

Slutrapport

Forbedret behandling for økt overlevelse etter leddinfeksjon hos føll

Projektnummer: H-14-47-051/NFR248340

Prosjekttidsperiod: 01.01.2015-31.12.2017

Huvudsökande:

*Kristin Olstad, Norges miljø- og biovitenskapelige universitet (NMBU),
kristin.olstad@nmbu.no*

Medsökande:

Nils Ivar Dolvik, NMBU

Stina Ekman, Sveriges lantbruksuniversitet (SLU)

Ansatt underveis: Stipendiat Bjørn Wormstrand, NMBU

Del 1: Utførlig sammanfattning

Title: Improved treatment for increased survival following septic arthritis in foals

Septic arthritis/osteomyelitis behaves differently and is more often fatal in foals than mature horses. The aim was to investigate anatomical structures that might explain this, and which structures are reached by current recommended treatment techniques, in order to improve treatment for increased survival in future.

Material from foals and pigs that died due to septic arthritis/osteomyelitis, other disease or in terminal research projects (pigs) was examined using a variety of techniques including radiography, conventional and micro-computed tomography, macroscopic and histological examination including gram-staining. Material was also flushed using intra-venous and intra-osseous regional perfusion with different-coloured dyes.

The most important finding was that bacteria that enter the circulation including from synovial fluid in septic arthritis have a direct route and can bind to matrix via blood vessels in growth cartilage canals. After binding, infarction ensued, led to delayed endochondral ossification and fragmentation by the same mechanism but for a different reason than heritably predisposed osteochondrosis. Project H-11-47-117/NFR218962 confirmed that acquired infections can be the cause of a minority of fragments only. The results also indicated that whether septic arthritis is associated with osteomyelitis initially most likely depends on the distribution of the blood supply during the time when bacteria are in the circulation. Bacteria are difficult to eliminate and growth cartilage becomes ossified, thus intra-cartilaginous bacteria are relocated to bone where they can cause osteomyelitis to develop later in the pathogenesis.

The project unfortunately confirmed that infected vessels are destroyed shortly after bacterial binding and therefore probably cannot be saved. It was, however, confirmed that intra-venous regional perfusion can reach cartilage canals, including viable canals

Prosjekt har fått finansiering genom:

adjacent to lesions. It is important to prevent infection in such canals, as they are involved in repair, determining outcome, long-term consequences and performance. The project indicates that prevention of infection is better than cure, and that good foaling hygiene, adequate colostrum and optimal navel care are therefore more important than ever. Foals with septic arthritis should be examined using diagnostic imaging as early as possible, and monitored closely thereafter to ensure that all affected structures are treated. Intra-venous regional perfusion should be included in treatment, as this was the only technique to reach vessels adjacent to lesions important to repair.

Del 2: Rapporten

Inledning

Utviklings sykdommen osteochondrose ble først beskrevet i ledd på hest av en svensk patolog; Fritz Nilsson, 1947 [1] og siden i klinikken av en norsk kirurg; Reidar Birkeland, 1968 [2]. Etter mange tiår med forskning har det vist seg at den skyldes svikt i blodtilførselen til vekstbrusk hos føll, med påfølgende infarkt som gir forsinket forbeining kalt osteochondrose, og kan sprekke opp og gi løse biter, kalt osteochondrosis dissecans (OCD) [3-5]. Osteochondrose kan være arvelig predisponert [6, 7], men da man begynte litteratursøk for å lete etter hvorfor blodtilførselen sviktet fant man at den årsaken som var best dokumentert på gris og høns var ervervet – altså ikke-arvelig - bakterieinfeksjon [8, 9]. Bakterier som entrer sirkulasjonen kan ha bindingsaffinitet for komponenter av vekstbrusk [10], og blodtilførselen til vekstbrusk gjør at bakteriene kommer i kontakt med komponentene de ønsker å binde seg til [11].

