



Sveriges lantbruksuniversitet
Swedish University of Agricultural Sciences

Fakulteten för veterinärmedicin
och husdjursvetenskap

Institutionen för biomedicin och veterinär
folkhälsvetenskap

Feline odontoclastic resorptive lesions – etiologi och patogenes

Helena Karlsson

*Uppsala
2016*

Veterinärprogrammet, examensarbete för kandidatexamen

Delnummer i serien: 2016:43

Feline odontoclastic resorptive lesions – etiologi och patogenes

Feline odontoclastic resorptive lesions – etiology and pathogenesis

Helena Karlsson

Handledare: Karin Vargmar, 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: 2016

Serienamn: Veterinärprogrammet, examensarbete för kandidatexamen

Delnummer i serie: 2016:43

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

Nyckelord: FORL, tandresorption, inflammation, D-vitamin, mekanisk belastning, ålder

Keywords: FORL, tooth resorption, inflammation, vitamin D, occlusal force, age

Sveriges lantbruksuniversitet
Swedish University of Agricultural Sciences

Fakulteten för veterinärmedicin och husdjursvetenskap
Institutionen för biomedicin och veterinär folkhälsovetenskap

INNEHÅLLSFÖRTECKNING

SAMMANFATTNING.....	1
SUMMARY.....	2
INLEDNING.....	3
MATERIAL OCH METODER.....	3
LITTERATURÖVERSIKT.....	3
Tändernas uppbyggnad.....	3
Sjukdomsförloppet vid FORL.....	5
Två typer av FORL.....	6
Inflammationens roll vid tandresorption.....	6
Inflammatoriska cytokiner och RANK/RANKL.....	7
Vitamin D receptorn och inflammatoriska cytokiner.....	7
Mastceller och inflammation.....	8
Bakterier som orsak till inflammation.....	9
Parodontit och typ II rötter.....	9
Felint immunosuppressivt virus (FIV).....	11
Särskilda egenskaper hos kattens tänder.....	11
Stress på tanden på grund av mekanisk belastning.....	11
Lokalisation i munnen.....	12
D-vitaminstatus.....	12
Ålder.....	13
DISKUSSION.....	13
REFERENSLISTA.....	16

SAMMANFATTNING

Feline odontoclastic resorptive lesions (FORL) är en mycket vanlig tandsjukdom hos katt, med en prevalens på 29 % hos en i övrigt frisk population av katter. Det saknas i dag kunskap om faktorerna bakom sjukdomen och hur den ska förebyggas. Syftet med uppsatsen är därför att undersöka vilka etiologier till FORL det finns bevis för i forskningen, vilka etiologier som verkar troligast samt att undersöka patogenesen vid FORL.

Forskningen har visat med säkerhet att FORL är vanligare ju äldre katterna blir. Det är även tydligt att sjukdomen fortgår och att det uppstår fler lesioner allteftersom. Det tyder på att det antingen finns ett yttre stimuli under en längre tid hos de flesta katter eller att det är en idiopatisk sjukdom som utvecklas långsamt.

Det är tydligt att många katter med FORL har inflammation i tandköttet och tandsten på drabbade tänder. Forskningen har dock inte kunnat fastställa ett samband mellan parodontit och FORL. Det finns katter som lider av parodontit, men inte utvecklar FORL. Det är möjligt att det behöver uppstå en skada eller förändring av tandens yttre skyddande lager för att resorption ska kunna ske.

Vidare diskuteras det att inflammationen kan uppstå sekundärt och bero på att lesionens oregelbundna yta gör att plack lätt får fäste där. Sannolikt bidrar inflammationen till att underhålla och förvärra sjukdomen, även om det är möjligt att inflammationen uppkommer sekundärt till en vävnadsskada. Det finns nämligen flera studier som talar för att inflammation i vävnaden utvecklar och driver förloppet vidare.

Flera studier har undersökt om en hög koncentration av D-vitamin i serum kan orsaka FORL. Det finns studier som har sett ett samband mellan FORL och hög koncentration av D-vitamin i serum. Det finns dock studier som inte har sett ett sådant samband, utan tvärtom har friska kontroller haft högre koncentration av D-vitamin i serum än individer med FORL.

Ytterligare en hypotes som har undersökts är om mekanisk överbelastning som uppstår när katter äter torrfoder kan ge upphov till FORL. Det finns i dagsläget inga tydliga bevis för denna hypotes. Det vore dock intressant att forska vidare på området då många katter äter mycket torrfoder.

En del forskare föreslår att det skulle kunna vara flera olika etiologier som ger upphov till FORL. De anser att dessa etiologier skulle kunna verka var och en för sig eller tillsammans och orsaka sjukdomen. Det skulle mycket väl kunna vara flera etiologier som ligger bakom FORL. Det skulle förklara varför FORL ser olika ut patologiskt, och även varför forskarna har haft svårt att hitta en etiologi till FORL.

SUMMARY

Feline odontoclastic resorptive lesions (FORL) is a very common dental disease in cats, with a prevalence of 29 % in a population of otherwise healthy cats. However, knowledge of the factors causing the disease and how it can be prevented are lacking today. The purpose of this paper is to investigate the etiologies behind FORL, and to discuss which etiologies seem to be the most likely. Furthermore, the purpose is to investigate the pathogenesis of FORL.

Research has shown with certainty that FORL becomes more common as cats age. It is also clear that the disease process continues and gives rise to more lesions as the cat gets older. This suggests that some external stimuli persist in the environment surrounding most cats, or that it is an idiopathic disease that progresses slowly.

It is clear that many cats with FORL have gingivitis and tartar on the affected teeth. However, research has not been able to establish a link between periodontitis and FORL. There are cats who suffer from periodontitis, but who doesn't develop FORL. It is possible that the external protective layers of the tooth have to be damaged or altered before the resorption process can begin.

Another hypothesis is that the inflammation occurs secondarily, and the reason for the inflammation is that the lesion's irregular surface leads to accumulation of plaque. It is probable that the inflammation contributes to the disease process, even though it is possible that the inflammation occurs secondary to tissue damage. There are several studies that show how inflammation in the tissue can make the disease develop and progress.

Several studies have investigated whether a high concentration of vitamin D in serum can cause FORL. Some studies have shown a correlation between FORL and a high concentration of vitamin D in serum. However, there are studies that have not found such a correlation, and on the contrary the healthy controls have had a higher concentration of vitamin D in serum than the cats with FORL.

Another hypothesis that has been investigated is if occlusal overload when the cat eats kibbles can cause FORL. There is no clear evidence for this hypothesis. However, it would be interesting to do further research on occlusal overload since many cats eat a lot of kibbles.

Some scientists suggest that there may be several different etiologies that can cause FORL. They propose that different etiologies may work together or alone to give rise to FORL. This may very well be true. It would explain why FORL can take on different pathological appearances, and also why scientists haven't been able to find an etiology of FORL to this date.

