefter og bevegelse i leddet. Ledd med stor bevegelighet utvikler trolig OCD oftere, mens ledd som utsettes for store komprimerende krefter, slik som de distale tarsalleddene, heller heles med intramembranøs mineralisering av granulasjonsvev i lesjonene (Olstad et al., 2014a). Det er dermed en mulighet for at hestene i Björnsdóttir et al. sin studie har hatt OC-lesjoner med retent brusk på et tidligere tidspunkt, men at disse har blitt avhelet spontant før hestene ble avlivet.

Sklerose av subchondralt knokkelvev er et stort fokus i studien fra Björnsdóttir et al.

Subchondral sklerose ble undersøkt ved hjelp av røntgen og forekom oftest på mediale del av CTB og TIII. Funn av disse lesjonene hadde en sterk assosiasjon med alder, der eldre hester hadde flere lesjoner. Disse lesjonene ble ikke funnet i forbindelse med nekrotiske chondrocytter, og det ble derfor foreslått at disse kunne komme fra økt mekanisk belastning

på denne delen av knoklene. Når subchondral sklerose forekom på lateralsiden var det alltid i forbindelse med chondronekrose i den tilsvarende delen av leddbrusken, dette kan indikerer at sklerose både kan forekomme sekundært til OC og av andre årsaker (Björnsdóttir et al., 2004). Dette kan igjen passe med teorien presentert av Ley et al. om at subchondrale knokkelforandringer ikke er primære forandringer, men sekundært til en forandring i brusken (Ley et al., 2014)

Björnsdóttir et al. var de første til å undersøke ledd av islandshester ned til 6 måneders alder for forandringer forenelig med DT-OA. Disse funnene var avgjørende for videre forskning på patogenesen for DT-OA, siden patologiske lesjoner ble observert ved svært ung alder, til tross for kliniske tegn ikke oppstår før hesten er middelaldrende.

Watrous et al., 1991

Watrous et al. avlivet 50 unge hester der blant annet de kuboidale knoklene i haseleddet ble undersøkt med røntgen, makroskopisk og med histologi. Av disse 50 hestene hadde 36 (72%) subchondrale forandringer i distale glideledd i hasen.

De radiologiske funnene i denne studien samsvarende med det som regnes som de radiologiske tegnene på DT-OA: periartikulære osteofytter, lysis av subchondralt knokkelvev, tilstedeværelse av knokkelcyster og smalnet/kollaps av leddspalte (Björnsdóttir, 2002).

I denne studien hadde de aller fleste hestene (unntatt 8 friske kontrolldyr) én eller flere lidelser som inngikk i begrepet «metabolic bone disease». «Metabolic bone disease» var et begrep brukt på 80-tallet som omfattet diverse lidelser i bevegelsesapparatet:

- Fysitt
- Ervervet senekontraktur
- Osteochondrosis dissecans
- Cervical vertebral malformasjon («wobbler»)
- Malformasjon av kuboidale knokler i carpus/tarsus
- Juvenil artritt

I 1988 ble det publisert en artikkel i det Equine Veterinary Journal av Gabel, der terminologi for dette sykdomskomplekset var i fokus. I artikkelen kommer det frem at forfatteren,

sammen med mange andre forskere på den tiden mente at alle disse lidelsene egentlig var én og samme sykdom, forårsaket av at brusk ikke utviklet seg korrekt til knokkelvev (Gabel, 1988).

Teoriene om at OC-lesjoner kan føre til osteoartritt er dermed ikke en ny tanke. At disse lidelsene, blant annet OC og senekontrakturer, er en og samme sykdom har man imidlertid gått bort ifra i senere tid. Det har likevel vært sett at enkelte av disse utviklingslidelsene kan føre til utviklingen av andre lidelser innenfor samme gruppe.

Watrous et al. publiserte den første studien som beskrev forandringer tilsvarende OC i distale glideledd i hasen. Ulcerative forandringer i de distale glideleddene hadde blitt oppdaget hos unge hester med DT-OA før dette, men ingen hadde satt det i sammenheng med forsinket forbeining. På bakgrunn av Watrous et al. sitt studieutvalg, der nesten alle hestene involvert i studien hadde én eller flere av disse lidelsene kan det derfor virke som at de «metabolske knokkellidelsene» kan være predisponerende for subchondrale forandringer i distale glideledd i hasen.

Artikkelen fra Watrous et al. beskriver veldig detaljert og nøyaktig de forskjellige lesjonene, både radiologisk, makroskopisk og histologisk.

Konklusjon

Det er omdiskutert om marginale osteofytter sett ved DT-OA egentlig er forhøyninger, eller om de blir oppfattet som forhøyninger grunnet at vevet rundt er lavere enn det skulle vært (Sigurdsson et al., 2021). Defektene rundt osteofyttene kan passe med OC-lesjoner, der svikt i blodtilførselen til vekstbrusken har ført til en forsenkning i leddoverflaten (Sigurdsson et al., 2021). Sigurdsson et al. presenterer forekomst av forandringer i vekstbrusken til de distale kuboidale knoklene i hasen som geometrisk sett stemmer med fokal svikt i blodtilførsel til vekstbrusken. Slike lesjoner kan enten tilbakedannes eller vedvare (Olstad et al., 2019a). Det har tidligere blitt konkludert med at DT-OA trolig er en sakte progredierende lidelse der forandringer kan være til stede i leddet i flere år før kliniske symptomer oppstår, noe som stemmer med en slik patogenese (Björnsdóttir et al., 2004).

