



Sveriges lantbruksuniversitet
Swedish University of Agricultural Sciences

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

Ger tidig kastration ökad risk för felin fyseal dysplasi?

Stefan Lindén

*Uppsala
2017*

Veterinärprogrammet, examensarbete för kandidatexamen

Delnummer i serien: 2017:54

Ger tidig kastration ökad risk för felin fyseal dysplasi?

Does neutering at an early-age increase the risk of developing feline physeal dysplasia?

Stefan Lindén

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: grund nivå, G2E

Kurstitel: Självständigt arbete i veterinärmedicin

Kurskod: EX0700

Program: Veterinärprogrammet

Utgivningsort: Uppsala

Utgivningsår: 2017

Serienamn: Veterinärprogrammet, examensarbete för kandidatexamen

Delnummer i serie: 2017:54

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

Nyckelord: Felin fyseal dysplasi, SCFE, katt, kastration, tillväxtplatta

Key words: Feline physeal dysplasia, SCFE, cat, neutering, growth plate

Sveriges lantbruksuniversitet
Swedish University of Agricultural Sciences

Fakulteten för veterinärmedicin och husdjursvetenskap
Institutionen för biomedicin och veterinär folkhälsovetenskap

Innehållsförteckning

Sammanfattning	1
Summary	3
Inledning	5
Material och metoder	6
Litteraturöversikt	7
1.1 Kort om endokondral benbildning och tillväxtzoner	7
1.1.1 Benbildning	7
1.1.2 Tillväxtzoner	9
1.2 Felin fyseal dysplasi	15
1.3 Pubertet och kastration	19
1.3.1 Koppling rörbensfraktur - tidig kastration	21
Diskussion	22
Litteraturförteckning	25

Sammanfattning

Felin fyseal dysplasi är en defekt som karakteriseras av en progressiv förskjutning av lårbenets ledhuvud i förhållande till proximala metafysen vilket slutligen resulterar i en fraktur tvärs över tillväxtzonen. Förskjutningen möjliggörs av att tillväxtzonerna fortfarande är öppna samt onormalt tjocka. Andra begrepp för denna åkomma är "slipped capital femoral epiphysis" (SCFE), "feline capital physeal dysplasia syndrome" och "spontaneous femoral capital physeal fracture".

Det är framför allt vuxna, kastrerade överviktiga hankatter som drabbas av SCFE men skadan förekommer även hos kastrerade honkatter samt icke kastrerade hon- och hankatter. Karakteristiskt för SCFE är att frakturen genom tillväxtzonen uppstår i frånvaro av trauma. Histologiska särdrag är en vidgning av tillväxtbrosket till drygt dubbla storleken mot vad som är normalt samt att kondrocyterna ligger utspridda i grupper (kondron), omgivna av rikligt med extracellulärt matrix (ECM). Även förändringar som benskleros och osteolys kan ses i det trabekulära metafysära benet, vilket troligtvis är sekundärt till frakturen i tillväxtplattan. Orsaken till SCFE är inte fastställd. Den är troligtvis multifaktoriell med arvsanlag, övervikt, endokrin obalans, kastring och kön som predisponerande faktorer.

Syftet med denna litteraturstudie är att undersöka om tidig kastration innebär en ökad risk att drabbas av SCFE. Arbetet inkluderar även en genomgång av tillväxtzonens uppbyggnad och funktion. Tillväxtzonen regleras av en mängd olika signalsubstanser. Vissa reglerar på systemisk nivå, andra lokalt och en del genom båda delarna. Exempel på signalsubstanser är östrogen, leptin, Insulin-like growth factor (IGF)-1, Growth hormone (GH), Runx2 och transforming growth factor (TGF)- β . Även koncentrationen av signalsubstan- sen är av betydelse, exempelvis östrogen som i låga koncentrationer stimulerar tillväxt av tillväxtzonen men i höga koncentrationer stimulerar slutning. Exakt hur tillväxtplattan regleras och vad som styr slutningen är inte helt känt.

Vid kastration av katt ses en fördröjning av tillväxtzonernas slutning, vilket är ett av kännetecknen för SCFE. Ingen signifikant skillnad i fördröjning har dock påvisats mellan katter som kastreras vid 7 veckors respektive 7 månaders ålder. Studier visar att kastration före 7 månaders ålder, trots att det leder till försenad slutning av tillväxtzoner, inte ökar risken för SCFE. Slutsatsen efter denna litteraturstudie är istället att det troligtvis föreligger en genetisk predisposition för SCFE hos de individer som drabbas av skadan.

Summary

Feline physeal dysplasia is a syndrome characterized by a progressive displacement of the capital femoral epiphysis in relation to the proximal femoral metaphysis through the growth plate, resulting in a fracture in the growth plate. The displacement is made possible due to wider than normal and open growth plates in the proximal femur. Feline fyseal dysplasia is also referred to as “slipped capital femoral epiphysis” (SCFE), “feline capital physeal dysplasia syndrome” and “spontaneous femoral capital physeal fracture”.

Those mainly afflicted are adult, neutered and overweight male cats but the syndrome is also seen in spayed female cats and in intact male and female cats. One of the distinguishing features of SCFE is that the fracture of the growth plate is atraumatic. Characteristic features histologically are widening of the growth plate to approximately twice its normal size and randomly scattered chondrocytes in clusters, surrounded by large amounts of extracellular matrix (ECM).

Bone sclerosis and osteolysis may also be seen in the trabecular metaphyseal bone, and most likely represent secondary changes to fracturing of the growth plate. The pathogenesis of SCFE is not known, most likely it is a multifactorial syndrome with predisposing factors such as heredity, overweight, endocrine imbalance, neutering and sex.

This review targets the question whether or not neutering at an early-age in cats increases the risk of SCFE. A survey of the growth plate and some of its regulatory mechanisms is also included. The growth plate is under the influence of several different kind of signalling molecules. Some exert their effect systemically, others locally and some works both ways. Examples of substances that influences the growth plate are oestrogen, leptin, Insulin-like growth factor (IGF)-1, Growth hormone (GH), Runx2 and transforming growth factor (TGF)- β . The concentration of the substance is also of importance. For instance, oestrogen in low concentrations stimulates growth

whereas it in high concentration stimulates closure of the growth plate. The exact mechanism of epiphyseal fusion is not known.

Neutering of cats delay the fusion of the growth plate (delayed fusion of the growth plate being one characteristic of SCFE). The delay is seen regardless if the cat is neutered at an age of seven weeks or seven months. Studies shows, that neutering prior to seven months of age does not increase the risk of developing SCFE, despite the fact neutering leads to a delayed fusion of the growth plate. The conclusion of this review is instead that SCFE probably has a genetic background.

Inledning

Nyligen gick Sveriges Veterinärmedicinska Sällskap (SVS) ut med en ändring av sina rekommendationer avseende lägsta kastrationsålder på katt då man sänkte lägsta åldern från 6 månader till 4 månader (tidigare vid behov) (Veterinärförbund, 2017). Prepubertal kastration är ett irreversibelt ingrepp med stor inverkan på individens kroppsliga (och möjligen mentala) utveckling. Det är därför av största vikt att man i så stor utsträckning som möjligt försöker reda ut vilken påverkan ett sådant ingrepp har. Utifrån detta formulerades frågeställningen som utgör grunden för detta arbete.

Felin fyseal dysplasi ses ofta bilateralt och framför allt hos kastrerade, ofta överviktiga hankatter (Harasen, 2004). Tillståndet innebär att skelettets tillväxtzoner inte sluter sig som de ska vilket resulterar i en progressiv förskjutning av lårbenets ledhuvud i förhållande till lårbenets proximala metafys. Detta resulterar slutligen i en fraktur i lårbenshalsens tillväxtzon, oftast när katten är runt 1 – 2 år gammal. Då kastration både försenar slutningen av tillväxtzoner (Root *et al.*, 1997; Stubbs *et al.*, 1996) och leder till ökat foderintag och större viktökning (Fettman *et al.*, 1997) är det viktigt att reda ut vilken roll kastrationsåldern spelar i detta sammanhang. Ökar tidig kastration risken för felin fyseal dysplasi?

