



Sveriges lantbruksuniversitet
Swedish University of Agricultural Sciences

**Fakulteten för veterinärmedicin
och husdjursvetenskap**
Institutionen för kliniska vetenskaper

Värdet av CPSE (canine prostate specific esterase) vid diagnostik av prostataförstoring hos hanhund

Sofia Carlin

*Uppsala
2018*

Examensarbete 30 hp inom veterinärprogrammet

*ISSN 1652-8697
Examensarbete 2018:37*

Värdet av CPSE (canine prostate specific esterase) vid diagnostik av prostataförstoring hos hanhund

The value of CPSE (canine prostate specific esterase) in diagnosis of prostate enlargement in male dogs

Sofia Carlin

Handledare: Bodil Ström Holst, institutionen för kliniska vetenskaper

Biträdande handledare: Kerstin Hansson, institutionen för kliniska vetenskaper

Examinator: Inger Lilliehöök, institutionen för kliniska vetenskaper

Examensarbete i veterinärmedicin

Omfattning: 30 hp

Nivå och fördjupning: Avancerad nivå, A2E

Kurskod: EX0830

Utgivningsort: Uppsala

Utgivningsår: 2018

Delnummer i serie: Examensarbete 2018:37

ISSN: 1652-8697

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

Nyckelord: CPSE, benign prostatahyperplasi, diagnostik, ultraljud

Key words: CPSE, benign prostatic hyperplasia, diagnostics, ultrasound

Sveriges lantbruksuniversitet
Swedish University of Agricultural Sciences

Fakulteten för veterinärmedicin och husdjursvetenskap
Institutionen för kliniska vetenskaper

SAMMANFATTNING

Benign prostatahyperplasi (BPH) är den vanligaste prostatasjukdomen hos intakta hanhundar. Studier har visat att nästan 100 % av intakta hanhundar har BPH efter sex års ålder. Olika prostatarelaterade sjukdomar ger ofta liknande kliniska tecken men prognos och behandling skiljer sig åt. Det är därför viktigt att kunna ställa diagnos tidigt och påbörja rätt behandling. Oftast ställs en presumtiv diagnos av BPH eftersom en definitiv diagnos kräver vävnadsbiopsi. På humansidan är serummarkörer viktiga för diagnostiken av prostatacarcinom. Det har visats hos hund att koncentrationen av prostataproteinet CPSE (canine prostate specific esterase) är högre hos hundar med BPH än hos normala hundar. I denna studie undersöks värdet av CPSE vid diagnostik av prostataförstoring och användbarheten för att förutse prostatas tillväxthastighet.

I studien har uppföljande klinisk information samlats från 77 av 79 hundar som deltog i en studie för tre år sedan, där sambandet mellan CPSE-koncentration och prostatas storlek studerades. Dessutom utfördes en uppföljande ultraljudsundersökning på 22 av hundarna där prostatastorlek uppmättes och jämfördes med de tidigare mätningarna gjorda för tre år sedan. I samband med den uppföljande undersökningen togs ett venöst blodprov för analys av CPSE-koncentrationen. Proverna analyserades med Odelis CPSE, en ELISA för bestämning av koncentrationen CPSE.

Resultaten från studien visar att CPSE inte kan användas för att uppskatta prostatas tillväxthastighet. Hundar som för tre år sedan hade en CPSE-koncentration på 90 ng/ml eller högre eller en prostatavolym 2,5 gånger större än normalt eller större fick signifikant oftare än andra kliniska tecken relaterade till prostatasjukdom. CPSE verkar vara användbart för att avgöra om ytterligare diagnostik eller behandling krävs.

SUMMARY

Benign prostatic hyperplasia (BPH) is the most common prostatic disease in intact male dogs. Studies have shown that almost 100% of intact males have developed BPH after six years of age. Diseases related to the prostate often cause similar clinical signs but the prognoses and treatments differ. It is therefore important with an early diagnosis to initiate proper treatment. The diagnosis of BPH is often presumptive because definitive diagnosis requires a tissue biopsy. Serum markers are important for the diagnostics of prostatic carcinoma in men. It has been shown that the concentration of the prostatic protein CPSE (canine prostate specific esterase) is higher in dogs with BPH than in normal dogs. In this study the value of CPSE in diagnosis of prostate enlargement is examined and the utility to predict the prostate growth rate is studied.

In the study, follow-up clinical information was collected from 77 out of 79 dogs that participated in a study three years ago where the correlation between serum concentration of CPSE and prostatic size was evaluated. In addition, a follow-up ultrasound examination was performed on 22 of the dogs and prostatic size was measured and the results were compared with the previous measurements made three years ago. A venous blood sample was taken to analysis the CPSE concentration. The samples were analyzed with Odelis CPSE an ELISA test for determining concentrations of CPSE.

The results of the study show that CPSE can not be used to estimate prostate growth rate. The dogs who had a CPSE concentration of 90 ng/ml or more or a prostate volume $\geq 2,5$ times bigger than normal three years ago, got clinical signs of prostatic diseases significantly more often than other dogs. CPSE seems useful to determine whether further diagnostics or treatment is required.

INNEHÅLL

Inledning	1
Litteraturoversikt	2
Prostatas anatomi	2
Prostatas funktion	2
Prostatasjukdomar	2
Generella kliniska tecken vid prostatasjukdom	3
Benign prostatahyperplasi (BPH)	3
Patogenes	4
Behandling	4
Prostatit	4
Prostataabscess	5
Prostatacystor	5
Paraprostatiska cystor	5
Prostatatumör (adenocarcinom)	5
Diagnostik	5
Klinisk undersökning	5
Röntgen	6
Ultraljud	6
CT och MR	7
Serummarkörer	7
CPSE	7
Odelis CPSE	7
Urinprov	8
Utvärdering av prostatavätska	8
Finnålsaspirat (FNA) och biopsi	8
Screening	8
Material och metoder	9
Resultat	11
Djurägareuppföljning	11
Klinisk uppföljning av 77 hundar från studien 2014	11
Bortfall till den uppföljande undersökningen	11
Prostatabehandling	12

Avlivade hundar	12
Uppföljande undersökning	13
Prostatatorlek	13
Cystor	14
Bedömning av prostata	15
CPSE-koncentration	15
Diskussion	17
Storleksbedömning	17
Studiepopulationen	17
Felkällor	17
Studieresultat	17
Konklusion	20
Referenser	21

INLEDNING

Sjukdomar relaterade till prostata är vanligt förekommande hos hanhundar (Kay, 2006). Medelstora och stora raser drabbas i större utsträckning än vad mindre raser gör. De flesta prostatasjukdomar är associerade till prostataförstoring (Leroy *et al.*, 2013; Polisca *et al.*, 2016). Den vanligast förekommande prostatasjukdomen är benign prostatahyperplasi (BPH). Andra vanliga sjukdomar är prostatit, abscesser, cystor och tumörer (Polisca *et al.*, 2016). BPH orsakar en förstoring av prostata på grund av proliferation av epitelceller (Brendler *et al.*, 1983). Det anses vara en del av hanhundens naturliga åldrande (Wolf *et al.*, 2012). Studier har visat att nästan 100 % av alla intakta hanhundar drabbas efter sex års ålder (Berry *et al.*, 1986). För att ställa en definitiv diagnos av BPH krävs biopsi från prostata vilket sällan utförs eftersom det är en invasiv metod (Barsanti & Finco, 1995; Lèvy *et al.*, 2014). En presumtiv diagnos ställs istället ofta baserat på anamnes, kliniska tecken och icke-invasiva undersökningsmetoder.

I tidigt stadium ger vanligtvis prostatasjukdomar inte några kliniska tecken, eller endast milda tecken, och därför är de svåra att diagnostisera (Mukaratirwa & Chitura 2007). De olika sjukdomarna i prostata ger ofta likartade kliniska tecken men prognos och behandling skiljer sig åt (Barsanti & Finco, 1995). För att kunna påbörja behandling är det därför viktigt att rätt diagnos ställs. Om prostatasjukdomarna ska kunna upptäckas i ett tidigt skede är det viktigt att det finns diagnostik som korrekt identifierar sjukdom (Pinheiro *et al.*, 2017). Om inte diagnos ställs tillräckligt snabbt kan det leda till en försämrad prognos för patienten (Bell *et al.*, 1995). Det kan öka risken för att kroniska tillstånd utvecklas, vilka är svåra att hantera och kan orsaka försämrad fertilitet. BPH predisponerar för cystor, prostatit och abscesser och är troligtvis en orsak till försämrad fertilitet hos både hund och människa (Sirinarumitr, 2009; Krakowski, 2015).

På humansidan har man sett en ökad incidens av prostatasjukdomar. Detta beror till stor del på att fler subkliniska fall upptäcks som en följd av förbättrad diagnostik (Crawford *et al.*, 1996). Prostataproteinet PSA (prostatic specific antigen) har haft en betydande roll för diagnostik av prostatacarcinom hos människa (Bell *et al.*, 1986). Hos hund har man inte kunnat se något samband mellan PSA och tumörförekomst (Bell *et al.*, 1986). Huvudproteinet i prostatavätska hos hund är CPSE (canine prostate specific esterase). Proteinet bildas och utsöndras av epitelcellerna i prostata. Ökad CPSE-koncentration har associerats med ökad ålder och BPH hos intakt hanhund i flera studier (Pinheiro *et al.*, 2017). Odelis CPSE är ett relativt nytt test som kan vara värdefullt för diagnostik av BPH. Vid systematisk användning av CPSE-test kan man öka tidig diagnostisering av BPH på friska medelålders hundar (Pinheiro *et al.*, 2017).

Målet med denna studie var att undersöka om CPSE-koncentrationen är relaterad till graden av tillväxt av prostata. Det är en uppföljning av en studie som genomfördes för tre år sedan, där sambandet mellan CPSE-koncentration och prostatastorlek undersöktes (Holmroos, 2016). För att kunna bedöma prostatas tillväxthastighet användes samma studiepopulation för en ytterligare ultraljudsundersökning och blodprovstagning. Hypotesen för studien var att det finns ett samband mellan högre CPSE-koncentration och snabbare prostatatillväxt. Om man med hjälp av CPSE kan förutse tillväxten av prostata kan det vara till hjälp vid beslutande om hundar ska behandlas eller inte.

LITTERATURÖVERSIKT

Prostatas anatomi

Prostata är den enda accessoriska könskörteln hos hanhund (Barsanti & Finco, 1986). Den är belägen i kaudala buken eller i bäckenhålan beroende på storlek. Med ökande volym tenderar prostata att förflyttas kranio-ventralt i buken (Dyce *et al.*, 2010). Prostatas form kan variera från oval till sfärisk och har både en ventral och en dorsal sulcus (Cooney *et al.*, 1992). Den är biloberad och loberna skiljs från varandra av ett bindvävsseptum. Prostata omsluts av en fibromuskulär kapsel och omger den proximala delen av *urethra* vid blåshalsen.

Kranialt avgränsas prostata av urinblåsa, dorsalt av rektum, ventralt av *symphysis pelvina* och lateralt av bukväggen (Howard & De Lahunta, 2013). Vanligtvis täcks den ventrala ytan av ett fettlager. *Ductus deferens* går in i respektive prostatalob kraniolateralt och fortsätter sedan i kaudoventral riktning tills de når *urethra* i anslutning till *colliculus seminalis*. Varje lob delas i sin tur upp i mindre lobuli av trabekler. Lobuli är organiserade av tubulialveolära körtlar med utförgångar som tömmer sig i *urethra*. Prostata får sin blodförsörjning från *a. prostatica* som är en avgrening från *a. pudenda interna* (Howard & De Lahunta, 2013).

Prostatas storlek och vikt varierar beroende på ålder, ras och kroppsvikt (Atalan *et al.*, 1999). Upp till två månaders ålder är prostata helt belägen i bukhålan. Från två månaders ålder upp till könsmognad ligger prostata i bäckenhålan. Med stigande ålder förflyttas prostata längre kranialt. Hos intakta hanar över fem års ålder ligger större delen av prostata i bukhålan, vilket ibland kan uppfattas som ett tecken på prostataförstoring (Atalan *et al.*, 1999). En fylld urinblåsa kan förskjuta prostata i kranial riktning och resultera i en position i bukhålan.

