

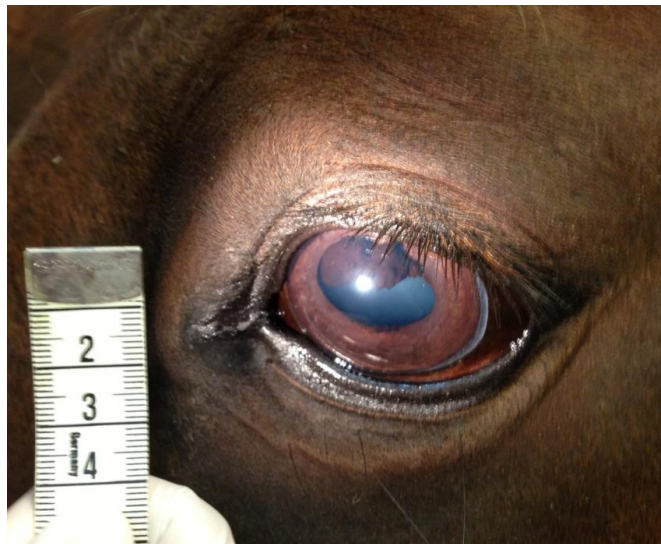


Sveriges lantbruksuniversitet  
Swedish University of Agricultural Sciences

Fakulteten för veterinärmedicin  
och husdjursvetenskap  
Institutionen för kliniska vetenskaper

# Utvärdering av gastrointestinala effekter och koliksymtom vid ögonbehandling med atropin i låg dos hos häst

*Monika Domberg*



*Uppsala  
2014*

*Examensarbete 30 hp inom veterinärprogrammet*

*ISSN 1652-8697  
Examensarbete 2014:13*



# Utvärdering av gastrointestinala effekter och koliksymtom vid ögonbehandling med atropin i låg dos hos häst

## Evaluation of gastrointestinal effects and signs of colic during ocular treatment with atropine in low doses in the horse

*Monika Domberg*

**Handledare:** Björn Ekesten, institutionen för kliniska vetenskaper

**Biträdande handledare:** Lena Ström, institutionen för kliniska vetenskaper

**Examinator:** Pia Haubro Andersen, institutionen för kliniska vetenskaper

*Examensarbete i veterinärmedicin*

**Omfattning:** 30 hp

**Nivå och fördjupning:** Avancerad nivå, A2E

**Kurskod:** EX0736

**Utgivningsort:** Uppsala

**Utgivningsår:** 2014

**Omslagsbild:** Monika Domberg

**Delnummer i serie:** Examensarbete 2014:13

**ISSN:** 1652-8697

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

**Nyckelord:** uveit, atropin, tarmmotilitet, kolik, häst, topikal administrering

**Key words:** uveitis, atropine, gut motility, colic, horse, topical administration

Sveriges lantbruksuniversitet  
Swedish University of Agricultural Sciences

Fakulteten för veterinärmedicin och husdjursvetenskap  
Institutionen för kliniska vetenskaper



## **SAMMANFATTNING**

Uveit är en vanlig ögonsjukdom hos häst som kan orsaka kroniska förändringar i ögat samt synbortfall. Etiologier kan vara trauma, systemiska infektioner eller neoplasi. En speciell form av uveit är kronisk exacerbativ uveit (Equine recurrent uveitis, ERU) vilken karaktäriseras av återkommande skov med inflammation och anses vara en immunmedierad sjukdom. Behandlingen av uveit hos häst är i första hand medicinsk med atropin topikalt, kortikosteroider topikalt samt NSAID topikalt eller systemiskt samt även behandling av eventuell primärorsak. Atropin är en substans med mydriatiska och cykloplegiska effekter som bidrar till smärtlindring, minskad risk för synechier i ögat samt minskat läckage av proteiner och celler över inflammerade kärl i iris. Atropin i mycket höga doser topikalt har visats ge minskad tarmmotilitet och kolik (Williams *et al.*, 2000). I vår experimentella studie undersöktes effekten på magtarmkanalen vid en dosering av topikalt atropin som är rekommenderad (Hollingsworth, 2011) och vanligt förekommande vid Hästkliniken, Universitetsdjursjukhuset, (totalt 11 mg atropin under fem dygn) vid uveitbehandling. Vid låg dos atropinbehandling kunde nedsatta tarmljud auskulteras vid fler undersökningstillfällen än vid placebo, 38 % respektive 32 %. En behandlingseffekt kunde dock inte verifieras statistiskt ( $p=0,17$ ). Ingen häst visade tecken på kolik eller påverkat allmäntillstånd under försöket. Slutsatsen är därför att den studerade atropindosen kan användas med något mindre oro än tidigare trott men då studien är liten och alla faktorer som påverkar tarmmotiliteten inte studerades så bör veterinär och djurägare vara fortsatt observanta på koliksymtom vid uveitbehandling.