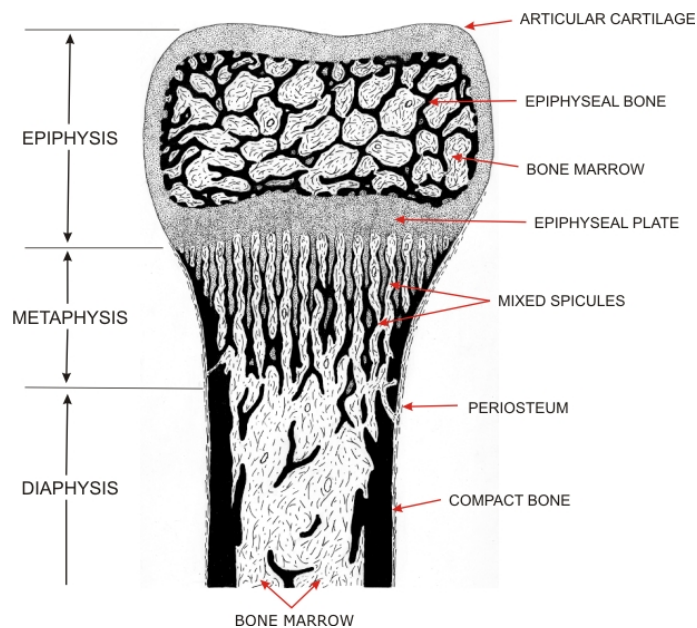
Material och metoder

Litteratur till studien erhöles genom att söka på "feline physeal dysplasia", ("slipped capital femoral epiphysis" AND cat*) samt ("slipped capital femoral epiphysis" AND cat AND neuter*). Även söktermerna (epiphyseal AND closure AND hormone* AND cat) samt (hormonal AND regulation AND bone AND growth AND animal) användes. Sökningarna gjordes i databaserna Web of Science, PubMed och Scopus. Även referenser från referenslistor i vetenskapliga publikationer har använts.

Litteraturoversikt

1.1 Kort om endokondral benbildning och tillväxtzoner

1.1.1 Benbildning



Figur 1. Figure 8.1, av Yves Clermont, Michael Lalli & Zsuzsanna Bencsath-Makkai (CC BY-NC-ND 2.5 CA). http://audilab.bmed.mcgill.ca/HA/html/bc_1_E.html.

Benbildning kan vara antingen intramembranös (s.k. direkt benbildning) eller endokondral (indirekt benbildning).

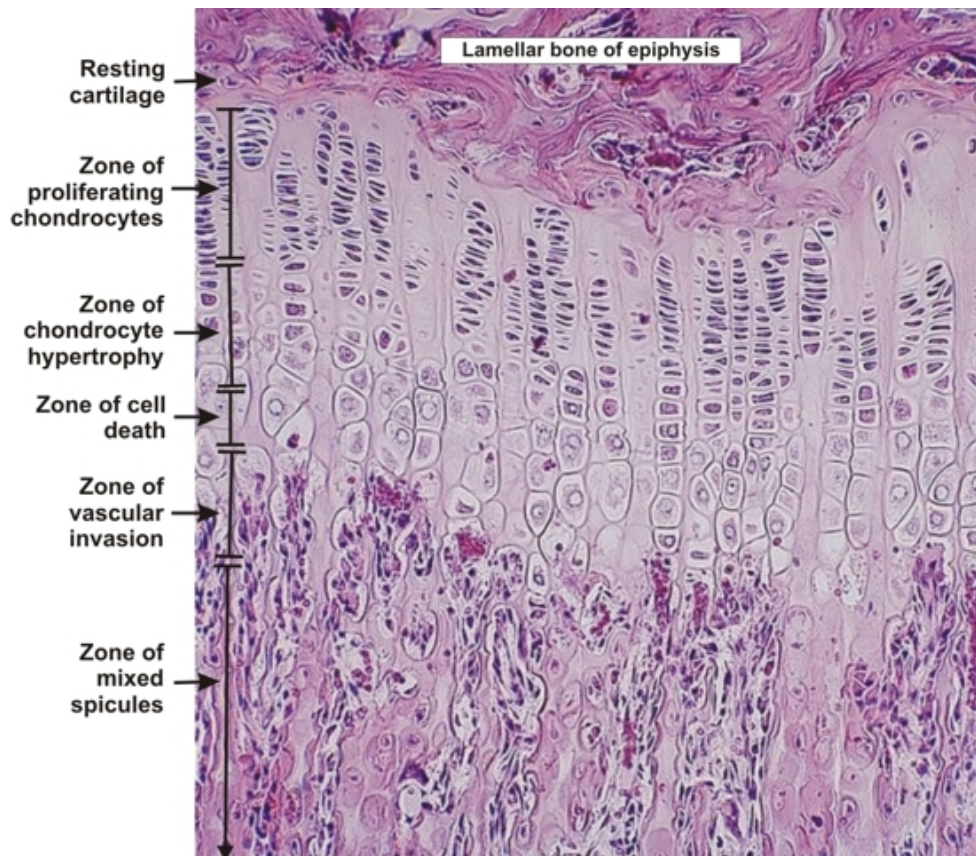
Endokondral benbildning börjar med att odifferentierade mesenkymala stamceller under embryonalperioden vandrar från det laterala mesodermet till bestämda

platser på de utskott som sedan ska bli extremiteter. De mesenkymala cellerna differentierar där ut till kondroblaster, som i sin tur tillverkar extracellulärt broskmatrix (ECM). Det bildas nu en miniatyrmodell av det blivande benet, bestående av hyalint brosk.

I nästa steg bildas ett primärt ossifikationscenter i det område av benet som kommer att utgöra diafysen. Detta sker genom att det bildas en benliknande vävnad som utgör en krage runt broskmodellen. Kondrocyterna (kondroblaster som omges av ECM) som ligger innanför denna krage blir hypertrofa samt börjar reabsorbera sitt ECM samtidigt som de utsöndrar alkaliskt fosfatas, vilket gör att kvarvarande ECM förkalkas. Förkalkat ECM hämmar kondrocyternas näringstillförsel, varpå de hypertrofa cellerna antingen dör och lämnar ett nätverk av hålrum och förkalkat ECM efter sig eller överlever och utvecklas till osteoblaster (Tsang *et al.*, 2015). Osteoblasterna bildar osteoid på byggnadsställningen av förkalkat ECM. Samtidigt som kondrocyterna dör eller omvandlas till osteoblaster invaderas byggnadsställningen av blodkärl och fibroblastlika celler. Det mesta av förkalkat ECM bryts ner och transporteras bort. Kvar blir ett stort hålrum där hematopoetiska stamceller kan sprida ut sig och bilda benmärg. Med blodkärlen följer även mesenkymala stamceller, som i kontakt med förkalkat ECM differentierar till osteoblaster och täcker den förkalkade byggnadsställningen av ECM med benmatrix. Detta kommer att utgöra grunden för den endochondrala benvävnaden.

När utvecklingen av det primära ossifikationscentrat pågått ett tag börjar utvecklingen av sekundära ossifikationscentra. Dessa bildas i områdena som motsvarar epifyserna. Processen sker på liknande sätt som för primära ossifikationscentra, med att blodkärl och perivaskulära kärl invaderar förkalkat ECM som sedan förbenas. De två sekundära ossifikationscentra bildas inte samtidigt; först bildas ett i den proximala epifysen och därefter ett i den distala epifysen. Ett lager av tillväxtbrosk kommer dock vara kvar mellan epifysen och diafysen i respektive ände. Dessa utgör tillväxtzonerna (fyserna) (se fig.1). Här sker den longitudinella tillväxten av rörbenet. Med åldern sluts tillväxtzonerna en efter en och när samtliga slutits är benets längdtillväxt avslutad. Hos många däggdjur (såsom människa, kanin, katt och hund) sker slutningen av tillväxtzonerna i samband med puberteten/könsmognad. Undantag är t.ex. gnagare där tillväxtzonen inte sluts men tillväxten avtar (Chagin & Savendahl, 2009).

1.1.2 Tillväxtzoner



Figur 2. Figure 8.22, av Yves Clermont, Michael Lalli & Zsuzsanna Bencsath-Makkai (CC BY-NC-ND 2.5 CA). http://audilab.bmed.mcgill.ca/HA/html/bc_22_E.html.

Longitudinell bentillväxt av rörben sker vid tillväxtzonen (fysen). Fysen är en väl-organiserad struktur som går att dela in i horisontella zoner (se figur 2) baserat på kondrocyternas differentieringsgrad och placering (Brochhausen *et al.*, 2009). Beroende på vilken av dessa zoner kondrocyten befinner sig i sker proliferation, mognad eller hypertrofi samt produktion av olika typer av ECM. Detta tillsammans är vad som framför allt leder till att benet förlängs (van der Eerden *et al.*, 2003).

Vilozonen kännetecknas av monomorfa, små kondrocyter med en stor cellkärna som upptar nästan hela cellen. Cellerna ligger slumpvis utspridda omgivna av rikligt med ECM (Brochhausen *et al.*, 2009). Verkningsmekanismerna i vilozonen och utvecklingen av dess celler är inte helt klarlagda. Det har länge misstänkts att stamcellsliknande celler förser proliferationszonen med nya kondrocyter, men det är oklart om dessa celler finns i vilozonen eller i övre delen av proliferationszonen. En studie (Abad *et al.*, 2002) visade att de stamcellsliknande cellerna troligtvis finns i vilozonen, och att kondrocyter i vilozonen utsöndrar growth plate-orienting factor

(GPOF) som styr kondrocyterna till att bilda långa rader av celler i proliferationszonen. Därtill sågs att kondrocyterna i vilozonen troligen även utsöndrar ett ämne som hindrar kondrocyter i proliferationszonen, närmast vilozonen, att genomgå terminal differentiering. Därmed bidras till att fysen är uppdelad i distinkta zoner av proliferation och hypertrofi (Abad *et al.*, 2002).