INLEDNING

Feline odontoclastic resorptive lesions (FORL) är en mycket vanlig tandsjukdom hos katt (Reiter & Mendoza, 2002). En studie av prevalensen av FORL hos kliniskt friska katter visade en prevalens på 29 % (Ingham *et al.*, 2001). Medan en studie av katter som undersöktes på en tandklinik för tandbesvär visade en prevalens på 63 %. Många av katterna hade dessutom flera områden med pågående tandresorptioner i munnen (Wessum *et al.*, 1992). FORL är en patologisk extern rotresorption. Sjukdomen kännetecknas histologiskt av att odontoklaster resorberar tandens hårdvävnad (Okuda & Harvey, 1992). Det kan leda till makroskopiska defekter på tänderna, och till slut kan kronan lossna (Reiter & Mendoza, 2002).

Emellertid har forskningen inte säkert kunnat fastställa vilka bakomliggande faktorer som orsakar sjukdomen, och således saknas kunskap om hur den ska förebyggas (Reiter & Mendoza, 2002). Syftet med uppsatsen är att undersöka vilka etiologier till FORL det finns bevis för i forskningen, vilka etiologier som verkar troligast samt att undersöka patogenesen vid FORL.

MATERIAL OCH METODER

Jag utförde litteratursökningar i databaserna Scopus och Science Direct i februari 2016. I Scopus använde jag sökorden: (FORL OR TR OR "feline odontoclastic resorptive lesion*" OR "tooth resorption" OR "dental resorption" OR "neck lesion*") AND (cat OR cats OR felin* OR felid*) AND (cause OR etiolog* OR susceptib* OR genetic* OR prevent* OR pathogenesis OR riskfactor* OR aetiolog* OR epidemiolog* OR pathophys*). I Science Direct använde jag sökorden: FORL cat. Jag har även använt mig av referensartiklar från de artiklar jag hittade med sökorden, och även ytterligare referensartiklar i dessa.

LITTERATURÖVERSIKT

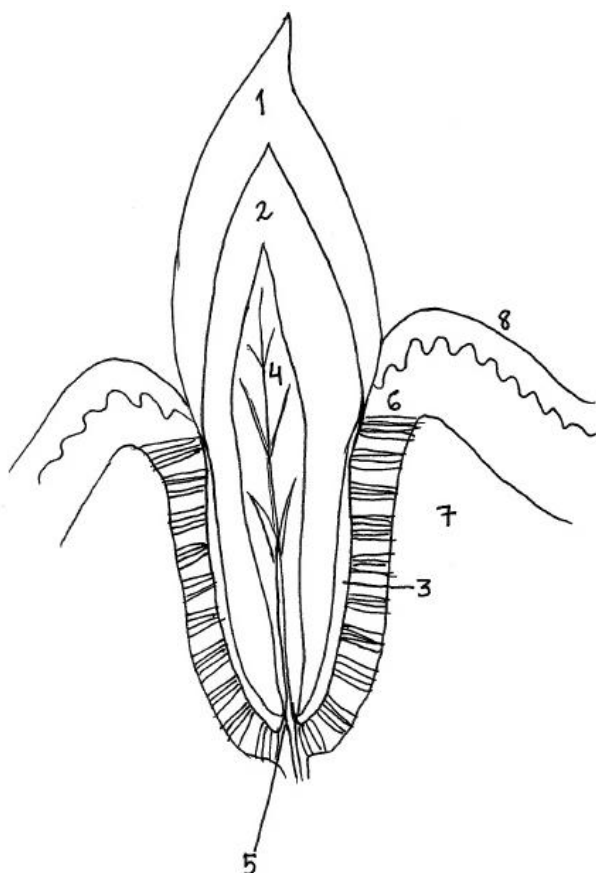
Tändernas uppbyggnad

Fullvuxna katter har totalt 30 tänder. I överkäken finns 6 insiciver (framtänder), 2 caniner (hörntänder), 6 premolarer (främre kindtänder) och 2 molarer (bakre kindtänder). I underkäken finns 6 insiciver, 2 caniner, 2 premolarer och 2 molarer (Dyce *et al.*, 2002). Figur 1 visar tänderna på ena halvan av överkäken respektive ena halvan av underkäken.



Figur 1. Kattens permanenta tänder. A, Överkäke. B, Underkäke.

En tand delas in i krona och rot. Kronan är den del av tanden som täcks av emalj, och roten är den del av tanden som täcks av cement. Den del av tanden där kronan och roten möts kallas för tandhalsen (Dyce *et al.*, 2002). Hos katter möts emalj och cement i den så kallade cementemaljgränsen (Girard *et al.*, 2008). Under emaljen och cementet ligger dentinet, som utgör huvuddelen av tandens hårdvävnad. Hos friska tänder omsluts tandhalsen av tandköttet. Tandrötterna är omgivna av utskott från alveolarbenet. Alveolarutskotten är formade efter rötternas konturer. Tandens är fäst i alveolarbenet genom parodontalligamentet, som går mellan alveolarbenet och cementet. Innanför dentinet ligger ett centralt hålrum, den så kallade pulpan. Pulpan fortsätter genom en kanal i tandens rot, den så kallade rotkanalen (Dyce *et al.*, 2002). Figur 2 visar en tand och dess olika strukturer.



Figur 2. Schematisk bild av en tand. 1, Emalj. 2, Dentin. 3, Cement. 4, Pulpa. 5, Rotkanal. 6, Parodontalligament. 7, Alveolarben. 8, Tandkött.

En tand består av tre kalcifierade vävnader; emalj, cement och dentin. Emaljen är vit och är den hårdaste av de tre tandvävnaderna. Emaljen innehåller inga celler och kan således inte regenereras vid en skada. Cementet är gulaktigt och är den mjukaste av de tre vävnaderna. Cement fortsätter att bildas genom hela livet. Dentin har en gulvit färg och bildas kontinuerligt hela livet (Dyce *et al.*, 2002).

Parodontiet är ett begrepp som används för att beskriva de strukturer som fäster tanden till käkbenet. Till parodontiet räknas tandköttet, alveolarbenet, parodontalligamentet och cementet. Tandköttet är en slemhinna som fäster direkt mot skelettet i överkäken eller

underkäken. Histologiskt består tandköttet av keratiniserat flerskiktat plattepitel ovanpå ett bindvävslager med kärl och nerver. Tandköttet fäster vid emaljen genom en tjock basal lamina, som består av kollagen och glykoproteiner. Alveolarbenet består av primär benvävnad, vilket innebär att kollagenfibrerna inte är organiserade i ett lamellärt mönster. I lakuner inuti den kalkifierade benvävnaden ligger osteocyter. I kanterna av benvävnaden ligger osteoblaster och osteoklaster. Igenom alveolarbenet går kanaler där kärl och nerver som försörjer tanden löper. Kärlen och nerverna går till parodontalligamentet och in i rotkanalen till pulpan. Parodontalligamentet består av kollagenfibrer med glukosaminoglykaner emellan. Många av kollagenfibrerna ligger i buntar som fäster in i cementet och alveolarbenet (Junqueira & Carneiro, 2005). Cementet består av hydroxidapatitkristaller, kollagen, proteoglykaner och glykoproteiner. I botten av roten är cementet tjockare och i denna region av cementet återfinns cementocyter. Cementocyterna ser ut som osteocyter och ligger i lakuner i vävnaden. I den koronala regionen av cementet finns inga cementocyter. Ett lager cementoblaster täcker cementets yttre yta mot parodontalligamentet. Cementoblasterna bildar kontinuerligt nytt cement (Gartner & Hiatt, 2007).

