



Sveriges lantbruksuniversitet
Fakulteten för veterinärmedicin och husdjursvetenskap
Institutionen för kliniska vetenskaper

Smärtlindrande effekt av EMLA-kräm vid djupa hudskrap

Stina Bithén

Uppsala

2014

Examensarbete inom veterinärprogrammet

*ISSN 1652-8697
Examensarbete 2014:44*

Smärtlindrande effekt av EMLA-kräm vid djupa hudskrap
Analgesic effect of topical application of EMLA prior to skin
scraping

Stina Bithén

*Handledare: Kerstin Bergvall, Institutionen för kliniska vetenskaper
Examinator: Ann Pettersson, Institutionen för kliniska vetenskaper*

*Examensarbete inom veterinärprogrammet, Uppsala 2014
Fakulteten för veterinärmedicin och husdjursvetenskap
Institutionen för kliniska vetenskaper
Kurskod: EX0736, Nivå A2E, 30hp*

*Nyckelord: EMLA, Demodex, Smärta, Smärtprotokoll, Djupa hudskrap, Visual analogue Scale
Key words: EMLA, Demodex, Pain, Painprotocol, Deep skin scrapings, Visual Analogue Scale*

*Online publication of this work: <http://epsilon.slu.se>
ISSN 1652-8697
Examensarbete 2014:44*

SAMMANFATTNING

Demodikos är en parasitär hudsjukdom som uppstår när ektoparasiten, *Demodex spp.*, förökar sig okontrollerat. *Demodex* kvalster ingår i hudens normalflora och vad som är etiologin bakom den patologiska förökningen är fortfarande oklart. Eventuella orsaker som diskuteras är underliggande sjukdomar, behandling med immunnedsättande läkemedel, defekter i immunförsvaret och hormonell grund. Demodikos kan förekomma som en lokal och en generaliserad form. Den generella formen av demodikos kräver en långvarig behandling med antiparasitära och antibakteriella läkemedel och flertalet upprepade djupa hudskrap utförs för att följa behandlingseffekten.

Djupa hudskrap används i diagnostiken för demodikos och utförs på patienter med klåda och alopeci. Flera andra diagnostiska metoder för demodikos finns men djupt hudskrap anses vara den mest sensitiva och kostnadseffektiva metoden. Dessa skrap kan orsaka smärta som en del hundar har svårt att tolerera.

EMLA-krem (AstraZeneca) utvecklades från början för att användas på barn och har länge använts inom humanmedicinen för topikal analgesi. Hos djur har flertal studier visat på en smärtlindrande effekt både vid kanylläggning hos katt, hund och kanin samt vid örontatuering av kaniner vid topikal behandling. EMLA-krem anses vara säker att använda då få biverkningsrapporter finns beskrivna. EMLA-krem är receptfritt och behandlingen kan utföras av djurägaren i hemmiljö innan planerat besök.

I denna pilotstudie har jag utvärderat den smärtlindrande effekten av topikal analgesi vid djupa hudskrap. Idag är det inte brukligt att använda analgesi vid denna undersökning. Jag har genom denna studie velat uppskatta den smärta som uppstår vid djupa hudskrap och utvärdera om EMLA-krem kan minska eventuella obehag.

I studien ingick tio undervisningshundar som, under en dag, skrapades två gånger. En gång efter applicering av EMLA-krem och en gång efter applicering av placebo. Under skrapet bedömdes smärtuttrycket med hjälp av en typ av smärt-bedömningsskala (VAS-skala). Utöver detta noterades förändringar i hjärtfrekvensen.

Resultaten i denna studie, visar att EMLA-krem ger ett signifikant minskat smärtuttryck jämfört med placebo vid statistisk analys av VAS-skalan. Vid statistisk analys av hjärtfrekvensen kunde jag inte finna någon skillnad mellan EMLA-krem och placebo.

Hundarna i vår studie visade minskat smärtuttryck vid djupa hudskrap efter behandling med EMLA-krem. Djupa hudskrap där lokal applikation av EMLA-krem har utförts kan därför vara en, ur djurvälståndssynpunkt, bättre provtagningsteknik än dagens standardmetod. Detta är en pilotstudie och större, uppföljande undersökningar med privatägda hundar kan ytterligare utvärdera nyttan av EMLA-krem vid hudskrap.

SUMMARY

Demodicosis is a parasitic skin disease that develops when the ectoparasite, *Demodex spp.*, starts to proliferate uncontrollably. *Demodex* mites are a part of the normal skin fauna and what causes this pathological proliferation is still yet unknown. Possible causes are underlying disease, immunosuppressive medicine, immunodeficiency and hormonal factors. Demodicosis can occur in a local or generalized form. The generalized form of demodicosis requires long-term treatment with several follow up examinations with multiple deep skin scrapes.

Deep skin scrapings are used as a diagnostic tool for demodicosis and in patients with pruritus and alopecia. Several other diagnostic methods are available but skin scrapings are considered to be the most sensitive and cost-effective method. These scrapes produce an abrasion wound and some dogs do not tolerate the pain.

EMLA-cream (AstraZeneca) was initially developed to be used in children and has long been used as a topical analgesic. EMLA-cream has also been shown to be useful in animals in conjunction with venipuncture and ear tattooing. EMLA-cream is considered safe with few side effects reported. EMLA can be bought over-the-counter and the owner can start the treatment at home before a scheduled veterinary appointment for deep skin scrapings.

In this pilot study, I have evaluated a topical pain relieving method when performing deep skin scrapings. The purpose of this study was to measure the pain associated with these scrapings and to investigate if application of topical EMLA-cream could reduce this pain.

Ten experimental dogs were included in the study. Skin scrapings were conducted twice daily. Before each scraping, the animal was pre-medicated with either EMLA-cream or placebo. Pain was evaluated during the scraping-procedure on a pain scale (VAS-scale) and the heart rate was monitored.

The results from the study showed that EMLA-cream significant decreased pain reactions in comparison to placebo, when the VAS-scale results were analyzed ($p < 0,05$). However, variance in heart rate did not differ significantly between the two groups.

The results from this study indicate that EMLA treatment prior to deep skin scraping leads to reduced pain expressions in dogs. Pre-medication with EMLA-cream when performing deep skin scrapings can therefore be, from an animal welfare perspective, a better sampling technique than today's standard method. Since this was a pilot study larger, follow-up studies with client-owned dogs may give additional information on the benefits of EMLA-cream in conjunction with deep skin scrapes.

INNEHÅLL

INLEDNING	1
LITTERATURÖVERSIKT	1
DEMODIKOS	1
<i>Klassificering</i>	2
<i>Diagnos</i>	3
<i>Behandling</i>	4
EUTECTIC MIXTURE OF LOCAL ANESTHETICS, EMLA	5
SMÄRTBEDÖMNING HOS DJUR	6
<i>White coat effect</i>	7
<i>Visual analogue scale, VAS</i>	7
HJÄRTFREKVENNS	9
<i>Fysiologi</i>	9
<i>Hjärtfrekvens som mått på smärta</i>	9
MATERIAL OCH METODER	9
DJUR	9
FÖRSÖKSPROTOKOLL	9
STATISTIK	11
RESULTAT	11
VISUAL ANALOGUE SCALE	11
HJÄRTFREKVENNS	14
DISKUSSION	16
KONKLUSION	18
TACK	18
REFERENSER	18
BILAGA 1	22

INLEDNING

För patienter inom djursjukvården som utreds och undersöks för dermatologiska besvär ingår ofta provtagning för att utröna eventuell förekomst av hårsäckskvalster (*Demodex*). Traditionellt påvisas kvalstren via hudskrap som, för att säkerställa förekomsten av *Demodex*, måste vara så pass djupa att kapillärblödning uppstår. Detta medför ofta en tydlig smärtreaktion hos djuret. Idag utförs provtagningen antingen utan smärtlindring eller efter sedering i kombination med analgetika.

I djurskyddslagen står ”Djur skall behandlas väl och skyddas mot onödigt lidande” (§ 2 djurskyddslagen [1988:534]). De analgesimetoder som idag finns tillgängliga är systemisk behandling med analgetika, sedering i kombination med analgesi, topikal behandling med analgetika och lokal-infiltration av anestetika. Lokal infiltration kan utlösa en smärtreaktion och systemisk behandling med analgetika och sedering medför risker såsom bradykardi och blodtrycksfall. Topikal behandling med smärtlindrande salvor har visat sig vara användbar vid örontatuering hos kanin och skulle därmed kunna vara ett alternativ som medger korrekt provtagning utan onödigt lidande för djuret.

Syftet med detta arbete är att utvärdera smärtreaktioner vid djupa hudskrap samt undersöka om topikal applikation av den lokalanestetiska krämen Eutectic Mixture of Local Anesthetics, (EMLA-kräm) minskar en eventuell smärtreaktion hos hund. Detta arbete är en pilotstudie där vi blindat bedömer smärta hos hundar via en visual analogue scale (VAS) och mätning av hjärtfrekvens i samband med provtagning efter randomiserad applikation av EMLA-kräm eller placebo (vaselin). Målet är även att studien ska utgöra ett underlag till ändrad, ur djurvälståndssynpunkt bättre provtagningsteknik, då det idag inte är brukligt att använda smärtlindring inför hudskrap. Hypotesen som skall prövas är om applicering med EMLA-kräm före skrap ger mindre obehag hos hunden jämfört med applicering av placebo. Nollhypotesen är att applicering med EMLA-kräm före skrap inte påverkar en eventuell smärtreaktion.