I proliferationszonen blir kondrocyterna avlånga, börjar dela sig och bildar långa kolumner, parallella med benets längsgående axel. Varje kolumn består av 10-20 kondrocyter och kolumnerna är åtskilda av ECM med hög andel kollagen typ II och typ XI. I den proximala delen av varje kolumn ses ofta flera pågående celldelningar. Efter avslutad celldelning omgrupperas den nya och den gamla cellen, så att den nya cellen rättas in i kolumnen och hamnar i linje med övriga. Kondrocyterna i denna zon innehåller mycket glykogen samt har en förhöjd produktion av mitokondriellt adenosintrifosfat (ATP).

När kondrocyterna närmar sig prehypertrofizonen slutar de dela sig och differentierar slutligen till hypertrofa kondrocyter. Cellerna växer framför allt på höjden och kan öka sin storlek 5-10 gånger. Därmed blir differentieringen också ett viktigt steg i tillväxten av benet. Kondrocyterna är i denna zon fortfarande metabolt aktiva men de har nu en markant ökad mängd intracellulärt kalcium. De hypertrofa cellerna minskar kraftigt på sin produktion och utsöndring av kollagen typ II, IX och XI men fortsätter utsöndra kollagen typ I och börjar även utsöndra kollagen typ X. Kollagen typ X är en speciell kollagen med korta kedjor som endast förekommer i hypertrofizonen. Kondrocyterna i hypertrofizonen utsöndrar kalciumfosfat, hydroxiapatit och alkaliska fosfater vilket leder till förkalkning av ECM. Även metalloproteinaser utsöndras vilket bidrar till proteolytisk remodelering av ECM. Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) utsöndras också av kondrocyterna för att initiera vaskularisering av vävnaden. Kondrocyter som omges av förkalkat ECM dör eller omvandlas till osteoblaster (Tsang *et al.*, 2015).

Metafysen utgör området mellan förkalkat ECM och diafysen. Förkalkat ECM kan ses som en byggnadsställning där kärlinväxt med fibroblast- och osteoblastlika celler fyller upp de hålrum som de hypertrofa kondrocyterna lämnat efter sig. Kondroklastar/osteoklastar följer också med blodkärlen för att bryta ner förkalkat ECM. Allt som allt bryts ungefär 80% ner, resten blir kvar som byggnadsställning åt osteoblasterna att mineralisera.

Benbildning, från embryo till avslutad tillväxt, är en väl reglerad process men de exakta regleringsmekanismerna är inte helt klarlagda.

Reglering på lokal nivå

På lokal nivå sker regleringen bland annat genom Parathyroideahormon-relaterad peptid (PTHrP)/Indian hedgehog (Ihh), Bone morphogenetic proteins (BMP), olika

Fibroblast growth factor (FGF), Vascular endothelial growth factor (VEGF), Runx2, Transforming growth factor beta (TGF- β), vitamin D och leptin.

Ihh reglerar proliferation av fysiens kondrocyter genom en feedbackmekanism kopplad till PTHrP. Ihh utsöndras av de hypertrofa kondrocyterna som befinner sig närmast proliferationszonen. Hos prenatala individer diffunderar Ihh upp till kondrocyter som ligger periartikulärt i epifysen och binder till sin receptor, Patched 1 (Ptc-1). Detta aktiverar en signalkaskad som leder till att PTHrP utsöndras och diffunderar ner genom tillväxtplattan. PTHrP hindrar kondrocyterna i den proliferativa zonen att differentiera till hypertrofa kondrocyter. Kondrocyterna i proliferativa zonen fortsätter därför att dela på sig och kommer därmed längre och längre bort från de PTHrP-producerande kondrocyterna. När kondrocyterna hamnar tillräckligt långt bort påverkas de ej längre av PTHrP, slutar proliferera och differentierar istället till hypertrofa kondrocyter som utsöndrar Ihh. I samband med födseln flyttas uttrycket av PTHrP från de periartikulära kondrocyterna i epifysen till kondrocyterna i vilozonen, varvid feedbackfunktionen bibehålls även efter att sekundära ossifikationscentra bildats (Emons *et al.*, 2011; Karimian *et al.*, 2011; Spath *et al.*, 2011; Brochhausen *et al.*, 2009). I en studie från 2007 (Maeda *et al.*, 2007) visades att Ihh är essentiellt för att bibehålla en öppen tillväxtzon.

BMP är en samling multifunktionella tillväxtfaktorer som tillhör gruppen TGF- β . I nuläget känner man till 20 olika sådana tillväxtfaktorer och flera varianter uttrycks i fysi. De spelar en viktig roll bland annat vid endokondral benbildning (både under embryonalutvecklingen och efter födseln). I tillväxtplattan främjar BMP kondrocytproliferation och differentiering av kondrocyterna vid övergång från vilozon- till proliferationszon samt från proliferationszon till hypertrofizon. BMP interagerar även med Ihh/PTHrP-signaleringsvägen, där BMP främjar uttryck av Ihh. BMP är också involverad i FGF-signaleringsvägen, där BMP och FGF har ett antagonistiskt förhållande (Karimian *et al.*, 2011; Spath *et al.*, 2011; Brochhausen *et al.*, 2009).

I nuläget har man hittat 22 olika FGF och fyra olika receptorer (FGFR 1-4) som uttrycks i tillväxtzonen i samband med endokondral benbildning. Generellt uttrycks FGF i låg grad av kondrocyterna i tillväxtplattan men fem varianter av FGF uttrycks i stor utsträckning av cellerna i perikondriet. FGF antas ha stimulerande effekt på kondrocyterna i vilozonen men hämmande effekt på kondrocyterna i hypertrofizonen. FGF kan verka som antagonist till BMP samt hämma uttrycket av Ihh. Med åldern nedregleras FGFR 2 och 4 samtidigt som uttrycket av vissa FGF uppregleras i proliferationszonen. Dessa åldersförändringar bidrar till att longitudinell bentillväxt avtar med åldern (Spath *et al.*, 2011).

Hypertrofa kondrocyter utsöndrar en rad kemotaktiska ämnen, däribland VEGF. Effekten blir att blodkärl dras till platsen och med dessa migrerar fibroblastlika celler, osteoklaster och osteoblaster. VEGF är viktigt för benbildningen men även för

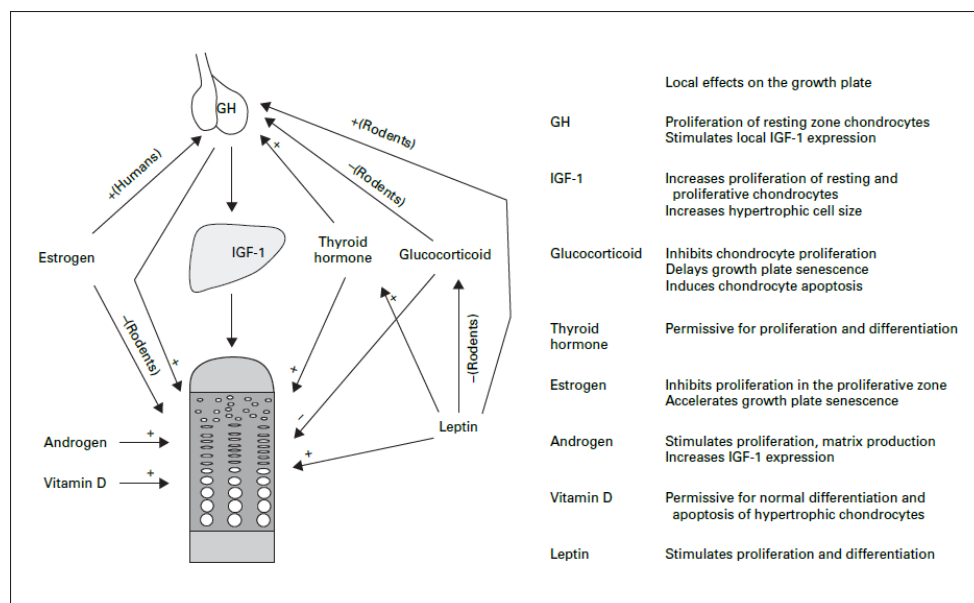
differentiering av kondrocyter och osteoblaster. Östrogen har visats öka uttrycket av VEGF hos kondrocyterna i tillväxtzonen hos råtta (Emons *et al.*, 2011).

Runx2 är en transkriptionsfaktor som spelar en viktig roll i regleringen av hypertrofi hos kondrocyterna samt för sammansättningen av ECM. Uttryck och aktivering av denna transkriptionsfaktor regleras till viss del av PTHrP/Ihh (Emons *et al.*, 2011). Faktorn främjar den terminala differentieringen till hypertrofa kondrocyter. Avsaknad av Runx2 har visat sig leda till kraftigt minskat antal hypertrofa kondrocyter kombinerat med funktionsnedsättning hos kvarvarande, i form av bristande kalkifiering av ECM samt kraftigt hämmat uttryck av de gener som är typiska för hypertrofa kondrocyter (Brochhausen *et al.*, 2009).