Emaljen består till 96 % av mineraler, 1 % organiskt material och 3 % vatten. Histologiskt syns så kallade emaljprismor, vilka består av buntar med välorganiserade hydroxidapatitkristaller. Varje prisma sträcker sig hela vägen från dentingränsen till emaljytan. Dentinet består av hydroxidapatitkristaller, kollagenfibriller, glukosaminoglykaner, fosfoproteiner och fosfolipider. Det organiska matrixet i dentinet bildas av cylindriska celler som kallas odontoblaster. Odontoblasterna utgör det innersta skiktet av tandens hårdvävnad och sitter mot pulpan. Odontoblasterna har utskott som löper hela vägen längs dentinet i små kanaler. Dessa kanaler kallas för dentintubuli. Matrixet som produceras av odontoblasterna är till en början omineraliserat och kallas då för predentin. Predentinet syns som ett skikt mellan odontoblasterna och det mineraliserade dentinet. Innanför dentinet ligger pulpan. I pulpan finns bindväv och rikligt med blodkärl och nerver. Bindväven fortsätter genom rotkanalen och sammansmälter med bindväv i botten av alveolarutskottet (Junqueira & Carneiro, 2005).

Sjukdomsförloppet vid FORL

Vid FORL ses histologiskt odontoklaster som sitter i lakuner i den intakta hårdvävnaden (Okuda & Harvey, 1992). De kommer till resorptionsplatsen via blodet som mononukleära celler vilka smälter samman till multinukleära celler innan resorptionen startar (Pierce *et al.*, 1991). De flesta tänder med FORL uppvisar histologiskt en reparationsprocess samtidigt som resorptionen pågår. Lesionen fylls med en benliknande eller cementliknande vävnad av osteoblaster eller cementoblaster (Okuda & Harvey, 1992).

FORL är en typ av extern rotesorption. Normalt är det endast när mjölkttändernas rötter ska resorberas som odontoklaster resorberar tandens hårdvävnad hos däggdjur. När de mineraliserade vävnaderna hos permanenta tänder resorberas är det alltid en patologisk process (Okuda & Harvey, 1992). Rötterna till permanenta tänder är resistent mot resorption både på utsidan och insidan mot pulpans hålrum. I dagsläget vet forskarna inte exakt vilken mekanism som förhindrar resorptionen (Reiter & Mendoza, 2002). Det verkar som att odontoklaster bara attraheras till och binder in till mineraliserade vävnader (Chambers, 1981). Reiter och Mendoza (2002) hänvisar till flera studier som föreslår att cementoblast, odontoblast och predentin som är omineraliserade vävnader förhindrar att resorption kan ske. Dessa studier påstår att odontoklast kan binda in om dessa skyddande skikt försvinner

eller mineraliseras.

FORL kan uppstå vart som helst på hela rotytan (Harvey *et al.*, 2004). Förloppet börjar med att cementet bryts ner, det benämns stadie 1. I stadie 2 har skadan progredierat in i dentinet på kronan eller roten och även emaljen kan drabbas. När skadan når dentinet kan katten känna smärta då dentintubuli exponeras. I detta stadie kan det makroskopiskt synas defekter på tandhalsen som kan vara öppna eller täckta av granulationsvävnad (se figur 3). Granulationsvävnaden är skör och blöder lätt. Det kan även synas en rosa missfärgning på tanden på grund av att dentinet och emaljen har förtunnats. I stadie 3 når resorptionen in i pulpan eller rotkanalen, och det är då mycket smärtsamt för katten. I stadie 4 har tanden stora strukturella defekter. I vissa fall genomgår rötterna en ersättningsresorption, vilket innebär att rötterna helt ersätts med benvävnad. I detta stadie är det vanligt att kronan bryts av spontant och lossnar. I stadie 5 är det klassiska exemplet en tand utan krona med rotrester kvar i tandköttet. Kliniskt syns då antingen en upphöjning i tandköttet som är öppen och inflammerad, eller så är tandköttet intakt och det syns inga tecken på inflammation. Emellertid finns det även fall då en tand i stadie 5 har en intakt krona, men kraftigt nedbrutna rötter (Reiter & Mendoza, 2002). Det är således viktigt att ställa diagnosen FORL genom röntgen, då lesioner på rötterna är svåra att upptäcka vid en klinisk undersökning (Verstraete *et al.*, 1998).



Figur 3. Tand med FORL i stadie 2, som har en defekt som är täckt av granulationsvävnad. Copyright AVDC, used with permission.

Två typer av FORL

Det har föreslagits att det finns två typer av FORL. Typ I som kännetecknas av inflammatoriska förändringar, och typ II som kännetecknas av ersättningsresorption utan inflammatoriska förändringar (DuPont & DeBowes, 2002). Båda typerna kan förekomma samtidigt hos en individ, och kan till och med finnas på samma tand. I dagsläget är forskarna dock inte eniga om det rör sig om två helt olika sjukdomar eller olika stadier av samma sjukdom (Booij-Vrieling *et al.*, 2009).

Inflammationens roll vid tandresorption

Trope (1998) skriver att all patologisk rotresorption hos människan har en inflammatorisk komponent. För att rotresorption ska kunna ske hos människan måste de skyddande yttre lagren (internt eller externt) skadas eller förändras och en inflammation måste föreligga i vävnaden.

Booij-Vrieling *et al.* (2009) anger att det vid FORL ses tecken på lokal inflammation i tandköttet hos de flesta katter. Okuda och Harvey (1992) beskriver att tandköttet runt den drabbade tanden ofta är akut inflammerat, det vill säga rött, svullet och lättblödande. Kliniskt ses ofta djupa tandköttsfickor och ansamling av tandsten på tandytan. De skriver dock att det även finns fall av tandresorption utan tandsten och med en lågradig inflammation i tandköttet.

Inflammatoriska cytokiner och RANK/RANKL

Booij-Vrieling *et al.* (2009) hänvisar till en artikel av Lindskog *et al.* (2007) som anger att cytokiner som bildas vid inflammation kan stimulera eller hämma osteoklasters aktivitet direkt eller genom en intracellulär signalväg med receptor activator of nuclear factor-kappa β (RANK)/receptor activator of nuclear factor-kappa β ligand (RANKL).

De proinflammatoriska cytokinerna interleukin (IL)-1 β , interleukin (IL)-6, och tumor necrosis factor (TNF)- α stimulerar osteoklastogenesen, vilket resulterar i ett ökat antal osteoklaster i inflammerad vävnad vid parodontit (Takeichi *et al.*, 1996). Medan cytokinerna interferon (IFN)- γ (Gowen *et al.*, 1986) och interleukin (IL)-10 hämmar osteoklastogenesen (Baker, 2000).

RANKL är en faktor som frisläpps av osteoblaster och stromaceller i benvävnaden. RANKL stimulerar osteoklastogenesen (Itonaga *et al.*, 2000) och stimulerar utdifferentierade osteoklasters resorptiva aktivitet (Burgess *et al.*, 1999). Odontoklaster differentierar från samma hematopoetiska stamcell som osteoklaster (Arana-Chavez & Bradaschia-Correa, 2009) och därför antas de ha samma egenskaper och karakteristika (Booij-Vrieling *et al.*, 2009).