I første omgang var vår interesse i disse bakteriene vinklet ut ifra om de kunne være en årsak til løse biter på samme steder som arvelige OCD-biter [12], da dette vil ha stor betydning for om man kan avle på hestene eller ikke uten å øke forekomsten av biter. Underveis i forskningen har det også gradvis blitt klarere at i tillegg til å ha et forhold til osteochondrose, så foreligger det sannsynligvis også et forhold mellom bakteriebinding i vekstbrusk og septisk artritt/osteomyelitt; et syndrom som oppfører seg svært annerledes og er mye mer alvorlig på føll, enn på voksne hester. I prosjektet skulle man undersøke **anatomiske forhold** rundt ledd som potensielt forklarer hvorfor septisk artritt og osteomyelitt oppfører seg annerledes på føll enn på voksne hester. Man skulle også undersøke hvilke anatomiske strukturer som ble skylt med dagens **klinisk anbefalte teknikker** for leddskylling og oppfølging, dvs. intra-venøs eller intra-osseøs regional perfusjon; særlig om noen av disse teknikkene nådde frem til blodkar i vekstbrusk.

Prosjektets hovedmål var:

Gjennom å svare på det anatomiske og det kliniske delmålet å fremskaffe vitenskapelig informasjon om sirkulasjonen rundt ledd og hvilke strukturer som skylles med dagens anbefalte teknikker, for å bruke dette som grunnlag for å utvikle bedre teknikker med økt overlevelse for behandling av leddinfeksjoner hos føll i fremtiden.

Underveis i prosjektet ble det ansatt stipendiat Bjørn Wormstrand med oppstart 01.10.2015. Stipendiatperioden er i utgangspunktet 3 år, men Bjørn har hatt mulighet for relevant pliktarbeid i klinikken. Sjansen til å ha stipendiat på prosjektet har vært

svært viktig da det har økt mengden arbeid det har vært mulig å gjennomføre, hevet kvaliteten, gitt flere og bedre resultater enn forventet og vært kompetansebyggende for veilederne. I 2017 ble Norges forskningsråd underrettet om at stipendiatens første artikkel var gjenstand for forfatterkonflikt som medførte noe forsinkelse, men konflikten ble løst og artikkelen er nå publisert. Etter tidsplanen skal stipendiaten levere sin avhandling innen 31.12.2018 og gjennomføre offentlig forsvar ved disputas innen 30.06.2019.

Materiell och metoder

Vi velger her å beskrive stipendiatens doktorgrad, der hele prosjekt H14-47-051 inngår. Doktorgraden vil inneholde 4 vitenskapelige manuskripter som omtales her med romertall I, II, III og IV. Vi gjør oppmerksom på at det i Norge ikke er krav om at artiklene skal være publisert før man får forsvare doktorgraden slik det er i Sverige.

Artikkel I: Septic Arthritis/Osteomyelitis May Lead to Osteochondrosis-Like Lesions in Foals (publisert)

Material: 7 føll i alderen 9-117 dager, av begge kjønn og alle raser, samlet inn fordi de døde eller ble avlivet pga. septisk artritt/osteomyelitt og ble obdusert ved NMBU eller SLU. Et større antall ca 40 føll ble opprinnelig undersøkt, men flertallet ble utelatt fordi de ikke oppfylte inklusjonskriteriene i artikkelen.

Metoder: material fra føllenes ledd ble prosessert for histologisk undersøkelse, inkludert farging med hematoksylin og eosin og gram for påvisning av bakterier. Spesialfarging med andre farger ble også gjennomført, f.eks. PTAH for fibrin, men disse ble ikke tatt med fordi de ikke var tilgjengelig fra alle føll og pga. plassmangel i artikkelen. De histologiske snittene ble undersøkt for patologiske lesjoner og lokasjon av bakterier.

Artikkel II: Physeal osteochondrosis is a result of the same pathogenetic process as articular osteochondrosis in the distal femur of pigs (i review/revisjon)

Material: 19 Landsvin råner fra 82-180 dager, arvelige predisponerte for OCD.