## **SUMMARY**

Uveitis is a common ocular disease in horses that can cause chronic changes in the eye and loss of vision. Potential causes are trauma, systemic infections and neoplasia. A special form of uveitis is equine recurrent uveitis, ERU, which is characterized by recurrent episodes of uveitis and is thought to be an immune-mediated disease. The treatment of uveitis in horses is mainly medical with topical atropine, topical corticosteroides and NSAID topically or systemically. Atropine is a substance with mydriatic and cycloplegic effects, which are important for analgesia, to decrease the risk for synechia in the eye and to decrease the leakage of proteins and cells over inflamed vessels in iris. Very high doses of atropine topically have been shown to decrease gut motility and induce colic (Williams *et al.*, 2000). In our experimental study, the effect on gut motility of recommended (Hollingsworth, 2011) and frequently used doses at Hästkliniken, Universitetsdjursjukhuset, for topical atropine (totally 11 mg during five days) were studied. 38% of the horses subjected to low dose atropine and 32% of the horses subjected to placebo were, through auscultation, found to have decreased gut sounds, but the difference between treatments were not statistically verified ( $p= 0,17$ ). No horse showed signs of colic or impaired general condition. The conclusion is therefore that the dose of atropine employed in this study can be used with a little less concern. However, the study included few horses and all factors that influence gut motility were not studied. It is therefore recommended that the veterinarian and the owner should continue to be observant of signs of colic during treatment of uveitis.

## INNEHÅLL

Inledning.....	1
Litteraturoversikt.....	1
Vad är uveit?.....	1
Etiologi .....	2
Corneal sjukdom och trauma .....	2
Systemisk sjukdom .....	2
Bakteriella infektioner .....	2
Virus .....	3
Parasiter .....	3
Diagnostik.....	3
Behandling.....	4
Medicinsk behandling.....	4
Vitrektomi.....	6
Kronisk exacerbativ uveit hos häst.....	6
Definition .....	6
Etiologi och patogenes.....	7
Prognos .....	8
Experimentell studie.....	8
Material och metoder.....	8
Studiedesign .....	8
Hästar .....	9
Klinisk och oftalmologisk undersökning .....	9
Medicinering .....	10
Undersökningsprotokoll.....	10
Allmäntillstånd .....	10
Hjärtfrekvens och rytm .....	10
Andningsfrekvens.....	10
Slemhinnefärg.....	10
Kapillär återfyllnadstid .....	11
Pupillreflex .....	11
Tarmljud .....	11
Förekomst av koliksymtom .....	11
Träckavgång .....	11

Törst.....	11
Aptit.....	11
Blodprovstagning.....	11
Statistisk analys.....	11
Resultat.....	11
Allmäntillstånd .....	11
Hjärtfrekvens och rytm.....	12
Andningsfrekvens.....	12
Slemhinnefärg.....	12
Kapillär återfyllnadstid .....	12
Pupillreflex .....	13
Tarmljud .....	13
Förekomst av koliksymtom .....	14
Träckavgång .....	14
Törst.....	15
Aptit.....	15
Blodprov .....	15
Diskussion.....	15
Referenser.....	18

## INLEDNING

Ögonskador till följd av trauma mot huvud och ögon är vanliga hos våra husdjur. Hästar verkar vara mer benägna att utveckla uveit sekundärt till ögontrauma än andra djurslag. Uveit kräver korrekt medicinsk behandling för att minimera risken för följdskador, till exempel synechier (sammanväxningar mellan strukturer i ögat), katarakt och glaukom, tillstånd som kan leda till synbortfall.

Medicinsk behandling på häst består vanligen av atropin topikalt samt kortikosteroider eller NSAID (icke-steroida antiinflammatoriska substanser) systemiskt och/eller topikalt. Atropin används som pupillvidgande för att minska risken för sammanväxningar men har även smärtlindrande effekt genom att hämma spasmen i ciliarmuskulaturen. I en studie där atropin 1 % administrerades topikalt i ögat en gång varje timme under ett dygn visades substansen ha en kraftigt hämmande effekt på tarmmotilitet samt framkalla koliksymtom hos häst (Williams *et al.*, 2000). Kraftigt nedsatta tarmljud kunde auskulteras hos samtliga hästar, alla hästar hade total avsaknad av tarmljud under delar av studien och fyra av sex hästar uppvisade även tydliga koliksymtom. Författarna drog slutsatsen att auskulterbar tarmmotilitet är den känsligaste parametern för kontroll av systemiska effekter vid topikal administrering av atropin.

Syftet med detta examensarbete är att studera om topikalt administrerat atropin enligt en dosering som vanligen används vid Hästkliniken, Universitetsdjursjukhuset, samt rekommenderas i litteraturen (Hollingsworth, 2011) vid uveitbehandling, ger påverkan på tarmmotilitet och koliksymtom. Hypotesen är att topikal administrering av atropin i de studerade doserna har en hämmande effekt på tarmmotiliteten och att kolik kan induceras. Under studien togs även blodprover vid olika tidpunkter för att undersöka om atropin går att detektera i blodet hos hästar efter topikal administrering.