Vitamin D receptorn och inflammatoriska cytokiner

1,25-Dihydroxyvitamin D (1,25(OH) $_2$ D) stimulerar osteoklastogenesen genom att binda in till vitamin D receptorn (VDR) i cellkärnan vilket leder till ett ökat uttryck av RANKL (Kitazawa *et al.*, 2003). Den aktiva metaboliten 1,25(OH) $_2$ D bildas huvudsakligen i njuren, men kan även bildas lokalt av makrofager och endotelceller. Förekomst av inflammatoriska cytokiner i vävnaden ökar den lokala bildningen av 1,25(OH) $_2$ D från makrofager och endotelceller (Zehnder *et al.*, 2002).

Booij-Vrieling *et al.* (2009) utförde en studie där de mätte uttrycket av mRNA för IL-1 β , IL-6, IL-10, TNF- α , IFN- γ , RANKL och VDR i tänder och närliggande mjukvävnad hos 13 katter med FORL och 10 kontroller. De fann att nivåerna av mRNA för samtliga cytokiner och VDR var signifikant högre hos katterna med tandresorption jämfört med kontrollgruppen. Däremot

var nivåerna av mRNA för RANKL inte signifikant annorlunda mellan grupperna. Nivån av mRNA för IL-6 (stimulerar resorption) var 100 gånger högre hos katterna med FORL. Uttrycket av mRNA för IL-1 β och TNF- α (stimulerar resorption) och mRNA för IL-10 och IFN- γ (hämmar resorption) var 10 gånger högre vid FORL. Nivån av VDR mRNA var 3 gånger högre vid FORL. Vidare fann de att mRNA för VDR var svagt positivt korrelerad med mRNA för samtliga cytokiner.

Booij-Vrieling *et al.* (2009) menar att 1,25(OH) $_2$ D kan spela en roll vid tandresorption, då de fann förhöjda nivåer av mRNA för VDR hos sjuka katter. De föreslår hypotesen att ökade nivåer av cytokiner vid parodontit inducerar en uppreglering av uttrycket av VDR. De förklarar vidare att det borde funnits högre nivåer av RANKL vid aktiv tandresorption, och menar att det är möjligt att aktiv resorption har skett tidigare.

Mastceller och inflammation

Mastceller spelar en viktig roll i inflammationsprocessen. Mastceller spelar en nyckelroll i immunoglobulin E medierad allergi (Tizard, 2009). De deltar även i det medfödda immunförsvaret och de modulerar det adaptiva immunförsvaret genom att interagera med T-celler, B-celler och dendritiska celler (Stelekati *et al.*, 2007). Mastceller innehåller inflammatoriska mediatorer som frisläpps när mastcellen degranulerar. Dessa mediatorer inkluderar IL-6, TNF- α (Tizard, 2009) vilka har funnits stimulera osteoklastogenesen enligt en tidigare nämnd studie av Takeichi *et al.* (1996).

I en studie av Arzi *et al.* (2010) undersöktes antalet mastceller i tandköttet hos katter med friska tänder och hos katter drabbade av FORL eller parodontit. Forskarna tog tandkött som låg bredvid affekterade tänder från 12 katter med FORL och 10 katter med parodontit. De jämförde med tandkött från 7 friska katter som inte hade några tandsjukdomar. Studien visade att antalet mastceller i tandköttet var ökat hos katter drabbade av FORL eller parodontit jämfört med de friska kontrollerna. Vidare fann forskarna att antalet mastceller var ungefär lika stort vid FORL och parodontit. Dock fanns det ett lägre totalt antal immunceller vid FORL jämfört med parodontit, och inflammationen vid FORL var därmed mildare. Vid FORL dominerades inflammationsbilden av mastceller och lymfocyter, med ett mindre antal plasmaceller och neutrofiler. Vid parodontit sågs främst lymfocyter och plasmaceller, och ett mindre antal mastceller, neutrofiler och makrofager.

Arzi *et al.* (2010) drar slutsatsen att mastceller kan vara involverade i patogenesen bakom FORL. De förklarar att parodontit klassificeras som en inflammatorisk sjukdom, men att FORL inte gör det. De anser att deras fynd av likvärdiga nivåer av mastceller, men signifikant lägre grad av inflammation vid FORL talar för att mastcellerna driver en biologisk process skild från inflammationsprocessen som leder till att sjukdomen utvecklas. Alternativt att det kan vara en annan biologisk process än inflammation som ger det höga antalet mastceller vid FORL. Forskarna anger att deras fynd inte visar på ett direkt orsakssamband mellan mastceller och FORL, och föreslår att vidare studier utförs för att kartlägga detta. De lyfter fram att andra studier har visat att mastceller kan påverka osteoklastogenesen och osteoklasters funktion.

En studie av Fallon *et al.* (1981) fann att systemisk mastocytos (ökat antal mastceller i ett eller

flera organ) ledde till osteopeni. De såg att det vid ett ökat antal mastceller i benvävnaden fanns ett ökat antal osteoblaster, osteoklaster och en ökning av osteoklasternas resorptionsyta. Benremodelleringsprocessen gick fortare än normalt och patienterna drabbades av osteopeni.

En studie på genmodifierade möss som saknade mastceller visade att mindre ben bildades vid benremodelleringen. Enligt forskarna kan resultatet bero på att mastceller och deras mediatorer utgör en parakrin mekanism som påverkar rekryteringen av osteoblaster och osteoklaster och påverkar deras funktion i benremodelleringen. De påpekar att benremodellering ändå skedde hos mössen utan mastceller, och menar att detta troligen är en av flera mekanismer som styr skeletthomeostasen (Silberstein *et al.*, 1991).

Bakterier som orsak till inflammation

Inflammation i tandkötet kan initieras av bakterier i plack på tanden. En artikel av Uitto och Gustafsson (2004) beskriver hur parodontit utvecklas hos människan. Bakterieplack som får ansamlas på tänderna leder först till en tandköttsinflammation (gingivit). Gingivit kan sedan utvecklas vidare till en parodontit (tandlossning). Vid parodontit blir inflammationen i tandkötet djupare än vid gingivit. Patologiskt blir tandköttsfickorna djupare, parodontalligamentet bryts ner och alveolarbenet bryts ner. Tandens förlorar således sitt fäste och slutligen kan den lossa. Alveolarbenet är beroende av närvaron av tänder och parodontium. Efter att tänder dras ut genomgår alveolarbenet en partiell resorption. Benförlusten vid parodontit kan följaktligen bero på att parodontiet har brutits ner eller på den kroniska inflammationen som ger stora mängder av de proinflammatoriska cytokinerna IL-1 β och TNF- α . Dessa cytokiner inducerar bildandet av osteoklaster som resorberar alveolarbenet.