Forekomsten av forandringer forenelig med OC i CTB og TIII var høyere for islandshestene (75%) enn for de andre rasene (45%) (Sigurdsson et al., 2021). Selv om disse resultatene ikke kan brukes for å si noe om prevalensen av OC-lesjoner i den generelle populasjonen av hester grunnet at alle føllene/fostrene involvert i studien var selvdøde eller avlivet grunnet sykdom, stemmer dette funnet med tidligere studier som viser at islandshester har en høyere forekomst av lesjoner forenelig med DT-OA, gitt at OC i kuboidalknoklene kan føre til DT-OA.

Osteochondrosis dissicans (OCD) kjennetegnes av løse bruske- og beinbiter i leddhulen. Dette er ikke beskrevet i glideleddene i hasen (Björnsdóttir, 2002). Fravær av løse biter (OCD) kan skyldes de ulike biomekaniske kreftene glideleddene utsettes for sammenliknet med for eksempel kodeleddet, tibiotarsalleddet og femoropatellarleddet, hvor OCD-lesjoner er vanlig. I disse store leddene vil defekter i leddbrusken og ujevnheter i overgangen mellom brusk og bein skape friksjon mellom de bevegelige leddflatene, noe som kan resultere i patologiske frakturer i defektene i brusk og bein og gi løse biter i leddhulen. DIT og TMT utsettes for minimal bevegelse og stor komprimerende belastning. Defekter i leddbrusk og ujevnheter i subchondralt beinvev her blir ikke utsatt for like mye friksjon, men betydelig kompresjon. Spontan heling av OC lesjoner med sekundære ossifikasjonssentre og intramembranøs mineralisering av granulasjonsvev er beskrevet for lesjoner i leddbrusk og subchondralt beinvev (Olstad et al., 2008a). Det kan diskuteres om eventuelle OC lesjoner i DIT og TMT avheles spontant ved sekundær mineralisering som gir tap av trabekulært beinvev og likner områder med subchondral sklerose.

Det er mange likheter mellom lesjoner i glideleddene i hasen til unge islandshester og diagnosen osteochondrose. Kjente predileksjonssteder for både subklinisk og klinisk OC er distale femur, distale tibia, talus og cervical ryggrad hos hest (Zachary, 2017). I de fire nevnte studiene har det, med forskjellige bildediagnostiske og patologiske metoder, blitt beskrevet et utvalg av lesjoner med morfologiske likheter til OC i glideleddene i hasen. Lesjonene forekom i størst frekvens i det distale intertarsalleddet, der DT-OA lesjoner oftest forekommer. Dette styrker teorien om at DT-OA kan være forårsaket av OC i de kuboidale knoklene i hasen, og at forandringene oppstår mens hestene er i vekst, til tross for at de kliniske tegnene ofte ikke oppstår før ved senere alder. Sammenhengen mellom lesjonsformer og de ulike blodkarkonfigurasjonene, indikerer at fokale defekter i vekstbrusk og forsinkelser i mineraliseringsfronten i CTB og TIII er relatert tilokal svikt i blodtilførsel til vekstbrusken. Disse funnene må imidlertid valideres histologisk.

Andre forslag til videre forskning er videreutvikling av metoder for å fastsette tilbakedannelse av blodkarene til vekstbrusken i de kuboidale knoklene. Ved å få fastsatt tidspunkt for tilbakedannelse, kan man lettere avgjøre om svikt i blodtilførselen til vekstbrusken kan gi lesjonene man ser tidlig i utviklingen av DT-OA. Det hadde også vært interessant med en nøyere beskrivelse av omkringliggende strukturer ved histologi, for å se etter eventuelle likheter med ischemisk chondronekrose som presentert i avsnittet om OC. En longitudinell studie, der en gruppe dyr følges over tid med non-invasiv bildediagnostikk, ville imidlertid være det beste verktøyet for eksakt å kunne slå fast hvorvidt OC leder til DT-OA. Per i dag er tilgjengelige non-invasive bildediagnostiske metoder, slik som planar røntgen eller CT, ikke sensitive nok til å kunne detektere blodkar i vekstbrusk. Nye modaliteter, slik som høy-felts MR, er imidlertid en lovende modalitet for fremtidige *in vivo* studier.

Forskergruppen ved NMBU gjennomfører for tiden en pilot-studie, der blodkar i vekstbrusk i CTB og TIII undersøkes med 7T MR (høy-felts MR) ved NTNU (C. Fjordbakk, pers.komm). Dersom denne metodikken lykkes vil det være et tidsspørsmål før en har verktøy tilgjengelig for å gjennomføre non-invasive longitudinelle studier med så høy resolusjon at en kan følge blodkar i vekstbrusk hos levende dyr.

Narrativ litteraturstudie - Diagnostikk og behandling av DT-OA

Diagnostikk av DT-OA

DT-OA kan tentativt diagnostiseres hos mange hester basert på anamnese, kliniske funn, karakteristisk halthet og respons på bøyeprøver. Det er imidlertid ofte nødvendig med videre undersøkelser med lokal analgesi for å isolere kilden til haltheten (Björnsdóttir, 2002).

Klinisk undersøkelse

Hester med DT-OA har ofte en historie med intermitterende, lavgradig bakbeinshalthet som øker ved økende treningsbelastning. Haltheten kan være bilateral, unilateral eller skiftende unilateral. I tillegg til mistanke om halthet, kan opplysninger fra eier være mer diffuse, for eksempel at hesten motsetter seg enkelte øvelser, at det er tydelig forskjell ved ridning mellom høyre og venstre hånd eller at hesten har utviklet atferdsproblemer som bukking eller vegring for hinder (Baxter et al., 2003).