Metoder: grisenes venstre femur ble undersøkt med computer tomografi (CT), før 9 av dem ble prosessert for makroskopisk og histologisk validering. I CT-bildene evaluerte man osteochondrose-lesjoner i vekstplatene, som har vært forbundet med aksefeil i beina på både gris og hest. Grunnen til at stipendiaten inkluderer en artikkel på gris i en doktorgrad på hest er at det var først når man satte sammen dataene fra septiske og aseptiske lesjoner på gris og hest at man klarte å forklare begge sykdommer.

Artikkel III: Blodtilførselen til vekstplatene hos hest, med relevans for osteochondrose og septisk fysitt/osteomyelitt (manuscript in preparation)

Material: Materiale fra den distale vekstplaten i femur fra inntil 11 fjordingføll med bariumkontrast i blodkarene.

Metode: Materialet har vært undersøkt med konvensjonell CT, og er i ferd med å undersøkes med mikro-CT for mer detaljert avbildning av små blodkar. I prøvene ser man på hvor blodkarene kommer fra, hvilke vekstbrusker og forbeiningscentre de løper igjennom og også hvordan dette endrer seg når føllet vokser.

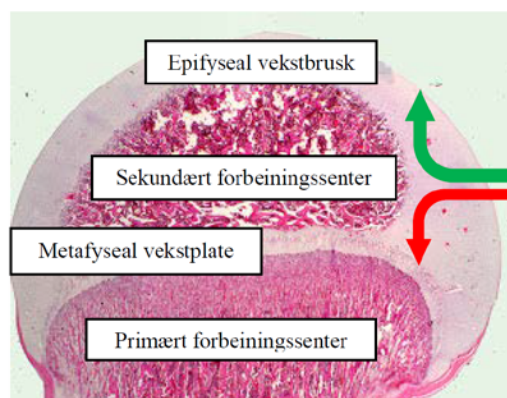
Artikkel IV: Anbefalte teknikker for skylling og oppfølging av leddinfeksjoner: hvilke anatomiske strukturer når de frem til? (manuscript in preparation)

Material: Materiale fra begge bakbein av 16 griser og 4 føll. Grisene kom fra et etisk godkjent dyreforsøk med terminal anestesi. Føllene var føll som døde eller ble avlivet av forskjellige årsaker og kom til obduksjon ved NMBU.

Metoder: Så snart som mulig etter døden ble samme prosedyre gjennomført på både gris og hest. I høyre bakbein ble det plassert et kateter for intra-venøs regional perfusjon over haseleddet. I venstre bakbein ble det plassert en beinskrue for intra-osseøs regional perfusjon i distale tibia/leggbeinet. I begge bakbein ble det plassert nåler for intra-artikulær injeksjon i det store haseleddet/tarso-cruralleddet. Så injiserte man forskjellig farget saltvann i kateteret, skruen og nålene. Fargenes distribusjon ble deretter først undersøkt makroskopisk på knokkeloverflatene og kuttflatene etter saging. Fargedistribusjonen vil også bli undersøkt histologisk; dette er gjennomført på noen prøver og pågår fortsatt i andre prøver.

Resultat och diskussion

Hos både voksen hest og føll fester leddkapselen et stykke nede på siden av knokkelendene, og hos føll har sidene av knokkelen et lag med såkalt perichondrium som voksne hester ikke har. Dette laget inneholder blodkar som løper rett inn i vekstbrusken som ligger mellom den umodne leddbrusken og det sekundære forbeiningssenteret i knokkelendene hos føll (Fig. 1). Blodkarene kan løpe til: den epifyseale vekstbrusken, det sekundære forbeiningssenteret, den metafyseale vekstplate og det primære forbeiningssenteret (Fig. 1), og nøyaktig hvor den løper varierer med føllets alder. I praksis betyr dette at alt som befinner seg i sirkulasjonen, evt. kommer over i sirkulasjonen fra leddhulen, har en direkte rute inn i vekstbrusken og forbeiningssentrene hos føll som ikke finnes på voksen hest.



