



Sveriges lantbruksuniversitet
Swedish University of Agricultural Sciences

**Fakulteten för veterinärmedicin
och husdjursvetenskap**
Institutionen för biomedicin och veterinär
folkhälsovetenskap

Panosteit hos hund

Möjliga etiologier

Marie Häggmark

*Uppsala
2017*

Veterinärprogrammet, examensarbete för kandidatexamen

Delnummer i serien: 2017:36

Panosteit hos hund – möjliga etiologier

Possible etiologies of canine panosteitis

Marie Häggmark

Handledare: *Stina Ekman, institutionen för biomedicin och veterinär folkhälsovetenskap*

Biträdande handledare: *Elina Andersson, institutionen för biomedicin och veterinär folkhälsovetenskap*

Examinator: *Eva Tydén, institutionen för biomedicin och veterinär folkhälsovetenskap*

Omfattning: *15 hp*

Nivå och fördjupning: *Grundnivå, G2E*

Kurstitel: *Självständigt arbete i veterinärmedicin*

Kurskod: *EX0700*

Program: *Veterinärprogrammet*

Utgivningsort: *Uppsala*

Utgivningsår: *2017*

Serienamn: *Veterinärprogrammet, examensarbete för kandidatexamen*

Delnummer i serie: *2017:36*

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

Nyckelord: *hund, panosteit, enostosis, hälta, växande, stora raser, tillväxtrubbning*

Key words: *dog, panosteitis, enostosis, lameness, growing large dogs*

Sveriges lantbruksuniversitet
Swedish University of Agricultural Sciences

Fakulteten för veterinärmedicin och husdjursvetenskap
Institutionen för biomedicin och veterinär folkhälsovetenskap

INNEHÅLLSFÖRTECKNING

SAMMANFATTNING	1
SUMMARY	2
INLEDNING.....	3
MATERIAL OCH METODER	3
LITTERATURÖVERSIKT	4
Vad är panosteit?	4
Allmänt om panosteit.....	4
Sjukdomens historia.....	4
Intramembranös benbildning och benremodellering	5
Sjukdomsutveckling	6
Radiologiska fynd.....	7
Histologi och blodprovprofil.....	7
Klinisk panosteit.....	8
Symptom.....	8
Diagnostik.....	9
Behandling och prognos	9
Möjliga etiologier	9
Nutrition.....	9
Genetik.....	10
Agens	11
Övrigt.....	11
DISKUSSION.....	12
LITTERATURFÖRTECKNING.....	14

SAMMANFATTNING

Panosteit är en sjukdom som förekommer över stora delar av världen och karakteriseras av intramembranös benbildning i det medullära benet. Sjukdomen drabbar främst växande hundar av stora raser. Schäfrar anses vara predisponerade för sjukdomen och hanhundar drabbas i större utsträckning än tikar. De långa rörbenens diafyser drabbas oftast och utvecklingen innefattar vaskulärt läckage från medullära blodkärl, degeneration av medullära adipocyter, osseös stromacellsproliferation samt ökad benremodellering vilket sammantaget leder till endostal intramembranös benbildning. Ny benbildning ses ibland även i periostet. Radiologiskt ses främst en minskad kontrast mellan det kortikala benet och den medullära kanalen, samt ett grövre trabekulärt mönster. Histologiskt ses en ökad osteoblastisk och fibroblastisk aktivitet med osteoid produktion i endostet och ibland även i periostet. I benmärgen ses även fibros.

Sjukdomen ger upphov till en plötsligt insättande hälta utan föregående trauma. Hältan kan förflytta sig mellan benen. Symptom på systemisk sjukdom kan också ses, såsom feber och inappetens. Diagnos ställs ofta genom en sammanvägning av klinisk undersökning och radiologiska fynd. Det finns ingen specifik behandling för sjukdomen. Insättande av antiinflammatorisk eller smärtlindrande behandling kan ibland anses nödvändigt. Prognosen är mycket god och komplikationer till sjukdomen är sällsynta.

Under de senaste 65 åren har sjukdomen haft många benämningar, där panosteit och enostosis är de mest erkända namnen på sjukdomen. Nomenklaturen diskuteras dock fortfarande, då de flesta anser att sjukdomen saknar inflammatoriskt ursprung. Etiologin för panosteit är okänd, men många möjliga etiologier diskuteras. Mycket tyder på att sjukdomen är multifaktoriell. Evidens finns för korrelation mellan felaktig utfodring och utveckling av panosteit. Studierna pekar på att avvikelser i fodrets sammansättning, såsom högt energiinnehåll, obalans mellan kalcium och fosfor samt överskott av vitamin D3 kan ge upphov till panosteit. Fodrets sammansättning i kombination med hormonell påverkan av tillväxthormoner anses kunna bidra till sjukdomsutveckling. Samspelet mellan fodrets sammansättning, hormoner och sjukdomens utveckling är komplext och det är i dagsläget svårt att säkert veta hur alla mekanismer samverkar.

En genetisk bakgrund till panosteit har också diskuterats, då sjukdomen är vanligare förekommande hos vissa hundraser samt ses drabba avkommor från tidigare insjuknade föräldradjur.

Sjukdomens upptäckt i mitten av 1950-talet sammanföll med ett nytt vaccin mot valpsjuka, baserat på levande försvagat virus. En koppling mellan valpsjuka och panosteit kan finnas, då valpsjukevirus har visats kunna påverka benremodelleringen samt att utveckling av akut valpsjuka kan förekomma hos vaccinerade hundar i sällsynta fall. De kausala sambanden däremellan är dock inte klarlagda. Forskning inom området saknas till stor del, troligen på grund av sjukdomens självläkande natur. Fler studier behöver genomföras för att kunna fastställa möjliga etiologier för panosteit.

SUMMARY

Panosteitis is reported worldwide, primarily affecting growing dogs of large breeds and is characterized by intramembranous ossification in medullary bones. German Shepherds are predisposed and males are more commonly affected than females. The diaphysis of the long bones is most commonly affected and development of the disease includes vascular leakage from medullary blood vessels, degeneration of the medullary adipocytes, osseous proliferation and increased bone remodeling leading to endosteal intramembranous ossification. New bone formation is sometimes also seen in the periosteum. Radiographic examination mainly presents a reduced contrast between the cortical bone and the medullary canal and a coarse trabecular pattern. Histopathological findings are characterized by increased osteoblastic and fibroblastic activity with osteoid production of the endosteum and sometimes also of the periosteum. Fibrosis may occur in the bone marrow.

Panosteitis causes an acute onset of shifting lameness without any history of trauma. Symptoms of systemic disease, such as fever and inappetence, can also be seen. Diagnosis is often based on a combination of clinical and radiological findings. There is no specific treatment for the disease. Treatment with anti-inflammatory or pain relief drugs is sometimes considered necessary. The prognosis for panosteitis is excellent and complications are rare.

Over the past 65 years, the disease has been given several different terms. Panosteitis or enostosis are the most common names used for the disease today. The nomenclature is still being discussed, since most researchers believe that the disease has no inflammatory origin. The etiology of panosteitis is unknown, but many possible etiologies are discussed. The disease seems to be multifactorial. Evidence suggests a correlation between improper feeding and development of panosteitis. The studies indicate that imbalance in the composition of feed, such as high energy content, the imbalance between calcium and phosphorus and excess of vitamin D3 may cause panosteitis. The feed composition in combination with a hormonal influence from growth hormones may contribute to disease development. The interplay between the feed composition, hormones and disease development is complex and it is today not known in detail how these factors are related.