Ved en generell klinisk undersøkelse kan kliniske tegn på lavgradig halthet oppdages, som slitasje på tåa som følge av «subbing» med det affiserte beinet mot underlaget under aktivitet. I uttalte tilfeller kan man palpere en ikke øm, hard hevelse over dorsomediale aspekt av glideleddene (Baxter et al., 2003).

Å tilføre trykk på medialsiden av de kuboidale knoklene ved dyp palpasjon kan avdekke smerte som kan være indikativ for DT-OA. Trykket påføres i området ved «Spattsenen» (Cunean tendon: den mediale grenen av senen fra *M. tibialis cranialis*), cunean bursa og hodet av MTII, oftest på flektert ben. En slik palpasjon kalles Churchills trykktest og testen regnes som positiv dersom hesten viser smerterespons (Baxter et al., 2003).

Halhthetsundersøkelse

Hester med DT-OA viser typisk halhthetsgrad 2-4 av 5 basert på American Association of Equine Practitioners halhthetsgraderingsskjema (Se tabell nr. 8). I skritt kan det observeres redusert fremføring og redusert ekstensjon av koden på det affiserte benet under vektbærende fase. I trav kan et lavere løft av det affiserte benet, som følge av motvillighet til å bøye haseleddet, observeres.

Ved undersøkelse i trav på volte vil halhtheten vanligvis bli mer uttalt når det affiserte benet er på innvendig hånd (Baxter et al., 2003).

Tabell 7: Gradering av halhthet basert på AAEP-scoringssystem (www.aaep.org).

0	Halhthet ikke merkbar under noen omstendigheter
1	Halhthet er vanskelig å observere, og er ikke tydelig uavhengig av omstendigheter (f.eks. under sal, på bøyd spor, hardt underlag, mykt underlag, stigninger osv.)
2	Halhthet er vanskelig å observere i skritt eller i trav på rett linje, men er tydelig under visse omstendigheter (f.eks. under sal, bøyd spor, hardt underlag, mykt underlag, stigninger osv.)
3	Halhthet observeres i trav under alle omstendigheter.
4	Halhthet er tydelig i skritt.
5	Halhthet gir minimal vektbæring i bevegelse og/eller i ro eller fullstendig manglende evne til å bevege seg.

Bøyeprøve

Fleksjon av hasen vil som regel øke halhthetsgraden for hester med DT-OA. Bøyeprøver av bakben utføres ved å plassere begge hender rundt kodeleddet og løfte benet vertikalt.

Pipeknokkelen (MTIII) holdes så horisontalt som mulig uten å påføre unødig mye kraft. På denne måten flekteres haseleddet, kneleddet og hoftelddet. Benet holdes flektert i 60-90 sekunder før hesten traves på en rett linje (Starke et al., 2012). Utslag på en slik bøyeprøve er ikke spesifikt for problemer i glideleddene, men et klinisk tegn som må ses i sammenheng med andre funn.

Churchill trykktest kan også utføres som en del av bøyeprøvene. Trykket holdes da i 20 sekunder før hesten traves på rett spor (Baxter et al., 2003).

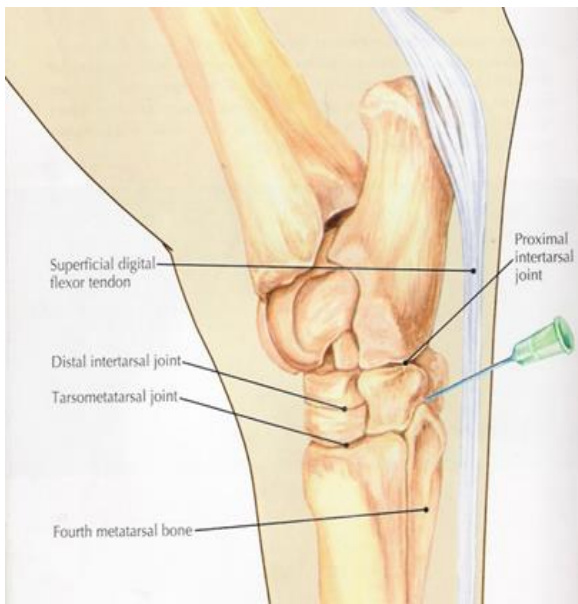
Diagnostisk analgesi

Diagnostisk analgesi benyttes under halthetsutredning for å lokalisere haltheten. Det er omdiskutert om analgesi av TMT-leddet alene er tilstrekkelig for å kunne diagnostisere DT-OA. Kommunikasjonen mellom DIT og TMT-leddet er antatt å forekomme hos omtrent 30% (Kraus-Hansen et al., 1992). Enkelte studier viser en klinisk forbedring ved injeksjon av lokalanestesi i TMT-leddet hos et høyt antall hester (93%) (Bell et al., 1993). Forandringer i hasens distale glideledd forekommer sjeldent i TMT uten at DIT er involvert, disse resultatene indikerer derfor en diffusjon av lokalanestetika mellom de to leddene. Usikkerheten rundt grad av kommunikasjon fører til at manglende respons på TMT-analgesi bør etterfølges av analgesi av DIT direkte (Moyer, 2007).

Injeksjon i TMT gjennomføres enklest på vektbærende ben fra caudolateral vinkel (figur 3 og 4). En 19-20 G kanyle føres inn like proksimalt for hodet til lateralt griffelben, i dorsomedial retning.

Injeksjon i DIT er mer teknisk krevende, og utføres fra medialsiden av benet, noe som øker risikoen for veterinæren. Injeksjonen utføres på vektbærende ben (figur 5 og 6). En 23-25 G kanyle føres inn nedenfor den distale kanten av cuneansenen, inn i et T-formet mellomrom dannet av TI + TII, TIII og CTB (Moyer, 2007).