TGF- β verkar stimulerande i tidiga skeden av broskbildning men övergår sedan till att verka hämmande på den terminala differentieringen av kondrocyterna. En hypotes är att TGF- β på detta vis stabiliserar fenotypen hos den prehypertrofa kondrocyten (Emons *et al.*, 2011).

Vitamin D måste metaboliseras för att utöva sin biologiska verkan (Karimian *et al.*, 2011). Brist leder till störningar i tillväxtplattan i form av ökad vidd på den hypertrofa zonen, minskad programmerad celldöd hos hypertrofa kondrocyter, försenad invasion av blodkärl och benceller samt bristfällig förkalkning av ECM. Vitamin D-metaboliter kan produceras lokalt i fysen och dessa metaboliter har visat sig stimulera differentiering och minska proliferation av kondrocyter i tillväxtplattan. Exakt genom vilka mekanismer vitamin D verkar inom tillväxtplattan är ännu ej klarlagt men en teori är att det sker via PTHrP/Ihh (Emons *et al.*, 2011).

Leptinreceptorer har påvisats på kondrocyter i tillväxtzonen hos mus och kanin. I höga koncentrationer har leptin visat sig vara stimulerande för proliferation och differentiering av kondrocyter samt för deras uttryck av IGF-1 receptorer (Nilsson *et al.*, 2005). Leptin regleras antagligen av testosteron, men inte av östrogen (Hoenig & Ferguson, 2002).



Figur 3. Endokrina signaler som reglerar longitudinell bentillväxt. Pilarna visar hur signalerna verkar direkt på tillväxtplattan och indirekt via modulering av andra endokrina signaler. + =stimulerande effekt; - =hämmande effekt (Nilsson *et al.*, 2005) (Fig. 2). Copyright © 2017 Karger Publishers, Basel, Switzerland.

Reglering på systemisk nivå

Under uppväxten regleras bentillväxt också av en rad viktiga hormoner. Könshormonerna östrogen och androgener spelar en viktig roll, men även andra hormoner såsom tillväxthormon (GH), Somatomedin C (Insulin like-growth factor-1/IGF-1) och sköldkörtelhormon är delaktiga i regleringen.

Nilsson *et al.* (2014) kom i sin studie fram till att östrogen utövar två distinkta effekter på tillväxtplattan. Dels har östrogen en reversibel, hämmande effekt på tillväxtplattans funktion, genom att delningshastigheten i proliferationszonen bromsas och cellstorleken på de hypertrofa cellerna minskar. Detta får till följd att den longitudinella tillväxten hämmas. Den andra viktiga effekten är att östrogen irreversibelt påskyndar det strukturella åldrandet av fysen och påskyndar dess slutning, troligtvis genom att påskynda förbrukningen av cellerna i vilozonen (Nilsson *et al.*, 2014). Enligt Chagin and Savendahl (2009) verkar östrogen via två vägar: antingen systemiskt genom reglering av GH/IGF-1, där östrogen har en stimulerande effekt på nivåerna av cirkulerande GH och IGF-1, eller genom att verka direkt på tillväxtplattan och då aktivera kondrocyternas olika receptorer (Chagin & Savendahl, 2009). Det finns två sen länge kända östrogenreceptorer: ER-alfa och ER-beta. Dessa är intracellulära transkriptionsfaktorer som vid ligandaktivering tar sig från cytosolen in till cellkärnan. Det finns även en G-proteinkopplad (GPCR) östrogenreceptor (GPER; tidigare kallad GPR30) (Karimian *et al.*, 2011). GPER uttrycks hos

människa av kondrocyter i vilozonen och hypertrofizonen men ej i proliferationszonen. I takt med att puberteten fortlöper minskar uttrycket av GPER hos både pojkar och flickor. Detta att jämföra med ER-alfa och ER-beta som uttrycks i alla zoner och vars uttryck inte minskar med tiden (Chagin & Savendahl, 2007). Låga nivåer östrogen stimulerar tillväxt medan höga nivåer hämmar tillväxt samt stimulerar slutning av tillväxtzonen (van der Eerden *et al.*, 2003; Root *et al.*, 1997).

Karimian *et al.* (2011) konstaterar i sin översiktsartikel att androgenreceptorer uttrycks av alla celler i tillväxtplattans hos ett antal djurslag, däribland råttor, kanin och människa. Oklarhet råder beträffande i vilken utsträckning androgener verkar direkt på kondrocyterna eller om androgener först omvandlas till östrogen med hjälp av P450 aromatas (CYP19) i kondrocyterna innan de utövar effekt. Hypotesen att androgener omvandlas till östrogener på plats i fysens kondrocyter och därefter verkar i samma cell utan att utsöndras kallas "intrakrinologi" (van der Eerden *et al.*, 2003). Det finns funderingar om androgener, likt östrogen, har någon inverkan på bentillväxt genom påverkan av GH/IGF-1, men enligt Chagin and Savendahl (2009) måste testosteron först omvandlas till östrogen med hjälp av aromatas för att stimulera GH/IGF-1-mekanismen. Därmed är det endast östrogen som har en stimulerande effekt på GH/IGF-1 (Chagin & Savendahl, 2009). Att androgener ändå har effekt på tillväxten kan hänga ihop med att det finns androgenreceptorer på cellerna i tillväxtplattan varpå en direkt effekt kan utövas, men även att androgener skulle kunna påverka uttrycket av IGF-1 lokalt i fysen och därmed påverka tillväxten (Emons *et al.*, 2011).

GH och IGF-1 är potenta stimulatorer av longitudinell bentillväxt (Nilsson *et al.*, 2005). GH tillverkas av adenohypofysen. Dess roll under fosterutvecklingen är inte klarlagd, men från födseln upp till avslutad pubertet har GH en viktig roll i att stimulera longitudinell bentillväxt. Hormonet utövar direkt effekt genom att binda till receptorer (GHR) i cellmembranet. GHR uttrycks rikligt på celler i de flesta organ, inklusive kondrocyterna i fysen. GH utövar samtidigt en indirekt verkan på bentillväxten genom att stimulera till utsöndring av IGF-1. Levern är viktig i detta sammanhang och står för nästan all cirkulerande IGF-1 men IGF-1 kan även utsöndras lokalt i annan vävnad. Med största sannolikhet är det den lokala produktionen av IGF-1 i tillväxtzonen som styr utvecklingen av skelettet snarare än det IGF-1 som cirkulerar med blodet (Karimian *et al.*, 2011).

I en studie av Tank *et al.* (2013) tittade man på effekten av hypothyroidism hos minigris och fann att thyroideahormon är viktiga, stimulerande regulatorer av kondrocyters proliferation och differentiering till hypertrofa. Hypothyroidism har på människa kopplats till "slipped capital femoral epiphysis" (SCFE). Hypothyroida grisar uppvisade signifikanta förändringar i sammansättningen av proteoglykaner och kollagen X och därmed också i arkitekturen av ECM. Förändringarna i ECM

innebär sannolikt en försämring av elasticiteten och draghållfastheten hos tillväxtzonen (Tank *et al.*, 2013).

Interaktioner mellan cell-cell och cell-matrix

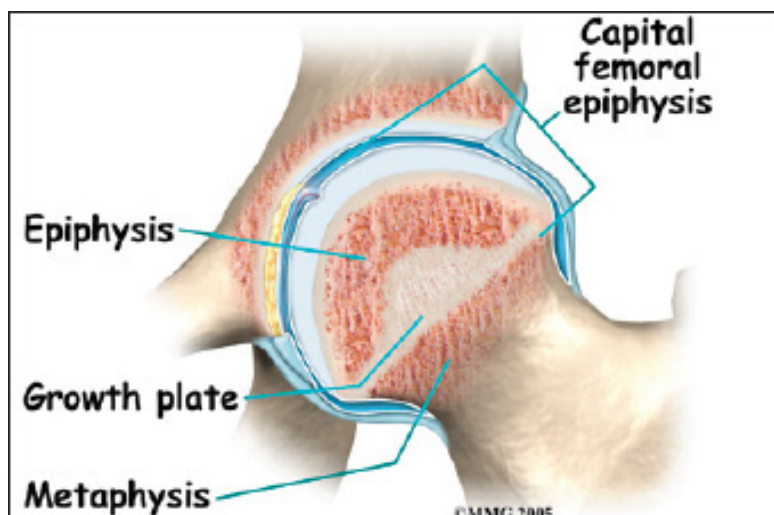
Utöver tidigare nämnda faktorer regleras broskbildning, kondrocytproliferation och kondrocytdifferentiering även av cell-cell samt cell-matrixinteraktioner (Woods *et al.*, 2007).