Prostatas funktion

Prostata bildar vätska till den första och tredje fraktionen av ejakulatet (Johnston, 2000). Hos intakta hanhundar utsöndras prostatavätskan kontinuerligt. Vid parasympatisk stimulering ökar sekretionen från prostata (Howard & De Lahunta, 2013). Beroende på prostatas storlek kan volymen vätska variera från ett fåtal droppar till flera milliliter (Johnston, 2000). Prostatavätskan utgör över 90 % av ejakulatets volym och har många viktiga funktioner (Krakowski *et al.*, 2015). Den innehåller proteiner och biokemiska komponenter som ger spermier en optimal miljö för rörelse och överlevnad (Williams & Niles, 1999; Krakowski *et al.*, 2015). Genom att minska ejakulatets viskositet underlättar prostatavätskan spermietransporten. Prostatavätskan sänker också pH-värdet vilket förhindrar ascenderande urinvägsinfektioner (Geddes, 2011). Ytterligare ett skydd mot urinvägsinfektioner är zink, som har en baktericid effekt. Zink påverkar även stabiliseringen av spermiers DNA-innehåll. I en studie av Krakowski *et al.* (2015) har man sett att hundar med BPH har ett högre pH-värde i prostatavätskan och en lägre nivå zink jämfört med normala hundar. De kunde däremot inte se några tecken på att BPH skulle påverka ejakulatets kvalitet. Prostatavätskan innehåller kolesterol, protein och kalcium men till skillnad från många andra arter innehåller prostatavätskan hos hund en liten mängd socker. Sockeret förser spermier med energi och påverkar även deras överlevnadsförmåga och motilitet (Krakowski *et al.*, 2015). Prostatavätskan verkar också påverka livmoderkontraktioner och fertiliteten hos tik (England *et al.*, 2012). I en studie av England *et al.* (2012) sågs bland annat att tikar som inseminerats med färsk sperma och prostatavätska hade en signifikant högre dräktighetsfrekvens och större kullstorlek än tikar som inseminerats med färsk sperma och natriumklorid som var buffrad med fosfat.

Prostatasjukdomar

Prostatarelaterade sjukdomar är vanligt förekommande hos hanhundar (Kay, 2006). De vanligaste prostatasjukdomarna är benign prostatahyperplasi (BPH), prostatit, abscesser, cystor och neoplasier (Polisca *et al.*, 2016). I en retrospektiv studie med data från en journalldatabas av 72.300 hanhundar var prevalensen prostatasjukdomar 0,3 % hos intakta hanhundar (Polisca *et al.*, 2016). Troligtvis är det sanna

värdet högre då det i över 50 % av de drabbade fallen inte fanns en definitiv diagnos. En möjlig raspre disposition för prostatasjukdom kunde ses hos schäfer, rottweiler, american staffordshire terrier, beauceron och berner sennenhund.

Generella kliniska tecken vid prostatasjukdom

Prostatasjukdomar ger ofta likartade kliniska tecken och de flesta är associerade till prostataförstoring (Barsanti & Finco, 1995; Leroy *et al.*, 2013; Polisca *et al.*, 2016). Förstoringen kan vara antingen symmetrisk, asymmetrisk eller en kombination av båda. BPH och prostatit ger vanligtvis en symmetrisk förstoring medan cystor och tumörer brukar orsaka en asymmetrisk förstoring (Lattimer & Essman, 2013). Blod i urinen och blod som droppar från penis är de vanligaste kliniska tecknen vid de flesta prostatasjukdomarna (Kay, 2006). I en hyperplastisk vävnad ökar vaskulariseringen och resulterar i vaskulärt läckage eller blödning i prostata (Nizanski *et al.*, 2014). Följden blir att blod utsöndras via *urethra* som ger upphov till de kliniska tecknen. Andra vanliga förekommande kliniska tecken är defekeringssvårigheter och tillplattad avföring, vilket beror på att en förstörd prostata kan trycka mot *colon* (Kay, 2006). Drabbade hundar kan också ha tecken på abdominal smärta och bakkenshåla som en följd av prostataförstoring (Geddes, 2011). Hos hundar är urinerings svårigheter inget vanligt kliniskt tecken till skillnad från människor med BPH (Teske *et al.*, 2002). Det beror bland annat på att prostata är uppdelad i olika zoner hos människa vilket den inte är hos hund (Mahapokai *et al.*, 2000). Hyperplasi hos människa sker i den innersta zonen (transition zone), som omger *urethra*, vilket orsakar kompression och kliniska symptom (Sperling, 2017). Skillnaden hos hund är att prostata växer utåt (Mahapokai *et al.*, 2000).

Benign prostatahyperplasi (BPH)

Nästan alla äldre intakta hanhundar drabbas av BPH men de flesta har inga kliniska tecken (Geddes, 2011). BPH är en del av det naturliga åldrandet hos hanhund och karakteriseras av en hyperplasi och även en hypertrofi av prostatas epitelceller (Wolf *et al.*, 2012). Redan vid 2-3 års ålder har histologiska tecken på BPH setts (Brendler *et al.*, 1983). Berry *et al.* (1986) fann i sin studie en prevalens för BPH på 40 % vid 2-4 års ålder och nästan 100 % hos hundar över 6 år. Hos drabbade individer kan prostatastorleken vara upp till 2-6,5 gånger större än normalt. Enligt O'Shea (1962) kan prostatas tillväxt delas in i tre faser. Den första fasen är en normal tillväxt hos den unga individen som följs av en kontinuerlig tillväxt hos den vuxna individen som startar vid påbörjad androgenproduktion. Den tredje och sista fasen ses vid 11 års ålder eller senare och kännetecknas av en involution av prostata som en följd av minskad androgenproduktion.

BPH kan delas in i två former; glandulär- och komplex form av hyperplasi (Sun *et al.*, 2017). Den glandulära hyperplasin är den initiala formen och kan börja redan vid 2-3 års ålder. Vid glandulär hyperplasi ökar storleken på alveolerna och även mängden sekretoriskt epitel.

Hos hundar över sex år ses vanligen den komplexa formen av hyperplasi (Brendler *et al.*, 1983). Vid komplex hyperplasi ses glandulär hyperplasi i kombination med partier med ett atrofiskt sekretoriskt epitel med en ökad mängd stroma. Den komplexa hyperplasin kännetecknas av cystbildning orsakad av obstruktion av utförsångarna som följd av den ökade mängden stroma (Leav *et al.*, 2001; Brendler *et al.*, 1983). I en studie av Lowseth *et al.* (1990) hade alla hundar som var sex år eller äldre histologiska tecken på komplex BPH.

Det finns inga rapporter om att någon ras är predisponerad för BPH (Wolf *et al.*, 2012). Enligt kliniska observationer har man dock observerat att prostataförstoring hos Rhodesian Ridgeback verkar ske tidigare jämfört med andra raser, vilket skulle kunna bero på en genetisk predisposition. Det verkar också som att skotsk terrier har en större prostatastorlek jämfört med andra raser av samma storlek (Mattoon & Nyland, 2014).

Patogenes

Patogenesen för BPH är ännu inte helt klarlagd men utvecklas på grund av kronisk stimulering av androgen (Yool, 2012). Dihydrotestosteron (DHT) är det hormon som har störst betydelse för epitelcellernas tillväxt och deras sekretion (Sirinarumitr, 2009). DHT är en metabolit av testosteron som bildas i närvaro av enzymet 5 α -reduktas (Johnston *et al.*, 2000). DHT stimulerar prostataförstoring genom att öka tillväxt av både stromal och glandulär vävnad.

Under det vuxna livet sker en måttlig minskning av cirkulerande testosteron och DHT-koncentration (Brendler *et al.*, 1983). 17 β -estradiol-koncentrationen i serum förändras däremot inte med hundens ålder. Med stigande ålder utvecklar prostata en ökad känslighet för serumtestosteron på grund av 17 β -estradiol. Det resulterar i ökad prostatatillväxt trots den lägre testosteronkoncentrationen i serum vid högre ålder.

I flera studier har man inte kunnat se något signifikant samband mellan DHT- eller testosteronkoncentrationen och BPH (Lowseth *et al.*, 1990; Wolf *et al.*, 2012). Wolf *et al.* (2012) kunde däremot se en högre 17 β -estradiol/testosteron kvot hos hundar med BPH jämfört med normala hundar. Det har i studier gått att inducera BPH på unga kastrerade hundar med 17 β -estradiol i kombination med DHT (Deklerk *et al.*, 1979). En annan studie visade en dosberoende ökning av prostatastorlek vid behandling med enbart östradiol (Rhodes *et al.*, 2000). Det finns även indikationer på att prolaktin och tillväxthormon stimulerar prostatans tillväxt (Wolf *et al.*, 2012).

Behandling

Eftersom BPH är testosteronberoende behandlas tillståndet genom att ta bort testosteron eller hämma dess effekter (Geddes, 2011). Behandling sker antingen med kirurgisk kastration eller medicinsk behandling. Kastrering minskar prostatas storlek med 50 % inom tre veckor och med 70 % inom nio veckor efter kastreringen (Johnston *et al.*, 2000). En fördel med kirurgisk kastrering är att det är permanent, vilket gör att risken för recidiv av BPH försvinner (Geddes, 2011). Ypozane är ett preparat med indikation för BPH (Fass, 2017). Den aktiva substansen i Ypozane är Osateron. Läkemedlet administreras en gång dagligen i en vecka och har effekt i minst fem månader. Osateron hämmar kompetitivt bindningen av androgener till prostatas receptorer och blockerar testosterontransporten till prostata. Med behandlingen kan prostata minska med upp till 27 % den första veckan och 40 % på två veckor (Geddes, 2011). Osateron kan administreras samtidigt som kastrering för att få en snabbare effekt. Om prostata inte minskar i storlek bör diagnosen omprövas och andra prostatasjukdomar bör uteslutas (Smith, 2008). Osateron påverkar inte nivåerna av testosteron i blodet, vilket gör det till ett bra alternativ om hunden är tänkt att användas i avel. Kemisk kastrering med deslorelin kan också användas som behandling vid BPH men då påverkas reproduktionsförmågan (Polisca *et al.*, 2013). Vid dag 37 har man sett en signifikant minskning av prostatastorlek av deslorelinbehandling (Polisca *et al.*, 2013).

Prostatit

Prostatit är efter BPH den mest förekommande prostatasjukdomen hos hanhundar (Nizanski *et al.*, 2014). Sjukdomen förekommer hos hanhundar oberoende av ålder men är vanligare hos äldre hundar eftersom prostatas antibakteriella faktorer minskar efter fyra års ålder (Gadelha *et al.*, 2009). Prostatit är vanligare hos intakta hanhundar, vilket kan tyda på en underliggande androgen påverkan (Nizanski *et al.*, 2014). Predisponerade faktorer för prostatit tros vara BPH, prostatacystor, epitelial metaplasi och neoplasi. Det är vanligt att BPH och prostatit observeras samtidigt och då behövs kombinerad behandling. Kronisk prostatit är vanligare än den akuta formen (Nizanski *et al.*, 2014). Akut prostatit med en allvarlig djupgående inflammation behöver en aggressiv behandling med antibiotika, antiinflammatorisk behandling och vätsketerapi. De vanligaste patogenerna är *E.coli*, *Streptococcus* spp, *Staphylococcus* spp, *Klebsiella* spp och *Pseudomonas* spp (Nizanski *et al.*, 2014).

Prostataabscess

Prostataabscess är en följsjukdom till kronisk prostatit (Barsanti & Finco, 1986). De kliniska tecknen kan variera beroende på storleken på abscessen och om hunden blir systemiskt påverkad. Abscesser i prostata kan bildas snabbt och kan vara livshotande (Yool, 2012). De kan orsaka erosioner på *urethra* vilket kan leda till *uroperitoneum*. De kan också orsaka läckage av *pus* ut i bukhålan vilket kan ge *peritonit*. Prognosen beror på graden av kliniska tecken och hur destruktiv abscessen är.

Prostatacystor

Prostatacystor är ofta associerade med BPH (Yool, 2012). Cystorna bildas vid prostatahyperplasi på grund av att utförsångarna blir obstruerade. Cystorna kan vara blodfyllda eller innehålla serosangvinös vätska (Kay, 2006). I takt med att prostata växer ökar risken för prostatablödning. Kirurgiskt dränage kan bli aktuellt om cystorna blir alltför stora (Howard & De Lahunta, 2013).

Paraprostatiska cystor

Paraprostatiska cystor är medfödda, de utvecklas från embryonala rester från Müllerska gångarna som blir vätskefyllda (Yool, 2012). Cystorna finns lokaliserade runt blåshalsen och intill prostata. De växer långsamt i storlek men kan tillslut bli så stora att de orsakar kliniska tecken. Stora cystor behandlas med dränage eller kirurgisk resektion (Barsanti & Finco, 1986).