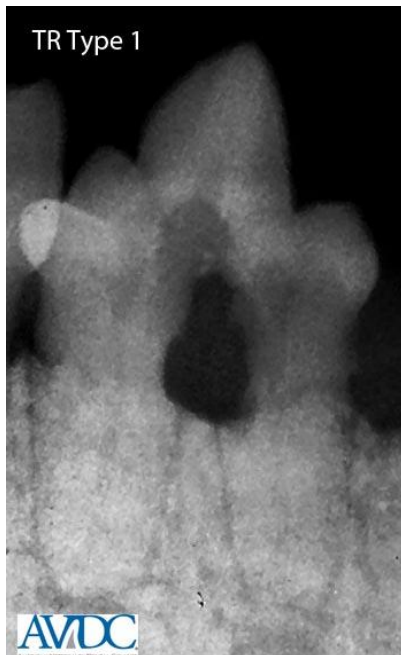
Det finns studier som talar för ett samband mellan FORL och gingivit/parodontit. En studie av Scarlett *et al.* (1999) fann att en historia av tandsjukdom (gingivit, tandsten eller parodontit) var associerat med en ökad risk att drabbas av FORL. I studien tittade de på 32 katter med FORL och jämförde med 27 friska kontroller. En studie av Lund *et al.* (1998) visade att katter som blev rengjorda i munnen av sina ägare två gånger i veckan eller ännu oftare hade lägre prevalens av FORL. Ju oftare katten blev rengjord i munnen desto lägre var prevalensen av FORL.

Det finns emellertid även studier som inte visar något samband mellan FORL och gingivit/parodontit. En studie av Gengler *et al.* (1995) såg ingen signifikant korrelation mellan parodontit och FORL hos 81 slumpmässigt utvalda katter. En studie på 228 friska katter som hölls under standardiserade miljöförhållanden såg inte heller någon korrelation mellan FORL och gingivit (Ingham *et al.*, 2001).

Wessum *et al.* (2002) fann att tandköttsinflammation var vanligare hos katter med FORL. Studien visade att när antalet resorptiva lesioner ökade, ökade även proliferationen i tandkötet. Forskarna anser att deras data tyder på att den resorptiva lesionen är den initiala lesionen och att inflammationen följer efteråt. De menar att den oregelbundna yta som lesionen utgör gör att plack fastnar lättare, och att det då uppstår en inflammation.

Parodontit och typ II rötter

DuPont och DeBowes (2002) utförde en retrospektiv studie där de undersökte röntgenbilder från 176 katter med FORL. Deras syfte var att se om förekomsten av typ II rötter var lägre när katterna led av både FORL och parodontit. De hävdar att det syns två olika typer av rötter radiologiskt vid FORL; typ I och typ II. Typ I rötter ser relativt normala ut med snarlik radiodensitet som bredvidliggande tandrötter och normalt utseende på parodontalligamentet (se figur 4).



Figur 4. Röntgenbild på en tand med typ I rötter, som visar normalt utseende på parodontalligamentet och normal radiodensitet. Copyright AVDC, used with permission.

Vid typ II rötter ses ersättningsresorption av roten, där resorptionsområdena har ersatts med en benlik vävnad. På röntgen syns då ljusare områden än normalt på rötterna och parodontalligamentet saknas (se figur 5).



Figur 5. Röntgenbild på tand med typ II rötter, som visar avsaknad av parodontalligament och ljusare rötter än normalt. Copyright AVDC, used with permission.

I studien av DuPont och DeBowes (2002) såg de att 43,5 % av tänderna var drabbade av både FORL och parodontit. Vid FORL tillsammans med parodontit klassificerades 15,6 % av rötterna som typ II och 72 % som typ I. Forskarna drar slutsatsen att det var signifikant lägre förekomst av typ II rötter vid parodontit. De föreslår att det kan föreligga två eller fler etiologier bakom FORL som dessutom kan verka samtidigt på tanden, och att det ger upphov till olika patologiska bilder. De anser att inflammationen vid parodontit kan leda till tandresorption hos katt, men att parodontit i sig självt inte leder till att typ II rötter bildas. De menar att en annan etiologi måste vara med och samspela för att typ II rötter ska uppkomma.

Felint immunosuppressivt virus (FIV)

Då kronisk inflammation i tandköttet och parodontiet anses vara en möjlig orsak till FORL har det diskuterats om olika virus kan spela en roll i patogenesen (Hofmann-Lehmann *et al.*, 1998). Hofmann-Lehmann *et al.* (1998) undersökte incidensen av FORL hos 10 katter som lidit av FIV under flera års tid, men som i övrigt var fria från virusinfektioner (felint leukemivirus, felint calicivirus, felint herpesvirus, felint parvovirus, felint coronavirus, felint syncytiebildande virus). I studien jämfördes incidensen av FORL i denna grupp av katter med incidensen av FORL hos 9 åldersmatchade, närbesläktade kontroller som var fria från samtliga testade virus. Samtliga katter hölls under samma miljöbetingelser. Forskarna såg tandresorption hos 60 % av katterna med FIV och hos 33 % av kontrollerna. Vidare såg de att katterna med FIV hade tandkött som blödde mer vid klinisk undersökning samt att de oftare hade hyperplastiskt tandkött.

Hofmann-Lehmann *et al.* (1998) anser att infektion med FIV är en viktig faktor som kan orsaka FORL, möjligtvis genom immunosuppression eller förändringar i tandköttets mikromiljö. De påpekar dock att även de katter som var fria från samtliga testade virus hade FORL, och att det således måste finnas andra faktorer än virusinfektioner som spelar roll för utvecklingen av FORL.

Strukturella egenskaper hos kattens tänder

En histologisk studie av Okuda och Harvey (2002) visade en förekomst av vasodentin-liknande strukturer och osteodentin-liknande strukturer i dentinet i roten och runt pulpan. I vasodentinstrukturerna gick dentintubuli slumpmässigt åt olika håll, med inslag av kärlkanaler. Inuti kärlkanalerna fanns rundade celler eller platta endotellika celler. Det gick inte att avgöra om blod cirkulerade i kärnen eller inte. I osteodentinstrukturerna sågs celler i ett litet hålrum som liknade en benlakun. Dentintubulerna gick inte igenom dessa hålrum.

Vasodentin- och osteodentinliknande strukturer har även observerats i normala tänder från andra däggdjursarter såsom kanin, bältjur och präriehund. Hos människa har liknande strukturer observerats i tänder som utsatts för trauma eller i tänder från individer med sjukdomen osteogenesis imperfecta. Mekanismerna bakom att vasodentin och osteodentin bildas är inte kända. Det är möjligt att de uppstår som en följd av otillräcklig mineralisering av dentinet (Okuda & Harvey, 2002).

En annan egenskap hos kattens tänder är att dess emalj och dentin är mjukare än hos hunden. I jämförelse med människan är emaljen svagare medan dentinet har samma hårdhet (Hayashi & Kiba, 1989).

Okuda och Harvey (2002) anser att vasodentin, osteodentin och att katter har mjukare emalj och dentin än människa och hund är strukturella svagheter som kan bidra till att FORL utvecklas. Författarna förklarar att det dock inte finns några bevis för att dessa svagheter orsakar FORL.