Mognad/åldrande/slutning av fysen

Strukturella och funktionella förändringar sker i fysen med ökad ålder. Det sker en gradvis minskning av tillväxtplattans höjd, höjden på proliferations- och hypertrofizonen samt storleken på de hypertrofa kondrocyterna och täthet mellan cellkolumnerna. I takt med att puberteten fortskrider, åldras tillväxtplattan och vid en viss punkt sluts den (Emons *et al.*, 2011). Tillväxtzonens gradvisa avsmalning beror alltså inte på att broskomvandlingen till ben sker tidigare och tidigare utan på grund av att broskbildningen sker långsammare. Tillväxtplattan sluts inte förrän proliferation av kondrocyterna helt har upphört (Parfitt, 2002). En orsak till detta kan vara en kvalitativ och kvantitativ minskning av stamcells-lik cellerna i vilozonen. I ett försök av Schrier *et al.* (2006) fann man stöd för denna teori, vilket stämmer överens med resultatet av Stevens *et al.* (1999) som Emons *et al.* (2011) refererar i sin översiktsartikel. Då sågs att tillväxthastigheten i fysen hos en recipient efter en transplantation av tillväxtplatta visade sig bero på åldern hos donatorn.

1.2 Felin fyseal dysplasi

Felin fyseal dysplasi kallas även för "slipped capital femoral epiphysis" (SCFE), "feline capital physeal dysplasia syndrome" och "spontaneous femoral capital physeal fracture".



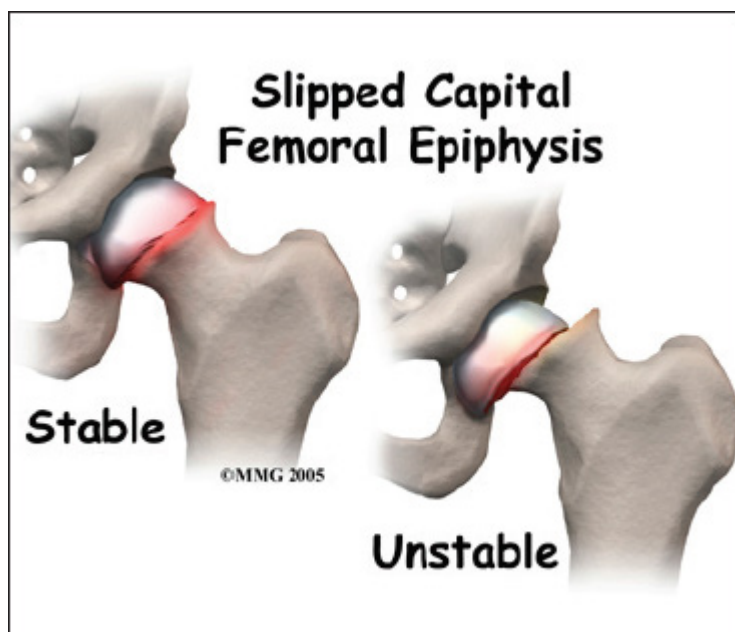
Figur 4. Schematisk bild av lårbenets hals och huvud. Bilden inhämtad från och används med tillstånd av www.eOrthopod.com.

Denna defekt karakteriseras av en progressiv förskjutning av lårbenets ledhuvud i förhållande till lårbenets proximala metafys vilket slutligen resulterar i en fraktur tvärs över tillväxtzonen (epifysiolys). Frakturen uppstår troligen då den förtjockade tillväxtplattan som ses vid SCFE till slut inte längre kan motstå de mekaniska krafter som bildas när djuret belastar benet (Borak *et al.*, 2017; McNicholas *et al.*, 2002).

Defekten ses hos katter av olika ras och kan vara uni- eller bilateral. Schwartz (2013) påstår i sin fallbeskrivning av en katt som uppvisat SCFE att åldern på katter som drabbas varierar från 4,5 månader till 42 månader, med en medelålder på 16 till 22 månader. Normalt har alla tillväxtzoner slutits vid 20 månaders ålder (Smith, 1969). SCFE kännetecknas av att det inte ligger något känt trauma bakom epifysglidningen (Newton & Craig, 2006; McNicholas *et al.*, 2002). SCFE skall inte förväxlas med traumatiska frakturer av Salter-Harris typ 1 (Borak *et al.*, 2017). Det som skiljer en icke traumatisk fraktur som SCFE från en traumatisk Salter Harris-fraktur typ 1 är att vid den senare bibehålls tillväxtplattans normala strukturer med kondrocyter i kolumner på båda sidor om frakturlinjen (Newton & Craig, 2006).

Hos patienter med SCFE brukar, utöver frakturen, även en remodelering av benet i metafysen och benskleros i epifys och metafys ses (Borak *et al.*, 2017). Osteolys och benskleros av lårbenshalsen (*collum ossis femoris*) är sekundära förändringar och liknande förändringar har visats vid traumatiska frakturer i lårbenets proximala tillväxtzon (McNicholas *et al.*, 2002).

Kirurgi är förstahandsval när det gäller behandling av SCFE och då opereras vanligen lårbenshuvud och lårbenshals bort (ostektomi) (Grayton *et al.*, 2014).

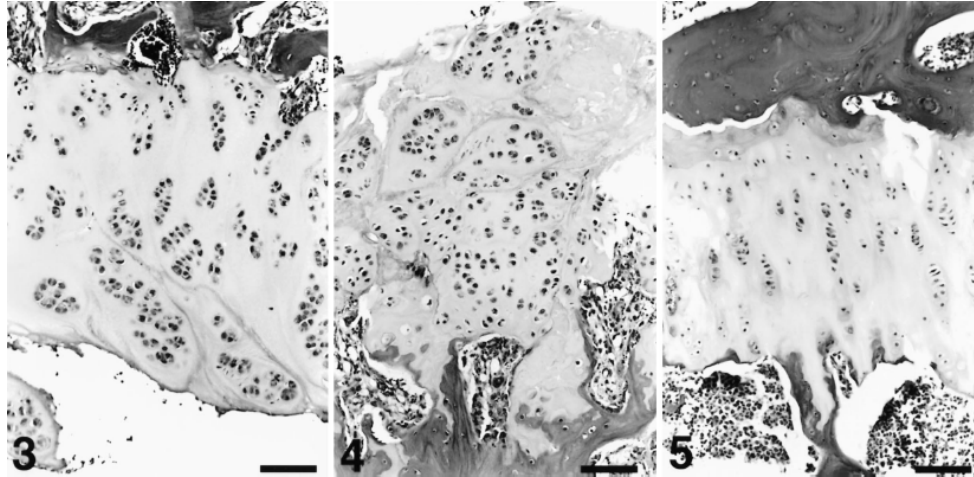


Figur 5. Två grader av frakturer i lårbenets proximala tillväxtplatta. Bilden inhämtad från och används med tillstånd av www.eOrthopod.com.

Histologiska särdrag för SCFE är en förtjockning av brosket i tillväxtzonen och flera kondrocyter som, både på den metafyseala och epifyseala sidan av fysen, ligger oregelbundet utspridda i olikstora grupper (kluster/kondron) omgivna av rikligt med ECM (Borak *et al.*, 2017). Kondrocyterna i kondronen är runda till polygonala och har endast lite cytoplasma med minimalt innehåll av glykogen. Vid brottytan kan nekrotiskt brosk samt multifokala områden med fibrös granulationsvävnad ses, vilket är överensstämmande med bildande av en fibrös kallus. Tjockleken av den aktuella tillväxtzonen hos de drabbade katterna kan vara över det dubbla jämfört med en normal tillväxtplatta i proximala femur hos en 8-månader gammal katt (Craig, 2001). I en retrospektiv studie med 26 katter (McNicholas *et al.*, 2002) sågs histologiskt områden av benskleros, bennekros och fibrös vävnad i trabekulärt metafysärt ben. Detta var mer framträdande hos katter med kroniska frakturer.

Newton and Craig (2006) fann i sin studie av två katter som diagnosticerats med SCFE att hos första katten (kastred hankatt, 4 år gammal) var, utöver tillväxtzonerna bilateralt i proximala femur, även tillväxtzonen i proximala humerus fortfarande öppen (med en tjocklek på upp till 1.5 mm). Kondrocyterna låg i kondron, omgivna av rikligt med ECM. Hos den andra katten (kastred hankatt, exakt ålder okänd men minst 18 månader) var tillväxtzonerna öppna bilateralt i proximala femur samt i distala höger femur. Författarna drar slutsatsen att dysplasin påverkar flera tillväxtzoner (inte bara den som ligger proximalt i femur) samt att de strukturella

förändringar man ser i brosket fanns redan innan förskjutningen av lårbenets ledhuvud uppstod. I studien på 17 Maine Coon-katter av Borak *et al.* (2017) visades att tillväxtzonerna i distala femur och proximala tibia hade slutits helt hos fyra (23,53%) av katterna (medelålder 25,5 månader (24,0 – 26,0 månader)). Motsvarande tillväxtzoner var inte slutna hos tretton (76,47%) av katterna (medelålder 19 månader (17 – 27 månader)).