LITTERATURÖVERSIKT

Demodikos

Demodex spp. lever i hårsäckar och sebakösa körtlar och anses i liten mängd vara normalflora. Det finns hos hund tre beskrivna arter, *D. canis* som är den vanligaste arten, *D. injai* som är längre än *D. canis* och via DNA-sekvensering tydligt skild från *D. canis* och en kortsvansad form som går under benämningen *D. cornei*. Det är ännu inte helt utrett om *D. cornei* är en egen art eller om den är en kortare version av *D. canis*. Den kortare formen återfinns oftast tillsammans med den vanligare *D. canis*. Definitionen av demodikos är en abnorm överrepresentation av *Demodex*-parasiter, men varför vissa hundar drabbas av sjukdomen är inte fullständigt klarlagt. (Horvath, 2007)

Den enda form av smittspridning som har beskrivits är mellan tik och diande valpar. Spridningen sker då under de första dagarna av valpens liv (Grevé & Gaafar, 1966). I Grevé och Gaafars studie visades även att valpar som föddes med kejsarsnitt och sedan isolerades från tiken inte koloniserades av *Demodex canis*.

Demodexkvalster anses ingå i hudens normalflora hos hund. I en studie på 100 hundar där polymerase chain reaction-teknik (PCR) användes för att påvisa parasitens DNA där 20 olika områden provtogs bar 100 % av hundarna på *Demodex*kvalster (Altet *et al.*, 2013).

Flera tänkbara orsaker till att demodexkvalster tillåts att reproducera sig och ge sjukdomsutbrott har framförts men än så länge är det oklart varför vissa individer drabbas av sjukdomen och inte andra. Parasiten i sig anses inte variera i patogenicitet utan i stället diskuteras olika värd-faktorer men dessa värd-faktorer är ej helt klarlagda. Demodikos indelas i en juvenil och vuxen form (Craig, 2011). Kring den juvenila formen, som debuterar före 18 månaders ålder, diskuteras en genetisk predisposition (Horvath, 2007) och det har iakttagits att om sjuka individer, dess syskon och föräldrar tas ut ur avel minskas utbrotten i dessa avelslinjer (Scott *et al.*, 2001). En tydlig rasdisposition kunde också konstateras i en amerikansk studie där bland annat shar-pei, staffordshire bullterrier och amerikansk staffordshire terrier var mer drabbade jämfört med den allmänna hundpopulationen (Plant *et al.*, 2011). It *et al.*, (2010) visade hos boxer och argentinsk mastiff samt bland blandrashundar att en defekt allel till MCH-II gav utbrott av demodikos. En annan typ av värdfaktor som diskuteras är könshormon-nivåer eftersom den juvenila formen vanligtvis bryter ut i samband med könsmognad, runt sex till nio månaders ålder (Craig, 2011).

Initialt talades det om att *Demodex* orsakade immunosuppression men idag anses i stället immunsättning kunna bidra till utlösande av sjukdom. I ett försök utsattes valpar för *Demodex*kvalster (via biopsier) och därefter gavs anti-lymfocyt serum eller placebo. Alla valpar som fick både *Demodex* och serum utvecklade demodikos samt två av valparna som bara infekterats med *Demodex*. I denna studie mättes även andelen fria T-lymfocyter i blodbanan och det kunde ses att de valpar som fick anti-lymfocyt serum och utvecklade demodikos hade en lägre cirkulerande andel än resterande hundar. Slutsatsen som då drogs var att ett lägre lymfocytantal i perifera vävnader kunde vara en orsak till att demodikos utvecklades (Healey *et al.*, 1977).

Vid adult demodikos som drabbar gamla hundar sammanfaller utbrott ofta med en underliggande immunosupprimerande sjukdom eller behandling som ger ett utbrott av demodikos vilket ytterligare styrker denna teori (Renvier & Guillot, 2000). Detta tros dock inte vara den enda orsaken till adult demodikos då sjukdomen i sådana fall borde drabba fler hundar med systemsjukdomar.

Klassificering

Juvenil demodikos

Om hundens ålder understiger 18 månader klassas demodikosen som juvenil. Den vanligaste åldern för insjuknande är tre till arton månader med en peak runt sex till åtta månaders ålder. Symptom är flertalet hudområden med alopeci, erytem, krustor och hyperpigmentering vilket senare kan sekundärinfekteras och ge upphov till en pyodermi. Initialt är det inte brukligt att hundarna får klåda men om områdena sekundärinfekteras kan klåda uppstå. Den juvenila demodikosen delas sedan upp i lokal och generell beroende på lokalisation. (Craig, 2011)

Lokal demodikos

Vid lokal demodikos uppvisar drabbade hundar *Demodex* förekomst på maximalt tre till fem små områden. I de flesta fall behöver denna form av demodikos inte behandlas utan självläker i 90 % av fallen inom sex till åtta veckor. Den vanligaste lokaliseringen är runt ögon och nos där alopeci och erytem är de vanligaste kliniska symptomen, dock ses ingen klåda om inte området sekundärinfekteras. (Craig, 2011)

Generell demodikos

Den generella formen av demodikos innebär att hunden har demodexkvalster på sex eller fler små områden, på tassar eller på en hel kroppsregion (Jackson & Marsella, 2012). De affekterade områdena blir lätt sekundärinfekterade och generell demodikos är en allvarlig och potentiellt dödlig sjukdom. För att den generella formen ska läka ut krävs i regel en långvarig behandling med antiparasitära medel samt förebyggande vård för att förhindra sekundära bakteriella hudinfektioner från att uppstå (Mueller *et al.*, 2012). En retrospektiv studie har studerat om även den generella formen kan gå i regress. I studien ingick 78 hundar med diagnostiserad generell demodikos och resultaten visade att 29 % av dessa hundar gick i spontan regress (Bruzinskaite-Schmidhalter & Nett-Mettler, 2011). Unga hundar utan kraftiga symptom läkte i regel utan behandling.

Tass-demodikos

Finns *Demodex*kvalster endast på tassarna räknas detta som tassdemodikos. Tass demodikos behandlas som en generell demodikos. Denna form blir ofta sekundärinfekterad och leder till smärta och hälta hos hundarna. (Jackson & Marsella, 2012)

Adult demodikos

Adult demodikos är relativt ovanlig. Hundar som drabbas är äldre än fyra år och har inte haft demodikos som unga. Sjukdomen anses uppstå som en följd av ett sänkt immunförsvar (Craig, 2011). I många fall kan utbrottet härledas till en underliggande faktor, såsom Cushings sjukdom, tumörsjukdom, hypotyreodism eller immunsupprimerande behandling. I en retrospektiv studie av Renvier och Guillot (2000) undersöktes bakomliggande sjukdomar eller behandlingar och i vilken frekvens de sågs. De konstaterade att behandling med kortison var den vanligaste orsaken till adult demodikos, i 43 % av fallen kunde det dock inte identifieras någon underliggande orsak.

Diagnos

För att fastställa diagnos krävs att parasiten kan påvisas samt att anamnes och kliniska fynd stödjer diagnosen. Den standardmetod som används för att leta efter parasiten är djupa hudskrap (Saridomichelakis *et al.*, 2007; Craig, 2008; Jackson & Marsella, 2012). Dessa genomförs genom att området som ska provtas rakas eller klipps (om det behövs), huden kläms ihop för att trycka upp kvalstren ytligare och därefter skrapas området med en slö skalpell medhårs tills kapillär blödning uppstår (Forsythe, 2012; Craig, 2008). Lesioner vid ögon, nos och tassar kan vara svåra att skrapa, istället kan hårstrån plockas för inspektion under mikroskop, så kallat trichogram. Detta görs genom att cirka tio hårstrån nyps fast med en pincett eller peang och sedan långsamt dras ut i hårets riktning varmed parasiten kan följa

med roten upp (Chadwick *et al.*, 2013). Efter hårplock eller djupa hudskrap görs direktmikroskopering, med olja, för att påvisa parasiten. Vid djup pyodermi, där demodikos misstänks vara en underliggande orsak, kan exudat undersökas för att utesluta demodex. Exudatundersökning utförs genom att klämma huden och lossa på skorpor och därefter fånga upp exudat med en slö skalpell, exudatet undersöks därefter under mikroskop för att påvisa parasiten (Saridomichelakis *et al.* 2007). Vid tassdemodikos, eller vid negativa skrapningar trots att demodikos misstänks föreligga, kan en hudbiopsi utföras för säkrare diagnos (Craig, 2011). Påvisande av parasiten anses onormalt, då det är mycket svårt att hitta kvalstren i prover från friska hundar (Fondati *et al.*, 2010).

De olika teknikerna för att finna *Demodex* har testats mot varandra för att kontrollera vilken metod som fungerar mest effektivt. Saridomichelakis *et al.* (2007) undersökte 67 hundar med redan diagnostiserad demodikos via djupa hudskrap, trichogram och exsudatundersökning. Exsudatundersökning genomfördes endast på de hundar (13 st.) som hade exsuderande demodikos (sekundär djup pyodermi). I studien var djupa hudskrap positiva för *Demodex* hos alla hundar (100 %). Även de hundar där exsudat undersöktes hittades *Demodex* i 100 % av fallen. Via trichogram undersöktes 100 st. hårskaft hos alla hundar och kvalster kunde hittas i 85,1 % av fallen. Sensitiviteten vid hårplockning var högre i de fall där hundarna hade generell eller komplicerad demodikos jämfört med vid lokal, icke-komplicerad form.

Flera källor anger att huden ska klämmas ihop innan hudskrap för att uppnå en högre sensitivitet, vilket verifierats i en studie av Beco *et al.* (2007). I försöket undersöktes 161 hundar med demodikos genom djupa hudskrap, trichogram, djupa hudskrap med ihoppresning av huden samt trichogram med ihoppresning av huden. Resultaten visade att det inte fanns någon signifikant skillnad i de olika metoderna vad gällde andelen positiva provsvar men ihoppresning av huden med efterföljande djupt hudskrap var den mest sensitiva metoden då den fann ett större antal *Demodex*kvalster.