Figur 1: Lengdeknokler har et primært forbeiningssenter i skaftet på knokkelen, og et sekundært forbeiningssenter i hver ende. Mellom de to sentrene ligger den metafyseale vekstplaten, og mellom det sekundære forbeiningssenteret og leddbrusken ligger den epifyseale vekstbrusken. Fra tidligere forskning var det kjent at blodtilførselen kom inn i vekstbrusken, kunne gå via forbeiningssenteret og ut i den epifyseale vekstbrusken (grønn pil). To av artiklene i prosjektet indikerer også at blodtilførselen kan gå via forbeiningssenteret og ned i vekstplaten (rød pil), men dette må bekreftes gjennom artikkel 3 og videre forskning.

I **artikkel I** undersøkte man materiale fra føll med septisk artritt/osteomyelitt fordi disse føllene med svært høy sannsynlighet har hatt bakterier i sirkulasjonen før de fikk artritt. Hovedfunnet var bevis for at bakterier bandt seg i blodkar i vekstbrusken hos føll. Dette skjedde overfladisk i den epifyseale vekstbrusken og dypt i den metafyseale vekstplata, og ledet til infarkt i førstnevnte og vaskulær svikt uten store infarkt i sistnevnte. Ettersom det ikke fantes komplette data på føll ble bakterienes lokasjon sammenlignet med data fra andre arter som indikerte at bindingspunktene stemte med de distale endene der blodkarene snur inne i kanalene for å drenere tilbake ut av brusken igjen. Infarktene i den epifyseale vekstbrusken var forbundet med både forsinket forbeining og oppsprekking, ergo kan bakteriebinding lede til biter i ledd ved nøyaktig samme mekanisme som arvelig predisponert OCD.

Et annet viktig funn var at bakterier kunne binde seg i beinvev samtidig med at de bandt seg i vekstbrusk, og derigjennom forårsake osteomyelitt. I artikkelen var det eksempler på alle kombinasjoner av bakteriebinding i den epifyseale og/eller metafyseale vekstbrusken, og i det sekundære og/eller det primære forbeiningssentret. Det som sannsynligvis er mest bestemmende for om et føll med septisk artritt får osteomyelitt fra starten av eller ikke er nøyaktig hvor blodkarene går i det tidsrommet at bakteriene befinner seg i blodstrømmen. Dette er viktig fordi osteomyelitt oppfattes å påvirke prognose og derfor raskere leder til anbefaling om avliving heller enn fortsatt behandling, dvs. har stor effekt på korttidsoverlevelse etter septisk artritt. Dessverre er det også sånn at det er vanskelig å fjerne bakterier fra vekstbrusk og brusken skal erstattes med beinvev; bakteriene som egentlig bandt seg i brusk ender derfor opp med å bli forflyttet til beinvev hvor de kan forårsake osteomyelitt seinere i forløpet.

Hovedresultatet i **artikkel II** var at på både CT, makroskopisk og i histologiske snitt viste det seg at osteochondrose-lesjoner i vekstplatene hadde én retning, dvs. de gikk alltid fra det sekundære mot det primære forbeiningssenteret (samme som rød pil i Fig. 1). Det er mangelfulle data på dette også på gris, men ved sammenligning til et arterielt perfusjonsbilde fra 1985 ser det ut til at forklaringen på lesjonenes retning er at blodkarene også hovedsakelig går i denne retningen, fra det sekundære mot det primære forbeiningssenteret. Det er derfor sannsynlig at lesjonene skyldes svikt i denne én-veis blodtilførselen. Akkurat som i artikkel I var lesjonene i vekstplate ikke forbundet med store infarkt. Det fremstod tvert imot som et problem at bruskcellene ikke døde, men snarere forble levende og stod i veien for forbeiningcellene. Vi tror derfor at to forskjellige mekanismer; overdreven celledød i den epifyseale vekstbrusken, og overdreven overlevelse i den metafyseale vekstplate, har samme utfall, nemlig at forbeiningcellene har ikke noe sted å gå og det dermed blir forsinket forbeining. Resultatene i artikkel I og II pekte dessuten sterkt mot samme hypotese: at blodtilførselen til vekstplate hovedsakelig løper fra det sekundære, mot det primære forbeiningssenteret, men her var altså dataene ufullstendige både på gris og hest.