A genetic background to panosteitis has also been discussed, since the disease is more common in certain dog breeds, and seems to affect offspring from parental animals previously diagnosed with panosteitis.

The disease, discovered in the mid-1950s, coincided with a new vaccine against canine distemper virus (CDV), based on a live attenuated virus. A link between CDV and panosteitis is possible since CDV has been shown to affect bone remodeling and the development of canine distemper with acute illness may occasionally be present in vaccinated dogs. The causal relationships between CDV and panosteitis are not clear. Research on the etiology of panosteitis is lacking, probably because of the self-healing nature of the disease. More studies are needed to clarify possible etiologies for panosteitis.

INLEDNING

Tillväxtrubbningar är ett vanligt problem som ses hos främst storväxta hundraser i växande ålder. Hältan, som är kardinalsymptomet, skapar ofta oro hos hundägaren då den kan bero på en rad mer eller mindre allvarliga tillstånd. Att ställa en korrekt diagnos kan vara kritiskt för den unga hundens framtid. Panosteit är en överdiagnostiserad sjukdom som ibland ställs när man inte hittar någon orsak till håltan, men som också kan uppträda samtidigt som vissa ledsjukdomar (McLaughlin, 2001). Panosteit drabbar det medullära benet i de långa rörbenens diafyser. Sjukdomen uppträder främst hos schäfer, men har diagnosticerats hos ett trettiotal raser (Igna et al., 2016).

Under årens lopp har jag både själv varit ägare till och via yrket som djurvårdare träffat ett flertal unga hundar drabbade av panosteit. Det har varit tydligt att panosteit inte alltid är en självklar diagnos att ställa och att osäkerhet kvarstår huruvida panosteit är den primära orsaken till håltan eller endast ett bifynd. Jag har fått många olika svar av veterinärer, när jag frågat vad sjukdomen innebär, hur den uppkommer och vad jag bäst gör för att undvika att sjukdomen utvecklas hos mina framtida hundar. Ingen har haft något säkert svar att ge, vilket är märkligt då det trots allt är en vanligt förekommande sjukdom som funnits beskriven i över 65 års tid. Jag bestämde mig för att fördjupa mig i ämnet och ställde mig frågor som: Vad är det som orsakar panosteit? Har jag utfodrat min hund felaktigt eller överansträngt den? Hade jag kunnat påverka sjukdomsförloppet på annat sätt, eller var detta redan genetiskt förbestämt långt innan valpen föddes?

MATERIAL OCH METODER

Detta arbete är en litteratursammanfattning baserad på ett flertal böcker samt artiklar från databaserna Web of Science, ScienceDirect, PubMed och Google Scholar. Referenser från artiklarnas och böckernas referenslistor har också använts.

Sökord och kombinationer av sökord som använts är följande:

- (dog* OR canine*) AND (panosteit*)
- (dog* OR canine*) AND (enostos*)
- (dog* OR canine*) AND (panosteit* OR enostos*) AND (nutrition* OR food*)
- (dog* OR canine*) AND (panosteit* OR enostos*) AND (enherit* OR genetic*)

I vissa fall har artiklar på grundforskning inom ämnet varit svårtillgängliga. Jag har trots detta ändå valt att referera till ursprungskällan, som funnits i olika översiktsartiklar i följande fall:

- Appel (1969)
- Appel (1987)
- Barrett et al. (1968)
- Baumann & Pommer (1951)
- Berta & Lancz (1961)
- Böhning et al. (1970)
- Cotter et al. (1968)
- Gartner (1956)
- Gratzl (1951)
- Van Sickle (1975)
- Wamberg (1966)
- Žeškov (1960)

LITTERATURÖVERSIKT

Vad är panosteit?

Allmänt om panosteit

Panosteit betyder ”inflammation i hela benet” och förekommer i stora delar av världen. Sjukdomens etiologi är dock ännu okänd. Sjukdomen karakteriseras av endostal och periostal bennybildning. Enostosis innebär endostal proliferation av nytt ben och är idag, tillika panosteit, en erkänd term för tillståndet. Eosinofil panosteit är också en term som används, då eosinofili tidigare återfunnits hos upp till 50 % av de drabbade hundarna i en studie som Muir refererar till (Muir et al., 1996).

Panosteit är en bensjukdom som trots namnet inte anses ha inflammatoriskt ursprung. Sjukdomen är självläkande i de flesta fall. Tillståndet drabbar oftast unga växande hundar av stora raser. Vanligtvis insjuknar hundar mellan 5-12 månaders ålder, med en plötsligt insättande håltä utan föregående trauma (Zachary & McGavin, 2012). Ett antal studier har dock visat att sjukdomen kan uppkomma hos både yngre och äldre hundar. Fall finns beskrivna där hundar insjuknat så tidigt som vid 2 månaders ålder, men också vid den sena åldern av 7 år (Roush, 1999). En femtedel av de drabbade hundarna är över 19 månader gamla när sjukdomen uppträder för första. Hanhundar drabbas i större utsträckning än tikar (67 % - 84 %). Tikarna ses ofta utveckla sjukdomen vid sin första östrus (Lenehan et al., 1985).

Sjukdomen drabbar främst schäfer, men även andra storväxta raser, däribland basset hound, dobermann, airedaleterrier, golden retriever, grand danois och sankt bernhardshund (Riedesel, 1969; Igna et al., 2016). Enligt en stor epidemiologisk studie med 5633 fall av panosteit sågs pyrenéerhund ha störst risk att drabbas av sjukdomen (LaFond et al., 2002). I en retrospektiv studie med 9541 hundar som besökte en specifik klinik av olika orsaker under perioden 2000-2015 insjuknade 154 hundar i panosteit, det vill säga ca 1,6 %. Av de 31 raser som drabbades var endast 2,6 % hundar av små raser; beagle och fransk bulldogg (Igna et al., 2016).

Sjukdomens predilektionsställen är de långa rörbenens diafyser. Enligt en studie drabbas ulna i störst utsträckning av fallen (42 %), följt av radius (25 %) och humerus (14 %). Därefter kommer femur (11 %) och tibia (8 %) (Lenehan et al., 1985). Panosteit i metakarpalben och pelvis har också rapporterats (Muir et al., 1996). Sjukdomen uppträder ofta i cykler av endostal intramembranös benbildning. En cykel är normalt ca 90 dagar, men kan sträcka sig upp till 160-190 dagar. I ett beskrivet fall drabbades en hund i sju olika ben samtidigt under en och samma cykel. Ett intervall på 160-180 dagar uppträder sedan innan en eventuell ny skeletal cykel startar och affekterar nya rörben. Intervallerna mellan återfallen blir längre med stigande ålder. Återfall av redan drabbade rörben är förhållandevis sällsynt, kroniska fall har dock setts ge upprepade förekomst i radius för att sedan drabba ulna (Lenehan et al., 1985).

Sjukdomens historia

Panosteit är en sjukdom som i många år gått under flera olika benämningar på grund av oklarheter gällande dess ursprung och etiologi. Det första fallet av panosteit återfanns i Europa och beskrevs år 1951. I det skedet misstänktes *Streptococcus spp.* vara etiologiskt agens och sjukdomen fick därför namnet ”hematogen purulent osteomyelit” (Baumann & Pommer, 1951). Under samma tidsperiod kom Gratzl att kalla sjukdomen ”eosinofil panosteit” då eosinofili sågs hos drabbade hundar (Gratzl, 1951). År 1956 misstänktes ett samband mellan panosteit och eosinofil myositis (Gartner, 1956).