En ny diagnostisk teknik har beskrivits av Pereira *et al.* (2012) där en tejpmetod jämfördes med djupa hudskrap. I studien användes 30 hundar med symptom som tydde på demodikos. Metoden utfördes genom att en tio cm lång acetat tejp (Scotch 3M) påfördes på en lesion där huden därefter trycktes ihop för att pressa ut kvalster till tejpbiten. På samma lesion (bredvid tejp) gjordes därefter ett djupt hudskrap där huden också här trycktes ihop. Både tejpbiten och det djupa hudskrapet lades på objektsglas och antalet *demodex*kvalster och ägg räknades under mikroskop. Resultaten var att parasiten kunde hittas i 100 % av tejp-proverna och 90 % av de djupa hudskrapen. En orsak till den lägre sensitiviteten hos djupa skrap ansågs i denna studie kunna bero på att några hundar inte tillät att ett ordentligt skrap genomfördes på grund av smärtreaktioner. De räknade även antalet ägg, larver, nymfer och vuxna och fann att antalet ägg, vuxna och total-antalet var signifikant högre bland tejp-proven.

Behandling

Behandlingen av generell demodikos består av anti-parasitära medel, behandling av eventuella sekundära bakteriella pyodermier och att leta underliggande orsaker (vid adult demodikos) (Mueller *et al.*, 2012). Att uppnå resolution av demodikos tar ofta lång tid, tre till sex månader, och under behandlingstiden ska patienten bedömas var tredje till fjärde vecka då

både hudens utseende och ett flertal djupa skrap ska tas vid varje återbesök för att säkerställa behandlingseffekt. Behandlingen bör fortgå fram tills att två på varandra uppföljande besök inte påvisat *Demodex* kvalster via djupa hudskrap, därefter avslutas behandlingen en månad senare (Craig, 2011).

Eutectic Mixture of Local Anesthetics, EMLA

Eutectic Mixture of Local Anesthetics, EMLA® (Astra Zeneca, London, Storbritannien), är en lokalbedövningskräm som innehåller 0,25 % lidokain och 2,5 % prilokain (FASS, 2013). EMLA-kräm utvecklades initialt för att användas på barn och har visats minska smärta vid kanylläggning (Maunuksela & Korpela, 1986) och omskärelse (Taddio *et al.*, 1997).

På djur har det visats att applicering av EMLA-kräm är en effektiv lokalbedövningsmetod vid örontatuering av kaniner. I studien applicerades antingen EMLA-kräm eller placebo på ut och insidan av kaninens öra efter rakning. Efter 20 minuters verkningstid då området skyddades med ett täckförband utfördes en örontatuering. Resultaten visade på ett signifikant minskat smärtuttryck hos de EMLA behandlade kaninerna både under och efter tatueringen. Smärtan bedömdes baserat på djurets motstånd vid tatuering, sympatikus-parametrar såsom hjärtfrekvens och plasma-kortisol samt genom att använda en ”pain-face”-skala (Keating *et al.*, 2012). Flecknell *et al.* (1990) visade på hund, katt och kanin att applicering av EMLA-kräm en timme före blodprovstagning ledde till ett signifikant minskat smärtuttryck jämfört med en placebogrupp däremot kunde ingen minskning av smärta ses hos råttor. Keating *et al.* (1990) bedömde smärtan genom att gradera vilka beteenden djuren uppvisade vid blodprovstagning. Wagner *et al.* (2006) undersökte hur väl kateterisering av jugularen tolererades efter applicering av EMLA-kräm hos katt. I studien kunde en tendens till fler lyckade kateteriseringar i EMLA-gruppen ses men resultatet var inte signifikant.

En studie har undersökt om applicering av EMLA-kräm kunde utgöra ett alternativ till kutan infiltration med lokalanestetika vid hudbiopsier. Studien visade att EMLA-kräm hade en viss analgetisk effekt men den var i flera fall inte en tillräckligt effektiv för att användas som lokalbedövningsmetod vid utförandet av hudbiopsier. Hos flertalet EMLA-behandlade hundar fick biopsitagningen avbrytas på grund av smärtreaktioner. (Henfrey *et al.*, 1991)

EMLA-kräm har visat sig ge en lokalt ökad blodgenomströmning till behandlat område (Bjerring *et al.*, 1989). Därför undersökte Karaçal *et al.*, (2005) om EMLA-kräm hade effekt på överlevnad av en hud-lambå hos 40 råttor. En hud-lambå är en hudbit som lossas från underhuden, men delvis sitter fast, med kärlförsörjning i kutis. Hudbiten roteras till nytt läge för att sedan sys fast i avseende att täcka befintliga hudförluster. EMLA-kräm applicerades över hela området och bandaget med EMLA-kräm byttes var sjätte timme i sex dagar. Kontrollgruppen fick samma behandling men istället för EMLA användes en emulsion innehållande de överksamma substanserna i EMLA-kräm. Resultaten visade att lambån i EMLA-kräm gruppen hade en överlevnad på 81.2 % ± 1.2 % medan överlevnaden i kontrollgruppen låg på 58.7 % ± 2.3 % (Karaçal *et al.*, 2005).

Biverkningar

I studien av Flecknell *et al.*, (1990) undersöktes även biverkningar på huden orsakad av EMLA-kräm. På hund och katt sågs inga biverkningar på huden, men på en av kaninerna sågs att huden vitnade och tre av kaninerna fick istället rodnad.

I en fallstudie drabbades ett spädbarn av måttlig methemoglobinemi och cyanos efter applicering av EMLA-kräm (Jakobson & Nilsson, 1985). En additiv effekt mellan prilokain och sulfamethoxacole misstänktes som orsak. En uppföljande studie på unga barn (1-6 år) konstaterades en ökning av methemoglobin-nivåerna jämfört med barn som inte behandlades med EMLA (Frayling *et al.*, 1990). Denna ökning var dock liten och ansågs inte skadlig men det påpekades att barn som får upprepade doser möjligen kan löpa större risk att utveckla methemoglobinemi.

Hos katt har utvecklingen av methemoglobin undersökts efter applicering av EMLA-kräm på halsen inför jugularkateterisering (Gibbon *et al.*, 2003; Wagner *et al.*, 2006). Ingen av dessa studier fann några tecken på biverkningar, systemiskt upptag av läkemedlet eller utveckling av methemoglobin efter applicering av EMLA.

Smärtbedömning hos djur

Att mäta smärta hos djur är ett komplicerat ämne och ingen optimal metod finns i dagsläget. De flesta metoder som finns är uppbyggda på metoder vidareutvecklade från humanvården. Det förutsätts att djurs smärta tjänar samma syfte som hos människa men vi kan inte vara säkra på att smärta uppfattas lika mellan människa och andra djurarter (Landa, 2012). En enhällig definition av vad smärta hos djur är saknas. En definition som dock används flitigt är: "Animal pain is an aversive sensory and emotional experience representing an awareness by the animal of damage or threat to the integrity of its tissues; (note, that there may not be any damage) it changes the animals' physiology and behaviour to reduce or avoid damage, to reduce the likelihood of recurrence and to promote recovery; non-functional pain occurs when the intensity or duration of the experience is not appropriate for the damage sustained (especially if none exists) and when physiological and behavioural responses are unsuccessful in alleviating it" (Molony, 1997).

Det finns flera olika smärtbedömningsprotokoll som har använts för bedömning av smärta hos djur. Smärtbedömning kan ske baserat både på beteende- och fysiologiska parametrar och olika smärtbedömningsskalor har utvecklats. Beteende-skalor baserats på en bedömning av djurs beteende. Dessa utförs av en observatör som ger djurets smärtbeteende poäng, beroende på typ av mätskala. Poängen används sedan för att mäta skillnader i beteende över tid eller mellan behandlingsalternativ. Nackdelen med att använda beteende-skalor är att det är oklart om skillnader i beteende faktiskt är en representativ bild på skillnader i djurens uppfattade smärta samt att hos en del djurarter är det fördelaktigt att dölja sin smärta. Ytterligare en nackdel med beteende-skalor är att skillnaden mellan observatörer är stor och observatörer är olika bra på att bedöma smärtbeteende.

Fysiologiska variabler som används för att mäta smärta inbegriper framför allt mått på sympatikus påslag såsom hjärtfrekvens (Devitt *et al.*, 2005; Conzemius *et al.*, 1997; Keating

et al., 2012; Cambridge *et al.*, 2000), andningsfrekvens (Devitt *et al.*, 2005; Conzemius *et al.*, 1997; Cambridge *et al.*, 2000), blodtryck (Conzemius *et al.*, 1997), blodglukosnivå (Devitt *et al.*, 2005) och kortisolnivåer (Devitt *et al.*, 2005; Cambridge *et al.*, 2000). Nackdelen med dessa mätvärden är att de inte uteslutande mäter smärta utan förändringar kan även bero på hur stressande situationen är för djuret och underliggande sjukdomar. I försök att öka tillförlitligheten av smärtbedömning har smärtprotokoll som inkorporerar både fysiologiska och beteendeparametrar utvecklats (Firth & Haldane, 1999).

White coat effect

”White coat effect” beskrevs först inom humansjukvården av Ayman & Goldshine (1940). Studien undersökte blodtrycket hos människor i både hemma- och sjukhusmiljö och kunde visa att blodtrycket var lägre i hemmamiljö. Mancina *et al.*, (1983) kom till samma slutsats som Ayman & Goldshine (1940) och visade även att hjärtfrekvensen åtföljde blodtryckstegringen, dock bara med en svag korrelation. Definitionen av ”white coat effect” inom humansjukvården är ”Blodtryck som är högre än normalt i sjukhusmiljö inom normalvariation i hemmamiljö” (Verdecchia *et al.*, 2002).