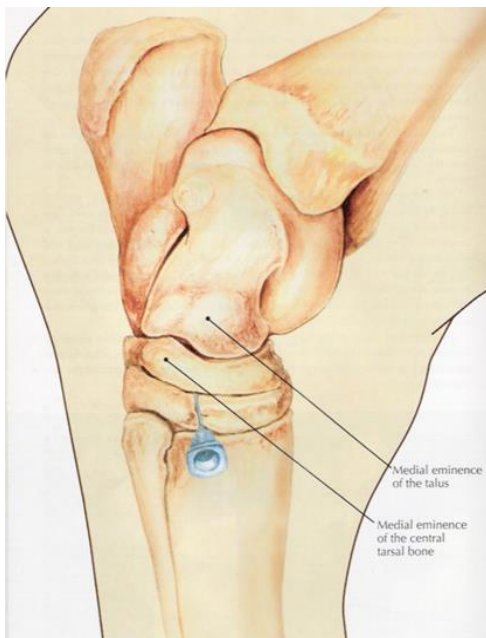
Alternativt kan en blokk av kaudale tibialnerve og dype peronealnerve benyttes, men dette vil bedøve hele tarsus og strukturene distalt for tarsus (Baxter et al., 2003).



Figur 3: Skjematisk framstilling av innstikkssted for injeksjonsanalgesi i TMT-ledd. (Moyer, 2007)



Figur 4: Innstikkssted for TMT-leddanalgesi demonstrert på levende hest. (Moyer, 2007)



Figur 5: Skjematisk framstilling av innstikkssted for injeksjonsanalgesi i DIT-ledd. (Moyer, 2007)



Figur 6: Demonstrasjon av DIT-leddanalgesi på levende hest. (Moyer, 2007)

Røntgen

Ved radiologisk undersøkelse av glideleddene i hasen, anbefales det å ta bilder i flere projeksjoner; dorsoplantar-projeksjon (DP), lateromedial-projeksjon (LM), dorsolateral-plantaromedial-oblique-projeksjon (DLPMO) og dorsomedial-plantarolateral-oblique-projeksjon (DMPLO) (Auer et al., 2019). For å få en korrekt evaluering av leddene i tarsus er det viktig med korrekt posisjonering i dorsoplantarplanet. Leddene ses klarest dersom metatarsus er plassert i en vertikal, fullt vektbærende posisjon. Røntgenstrålen sentreres enten i horisontalplanet i nivå med den laterale malleole av tibia eller ved PIT-leddet og vinkles vertikalt i en ca. 10 graders vinkel. Dersom det forekommer en proksimodistal skråstilling kan dette resultere i en overvurdering av reduksjonen av leddspalten på røntgenbildet (Baxter et al., 2003).

Radiologiske funn tilsvarende DT-OA består av kombinasjoner av periartikulære osteofytter eller enthesiofytter, ujevnheter i leddspalten, reduksjon i leddspalte, subchondral sklerose og lysis i subchondralt beinvev i et eller flere distale tarsalledd (Baxter et al., 2003).

Tidligere er det beskrevet at patologiske forandringer ved DT-OA forekommer hyppigst i dorsomediale aspekt av DIT- og TMT-leddet (Björnsdóttir et al., 2004) men senere studier har vist at forandringer i dorsolaterale aspekt av DIT også forekommer hyppig i tidlig fase av DT-OA-utvikling (Ley et al., 2016).



Figur 7: DP. Røntgenbildet av normal tarsus. Leddspaltene i glideleddene er tydelig definerbare. (DP-projeksjon) (www.noor-book.com)



Figur 8: Røntgenbildet av tarsus med alvorlig DT-OA med fullstendig ankylose av DIT og TMT. (D45L-PM-O-projeksjon) (Illustrasjon fra Dyresykehuset Hest NMBU)



Figur 9: Røntgenbildet av tarsus med ujevn leddspalte DIT og TMT. TMT med begynnende anklylose, leddspalten ses kun som en oppklaring av knokkelvev. Osteofytt dorsoproximalt på MTIII. Sklerose av proximale MTIII, CTB og TIII (LM-projeksjon) (Illustrasjoner fra Dyresykehuset Hest NMBU)



Figur 10: Røntgenbilde av tarsus med ujevn leddspalte i DIT, smal dorsolateralt og uklar plantaromedialt. Store periartikulære påleiringer dorsolateralt for TMT. TMT svært ujevn leddspalte, ses kun som oppklaring av knokkelvev. (D30M-PL-O-projeksjon) (Illustrasjoner fra Dyresykehuset Hest NMBU)



Figur 11: Røntgenbildet av tarsus med store forandringer lateralt. Oppklaring av knokkelvev lateralt i CTB og TMT. Leddspalte i DIT ikke synlig lateralt. Mulig osteofytt medialt på distale CTB. Leddspalte i TMT er svært ujevn. (DP-projeksjon) (Illustrasjoner fra Dyresykehuset Hest NMBU)



Figur 12: Røntgenbildet av tarsus med noe ujevn leddspalte i DIT, smalere plantarolateralt. Ujevn leddspalte TMT. Sklerose av proximale MTIII, CTB og TMT. Periatrikulære forandringer dorsomedialt på proximale MTIII med oppklaring og enkeltstående mineraliserte punkter. Også område med oppklaring plantarolateralt på proximale MTIII og MTIV. (D45L-PM-O-projeksjon) (Illustrasjoner fra Dyresykehuset Hest NMBU)

Behandling av DT-OA

Kirurgisk arthrodeese

I enkelte tilfeller av DT-OA vokser knokkelvev over det affiserte leddet i en prosess kalt ankylosering. Den lille bevegeligheten som normalt er til stede i glideleddene opphører når leddet avstives ved akylosering, hesten blir da smertefri (Edwards, 1982).