## LITTERATURÖVERSIKT

### Vad är uveit?

Uveit innebär inflammation i uvea (druvhinna), det vill säga iris (regnbågshinna), ciliarkropp (strålkropp) och choroidea (åderhinna). Inflammationsmediatorer eller trauma skadar blod-ögonbarriärerna vilket gör att proteiner och celler från blodet kan passera in i ögat, immunförsvaret aktiveras och inflammation induceras. Vanliga symtom vid uveit är blefarospasm, epifora, fotofobi, mios, corneaödem, konjunktival hyperemi, ljusväg, hypopyon, keratitiska precipitat, sänkt intraokulärt tryck, vitrit (inflammation i glaskropp) samt chorioretinit. Om insatt behandling inte har tillräcklig effekt kan komplikationer såsom linsluxation, katarakt, irissynechier, sekundärt glaukom, endoftalmit (inflammation i alla ögats inre delar) samt phthisis bulbus (ihopskrumpning av ögat) uppstå. Alla dessa komplikationer kan orsaka olika grad av synbortfall eller till och med blindhet.

Uveit kan delas in efter vilka strukturer som är drabbade. Främre uveit innebär inflammation i iris och ciliarkropp medan bakre uveit innebär inflammation i choroidea. Panuveit innebär inflammation i alla uveas delar med följdverkningar i både främre och bakre segment (Gilger & Deeg, 2011).



## **Etiologi**

Det finns många orsaker till uveit hos häst och de kan delas in i infektiösa och icke infektiösa. Infektiösa orsaker kan vara systemiska eller lokala infektioner med bakterier, virus, parasiter, protozoer eller alger. Icke infektiösa orsaker kan vara penetrerande eller icke-penetrerande trauma, neoplasier, immunmedierad sjukdom samt smärta (Hollingsworth, 2011). Det är ibland svårt att hitta grundorsaken, men immunmedierade reaktioner samt trauma mot ögat är de vanligast förekommande orsakerna hos vuxna hästar.

Gemensamt för alla etiologier är att uvea skadas vilket leder till att inflammatoriska mediatorer frisätts (Hollingsworth, 2011). Detta leder i sin tur till spasm i iris- och ciliarmuskulaturen, ökad vaskulär permeabilitet och skadad blod-kammarvätskebarriär med läckage av protein, celler och fibrin till främre kammaren.

### **Corneal sjukdom och trauma**

Trauma mot ögat, icke-perforerande eller perforerande, inducerar inflammation genom mekaniska skador på ögats kärlsystem eller på grund av en sekundär reaktion, utan primär skada på uvea. Inflammationen orsakas då av kemiska mediatorer som produceras av skadade fosfolipider i cellmembran (Schwink, 1992).

### **Systemisk sjukdom**

Infektion och neoplastiska tillstånd som stör immunförsvaret kan manifesteras som uveit genom att blod-ögonbarriärerna skadas. Även tillstånd i kroppen som påverkar det retikuloendoteliala systemet, till exempel hovböld och rotspetsabscess, kan orsaka uveit hos vissa individer. Systemisk infektion kan leda till infektiös uveit och vid bilateral uveit bör alltid systemisk sjukdom misstänkas (Hollingsworth, 2011; Schwink, 1992).

### **Bakteriella infektioner**

Flera systemiska bakteriella infektioner har rapporterats kunna ge uveit såsom leptospiros (Dwyer *et al.*, 1995; Schwink, 1992), *Rhodococcus equi*-infektion (Reuss *et al.*, 2009), *Streptococcus equi*-infektion (Roberts, 1971), *Escherichia coli*-infektion (Leiva *et al.*, 2010), borrelios (Parker & White, 1992) och brucellos (Schwink, 1992).

Det finns många studier som visar på samband mellan leptospiros och uveit och det är känt att flera serogrupper (Australis, Autumnalis, Grippotyphosa, Icterohaemorrhagia, Javanica, Pomona och Sejroe) av *Leptospira interrogans* kan orsaka uveit (Gilger & Deeg, 2011). Vanligast förekommande vid sjukdom hos häst är serogrupperna Pomona och Grippotyphosa. Sillerud *et al.* (1987) visade i en studie på 100 hästar en signifikant koppling mellan uveit och antikroppar i serum mot *Leptospira interrogans* serogrupp Pomona. Även i en annan studie där hästar med kronisk exacerbativ uveit (ERU) under sju år provtogs och jämfördes med kontroller kunde ett starkt samband mellan uveit och positiv serologi för *Leptospira interrogans* serogrupp Pomona visas (Dwyer *et al.*, 1995). Seropositiva hästar visades löpa 13,2 gånger högre risk att utveckla ERU än seronegativa hästar.