Från veterinärmedicinskt håll har denna effekt också studerats. Hos katt har ökning av blodtryck påvisats och även att hjärtfrekvensen ökar vid veterinärbesök, dock var effekten varierande både mellan individer och hos samma individ vid olika tillfällen (Belew *et al.*, 1999). På hund har det visats att kortisol i urinen kan öka vid besök hos veterinär jämfört med kortisolnivåerna i hemmamiljö (Vonderen *et al.*, 1998) och att blodtrycket är högre vid mätning på en veterinärklinik i jämförelse med hemmamiljö (Marino *et al.*, 2011).

Visual analogue scale, VAS

VAS är en bedömningsmetod som använts länge inom humansjukvården, metoden ger patienten själv en chans att få bedöma sin egen smärta och andra mer subjektiva psykologiska variabler. VAS består av en linje som är 100 mm lång, utan skalsteg. Ena änden av linjen står för avsaknad av den uppmätta egenskapen och på andra änden maximal närvaro av egenskapen. Egenskaper som mäts är exempelvis smärta. Dessa skalor används framför allt för att jämföra skillnader hos samma individ vid olika tidpunkter (Williamson & Hoggart, 2005). Inom humanvården får patienten själv (förutom hos spädbarn) sätta ett kryss längs VAS-linjen på hur de upplever sin situation men på djursidan är detta ej möjligt utan här görs bedömningen av en observatör.

Avsaknad
av smärta



Maximal smärta

Figur 1. Exempel på en Visual Analogue Scale (VAS-skala)

På djur har VAS-skalor använts framför allt för bedömning av smärtbeteende. I en studie av Höglund & Frendin (2002), kunde en signifikant skillnad ses mellan smärtreaktioner hos hundar med akut pyotraumatisk dermatit som antingen behandlats med meloxicam eller placebo. Det har även utvecklats ett VAS-frågeformulär för att bedöma hundars smärta och

hälta där 48 djurägare med halta hundar fick svara på VAS-frågor om deras hund. Resultaten överensstämde med den grad av hälta hundarna uppvisade när man genomförde tryckmatte-mätningar som kontrollerade hur stor belastning hundarna utsatte sitt halta ben för (Hudson *et al.*, 2004).

Numerisk skala, (NRS), är en metod för att mäta smärta baserat på beteendeförändring. Denna typ av skala har färre skalsteg än VAS och till varje skalsteg hör en definition av vilka symptom djuret ska uppvisa. Flera studier har jämfört NRS och VAS för att avgöra vilken som ger en mer korrekt bedömning (Holton *et al.*, 1998; Quinn *et al.*, 2007). Quinn *et al.* (2007) jämförde NRS och VAS mot tryckmatte-mätningar. Tryckmatte-mätningen utfördes för att beräkna vilken belastning hundar utsatte sitt halta ben för, och genom detta gradera hältan. Studien visade att NRS inte överensstämde med tryckmatte-mätningen medan VAS och tryckmatte-mätningen följdes åt, dock inte om de mesta halta hundarna exkluderades. I en annan studie av Impellizzeri *et al.* (2000) visades att VAS var en mer sensitiv mätmetod av smärta hos hundar med osteoartros i höftleden jämfört med NRS. Generellt inom både human- och veterinärmedicinen anses VAS vara en mer sensitiv mätmetod än NRS, detta för att VAS har fler skalsteg och därför kan påvisa även små skillnader i smärtnivå (Holton *et al.*, 1998). Å andra sidan anses VAS mer osäker då mätmetoden är så subjektiv och de många olika skalstegen kan övertolkas.

<input type="checkbox"/> Ingen reaktion (0)	<input type="checkbox"/> Reagerar genom att se sig omkring, rycka eller gny.(1)	<input type="checkbox"/> Rycker, gnyr, gnäller eller gör flyktt försök. (2)	<input type="checkbox"/> Mer dramatiska reaktioner som skarpt gnäll, morrningar, bittförsök o/e flyktt försök (3)	<input type="checkbox"/> Skriker, beter sig aggressivt o/e flyktt försök (4)
--	---	---	---	--

Figur 2. Exempel på en numerisk mätskala (NRS-skala), i detta fall en stegrande skala av smärtbeteende från 0 till 4. O/e = och / eller.

Holton *et al.* (1998) diskuterade även det faktum att hundar finns i så många raser och att raserna skiljer sig åt i sina beteenden och att detta kan vara ännu en komplikation i hur smärtuttryck ska tolkas.

För att kunna förbättra tillförlitligheten av VAS-skalan i samband med mätningar där smärtan inte anses komma upp till ”pain could not be worse” kan extrem värdet ”pain could not be worse for this procedure” i stället användas (Lascelles *et al.* 1998).

I två studier som validerat VAS-skalar har skillnaderna mellan observatörerna varit relativt stor och denna varians måste beaktas då flera observatörer ingår i studier. (Holton *et al.*, 1998; Quinn *et al.*, 2007).

Hjärtfrekvens

Fysiologi

Hjärtfrekvensen hos en hund styrs av SA-knutan som i sin tur regleras av parasympatiska nervsystemet, sympatiska nervsystemet samt adrenalinnivån i blodet. Under normala förhållanden ligger hjärtfrekvensen på 100-120 slag per minut hos hund (Sjaastad, 2004). Ett ökat sympatiskt och en minskat parasympatiska påslag ger en ökad hjärtfrekvens. Utsöndring av adrenalin från binjurarna ger även det en ökad hjärtfrekvens.

Det sympatiska nervsystemet är kroppens system för att hantera stress – ”fright, fight or flight”. Systemet är på många sätt sammankopplat så en aktivering av exempelvis en smärtsensor ger ökat sympatiskt tonus i flera organ samt ger en frisättning av adrenalin och noradrenalin från binjuren, vilket även dessa aktiverar kroppen för att hantera en fysisk ansträngning genom att bl.a. öka hjärtfrekvensen. (Sjaastad, 2004)

Hjärtfrekvens som mått på smärta

Flera studier använder hjärtfrekvens som en del i mått på sympatikus påslag och genom detta ett mått på smärta (Devitt *et al.*, 2005; Conzemius *et al.*, 1997; Keating *et al.*, 2012).

Conzemius *et al.* (1997) undersökte om det fanns någon korrelation mellan subjektiva (VAS och NRS) och objektiva (bl.a hjärtfrekvens, andningsfrekvens, blodtryck) mått på smärta hos hund men fann ingen korrelation mellan dessa parametrar. En liknande studie utfördes på katter och inte heller där kunde en korrelation mellan objektiva och subjektiva parametrar påvisas (Cambridge *et al.*, 2000).

Pulsklocka som metod att mäta hjärtfrekvens har tidigare använts i ett examensarbete där hjärtfrekvensen och hjärtfrekvensvariabiliteten hos olika raser och vid olika stimuli mättes (Westlindh, 2011). Westlindh (2011) visade bland annat att hundarna i studien fick en högre hjärtfrekvens vid vägning och blodprovstagning jämfört med vilopulsen.

MATERIAL OCH METODER

Djur

Tio av Sveriges lantbruksuniversitets försökshundar ingick i försöket. Dessa tio valdes ut slumpvis och deltog två gånger var i försöket. Alla var friska beagle tikar mellan fyra och nio års ålder.

Försöksprotokoll

Förberedelserna inför och utförandet av skrapproven utfördes i samma lokal för alla hundar. På vardera hund klipptes pälsen på två 3x3cm stora områden, dorsalt om metacarpus på vardera framben. Ett 2 mm lager av vaselin (Aco hud AB, Stockholm, Sverige) eller EMLA-krem (AstraZeneca, London, Storbritannien) applicerades på de klippta områdena. En kompress (Aco hud AB, Stockholm, Sverige) anbringades och fästes med wetrap-linda (Kruuse, Langeskov, Danmark). Efter 1 timme skrapades sedan huden på en 2x2 cm stor yta inom de klippta områdena med en slö så kallad skrapskalpell (Kruuse, Langeskov, Danmark) tills kapillär blödning uppstod. Efter första skrapet fick hunden en hund-godis varpå den

sattes ned på golvet i 20 minuter, därefter togs hunden återigen upp på bordet och nästa skrap utfördes. Personen som utförde skrapen och bedömde reaktionerna hade inte kännedom om det var ett placebo- eller emla-kräms behandlat ben som skrapades.

Under försöket filmades alla sessioner med djuren för att kunna ytterligare utvärdera avvärjningsreaktioner, detta för att kontrollera bedömningen på VAS-skalorna.

Smärtbedömning

Cirka 3 minuter innan skrapning sattes en pulsmätare som skickade information till en klocka - Polar RS800 (Polar Electro Oy, Kempele, Finland). runt bröstet på hunden. Klockan startades upp på ett nytt ”varv” just före skrapning och varvet avslutades efter skrapning. Därefter kontrollerades start-puls och max-puls, som sedan antecknades. Förutom detta mättes hjärtfrekvensen även manuellt, via femoralpuls, före och efter varje skrap.

Obehagsreaktioner under skrapningen av huden bedömdes genom en VAS-skala som utgjordes av en linje på 100 mm utan skalsteg. Förekomst av vokaliserings-, motstånds- och aggressionsbeteenden noterades. Den sammanlagda bedömningen av djurets beteende uppskattades och ett kryss sattes på linjen där hundens smärta bedömdes ligga för vardera skrap. Som en hjälp vid uppskattningen tillämpades en stegrande skala av beteendetryck längs linjen (Figur 3). Alla bedömningar utfördes av samma person.

Ingen smärta					Maximal smärta för detta ingrepp
Ingen reaktion	Reagerar vid skrapning genom att se sig omkring, rycka eller gny.	Rycker, gnyr, gnäller eller gör flyktförsök.	Mer dramatiska reaktioner som skarpt gnäll, morningar, bitförsök och/eller flyktförsök.	Skriker, betar sig aggressivt och/eller flyktförsök	

Figur 3. Uppskattnings hjälp av uppvisade beteenden under utförande av hudskrap

VAS-skalan fanns uppritad på ett papper för vardera försök, vänster ände märkt med ”ingen smärta” och höger ände ”maximal smärta för detta ingrepp”. VAS-linjen var 100 mm lång och observatören satte ett kryss på linjen där djurets smärtintensitet bedömdes ligga. Därefter fick skrapet ett VAS-poäng beroende på hur många millimeter från vänstra änden (ingen smärta) krysset placerats. På papperet antecknades även djurets namn, vilket ben som skrapades, om det var första eller andra gången hunden skrapades samt uppmätt hjärtfrekvens (Bilaga 1).