Prostatatumör (adenocarcinom)

Adenocarcinom i prostata är en aggressiv tumör som drabbar äldre hundar (Yool, 2012). Prevalensen är dock låg, 0,6 % enligt Teske *et al.* (2002). De metastaserar ofta snabbt och är ofta svåra att diagnostisera i tidigt skede vilket gör att de har dålig prognos (Yool, 2012; Gobello & Corrada, 2002). Metastasering sker framför allt till lymfknutor, skelett och visceral organ (Kay, 2006). Adenocarcinom kan vara delvis mineraliserade. Till skillnad från många andra sjukdomar i prostata påverkas tumören inte av androgen och därför har varken prostatektomi eller kastration visats vara effektiva behandlingsmetoder (Yool, 2012; Gobello & Corrada, 2002).

I en retrospektiv studie sågs ett samband mellan kastration och prostatacancer (Teske *et al.*, 2002). Kastration initierar inte utvecklandet av prostatacancer men Teske *et al.* (2002) menar att det skulle gynna tumörens utveckling. I studien sågs en ökad risk hos *bouvier des flandres*. Det är inte sannolikt att BPH är predisponerande för prostatacancer då nästan alla äldre hundar drabbas av BPH och risken för prostatacancer är lägre än 0,6 %.

Diagnostik

Klinisk undersökning

En bra anamnes är alltid viktig för diagnostisering av sjukdom (Smith *et al.*, 2008). Betydelsefulla anamnestiska frågor vid prostatasjukdom berör hundens urinerings- och defekeringsmönster. Rektal palpation är en bra undersökning för att initialt utvärdera prostata (Gadelha *et al.*, 2009). Vid rektal palpation kan prostatas kaudodorsala del kännas hos de flesta hundar (Johnston *et al.*, 2000). På medelstora raser är prostata ungefär lika stor som en valnöt (Paclikova *et al.*, 2006). Vid undersökning bör storlek, form, symmetri och smärta bedömas (Barsanti & Finco, 1986). För att underlätta palpation kan den andra handen läggas med ett tryck på kaudoventrala buken för att trycka prostata till bäckenhålan. Ytan ska vara slät och palpation ska inte orsaka någon smärta (Paclikova *et al.*, 2006). Nackdelen med rektalpalpation enligt Geddes (2011) är att det blir en subjektiv bedömning av prostatas storlek och att det kan bli en felaktig bedömning trots erfarna händer. Det är även omöjligt att känna prostata på mycket stora och mycket små raser. I en studie undersökte Mukaratirwa & Chitura (2007) värdet av rektal palpation som ett screeningtest för subklinisk prostatasjukdom. Det visade sig att rektal palpation har en hög specificitet och positivt prediktivt värde men låg sensitivitet och negativt prediktivt

värde (NPV). Det låga NPV kan vara begränsande för betydelsen vid klinisk användning. De menar därför att rektal palpation borde kombineras med andra mer specifika diagnostiska undersökningar.

Röntgen

Röntgenundersökning har ett begränsat värde för fastställande av diagnos vid prostatasjukdom men kan användas för att avgöra prostatas storlek, kontur, form och läge (Barsanti & Finco, 1986). En normalstor prostata är ofta svår att identifiera på röntgen, men ett förstorat organ går vanligtvis att se (Johnston *et al.*, 2000). Det är ofta sämre kontrast i kaudala delen av buken vilket kan göra det svårt att se prostata (Smith, 2008). Om prostata går att visualisera kan konturerna vara svåra att utlinjera på grund av summering av intilliggande organ (Kamolpatana *et al.*, 2000). Mängden omgivande fett avgör också om prostata är synlig radiologiskt och därför kan den vara svår att se hos smala individer (Lattimer & Essman, 2013). Vid prostataförstoring brukar vanligtvis urinblåsan förskjutas i kranial riktning. *Colon descendens* kan förskjutas i dorsal riktning och ha en minskad lumen. För att avgöra om prostataförstoring föreligger jämförs prostatas diameter i lateral projektion med avståndet mellan *os sacrum* och *pecten ossis pubis* (Feeney *et al.*, 1987). Är diametern större än 70 % av avståndet anses prostata vara förstord. Det rekommenderas att prostatas längd är det som bör användas vid storleksbedömning i lateralprojektion (Atalan *et al.*, 1999a). Prostatas djup verkar vara en sämre indikator vid bedömning av prostatastorlek. Storleksbedömning kan också göras i ventrodorsal projektion, då bedöms prostata som förstord om diametern är större än 50 % av avståndet mellan iliumvingarna. Ruel *et al.* (1998) menar att röntgen är en subjektiv och inte en helt exakt metod för att bedöma prostatastorlek. Undersökningen tar inte heller hänsyn till hur ålder påverkar storleken.

Ultraljud

Med ultraljud kan prostatas storlek, form, position och kontur bedömas. Man får också information om förändringar av parenkymets ekogenicitet som kan användas för en bättre bedömning (Ruel *et al.*, 1998). Till skillnad från röntgen ger ultraljud en mer exakt uppskattning av prostatas storlek eftersom konturerna är bättre utlinjerade. Ytterligare en fördel är möjligheten att gradera cystaförekomst (Cooney *et al.*, 1992). Flera prostatasjukdomar har liknande ultraljudsutseende vilket kan göra det svårt att skilja dem åt, exempelvis neoplastiska och inflammatoriska tillstånd (Russo *et al.*, 2012). Prostatas normala storlek och ultraljudsutseende varierar beroende på hundens ålder och om hunden är intakt eller kastrerad (Mattoon & Nyland, 2014). Andra faktorer som påverkar utseendet är ultraljudsutrustningen och dess inställningar. Leroy *et al.* (2013) såg också att mätvärden av samma prostata skiljde sig mellan olika diagnostiker, framförallt beroende på deras kompetens och erfarenhet. När samma erfarna diagnostiker gjorde upprepade mätningar var variationen liten (Holst *et al.*, 2017).

Hos en medelålders intakt hund har prostatas parenkym ett ganska homogent utseende (Mattoon & Nyland, 2014). Ekogeniciteten kan variera från hyperekoisk till hypoekoisk men oftast har den en måttlig ekogenicitet. Prostata ska ha en jämn kontur med en tunn hyperekoisk kapsel. Hos icke köns mogna eller kastrerade hundar är prostata mycket mindre och har ofta ett relativt hypoekoiskt och homogent utseende. Prostata kan hos dessa hundar vara svår att se. Ultraljudsutseendet vid BPH kan vara lindrigt heterogent, utan uppenbar förstoring. Flera patologiska tillstånd verkar dock ge ett hyperekoiskt utseende av prostata (Russo *et al.*, 2012). I allvarliga fall kan storleken vara fyra gånger större än normalt (Mattoon & Nyland, 2014). Förstoringen kan vara symmetrisk eller asymmetrisk, jämn eller nodulär. En diffus förstoring kan medföra att det normala biloberade utseendet försvinner. Vid förekomst av cystor ses anekoiska områden.

Att utvärdera prostatastorleken är viktigt vid diagnostisering av prostatasjukdom. I en studie gjord av Kamolpatana *et al.* (2000) jämfördes prostatas storlek mätt med ultraljud och den uppmätta volymen med displacement. För att räkna ut prostatas volym har man tidigare använt sig av volymen för en ellips eller kub vilket har vistats överskatta volymen. Prostatas volym kan istället beräknas med $V_{\text{measured}} = (1/2,6) \times (L \times W \times D) + 1.8 \text{ cm}^3$ som ger ett mer exakt värde. Den normala volymen för hundar upp till fyra år kan beräknas med hjälp av hundens vikt enligt formeln $V_{\text{normal}} = 0,33 \times \text{kroppsvikt (kg)} +$

3,28 cm³ (Sannamwong *et al.*, 2012). Enligt Atalan *et al.* (1999c) är längd och bredd de mått som ger den mest korrekta bedömningen av prostatastorlek. De kunde inte se några skillnader mellan att beräkna storleken med ultraljud jämfört med mätningar som gjordes postmortalt.

CT och MR

Både CT och MR är säkra undersökningsmetoder för att bestämma prostatastorlek. Dock är det dyrt att utföra dem och det finns inte heller möjlighet att utföra dem på alla kliniker och djursjukhus (Kamolpatana *et al.*, 2000).

Serummarkörer

Hos människor har serummarkörer underlättat diagnostisering av prostatacancer. Serummarkörer har också använts för att fastställa omfattningen av sjukdomen, utvärdering av terapi och för att upptäcka återfall efter behandling. De serummarkörer som används är prostatic acid phosphatase (PAP) och prostatic specific antigen (PSA). PSA finns i normal prostatavävnad hos människa men även i hyperplastisk och tumöromvandlad vävnad. Ökade koncentrationer av PSA i serum har setts hos personer med BPH, prostatit och prostatacancer. PSA förekommer hos hund men studier har inte visat något samband mellan ökad koncentration och tumörförekomst (Bell *et al.*, 1995).

CPSE

Canine prostate specific esterase (CPSE) bildas av prostatas epitelceller under stimulering av testosteron (Johnston *et al.*, 2000). Minskad serumkoncentration av testosteron resulterar i en lägre CPSE-koncentration i både serum och seminalplasma (Bell *et al.*, 1995). CPSE är ett serinproteas och utgör över 90 % av ejakulatets proteininnehåll (Dubé, 1994; Chapdelaine *et al.*, 1984). CPSE finns i normal prostatavävnad hos hund men också i hyperplastisk och neoplastisk vävnad. Den fysiologiska funktionen av CPSE är ännu inte klarlagd (Bell *et al.*, 1995). Studier har visat att CPSE-koncentrationen i serum hos hundar med BPH är signifikant högre än hos normala intakta hundar (Bell *et al.*, 1995; Pinheiro *et al.*, 2017; Wolf *et al.*, 2012). CPSE liknar människans PSA men trots att de är nära besläktade finns vissa skillnader mellan dem (Dubé *et al.*, 1986 se Bell *et al.*, 1995 s 149). Man har inte kunnat se någon korrelation mellan serumkoncentration av CPSE och tumörförekomst hos hund (Bell *et al.*, 1995). Studien visade inte heller några signifikanta skillnader i CPSE-koncentration hos hundar med prostatit och adenocarcinom jämfört med hundar med BPH (Bell *et al.*, 1995).

Odelis CPSE

På senare år har en immunoanalys av typen ELISA (Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay), Odelis CPSE (Virbac), blivit kommersiellt tillgänglig för analys av CPSE i serum. Principen för testet är att antikroppar i mikrobrunnar binder till CPSE i proverna. Efter tvätt tillsätts en antikropp som är kombinerad med HRP (Horse Radish Peroxidase) och binder till CPSE. Efter ytterligare en tvätt försvinner de obundna reagenterna. Vid tillsats av TMB (Tetramethyl benzidine) sker en kolometrisk reaktion. Reaktionens intensitet motsvarar CPSE-koncentrationen i proverna och mäts med spektrofotometri vid 450 nm. Enligt tillverkaren kan 61 ng/ml användas som gränsvärde för BPH. I en studie sågs koppling mellan CPSE-koncentration över 90 ng/ml och prostatastorlek 2,5 gånger större än normalt (Holst *et al.*, 2017). I en annan studie hade hundar med CPSE-koncentration över 50 ng/ml ofta ultraljudsförändringar och en prostatavolym 1,5 gånger större än normalt (Alonge *et al.*, 2017). Pinheiro *et al.* (2017) observerade en hög överensstämmelse mellan CPSE-testet och cytologisk diagnos av BPH.

Den ökade CPSE-koncentration i serum hos hundar med BPH tyder på en ökad sekretion av CPSE av epitelcellerna men också ett läckage över blod-prostatabarriären vilket bekräftar det diagnostiska värdet av testet (Pinheiro *et al.*, 2017). Vid systematisk användning av CPSE-testet kan man öka tidig diagnostisering av BPH på friska medelålders hundar. CPSE-bestämning anses användbart när ultraljud inte finns tillgängligt eller för diagnos av hundar där rektal palpation inte är möjlig (Pinheiro *et al.*, 2017). Testet kan även vara bra att använda för att följa upp behandling av BPH. CPSE-bestämning

utesluter inte användandet av andra kompletterande tester. När misstanke finns om annan sjukdom än BPH bör kompletterande undersökningar göras för att utesluta samtidigt förekomst av annan prostatasjukdom.