År 1960 fanns sammanlagt 28 beskrivna fall av så kallad ”osteomyelit hos unga hundar”. Av dessa 28 hundar var 23 av rasen tysk schäferhund (Berta & Lancz, 1961). År 1966 drog Wamberg slutsatsen att sjukdomen borde kallas ”juvenil osteomyelit”, i väntan på att etiologin skulle fastställas (Wamberg 1966). Sjukdomen rapporterades åter som ”eosinofil panosteit” år 1968, där den beskrevs hos hundar i åldern 3 till 18 månader. Isolering av agens hade då fortfarande inte lyckats, varpå det antogs att sjukdomen orsakades av ett virus (Barrett et al., 1968). Samma år rapporterades radiologiska lesioner av ”enostosis”, det vill säga endostal proliferation av nytt ben hos två hundar (Cotter et al., 1968). En studie av Böhning et al. (1970) utfördes 1966-1968, där 100 hundar ingick och det visade sig att sjukdomen förekom hos betydligt fler raser än schäfer (Burt & Wilson, 1972). Samtliga referenser i stycket ”Sjukdomens historia” har refererats av Burt & Wilson (1972).

Intramembranös benbildning och benremodellering

Intramembranös benbildning, eller direkt benbildning som det också kallas, sker utan en föregående broskmodell. Denna typ av benbildning sker främst i skallens ben, käkbenen samt som en benmanschett runt de långa rörbenen. Intramembranös benbildning startar genom proliferation av mesenkymala osteoprogenitorceller, vilka bildar en tät embryonal bindväv på specifika väl vaskulariserade platser. De mesenkymala cellerna differentierar sedan ut till osteoblaster och börjar producera osteoid, en typ av benvävnad bestående av extracellulärt matrix (ECM), i detta fall kollagen typ I samt andra matrixproteiner. Dessa primära ossifikationscentra växer, smälter samman och bildar en omogen trabekulär benvävnad, så kallad primär spongiosa. Benet är i detta läge elastiskt och behöver förkalkas för att bli stabilt och få ökad hållfasthet. Detta sker genom att kalcium och fosfat från blodkärl deponeras i ECM, i vilket osteoblasterna blir instängda. Osteoblasterna mognar därefter ut till mindre aktiva osteocyter. Benet kommer också att mogna genom att de kollagena fibrerna organiseras i lameller och bildar så kallade osteoner. Den bindväv som återstår på insidan samt utsidan av det mogna benet kommer bilda endosteum respektive periosteum; de kärlrika behinnor som försörjer det kortikala benet nutritionellt. Periosteum är även innerverad för att skydda benet genom nociceptiv signalering. I behinnornas bindväv finns också osteoprogenitorceller som kan differentiera ut vid behov, exempelvis vid frakturläkning.

Benremodellering är en livslång process bestående av reglerad benresorption och benbildning. Benbildningen balanseras av ett samspel mellan olika hormoner och cytokiner, men kan också påverkas mekaniskt. Vid funktionell benremodellering finns en balans mellan osteoblastisk och osteoklastisk aktivitet. Hos unga individer är remodelleringsaktiviteten som störst, då skelettet behöver anpassas efter de växande mjukdelarna. Hos vuxna individer sker processen mer lokalt, för att byta ut gammalt ben mot nytt utan att benet förändras (undantagsfall kan vara mekanisk stress som kan ge förtjockning av benet, s.k. benskleros).

Benet består hos unga individer till ca 50 % av de oorganiska mineralerna kalcium och fosfor. Vid benbildning binds mineralerna in i benet medan de vid benresorption frisätts. Unga, växande individer har en högre skeletal ämnesomsättning, vilket möjliggör en högre inlagring av kalcium än hos vuxna individer. Kalcium och fosformetabolismen regleras huvudsakligen via hormonerna parathormon (PTH) och kalcitonin samt D-vitaminmetaboliten kalcitriol. Djur som hålls inomhus och är rikligt påsade skyddas från solens UV-strålning och kan därför inte själva bilda Vitamin D3. Det behovet behöver därför tillgodoses via födan. Kalcitriol (1,25-dihydroxycholecalciferol [1,25(OH)₂D₃]) bildas i njurarna och är den vitamin D₃-metabolit som är mest biologiskt aktiv vad gäller renal reabsorption samt intestinal absorption av kalcium och fosfor till blodet. Omvandling av kalcitriol i njuren styrs till stor del av PTH. Även låga fosfatnivåerna i plasma uppreglar omvandling till kalcitriol, medan hyperkalcemi och hyperfosfatemi har inhiberande effekt.

PTH är ett hormon som bildas i parathyroidea och spelar stor roll för benremodelleringen. PTH frisätts vid låga nivåer kalcium extracellulärt för att motverka hypokalcemi. Hormonet har bland annat en hämmande effekt på osteoblaster, samt en stimulerande effekt på osteoklaster. Den ökade osteoklastaktiviteten leder till att kalcium frisätts varpå kalciumnivåerna i blodet ökar. PTH har även förmåga att öka återupptaget av kalcium och fosfat i njurarna.

Kalcitonin är ett hormon som bildas i thyroideas parafollikulära celler (c-celler) som, motsatt till PTH, har till uppgift att minska kalciumnivåerna extracellulärt. Kalcitonin verkar bland annat genom att minska antalet aktiva osteoklaster. Därmed minskar också benresorptionen. När osteoklasternas receptorer binder till kalcitonin krymper cellen i storlek och släpper från benet. Den minskade benresorptionen leder till en minskad mängd kalcium och fosfat i blodet. Kalcitonin ökar också utsöndringen av kalcium via urinen. Andra hormoner som också kan påverka benremodellering är bland annat "Growth hormone" (GH) och "Insuline-like growth factor hormone" (IGF-I) som uppreglerar omvandling av Vitamin D3 till kalcitriol, samt könshormoner som kan ha en inhiberande effekt på benresorptionen (Sjaastad et al., 2010).

Sjukdomsutveckling

Panosteit är främst en sjukdom i det medullära benet. Sjukdomens utveckling innefattar vaskulärt läckage från medullära blodkärl, degeneration av medullära adipocyter, osseös stromalcellsproliferation samt ökad benremodellering vilket sammantaget leder till endostal intramembranös benbildning (Muir et al., 1996). Benbildning kan även ske i periostet (Riedesel, 1969). Det initiala ödemet och den endostala benbildningen startar båda i anslutning till diafysens *foramen nutritium*, där *arteria nutricia* löper in, och fortsätter sedan vidare till proximala och distala metafysen.

Initialt uppstår ett vaskulärt läckage av proteinrik ödematös vätska på grund av överbelastning av medullära blodkärl. Ödemet dissekerar sig in mellan medullära adipocyter i den gula benmärgen och orsakar degeneration av dessa. Ödemet stimulerar även till proliferation av retikulära fibroblaster från benmärgens stromalceller, varpå fibroblasterna infiltrerar den gula benmärgen för att organisera ödemet. De genomgår där benmetaplasi och bildar därefter en oorganiserad trådformation av omoget trabekulärt ben. När det trabekulära benet mognar förtjockas det och sammansmälter med det kortikala benet. Överbelastningen av blodkärlen kan även leda till hyperemi i periostet och intilliggande mjukdelar, vilket till följd kan ge en kortikal periostal benbildning, sällan tjockare än några millimeter.