Randomisering

Studien var blindad genom lottning av placebo respektive EMLA behandling för vardera ben. Randomisering genom lottning utfördes även gällande vilket ben som skrapades först. Lottning, applicering av placebo och EMLA samt bandagering utfördes av annan person och

hölls okänd för den som utförde skrapen och bedömde avvärjningsreaktionerna. Ett skrapprov på vardera framben utfördes med 20 minuters mellanrum på samtliga hundar i studien.

Statistik

Hundar som vid bearbetning av data konstaterats ha uppvisat VAS=0 vid placeboskrap exkluderades ur studien men redovisas. Exkluderingskriteriet sattes för att studien inte ville undersöka om djupa hudskrap ger smärta utan om EMLA kräm ger mindre smärta än placebo, hundar som visar 0 vid placeboskrap kunde därför inte användas för att leta en skillnad mellan EMLA och placebo.

Hundarnas uppvisade förändringar i smärtuttryck, noterat på VAS-skalorna, mellan skrapning av det placebo behandlade benet och det EMLA behandlade benet användes som mått på skillnad i smärta hos varje hund. Resultaten analyseras med Wilcoxon's rank sum-test och P-värde $\leq 0,05$ betraktas som signifikant.

Skillnaden mellan starthjärtfrekvens och maxpuls under skrapningen noterades. Denna skillnad jämfördes mellan vardera hund från de två olika skrapförsöken och analyserades genom paired samples t-test och P-värde $\leq 0,05$ betraktas som signifikant.

All data analyserades med IBM SPSS 20.0 (IBM Corp. Utgivningsår 2011. IBM SPSS Statistics för Mac OS, Version 20.0. Armonk, NY: IBM Corp.).

RESULTAT

Tre av tio hundar visade ingen smärta vid djupt hudskrap när placebo användes och uteslöts därmed i enlighet med exklusionskriterierna. I nedanstående statistikdel gjordes däremot beräkningar på både samtliga hundar inklusive de som inte visade någon smärta vid placeboskrap samt alla hundar exklusive de som inte visade någon smärta vid placeboskrap. Dessa två resultatgrupper redovisas separat. VAS-poängen är visat i median-värde då VAS räknas som en ordinal-skala i denna studie.

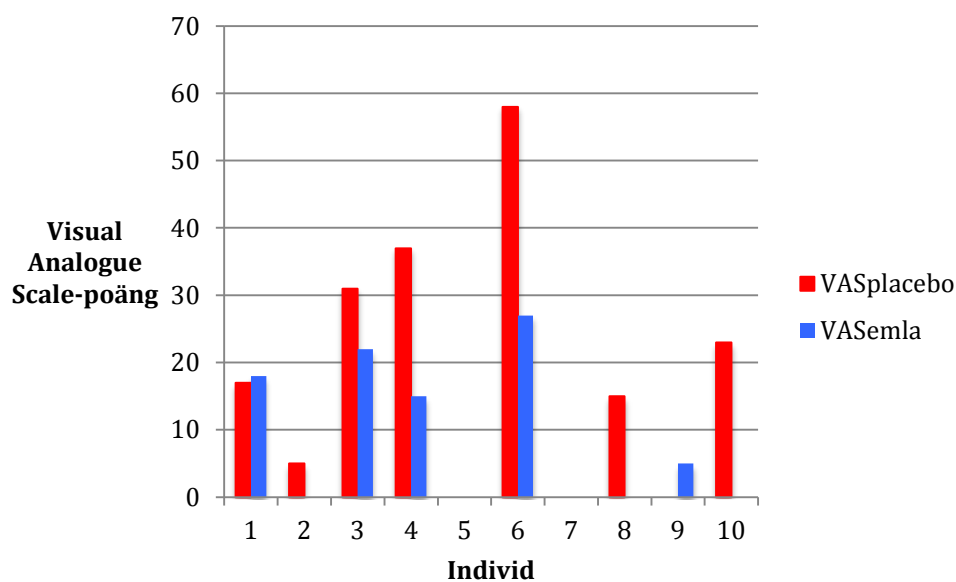
Visual Analogue Scale

De absoluta VAS-poängen visas i tabell 1 och figur 4. I tabell 2 och 3 visas central och spridningsmått för de uppmätta VAS-poängen. Vid analys av alla VAS-resultaten via Wilcoxon's rank sum-test kunde noll-hypotesen förkastas (p-värde 0,042). När de tre hundar som inte visade reaktion vid placeboskrap uteslöts blev p-värdet 0,028. I figur 5 visas VAS-poängen via box-plot och i figur 6 visas en boxplot av alla VAS-resultat exklusive de som inte visade reaktion vid placeboskrap. I denna studie kunde noll-hypotesen förkastas och det kan antas finnas en skillnad mellan de två grupperna vid statistisk undersökning av VAS-poängen.

Tabell 1. Resultat av Visual Analogue Scale-bedömning

Individ	Försöksresultat Visual Analogue Scale (0-100 mm)	
	Placebo	Emla
1	17	18
2	5	0
3	31	22
4	37	15
5	0	0
6	58	27
7	0	0
8	15	0
9	0	5
10	23	0

Placebo - Visual Analogue Scale-poängen för skrap utförda efter placebo applicering. Emla - Visual Analogue Scale-poängen för skrap utförda efter EMLA-kräm applicering. Skalan är i antal millimeter från krysset till den vänstra änden av Visual Analogue Scale-linjen (min 0 mm – max 100 mm). Krysset sattes där hundens uppvisade smärtbeteende bedömdes ligga.



Figur 4. Resultat av Visual Analogue Scale-bedömning. VASplacebo – Visual Analogue Scale-poäng för skrap utförda efter placebo applicering. VASemla - Visual Analogue Scale-poäng för skrap utförda efter EMLA-kräm applicering.

Tabell 2. Central och spridningsmått av Visual Analogue Scale-poäng hos all insamlad data

	VAS _{PLACEBO}	VAS _{EMLA}
Medianvärde	16,0	2,5
Första kvartil	0,0	0,0
Tredje kvartil	32,5	19,0

VAS_{PLACEBO} - Visual Analogue Scale-poängen för skrap utförda efter placebo applicering

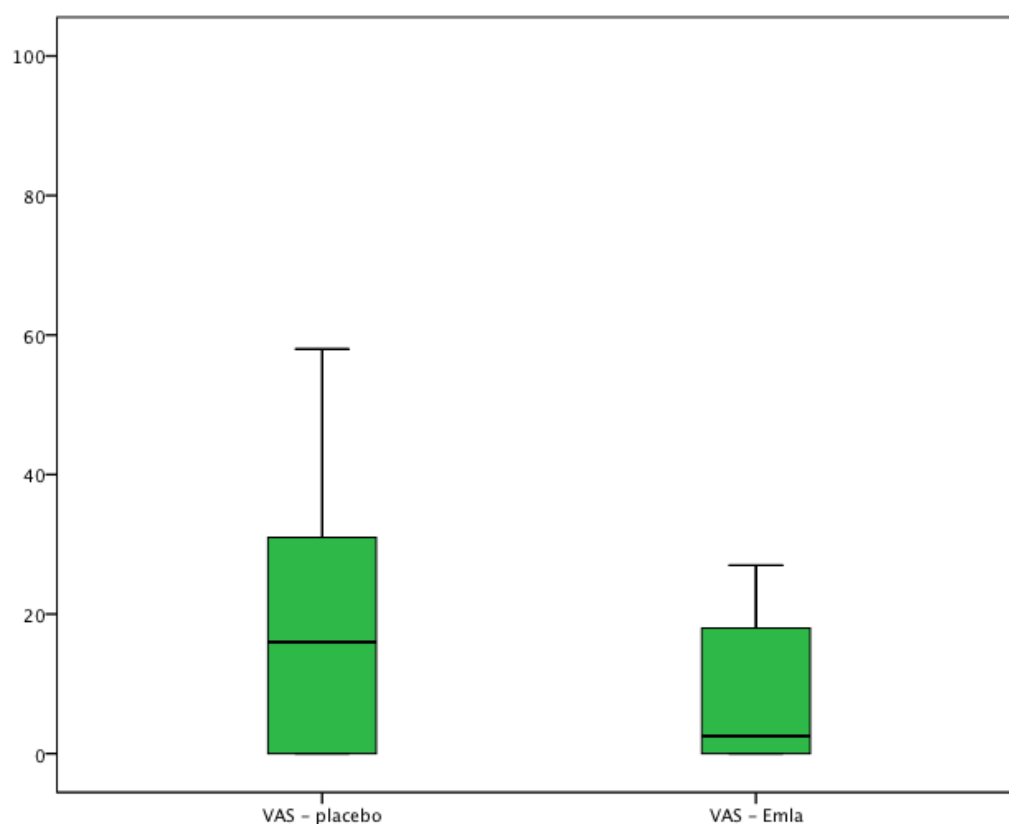
VAS_{EMLA} - Visual Analogue Scale-poängen för skrap utförda efter EMLA-kräm applicering

Tabell 3. Central och spridningsmått av Visual Analogue Scale-poäng hos insamlad data exklusive de som inte visade någon smärta vid placeboskrap