Figur 6. Jämförelse av brosket i lårbenets proximala tillväxtzon mellan en katt med SCFE och en frisk katt. Bilden märkt "3" visar den epifyseala halvan med epifysen högst upp och frakturen längst ner. Bilden märkt "4" är samma tillväxtplatta men den metafyseala halvan med metafysen längst ner och frakturen högst upp. Bilden märkt "5" är en intakt tillväxtzon hos en frisk katt. Det svarta strecket motsvarar i samtliga bilder 84μm (Craig, 2001) (Fig.3, 4 och 5).

SCFE är ovanligt hos katt. Borak *et al.* (2017) visade att 29 (0,67%) av 4348 katter (alla katter, oavsett ras, som från maj 2009 till januari 2015 besökte djursjukhuset Tierklinik Hollabrunn) diagnostiserats med SCFE. Det är framförallt (men inte enbart) vuxna, kastrerade överviktiga hankatter som drabbas (McNicholas *et al.*, 2002; Craig, 2001). Förhållandet mellan antal hankatter som drabbats av SCFE och antal honkatter som drabbats var i en studie (Borak *et al.*, 2017) 16:1. De flesta raser kan drabbas (Grayton *et al.*, 2014), men ökad prevalens ses hos siameskatter (Craig, 2001) och Maine Coon-katter (Borak *et al.*, 2017). De faktorer man misstänker predisponerar för SCFE är arvsanlag, övervikt (McNicholas *et al.*, 2002), endokrin obalans (Craig, 2001), kastrering, kön och försenad slutning av tillväxtplattan (Borak *et al.*, 2017).

I en studie (Borak *et al.*, 2017) visades att enbart övervikt i sig inte är en bidragande faktor till SCFE hos Maine Coon-katter. Författarna föreslår istället att det är den förhållandevis höga kroppsvikten och därmed mekanisk överbelastning som främjar utvecklingen av SCFE. Bland de 17 katterna fanns två syskonpar samt en katt vars kullsyskon diagnosticerats med SCFE på en annan klinik.

Craig (2001) fann i sin studie av 13 katter som diagnosticerats med SCFE (3 siameskatter, 10 korthåriga huskatter) att en av hankatterna, en tjugofyra månader gammal korthårig huskatt med bilateral SCFE, inte var kastrerad. Författaren drog slutsatsen att sen slutning av tillväxtplattan i proximala femur och därmed utveckling av SCFE på grund av prepubertal kastration inte alltid stämmer.

1.3 Pubertet och kastration

Puberteten är perioden då det vuxna mönstret av gonadotropinfrisättning börjar, könssteroider frisätts och djuret får förmågan att börja reproducera sig. Hos människa leder den pubertala frisättningen av östrogen och androgener till en ökning i tillväxthastigheten av de långa rörbenen. Pubertal tillväxtökning har dock inte observerats hos hund och katt, men upphörd tillväxt och slutning av tillväxtzonen sker ungefär i samband med första löpet hos honkatter samt vid förekomst av spermier i ejakulat hos hankatter. För tamkatter inleds puberteten vid ungefär 8,5 till 10 månaders ålder men variationen är stor då faktorer såsom kroppsvikt och årstid spelar in (Root *et al.*, 1997). Andra påverkansfaktorer för ålder vid könsmognad är uppväxtmiljö, tillgång på föda och förekomst av infektionssjukdomar (Stubbs *et al.*, 1996). Vid ungefär tre månaders ålder finns tillväxtzonerna på alla extremiteter och vid fyra månader har vissa slutit sig. Beroende på ben och placering sluter sig tillväxtzonerna vid olika tidpunkter (tabell 1).

Tabell 1. Exempel på tillväxtzoner och tidpunkt för slutning hos icke kastrerade han- och honkatter; modifierad från (Smith, 1969)

Tillväxtzon	Tidpunkt för slutning, veckor (månader)
<i>Carpus</i> , Distala <i>Humerus</i> , Proximala <i>Radius</i>	15:e – 32:a (4 – 7)
Proximala <i>Femur</i> samt <i>Trochanter Major et Minor</i>	30:e – 44:e (7 – 10)
Proximala <i>Ulna</i> ,	38:e – 52:a (9 – 12)
Distala <i>Tibia</i> ,	40:e – 52:a (9 – 12)
Distala <i>Fibula</i>	40:e – 56:e (9 – 13)
Proximala <i>Tibia</i> ; proximala <i>Fibula</i>	50:e – 76:e; 54:e – 72:a (11.5 – 18); (12.5 – 17)
Distala <i>Femur</i> , <i>Radius</i> och <i>Ulna</i>	54:e – 76:e; 58:e – 88:e; 58:e – >100:e (12.5 – 18); (13.5 – 20.5); (13.5 – >23)
Proximala <i>Humerus</i>	62:a – >104:e (14.5 – >24)

En studie (Stubbs *et al.*, 1996) tittade på hur den fysiska och mentala utvecklingen hos kattungar påverkas vid prepubertal kastration. Trettioen katter deltog i studien

från att de var nyfödda till katterna var ett år gamla. Studien hade tre grupper: grupp I bestod av katter som kastrerades vid sju veckors ålder, grupp II av katter som kastrerades vid sju månaders ålder och grupp III var kontrollgrupp med icke-kastrerade katter. Samtliga grupper innehöll både han- och honkatter. Tidpunkten för slutningen av tillväxtplattan i distala radius var densamma för grupp I och grupp II men väsentligt senare (cirka 8 veckor) än för grupp III ($P < 0.05$). Det förelåg ingen skillnad mellan honkatter och hankatter avseende tidpunkt för slutning av tillväxtplattan inom någon av grupperna. Viktmässigt var de kastrerade hankatterna tyngre än honkatterna i alla tre grupper och sett till fettbildning runt *ligamentum falciforme* hade de kastrerade katterna nästan dubbelt så mycket fett som de intakta. Det fanns ingen skillnad i grad av fettansamling mellan de två kastrationsgrupperna (grupp I och grupp II) eller mellan han- och honkatter i dessa grupper. Även Root *et al.* (1997) och Ucmak *et al.* (2015) påvisade att kastration före sju månaders ålder leder till försening av tillväxtplattornas slutning hos både han- och honkatter. En annan studie (Perry *et al.*, 2014), visade att kastration av hankatter leder till försenad slutning av tillväxtplattorna i *trochanter major*, distala femur och *tuberositas tibiae*. Ingen skillnad kunde visas för tillväxtplattorna i proximala femur och proximala tibia. Perry *et al.* (2014) visade också att tiden för slutning av tillväxtplattor hos honkatter däremot inte påverkas av kastration, till skillnad från Ucmak *et al.* (2015), Root *et al.* (1997) och Stubbs *et al.* (1996).

Hoenig and Ferguson (2002) undersöker i sin studie hur de hormoner som hos katt reglerar homeostas av glukos samt fettsyror påverkas av kastration. Efter kastration av de tjugo vuxna katterna (vars ålder ej anges i studien) ökade nivåerna av serumleptin drastiskt för de tio hankatterna. Ingen av de tio honkatterna uppvisade någon signifikant skillnad i serumnivåerna av leptin före respektive efter ingreppet. Författarna drar slutsatsen att hos katt har testosteron inverkan på serumnivåerna av leptin men östrogen har det inte. Enligt Martin *et al.* (2001) finns det ett linjärt samband mellan nivåer av serumleptin och fetma. Hoenig and Ferguson (2002) uteslöt viktökning som påverkande faktor i sin studie genom kontrollerad utfodring och vägning. En annan studie (Martin *et al.*, 2006) visade att plasmakoncentration av IGF-1 och leptin ökade signifikant efter kastration av hankatt vid elva månaders ålder. IGF-1 nivåerna var signifikant förhöjda redan efter två veckor medan hyperleptinemi inte förelåg förrän efter elva veckor. Bägge nivåerna var fortfarande förhöjda två år efter kastration. Mekanismen bakom de förhöjda IGF-1 nivåerna är enligt författarna okänd.

Gonadektomi av han- och honkatter har minimal påverkan på serumnivåerna av thyroidhormon, vilka efter kastration var inom normalvariationen med undantag för kastrerade honkatter som visade nivåer strax under normalvärdet (Fettman *et al.*, 1997). Studien innehöll sex hankatter och sex honkatter som kastrerades och sedan

jämfördes med fem icke kastrerade hanar och sex icke kastrerade honor. Jämförelse gjordes före ingreppet och tre månader efter.

Plasmakoncentrationen av testosteron sjönk hos 11-månaders hankatter efter kastration och inom en vecka efter kastration var nivåerna signifikant lägre än hos en 11-månaders okastrerad hankatt. Koncentrationen av testosteron hos de kastrerade hankatterna höll sig på ungefär samma låga nivå genom hela studien (2,7 nmol/L jämfört med 8,3 – 31,3 hos okastrerade hankatter i 11-månaders ålder) (Martin *et al.*, 2006).

I en studie med 14 honkatter, där 7 stycken kastrerades vid 3 månaders ålder och resterande 7 genomgick en placebooperation vid samma ålder, fann man att serumkoncentrationen av 17- β östradiol var signifikant högre hos de placeboopererade katterna än hos de kastrerade katterna vid 6, 8 och 9 månaders ålder. Blodprover togs en gång i månaden mellan fyra och nio månaders ålder. Studien avslutades när katterna uppnått nio månaders ålder (Ucmak *et al.*, 2015).