Ödemet reduceras i takt med att det nya trabekulära benet mognar. När ödemet helt försvunnit, upphör även den endostala benbildningen. Osteoklastaktiviteten ökar då för att resorbera det trabekulära ben som bildats i den medullära kanalen. Processen tar veckor till månader och initieras i metafyserna, där den senaste reaktiva benbildningen ägde rum och avslutas intill *foramen nutritium*. Nodulär endostal benvävnad kan finnas kvar som en rest vid *foramen nutritium* i flera år (Trostel et al., 2003). Även i fall av kortikal endostal och periostal benbildning sker en benresorption vid återupprättande av normal vaskularitet (Harari, 2004).

Graden av benremodellering vid panosteit kan variera mellan olika individer. Den endostala benbildningen kan vara så stor att den upptar hela mörghålan (Muir et al., 1996).

Radiologiska fynd

Vid panosteit ses ofta en eller flera kombinationer av radiologiska avvikelser i rörbenen. Ökad intramedullär röntgentäthet är den vanligaste avvikelser. Kontrasten mellan kortikalt ben och den medullära kanalen blir mindre framträdande. Benet får ett indistinkt utseende på grund av förlust av normalt trabekulärt mönster. En förtjockning av det endostala benet och en reaktion i periostet kan också ses, med eller utan ökad medullär röntgentäthet (Lenehan et al., 1985).

Det finns ingen korrelation mellan radiologiska fynd och symptomens svårighetsgrad (Burt & Wilson, 1972). De radiologiska förändringarna kan vara subtila och därför svåra att se vid symptomdebut. Högkvalitativ radiologisk teknik är av stor vikt för säkrare diagnos, men i de flesta fall dröjer det ändå dagar till veckor innan man får synliga förändringar och den radiologiska undersökningen behöver därför ofta upprepas (Muir et al., 1996; Bergh, 2015). Diafysära lesioner ses ofta i distala och centrala humerus, centrala radius, den proximala tredjedelen av ulna, proximala och centrala femur samt proximala tredjedelen av tibia (Muir et al., 1996; DeCamp et al., 2016). Ibland ses även förändringar i metafyserna (Riedesel, 1969).

De radiologiska fynden kan delas in i tre faser; tidig fas, mellanfas och sen fas. De kliniska symptomen uppträder främst under mellanfasen och patienter är således ofta asymptomatiska i tidig och sen fas.

Tidig fas

I den tidiga fasen ses en minskning av det normala trabekulära mönstret samt en minskad kontrast mellan det kortikala benet och den medullära kanalen. Detta ses tydligast i den distala och proximala diafysen. Förändringarna kan vara svåra att upptäcka (DeCamp et al., 2016).

Mellanfas

I detta stadie har den medullära kanalen en ökad röntgentäthet och ett ojämnt, fläckigt utseende. Densiteten kan öka så mycket att det trabekulära benet misstas för kortikalt ben, vilket ger intryck av ett tjockare kortikalt ben. De endostala förändringarna återfinns först i området kring *foramen nutricium*. Lesionerna kan vara ärtstora och fokala eller multifokala, men i vissa fall är hela diafysen drabbad. Det trabekulära mönstret blir i mellanfasen grövre. Förändringar i periostet kan ses som en subtil uppruggning av ytan till en början, varpå periostet efterhand blir tjockare och efter 1-2 veckor är i tjocklek lika med det kortikala benet (Muir et al., 1996; DeCamp et al., 2016). Förändringar i periostet ses i 15-25 % av fallen (Demko & McLaughlin, 2005).

Sen fas

I den sena fasen återgår den medullära kanalen till ett mer normalt utseende. Det grova trabekulära mönstret och den onormala tjockleken av cortex kvarstår dock en längre tid. Lesionerna remodeleras gradvis, vilket leder till att det fläckiga utseendet försvinner efterhand under en tidsperiod av några månader (Muir et al., 1996; DeCamp et al., 2016).

Histologi och blodprovprofil

Det finns endast ett fåtal histologiska studier att tillgå vad gäller panosteit. Detta beror troligen på att biopsitagning sällan anses nödvändig, då panosteit är självläkande och ofta diagnosticeras kliniskt och radiologiskt utan vidare utredning (Zachary & McGavin, 2012).

Nekroser, neoplasier och malignitet har inte återfunnits i drabbade lesioner. Förändringarna kan dock likna de endostala reaktioner som ses vid bildning av primära bentumörer, metastaser och fokala beninfektioner. Det finns enligt vissa studier heller ingen evidens för att varken akut eller kronisk inflammation föreligger (Trostel et al., 2003; DeCamp et al., 2016). I områden med ökad täthet har histiocyter och plasmaceller dock återfunnits enligt en annan studie. Samma studie pekade också på att eosinofiler ackumuleras i de affekterade benens märg i ett sent stadium av sjukdomen (Riedesel, 1969).

Histologiskt ses först degeneration av de medullära adipocyterna samt vaskulärt läckage av proteinrik vätska från intilliggande blodkärl. Därefter ses proliferation av retikulära fibroblaster och osteoblaster (Lenehan et al., 1985; Trostel et al., 2003). En ökad osteoblastisk och fibroblastisk aktivitet med osteoid produktion ses i endostet och periostet. I benmärgen ses även fibros. I äldre lesioner ses lamellärt ben ge en förtjockning av det kortikala benet (DeCamp et al., 2016). De tre zonerna av ben, det vill säga periosteum, kortikalt ben och endosteum, som kan vara svåra att särskilja radiologiskt, kan istället skiljas åt relativt enkelt histologiskt genom att titta på det cellulära arrangemangets mönster. Det kortikala benets celler ses ligga i longitudinellt mönster, mot vilken den periostala benbildningen sker vinkelrätt. Den endostala benbildningen är oorganiserad, med omoget trabekulärt ben och saknar tydlig struktur, vilket gör att man histologiskt enkelt kan skilja den från det kortikala benet (Burt & Wilson, 1972).

Mikroradiografi (metod där röntgenbilder framställs på ett sätt som gör det möjligt att undersöka dessa mikroskopiskt) av radiologiskt friska ben i sent stadie av sjukdomen visar kraftiga kortikala förändringar av osteolytisk natur, vilket ger ett strukturellt försvagat kortikalt ben. Det morfologiska mönstret liknar inte normalt kortikalt ben (Burt & Wilson, 1972).

Blodprovsprofilen förefaller vara relativt opåverkad vid panosteit. Hematologi och serumkemi är oftast inom normala intervall. Eosinofili uppträder inkonsekvent. Riedesel refererar till en studie av Barrett et al. (1968) där eosinofili sågs i hälften av fallen (Riedesel, 1969). I andra studier har differentialräkningen av de vita blodkropparna visat på ett normalt antal eosinofiler. Blodproven har dock inte tagits vid optimal tidpunkt (Burt & Wilson, 1972), då eosinofili har rapporterats uppträda endast under de första två dagarna med kliniska symptom (DeCamp et al., 2016). De flesta hundar har testats negativa för intestinala parasiter, vilka kan orsaka eosinofili (Lenehan et al., 1985). Serumnivåerna av kalcium, fosfor och alkaliska fosfater har alla uppmätts inom normala intervall. Ett ökat antal myeloida prekursorer, histiocyter och plasmaceller har påvisats i benmärgsutstryk (Riedesel, 1969).