En retrospektiv studie av 150 föl med diagnosen *Rhodococcus equi*-infektion undersökte vilka extrapulmonära sjukdomar som dessa föl drabbades av (Reuss *et al.*, 2009). I studien

diagnosticerades 16 av 150 föl med uveit, varav fyra hade unilaterala symtom och 12 hade bilaterala symtom. Kammarvätskeprover togs postmortem och *R. equi* kunde då påvisas hos fyra föl vid odling. Odlingsprover från fyra föl var negativa och hos de övriga åtta fölen utreddes inte etiologin till uveiten vidare.

Ett samband mellan klinisk sjukdom orsakad av *Streptococcus equi* subsp. *equi* och uveit har visats på en grupp hästar vilka utvecklade uveit några månader efter kliniska symtom på kvarka (Roberts, 1971).

Förekomsten av uveit hos föl med sepsis har studerats och resultatet visade att uveitförekomsten var signifikant högre hos föl med sepsis än hos föl med andra sjukdomar (Leiva *et al.*, 2010). I den aktuella studien var *Escherichia coli* den mest frekvent (64 %) isolerade organismen vid blododling från fölen med symtom på sepsis.

*Borrelia burgdorferi* kan orsaka varierande symtom hos häst och ett av de beskrivna symtomen är främre uveit (Parker & White, 1992).

Brucellos har ansetts vara en orsak till uveit men spridningen av bakterien har minskat på grund av att nötkreatur och hästar sällan hålls tillsammans längre varför dess betydelse som orsak uveit hos häst anses ha minskat kraftigt (Schwink, 1992).

#### *Virus*

*Ekvint influensavirus* (Jones, 1942), *ekvint herpesvirus* (EHV-1) (Greenwood & Simson, 1980), *ekvint virusarteritvirus* och *ekvint infektiöst anemivirus* (Hollingsworth, 2011) har rapporterats kunna ge uveit.

#### *Parasiter*

*Onchocerca cervicalis* anses vara en trolig orsak till uveit (Attenburrow *et al.*, 1983) även om parasitinfektionen nu är mindre vanligt förekommande på grund av frekvent avmaskning. Mikrofilariier migrerar bland annat subkonjunktivalt och in i ögongloben (Schwink, 1992). Levande mikrofilariier ger inte upphov till uveit men när de dör utlöses en inflammatorisk reaktion, troligen på grund av att en stor mängd antigen frisätts när mikrofilarierna bryts ner.

Även *Toxoplasma gondii* har kopplats till uveit hos häst (Turner & Savva, 1991).

### **Diagnostik**

Diagnosen uveit ställs initialt på kliniska symtom utifrån en oftalmologisk undersökning samt en allmän klinisk undersökning. Vid yttre inspektion av ögat ses i akuta fall vanligen några av följande symtom; blefarospasm, mios, epifora, ljusväg, keratitiska precipitat, hypopyon och corneaödem. Vid tryckmätning observeras vanligen sänkt intraokulärt tryck och vid oftalmoskopi kan till exempel choroidalt läckage, granulom, retinala blödningar, opticusneurit samt ödem kring nervus opticus ses om bakre uveit också föreligger.

Då listan över troliga etiologier till uveit är lång har det föreslagits att olika ytterligare undersökningar bör inkluderas i utredningsgången för att underlätta identifierandet av underliggande orsaker (Hollingsworth, 2011). Exempel på ytterligare undersökningar som

kan vara av värde är hematologi, klinisk kemisk profil, serologiska tester för specifika infektioner, som till exempel leptospiros, samt biopsier från konjunktiva för detektion av *Onchocerca*-mikrofilarier.

I en studie där akutfasproteinerna fibrinogen och serum amyloid A (SAA) analyserades i serum från tre grupper av hästar drogs slutsatsen att ulcerativ keratit och främre uveit inte är associerade med förhöjda koncentrationer av nämnda akutfasproteiner (Labelle *et al.*, 2011). Det föreslås att inflammation någon annanstans än i ögat bör misstänkas om en patient med okulär sjukdom dessutom har förhöjda fibrinogen- eller SAA-värden.

## **Behandling**

### ***Medicinsk behandling***

Utöver specifik behandling av den bakomliggande orsaken ska en ospecifik behandling för att minska smärta och inflammation sättas in. Den ospecifika behandlingen består av topikalt atropin samt även anitinfiammatorisk medicinering topikalt och/eller systemiskt. Det är viktigt med en aggressiv behandling initialt för att få kontroll på inflammationen, den ospecifika medicinska behandlingen bör pågå minst två veckor och därefter trappas ner successivt efter att de kliniska symtomen är borta.