Ved å kirurgisk ødelegge minst 60% av leddbrusken i DIT- og TMT-leddet kan man få frem den samme effekten med sammenvoksing av leddflatene. Denne teknikken ble først beskrevet i 1970 (Adams, 1970). Kirurgisk artrodese kan utføres ved å drille gjennom leddbrusken slik at den blir ødelagt. Det er også i senere tid brukt andre metoder som drilling kombinert med blant annet implantater eller skruer (Gough et al., 2010). I 2005 ble det artrodese med laser beskrevet (Scruton et al., 2005). Kirurgisk artrodese ved hjelp av drilling har i studier vist å ha en god effekt, der 85% av hestene i en studie kunne returnere til tiltenkt bruk etter rekonvalesens (Edwards, 1982). Metoden brukes likevel sjeldent i dag da den medfører betydelig morbiditet.

Den vanligste formen for kirurgisk fasilitert ankylose i dag er injeksjon med ethanol, der ethanolen ødelegger chondrocyttene i leddbrusken (Carmalt et al., 2012).

Betennelsesdempende medisiner

NSAIDs kan i enkelte tilfeller dempe inflammasjonen og redusere smertene forårsaket av DT-OA. Langvarig bruk av NSAIDs kan være problematisk grunnet økt risiko for magesår og nyreproblemer.

I en studie publisert i 2009 ble fem hester behandlet med phenylbutazon (NSAIDs) systemisk som eneste behandling mot DT-OA. Av disse hadde to hester en god respons på behandlingen, én hest hadde delvis respons på behandlingen og to hester svarte ikke på oppfølgingsundersøkelsen etter behandling (Byam-Cook & Singer, 2009). Dette er et svært lite studieutvalg, men det viser at systemisk NSAIDs kan ha effekt som behandling for DT-OA.

Tiludronat injeksjon

Tiludronat er et stoff som regulerer remodelleringen av beinvev ved å redusere den resorptive aktiviteten til osteoclaster. Tiludronat-injeksjon kombinert med redusert aktivitet og rolig trening, har vært vist som en alternativ behandlingsmetode til kirurgisk arthrodese. I 2010 ble det utført en dobbeltblind placebo-kontrollert studie der 108 hester med DT-OA deltok. I første runde fikk halvparten av hestene en injeksjon med 1 mg/kg tiludronat. Hestene ble undersøkt etter 60 dager, der hester som da fremdeles var halte fikk en ny, ikke-blind behandling med 1 mg/kg tiludronat før alle ble undersøkt på dag 120. Det ble vist en signifikant forskjell i halthetsgrad mellom hester behandlet med tiludronat og placebo-hestene ($P=0,0318$) (Gough et al., 2010).

Andre intraartikulære injeksjoner

Mange medikamenter har vært forsøkt injisert i ledd med osteoartritt-forandringer, med varierende grad av effekt (Gough et al., 2010)

Eksempler på medikamenter som brukes i dag:

- Metylprednisolonacetat (Depo-Medrol ®)
- Triamcinolonacetonid (Kenakort ®)

En artikkel fra 2009 som undersøkte om det var en sammenheng mellom kliniske funn, radiologiske funn og respons på behandling konkluderte med at det ikke var en signifikant forskjell i utfallet for hester behandlet med metylprednisolonacetat og triamcinolonacetonid ($P=0,9$). De fant imidlertid en signifikant sammenheng mellom respons på behandling og alvorlighetsgraden av de radiologiske funnene ($P=0,02$), der hestene som ble bedre med behandling hadde mindre markerte radiologiske funn (Byam-Cook & Singer, 2009).

Diskusjon og konklusjon

I denne fordypningsoppgaven har vi sett på forskjellige elementer av temaet distal tarsal osteoartritt hos islandshest. Vi valgte å løse en del av oppgaven med elementer av en systematisk litteraturstudie, der vi så spesifikt på fire artikler som på forskjellige måter belyser temaet. Den andre delen av oppgaven formulerte vi som en narrativ litteraturstudie, der vi fordypet oss i forskjellig diagnostikk og alternative behandlingsmetoder, både de som er i bruk i dag og de som har blitt prøvd med varierende hell tidligere i historien.

Den narrative litteraturstudien har vært nyttig for vår egen læring og for å få en helhet på oppgaven. Dette kan regnes som mer etablerte sannheter, men som belyser temaet og gjør arbeidet med oppgaven mer klinisk rettet.

Hoveddelen av oppgaven er likevel den systematiske litteraturstudien. I tillegg til at teoriene som omtales her er svært interessante i seg selv, har det å vurdere artiklene kritisk vært lærerikt. Det er lett å automatisk betrakte informasjon i publiserte artikler som gitte sannheter, til tross for at vi her har sett at det selv i de beste artikler finnes for eksempel faktorer i studieutvalget som kan påvirke resultatene. Videre arbeid med å lete frem informasjon som beviser, motbeviser eller belyser de enkelte resultatene fra en annen side har vært både utfordrende og spennende.

Som beskrevet i diskusjons- og konklusjonsdelen til den systematiske litteraturstudien kan spørsmålene rundt patogenesen for DT-OA ikke besvares ut fra de studiene som finnes i dag. Det er behov for videre forskning, men vi har stor tro på at forskermiljøet nærmer seg et svar på hva patogenesen bak distal tarsal osteoartritt egentlig er. Et slikt svar vil gjøre det lettere å iverksette diverse tiltak, for eksempel gjennom avl, for å få ned forekomsten av distal tarsal osteoartritt hos islandshest, som er et utbredt problem i dag (Björnsdóttir et al., 2003).