Klinisk panosteit

Symptom

Det vanligaste symptomet på panosteit är plötslig hälta utan föregående trauma. I en studie sågs hältan flytta sig mellan olika ben i ca 53 % av fallen (DeCamp et al., 2016). Hältans grad varierar från ingen hälta till blockhälta, där lindrig hälta enligt en studie ses i 83 % av fallen (Igna et al., 2016) och blockhälta är ovanligt (Roush, 1999). Smärta tros uppstå på grund av stimulering av smärtreceptorer i periostet eller på grund av medullär hypertension (Demko & McLaughlin, 2005). Hältan försvinner ofta efter några dagar, för att sedan återkomma. Andra, mindre frekvent förekommande symptom är muskelatrofi, värme och svullnad i det affekterade benet, (Riedesel, 1969; Lenehan et al., 1985) samt feber, letargi och anorexi (Demko & McLaughlin, 2005). Letargi och inappetens ses ofta initialt (Bergh, 2015). Det finns stora oklarheter kring sjukdomens kliniska symptom. Då panosteit är självläkande och inte ger någon permanent funktionsnedsättning, saknas mycket forskning inom området (DeCamp et al., 2016).

Diagnostik

Panosteit kan i vissa fall vara svår att diagnosticera, då sjukdomen kan yttra sig på många olika sätt (Stead et al., 1983). Diagnos ställs ofta genom att väga samman kliniska fynd och radiologiska fynd. Om radiologisk undersökning är utan anmärkning, kan scintigrafi vara till hjälp för att ställa diagnos, där radiofarmaka injiceras för att markera metabol aktivitet, såsom benremodellering (Demko & McLaughlin, 2005). Diagnostiska kliniska fynd är distinkt smärta vid palpation av rörbenens diafyser, främst i humerus, femur, radius och ulna (Burt & Wilson, 1972). Även avsaknad av ledsmärta är ett kliniskt fynd (Stead et al., 1983). Panosteit anses överdiagnosticeras hos unga hundar där man inte hittar någon annan orsak till håltan (McLaughlin, 2001). Panosteit kan också uppträda samtidigt som andra sjukdomar, exempelvis hypertrofisk osteodystrofi, osteokondros (Bergh, 2015) samt höftledsdysplasi, vilket försvårar diagnostiken ytterligare (McLaughlin, 2001).

Behandling och prognos

Det finns ingen specifik behandling för panosteit. Sjukdomen behandlas ibland symptomatiskt med NSAID eller kortikosterioder. Inga av dessa har dokumenterad effekt att påskynda läkningen (DeCamp et al., 2016) men i en studie sågs hos 63,6 % av de hundar som diagnosticerats med panosteit en klinisk förbättring efter behandling med NSAID i kombination med vila (Igna et al., 2016). Vid svår smärta kan även opioider eller gabapentin användas (Bergh, 2015). Kortikosteroider rekommenderas inte för behandling under längre perioder då dessa har en immunosupprimerande effekt och därmed kan ge eventuella infektiösa agens bättre förutsättningar att växa till (Muir et al., 1996; Rang & Dale, 2012).

Behandling kan även bestå av rörelserestriktioner och viktreducering (Demko & McLaughlin, 2005). Predisponerade raser kan dra nytta av att få en modifierad kost (LaFond et al., 2002). En diet med lägre kalciumhalt kan vara fördelaktigt vid panosteit (Hazewinkel 1989).

Prognosen för panosteit är mycket god. Sjukdomen självläker oftast innan hunden hunnit fylla 20 månader (Roush, 1999). Sekundära komplikationer är mycket ovanligt (Lenehan, 1985). Trots att inga patologiska frakturer rapporterats i samband med panosteit, anser vissa författare ändå att man bör undvika att utsätta hundar för hårt arbete direkt efter en sjukdomsepisod på grund av ett strukturellt försvagat cortex (Burt & Wilson, 1972).

Möjliga etiologier

Nutrition

Nutrition är en viktig faktor för den skeletala utvecklingen hos växande hundar. Hundar av stora raser är överrepresenterade vad gäller tillväxtrubbningar associerade med skeletal remodellering, däribland panosteit. Tillväxtrubbningarna tycks korrelera med högt intag av foder, framförallt om det är rikt på energi eller kalcium, eller om det har en obalans i kvoten mellan kalcium och fosfor. Ett överintag av vitamin D3 kan också vara möjlig orsak, om än mindre klarlagd (Tryfonidou et al., 2003b). Det råder delade meningar huruvida nutritionsrubbningar helt eller delvis skulle orsaka panosteit. Enligt en studie av Riedesel (1969) exkluderas nutritionsrubbningar som en tänkbar etiologi, då alla då kända fall av panosteit har blivit utfodrade på ett adekvat sätt.

Hazewinkel skriver i en artikel från 1989 att intag av foder innehållande för höga halter kalcium under lång tid leder till kronisk hyperkalcitoninemi, vilket ger minskat antal aktiva osteoklaster. Unga djur är beroende av en normal osteoklastisk aktivitet för att benremodelleringen ska vara proportionell med tillväxten av mjukdelarna. Författaren menar att vid störd benremodellering fås förträngningar i bland annat *foramen nutricium*, vilket i sin tur kan orsaka stas av kärnen i de långa rörbenen och således panosteit.

Schoenmakers et al., (2000) visar att växande grand danois-valpar i en studie saknar förmåga att nedreglera kalciumabsorptionen, vilket leder till ett ökat kalciumupptag som i sin tur har visats påverka skelettutvecklingen hos större raser (Schoenmakers et al., 2000). Ökat intag av kalcium leder till hög frisättning av kalcitonin efter måltiden (Corbee, 2012). Den övre rekommenderade gränsen är 1,6 % kalcium i födan för hundar under 14 veckors ålder enligt FEDIAFs (European Pet Food Industry Federation) nutritionsriktlinjer för hund (2008). Ett försök visade att valpar av storväxta raser som matades med en diet innehållande 3,3 % kalcium mellan 3 och 6 veckors ålder i större utsträckning utvecklade c-cellshyperplasi i thyroidea och därmed hyperkalcitoninism, jämfört med en kontrollgrupp från samma kull uppfödda på en diet innehållande 1,1 % kalcium (Schoenmakers et al., 1999). Hyperkalcitoninism påverkar benremodelleringen och anses således vara en riskfaktor för utveckling av panosteit. Valpar som diar samtidigt som de äter ett foder innehållande en hög kalciumhalt löper en större risk att få panosteit vid 3-4 månaders ålder (Corbee, 2012).

I en studie av Tryfonidou et al. (2003) på växande grand danoisvalpar undersöktes effekten av vitamin D3. Resultaten pekade på att ett för stort intag av vitamin D3-tillskott kan resultera i störd benremodellering (och därmed risk för panosteit). Detta tros bero på att storväxta raser har en större produktion av tillväxthormonerna GH och IGF-I, som uppreglerar omvandling av Vitamin D3 till kalcitriol, jämfört med mindre raser såsom toypudel och beagle (Tryfonidou et al. 2003b).