Urinprov

I en studie jämfördes urinprov från normala hundar med hundar med BPH (Das *et al.*, 2017). Urinfärgen var gul utan några synliga förändringar i båda grupperna. Glukos och blod fanns i urinen hos alla de 57 hundar med BPH men inte hos någon av de 10 normala hundarna. Protein i urinen förekom i större mängd hos hundar med BPH.

Utvärdering av prostatavätska

Ejakulatet består till största del av prostatavätska, vilket gör det till ett bra provmaterial för cytologisk undersökning och bakterieodling (Barsanti & Finco, 1986). Vid BPH kan ejakulatet och prostatavätskan vara normal till utseendet eller hemorragisk (Peter & Widmer, 2003). Ejakulatet kan ha en minskad volym som främst orsakas av den reducerade sekretoriska funktionen hos prostata. Vanligtvis ses inga förändringar på cytologi av prostatavätska och inte heller någon bakteriologisk växt vid BPH. Förekomst av erythrocyter kan tyda på blödning och ett stort antal leukocyter kan indikera inflammation (Gadelha *et al.*, 2009). Det verkar som om patogena bakterier kan finnas i prostata hos friska hundar utan att orsaka sjukdom (Gadelha *et al.*, 2009).

Finnålsaspirat (FNA) och biopsi

FNA kan användas för att samla både vätska och vävnad för cytologi och bakterieodling (Gadelha *et al.*, 2009). Vanligtvis tas aspirat ultraljudsguidat (Barsanti & Finco, 1986). Vid cytologisk undersökning av vävnad undersöks bland annat förekomst av bakterier, tecken på inflammation eller patologisk blödning samt prostataepitelcellernas morfologi (Gadelha *et al.*, 2009). Metoden kan även användas för att dränera prostatacystor. Det är kontraindicerat att ta ett FNA om patienten har en prostataabscess (Barsanti & Finco, 1986). Det finns då risk att bakterier sprids med nålen.

Histologisk undersökning av biopsi anses som det säkraste sättet att ställa diagnos av prostatasjukdom (Cooney *et al.*, 1992). Biopsi rekommenderas i de fall då mindre invasiva undersökningsmetoder inte kunnat fastställa diagnos eller om initial behandling inte haft någon effekt (Smith, 2008). De vanligaste komplikationerna efter en biopsi är blödning men ibland ses mer allvarliga följder såsom peritonit (McLauchlan & Ramsey, 2008). En definitiv diagnos av BPH ställs säkrast med biopsi och histopatologisk undersökning. Eftersom det är en invasiv metod ställs ofta en presumtiv diagnos baserat på anamnes, kliniska tecken och icke invasiva undersökningsmetoder (Barsanti & Finco, 1995; Lèvy *et al.*, 2014). Då misstanke finns om mer allvarlig sjukdom såsom neoplasi rekommenderas biopsi.

Screening

På senare tid har prevalensen prostatasjukdomar ökat som en följd av hundar blir allt äldre (Mantziaras *et al.*, 2017). Det finns olika förslag på screeningundersökningar för att upptäcka BPH i tidigt skede. Mukaratirwa & Chitura (2007) menar att rektal palpation är en bra metod för screening av subkliniska fall. Det föreslås av Barsanti & Finco (1986) att en årlig rektal palpation bör utföras på alla hanhundar för att tidigt uppmärksamma prostatasjukdom. Mantziaras *et al.* (2017) rekommenderar att profylaktiskt ultraljud borde utföras vid 40 % av hundens förväntade livslängd, för att upptäcka förändringar på prostata i tid. Polisca *et al.* (2016) föreslår däremot att ultraljud borde ske från 5 års ålder för avelshundar och vid 6-7 års ålder för hundar som inte är avelshundar. Pinheiro *et al.* (2017) menar att CPSE-testet är användbart för att tidigt upptäcka BPH hos medelålders hanhundar (Pinheiro *et al.*, 2017).

MATERIAL OCH METODER

För tre år sedan deltog 79 hundar i en studie där sambandet mellan CPSE-koncentration och prostatastorlek undersöktes (Holmroos, 2016). Av dessa hundar hade nio kliniska tecken på prostatabesvär, 35 hundar led av annan sjukdom och 35 var kliniskt friska. Under hösten 2017 kontaktades djurägarna till de hundar som deltog och provtogs år 2014 i den tidigare CPSE-studien (Holmroos, 2016). Många kontaktuppgifter fanns sparade sedan tidigare men för en del patienter fanns utöver namn enbart djurets ID-nummer. Med hjälp av ID-nummer har kontaktuppgifter till djurägarna hittats via jordbruksverkets och svenska kennelklubbens hemsida. I de fall då inga kontaktuppgifter fanns till djurägaren eller när telefonnumren inte längre var aktiva användes söktjänsterna Google och Eniro för att hitta aktuella nummer till djurägarna. Vid telefonkontakt ställdes frågor angående hundens eventuella prostatabesvär och om hunden behandlats för prostatabesvär. Det ställdes även frågor om hunden blivit kastrerad eller om den led av någon annan sjukdom. För avlidna hundar noterades också anledningen till avlivning.

Inklusionskriterier för denna studie har varit medverkan i föregående CPSE-studie år 2014.

Exklusionskriterier för den uppföljande ultraljudundersökningen och blodprovstagningen var hundar som blivit kirurgiskt eller kemiskt kastrerade eller som var behandlade med Ypozane. Dessutom föll hundar bort på grund av avlivning, för långt avstånd till djursjukhuset, att ingen kontakt med djurägaren erhöles eller för att djurägaren avböjde deltagande.

Djurägarna vars hundar uppfyllde kraven för en uppföljning tillfrågades om de var intresserade av att göra en uppföljande ultraljudsundersökning och blodprovstagning.

De uppföljande undersökningarna och provtagningarna gjordes under hösten 2017 på samma kliniker och djursjukhus som deltog i förra projektet. De medverkande klinikerna och djursjukhusen var; Universitetsdjursjukhuset Uppsala, ReDog Västerås, Evidensia Djurkliniken Västerås och Evidensia Specialistdjursjukhuset Strömsholm. Medverkande veterinärer hade ultraljudskompetens och använde adekvat utrustning vid ultraljudsundersökningarna. Ultraljud gjordes av hundarnas prostata enligt samma protokoll som användes vid första undersökningen. Prostatas längd uppmättes i longitudinell projektion och bredd och djup uppmättes i transversell projektion. Alla parametrar uppmättes tre gånger och ett medelvärde räknades sedan ut. Baserat på de uppmätta medelvärdena med ultraljud räknades prostatas beräknade volym ut enligt formeln $V_{\text{measured}} = ((1/2,6) \times (L \times W \times D)) + 1,8 \text{ cm}^3$ (Kamolpatana *et al.*, 2000). För alla hundar räknades också den normala prostatavolymen ut med formeln $V_{\text{normal}} = 0,33 \times \text{kroppsvikt (kg)} + 3,28 \text{ cm}^3$. (Sannamwong *et al.*, 2012). Den relativa prostatastorleken beräknades med $S_{\text{relativ}} = V_{\text{measured}} / V_{\text{normal}}$. Vid undersökning av prostata undersöktes också prostatas form, cystaförekomst och parenkymets utseende. Förekom andra iakttagelser noterades även det i protokollet. Värdena har sedan jämförts med resultaten från förra studien för att kunna beräkna prostatas tillväxthastighet.

I samband med prostataundersökningen togs även ett venöst blodprov för analys av CPSE i serum. Blodproverna togs från v. cephalica med vacutainer och butterflykanyl i standardiserade serumrör. Proverna centrifugerades och serum skickades tillsammans med remissen från ultraljudsundersökningen. Proverna förvarades i – 80 grader på institutionen för kliniska vetenskaper vid Sveriges lantbruksuniversitet i väntan på analys.

Proverna analyserades med samma test som användes vid första undersökningen, Odelis CPSE (Virbac), en ELISA, framtagen för analys av hundprover och utvärderad av företaget. Inomkörningsvariationen anges av tillverkaren till <5 % och mellankörningsvariationen till <7 %. Analysen är linjär inom mätområdet. Proverna analyserades vid två tillfällen i november 2017. Analysen utfördes på ett laboratorium vid institutionen för kliniska vetenskaper vid Sveriges lantbruksuniversitet. Analysen har utförts enligt tillverkarens instruktioner. Till analysen användes material från Odelis CPSE-kit,

micropipetter, destillerat vatten, vortexmixer, engångsbehållare och avläsare för microbrunnar med kapacitet för 450 nm.

Proverna och provtagningskitet ställdes i rumstemperatur 30 min innan start. Proverna kördes i dubletter för att minska risken för felaktiga resultat. Buffertlösningen späddes 1:100 med destillerat vatten. Buffertlösning tillsattes till kalibratoren och späddes till olika koncentrationer (20, 10, 5,0, 2,5 och 0,0 ng/ml). Alla serumprover späddes 1:10 med buffertlösning och blandades med vortex. Sedan placerades 100 µl av buffertlösningen ut som ett grundprov (0 ng/ml). Efter det placerades 100 µl av varje koncentration av kalibratorerna ut i respektive brunn och därefter 100 µl av kontrollen. Till sist placerades 100 µl av respektive prov och täcktes över för att inkuberas i 37 grader i en timme. Sedan tvättades brunnarna med 300 µl sköjlsösnung efter att innehållet i brunnarna hållts bort. Totalt utfördes fyra tvättcykler. 100 µl av konjugatet HRP (Horse Radish Peroxidase) placerades i varje brunn, täcktes sedan över och inkubades i 37 grader i en timme. Brunnarna tvättades därefter på samma sätt som tidigare. 100 µl TMB (Tetramethyl benzidine) placerades i brunnarna och den kolometrisk reaktion fick pågå under 10 min i rumstemperatur i mörker innan den stoppades med 50 µl stopplösning i varje brunn. Intensiteten på reaktionen lästes av vid 450 nm och motsvarar CPSE-koncentrationen. Vid andra analystillfället kördes sex prover som behövde en högre spädning (1:30, 1:50, 1:70 respektive 1:90).

Insamlade data har analyserats i Excel och Minitab. Data är beskrivna som medelvärden och standardavvikelse om normalfördelade, och som median och interkvartilavstånd (IQR) om inte normalfördelade. Jämförelsen mellan prostatavolym och CPSE-koncentration 2014 och utvecklande av kliniska tecken på prostatasjukdom gjordes med Fisher's exact test. Korrelation mellan CPSE-koncentration och prostatas storleksökning gjordes med Spearman's rangkorrelation. Enligt tillverkaren (Virbac) kan 61 ng/ml användas som ett gränsvärde för BPH och i studien för tre år sedan sågs att en CPSE-koncentration över 90 ng/ml indikerade en prostatavolym 2,5 gånger större än normalt (Holst *et al.*, 2017). Vid analys då hundarna grupperades utifrån CPSE-koncentrationen jämfördes därför cut off på 61 ng/ml och 90 ng/ml.

RESULTAT

Djurägareuppföljning

Av de 79 hundar som deltog i studien för tre år sedan har 77 djurägare intervjuats angående hundarnas kliniska status, eventuella prostataproblem och behandlingar. Eftersom två hundar föll bort på grund av att ingen kontakt fått med djurägarna fanns ingen information om dessa hundar som kunde användas till uppföljningen. Följande beräkningar grundas därför på resterande 77 hundar.

Klinisk uppföljning av 77 hundar från studien 2014

Av hundarna hade 13/77 (17 %) kliniska tecken på prostatasjukdom. De vanligaste kliniska tecknen var blod i urinen, droppar urin och defekeringssvårigheter. Hundar med en CPSE-koncentration på 90 ng/ml eller högre hade signifikant ($P= 0,03$) oftare än de andra utvecklade kliniska tecken relaterade till prostatasjukdom sedan undersökningen 2014. När hundar med en koncentration på 61 ng/ml eller högre jämfördes med dem med lägre koncentration var skillnaden i andel med kliniska tecken inte signifikant. Hundar med en relativ prostatastorlek på 2,5 eller större 2014 hade signifikant ($P= 0,0005$) oftare än de andra utvecklade kliniska tecken relaterade till prostatasjukdom. Medelkoncentration CPSE från 2014 för hundarna med kliniska tecken var 642,6 ng/ml (varierade från 19,1 till 4510 ng/ml). Medelvärdet av deras relativa prostatastorlek 2014 var 3,3 (1,2 - 5,9). För hundarna utan kliniska tecken på prostatabesvär var medelkoncentrationen CPSE från 2014 159,4 ng/ml (varierade från 12,5 till 1444,2 ng/ml). Deras relativa medelstorlek var 2,0 (0,5 - 4,5).