Takk til bidragsyttere

Takk til Cathrine T. Fjordbakk ved Institutt for sports- og familiedyrmedisin for hjelp og veiledning under arbeidet med denne oppgaven.

Summary

Osteoarthritis in the distal tarsal joint, also known as bone spavin, is a degenerative joint disease often seen in Icelandic horses. Equine veterinarians have done research on early changes of this disease for decades, but the exact pathogenesis is still unknown.

The aim of this literature review is to review available studies on distal tarsal osteoarthritis, focusing on a recently published study from NMBU. In addition, we have included a part with a summary of diagnostics and treatment of the disease.

Referanser

- Adalsteinsson. (1981). Origin and conservation of farm animal populations in Iceland. *Zeitschrift für Tierzüchtung und Züchtungsbiologie*, 98 (1-4): 258-264.
- Adams. (1970). Surgical arthrodesis for treatment of bone spavin. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 157 (11): 1480-1485.
- Árnason & Björnsdóttir. (2003). Heritability of age-at-onset of bone spavin in Icelandic horses estimated by survival analysis. *Livestock Production Science*, 79 (2-3): 285-293.
- Auer, Stick, Kümmerle & Prange. (2019). *Equine Surgery*. Equine Surgery, fifth edition Elsevier.
- Barneveld & van Weeren. (1999). Early changes in the distal intertarsal joint of Dutch Warmblood foals and the influence of exercise on bone density in the third tarsal bone. *Equine Vet J Suppl* (31): 67-73. doi: 10.1111/j.2042-3306.1999.tb05316.x.
- Baxter, Dechant & Southwood. (2003). Diagnosis of distal tarsal osteoarthritis in horses (vol 25, pg 138, 2003). *Compendium on Continuing Education for the Practising Veterinarian -North American Edition-*, 25: 316-316.
- Bell, Baker, Foreman & Abbott. (1993). In vivo investigation of communication between the distal intertarsal and tarsometatarsal joints in horses and ponies. *Vet Surg*, 22 (4): 289-92. doi: 10.1111/j.1532-950x.1993.tb00400.x.
- Björnsdóttir, Árnason, Axelsson, Eksell, Sigurdsson & Carlsten. (2000a). The heritability of degenerative joint disease in the distal tarsal joints in Icelandic horses. *Livestock Production Science*, 63 (1): 77-83. doi: [https://doi.org/10.1016/S0301-6226\(99\)00112-8](https://doi.org/10.1016/S0301-6226(99)00112-8).
- Björnsdóttir, Axelsson., Eksell., Sigurdsson. & Carlsten. (2000b). Radiographic and clinical survey of degenerative joint disease in the distal tarsal joints in Icelandic horses. *Equine Vet J*, 32 (3): 268-72. doi: 10.2746/042516400776563590.
- Björnsdóttir. (2002). *Bone spavin in Icelandic horses*: Swedish University of agricultural science
- Björnsdóttir, Arnason & Lord. (2003). Culling rate of Icelandic horses due to bone spavin. *Acta Vet Scand*, 44 (3-4): 161-9. doi: 10.1186/1751-0147-44-161.
- Björnsdóttir, Ekman, Eksell & Lord. (2004). High detail radiography and histology of the centrodial tarsal joint of Icelandic horses age 6 months to 6 years. *Equine Vet J*, 36 (1): 5-11. doi: 10.2746/0425164044864679.
- Blumer, Longato & Fritsch. (2008). Structure, formation and role of cartilage canals in the developing bone. *Annals of Anatomy-Anatomischer Anzeiger*, 190 (4): 305-315.
- Boyde. (2012). Staining plastic blocks with triiodide to image cells and soft tissues in backscattered electron SEM of skeletal and dental tissues. *Eur Cell Mater*, 24: 154-160.
- Bravo, Kawamura, Yamaguchi, Hotokebuchi & Sugioka. (1996). Experimental osteochondritis dissecans--the role of cartilage canals in chondral fractures of young rabbits. *Fukuoka igaku zasshi= Hukuoka acta medica*, 87 (6): 133-141.
- Byam-Cook & Singer. (2009). Is there a relationship between clinical presentation, diagnostic and radiographic findings and outcome in horses with osteoarthritis of the small tarsal joints? *Equine veterinary journal*, 41 (2): 118-123.
- Carmalt, Bell, Panizzi, Wolker, Lanovaz, Bracamonte & Wilson. (2012). Alcohol-facilitated ankylosis of the distal intertarsal and tarsometatarsal joints in horses with osteoarthritis. *Journal of the American veterinary medical association*, 240 (2): 199-204.
- Dik, Enzerink & van Weeren. (1999). Radiographic development of osteochondral abnormalities, in the hock and stifle of Dutch Warmblood foals, from age 1 to 11 months. *Equine Vet J Suppl* (31): 9-15. doi: 10.1111/j.2042-3306.1999.tb05308.x.
- Distl. (2013). The genetics of equine osteochondrosis. *Vet J*, 197 (1): 13-8. doi: 10.1016/j.tvjl.2013.03.036.
- Edwards. (1982). Surgical arthrodesis for the treatment of bone spavin in 20 horses. *Equine Veterinary Journal*, 14 (2): 117-121. doi: <https://doi.org/10.1111/j.2042-3306.1982.tb02362.x>.