Stress på tanden på grund av mekanisk belastning

Abfraktion innebär en förlust av tandsubstans på grund av mikrofrakturer som anses vara orsakade av mekanisk överbelastning. Abfraktion uppstår på grund av för höga krafter när två motstående tänder biter ihop. Krafterna koncentreras i området vid tandhalsen och således uppstår skadan där (Jakupovic *et al.*, 2014). DuPont och DeBowes (2002) hänvisar till andra artiklar som anger att abfraktion är en anledning till att extern rotresorption uppstår hos människa. DuPont och DeBowes (2002) föreslår att abfraktion även förekommer hos katter, och att det leder till en inflammation i parodontalligamentet. Denna inflammation leder i sin tur till ersättningsresorption och typ II rötter. Forskarna förklarar att det uppstår lateralt riktade krafter på premolarerna när katter tuggar torrfoder, vilka kan bli ännu större när de äter stora bitar torrfoder. Forskarna anser att dessa krafter kan vara ännu mer förödande för katttänder då de har tunnare emalj än människotänder. De menar att katter som får torrmat för att minska plack och parodontit istället löper risk att utveckla abfraktion och sedermera typ II rötter. Författarna anser att en diet med blötmat istället ger en ökad risk för plack. De föreslår att vidare studier kan undersöka ett foder som är lagom hårt och innehåller fibrer som hjälper till att rengöra tänderna, då ett sådant foder skulle kunna minska riskerna för både plack och abfraktion.

Lokalisation i munnen

En studie av Girard *et al.* (2008) undersökte var resorptionerna förekom med avseende på typ av tand och lokaliseringen på tanden. Girard *et al.* (2008) studerade tänderna från 109 friska vuxna katter som hölls på en försöksdjursanläggning under likvärdiga miljöförhållanden. När det gäller lokaliseringen på tanden undersökte forskarna om lesionen satt koronalt (mot kronan) eller apikalt (mot roten) om cementemaljgränsen. Forskarna studerade även om

lesionen satt koronalt eller apikalt om alveolarbenets högsta kant mot kronan. Tänderna klassificerades efter radiologiskt utseende som typ I (normalt parodontalligament och snarlik radiodensitet som närliggande tandrötter) eller som typ II (avsaknad av parodontalligamentet och ersättningsresorption med benstruktur i roten och ljusa områden).

Girard *et al.* (2008) fann att de mest drabbade tänderna var incisiverna, andra, tredje och fjärde premolarerna i överkäken samt tredje premolaren och första molaren i underkäken. I studien hade 64 % av katterna både typ I och typ II resorptioner på tänderna. Vidare visade studien att typ II resorptioner var signifikant lokaliserade apikalt om alveolarbenets högsta kant, och apikalt om cementemaljgränsen. Typ I lesioner var signifikant lokaliserade vid alveolarbenets högsta kant, och vid cementemaljgränsen.

Girard *et al.* (2008) anser att de olika spridningsmönstren för typ I respektive typ II lesioner stödjer tanken om att det kan vara olika etiologier som ligger bakom FORL. De anser även att typ I lesionernas lokalisering vid cementemaljgränsen och alveolarbenets högsta kant stödjer hypotesen att parodontit kan spela roll för typ I lesionernas patogenes. De menar att typ II lesionernas lokalisering stödjer teorin att typ II lesioner orsakas av för hög belastning när katten biter ihop eller infraokklusion (en tand är för kort och möter inte sin motstående tand när katten biter ihop). Girard *et al.* (2008) poängterar att det inte är klarlagt om tandresorption hos katt orsakas av samma etiologier som hos människa, och att dessa förklaringsmodeller inte förklarar varför tandresorption är så mycket vanligare hos katt än hos människa.

D-vitaminstatus

Reiter *et al.* (2005) undersökte 182 katter ägda av privatpersoner som således fick olika foderstater. Studien visade att katter med FORL hade signifikant högre medelvärde av vitamin D₃ (25-OH-D) i serum (112,4 nmol/L) än katter utan FORL (89,8 nmol/L).

En studie av Girard *et al.* (2010) undersökte sambandet mellan serumkoncentrationen av vitamin D₃ (25-OH-D) och tandresorption hos 64 friska vuxna katter. Katterna hölls under standardiserade förhållanden på en försöksanläggning och fick samma diet bestående av olika högkvalitativa torrfoder under hela sina liv. Torrfodret innehöll normala mängder D-vitamin och katterna blev således inte överdoserade. Medelvärdet på serumkoncentrationen av vitamin D₃ för katter med tandresorption på en eller flera tänder var 164,2 nmol/L, medan det var 226,8 nmol/L för friska katter. Studien visade följaktligen inte på något samband mellan hög serumkoncentration av vitamin D₃ och FORL.

Ålder

En studie rapporterar att både prevalensen och svårighetsgraden av FORL ökar med en stigande ålder (Gengler *et al.*, 1995). Flera andra studier har också funnit att prevalensen av FORL ökar med stigande ålder (Wessum *et al.*, 1992; Lund *et al.*, 1998). Dessutom fann en studie att antalet resorptioner i munnen ökade ju äldre katterna blev (Wessum *et al.*, 1992). En studie på 228 katter fann att den yngsta katten med 1 lesion var 2 år, och att den äldsta katten som inte hade någon lesion var 10 år (Ingham *et al.*, 2001).

DISKUSSION

Syftet med detta arbete var att undersöka vilka etiologier till FORL det finns bevis för i forskningen, vilka etiologier som verkar troligast samt att undersöka patogenesen vid FORL. I dagsläget finns det en hel del forskning om olika etiologier till FORL, men det finns ingen teori som klart kan visa på ett orsakssamband. Liksom DuPont och DeBowes (2002) och Girard *et al.* (2008) föreslår verkar det troligt att det kan vara flera olika etiologier bakom FORL, som kan verka var och en för sig eller tillsammans. Det skulle förklara varför FORL ser olika ut patologiskt, och även varför forskarna har haft svårt att hitta en etiologi till FORL.

Forskningen har visat att FORL är vanligare ju äldre katterna blir (Wessum *et al.*, 1992; Gengler *et al.*, 1995; Lund *et al.*, 1998). En studie på 228 katter fann att den yngsta katten med 1 lesion var 2 år, och att den äldsta katten som inte hade någon lesion var 10 år (Ingham *et al.*, 2001). Det vore intressant att titta på unga katter som är helt fria från FORL radiologiskt för att se om de har några avvikande fynd histologiskt. Det skulle kunna vara så att de har små resorptioner som inte syns radiologiskt eller andra förändringar som skulle kunna leda till FORL. Det vore intressant att följa dessa unga katter och se om de utvecklar FORL längre fram för att eventuellt hitta histologiska förstadier av FORL, och för att närmare kartlägga när exakt sjukdomsprocessen startar.

Det är även tydligt att sjukdomen fortgår i individen och att det uppstår fler lesioner allteftersom (Wessum *et al.*, 1992). Det kan antingen tyda på att det finns något yttre stimuli under längre tid hos de flesta katter eller att det är en idiopatisk sjukdom som utvecklas långsamt. Då innekatter lever i relativt konstanta miljöer är det möjligt att de under en längre tid utsätts för en eller flera yttre faktorer som bidrar till sjukdomsutvecklingen. Vid litteratursökningen för detta arbete har inga studier som undersöker förekomsten av genetiska komponenter hittats. Det skulle kunna vara ett intressant forskningsområde för att visa om det finns någon tydlig genetisk komponent som talar för en stark ärftlighet, eller om det finns flera olika bidragande gener vilket talar för att det är en multifaktoriell sjukdom.