Bortfall till den uppföljande undersökningen

Det var inte möjligt att utföra uppföljande ultraljudsundersökningen och blodprovstagningen på 57 (72 %) av de 79 hundar som ingick i studien 2014. I diagram 1 ses orsaker till varför hundarna föll bort från uppföljningen. De hundar som var kastrerade/behandlade men hade avlivats har kastration respektive prostatabehandling med Ypozane som angiven orsak till exkludering.

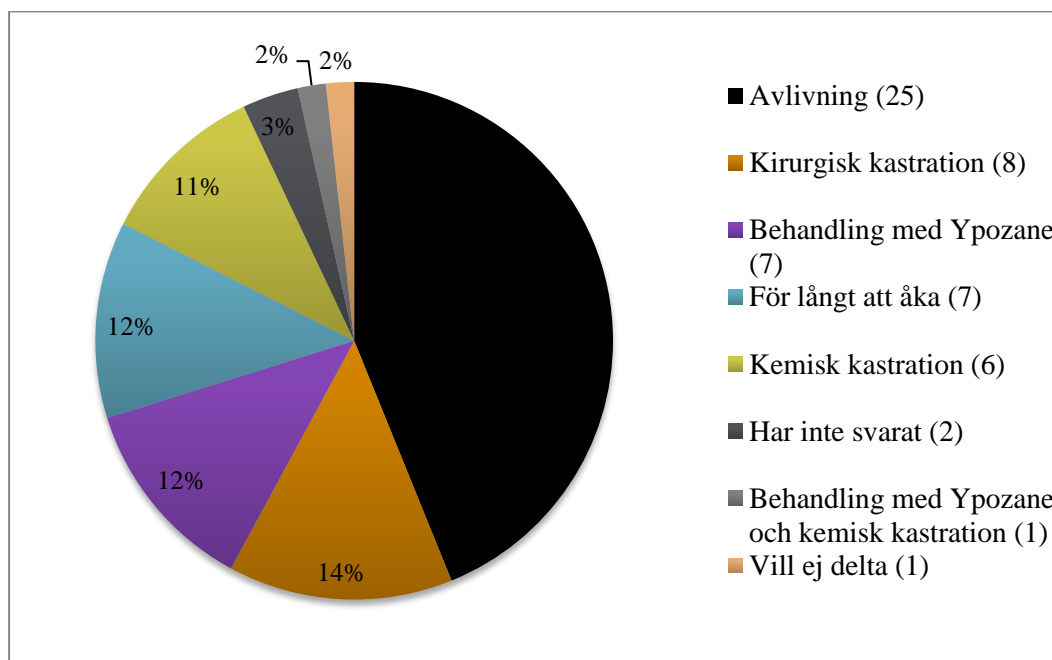


Diagram 1. Orsaker till bortfall för uppföljande ultraljud och blodprovstagning. Antalet hundar i respektive grupp ses inom parentes.

En av de 7 hundar som hade för långt att åka hade kliniska tecken på prostatabesvär. Hunden som ej ville delta i studien visade inga kliniska tecken på prostatabesvär. Fyra (57 %) av 7 kemiskt kastrerade hundarna var kastrerade på grund av prostatabesvär och 3/7 (43 %) av praktiska skäl. Fyra (50 %) av 8

kirurgiskt kastrerade hundar var kastrerade av praktiska skäl, 2/8 (25 %) för prostataförstoring (utan kliniska tecken), 1/8 (13 %) för testikeltumör och 1/8 (13 %) för perinealbräck. Av de 7 hundar som behandlats med Ypozane var 4 behandlade på grund av kliniska tecken på prostatabesvär och 3 på grund av prostataförstoring upptäckt vid ultraljudsundersökning.

Prostatabehandling

Åtta (62 %) av 13 hundar med kliniska tecken hade behandlats för sina prostatabesvär. Fyra (50 %) av dessa var behandlade med Ypozane, 3/8 (38 %) med kemisk kastrering och 1/8 (13 %) med båda preparaten. Fyra av de 8 hundar som hade prostataproblem och behandlats för dem hade kliniska tecken redan år 2014.

Fem av de 13 hundarna med kliniska tecken hade inte behandlats för sina besvär. Tre av dessa hade avlivats på grund av annan orsak och prostatabesvärerna hade inte prioriterats och två var fortfarande vid liv men en hade för långt att åka för att delta i studien. De kliniska tecken den hunden hade var defekeringssvårigheter. Den andra hunden deltog i den uppföljande undersökningen.

Fem hundar utan kliniska tecken hade behandlats för förstörd prostata, 3 med Ypozane och 2 med kastration. Prostataförstoringen upptäcktes vid förra studien eller i samband med annat veterinärbesök. Deras medelkoncentration CPSE var 2014 616,3 ng/ml (113 ng/ml - 1444 ng/ml).

Avlivade hundar

Av de 77 hundar som deltog i studien 2014 (Holmroos, 2016) hade 43 % avlivats tre år senare, orsaken till avlivning visas i diagram 2. Av de 33 avlivade hundarna var tumörsjukdom den vanligast förekommande sjukdomen (12/33), följt av ledproblem (7/33), hjärtsjukdom (6/33), njurproblem (4/33) och leverproblem (3/33). En hund var avlivad på grund av prostataproblem.

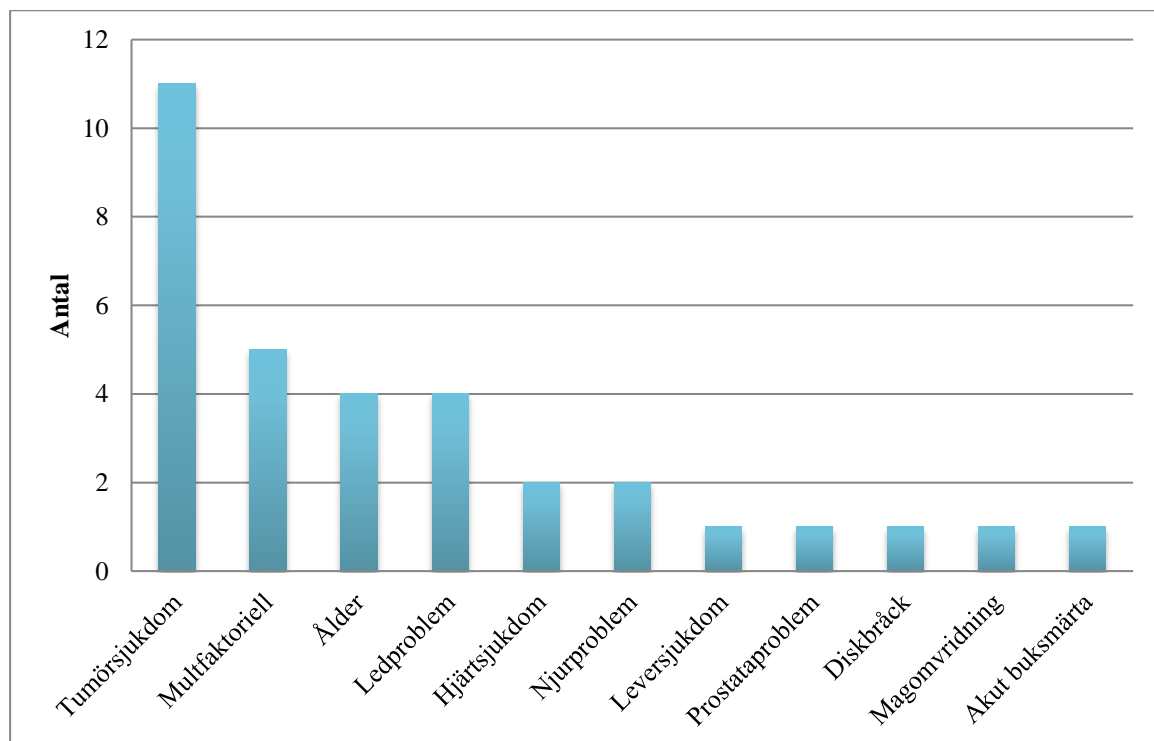


Diagram 2. Orsaken till avlivning bland de 33 avlivade hundarna. Bland de 5 hundarna med multifaktoriell orsak förekom hjärtsjukdom, ledproblem, leversjukdom, njursjukdom och tumörsjukdom i olika kombinationer. Fyra av de 5 hundarna hade hjärtsjukdom.

Uppföljande undersökning

Totalt inkluderades 22 hundar till den uppföljande ultraljudsundersökningen och blodprovstagningen, 2 hundar var blandraser och de övriga 20 hundarna var fördelade på 13 raser. Medianåldern för dessa hundar var 8,8 år IQR 3,3 från 7 till 13 år. Medelkroppsvikten var 26,2 kg SD 12,4, hundarna varierade i vikt mellan 8,0 och 45,1 kg, En (5 %) av 22 hade kliniska tecken på prostatasbesvär. Den hunden droppade blod från penis när tikarna i hemmet löper. Sju (32 %) av 22 var diagnostiserade med annan sjukdom och 15 (68 %) hundar var kliniskt friska.

Prostatastorlek

Koncentrationen CPSE 2017 jämfört med 2014 var signifikant korrelerad med prostatas storleksökning (i procent) (Korrelationskoefficient= 0,473, P= 0,026). Det var ingen signifikant korrelation mellan CPSE-koncentration 2014 och ökning av prostatavolymen. Medelvolymen för hundarna var 28,6 cm³, vilket motsvarar en ökning med 28,7 % jämfört med medelvärdet hos dessa hundar för tre år sedan som var 22,4 cm³. Den uppmätta prostatavolymen varierade mellan 7,8 cm³ och 94,8 cm³. Skillnaden i den uppmätta prostatavolymen jämfört med förra mätningen varierade mellan en minskning på 27,2 % till en ökning med 199,6 %. Hos två (9 %) hundar, en 7-årig rottweiler och en 13-årig portugisisk vattenhund, hade prostatavolymen minskat med mer än 10 % jämfört med för tre år sedan. Förhållandet mellan relativ prostatastorlek och ålder på hundarna ses i diagram 3. Sju (32 %) av 22 hade en prostata som ändrats i storlek mellan - 10 % och + 10 %, en minskning sågs hos fyra av dem. Tretton av 22 (59 %) hade en prostata som ökat med mer än 10 %. Utifrån ultraljudsmätningarna hade 20 av 22 hundar (91 %) förstorad prostata baserat på uträkningarna av maximal normalvolym för en hund upp till 4 år. De två hundar som inte hade det var dels den 13 åriga portugisiska vattenhunden, dels en 9-årig finsk lapphund. Den relativa prostatastorleken varierade från 0,94 till 6,12 med ett medelvärde på 2,33. Åtta (36 %) av 22 hade en relativ prostatastorlek som var större än 2,5. I diagram 4 visas förhållandet mellan relativ storlek och CPSE-koncentration. Hunden med kliniska tecken på prostatasbesvär hade en prostata som var tre gånger större än normalvolymen, vilket var den fjärde största relativa storleken. Hunden hade den femte högsta CPSE- koncentration på 447,5 ng/ml.

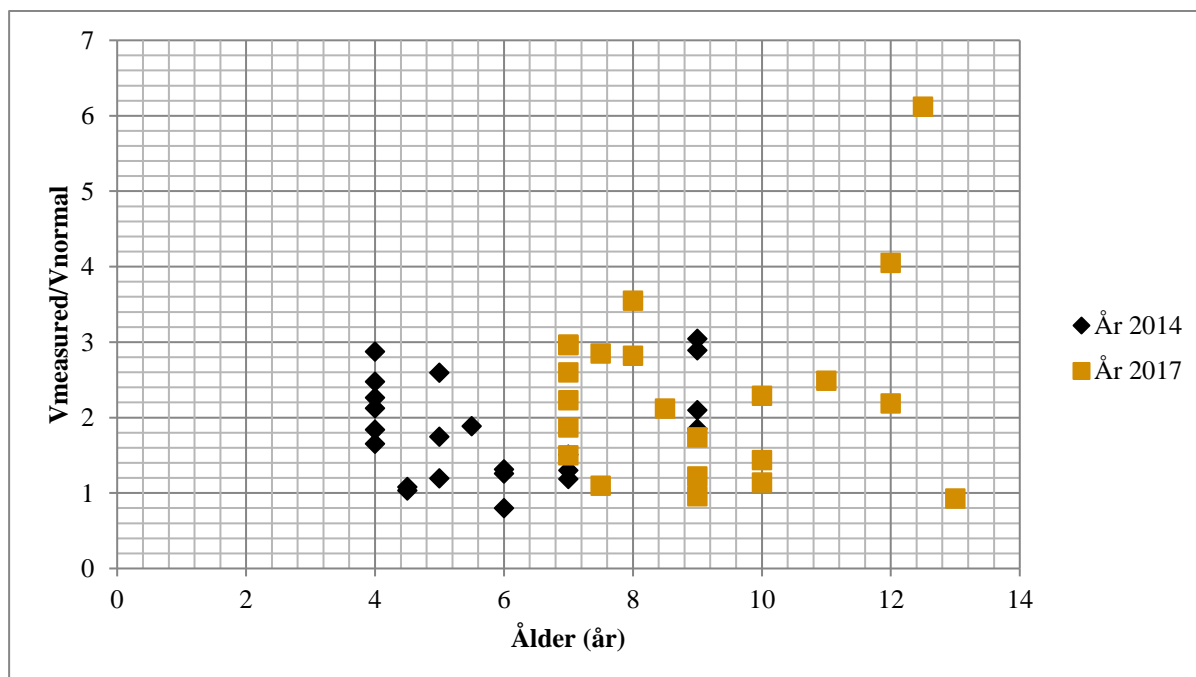


Diagram 3. Förhållandet mellan relativ prostatastorlek och ålder. Jämförelse mellan år 2014 och 2017.