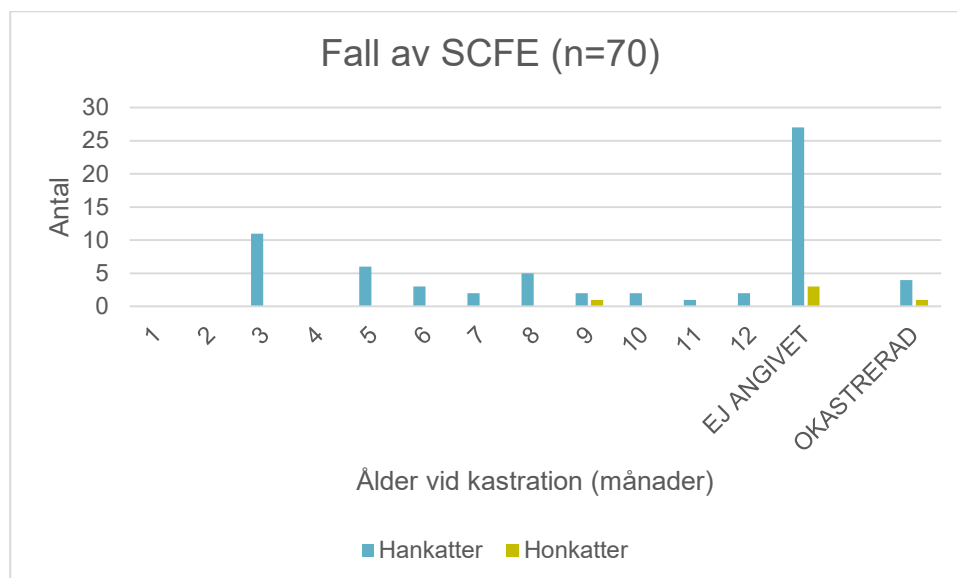
1.3.1 Koppling rörbensfraktur - tidig kastration

En retrospektiv kohort-studie med 1660 katter (Spain *et al.*, 2004a) visade att det inte finns något samband mellan ålder vid kastration och förekomst av rörbensfrakturer. Studien undersökte inte specifikt SCFE, men visade att även om kastration försenar slutningen av tillväxtplattor, resulterar denna fördröjning inte i ett ökat antal frakturer. Rörbensfrakturer överlag hade låg prevalens i studien (<10 katter som drabbades). Motsvarande studie på hund (Spain *et al.*, 2004b) visade på liknande resultat.

Diskussion

Det är visat att kastration vid sju veckors ålder eller sju månaders ålder leder till senare slutning av tillväxtzonerna hos både han- och honkatter och att kastrerade hankatter väger mer än intakta hankatter. Studien av Perry *et al.* (2014), som visade att kastration av honkatt inte leder till försenad slutning av tillväxtzoner, tittar å ena sidan på ett stort antal olika tillväxtzoner, men å andra sidan har man undersökt tillväxtzonerna vid tidigare tidpunkt än vad som anses vara vedertagen för slutningen av tillväxtzoner.

En sammanställning (figur 7) av kastrationsåldern hos katterna i några av de studier jag granskat samstämmer med det som två större studier (Spain *et al.*, 2004a; Spain *et al.*, 2004b) visat, det vill säga att det inte verkar finnas något samband mellan ålder vid kastration och förekomst av SCFE. Diagrammet (figur 7) visar även att en klar majoritet av de drabbade katterna är just kastrerade hankatter samt att även kastrerade honkatter och icke-kastrerade katter kan drabbas.



Figur 7. Sammanställning av kastrationsålder vid konstaterade fall av SCFE (Borak *et al.*, 2017; Rahal *et al.*, 2016; Grayton *et al.*, 2014; Schwartz, 2013; Isola *et al.*, 2010; Newton & Craig, 2006; Harasen, 2004; Burke, 2003; McNicholas *et al.*, 2002; Craig, 2001).

Då det saknas en gemensam nämnare mellan de rapporterade fallen av SCFE, kan detta antyda att en genetisk faktor ligger bakom. Studien av Borak *et al.* (2017) stödjer delvis denna tanke då man visade på tre syskonpar. Även Craig (2001) beskriver i sin studie att ett kullsyskon till en av katterna (en korthårig huskatt) i fallgruppen uppvisade liknande hälta. Ytterligare information om detta fanns dock ej tillgängligt. Att fler hankatter än honkatter drabbas skulle kunna förklaras av att hankatter ofta väger mer än honkatter och på så sätt utsätts för mekanisk överbelastning som predisponerar för SCFE. Tabell 2 redogör för viktfordelningen hos de fem icke kastrerade katterna i figur 7.

Tabell 2. Viktfördelning icke kastrerade katter

Studie	Kön	Vikt (kg)	Klassad som överviktig	Ras	Ålder
(Isola <i>et al.</i> , 2010)	Hane	4.8	Ej angivet	Korthårig huskatt	12 månader
(Harasen, 2004)	Hane	3.8	Ej angivet	Ej angivet	5 månader
(Burke, 2003)	Hane	4.4	Ej angivet	Korthårig huskatt	14 månader
(Craig, 2001)	Hane	6.6	Ja	Korthårig huskatt	24 månader
(Craig, 2001)	Hona	2.1	Nej	Siames	4.5 månader

Kastration av katt leder till försenad slutning av tillväxtzoner, men om man antar att SCFE har en genetisk bakgrund så spelar kastrationsåldern mindre roll, eftersom drabbade katter oavsett kommer ha försenad slutning av sina tillväxtzoner. Även hos friska individer försenas slutningen av tillväxtzoner i samband med kastration, men hos dessa sluter sig tillväxtzonerna innan fraktur uppstått. Yttre påverkan i form av kastration utgör då enbart en riskfaktor hos de genetiskt predisponerade individerna genom ökad risk för viktuppgång.

Tyvärr saknar jag statistik över hur stor andel av katterna som kommer till kliniker är kastrerade respektive inte kastrerade, så jag har inte kunnat dra någon slutsats om huruvida överrepresentationen av kastrerade djur beror på att det finns en koppling mellan SCFE och kastration, eller om det bara är en spegling av förhållandet kastrerade/icke kastrerade katter som kommer till klinikerna.

Mot bakgrund av detta bör framtida forskning på området titta närmare på ärftlighet av SCFE samt fokusera mer på vilka gener, hormoner och signalsubstanser som reglerar uppkomsten av SCFE, snarare än att jämföra hormonella skillnader mellan kastrerade och icke kastrerade katter överlag. Av de artiklar jag läst som avhandlar SCFE har jag inte hittat några redogörelser för hormonnivåer hos de drabbade katterna. Undantagen är studierna av Grayton *et al.* (2014) och Craig (2001). Grayton *et al.* (2014) nämner i sin fallbeskrivning att katten hade hyperglykemi (med differentialdiagnos stress) men inte mycket mer. Craig (2001) påstår i sin studie att ”ingen av katterna i uppvisade tecken på hormonell obalans annat än fetma” men närmare detaljer kring detta påstående saknas.

Newton and Craig (2006) påstår i sin studie att de strukturella förändringar som ses histologisk i samband med SCFE föreligger redan innan förskjutningen inträffat. McNicholas *et al.* (2002) tar upp frågan om de strukturella förändringarna i tillväxtplattan beror på fyseal dysplasi eller om det är en följd av försenad slutning av tillväxtzonen. En egen reflektion är att få av de studier jag läst som granskar SCFE tar upp frågan hur kondrocyterna i tillväxtzonen påverkas av att utsättas för gradvis ökande belastning, samt hur detta skulle kunna påverka strukturen av tillväxtzonen.

Sammanfattningsvis är det mycket som inte är klarlagt avseende SCFE, men tidig kastration förefaller inte leda till ökad risk för att drabbas av SCFE. Tydligt är att kastration av katt har inverkan på slutningen av kattens tillväxtzoner, men i vilken utsträckning detta har någon betydelse hos de katter som drabbas av SCFE är inte känt. Tillväxtzonen är komplex och regleras av en rad olika signalsubstanser och, åtminstone en del av, dessa substanser påverkas vid kastration. Mycket forskning kvarstår för att reda ut vad det är som skiljer katter som drabbas av SCFE från katter som inte gör det.