När det gäller hög D-vitaminstatus som orsak till FORL har forskningen inte visat något entydigt resultat. Det finns studier som har hittat ett samband mellan FORL och hög koncentration av D-vitamin i serum (Reiter *et al.*, 2005). Dock finns det studier som inte har sett ett sådant samband, utan tvärtom har friska kontroller haft högre koncentration av D-vitamin i serum (Girard *et al.*, 2010). Booij-Vrieling *et al.* (2009) föreslår att 1,25(OH)₂D kan spela en roll vid tandresorption, då de fann förhöjda nivåer av mRNA för dess intranukleära receptor i vävnaden runt tänder med resorption. De föreslår att ökade nivåer av cytokiner vid parodontit inducerar en uppreglering av uttrycket av VDR. När 1,25(OH)₂D binder in till sin receptor stimuleras nämligen osteoklastogenesen genom ett ökat uttryck av RANKL (Kitazawa *et al.*, 2003). Det är möjligt att 1,25(OH)₂D har en parakrin effekt vid FORL, eftersom inflammatoriska cytokiner i vävnaden ökar den lokala bildningen av 1,25(OH)₂D från makrofager och endotelceller (Zehnder *et al.*, 2002). Hypotesen som presenteras av Booij-Vrieling *et al.* (2009) skulle dock behöva verifieras med ytterligare studier. Det vore även intressant att titta histologiskt på tänder från katter som har haft en hög koncentration av D-vitamin i serum under en längre tid för att se om de utvecklar några histologiska avvikelser. Vidare kan det vara givande att titta histologiskt på tänder med FORL från katter med hög respektive låg D-vitaminstatus för att se om det rör sig om olika patologiska processer.

Utöver detta har många studier undersökt inflammation som en möjlig etiologi till FORL. Det är tydligt att många katter med FORL har inflammation i tandköttet och tandsten på drabbade tänder (Booij-Vrieling *et al.*, 2009; Okuda & Harvey 1992). Det finns dock även fall utan tandsten med en låggradig inflammation i den omgivande vävnaden (Okuda & Harvey, 1992). Forskning på samband mellan FORL och gingivit/parodontit har inte gett några entydiga resultat. Det finns studier som har sett en korrelation mellan gingivit/parodontit och FORL (Scarlett *et al.*, 1999). Emellertid finns det även studier som inte sett en korrelation mellan gingivit/parodontit och FORL (Gengler *et al.* 1995; Ingham *et al.*, 2001). Det skulle kunna bero på att parodontit ger upphov till en viss typ av FORL såsom DuPont och DeBowes (2002) föreslår. Det förklarar dock inte varför det finns individer som lider av parodontit, men inte utvecklar FORL. Det kan vara så att det först behöver uppkomma en skada eller förändring av de yttre skyddande lagren och att det sedan behöver finnas en inflammation för att rotresorption ska ske, liksom det sker hos människan (Trope, 1998). Det skulle förklara varför FORL inte uppkommer hos alla katter med parodontit. Det förklarar dock inte fallen av FORL med låggradig inflammation, men det skulle kunna bero på att det är olika etiologier som ligger bakom.

Vidare diskuteras det att inflammationen kan uppstå sekundärt och bero på att lesionens oregelbundna yta gör att plack lätt får fäste där (Wessum *et al.*, 2002). Sannolikt bidrar inflammationen till att underhålla och förvärra sjukdomen, även om det är möjligt att inflammationen uppkommer sekundärt till en vävnadsskada. Det finns nämligen flera studier som talar för att inflammation i vävnaden utvecklar och driver förloppet vidare. En studie på katter med FIV visade att dessa individer hade högre grad av inflammation i tandköttet och även högre prevalens av FORL än friska kontroller (Hofmann-Lehmann *et al.*, 1998). Dessutom visade en studie av Lund *et al.* (1998) att rengöring av kattens mun, vilket minskar bakterieantalet i munnen, minskade prevalensen av FORL. Ju oftare katten blev rengjord i munnen desto lägre var prevalensen av FORL enligt denna studie. En studie av Arzi *et al.* (2010) redovisade att det fanns inflammatoriska celler i tandköttet vid FORL. Inflammationen dominerades av mastceller och lymfocyter, med ett mindre antal plasmaceller och neutrofiler. Ett högt antal mastceller i benvävnad vid systemisk mastocytos ökar antalet osteoklaster och leder till osteopeni (Fallon *et al.*, 1981). Det har även påvisats ett ökat uttryck av mRNA för cytokiner i vävnaden runt tänder med FORL. Cytokinprofilen dominerades av IL-6 (Booij-Vrieling *et al.*, 2009) som är proinflammatorisk och stimulerar resorption genom att öka osteoklastogenesen (Takeichi *et al.*, 1996).

Förutom detta föreslår vissa forskare hypotesen att mekanisk överbelastning när katten äter torrfoder kan ge upphov till FORL. De menar att för hög mekanisk belastning på tänderna leder till abfraktion och senare ersättningsresorption med typ II rötter (DuPont & DeBowes, 2002). Deras hypotes stämmer dock inte med andra studiers fynd av lokaliseringen av resorptionerna på tanden. Abfraktion uppstår främst i området vid tandhalsen (Jakupovic *et al.*, 2014), medan andra studier har visat att tandresorption uppstår vart som helst på rotytan (Harvey *et al.*, 2004). En studie av Girard *et al.* (2008) fann att typ II lesioner var signifikant lokaliserade apikalt (mot roten) om cementemaljgränsen.

Jag tycker dock att det vore intressant att forska vidare på mekanisk överbelastning då många katter äter torrfoder. Katter har svagare emalj och dentin än människor och hundar (Hayashi & Kiba, 1989). Deras tänder kan således vara känsligare för mekanisk överbelastning, och det kan mycket väl vara så att hårt torrfoder är en mekanism som leder till FORL. Det vore

intressant att forska vidare på en diet som är mjukare, men med ett innehåll av fibrer som hjälper till att rengöra tänderna liksom DuPont och DeBowes (2002) föreslår.

REFERENSLISTA

AVDC. *AVDC Nomenclature Committee*. <http://www.avdc.org/nomenclature.html> [2016-04-18]

Arana-Chavez, V. & Bradaschia-Correa, V. (2009). Clastic cells: Mineralized tissue resorption in health and disease. *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology*, 41: 446-450.

Arzi, B., Murphy, B., Cox, D., Vapniarsky, N., Kass, P. & Verstraete, F. (2010). Presence and quantification of mast cells in the gingiva of cats with tooth resorption, periodontitis and chronic stomatitis. *Archives of Oral Biology*, 55: 148-154.

Baker, P. (2000). The role of immune responses in bone loss during periodontal disease. *Microbes and Infection*, 2: 1181-1192.

Booij-Vrieling, H., Tryfonidou, M., Riemers, F., Penning, L. & Hazewinkel, H. (2009). Inflammatory cytokines and the nuclear vitamin D receptor are implicated in the pathophysiology of dental resorptive lesions in cats. *Veterinary Immunology and Immunopathology*, 132: 160-166.

Burgess, T., Qian, Y., Kaufman, S., Ring, B., Van, G., Capparelli, C., Kelley, M., Hsu, H., Boyle, W., Dunstan, C., Hu, S. & Lacey, D. (1999). The ligand for osteoprotegerin (OPGL) directly activates mature osteoclasts. *Journal of Cell Biology*, 145: 527-538.