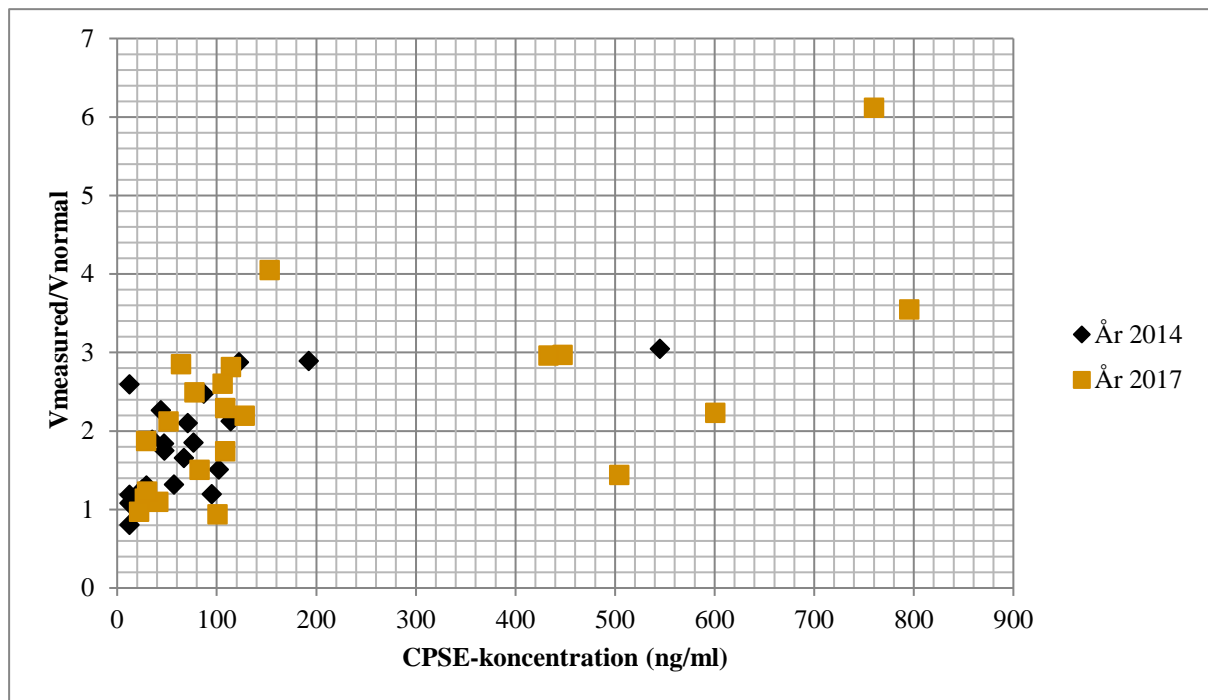


Diagram 4. Förhållandet mellan relativ prostatastorlek och CPSE-koncentration. Hunden med betydligt högre CPSE-koncentration (545 ng/ml) år 2014 var 9 år. De 6 hundar som år 2017 hade en CPSE-koncentration över 400 ng/ml var 7-12,5 år.

Cystor

Arton hundar (82 %) hade cystor. I diagram 5 ses cystaförekomst hos hundarna år 2014 och 2017. Tretton (59 %) hundar hade vid denna undersökning fler cystor än för tre år sedan. Två (9 %) hundar som hade cystor vid förra undersökningen hade det inte längre. Fem hundar var fortfarande inom samma kategori (1-5 cystor). 2 hundar hade inga cystor vid båda undersökningarna, hundarna var 9 och 13 år och hade 1,7 respektive 0,9 gånger större prostata jämfört med normalstorlek för hundar upp till 4 år. Hunden med kliniska tecken på prostatabesvär hade fler än 5 cystor. Tre av de 4 hundar som inte hade några cystor år 2017 hade ett homogent parenkym och den fjärde hade ett milt heterogent parenkym.

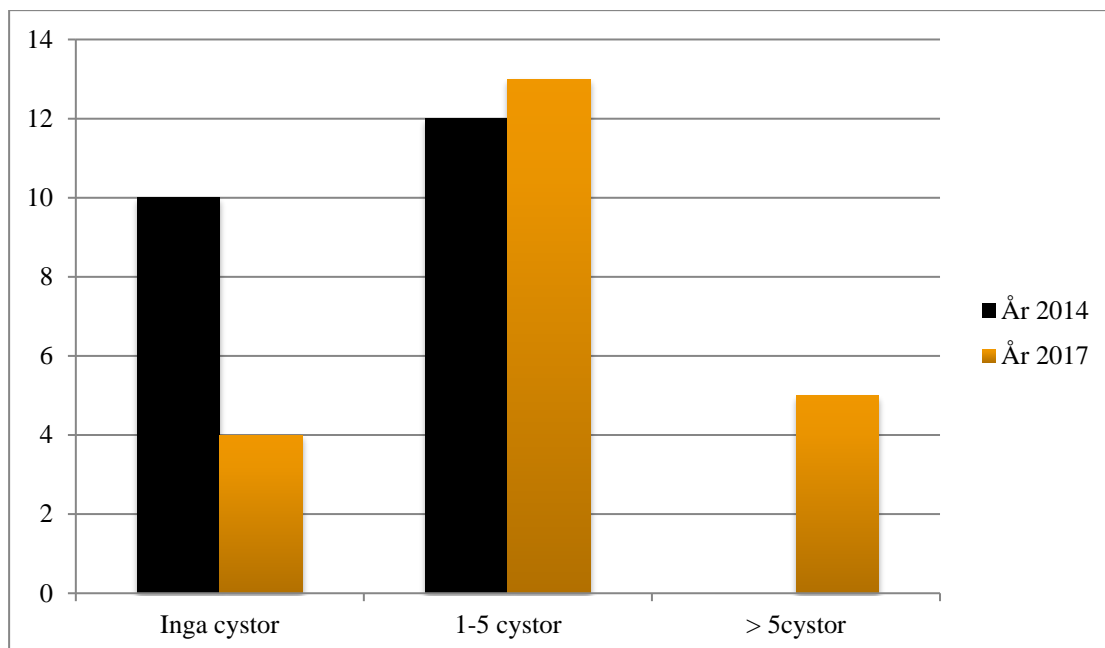


Diagram 5. Cystaförekomst hos hundarna år 2014 och 2017.

Bedömning av prostata

Alla hundar hade en jämn prostatakontur. Tre hundar (14 %) hade en asymmetrisk form, alla dessa 3 hade cystor. De två hundar som vid förra undersökningen hade en asymmetrisk prostata hade nu symmetrisk prostata. Fjorton hundar bedömdes ha ett heterogent parenkym och 8 stycken hade ett homogent parenkym. Hunden med kliniska tecken på prostatabesvär hade ett heterogent parenkym och fler än fem cystor.

CPSE-koncentration

Mediankoncentrationen för de 22 hundarna vid provtagning 2017 var 107,3 ng/ml IQR 367,5. CPSE-koncentrationen varierade mellan 22,1 ng/ml och 795,6 ng/ml. För tre år sedan var deras mediankoncentration 52,2 ng/ml och värdena varierade från 12,5 ng/ml till 545 ng/ml. Tretton (59 %) av 22 hundar hade en CPSE-koncentration högre än 90 ng/ml. För tre år sedan var 5/22 (23 %) över detta gränsvärde. Av hundarna som låg under 90 ng/ml för tre år sedan låg nu 8 (47 %) över gränsvärdet. Åtta hundar hade en relativ prostatastorlek större än 2,5, deras medelkoncentration var 359,3 ng/ml.

CPSE-koncentrationen (diagram 4) visar på en tydlig gruppering av hundarna. Ena gruppen (16 hundar 2017) har CPSE-koncentrationer under 200 ng/ml och den andra (6 hundar 2017) över 400 ng/ml. Ingen tydlig ålderskillnad kunde ses mellan grupperna (diagram 6). Den enda hunden med kliniska tecken på prostatabesvär hade den femte högsta CPSE-koncentrationen (447,5 ng/ml).

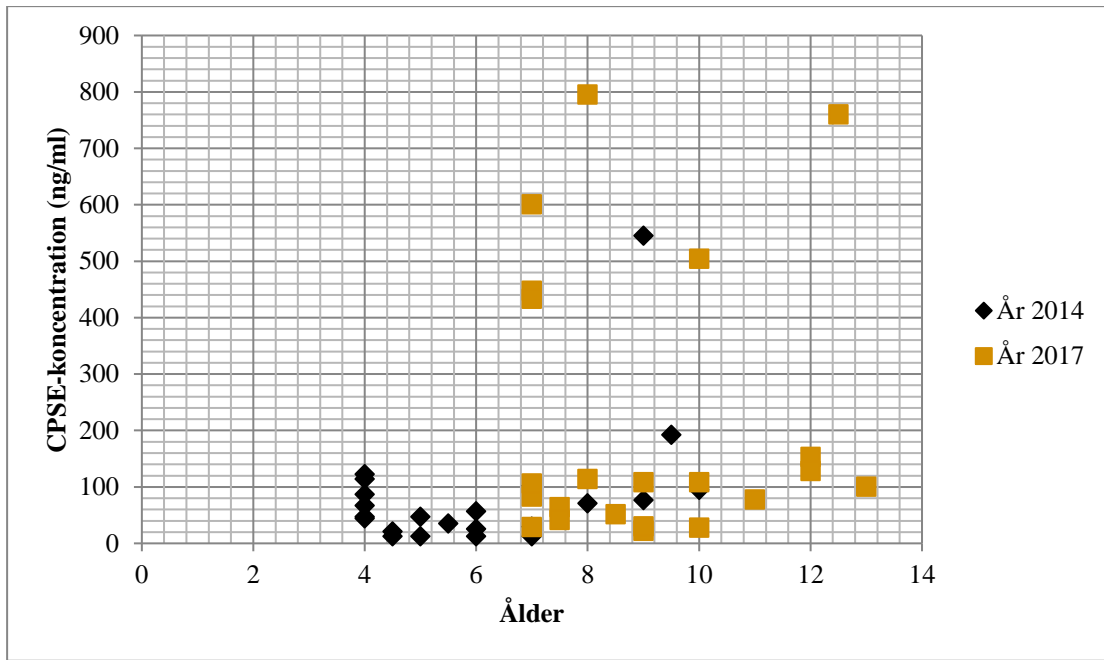


Diagram 6. Jämförelse mellan CPSE-koncentration och ålder.

DISKUSSION

Storleksbedömning

I studien har formeln $V_{\text{normal}} = 0,33 \times \text{kroppsvikt (kg)} + 3,28 \text{ cm}^3$ använts för att beräkna normalvolym för en hund upp till 4 år (Sannamwong *et al.*, 2012). Formeln för normalvolym för hundar upp till 4 år baseras på en studie med 101 friska intakta hundar utan kliniska tecken på prostatabesvär eller ultraljudsförändringar. Alla hundar hade en BCS (body condition score) på 3 av 5. Ju tyngre hunden är desto större normalvolym får individen enligt formeln. Formeln tar dock inte hänsyn till vilken BCS hunden har vilket påverkar normalvolymen och sedan även den relativa prostatastorleken. Överviktiga och magra individer får en falskt stor respektive liten normalvolym. Beroende på hur stor övervikt eller undervikt individen har påverkas resultatet olika mycket. Ingen bedömning av BCS gjordes dock i denna studie. Av de 22 hundarna hade 20 (91 %) en förstörad prostatavolym baserat på denna formel. Eftersom biopsi inte har utförts i denna studie kan ingen definitiv diagnos av BPH ställas. Det går inte att utesluta att prostataförstoringen har en annan orsak.