Litteraturförteckning

- Abad, V., Meyers, J.L., Weise, M., Gafni, R.I., Barnes, K.M., Nilsson, O., Bacher, J.D. & Baron, J. (2002). The role of the resting zone in growth plate chondrogenesis. *Endocrinology*, 143(5), ss. 1851-1857.
- Borak, D., Wunderlin, N., Brueckner, M., Schwarz, G. & Klang, A. (2017). Slipped capital femoral epiphysis in 17 Maine Coon cats. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 19(1), ss. 13-20.
- Brochhausen, C., Lehmann, M., Halstenberg, S., Meurer, A., Klaus, G. & Kirkpatrick, C.J. (2009). Signalling molecules and growth factors for tissue engineering of cartilage-what can we learn from the growth plate? *J Tissue Eng Regen Med*, 3(6), ss. 416-29.
- Burke, J. (2003). Physal dysplasia with slipped capital femoral epiphysis in a cat. *Canadian Veterinary Journal-Revue Veterinaire Canadienne*, 44(3), ss. 238-239.
- Chagin, A.S. & Savendahl, L. (2007). GPR30 estrogen receptor expression in the growth plate declines as puberty progresses. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 92(12), ss. 4873-4877.
- Chagin, A.S. & Savendahl, L. (2009). Genes of Importance in the Hormonal Regulation of Growth Plate Cartilage. *Hormone Research*, 71, ss. 41-47.
- Craig, L.E. (2001). Physal dysplasia with slipped capital femoral epiphysis in 13 cats. *Veterinary Pathology*, 38(1), ss. 92-97.
- Emons, J., Chagin, A.S., Savendahl, L., Karperien, M. & Wit, J.M. (2011). Mechanisms of Growth Plate Maturation and Epiphyseal Fusion. *Hormone Research in Paediatrics*, 75(6), ss. 383-391.
- Fettman, M.J., Stanton, C.A., Banks, L.L., Hamar, D.W., Johnson, D.E., Hegstad, R.L. & Johnston, S. (1997). Effects of neutering on bodyweight, metabolic rate and glucose tolerance of domestic cats. *Research in Veterinary Science*, 62(2), ss. 131-136.
- Grayton, J., Allen, P. & Biller, D. (2014). Case report: Proximal Femoral Physal Dysplasia in a Cat and a Review of the Literature. *Israel Journal of Veterinary Medicine*, 69(1), ss. 40-44.
- Harasen, G. (2004). Atraumatic proximal femoral physal fractures in cats. *Canadian Veterinary Journal-Revue Veterinaire Canadienne*, 45(4), ss. 359-360.
- Hoenig, M. & Ferguson, D.C. (2002). Effects of neutering on hormonal concentrations and energy requirements in male and female cats. *American Journal of Veterinary Research*, 63(5), ss. 634-639.
- Isola, M., Meggiolaro, S., Ratto, A., Crestani, D., Furlan, C., Gallo, E. & Petterino, C. (2010). Clinical-pathological findings in two cats with slipped capital femoral epiphysis. *Comparative Clinical Pathology*, 19(1), ss. 107-113.
- Karimian, E., Chagin, A.S. & Savendahl, L. (2011). Genetic regulation of the growth plate. *Frontiers in endocrinology*, 2, ss. 113-113.
- Maeda, Y., Nakamura, E., Nguyen, M.T., Suva, L.J., Swain, F.L., Razzaque, M.S., Mackem, S. & Lanske, B. (2007). Indian Hedgehog produced by postnatal chondrocytes is essential for maintaining a growth plate and trabecular bone. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 104(15), ss. 6382-6387.

- Martin, L., Siliart, B., Dumon, H., Backus, R., Biourge, V. & Nguyen, P. (2001). Leptin, body fat content and energy expenditure in intact and gonadectomized adult cats: a preliminary study. *Journal of Animal Physiology and Animal Nutrition*, 85(7-8), ss. 195-199.
- Martin, L.J.M., Siliart, B., Dumon, H.J.W. & Nguyen, P. (2006). Spontaneous hormonal variations in male cats following gonadectomy. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 8(5), ss. 309-314.
- McNicholas, W.T., Wilkens, B.E., Blevins, W.E., Snyder, P.W., McCabe, G.P., Applewhite, A.A., Laverty, P.H. & Breur, G.J. (2002). Spontaneous femoral capital physeal fractures in adult cats: 26 cases (1996-2001). *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 221(12), ss. 1731-1736.
- Newton, A.L. & Craig, L.E. (2006). Multicentric physeal dysplasia in two cats. *Veterinary Pathology*, 43(3), ss. 388-390.
- Nilsson, O., Marino, R., De Luca, F., Phillip, M. & Baron, J. (2005). Endocrine regulation of the growth plate. *Horm Res*, 64(4), ss. 157-65.
- Nilsson, O., Weise, M., Landman, E.B.M., Meyers, J.L., Barnes, K.M. & Baron, J. (2014). Evidence That Estrogen Hastens Epiphyseal Fusion and Cessation of Longitudinal Bone Growth by Irreversibly Depleting the Number of Resting Zone Progenitor Cells in Female Rabbits. *Endocrinology*, 155(8), ss. 2892-2899.
- Parfitt, A.M. (2002). Misconceptions (1): Epiphyseal fusion causes cessation of growth. *Bone*, 30(2), ss. 337-339.
- Perry, K.L., Fordham, A. & Arthurs, G.I. (2014). Effect of neutering and breed on femoral and tibial physeal closure times in male and female domestic cats. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 16(2), ss. 149-156.
- Rahal, S.C., Mesquita, L.R., Kano, W.T., Mamprim, M.J., Carvalho, C.M., Fabris, V.E. & Agostinho, F.S. (2016). Clinical outcome and gait analysis of a cat with bilateral slipped capital femoral epiphysis following bilateral ostectomy of the femoral head and neck. *Veterinary Quarterly*, 36(2), ss. 115-119.
- Root, M.V., Johnston, S.D. & Olson, P.N. (1997). The effect of prepuberal and postpuberal gonadectomy on radial physeal closure in male and female domestic cats. *Veterinary Radiology & Ultrasound*, 38(1), ss. 42-47.
- Schrier, L., Ferns, S.P., Barnes, K.M., Emons, J.A.M., Newman, E.I., Nilsson, O. & Baron, J. (2006). Depletion of resting zone chondrocytes during growth plate senescence. *Journal of Endocrinology*, 189(1), ss. 27-36.
- Schwartz, G. (2013). Spontaneous capital femoral physeal fracture in a cat. *Canadian Veterinary Journal-Revue Veterinaire Canadienne*, 54(7), ss. 698-700.
- Smith, R.N. (1969). FUSION OF OSSIFICATION CENTRES IN CAT. *Journal of Small Animal Practice*, 10(9), ss. 523-&.
- Spain, C.V., Scarlett, J.M. & Houpt, K.A. (2004a). Long-term risks and benefits of early-age gonadectomy in cats. *Javma-Journal of the American Veterinary Medical Association*, 224(3), ss. 372-379.
- Spain, C.V., Scarlett, J.M. & Houpt, K.A. (2004b). Long-term risks and benefits of early-age gonadectomy in dogs. *Javma-Journal of the American Veterinary Medical Association*, 224(3), ss. 380-387.
- Spath, S.S., Andrade, A.C., Chau, M. & Nilsson, O. (2011). Local Regulation of Growth Plate Cartilage. *Cartilage and Bone Development and Its Disorders*, 21, ss. 12-22.
- Stevens, D.G., Boyer, M.I. & Bowen, C.V.A. (1999). Transplantation of epiphyseal plate allografts between animals of different ages. *Journal of Pediatric Orthopaedics*, 19(3), ss. 398-403.
- Stubbs, W.P., Bloomberg, M.S., Scruggs, S.L., Shille, V.M. & Lane, T.J. (1996). Effects of prepubertal gonadectomy on physical and behavioral development in cats. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 209(11), ss. 1864-1871.
- Tank, J.C., Weiner, D.S., Jacquet, R., Childs, D., Ritzman, T.F., Horne, W.I., Steiner, R., Morscher, M.A. & Landis, W.J. (2013). The Effects of Hypothyroidism on the Proximal Femoral Physis in Miniature Swine. *Journal of Orthopaedic Research*, 31(12), ss. 1986-1991.
- Tsang, K.Y., Chan, D. & Cheah, K.S. (2015). Fate of growth plate hypertrophic chondrocytes: death or lineage extension? *Dev Growth Differ*, 57(2), ss. 179-92.

- Ucmak, M., Yilmaz, O.T., Gunduz, M.C., Ucmak, Z.G., Duzgun, O., Eskiuyurt, N., Oruc, C.U., Genc, S., Erzen, O.M. & Karacam, E. (2015). Osteoporotic risk and physeal closure in prepubertal ovariectomized cats. *Animal Reproduction Science*, 161, ss. 146-151.
- van der Eerden, B.C.J., Karperien, M. & Wit, J.M. (2003). Systemic and local regulation of the growth plate. *Endocrine Reviews*, 24(6), ss. 782-801.
- Veterinärförbundet, S. (2015-03-30). Normgruppens rekommendationer angående kastration av katt. Tillgänglig: <http://www.svf.se/en/Sallskapet/Smadjurssektionen/Normgruppen/Normer-av-medicinsk-karakter/Rekommendationer-angaende-kastration-av-katt/> [2017-03-08].
- Woods, A., Wang, G.Y. & Beier, F. (2007). Regulation of chondrocyte differentiation by the actin cytoskeleton and adhesive interactions. *Journal of Cellular Physiology*, 213(1), ss. 1-8.