Chambers, T. (1981). Phagocytic recognition of bone by macrophages. *Journal of Pathology*, 135: 1-7.

DuPont, G. & DeBowes, L. (2002). Comparison of Periodontitis and Root Replacement in Cat Teeth with Resorptive Lesions. *Journal of Veterinary Dentistry*, 19: 71-75.

Dyce, K., Sack, W. & Wensing, C. (2002). Chapter 3 – The Digestive Apparatus. I: Dyce, K., Sack, W. & Wensing, C. (red), *Textbook of veterinary anatomy*. Philadelphia: Saunders, 109 – 113.

Fallon, M., Whyte, P. & Teitelbaum, S. (1981). Systemic mastocytosis associated with generalized osteopenia: Histopathological characterization of the skeletal lesion using undecalcified bone from two patients. *Human Pathology*, 12: 813-820.

Gartner, L. & Hiatt, J. (2007). Digestive System: Oral Cavity. I: Ozols, I. & Mahon, J. (red), *Color textbook of Histology*. Philadelphia: Saunders, 367-379.

Gauthier, O., Boudigues, S., Pilet, P., Aguado, E., Heymann, D. & Daculsi, G. (2001). Scanning electron microscopic description of cellular activity and mineral changes in feline odontoclastic resorptive lesions. *Journal of Veterinary Dentistry*, 18: 171-176.

Gengler, W., Dubielzig R. & Ramer, J. (1995). Physical examination and radiographic analysis to detect dental and mandibular bone resorption in cats: a study of 81 cases from necropsy. *Journal of Veterinary Dentistry*, 12: 97-100.

Girard, N., Servet, E., Biourge, V. & Hennes P. (2008). Feline Tooth Resorption in a Colony of 109 Cats. *Journal of Veterinary Dentistry*, 25: 166-174.

Girard, N., Servet, E., Ing, F., Hennes, P. & Biourge, V. (2010). Tooth Resorption and Vitamin D3 Status in Cats Fed Premium Dry Diets. *Journal of Veterinary Dentistry*, 27: 142-147.

Gowen, M., Nedwin G. & Mundy G. (1986). Preferential inhibition of cytokine-stimulated bone resorption by recombinant interferon gamma. *Journal of Bone and Mineral Research*, 1: 469-474.

Harvey, C., Orsini, P., McLahan, C. & Schuster, C. (2004). Mapping of the radiographic central point of feline dental resorptive lesions. *Journal of Veterinary Dentistry*, 21: 15-21.

Hayashi, K. & Kiba, H. (1989). Microhardness of enamel and dentine of cat premolar teeth. *The Japanese Journal of Veterinary Science*, 51: 1033-1035.

Hofmann-Lehmann, R., Berger, M., Sigrist, B., Schawalder, P. & Lutz, H. (1998). Feline immunodeficiency virus (FIV) infection leads to increased incidence of feline odontoclastic resorptive lesions (FORL). *Veterinary Immunology and Immunopathology*, 65: 299-308.

Ingham, K., Gorrel, C., Blackburn, J. & Farnsworth, W. (2001). Prevalence of odontoclastic resorptive lesions in a population of clinically healthy cats. *Journal of Small Animal Practice*, 42: 439- 443.

Itonaga, I., Sabokbar, A., Murray, D. & Athanasou, N. (2000). Effect of osteoprotegerin and osteoprotegerin ligand on osteoclast formation by arthroplasty membrane derived macrophages. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 59: 26-31.

Jakupovic, S., Cerjakovic, E., Topcic, A., Ajanovic, M., Konjhodzic-Prcic, A. & Vukovic, A. (2014). Analysis of the Abfraction Lesions Formation Mechanism by the Finite Element Method. *Acta Informatica Medica*, 22: 241-245.

Junqueira, L. & Carneiro, J. (2005). Digestive tract. I: Malley, J., Lebowitz, H. & Boyle, P. (red), *Basic Histology*. New York: McGraw-Hill, 282-287.

Kitazawa, S., Kajimoto, K., Kondo, T. & Kitazawa, R. (2003). Vitamin D₃ supports osteoclastogenesis via functional vitamin D response element of human RANKL gene promoter. *Journal of Cellular Biochemistry*, 89: 771-777.

Lund, E., Bohacek, L., Dahlke, J., King, V., Kramek, B. & Logan, E. (1998). Prevalence and risk factors for odontoclastic resorptive lesions in cats. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 212: 392-395.

Okuda, A. & Harvey, C. (1992). Etiopathogenesis of Feline Dental Resorptive Lesions. *Veterinary*

Clinics of North America: Small Animal Practice, 22: 1385-1404.

Pierce, A., Lindskog, S. & Hammarström, L. (1991). Osteoclasts: Structure and function. *Electron Microscopy Reviews*, 4: 1-45.

Reiter, A. & Mendoza, K. (2002). Feline odontoclastic resorptive lesions: An unsolved enigma in veterinary dentistry. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, 32: 791-837.

Reiter, A., Lyon, K., Nachreiner, R. & Shofer, F. (2005) Evaluation of calciotropic hormones in cats with odontoclastic resorptive lesions. *American Journal of Veterinary Research*, 66: 1446-1452.

Scarlett, J., Saidla, J. & Hess, J. (1999). Risk Factors for Odontoclastic Resorptive Lesions in Cats. *Journal of the American Animal Hospital Association*, 35: 188-192.

Silberstein, R., Melnick, M., Greenberg, G. & Minkin, C. (1991). Bone remodeling in W/W^v mast cell deficient mice. *Bone*, 12: 227-236.

Stelekati, E., Orinska, Z. & Bulfone-Paus, S. (2007). Mast cells in allergy: Innate instructors of adaptive responses. *Immunobiology*, 212: 505-519.

Takeichi, O., Saito, I., Tsurumachi, T., Moro, I. & Saito, T. (1996). Expression of Inflammatory Cytokine Genes In Vivo by Human Alveolar Bone-Derived Polymorphonuclear Leukocytes Isolated from Chronically Inflamed Sites of Bone Resorption. *Calcified Tissue International*, 58: 244-248.

Tizard, I. (2009). Type I Hypersensitivity. I: Gower, J. (red), *Veterinary Immunology*. Saint Louis: Saunders, 329-334.

Trope, M. (1998). Root resorption of dental and traumatic origin: classification based on etiology. *Practical Periodontics and Aesthetic Dentistry*, 10: 515-522.

Uitto, V-J. & Gustafsson, A. (2004). Den parodontala infektionens lokala konsekvenser. *Tandläkartidningen*, 96: 66-73.

Verstraete, F., Kass, P. & Terpak, C. (1998). Diagnostic value of full-mouth radiography in cats. *American Journal of Veterinary Research*, 59: 692-695.

Wessum, R., Harvey, C. & Hennet, P. (1992). Feline Dental Resorptive Lesions: Prevalence Patterns. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, 22: 1405-1416.

Zehnder, D., Bland, R., Chana, R., Wheeler, D., Howie, A., Williams, M., Stewart, P. & Hewison, M. (2002). Synthesis of 1,25-Dihydroxyvitamin D3 by Human Endothelial Cells Is Regulated by Inflammatory Cytokines: A Novel Autocrine Determinant of Vascular Cell Adhesion. *Journal of the American Society of Nephrology*, 13: 621-629.