Studiepopulationen

Hundarna i studien hade en bra spridning gällande ålder och ras. Det hade dock varit önskvärt med en större studiepopulation för ett mer tillförlitligt och representativt resultat. Eftersom denna studie var en uppföljning av Holmroos (2016) studie var antalet hundar begränsat till de 79 hundar som deltog då. Det var ett stort bortfall av hundar och endast 22 stycken inkluderades i den uppföljande undersökningen. Under en treårsperiod hade 43 % av alla hundar avlivats. Många av hundarna var redan sjuka år 2014, hade alla hundar varit friska för tre år sedan hade troligtvis bortfallet inte varit lika stort. Jämfört med den tidigare studien var andelen kliniskt friska större vid den uppföljande undersökning vilket kan förklaras med att många sjuka hundar avlivats. I denna studie var de vanligaste avlivningsorsakerna hos hanhundar i åldersspannet 5-15 år tumörsjukdom, multifaktoriell, ålder och ledproblem. En studie visade att den vanligaste dödsorsaken hos svenska hundar upp till 10 år är tumörer (Bonnett *et al.*, 2005). Andra vanliga dödsorsaker var trauma, sjukdom relaterad till skelett/muskel/led, hjärtsjukdom och neurologisk sjukdom.

Tretton (17 %) av alla hundar exkluderades på grund av orsaker relaterat till prostata. Många hundar föll bort från uppföljningen på grund av kastrering av praktiska skäl. Resultat i denna studie visar att ungefär lika många hundar kastrerades (kemiskt/kirurgiskt) av praktiska skäl (7/15) som för behandling av prostatasjukdom (6/15). Det hade varit intressant att veta vid vilken ålder hundarna behandlades för sina prostatabesvär men i de flesta fall hade djurägarna svårt att minnas det. Det hade även varit intressant att veta hur vanligt det är att hundar kastreras för att minska risken för prostatasjukdom.

Felkällor

Det har visats att upprepade ultraljudsundersökningar skiljer sig åt mellan olika diagnostiker, främst beroende på deras kompetens och erfarenhet (Leroy *et al.*, 2013). Upprepade mätningar med samma diagnostiker gav endast en försumbar skillnad i resultat. För att få så stor säkerhet som möjligt mellan mätvärdena och jämfört med förra undersökningen användes samma ultraljudsprotokoll som för tre år sedan. På två av fyra kliniker och djursjukhus utfördes de uppföljande ultraljuden av samma veterinär som gjorde första undersökningen år 2014.

Tillverkaren av Odelis CPSE anger att CPSE i serum eller plasma från hund är hållbart 3 dygn i rumstemperatur. Majoriteten av proverna frystes in inom 24 timmar. Enstaka prover som skickats med post över helgen kan ha blivit liggande längre än 48 timmar innan de frystes in.

Studieresultat

Någon korrelation mellan koncentration CPSE 2014 och prostatas tillväxt sågs inte, så CPSE kan inte användas för att uppskatta prostatas tillväxthastighet. Resultaten från denna studie visar inte någon

tydlig generell prostatatillväxt efter 4 års ålder när relativ storlek jämförs med ålder. En möjlig förklaring är att det finns individuella skillnader och eventuellt även rasskillnader, vilket inte kunde studeras i denna studie på grund av få individer per ras. Däremot sågs en minskning av den uppmätta prostatavolymen hos 6 hundar jämfört med år 2014. En anledning till prostataminskning är senil atrofi som kan ses hos seniora hundar (Verstegen, 2002). Enligt O`Shea (1962) ses involution av prostata vid 11 års ålder eller senare. Endast en av hundarna med förminskad prostata i den här studien var dock äldre än 11 år, men den hade den kraftigaste storleksminskningen av de sex hundarna. Verstegen (2002) menar att det är svårt att ha en tydlig gräns mellan den kontinuerliga hyperplasin och senil atrofi eftersom det finns en stor variation mellan olika individer. Olika stora raser har olika lång beräknad livslängd och åldras olika snabbt och då borde även tidpunkten för senil prostataartofi kunna variera mellan raser eftersom den är relaterad till en sjunkande testosteronkoncentration. Fem av de 6 hundarna var stora hundar och vägde över 25 kg vilket skulle kunna förklara att involution skett vid yngre ålder eftersom större hundraser har kortare livslängd och åldras tidigare än små raser (Galis *et al.*, 2007).

Förhållandet mellan relativ prostatastorlek och CPSE-koncentration (se diagram 4) visar på en tydlig gruppering av hundarna. Ena gruppen har CPSE-koncentrationer under 200 ng/ml och den andra över 400 ng/ml. Det är svårt att veta orsaken till detta utseende men en möjlig förklaring kan vara att de motsvarar olika former av BPH, glandulär respektive komplex form. I denna studie har ingen histologisk undersökning utförts som skulle kunna bekräfta teorin. Då den komplexa formen är vanligare hos äldre hundar (Brendler *et al.*, 1983) hade man förväntat att den ena gruppen skulle ha en högre ålder men ingen tydlig åldersskillnad kunde ses mellan grupperna. Endast en av hundarna med kraftigt förhöjda CPSE-koncentrationer hade kliniska tecken på prostatasjukdom. Den kraftiga spädningen av proverna med de högsta koncentrationerna kan också ha påverkat resultatet.

I uppföljningen av hundarna provtagna 2014 sågs att hundar med en relativ prostatastorlek på 2,5 eller större eller en CPSE-koncentration på 90 ng/ml eller högre signifikant oftare än de andra hade eller utvecklade kliniska tecken relaterade till prostatasjukdom. Genom att använda CPSE för screening skulle hundar med BPH kunna upptäckas tidigare. Hos hundar med koncentration över 90 ng/ml kan det vara aktuellt att gå vidare med andra undersökningsmetoder, förslagsvis ultraljud, för bland annat storleksbedömning av prostata. Är den relativa prostatastorleken större än 2,5 är risken större att hunden drabbas av kliniska tecken. Det är svårt att säga när man bör rekommendera att behandla en individ eftersom resultaten tyder på att det finns en stor individuell spridning av CPSE-koncentration och relativ prostatastorlek. En möjlig rekommendation är vara extra uppmärksam på kliniska tecken relaterat till prostatasjukdom hos individer med CPSE-koncentration över 90 ng/ml och en relativ prostatastorlek större än 2,5, alternativt göra en uppföljande provtagning och ultraljudsundersökning efter 1 år. Fyra av de 8 hundar som hade prostataproblem enligt djurägaruppföljningen och behandlats för dem hade kliniska tecken redan år 2014. De övriga 4 hundarna hade inga besvär år 2014 men drabbades och behandlades inom denna treårsperiod. Det är oklart hur lång tid efter förra undersökningen som deras kliniska tecken debuterade. År 2014 hade en av de fyra hundarna en relativ prostatastorlek > 2,5 och en CPSE-koncentration > 90 ng/ml, två hade en relativ prostatastorlek < 2,5 och en CPSE-koncentration < 90 ng/ml och en hade en CPSE-koncentration > 90 ng/ml och en relativ prostatastorlek < 2,5. Det är möjligt att hundarna som hade låga värden 2014 hade en relativ prostatastorlek > 2,5 och en CPSE-koncentration > 90 ng/ml när de senare drabbades av kliniska besvär.

Resultaten visade också att det fanns en statistisk korrelation mellan CPSE-skillnaden och volymökning. Det tyder på att tillväxt av körtelvävnad är en betydande del av storleksökningen. Tidigare studier har visat att hundar med BPH har en signifikant högre CPSE-koncentration än normala intakta hundar (Bell *et al.*, 1995; Pinheiro *et al.*, 2017; Wolf *et al.*, 2012). Det verkar som om det finns en stor individuell variation av CPSE-koncentration och volymökning. Många hundar med både stor CPSE-skillnad och volymökning hade inga kliniska tecken på prostatasjukdom. Det kan bero på att de hade en relativ prostatastorlek < 2,5 och en CPSE-koncentration < 90 ng/ml år 2014 och trots en kraftig ökning av

koncentration och volym hade de fortfarande en relativt liten prostatastorlek och låg CPSE-koncentration tre år senare.

KONKLUSION

Resultaten från studien tyder på att alla hanhundar över fyra års ålder inte har en kontinuerlig ökning av prostatastorleken, hos många sågs en minskning av storleken som skulle kunna förklaras av senil atrofi eller individuell variation. Någon korrelation mellan koncentrationen CPSE 2014 och den relativa ökningen i prostatastorlek sågs inte. Studien visade att hundar med en CPSE- koncentration på 90 ng/ml eller högre eller en relativ prostatastorlek på 2,5 eller större drabbades signifikant oftare av kliniska tecken relaterade till prostatasjukdom. CPSE skulle därför kunna vara användbart för att avgöra om ytterligare undersökningsmetoder eller behandling bör göras.

REFERENSER

- Alonge, S., Melandri, M., Leoci, R., Lacalandra, G.M., Aiudi, G. (2017). Canine prostate specific esterase (CPSE) as an useful biomarker in preventive screening programme of canine prostate: CPSE threshold value assessment and its correlation with ultrasonographic prostatic abnormalities in asymptomatic dogs. *Reproduction in Domestic Animals*, ss 1-6, DOI: 10.1111/rda.13113.
- Aquino-Cortez, A., Pinheiro, B.Q., Silva, H.V.R., Lima, D.B.C., Silva, T.F.P., Souza, M.B., Viana, D.A., Xavier Júnior, F.A.F., Evangelista, J.S.A.M., Brandão, F.Z., Silva, L.D.M. (2017). Serum testosterone, sperm quality, cytological, physicochemical and biochemical characteristics of the prostatic fraction of the dogs with prostatomegaly, *Reproduction in Domestic Animals*, ss 1-6, DOI: 10.1111/rda.13009.
- Atalan, G., Barr, F.J., Holt, P.E. (1999a). Comparison of ultrasonographic and radiographic measurements of canine prostate dimensions, *Veterinary Radiology & Ultrasound*, vol 40 (4), ss 408-412.
- Atalan, G., Holt, P. E., Barr, J. (1999b). Ultrasonographic estimation of prostate size in normal dogs and relationship to bodyweight and age. *Journal of Small Animal Practice*, vol 40, ss 119-122.
- Atalan, G., Holt, P.E., Barr, F.J., Brown, P.J. (1999c). Ultrasonographic estimation of prostatic size in canine cadavers. *Research in Veterinary Science*, 67, ss 7-15.
- Barsanti, J.A. & Finco, D.R. (1986). Canine prostatic diseases, *Small Animal Practice*, vol 16 (3), ss 587-599.
- Bell, F.W, Klausner, J. S., Hayden, D.W, Lund, E.M, Liebenstein, B.B, Feeney, D.A, Johnston S. D, Shivers, J. L, Ewing, C. M, Isaacs, W. B. (1995). Evaluation of serum and seminal plasma markers in the diagnosis of canine prostatic disorders, *Journal of Veterinary Internal Medicine*, vol 9 (3), ss 149-153.
- Berry, S.J., Coffey, S., Ewing, L.L. (1986). Effects of aging on prostate growth in beagles, *American Journal of Physiology*, vol 250 (6) ss 1039-1046.
- Bonnett, B.N., Egenvall, A., Hedhammar, Å., Olson, P. (2005). Mortality in over 350,000 Insured Swedish dogs from 1995-2000: I. Breed-, Gender-, Age-and Cause-specific Rates. *Acta Veterinaria Scandinavica*, vol 46(3), ss 105-120.
- Brendler, C.B., Berry, S.J., Ewing, L., McCullough, R., Cochran, R.C., Strandberg, J.D., Zirkin, B.R., Coffey, D.S., Wheaton, M.L., Hiler, M.L., Brody, M.J., Niswender, G.D., Scott, W.W., Walsh, P.C. (1983). Spontaneous benign prostatic hyperplasia in the beagle: Age-associated changes in serum hormone levels, and the morphology and secretory function of the canine prostate. *Journal of Clinical Investigation*, 71, pp.1114-23.
- Chadelaine, P., Dubé, J., Frenette, G. & Tremblay, R.R. (1984). Identification of arginine esterase as the major androgen dependent protein secreted by dog prostate. *Journal of Andrology*, vol 5, ss 206-10.
- Cooney, J.C., Cartee, R.E., Gray, B.W., Rumph, P.F. (1992). Ultrasonography of the canine prostate with histologic correlation. *Theriogenology*, 38 (5), ss 877-95.
- Crawford E. D., DeAntoni, P., Etzioni, R., Schaefer, V.C., Olson, R.M., Ross, C.A., The Prostate Cancer Education Council. (1996). Serum Prostatic-specific antigen and digital rectal examination for early detection of prostate cancer in a national community-based program, *Urology*, vol 47 (6), ss 863-869.
- Das, M.R., Patra, R.C., Das, R.K., Rath, P.K., Mishra, B.P. (2017). Hemato-biochemical alterations and urinalysis in dogs suffering from benign prostatic hyperplasia, *Veterinary World*, vol 10, ss 331-335.
- DeKlerk, D.P., Coffey, D.S., Ewing, L.L., McDermott, I.R., Reiner, W.G., Robinson, C.H., Scott, W.W., Strandberg, J.D., Talalay, P., Walsh, P.C., Wheaton, L.G., Zirkin, B.R. (1979). Comparison of