Det finns omfattande kliniska observationer som tyder på en nära koppling mellan proteinrikt hundfoder med högt kaloriinnehåll och förekomsten av panosteit (Schawalder et al., 2002). En studie visar att överdrivet intag av protein kan ge osmotiska effekter i benmärgen. Detta kan leda till intraosseöst ödem, som på grund av benets icke-expansiva förmåga ger en tryckökning i benmärgen med efterföljande kompression av blodkärl. Studien beskriver försök där behandling med avregistrerade humanpreparat innehållande benzopyroner, (exempelvis kumarin) som tros vara en proteolytisk substans, har minskat ödemet och således de kliniska symptomen. Det anses därför troligt att koppling finns mellan överskott av protein och intraosseöst ödem (Schawalder et al., 2002).

Även Lauten (2006) tar upp högt energiinnehåll i foder som en faktor för utveckling av panosteit. Det finns enligt studien stark evidens på att ökat energiintag, kalcium, fosfor och Vitamin D har en viktig roll i utvecklingen av tillväxtrubbningar (Lauten, 2006). En kontrollerad diet under uppväxtperioden anses kunna reducera incidenten av panosteit enligt Asher et al., (2009).

Genetik

Majoriteten av studier om panosteit tar upp det faktum att sjukdomen är överrepresenterad hos schäfer (86 av 100 hundar enligt en studie som Lenehan et al. (1985) refererar till). Att vissa raser verkar vara predisponerade för sjukdomen gör att en ärftlighetsfaktor misstänks som del i etiologin för panosteit (McLaughlin, 2001; Lawler et al., 2015; Igna et al., 2016; DeCamp et al., 2016). Roush (1999) skriver att sjukdomen tros ha ett polygenetiskt ursprung. Lenehan (1985) refererar till ett försök av Van Sickle (1975) där valpar av raserna schäfer och engelsk pointer fick växa upp i samma miljö och under samma förutsättningar. Endast schäfrarna utvecklade panosteit och det ansågs då självklart att sjukdomen har genetisk bakgrund. Det är också rapporterat att flera kullar efter samma föräldradjur drabbas av panosteit, samt att avkomor i större utsträckning utvecklar sjukdomen om tiken tidigare drabbats (Burt & Wilson, 1972). Då sjukdomen beskrivits i flertalet raser anses en rent genetisk etiologi dock mindre trolig (Muir et al., 1996).

Agens

Infektiöst agens anses av vissa vara en trolig orsak till panosteit, då främst virus (DeCamp et al., 2016). På 1950-talet när panosteit först beskrevs i Europa trodde flera att det var *Streptococcus spp.* som orsakade sjukdomen, men försök att isolera bakterien misslyckades. Försök att överföra sjukdomen på artificiell väg mellan sjuka hundar och friska schäfervalpar (som ansågs mest mottagliga) lyckades dock. Detta utfördes genom att utvinna benmärg från de sjuka hundarna och filtrera den cellfri och bakteriefri, för att sedan inokulera en suspension bestående av 10 % benmärg i de mottagliga hundarnas benmärg. Sjukdomen överfördes endast till benet som inokulerades (Riedesel, 1969; Burt & Wilson, 1972). Hos en hane rapporterades dock lesioner i fler ben än det inokulerade. Överföringen till hanhundar lyckades oftare än till tikar (Muir et al., 1996).

Att lyckas med ovanstående försök trots att benmärgssuspensionen var cell- och bakteriefri ansågs styrka hypotesen att panosteit orsakades av virus. Samtidiga symptom som feber och tonsillit ansågs också tala för en systemisk virusinfektion (Muir et al., 1996). Publikationer av de första panosteitfallen på 1950-talet sammanföll med att ett valpsjukevirus med levande, försvagat virus blev allmänt förekommande (Appel, 1987). Hundar som vaccinerats sågs i vissa fall utveckla persistent infektion av valpsjuka som varade i flera månader, trots att antikroppar mot viruset bildats (Appel, 1969). Vissa hundar insjuknade även i valpsjuka till följd av vaccinationen (Hartley, 1974). En studie visar att valpsjukevirus kan infektera benceller i de långa rörbenen, där de påverkar aktiviteten av osteoblaster och osteoklaster (Mee et al., 1992). Försvagning av viruset antas hindra det från att aktivt replikeras i bencellerna, men kan möjligen fortfarande transkriberas till budbärar-RNA (Muir et al., 1996).

Övrigt

Stress anses vara en trolig utlösande faktor till panosteit enligt vissa studier, men ingen närmare förklaring erbjuds (Lenahan et al., 1985; Roush, 1999). Därtill har metabola sjukdomar, parasitism, hyperöstrogenism och hemofili i flera studier omnämnts som möjliga etiologier, men endast svag evidens finns för dessa (Muir et al., 1996). Andra föreslagna etiologier kan vara allergi (Roush, 1999; DeCamp et al., 2016) och endokrin dysfunktion (DeCamp et al., 2016). I ett försök med dvärgpudlar, där ett tillskott av GH injicerades subkutant på 6 valpar under perioden 12 – 21 veckors ålder, visade det sig att GH:s anabola effekter på benformation och tillväxt av mjukdelar kan ha resulterat i oproportionerligt låg benresorption, med konsekvenser i skeletal remodelering och utveckling av panosteit. GH stimulerar benformation framför benresorption, vilket kan skapa obalans i den skeletala remodeleringen. Då större raser normalt frisätter högre halter GH än små raser, kan detta möjligen relateras till att stora raser i större utsträckning drabbas av störningar i benremodelleringen och vidare utveckling av panosteit (Tryfonidou et al., 2003a).

Mycket lite information finns att tillgå angående huruvida panosteit skulle kunna ha en koppling till fysiskt arbete eller trauma. Enligt Riedesel (1969) kan panosteit inte kopplas till föregående trauma. Bergh (2015) rapporterar att hundar blivit sjuka oberoende av vila eller aktivitet. Sjukdomen tros dock kunna förvärras av ökad ämnesomsättning till följd av överdriven fysisk aktivitet (Schawalter et al., 2002).

DISKUSSION

Panosteit är en sjukdom som idag funnits beskriven i 65 års tid. Trots detta är informationen om sjukdomen knapp och studierna begränsade. De mer djupgående studierna är ofta gjorda på ett fåtal hundar och flera studier består av fallstudier på en enda individ. Detta gör resultaten svårtolkade, eftersom en mindre stickprovsstorlek ger större osäkerhet. Namnet panosteit är den mest erkända termen för sjukdomen. Den anses dock vara felaktig och missvisande av många författare, som hävdar att sjukdomen saknar inflammatoriskt ursprung. En författare refererar dock till en tidigare studie (Barrett et al., 1968) där man återfunnit plasmaceller och histiocyter i benmärgsutstryk från områden med ökad densitet (Riedesel, 1969). Då det saknas information om hur många patienter som faktiskt uppvisat denna cellbild, samt då histologiska undersökningar endast görs i undantagsfall vid panosteit (Zachary & McGavin, 2012), är det omöjligt att uttala sig närmare huruvida inflammation faktiskt föreligger eller ej vid panosteit. Även om sjukdomen vore inflammatorisk, drabbar den heller inte hela benet, varpå namnets betydelse kan tyckas än mer vilseledande. Samma studie som hävdar att inflammatoriska celler kan återfinnas i benet vid panosteit, menar också att eosinofili i blodet kunnat uppmätas i hälften av fallen. Hur många fall det totalt handlar om framgår inte i studien. Författare hävdar att eosinofilin endast är mätbar under sjukdomens två första dagar (Burt & Wilson, 1972; DeCamp et al., 2016). Det framgår inte i text när blodprover är tagna och således kan man inte dra någon slutsats om associationen mellan eosinofili och panosteit. Att använda termen enostosis är att korrekt beskriva en del av sjukdomsförloppet, men är ofullständig då den inte innefattar periostala förändringar.