- Etterlin, Morrison, Österberg, Ytrehus, Heldmer & Ekman. (2015). Osteochondrosis, but not lameness, is more frequent among free-range pigs than confined herd-mates. *Acta Vet Scand*, 57: 63. doi: 10.1186/s13028-015-0154-7.
- Fjordbakk. (2010). Aseptiske leddsjukdommer hos hest. *Norsk veterinærtidsskrift*, 7/2010: 682-696.
- Gabel. (1988). *Metabolic bone disease: problems of terminology*: Wiley Online Library.
- Gough, Thibaud & Smith. (2010). Tiludronate infusion in the treatment of bone spavin: a double blind placebo-controlled trial. *Equine veterinary journal*, 42 (5): 381-387.
- Grøndahl & Dolvik. (1993). Heritability estimations of osteochondrosis in the tibiotarsal joint and of bony fragments in the palmar/plantar portion of the metacarpo-and metatarsophalangeal joints of horses. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 203 (1): 101-104.
- Hendrickson, Olstad, Nødtvedt, Pauwels, van Hoorebeke & Dolvik. (2015). Comparison of the blood supply to the articular-epiphyseal growth complex in horse vs. pony foals. *Equine Vet J*, 47 (3): 326-32. doi: 10.1111/evj.12278.
- Hendrickson, Lykkjen, Dolvik & Olstad. (2018). Prevalence of osteochondral lesions in the fetlock and hock joints of Standardbred horses that survived bacterial infection before 6 months of age. *BMC Veterinary Research*, 14. doi: 10.1186/s12917-018-1726-3.
- Koenig & Liebich. (2014). *Veterinary Anatomy of Domestic Mammals Textbook and Colour Atlas*, b. 6: Schattauer, GmbH.
- Kraus-Hansen, Jann, Kerr & Fackelman. (1992). Arthrographic analysis of communication between the tarsometatarsal and distal intertarsal joints of the horse. *Vet Surg*, 21 (2): 139-44. doi: 10.1111/j.1532-950x.1992.tb00032.x.
- Levine. (2015). The Normal and Abnormal Equine Neonatal Musculoskeletal System. *Vet Clin North Am Equine Pract*, 31. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cveq.2015.09.003>.
- Ley, Ekman, Dahlberg, Björnsdóttir & Hansson. (2013). Evaluation of osteochondral sample collection guided by computed tomography and magnetic resonance imaging for early detection of osteoarthritis in centrodistal joints of young Icelandic horses. *Am J Vet Res*, 74 (6): 874-87. doi: 10.2460/ajvr.74.6.874.
- Ley, Ekman, Hansson, Björnsdóttir & Boyde. (2014). Osteochondral lesions in distal tarsal joints of Icelandic horses reveal strong associations between hyaline and calcified cartilage abnormalities. *Eur Cell Mater*, 27: 213-36; discussion 234-6. doi: 10.22203/ecm.v027a16.
- Ley, Björnsdóttir, Ekman, Boyde & Hansson. (2016). Detection of early osteoarthritis in the centrodistal joints of Icelandic horses: Evaluation of radiography and low-field magnetic resonance imaging. *Equine Vet J*, 48 (1): 57-64. doi: 10.1111/evj.12370.
- Lykkjen, Roed & Dolvik. (2012). Osteochondrosis and osteochondral fragments in Standardbred trotters: prevalence and relationships. *Equine Vet J*, 44 (3): 332-8. doi: 10.1111/j.2042-3306.2011.00434.x.
- McIlwraith & Vachon. (1988). Review of pathogenesis and treatment of degenerative joint disease. *Equine Vet J Suppl* (6): 3-11. doi: 10.1111/j.2042-3306.1988.tb04641.x.
- McIlwraith & Trotter. (1996). *Joint disease in the horse*. Anatomy and physiology of synovial joints: Saunders.
- McLaughlin & Doige. (1982). A study of ossification of carpal and tarsal bones in normal and hypothyroid foals. *Can Vet J*, 23 (5): 164-8.
- Moyer. (2007). *A Guide to Equine Joint Injections and Regional Anesthesia*: Veterinary Learning Systems.
- Newton, Staines, Spevak, Boskey, Teixeira, Macrae, Canfield & Farquharson. (2012). Chondrogenic ATDC5 cells: an optimised model for rapid and physiological matrix mineralisation. *International journal of molecular medicine*, 30 (5): 1187-1193.
- Olstad, Ytrehus, Ekman, Carlson & Dolvik. (2007). Early lesions of osteochondrosis in the distal tibia of foals. *J Orthop Res*, 25 (8): 1094-105. doi: 10.1002/jor.20375.