- spontaneous and experimentally induced canine prostatic hyperplasia, *The American Society for Clinical Investigation*, vol 64, ss 842-849.
- Dubé, J.Y. (1994). Prostatic kallikreins: biochemistry and physiology, *Comparative Biochemistry and Physiology*, vol 107 (1) ss 13-20.
- England, G.C.W., Moxon, R., Freeman, S.L. (2012). Stimulation of mating-induced uterine contractions in the bitch and their modification an enhancement of fertility by prostatic fluid, *Reproduction in Domestic Animals*, vol 47, ss 1-5.
- Feeney, D.A. Johnston, G.R., Klausner, J.S., Perman, V., Leininger, J.R., Tomlinson, M.J. (1987). Canine prostatic disease - comparison of radiographic appearance with morphological and microbiologic findings: 30 cases (1981-1985), *Journal of the American Veterinary Medical association*, 190 (8), ss.1018-26.
- Gadelha, C.R.F., Vicente, W.R.R., Ribeiro, A.P.C., Apparício, M.F., Covizzi, G.J., Machado, L.D.S. (2009). Age-related ultrasonography, cytology, and microbiologic exam of canine prostate, *Brazilian Journal of Veterinary and Animal Science*, vol 61 (6), ss 1261-1267.
- Galis, F., Van der Sluijs, I., Van Dooren, T., Metz, J.A.J., Nussbaumer, M. (2007) Do large dogs die young? *Journal of Experimental zoology (Molecular and Developmental Evolution)* vol 308B, ss 119-126.
- Geddes, C. (2011). Benign prostatic hyperplasia in dogs, *Veterinary Nursing Journal*, vol 26 (11), ss 388-389.
- Gobello, C. & Corrada, Y. (2002). Noninfectious prostatic diseases in dogs, *Compendium on Continuing Education for Practising Veterinarian*, vol 24, ss 99-107.
- Holmroos, E. (2016). *Canine prostatic specific esterase (CPSE) och prostatatorlek hos hanhund*, Sveriges lantbruksuniversitet, Veterinärprogrammet, (Examensarbete 2016:11).
- Holst, B.S, Holmroos, E., Friling, L., Hanås, S., Langborg, L.-M., Franko, M.A., Hansson, K. (2017). The association between serum concentration of canine prostatic specific esterase (CPSE) and the size of canine prostate, *Therigenology*, vol 93, ss 33-39.
- Johnston, S.D., Kamolpatana, K., Root-Kustritz, Johnston, G.R. (2000) Prostatic disorders in the dog. *Animal Reproduction Science*, vol 60-61, ss 405-415.
- Kamolpatana, K., Johnston, G. R., Johnston, S. D. (2000). Determination of canine prostatic volume using transabdominal ultrasonography, *Veterinary Radiology & Ultrasound*, vol 41 (1), ss 73-77.
- Kay, N.D. (2006). Diseases of the prostate gland I: Birchard, S.J. & Sherding, R.G (red), *Saunders Manual of Small Animal Practice*, 3e uppl, Saunders, ss 949-956, Tillgänglig: URL [2017-09-17].
- Krakowski, L., Wachocka, A., Brodzki, P., Wrona, Z., Piech, T., Wawron, W., Chalabis-Mazurek, A. (2015). Sperm quality and selected biochemical parameters of seminal fluid in dogs with benign prostatic hyperplasia, *Animal Reproduction Science*, vol 160, ss 120-125.
- Lattimer, J.C. & Essman, S.C. (2013). The prostate gland. I: Thrall, D.E. (red), *Textbook of Veterinary Diagnostic Radiology*, 6 uppl, Missouri, Elsevier Saunders, ss 749- 756.
- Leroy, C., Conchou, F., Layssol-Lamour, C., Deviers, A., Sautet, J., Concordet, D., Mogenicato, G. (2013). Normal canine prostate gland: Repeatability, reproducibility, observer-dependent variability of ultrasonographic measurements of the prostate in healthy intact beagles, *Anatomia, Histologia, Embryologia*, vol 42, ss 355-361.
- Lévy, X., Nizanski, W., Von Heimendahl, A., Mimouni, P. (2014) Diagnosis of common conditions in dogs: an update, *Reproduction in Domestic Animals*, vol 49, ss 50-57.

- Lowseth, L.A., Gerlach, R.F., Gillett, N.A., Muggenburg, B.A. (1990). Age-related changes in the prostate and testes of the beagle dog, *Veterinary Pathology*, vol 27, ss 347-353.
- Mahapokai, W., Van Sluijs, F.J., Schalken, J.A. (2000) Models for studying benign prostatic hyperplasia, *Prostate Cancer and Prostatic Diseases*, vol 3, ss 28-33.
- Mantziaras, G., Alonge, S., Faustini, M., Luvoni, G.C. (2017). Assessment of the age for a preventive ultrasonographic examination of the prostate in the dog, *Theriogenology*, vol 100, ss 114-119.
- Mattoon, J.S. & Nyland, T.G. (2014). The prostate gland I: Mattoon, J.S. & Nyland, T.G (red), *Small Animal Diagnostic Ultrasound*, Elsevier Health Sciences, ss 608-633, Tillgänglig: URL [2017-09-22].
- McLauchlan, G. & Ramsey, I. (2008). Update on medical management of benign prostatic hyperplasia, *Small Animal Medicine*, vol 13 (7), ss 39-41.
- Moxon, R., Bright, L., Pritchard, B., Brown, I. M., de Souza, M., Da Silva, L. D. M., England, G. C. W. (2015). Digital image analysis of testicular and prostatic ultrasonographic echogenicity and heterogeneity in dogs and the relation to semen quality, *Animal Reproduction Science*, vol 160, ss 112-119.
- Mukaratirwa, S & Chitura, T. (2007). Canine subclinical prostatic disease: histological prevalence and validity of digital rectal examination as a screening test, *Journal of the South African Veterinary Association*, vol 78 (2), ss 66-68.
- Nizanski, W., Levy, X., Ochota, M., Pasikowska, J. (2014). Pharmacological treatment for common prostatic conditions in dogs- benign prostatic hyperplasia and prostatitis: an update, *Reproduction in Domestic Animals*, vol 49, ss 8-15.
- O'Shea, J. (1962). Studies on the canine prostate gland - factors influencing its size and weight. *Journal of Comparative Pathology*, (72), pp.321-31.
- Paclikova, K., Kohout, P., Vlasin, M. (2006). Diagnostic possibilities in the management of canine prostatic disorders, *Veterinarni Medicina*, vol 51 (1), ss 1-13.
- Peter, A.T. & Widmer, P.W. (2003). Prostatic disorders I: Kustritz M.R., *Small Animal Theriogenology*, 1 upplagan, Elsevier, ss 493-534, Tillgänglig: URL [2017-09-20].
- Pinheiro, D., Machado, J., Viegas, C., Baptista, C., Bastos, E., Magalhaes, J., Pires, M.A., Cardoso, L., Martins-Bessa, A. (2017). Evaluation of biomarker canine-prostate specific arginine esterase (CPSE) for the diagnosis of benign prostatic hyperplasia, *BioMed Central Veterinary Research*, vol 13 (76), ss 1-7.
- Polisca, A., Orlandi, R., Troisi, A., Brecchia, G., Zerani, M., Boiti, C., Zelli, R. (2013). Clinical efficacy of the GnRH agonist (Deslorelin) in dogs affected by benign prostatic hyperplasia and evaluation of prostatic blood flow by Doppler ultrasound, *Reproduction in Domestic Animals*, vol 48, ss 673-680.
- Polisca, A., Troisi, A., Fontaine, E., Menchetti, L., Fontbonne, A. (2016). A retrospective study of canine prostatic diseases from 2002 to 2009 at the Alfort veterinary College in France, *Theriogenology*, vol 85, ss 835-840.
- Rhodes, L., Ding, V.D.H., Kemp, R.K., Khan, M.S., Nakhla, A.M., Pikounis, B., Rosner, W., Saunders, H.M., Feeney, W.P. (2000). Estradiol causes a dose-dependent stimulation of prostate growth in castrated beagle dogs, *The Prostate*, vol 44, ss 8-18.
- Ruel, Y., Barthez, P., Mailles, A., Begon, D. (1998). Ultrasonographic evaluation of the prostate in healthy intact dogs, *Veterinary radiology & Ultrasound*, vol 39 (3), ss 212-216
- Russo, M., Vignoli, M., England, G.C.W. (2012). B-mode and contrast-enhanced ultrasonographic findings in canine prostatic disorders, *Reproduction in Domestic Animals*, vol 47, ss 238-242.

- Sannamwong, N., Saengklub, N., Sriphuttathachot, P., Ponglowhapan, S. (2012). Formuladerived prostate volume determination of normal healthy intact dogs in comparison to dogs with clinical BPH, *7th International Symposium on Canine and Feline Reproduction*, s 226, July 26-29.
- Sharp & Corp. (2016). *Prostatic and paraprostatic cysts in small animals*, Tillgänglig: <http://www.msdsvetmanual.com/reproductive-system/prostatic-diseases/prostatic-and-paraprostatic-cysts-in-small-animals> hämtad [2017-08-31].
- Sirinarumitr, K. (2009). Medical treatment of benign prostatic hypertrophy and prostatitis in dogs I: Bonagura, J.D. & Twedt, D.C., *Kirk's Current Veterinary Therapy XIV*, 14e uppl, Saunders, ss 1046-1048. Tillgänglig: URL [2017-10-03].
- Smith, J. (2008). Canine prostatic disease: A review of anatomy, pathology, diagnosis, and treatment. *Theriogenology* vol 70, ss 375- 383.
- Sperling, D. (2017) Prostate zone anatomy, prostate cancer and imaging, Tillgänglig: <http://sperlingprostatecenter.com/prostate-zone-anatomy-prostate-cancer-and-imaging/> [2017-11-15].
- Sun, F., Báez-Díaz, C., Sánchez-Margallo, F.M. (2017). Canine prostate models in preclinical studies of minimally invasive interventions: part II, benign prostatic hyperplasia models, *Translational Andrology and Urology*, vol 6 (3), ss 547-555.
- Teske, E., Naan, E.C., van Dijk, E.M., Van Garderen, E., Schalken, J.A. (2002). Canine prostate carcinoma: epidemiological evidence of an increased risk in castrated dogs, *Molecular and Cellular Endocrinology*, vol 197, ss 251-255.
- Verstegen, J & Onclin, K. (2002) *Management of Prostatic Disorders*, WSAVA Congress, Tillgänglig: <http://www.vin.com/members/cms/project/defaultadv1.aspx?id=3846300&pid=11147> [2017-12-04].
- Williams, J. & Niles, J. (1999). Prostatic disease in the dog, *In practice*, vol 21, ss 558-575.
- Wolf, K., Kayacelebi, H., Urhausen, C., Piechotta, M., Kramer, S., Einspanier, A., Oei, C.H.Y., Günzel-Apel, A. (2012). Testicular steroids, prolactin, relaxin and prostate gland markers in peripheral blood and seminal plasma of normal dogs and dogs with prostatic hyperplasia, *Reproduction in Domestic Animals*, vol 47, ss 243-246.
- Yool, D.A. (2012). *Small Animal Soft Tissue Surgery*, ss 269-271, CAB International Tillgänglig: URL [2017-09-13].