I **artikkel III** ville vi derfor undersøke om hypotesen om blodtilførselens retning fra artikkel I og II kunne stemme. Vi har gjort pilotstudier med CT og mikro-CT av gris, og gjennomført konvensjonell CT og er i ferd med å fullføre mikro-CT på hest. Resultatene så langt støtter at blodtilførselen hovedsakelig løper fra det sekundære mot det primære forbeiningssenteret i den aktuelle aldersperioden både på gris og hest.

Artikkel I-III bekrefter hvor viktig blodtilførselen til vekstbrusk er for å forstå både osteochondrose og septisk artritt/osteomyelitt; da ble det i **artikkel IV** viktig å finne ut i hvilken grad dagens anbefalte kliniske behandlingsmetoder når frem til disse blodkarene. Så langt har vi makroskopiske resultater fra alle griser og hester, og mikroskopiske resultater fra noen få; de gjenstående prøvene er på forskjellige stadier av dekalsinering og blir klare illa sommeren. Resultatene tyder på at intra-venøs regional perfusjon når godt frem til både det sekundære og det primære forbeiningssenteret. Teknikken gir dessuten god perfusjon av alt omliggende bløtvev. Det ble også konsekvent observert farging av leddhulen til tarsocruralleddet med denne teknikken; fargen er synlig i vekstbrusken og fremstår makroskopisk som at den har nådd frem til karkanalene, og dette er i ferd med å bekreftes histologisk.

For intra-osseøs regional perfusjon er resultatene at fargen når godt frem til alt beinvev i det primære forbeiningssenteret, men dårlig frem til det sekundære forbeiningssenteret og omliggende bløtvev. Funnet stemmer svært godt overens med hypotesen fra artikkel I-III om at blodtilførselen går hovedsakelig fra det sekundære, mot det primære ossifikasjonssenteret, og i liten grad i motsatt retning, og kan bety at teknikken er bra for osteomyelitt i det primære forbeiningssenteret men ikke andre steder. Beklageligvis fant man i artikkel I at infiserte blodkar ble ødelagt innen svært kort tid etter bakteriebinding, sannsynligvis fra få timer til < 4 dager, og derfor nok dessverre ikke står til å redde. Behandlingsteknikkene ansees allikevel som viktige for å prøve å redde levende blodkar ved siden av lesjoner fra bakteriebinding, da disse blodkarene deltar aktivt i reparasjon og derfor kan påvirke utfall, langtidskonsekvenser og prestasjon.

Slutsatser

1. Bakteriebinding skjer i blodkar i vekstbrusk hos føll, hvor det kan lede til infarkt, forsinket forbeining, oppsprekking og løse biter via samme mekanisme som arvelig osteochondrose. Bakterier er imidlertid en ervervet, ikke-arvelig årsak til infarkt og i prosjekt H-11-47-117/NFR218962 ble det vist at de kun kan være årsak til biter i et mindretall hester mens det store flertallet fortsatt har biter pga. arvelig predisposisjon.

2. Det er flere anatomiske grunner til at septisk artritt/osteomyelitt oppfører seg annerledes og er mer alvorlig på føll enn på voksen hest:

A: Hos føll har alt som befinner seg i sirkulasjonen, evt. kommer seg over i sirkulasjonen fra ledd, en direkte rute inn i vekstbruskene og forbeiningssentrene som ikke finnes på voksen hest.

B: Om et føll med septisk artritt får osteomyelitt fra starten av bestemmes mest sannsynlig av nøyaktig hvor blodtilførselen går i det tidsrommet at bakteriene befinner seg i sirkulasjonen.

C: Fordi vekstbrusk skal erstattes av beinvev vil bakterier som har bundet seg i brusken med tiden bli forflyttet til beinvev, hvor de kan forårsake utvikling av osteomyelitt seinere i forløpet.