Etiologin för panosteit är än idag ett olöst mysterium. Troligtvis är sjukdomen multifaktoriell. Att fler studier behövs på området är ett faktum, vad man ska lägga fokus på är dock inte helt självklart. Det finns många förslag till tänkbara etiologier, dock saknas substans bakom flera av dessa, såsom stress, parasitism och allergier.

Nutritionens roll diskuteras av flera författare där vissa menar att fodret för 25 år sedan var för dåligt anpassat till hundars olika näringsbehov, styrt av bland annat ålder och ras (Schawalter et al., 2002; Lauten, 2006). Om så vore fallet borde man kunna se minskad förekomst av sjukdomen allt eftersom foder blivit mer individanpassat, men enligt en studie av Igna et al., (2016) ses snarare en ökning av antalet fall. Att mängden protein i fodret skulle vara orsaken till panosteit diskuteras i Schawalders studie (2002), där det initiala ödemet i sjukdomsförloppet tros bero på en ökad mängd protein i fodret. Genom att behandla ödemet med benzopyroner kan en minskning av ödem och kliniska symptom ses inom några dagar. Att ödem och kliniska symptom minskar skulle dock kunna vara delar av sjukdomens naturliga förlopp. Många författare anser att det finns evidens för en koppling mellan utfodring och tillväxtrubbningar så som panosteit. Med många inblandade faktorer är det svårt att veta vad som faktiskt är den utlösande faktorn. Vitamin D3 är fortfarande inte så väl utredd, men förefaller vara en intressant kandidat.

Panosteit är vanligare hos storväxta raser. Utöver förslaget om en rent genetisk etiologi kan det vara intressant att fundera över andra aspekter som överlag skiljer stora raser från små raser. En större produktion av GH under den kritiska tillväxtperiod där panosteit främst uppstår, skulle kunna förklara varför man ser sjukdomen i allt större utsträckning hos stora raser (Tryfonidou et al. 2003b).

Eftersom tikar oftare utvecklar sjukdomen vid sin första östrus och att könshormoner kan ha en inhiberande effekt på benresorptionen finns en tänkbar förklaring till varför hyperöstrogenism föreslagits som orsak till panosteit. Dock stämmer det inte riktigt överens med det faktum att hanhundar drabbas fyra gånger så ofta som tikar (Burt & Wilson, 1972; Lenehan et al., 1985).

Hypotesen att panosteit skulle korrelera med en allmän förekomst av försvagat valpsjukevirus är i sig intressant, men behöver utredas vidare då det idag inte finns någon evidens för att panosteit och valpsjuka skulle ha ett samband. Det vore intressant att använda sig av existerande realtids-PCR för att utreda huruvida hundar som vaccinerats mot valpsjuka och utvecklar panosteit bär på en persistent infektion av valpsjuka.

I en studie ansågs NSAID tillsammans med vila ge en förbättring på över 60 % i form av minskning av kliniska symptom. Dock har man i studien inte tagit sjukdomens självläkande natur i beaktning. Kontrollgrupp eller placebogrupp i avseende endast vila, endast medicinering eller ingen åtgärd alls saknades och det fanns således inget att jämföra med (Igna et al., 2016). Då NSAID och rörelserestriktioner är vanliga behandlingsmetoder i dagens läge hade det varit intressant att veta om de tillsammans eller var för sig har annan funktion än att lindra smärtan.

Jag har inte kunnat hitta några studier som undersöker huruvida panosteit kan uppkomma till följd av hård fysisk aktivitet. Då schäfer är en arbetande hund som ofta aktiveras redan som ung, med risk för överansträngning, så tycker jag att detta är en intressant aspekt. Som ägare av två schäfrar där båda utvecklat panosteit efter hårdare fysisk aktivitet, så har jag svårt att blunda för att det åtminstone kan vara en utlösande faktor.

Sammanfattningsvis har jag efter denna litteraturstudie dragit slutsatsen att etiologin för panosteit fortfarande är okänd. Då det handlar om en självläkande sjukdom som sällan ger bestående men, anses det förmodligen i dagsläget vara viktigare att lägga resurser på forskning om andra ortopediska sjukdomar. De flesta studierna inom området är över 50 år gamla. Om man med dagens diagnostiska metoder skulle fortsätta att utreda sjukdomen, skulle man troligen kunna utesluta ett antal föreslagna etiologier och därefter kunna lägga mer fokus på potentiella etiologier. Jag anser att det finns ett värde i att fastställa sjukdomens etiologi, då det skulle kunna ge bättre möjlighet till snabbare och säkrare diagnos av sjukdomen och minimera risken att missa andra bensjukdomar. Kanske skulle också mer relevanta behandlingsmetoder för tillståndet kunna tas fram som skulle kunna påskynda återhämtningen av en annars långdragen sjukdomsprocess, och därmed bespara både hund och hundägare lidande i framtiden.

LITTERATURFÖRTECKNING

- Appel M (1969). Pathogenesis of canine distemper virus. *American Journal of Veterinary Research*, 30: ss. 1167–1182.
- Appel, M. (1987). *Virus Infections of Carnivores*. Amsterdam: Elsevier, ss 133–159.
- Asher, L., Diesel, G., Summers, J.F., McGreevy, P.D. & Collins, L.M. (2009). Inherited defects in pedigree dogs. Part 1: disorders related to breed standards. *Vet J*, 182(3), ss. 402-11.
- Barrett, R. B., Schall, W. D., & Lewis, R. E. (1968). Clinical and radiographic features of canine panosteitis. *J Am Anim Hosp Assoc*, 4(2), ss. 94-104.
- Baumann, R. & Pommer, A. (1951). Die chronische Osteomyelitis der jungen Schaferhunde. *Wien Tierärztl Monatssch*, 38: s. 670.
- Bergh, M. S. (2015-08). *Panosteitis*.
http://www.cliniciansbrief.com/sites/default/files/attachments/CV_Panosteitis.pdf [2017-02-20]
- Berta, S. & Lancz, E. (1961) Mit Vermehrung der eosinophilen Zellen einhergehende Osteomyelitis junger Hunde. *ACTA Veterinaria Academiae Scientiarum Hungariae*, 11(4), s. 367.
- Burt, J.K. & Wilson, G.P. (1972). A study of eosinophilic panosteitis (enostosis) in German shepherd dogs. *Acta Radiologica: Diagnosis*, 12, ss. 7-13.
- Böhning, R. H., Suter, P. F., Hohn, R. B., & Marshall, J. (1970). Clinical and radiologic survey of canine panosteitis. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 156, ss. 870-883.
- Corbee, R.J., Tryfonidou, M.A., Beckers, I.P. & Hazewinkel, H.A. (2012). Composition and use of puppy milk replacers in German Shepherd puppies in the Netherlands. *J Anim Physiol Anim Nutr (Berl)*, 96(3), ss. 395-402.
- Cotter, S. M., Griffiths, R. C., & Leav, I. (1968). Enostosis of young dogs. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 153(4), ss. 401-410.
- DeCamp, C.E., Johnston, S.A., Déjardin, L.M. & Schaefer, S.L. (2016). *Brinker, Piermattei and Flo's Handbook of Small Animal Orthopedics and Fracture Repair. 5. uppl.* London: W.B. Saunders, ss. 821-24
- Demko, J. & McLaughlin, R. (2005). Developmental orthopedic disease. *Vet Clin North Am Small Anim Pract*, 35(5), ss. 1111-35.
- FEDIAF (2008). *Nutritional Guidelines for Complete and Complementary Pet Food for Cats and Dogs*. European Pet Food. Industry Federation, Bruxelles.
- Gartner, K. (1956). Klinische Beobachtungen an der eosinophilen Panosteitis der Junghunde (Osteomyelitis der jungen Schäferhunde). *Kleintierpraxis*, 1, s. 71
- Gratzl E. (1951). Die eosinophile Panosteitis der Junghunde (Osteomyelitis der jungen Schaferhunde). *Wien Tierärztl Monatsschr*, 38, s. 629.
- Harari, J. (2004). *Small Animal Surgery Secrets. 2. uppl.* Philadelphia: Hanley & Belfus, ss. 287-292
- Hazewinkel, H.A.W. (1989). Nutrition in relation to skeletal growth deformities. *Journal of Small Animal Practice*, 30(11), ss. 625-630.