Vid uveit induceras en spasm i ciliarmuskulaturen vilket är mycket smärtsamt. Smärtan minskas med hjälp av atropin som ges topikalt vilket ger en paralys av ciliarmuskulaturen och därmed smärtlindring. Atropin 1 % ges vanligen frekvent (q 6-48 h) tills effekt uppnåtts och därefter i underhållsdos, vanligen en gång per dygn (Hollingsworth, 2011). Ytterligare önskvärda effekter av atropin är mydriasis (pupilldilatation) som minskar risken för synechier, samt stabilisering av blod-kammarvätskebarriären, vilket minskar risken för läckage av proteiner och celler från inflammerade kärl i iris (McLaughlin *et al.*, 1991).

Som antiinflammatorisk behandling topikalt ges vanligen kortikosteroider med ett behandlingsintervall på en till sex timmar. I amerikansk litteratur (Hollingsworth, 2011) rekommenderas prednisolon acetat 1% eller dexametason 0,1%. I Sverige används vanligen dexametason 1 mg/ml i ögondroppar men även prednisolon finns att tillgå som licenspreparat. Viktigt att tänka på är att topikal administrering av kortikosteroider är kontraindicerat om hästen samtidigt har ett hornhinnesar.

Topikala NSAID kan användas och har fördelen att de kan ges med mindre risk för att potentiella en infektion än kortikosteroider. I amerikansk litteratur (Hollingsworth, 2011) rekommenderas flurbiprofen 0,03 % och diklofenak 0,1 % och ett doseringsintervall på en till sex timmar. I Sverige är ögondroppar med diklofenak 1 mg/ml det vanligast använda preparatet. Dock har NSAID nackdelen att de ger långsammare epitelialisering av hornhinnesar, vilket bör beaktas.

En substans som rekommenderats för systemisk behandling på häst är flunixin (Gilger & Deeg, 2011). I en studie på hundar sågs att flunixin gav bra skydd för blod-kammarvätskebarriären medan aspirin gav ett måttligt skydd (Ward *et al.*, 1992). En annan studie har visat att flunixin och dexametason tillsammans har bättre effekt på hämningen av

läckage av proteiner över blod-kammarvätskebarriären hos hund än substanserna var för sig vid intravenös administrering postoperativt (Krohne & Vestre, 1987). Gilger anger i *Equine Ophthalmology 2ed* (2011) att flunixin är en av de mest potenta antiinflammatoriska substanserna för ögon, men någon specifik referens till detta uttalande anges inte.

Systemiska kortikosteroider är också effektiva mot inflammation men används på häst enbart vid svåra fall som inte svarar på andra antiinflammatoriska läkemedel (Hollingsworth, 2011).

En substans som används vid immunmedierade uveiter är ciklosporin (CsA). CsA är en immunosuppressiv substans som hämmar syntesen av interleukin-2 (IL-2) mRNA hos T<sub>helper</sub>-lymfocyter (BenEzra & Maftzir, 1990; BenEzra *et al.*, 1990). Substansen är hydrofob och studier på kanin samt människa har visat att den vid topikal administrering inte kan penetrera in i ögat.

Flera studier har gjorts på implantat med CsA hos häst där implantaten placerats intravitrealt eller suprachoroidalt. I en studie med experimentellt inducerad uveit var proteinnivåerna i kammarvätska och glaskropp, antal inflammatoriska celler i ögat, totalt antal T-lymfocyter samt nivåer av IL-2 och IFN $\gamma$ -mRNA signifikant lägre i ögon med CsA-implantat än i de utan (Gilger *et al.*, 2000b). I ett försök med hästar som hade spontan ERU visades att antal återkommande skov med inflammation var färre med implantatet än innan (0,36 skov per år respektive 7,5 skov per år) (Gilger *et al.*, 2001). Av de 16 hästar som deltog i studien fick endast tre hästar nya skov med inflammation efter operationen. Författarna poängterade dock att akuta skov av inflammation vid ERU är variabla i allvarlighetsgrad, frekvens, progression och duration varför slutsatsen att implantaten gav färre återkommande skov med inflammation inte kan dras säkert. Fyra hästar fick allvarliga komplikationer efter operationen vilket resulterade i bestående synbortfall (2 hästar) respektive blindhet (2 hästar). Långtidseffekter av CsA-implantat hos friska hästar har undersökts upp till ett år efter operation och inga komplikationer till implantaten sågs (Gilger *et al.*, 2000a).

Intravitreal implantat har nackdelen att glaskroppen måste öppnas i samband med insättande, därför har andra implantat tagits fram. In vitro-försök med human och ekvin sclera visade att CsA inte diffunderar över sclera från det episclerala rummet (Gilger *et al.*, 2006). I samma studie opererades implantat in episcleralt eller djupt intrascleralt hos hästar med ERU. Hos hästarna med episclerala implantat sågs ingen minskning av antal skov med inflammation medan antal skov hos hästarna med djupa intrasclerala implantat minskade signifikant postoperativt.