- Olstad, Cnudde, Masschaele, Thomassen & Dolvik. (2008a). Micro-computed tomography of early lesions of osteochondrosis in the tarsus of foals. *Bone*, 43 (3): 574-83. doi: 10.1016/j.bone.2008.04.024.
- Olstad, Ytrehus, Ekman, Carlson & Dolvik. (2008b). Epiphyseal cartilage canal blood supply to the tarsus of foals and relationship to osteochondrosis. *Equine Vet J*, 40 (1): 30-9. doi: 10.2746/042516407x239836.
- Olstad, Lykkjen & Dolvik. (2010). Osteochondrose hos hest. *Norsk veterinærtidsskrift*, nr. 7/2010.
- Olstad, Hendrickson, Carlson, Ekman & Dolvik. (2013). Transection of vessels in epiphyseal cartilage canals leads to osteochondrosis and osteochondrosis dissecans in the femoro-patellar joint of foals; a potential model of juvenile osteochondritis dissecans. *Osteoarthritis Cartilage*, 21 (5): 730-8. doi: 10.1016/j.joca.2013.02.005.
- Olstad, Kongsro, Grindflek & Dolvik. (2014a). Consequences of the natural course of articular osteochondrosis in pigs for the suitability of computed tomography as a screening tool. *BMC Veterinary Research*, 10 (1): 212. doi: 10.1186/s12917-014-0212-9.
- Olstad, Ytrehus & Dolvik. (2014b). Osteochondrose hos hest - med vekt på tidlige forandringer
- Olstad, Ekman & Carlson. (2015). An Update on the Pathogenesis of Osteochondrosis. *Vet Pathol*, 52 (5): 785-802. doi: 10.1177/0300985815588778.
- Olstad, Wormstrand, Kongsro & Grindflek. (2019a). Computed tomographic development of physeal osteochondrosis in pigs. *BMC Veterinary Research*, 15 (1): 454. doi: 10.1186/s12917-019-2163-7.
- Olstad, Wormstrand, Kongsro & Grindflek. (2019b). Osteochondrosis in the Distal Femoral Physis of Pigs Starts With Vascular Failure. *Vet Pathol*, 56 (5): 732-742. doi: 10.1177/0300985819843685.
- Penell, Egenvall, Bonnett, Olson & Pringle. (2005). Specific causes of morbidity among Swedish horses insured for veterinary care between 1997 and 2000. *Vet Rec*, 157 (16): 470-7. doi: 10.1136/vr.157.16.470.
- Radin & Rose. (1986). Role of subchondral bone in the initiation and progression of cartilage damage. *Clin Orthop Relat Res* (213): 34-40.
- Santschi, Prichard, Whitman, Strathman, Batten, Canada & Morehead. (2018). Survey Radiography of the Carpus and Tarsus in Neonatal Thoroughbred Foals and Appearance at 6 Months of Age. *Journal of Equine Veterinary Science*, 63: 55-60. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jevs.2018.02.002>.
- Scruton, Baxter, Cross & Frisbie. (2005). Comparison of intra-articular drilling and diode laser treatment for arthrodesis of the distal tarsal joints in normal horses. *Equine veterinary journal*, 37 (1): 81-86.
- Sigurdsson, Olstad, Ley, Björnsdóttir, Griffiths & Fjordbakk. (2021). Radiological, vascular osteochondrosis occurs in the distal tarsus, and may cause osteoarthritis. *Equine Vet J*. doi: 10.1111/evj.13432.
- Sprackman, Dakin, May & Weller. (2015). Relationship between the shape of the central and third tarsal bones and the presence of tarsal osteoarthritis. *Vet J*, 204 (1): 94-8. doi: 10.1016/j.tvjl.2015.01.006.
- Starke, Willems, Head, May & Pfau. (2012). Proximal hindlimb flexion in the horse: effect on movement symmetry and implications for defining soundness. *Equine Vet J*, 44 (6): 657-63. doi: 10.1111/j.2042-3306.2012.00576.x.
- Sullins. (1998). *The tarsus*. Lameness in Horses: Stashak TS.
- Voute, Henson, Platt & Jeffcott. (2011). Osteochondrosis lesions of the lateral trochlear ridge of the distal femur in four ponies. *Vet Rec*, 168 (10): 265. doi: 10.1136/vr.c6677.
- Watrous, Hultgren & Wagner. (1991). Osteochondrosis and juvenile spavin in equids. *American journal of veterinary research*, 52 (4): 607-612.
- Wormstrand, Østevik, Ekman & Olstad. (2018). Septic arthritis/osteomyelitis may Lead to Osteochondrosis-like lesions in foals. *Veterinary pathology*, 55 (5): 693-702.

- [www.afs.okstate.edu](http://afs.okstate.edu/breeds/horses/icelandic/index.html/). (1998). *Breeds of Livestock - Icelandic Horse*
<http://afs.okstate.edu/breeds/horses/icelandic/index.html/> (lest 28. januar 2021).
- [www.forskningsetikk.no](https://www.forskningsetikk.no/ressurser/fbib/uavhengighet/bias/). (2015). *Bias*.
<https://www.forskningsetikk.no/ressurser/fbib/uavhengighet/bias/> (lest 03. mars 2021).
- [www.nihf.no](https://nihf.no/wp-content/uploads/2020/06/Avlsplan-25062020.pdf). (2020). *Avlsplan for islandshest*. <https://nihf.no/wp-content/uploads/2020/06/Avlsplan-25062020.pdf>. (lest 09. april 2021).
- [www.noor-book.com](https://www.noor-book.com/en/ebook-Equine-Radiographic-Positioning-Guide--pdf). (2007). *Equine Radiographic Positioning Guide*. <https://www.noor-book.com/en/ebook-Equine-Radiographic-Positioning-Guide--pdf> (lest 26. Februar 2021).
- www.worldfengur.com. Tilgjengelig fra: <https://www.worldfengur.com/> (lest 09.04.2021).
- [www.aaep.org](https://aaep.org/horsehealth/lameness-exams-evaluating-lame-horse). (2021). *LAMENESS EXAMS: Evaluating the Lamé Horse*.
<https://aaep.org/horsehealth/lameness-exams-evaluating-lame-horse> (lest 02 mars 2021).
- Zachary. (2017). *Pathologic Basis of Veterinary Disease*, b. 6: Elsevier.
- Aalen, Frigessi, Moger, Scheel, Skovlund & Veierød. (2006). *Statistiske metoder i medisin og helsefag*. 2006. Oslo: Gyldendal akademisk.



Norges miljø- og
biovitenskapelige
universitet

Postboks 5003
NO-1432 Ås
67 23 00 00
www.nmbu.no