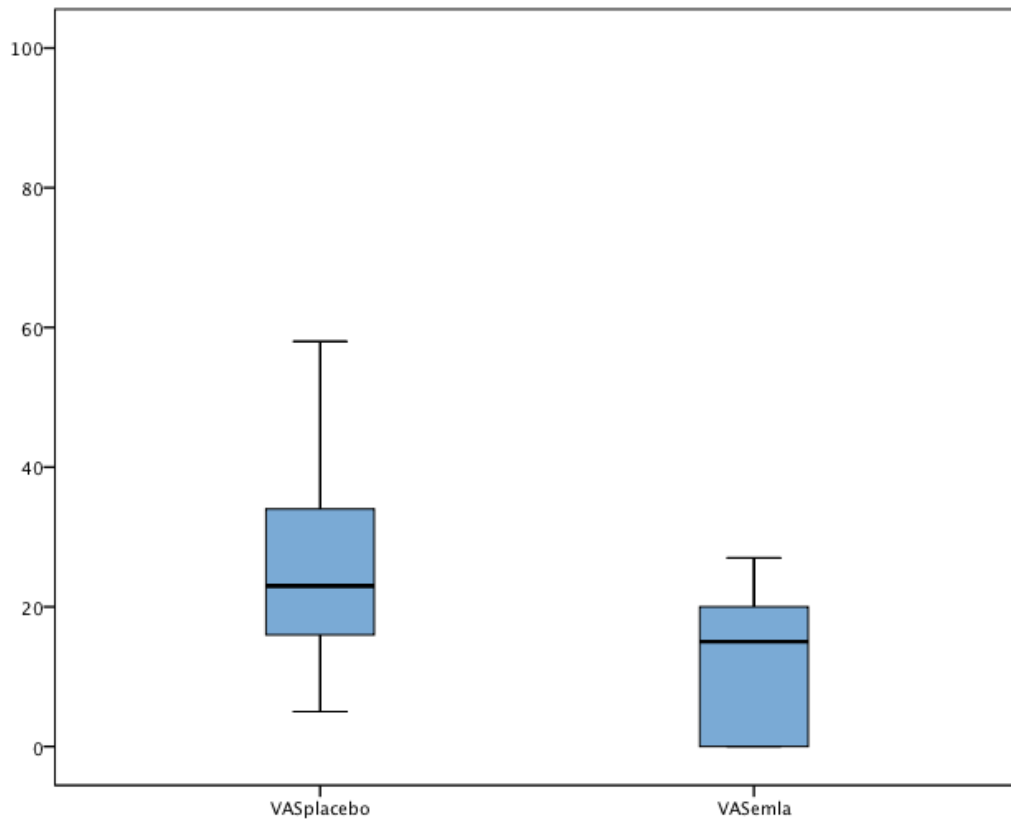
	VAS _{PLACEBO}	VAS _{EMLA}
Medianvärde	23,0	15,0
Första kvartil	15,9	0,0
Tredje kvartil	37,0	22,0

VAS_{PLACEBO} - Visual Analogue Scale-poängen för skrap utförda efter placebo applicering

VAS_{EMLA} - Visual Analogue Scale-poängen för skrap utförda efter EMLA-kräm applicering



Figur 5. Boxplot av Visual Analogue Scale-bedömning hos all insamlad data. VAS-placebo – Visual Analogue Scale-poängen för skrap utförda efter placebo applicering. VAS-Emla - Visual Analogue Scale-poängen för skrap utförda efter EMLA-kräm applicering. Y-axel – Visual Analogue Scale – poäng.



Figur 6. Boxplot av Visual Analogue Scale-bedömning hos insamlad data exklusive de som inte visade någon smärta vid placeboskrap. VASplacebo – Visual Analogue Scale-poängen för skrap utförda efter placebo applicering. VASemla - Visual Analogue Scale-poängen för skrap utförda efter EMLA-kräm applicering. Y-axel – Visual Analogue Scale – poäng.

Hjärtfrekvens

Vid den statistiska undersökningen av alla hjärtfrekvensskillnader kunde inte noll-hypotesen förkastas via Student paired t-test (p-värde 0,162). Vid statistisk undersökning av data exklusive data från de hundar som inte visade smärta vid placeboskrap erhöles p-värde 0,141. De absoluta skillnaderna i hjärtfrekvens visas i tabell 4. Central och spridningsmått i de olika grupperna redovisas i tabell 5 och 6. Skillnaderna som användes vid beräkning samt de listade absoluta värdena (tabell 4) är från den manuella mätmetoden, detta för att puls-klockan ej gav pålitliga värden under försöket utan varierade kraftigt, visade flertalet icke fysiologiskt höga och låga värden och överensstämde sällan med den manuellt uppmätta startpuls som togs vid samma tidpunkt.

Tabell 4. Resultat av Hjärtfrekvens-variation

Individ	HF-variation	
	Placebo	Emla
1	34 (130-96)	0 (100-100)
2	0 (120-120)	6 (94-88)
3	20 (120-100)	8 (100-92)
4	0 (140-140)	6 (110-104)
5	-16 (104-120)	0 (92-92)
6	22 (110-88)	4 (112-108)
7	0 (120-120)	-24 (84-108)
8	12 (112-100)	16 (108-92)
9	-24 (88-112)	-24 (84-108)
10	4 (120-100)	-20 (100-120)

HF - Hjärtfrekvens. Variationen under skrapet uträknat genom $HF_{\text{efter skrap}} - HF_{\text{innan skrap}}$. Inom parentes är den uppmätta hjärtfrekvensen efter skrap minus hjärtfrekvensen före skrap noterade.

Tabell 5. Central och spridningsmått av hjärtfrekvens förändringen under skrapen hos all insamlad data

	HF-variation	HF-variation
	PLACEBO	EMLA
Medelvärde	5,2	- 2,8
Standardavvikelse	17,5	14,5

HF - Hjärtfrekvens. Variationen under skrapet uträknat genom $HF_{\text{efter skrap}} - HF_{\text{innan skrap}}$. Måtten uträknat för variationen under placeboskrap jämfört med variationen vid EMLA-kräm skrap. Placebo – Hjärtfrekvensvariation för skrap utförda efter placebo applicering. EMLA – Hjärtfrekvensvariationen för skrap utförda efter EMLA-kräm applicering.

Tabell 6. Central och spridningsmått av hjärtfrekvens förändringen under skrapen hos insamlad data förutom de tre som uteslöts av exkluderingskriterier

	HF-variation	HF-variation
	PLACEBO	EMLA
Medelvärde	2,9	13,14
Standardavvikelse	11,2	12,9

HF - Hjärtfrekvens. Variationen under skrapet uträknat genom $HF_{\text{efter skrap}} - HF_{\text{innan skrap}}$. Måtten uträknat för variationen under placeboskrap jämfört med variationen vid EMLA-kräm skrap. Placebo – Hjärtfrekvensvariation för skrap utförda efter placebo applicering. EMLA – Hjärtfrekvensvariationen för skrap utförda efter EMLA-kräm applicering.

DISKUSSION

Svårigheter med att mäta smärta på djur har länge debatterats. Vad smärta definitionsmässigt anses vara styr hur studier kring smärta byggs upp. De som anser att smärta kan mätas genom att en människa visuellt kan bedöma smärta hos djur kan använda VAS, NRS och andra metoder där smärtan mäts via en human bedömare. Andra anser att smärta inte uppfattas och uttrycks lika mellan arter och att vi därför inte kan bedöma andra arters smärta på annat sätt än via en fysiologisk parameter. En fysiologisk parameter som både är specifik och sensitiv har ännu inte hittats även om studier använder plasma-kortisol och plasma-glukos som smärtparameter hos djur (Ko *et al.*, 2000). Studier kring smärta hos djur använder ofta flera olika parametrar vid smärtbedömning såsom ansiktsuttryck, beteende och fysiologiska parametrar för att på detta sätt förbättra sina resultat (Ko *et al.*, 2000; Keating *et al.*, 2012; Devitt *et al.*, 2005).

Visual analogue scale, som användes i denna studie, valdes eftersom den anses mer sensitiv än NRS och då endast en person utförde bedömningarna behövde vi inte ta observatör variationen i beaktande. Flertalet studier, där signifikanta resultat av VAS inte kunnat påvisas, har studerat förändringar över tidvids långvarig smärta, ofta post-operativt (Holton *et al.*, 1998; Quinn *et al.*, 2007). En orsak till att VAS inte varit tillräcklig i dessa studier kan vara att metoden inte är tillräckligt sensitiv vid små skillnader i smärtnivå. I denna studie skulle dock akut smärta observeras och med vår utgångspunkt att det skulle vara tydliga skillnader mellan de två grupperna bedömdes VAS vara en lämplig undersökningsform.

Hundarna i studien var Sveriges Lantbruksuniversitets försökshundar. Under försöket fick jag uppfattningen att hundarna visade mindre reaktioner än privatägda hundar i klinikmiljö detta eftersom jag kunde utföra de djupa hudskrapen utan hållhjälp i flera fall. Hundarna i studien är vana vid, och tränade för, olika former av undersökningar och provtagningar, vilket kan ha varit orsaken till att individer visade svaga eller hade en avsaknad av reaktion. Det kan antas att dessa hundar uttrycker en mindre "white coat effect" än vad patienthundar skulle visa, och denna studie behöver därför inte ta denna effekt i så stort beaktande utan de reaktioner som uppmättes är troligen ett resultat av den faktiska smärtan.

I denna studie gjorde vi alla försök på en och samma dag, detta gör att den objektiva bedömaren kan göra sina bedömningar utan störning av varierande yttre förutsättningar. Bedömaren kan även minnas hur hunden betett sig i det tidigare försöket vilket gör det enklare att uppskatta sanna skillnader i beteende. Det negativa med att göra försöken på samma dag blir att hundarna kan minnas att det smärtade under det första försöket och därigenom visa oro vid skrapproceduren även om hunden under skrapet inte har ont.