3. Blodkar som er gjenstand for bakteriebinding går dessverre i stykker kort tid etter bindingen har funnet sted, men det kan fortsatt være mulig å redde levende blodkar ved siden av lesjoner fra infeksjon. I prosjektet var intra-venøs regional perfusjon den eneste teknikken som ser ut til å nå frem til slike blodkar.

Nytta för näringen och rekommendationer

Versus utviklings sykdommen osteochondrose:

1. Ervervet bakterieinfeksjon og binding i blodkar i karkanaler kan gi lesjoner etter nøyaktig samme mekanisme og på samme steder som arvelig predisponert OCD. I prosjektet var det fullstendig mulig å se forskjell på septisk-ervervede og aseptisk-arvelige biter i histologiske snitt, men dette kan ikke brukes i klinisk praksis.

A: Det bør gjennomføres forskning for å prøve å finne teknikker for å skille mellom septisk-ervervede og aseptisk-arvelige biter i klinisk praksis, for eksempel gjennom analyse av leddvæske.

B: Det bør finnes et endelig, vitenskapelig svar på om utviklingsbiter i kodeleddet skyldes traume eller osteochondrose, for hvis de skyldes osteochondrose kan disse bitene også være enten ervervede eller arvelige.

Betydning for næringen: hos norsk-svensk kaldblodstraver og enkelte andre raser er det restriksjoner på avl fra hester med biter og dette påfører eierne store tap av verdi og inntekt. Hvis man kan bevise at en bit er ervervet istedenfor arvelig kan man sannsynligvis trygt bruke hesten i avl og dette er potensielt viktig på raser med så høy innavlskoeffisient som kaldblodstraveren.

Versus septisk artritt/osteomyelitt:

1. Prosjektet bekrefter at når det kommer til bakterieinfeksjoner vil forebygging alltid være bedre enn behandling. Det er viktigere enn aldri før med ren føllboks og god hygiene rundt følling, tilstrekkelig inntak av kolostrum innen 2-3 timer etter følling og optimalt stell av navlen (dyppes i 1 % klorhexidin minst 3 ganger daglig til lukket). Betydning for næringen: prosjektet støtter at det vil være mulig å forebygge utviklingen av den andelen biter i ledd som skyldes ervervede bakterieinfeksjoner gjennom optimal hygiene.

2. Prosjektet indikerer at det er svært viktig at alle føll med septisk artritt blir undersøkt med billeddiagnostikk så snart som mulig for å sikre at alle affiserte strukturer blir behandlet for best utfall. I prosjektet var det vesentlig bedre å undersøke med CT enn med konvensjonell røntgen, men konvensjonell røntgen ansees allikevel som bedre enn ingenting. Man bør bruke billeddiagnostisk undersøkelse for å prøve å identifisere hvilke strukturer som er affisert fra starten av. Man bør også følge opp med jevnlig billeddiagnostisk undersøkelse for å identifisere hvilke strukturer som blir affisert underveis i forløpet.

Betydning for næringen: vi kan nå forklare forskjellen mellom føll som får osteomyelitt i forbindelse med septisk artritt og ikke, og hvorfor osteomyelitt utvikler seg underveis. Dette er viktig fordi osteomyelitt oppfattes å ha stor effekt på prognose og derfor leder raskere til avlivning.

3. Prosjektet understreker at septisk artritt på føll er en akutt sykdom der det er svært viktig med rask iverksetting av behandling. Affiserte blodkar går istykker svært kort tid etter bakteriebinding, men det kan fortsatt være mulig å redde naboliggende, levende blodkar som er viktige for reparasjon, utfall, langtidskonsekvenser og prognose.

Prosjektet indikerer at intra-venøs regional perfusjon bør være en del av behandling og oppfølging fordi dette var den eneste teknikken som nådde frem til slike blodkar.

Betydning for næringen: det er teoretisk mulig at man kan få flere føll til å overleve septisk artritt med minimale langtidskonsekvenser ved å inkludere intra-venøs regional perfusjon i behandlingsregimet.