- Hartley, W.J. (1974). A post-vaccinal inclusion body encephalitis in dogs. *Veterinary Pathology*, 11, ss. 301–312.
- Igna C., Dascalu R., Bumb D., Sicoe B., Schüssler L. (2016). The incidence of panosteitis in dogs admitted in surgery clinic of the faculty of veterinary medicine Timisoara – Retrospective study (2000-2015). *Scientific Works. Series C. Veterinary Medicine*, 62, ss 69-72.
- Johnson, K.A. & Allan, G.S. (1982). Panosteitis in a cocker spaniel dog. *Australian Veterinary Journal*, 58(4), ss. 153-155.
- LaFond, E., Breur, G.J. & Austin, C.C. (2002). Breed Susceptibility for Developmental Orthopedic Diseases in Dogs. *Journal of the American Animal Hospital Association*, 38(5), ss. 467-477.
- Lauten, S.D. (2006). Nutritional risks to large-breed dogs: from weaning to the geriatric years. *Vet Clin North Am Small Anim Pract*, 36(6), ss. 1345-59.
- Lawler, D.F., Reetz, J.A., Sackman, J.E., Evans, R.H. & Widga, C. (2015). Suspected hypertrophic osteopathy in an ancient canid: Differential diagnosis of possible etiologies. *International Journal of Paleopathology*, 9, ss. 52-58.
- Lenehan, T.M., Van Sickle, D.C., Biery, D. N. (1985) Chapter 49, Canine panosteitis. I: Newton, C.D. & Nunamaker, D.M. *Textbook of Small Animal Orthopaedics*. Philadelphia: Lippincott. S 591-6.
- McLaughlin, R.M. (2001). Hind Limb Lameness in the Young Patient. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, 31(1), ss. 101-123.
- Mee, A.P., Webber, D.M., May, C., Bennett, D., Sharpe, P.T. & Anderson, D.C. (1992). Detection of canine distemper virus in bone cells in the metaphyses of distemper-infected dogs. *Journal of Bone and Mineral Research*, 7(7), ss. 829-834.
- Muir, P., Dubielzig, R.R., & Johnson, K.A. (1996). Panosteitis. *Compendium on Continuing Education for the Practicing Veterinarian*, 18(1), ss 29-33.
- Rang, H.P. & Dale, M.M. (2012). *Rang and Dale's pharmacology*. Edinburgh; New York: Elsevier/Churchill Livingstone, ss. 400-407.
- Riedesel, D. H. (1969). Eosinophilic Panosteitis of Young Dogs, *Iowa State University Veterinarian*, 31, ss. 29-33.
- Roush, J.K. (1999). Miscellaneous diseases of bone. I: Birchard, J. & Sherding, R. *Saunders manual of small animal practice*. 2. uppl. London: W.B. Saunders, ss 1194-1200.
- Schawwalder, P., Andres, H.U., Jutzi, K., Stoupis, C. & Bösch, C. (2002). Die Panostitis beim Hund – eine kryptogenetische Skeletterkrankung im Blickwinkel einer neuen ätiopathogenetischen Hypothese. Teil 1: Klinische und diagnostische Aspekte. *Schweizer Archiv für Tierheilkunde*, 144(3), ss. 115-130.
- Schoenmakers, I., Nap, R.C., Mol, J.A., Hazewinkel, H.A. (1999). Calcium metabolism: an overview of its hormonal regulation and interrelation with skeletal integrity. *Veterinary Quarterly*, 21, ss. 147-153.
- Schoenmakers, I., Hazewinkel, H.A., Voorhout, G., Carlson, C.S. & Richardson, D. (2000). Effects of diets with different calcium and phosphorus contents on the skeletal development and blood chemistry of growing great danes. *The Veterinary record*, 147(23), ss. 652.

- Sjaastad, O.V., Hove, K. & Sand, O. (2010). *Physiology of Domestic Animals*. 2. uppl. Oslo: Scandinavian Veterinary Press, ss. 260-277.
- Stead, A.C., Stead, M.C.P. & Galloway, F.H. (1983). Panosteitis in dogs. *Journal of Small Animal Practice*, 24(10), ss. 623-635.
- Trostel, C.T., Pool, R.R. & McLaughlin, R.M. (2003). Canine lameness caused by developmental orthopedic diseases: panosteitis, Legg-Calve-Perthes disease, and hypertrophic osteodystrophy. *Compendium*, 25(4), ss. 282-293.
- Tryfonidou, M.A., Holl, M.S., Oosterlaken-Dijksterhuis, M.A., Vastenburg, M., van den Brom, W.E. & Hazewinkel, H.A.W. (2003a). Growth hormone modulates cholecalciferol metabolism with moderate effects on intestinal mineral absorption and specific effects on bone formation in growing dogs raised on balanced food. *Domestic Animal Endocrinology*, 25(2), ss. 155-174.
- Tryfonidou, M.A., Holl, M.S., Stevenhagen, J.J., Buurman, C.J., Deluca, H.F., Oosterlaken-Dijksterhuis, M.A., van den Brom, W.E., van Leeuwen, J.P.T.M. & Hazewinkel, H.A.W. (2003b). Dietary 135-fold cholecalciferol supplementation severely disturbs the endochondral ossification in growing dogs. *Domestic Animal Endocrinology*, 24(4), ss. 265-285.
- Van Sickle, D. (1975). *Selected Orthopedic Problems in the Growing Dog*. South Bend: American Animal Hospital Association. ss 20-28.
- Wamberg, K. (1966) *Atlas radiologica*. Copenhagen: Medical Book Company. s. 378.
- Zachary, J.F. & McGavin, M.D. (2012) *Pathologic basis of veterinary disease*. 5 uppl. St. Louis: Elsevier, s. 953.
- Žeškov, B. (1960). A Contribution to Eosinophilic Panostitis in Dogs. *Transboundary and Emerging Diseases*, 7(7), ss. 671-680.