Flera studier, där den lokalbedövande effekten av EMLA-kräm undersökts har visat signifikanta skillnader mellan placebo och EMLA-kräm både hos hund, katt och kanin (Keating *et al.*, 2012; Flecknell *et al.*, 1990). Andra studier har, å andra sidan, inte kunnat visa på skillnader mellan placebo och EMLA-kräm, detta på katt och råttor (Wagner *et al.*, 2006; Flecknell *et al.*, 1990). Resultaten som inte visade på skillnader var hos katt (jugular-kateterisering) och hos råttor (blodprovstagnning i svans), dessa arter kan vara speciellt svåra att bedöma smärta hos då de inte alltid accepterar att bli fasthållna, i studierna hade dessa

djurslag höga smärtreaktionspoäng vid både placebo och emla-kräms behandling och det kan vara en anledning till de avvikande resultaten.

Henfrey *et al.* (1991) undersökte om EMLA-kräm kunde användas som analgesi vid biopsitagning. Studien fann att smärtreaktionerna efter EMLA-kräm behandling vid biopsitagning varierade och många individer visade tecken på smärta efter EMLA-kräms behandling. Detta kan bero på att biopsitagning är en metod som tränger djupt ned genom huden, genom hela dermis, och att EMLA-kräm inte är en tillräcklig analgesimetod i denna typ av situation.

I denna studie valde jag även att kontrollera hjärtfrekvensen hos hundarna, detta för att kunna titta på en fysiologisk parameter som kunde följas utan att ge upphov till allt för mycket stress vid datainsamlingen. Hjärtfrekvensen undersöktes via två metoder, en manuell räkning av femoralpuls och en mätmetod via pulsklocka. Under försöket uppmätte pulsklockan många extremvärden åt båda håll och startpuls överensstämde endast i enstaka fall med de uppmätta manuella värdena som togs vid samma tidpunkt. Därför valde jag att i den statistiska undersökningen använda de manuella värden som uppmätts.

Uppmätta pulsvärden i denna undersökning visade inte på någon skillnad mellan placebo och EMLA-behandling innan hudskrapen, vilket kan bero på flera olika orsaker. Den vanligaste metoden att använda hjärtfrekvens i smärtbedömning är att använda denna som en parameter bland flera andra, som även de är ett mått på smärta/sympatikus påslag (Cambridge *et al.*, 2000; Devitt *et al.*, 2005). En anledning till att jag inte kunde se några signifikanta skillnader kan därför vara att jag i denna studie bara tittade på en fysiologisk parameter. Hos katt har det visats att hjärtfrekvens, ensamt, är en dålig indikator på post-operativ smärta (Smith *et al.*, 1996) vilket kan betyda att hjärtfrekvens, även hos hund, kan vara en bristfällig metod. Att hjärtfrekvensen och VAS-resultaten inte överensstämde är även i enlighet med tidigare studier (Cambridge *et al.*, 2000, Conzemius *et al.*, 1997) där korrelation mellan dessa parametrar inte funnits. I denna studie kan det även bero på att jag använde de hjärtfrekvenser som uppmättes före och efter varje skrap och kan därmed ha missat momentana höjningar under skrapproceduren. Keating *et al.*, (2012) visade att EMLA-kräm lindrade smärta vid örontatuering hos kanin. Keating *et al.*, (2012) kunde visa signifikanta skillnader i momentana höjningar av hjärtfrekvensen vilket jag inte mätte i min studie. Om jag hade inkluderat fler parametrar i denna studie såsom exempelvis blodtryck, mätning av plasma-kortisol och andningsfrekvens före och efter skrap skulle kanske andra slutsatser ha kunnat dras och om uppföljande studier på detta ämne görs, bör fler parametrar på smärta inkluderas för att underbygga resultaten.

Djupt hudskrap som diagnostisk metod för påvisande av *Demodex* kvalster anses standard (Saridomichelakis *et al.*, 2007; Craig & Certsad, 2008; Forsythe, 2012). En ny diagnostisk metod, där *Demodex* kvalster påvisas genom att de vidhäftar på tejp, har utvärderats i en studie och visade på högre sensitivitet än djupa skrap (Pereira *et al.* 2012). Detta är än så länge den enda studien om denna diagnostiska metod på djur och fler krävs för att verifiera resultaten. En anledning som nämndes i studien om varför de djupa hudskrapen fick lägre sensitivitet var att några hundar inte tolererade skrapen som därmed eventuellt inte blev korrekt utförda.

Bergvall (2013) har vid användning av tejpprover och skrapprover på demodikospatienter påvisat färre *Demodex*parasiter per tejpprov jämfört med skrapprover (opublicerade data).

KONKLUSION

I denna pilotstudie var den smärtlindrande effekten av EMLA vid djupt hudskrap statistiskt signifikant vid statistisk analys av VAS. Topikal applikation av EMLA kan därför vara ett effektivt och enkelt hjälpmedel för att minska smärta, obehag och stress hos hunden vid provtagning och därmed bidra till bättre djurvälstånd i samband med denna typ av undersökning. Dessutom kan antalet hundar som behöver sederas och få systemiskt analgetika minskas, vilket då minskar risker för patienten och kostnad för djurägaren. Vid planerade provtagningar, framför allt där hundar diagnosticerade med demodikos genomgår uppföljande skrapprover varje månad under hela behandlingstiden, kan djurägaren själv enkelt applicera den receptfria krämen på överenskommet ställe en timme före veterinärbesök.

Större, uppföljande undersökningar med privatägda hundar av olika raser och ett smärtprotokoll med fler parametrar kan ytterligare utvärdera nyttan av EMLA vid djupa hudskrap.

TACK

Stort tack till min handledare Kerstin Bergvall för all hennes hjälp i utförandet av försöket och de goda råden under i utformningen av mitt examensarbete.

REFERENSER

- Altet, L., Ravera, I., Francino, O., Sanchez, A., Roldan, W., Villanueva, S., Bardagi, M. & Ferrer, L. (2013). Small *Demodex* populations colonize most parts of the skin of healthy dogs. *Veterinary Dermatology* vol. 92, ss. 168-172.
- Ayman, D. & Goldshine, A.D. (1940) Blood pressure determinations by patients with essential hypertension I. The difference between clinic and home readings before treatment. *The American Journal of the Medical Sciences* vol. 200(4). ss 465-474.
- Bergvall, K. Leg vet, Spec i hunden och kattens sjukdomar, Spec i dermatologi, Dipl ECVD, universitetsadjunkt, SLU, Institutionen för Kliniska Vetenskaper. Uppsala. Dermatologi. Föreläsning 2011-10-06.
- Bjerring, P., Andersen, P. H. & Arendt-Nielsen, L. (1989) Vascular response of human skin after analgesia with EMLA cream. *British Journal of Anaesthesia*, vol. 63(655), s. 13.
- Bruzinskaite-Schmidhalter, R. & Nett-Mettler, C. (2011). Spontaneous remission in canine generalized demodicosis - predisposing factors. *Veterinary Dermatology*, vol. 22(3), s. 301.
- Cambridge, A.J., Tobias, K.M., Newbury, R.C. & Sarkar, D.K. (2000). Subjective and objective measurements of postoperative pain in cats. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, vol. 217(5), ss. 685–690. Tillgänglig: <http://dx.doi.org/10.2460/javma.2000.217.685>. [Oktober 10, 2013]
- Conzemius, M.G., Hill, C.M., Sammarco, J.L. & Perkowski, S.Z. (1997). Correlation between subjective and objective measures used to determine severity of postoperative pain in dogs. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, vol. 210(11), ss. 1619–1622. Tillgänglig: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9170089> [Oktober 7, 2013]

- Craig, M. (2008). Diagnostic testing for ectoparasitic infestation in dogs and cats. *UK Vet*, vol. 13(2), ss.1–4.
- Craig, M. (2011). Canine demodicosis. *Companion Animal*, vol. 16(4), ss. 27–31. Tillgänglig: <http://doi.wiley.com/10.1111/j.2044-3862.2011.00058.x> [September 26, 2013]
- Devitt, C.M., Cox, R.E. & Hailey, J.J. (2005). Duration, complications, stress, and pain of open ovariohysterectomy versus a simple method of laparoscopic-assisted ovariohysterectomy in dogs. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, vol. 227(6), ss. 921–927. Tillgänglig: <http://avmajournals.avma.org/doi/abs/10.2460/javma.2005.227.921> [Oktober 7, 2013]
- Djurskyddslag (SFS 1988:534)
- FASS (2013-09-17) Produktresumé EMLA. <http://www.fass.se/LIF/product?5&userType=0&nplId=19841101000029&docType=6> [oktober 5, 2013]
- Firth, A.M. & Haldane, S.L. (1999) Development of a scale to evaluate postoperative pain in dogs. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, vol 214(5), ss. 651-659.
- Flecknell, P.A., Liles, J.H. & Williamson, H.A., (1990). The use of lignocaine-prilocaine local anaesthetic cream for pain-free venepuncture in laboratory animals. *Laboratory Animals*, vol. 24(2), ss. 142–146. Available at: <http://lan.sagepub.com/content/24/2/142.abstract> [September 5, 2013].
- Fondati, A., De Lucia, M., Furiani, N., Monaco, M., Ordeix, L. & Scarpella, F. (2010). Prevalence of *Demodex canis*-positive healthy dogs at trichoscopic examination. *Veterinary dermatology*, vol. 21(2), ss. 146–151. Tillgänglig: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19706007> [November 28, 2013]
- Frayling, I.M., Addison, G.M. & Chatterjee, K. (1990). Methaemoglobinaemia in children treated with prilocaine- lignocaine cream. *British Medical Journal*, vol. 301(Juli), ss.153–154.
- Gibbon, K.J., Cyborski, J.M., Guzinski, M.V., Viviano, K.R. & Trepanier, L.A. (2003). Evaluation of adverse effects of EMLA (lidocaine/prilocaine) cream for the placement of jugular catheters in healthy cats. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*, vol. 26(6), ss. 439–441. Tillgänglig: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14962056>. [November 28, 2013]
- Healey, M.C. & Gaafar, S.M. (1977). Mental Production of lesions using antilymphocyte serum. *Veterinary Parasitology*, vol. 3, ss. 121–131.
- Henfrey, J.I., Thoday, K.L. & Head, K.W. (1991). A Comparison of Three Local Anaesthetic Techniques for Skin Biopsy in Dogs. *Veterinary Dermatology*, vol. 2(1), ss. 21–27. Tillgänglig: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-3164.1991.tb00106.x>. [September 9, 2013]
- Holton, L., Scott, E., Nolan, A., Reid, J., Welsh, E. & Flaherty, D. (1998). Comparison of three methods used for assessment of pain in dogs. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, vol. 212(1), ss. 61–6. Tillgänglig: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9426779> [September 9, 2013]
- Horvath, C. (2007). Pathogenesis of canine demodicosis. *UK vet*, vol. 12(2), ss. 1–4.
- Hudson, J.T., Slater, M.R., Taylor, L., Scott, M. & Kerwin S.C. (2004). Assessing repeatability and validity of a visual analogue scale questionnaire for use in assessing pain and lameness in dogs. *American Journal of Veterinary Research*, vol. 65(12) ss. 1634-1643.
- Höglund, O.V. & Frendin, J. (2002). Analgesic Effect of Meloxicam in Canine Acute Dermatitis – a Pilot Study. *Acta Veterinaria Scandinavica*, vol. 43(4), ss. 247–252.
- Impellizzeri, J.A., Tetrick, M.A. & Muir, P. (2000). Effect of weight reduction on clinical signs of lameness in dogs with hip osteoarthritis. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, vol. 216(7), ss. 1089–1091. Tillgänglig: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10754668>. [Augusti 15, 2013]