Referenser

1. Nilsson F: **Hästens goniter**. *Sven Vet Tidskr* 1947, **52**:1-14.
2. Birkeland R, Haakenstad LH: **Intracapsular bony fragments of the distal tibia of the horse**. *J Am Vet Med Assoc* 1968, **152**(10):1526-1529.
3. Carlson CS, Cullins LD, Meuten DJ: **Osteochondrosis of the articular-epiphyseal cartilage complex in young horses: evidence for a defect in cartilage canal blood supply**. *Vet Pathol* 1995, **32**(6):641-647.
4. Olstad K, Ytrehus B, Ekman S, Carlson CS, Dolvik NI: **Epiphyseal cartilage canal blood supply to the tarsus of foals and relationship to osteochondrosis**. *Equine Vet J* 2008, **40**(1):30-39.
5. Olstad K, Hendrickson EHS, Carlson CS, Ekman S, Dolvik NI: **Transection of vessels in epiphyseal cartilage canals leads to osteochondrosis and osteochondrosis dissecans in the femoro-patellar joint of foals; a potential model of juvenile osteochondritis dissecans**. *Osteoarthritis Cartilage* 2013, **21**:730-738.
6. Grøndahl AM, Dolvik NI: **Heritability estimations of osteochondrosis in the tibiotarsal joint and of bony fragments in the palmar/plantar portion of the metacarpo- and metatarsophalangeal joints of horses**. *J Am Vet Med Assoc* 1993, **203**(1):101-104.
7. Philipsson J, Andréasson E, Sandgren B, Dalin G, Carlsten J: **Osteochondrosis in the tarsocrural joint and osteochondral fragments in the fetlock joints in Standardbred trotters. II. Heritability**. *Equine Vet J Suppl 16* 1993:38-41.
8. Speers DJ, Nade SM: **Ultrastructural studies of adherence of Staphylococcus aureus in experimental acute hematogenous osteomyelitis**. *Infect Immun* 1985, **49**(2):443-446.
9. Denecke R, Trautwein G: **Articular cartilage canals--a new pathogenetic mechanism in infectious arthritis**. *Experientia* 1986, **42**(9):999-1001.
10. Chagnot C, Listrat A, Astruc T, Desvaux M: **Bacterial adhesion to animal tissues: protein determinants for recognition of extracellular matrix components**. *Cell Microbiol* 2012, **14**(11):1687-1696.
11. Hellings IR, Ekman S, Hultenby K, Dolvik NI, Olstad K: **Discontinuities in the endothelium of epiphyseal cartilage canals and relevance to joint disease in foals**. *J Anat* 2016, **228**(1):162-175.
12. Olstad K, Ekman S, Carlson CS: **An Update on the Pathogenesis of Osteochondrosis**. *Vet Pathol* 2015, **52**(5):785-802.
13. Hill MA, Ruth GR, Bagent JK, Torrison JL, Leman AD: **Angiographic investigation of the vessels associated with physes in young pigs**. *Res Vet Sci* 1985, **38**(2):151-159.

Prosjekt H-14-47-051/NFR248340 er en direkte oppfølging av prosjekt H-11- H-11-47-117/NFR218962: Karkanalenes rolle i leddinfeksjoner hos føll 2012-2013.