I en retrospektiv studie, där data från 133 hästar analyserades, konstaterades att suprachoroidala CsA-implantat minskade antalet skov samt incidensen synbortfall (Gilger *et al.*, 2010). Antal skov ökade vid kontroll efter 48 månader och senare. Detta tolkades som att implantatet tappat effekt då uträkningar vid in vitro-försök (Gilger *et al.*, 2006) tyder på att implantatet utsöndrar terapeutiska nivåer i cirka 38 månader.

## **Vitrektomi**

Vitrektomi innebär kirurgiskt avlägsnande av glaskropp, varefter hålrummet kan fyllas med koksaltlösning, gas eller silikonolja.

Werry och Gerhards introducerade 1989 vitrektomi som en behandling för hästar med ERU (Werry & Gerhards, 1992; Werry & Gerhards, 1991). Operationen genomförs under allmän narkos och så mycket glaskropp som möjligt avlägsnas ur ögat. Prov för t.ex. leptospiraodling och antikroppsundersökningar kan tas från glaskroppsmaterialet. En sammanställning av resultatet av vitrektomier på 433 ögon (403 hästar och ponnyer) under tio år har publicerats (Gerhards *et al.*, 1999). Hos cirka 10 % av hästarna sågs ljusväg under första och andra dagen postoperativt. Hos vissa hästar sågs fibrin i främre kammaren vilket var helt absorberat fem dagar postoperativt. Tio ögon som hade en partiell näthinneavlossning innan operationen utvecklade fullständig näthinneavlossning inom de tre första dagarna postoperativt. Vid uppföljning av 43 opererade ögon (38 hästar) 6-67 månader efter operation hade 42 av 43 ögon enligt djurägarna inte drabbats av något skov med inflammation efter operationen. Hos en häst hade skoven upphört efter en andra operation. Synförmågan var kvar hos 72 % av ögonen och i 55 % av fallen upplevde djurägaren att hästens syn hade förbättrats efter operationen.

## **Kronisk exacerbativ uveit hos häst**

### **Definition**

Kronisk exacerbativ uveit (equine recurrent uveitis, ERU) kallades förr även månblindhet och periodisk oftalmi (Gilger & Deeg, 2011). ERU skiljer sig från primär uveit då patofysiologin är annorlunda och sjukdomen karaktäriseras av skov med inflammation. En häst anses ha ERU när den har drabbats av två eller fler på varandra följande skov av uveit. Skoven med inflammation uppträder veckor till månader efter att den initiala inflammationen läkt ut. Det finns ingen rapporterad könspredilektion och åldern för sjukdomens debut varierar.

Vid ERU förekommer vanligen panuveit och efter hand drabbas hela ögat av inflammationen. ERU kan delas in i tre former, klassisk, subklinisk och bakre uveit (Gilger & Deeg, 2011).

Den klassiska formen är vanligast och karaktäriseras av en period med aktiv inflammation följt av en lugn period då hästen inte uppvisar symtom. Inflammationen är initialt koncentrerad till iris, ciliarkropp och choroidea och sprids sedan till hela ögat. Efter en lugn period följer flera skov av aktiv inflammation med ökande allvarlighetsgrad. Hos många hästar leder de upprepade skoven till katarakt, intraokulära sammanväxningar, phthisis bulbi och till slut synbortfall eller blindhet.

Subklinisk ERU karakteriseras av en lågradig intraokulär inflammation som utifrån sett inte ser smärtsam ut. Inflammationen persisterar och leder stegvis till degeneration av strukturer i ögat och kliniska symtom på kronisk ERU. Kroniska tecken kan vara bland annat missfärgning och hyperpigmentering av iris, irisatrofi samt atrofi av corpora nigrans. Subklinisk form av ERU upptäcks vanligen inte förrän hästen får nedsatt syn och är vanligast hos Appaloosa.

Vid bakre ERU är inflammationen koncentrerad till glaskropp, retina och choroidea med enbart mild inflammation i de främre strukturerna. Detta ger kliniska symtom i skov med inflammation, grumling av glaskroppen, retinaavlossning och synbortfall. Förändringarna i de bakre strukturerna av ögat är enklare att undersöka hos dessa hästar än hos de med klassisk eller subklinisk ERU på grund av de relativt normala främre strukturerna. I slutstadiet kan dessa hästar utveckla katarakt, retinaavlossning eller –degeneration samt degeneration av glaskroppen. Formen är vanligast hos varmblod, kallblod och europeiska hästar.

ERU kan vidare delas in efter grad av kronicitet i akut, vilande eller slutstadie. Akuta fall visar pågående smärta och synlig inflammation i ögat med vanliga symtom på uveit såsom t.ex. blefarospasm, mios, epifora, hypopyon, corneaödem, irishyperemi, hypotoni och ljusväg. Vilande fall visar inga yttre tecken på smärta eller inflammation och endast låggradig akut inflammation ses inuti ögat. Dock kan kroniska skador i ögat ses, t.ex. katarakt eller synechier. Fall i slutstadiet har ofta kraftiga skador som lett till synbortfall eller blindhet t.ex. phthisis bulbi, tät katarakt, linsluxation, retinaavlossning eller förlorad normal pupillarkitektur.