- It, V., Barrientos, L., Gappa, J.L., Posik, D., Diaz, S., Golijow, C. & Giovambattista, G. (2010). Association of canine juvenile generalized demodicosis with the dog leukocyte antigen system. *Tissue antigens*, vol. 76(1), ss. 67–70. Tillgänglig: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20331837> [September 18, 2013].
- Jackson, H.A & Marsella, R. (ed.) (2012) *BSAVA Manual of Canine and Feline Dermatology*. 3. ed, Gloucester: British Small Animal Veterinary Association. ss. 166-171.
- Jakobson, B. & Nilsson, A. (1985). Methemoglobinemia Associated with a Prilocaine-Lidocaine Cream and Trimetoprim-Sulphamethoxazole. A Case Report. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica*, vol. 29(4), ss. 453–455. Tillgänglig: <http://doi.wiley.com/10.1111/j.1399-6576.1985.tb02232.x> [November 21, 2013].
- Karaçal, N., Ambarcioglu, O., Topal, U., Mamedov, T. & Kutlu, N. (2005). Enhancement of dorsal random-pattern skin flap survival in rats with topical lidocaine and prilocaine (EMLA): enhancement of flap survival by EMLA. *The Journal of surgical research*, vol: 124(1), ss. 134–138. Tillgänglig: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15734491> [September 12, 2013].
- Keating, S.C.J., Thomas, A.A., Flecknell, P.A. & Leach, M.C et al. (2012). Evaluation of EMLA cream for preventing pain during tattooing of rabbits: changes in physiological, behavioural and facial expression responses. *Public Library of Science One*, vol 7(9), ss. 1-11. Tillgänglig: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3436883&tool=pmcentrez&rendertype=abstract> [September 3, 2013]
- Ko, J.C., Mandsager, R.E., Lange, D.N. & Fox, S.M. (2000). Cardiorespiratory responses and plasma cortisol concentrations in dogs treated with medetomidine before undergoing ovariohysterectomy. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, vol. 217(4), ss. 509–514. Tillgänglig: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10953714>. [Oktober 14, 2013]
- Lascelles, B.D., Cripps, P.J., Jones, A. & Waterman-Pearson, A.E. (1998). Efficacy and kinetics of carprofen, administered preoperatively or postoperatively, for the prevention of pain in dogs undergoing ovariohysterectomy. *Veterinary surgery*, vol. 27(6), ss. 568–582. Tillgänglig: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9845221>. [Oktober 23, 2013]
- Mancia, G., Grassi, G., Pomidossi, G., Gregorini, G., Bertinieri, G., Parati, G., Ferrari, A. & Zanchetti, A. (1983). Effects of blood-pressure measurement by the doctor on patient's blood pressure and heart rate. *The Lancet*, vol. 322(8352), ss. 695-698.
- Marino, C.L., Cober, R.E., Lazbik, M.C. & Couto, C.G. (2011). White-Coat Effect on Systemic Blood Pressure in Retired Racing Greyhounds. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, vol. 25(4), ss. 861-865.
- Maunuksela, E.L. & Korpela, R. (1986). Double-blind evaluation of a lignocain-prilocain cream (EMLA) in children. *British Journal of Anaesthesia*, vol. 58(11), ss. 1242–1245. Tillgänglig: <http://bj.oxfordjournals.org/content/58/11/1242.short> [Oktober 7, 2013].
- Molony, V. (1997) Comments on Anand and Craig. *Pain*, vol. 70(2-3), s. 293.
- Mueller, R.S., Bensignor, E., Ferrer, L., Holm, B., Lemaire, S., Paradis, M. & Shipstone, M.A. (2012). Treatment of demodicosis in dogs: 2011 clinical practice guidelines. *Veterinary dermatology*, vol. 23(2), ss. 86–96, e20–1. Tillgänglig: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22329600> [September 18, 2013].
- Landa, L. (2012) Pain in domestic animals and how to assess it: a review. *Veterinarni Medicina*, vol. 57(4), ss. 185-192.
- Pereira, A.V., Pereira, S.A., Gremiao, I.D., Campos, M.P. & Ferreira, A.M. (2012). Comparison of acetate tape impression with squeezing versus skin scraping for the diagnosis of canine demodicosis. *Australian veterinary journal*, vol. 90(11), ss. 448–450. Tillgänglig: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23106326> [September 26, 2013].

- Plant, J.D., Lund, E.M. & Yang, M., (2011). A case-control study of the risk factors for canine juvenile-onset generalized demodicosis in the USA. *Veterinary dermatology*, vol. 22(1), ss. 95-99. Tillgänglig: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20707860> [November 28, 2013].
- Quinn, M.M., Keuler, N.S., Lu, Y., Faria, M.L., Muir, P. & Markel, M.D. (2007). Evaluation of agreement between numerical rating scales, visual analogue scoring scales, and force plate gait analysis in dogs. *Veterinary surgery*, vol. 36(4), ss. 360–367. Tillgänglig: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17547599> [August 15, 2013].
- Renvier, C & Guillot, J. (2000). Adult-onset demodicosis in dogs: a retrospective study of 28 cases. *Veterinary Dermatology*, vol. 11(Issue supplement s1), p. 49.
- Saridomichelakis, M.N., Koutinas, A.F., Farmaki, R., Leontides, L.S. & Kasabalis, D. (2007). Relative sensitivity of hair pluckings and exudate microscopy for the diagnosis of canine demodicosis. *Veterinary dermatology*, vol. 18(2), ss. 138–141. Tillgänglig: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17355431> [September 26, 2013]
- Scott, D.W., Miller, W.H Jr. & Griffin, C.E. (2001). *Canine demodicosis. Muller & Kirk's Small Animal Dermatology*. Philadelphia: W.B. Saunders, ss 457–474.
- Smith, J.D., Allen, S.W., Quanth, J.E. & Tacket, R.L. (1996). Indicators of postoperative pain in cats and correlation with clinical criteria. *American Journal of Veterinary Research*, vol. 57(11), ss. 1674-1678.
- Taddio, A., Stevens, B., Craig, K., Rastogi, P., Ben-David, S., Shennan, A., Mulligan, P. & Koren, G. (1997). Efficacy and Safety of Lidocaine–Prilocaine Cream for Pain during Circumcision. *New England Journal of Medicine*, vol. 336, ss. 1197–1201. Tillgänglig: <http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJM199704243361701> [Oktober 7, 2013]
- Verdecchia, P., Staessen, J.A., White, J.A., Imai, Y. & O'Brien, E.T. (2002). Properly defining white coat hypertension. *European Heart Journal*, vol. 23, ss 106-109.
- Vonderer, I., Kooistra, H. & Rijnberk, A. (1998). Influence of veterinary care on the urinary corticoid: Creatinine ratio in dogs. *Journal of Veterinary Medicine*, vol.12, ss. 431-435.
- Wagner, K.A., Gibbon, K.J., Strom, T.L., Kurian, J.R. & Trepanier, L.A. (2006). Adverse effects of EMLA (lidocaine/prilocaine) cream and efficacy for the placement of jugular catheters in hospitalized cats. *Journal of feline medicine and surgery*, vol. 8(2), ss. 141–144. Tillgänglig: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16378746> [August 25, 2013]
- Westlindh, A., (2011). Hjärtfrekvens och hjärtfrekvensvariabilitet hos friska hundar – en jämförelse mellan olika raser och kliniska situationer.
- Williamson, A. & Hoggart, B., (2005). Pain: a review of three commonly used pain rating scales. *Journal of clinical nursing*, vol. 14(7), ss. 798–804. Tillgänglig: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16000093> [August 24, 2013]

BILAGA 1

Individ : _____

Ben: H / V

Försök nr: 1 / 2

VAS:

Ingen
smärta

Värsta tänkbara
smärta för detta
ingrepp

Anteckningar: _____

HF-före: _____

HF-max: _____

Skillnad i HF: _____

Ev förändring efter film:

VAS

Ingen
smärta

Värsta tänkbara
smärta för detta
ingrepp