Del 3: Resultatförmedling

Vetenskapliga publiceringar	An Update on the Pathogenesis of Osteochondrosis. Vet Pathol. 2015 Sep;52(5):785-802. doi: 10.1177/0300985815588778. Epub 2015 Jun 16. Olstad K1, Ekman S2, Carlson CS3.
	I Septic Arthritis/Osteomyelitis May Lead to Osteochondrosis-Like Lesions in Foals. Wormstrand B, Østevik L, Ekman S, Olstad K. Vet Pathol. 2018 Jan 1:300985818777786. doi: 10.1177/0300985818777786. PMID: 29807507
	II Physeal osteochondrosis is a result of the same pathogenetic process as articular osteochondrosis in the distal femur of pigs Olstad K, Wormstrand B, Kongsro J, Grindflek E Submitted BMC Vet Research 13.10.2017, in review/revision
	III Development of the blood supply to the physis and relationship to osteochondrosis and septic arthritis in foals (working title) Wormstrand B, Griffiths D, Olstad K - Manuscript in preparation
	IV Do local or regional methods for treatment of septic arthritis/osteomyelitis reach the growth cartilage canal blood supply in pigs and foals? (working title) Wormstrand B, Olstad K, Fjordbakk C – Manuscript in preparation
Övriga publiceringar	Equitana, Essen: 2 stk. Abstract fra konferanse, se nedenfor for tittel, K. Olstad 2017
	Veterinære fagdager: 1 stk abstract og forelesningsnotater, se nedenfor for tittel, K. Olstad 2015
	Artikkel I vil bli presentert ved European College of Veterinary Surgeons Annual Scientific Meeting i Athen, Hellas 5.-7. Juli 2018, og i den anledning er det submittert både et kort og et langt abstract. Det lange abstractet blir trykket og distribuert i Conference proceedings på papir eller CD-ROM. Det korte abstractet kommer på trykk i tidsskriftet Veterinary Surgery ila. 2018
	Det korte abstractet kommer på trykk i tidsskriftet Veterinary Surgery ila. 2018
Muntlig kommunikation	Olstad, K: Pathogenesis of osteochondrosis, Equitana, Essen 23.-24.03.2017 (20 minutter) + abstract
	Olstad, K: Changes in management to reduce the development of osteochondrosis in young horses, Equitana, Essen 23.-24.03.2017 (15 minutter) + abstract
	Olstad, K: Nyere forskning på osteochondrose: hvilken betydning kan den ha for klinikere i felt? Veterinære fagdager, Trondheim, 10.06.2015 45 minutter

	Wormstrand, B: Midtveisevaluering: 45 minutter fredagsseminar for NMBU studenter og ansatte, 20.10.2017
	Wormstrand, B: Presentasjon av forskningen til veterinærer og dyrepleiere ved Bjerke dyrehospital, Oslo, mai 2018
	Wormstrand, B: Artikkel I vil bli presentert som 12 minutters muntlig presentasjon + 3 minutter spørsmål ved European College of Veterinary Surgeons Annual Scientific Meeting, Athen, Hellas 07.07.2018
	Olstad, K: 45 minutter presentasjon av forskningsresultater til ledelsen for Stiftelsen Hæstforskning, Norsk hestesenter, Starum, 30.05.2017
	Olstad, K: 45 minutter presentasjon av forskningen til avlsutvalget i Det norske travselskap, Bjerke travbane, 30.11.2017
	Olstad, K: 45 minutter presentasjon på oppdretterseminar i regi av Det norske travselskap, Scandic Oslo Airport, 17.02.2018
Studentarbeite	Fordypningsstudenter prosjekt 1: sepsisscoring i klinikken
	Fordypningsstudenter prosjekt 2: oppfølging av føll med sepsisscoring/overlevelse tlf intervju
Övrigt	Kristin Olstad overvar høsten 2017 et seminar for human-radiologer som blant annet omhandlet infeksjoner og idiopatisk artritt på barn, og har i ettertid av seminaret vært i kontakt med human-radiologer for å skrive mulig omtale av den veterinærmedisinske forskningen, som svarer på svært mange spørsmål human-medisinerne sitter med, i et egnet forum (tidligere gjort om billeddiagnostikk på gris).
	Etter tidsplanen kommer stipendiat Bjørn Wormstrand til å levere sin doktorgradsavhandling innen 31.12.2018, og forsvare denne offentlig ila. første halvår 2019. I anledning forsvaret vil det bli sendt ut pressemelding med populærvitenskapelig sammenfatning av resultatene, og vi vil sørge for at denne blir sendt til de norske og svenske delene av Stiftelsen Hæstforskning, samt at en kopi av avhandlingen blir sendt til biblioteket på Norsk hestesenter, Starum.