ERU är den vanligaste orsaken till blindhet hos häst. Den rapporterade prevalensen i USA är enligt Schwink (1992) 8-25 %. En retrospektiv studie under 7 år med cirka 9500 hästar visade en prevalens för uveit på 1,4 % vid en amerikansk hästklinik (Dwyer *et al.*, 1995). I Europa har studier visat på en prevalens på 8-10 % (Spiess, 2010).

### ***Etiologi och patogenes***

Sjukdom liknande ERU hos hästar har beskrivits i litteraturen sedan lång tid tillbaka och många teorier kring orsaken bakom sjukdomen har diskuterats. Den rådande teorin i dagsläget är att de återkommande episoderna med inflammation utvecklas på grund av någon av följande tre patogeneser (Gilger & Deeg, 2011);

- Kvarvarande infektiös agens eller antigen i glaskroppen eller någon av uveas delar
- Deponering av antikropp-antigen-komplex i någon av uveas delar
- Persisterande sensitiviserade T-lymfocyter i någon av uveas delar som reaktiveras av till exempel samma antigen eller ett eget protein som liknar antigenet.

Då intraokulära bakteriers roll i patogenesen undersöktes kunde inte bakteriellt DNA detekteras i prover varken från glaskropp eller kammavätska från ögon drabbade av ERU eller från kliniskt friska ögon (Gilger *et al.*, 2008). Slutsatsen drogs att bakteriella infektioner, till exempel leptospiros, kan inducera ERU hos vissa hästar men den fortsatta närvaron av organismen spelar ingen direkt roll i patogenesen för ERU.

Många studier har gjorts för att studera immunologin vid ERU och följande är exempel på studier som stödjer att cellmedierad immunitet spelar en stor roll i sjukdomen. Resultat har publicerats som visar att ERU är väldigt lik den humana formen av återkommande uveit (Deeg *et al.*, 2001). Material från glaskroppen samlades från 64 hästar med ERU vid vitrektomi och materialet undersöktes med avseende på inflammatoriska celler. Resultatet

visade att autoreaktiva T-celler specifika för retinala antigen samt IgG-antikroppar kunde detekteras i höga nivåer i ögonen med ERU jämfört med kontroller. Flera studier (Deeg *et al.*, 2002; Romeike *et al.*, 1998) har visat att T-lymfocyter är den dominerande infiltrerande celltypen vid alla former av ERU. Med hjälp av immunohistokemi har Gilger *et al.* (1999) visat att lymfocyterna som infiltrerade ögon med ERU dominerades av CD4+ T-celler. Även ökad transkription av IL-2 och IFN- $\gamma$  jämfört med normala ögon sågs vilket tyder på att inflammationssvaret är Th1-lik. Th1-celler ger ett cellmedierat immunsvaret så som sena hypersensitivitetsreaktioner och makrofagaktivering (Tizard, 2009).

Det har föreslagits att det skulle kunna finnas en raspre disposition för att utveckla ERU hos Appaloosa, då det visats att de har dryga åtta gånger högre risk att diagnosticeras med ERU än andra raser (Dwyer *et al.*, 1995).

### **Prognos**

Då svaret på behandling och skovens frekvens, längd och styrka varierar kraftigt mellan individer, samt mellan olika skov med inflammation hos samma individ, är prognosen för hästar med ERU svår att ställa (Gilger & Deeg, 2011). Det finns inte många studier där hästar med ERU följts över tid men Dwyer *et al.* (1995) följde under sju år 112 hästar med avseende på synbortfall. Hästarna delades in i grupper efter om de var seropositiva för *Leptospira interrogans* serovar *pomona* eller inte. Av de 63 stycken hästar som var seropositiva blev 59 % blinda under studien jämfört med 24 % av de 49 hästar som var seronegativa.

## **EXPERIMENTELL STUDIE**

### **Material och metoder**

#### **Studiedesign**

Den experimentella delen genomfördes tillsammans med veterinärstudent Frieda Dalin som studerat en behandlingsregim med hög dos atropin i sitt examensarbete (Dalin, 2014). Avsnittet ”Material och metoder” är därför nästan identiskt med motsvarande avsnitt i hennes examensarbete.

Tre behandlingsregimer studerades i en blind randomiserad cross-over studie; låg dos atropin, hög dos atropin och placebo. I detta examensarbete låg fokus på jämförelsen mellan låg dos atropin och placebo. Hästarna fördelades slumpmässigt till de tre behandlingsgrupperna (tabell 1). Undersökningarna delades upp så att studenten som auskulterade gastrointestinalkanalerna samt övervakade eventuella koliksymptom inte kunde se pupillstorleken hos hästarna för att undvika att vederbörande påverkades i sin bedömning av tarmmotiliteten.

Försöket pågick totalt under femton dygn fördelat på tre försöksperioder om fem dygn vardera med cirka fem veckors mellanrum. Inom studien togs blodprover för analys av atropin i blodet vid flera tidpunkter under och mellan försöksperioderna.

Tabell 1. Schema över hur hästarna roterade mellan de olika behandlingsregimerna under försöksperioderna

	Period 1	Period 2	Period 3
	Protokoll		
Häst 1	A	B	C
Häst 2	B	C	A
Häst 3	C	A	B
Häst 4	A	C	B

### **Hästar**

Fyra varmblodiga travare tillhörande Institutionen för kliniska vetenskaper, Sveriges Lantbruksuniversitet användes i studien (tabell 2).

Hästarna stallades in ett dygn innan försökets början och hölls i box dygnet runt under hela försöksperioden. De skrittmotionerades för hand tio minuter tre gånger om dagen, klockan 08, 14 och 20. Foderstaten var beräknad individuellt efter vikt för varje häst och hästarna utfodrades med grovfoder från samma foderparti vid alla tre försöksperioderna. Hästarna hade fri tillgång på vatten ur hink.

Mellan försöksperioderna hölls hästarna i enlighet med de normala rutinerna för utevistelse, motion och utfodring.

Försöket är godkänt av Uppsala djurförsöksetiska nämnd, diarienummer C372/12.

Tabell 2: Hästarna som ingick i försöket

Hästnamn	Kön	Ålder (år)	Vikt (kg)
Häst 1	Sto	6	653
Häst 2	Valack	5	530
Häst 3	Valack	13	514
Häst 4	Sto	13	588

### **Klinisk och oftalmologisk undersökning**

En allmän klinisk undersökning genomfördes vid inledningen av varje försöksperiod och inkluderade kontroll av allmäntillstånd, slemhinnefärg, kapillär återfyllnadstid, palpabla lymfknutor, digitalpuls samt hjärtauskultation, lungauskultation, auskultation av magtarmkanalen och hostprovokation. En ögonundersökning inkluderande kontroll av reflexer, tonometri, biomikroskopi, samt oftalmoskopi (direkt och indirekt) genomfördes för att utesluta tidigare eller pågående ögonsjukdom. Inga avvikelser från normala kliniska parametrar observerades vid dessa undersökningar och inga tecken på tidigare eller pågående ögonsjukdom påvisades.



## **Medicinering**

Sprutor med atropin och koksaltlösning förebereddes av biträdande handledare inför varje försöksperiod och märktes med hästnamn och A respektive B för att inte avslöja deras innehåll.

Atropinsulfat (Isopto-atropin, ögondroppar, 1 %, Alcon, Sverige) i dosen 0,1 ml (motsvarande 1 mg aktiv substans), administrerades topikalt i vänster öga enligt behandlingsregimerna nedan. Som placebo användes isoton koksaltlösning (Natriumklorid, spädningsvätska för parenteral användning, 9 mg/ml, Fresenius Kabi, Sverige).

Behandlingsregimer:

A (låg dos): Vid vartannat tillfälle administrerades 0,1 ml atropin respektive 0,1 ml placebo i vänster öga var tredje timme i två dygn, därefter två gånger per dygn i ytterligare tre dygn. Detta resulterade i en total dos av atropin på 4 mg/dygn under de två första dyggen samt 1 mg/dygn under resterande tre dygn, vilket gav en kumulativ dos på totalt 11 mg under försöksperioden.

B (hög dos): Utfördes endast i Frieda Dalins examensarbete (Dalin, 2014). 0,1 ml atropin administrerades i vänster öga var tredje timme i två dygn, därefter 0,1 ml två gånger dagligen i ytterligare tre dygn. Detta resulterade i en total dos av atropin på 8 mg/dygn under de två första dyggen samt 2 mg/dygn under resterande tre dygn, vilket gav en kumulativ dos på totalt 22 mg under försöksperioden.

C (placebo): 0,1 ml fysiologisk koksaltlösning administrerades i vänster öga var tredje timme i två dygn, därefter 0,1 ml två gånger dagligen i ytterligare tre dygn.

## **Undersökningsprotokoll**

Hästarna undersöktes enligt följande i samband med medicinering var tredje timme de två första dyggen och därefter var sjätte timme under de resterande tre dyggen.

### *Allmäntillstånd*

Bedömdes som normalt (1) eller nedsatt (0). Tecken på nedsatt allmäntillstånd inkluderade trötthet, minskad uppmärksamhet och intresse för omgivningen och minskad aptit.

### *Hjärtfrekvens och rytm*

Auskultation under femton sekunder på vänster sida. Antal hjärtslag multiplicerades med fyra för att räkna ut hjärtfrekvens per minut. Rytmen bedömdes som rytmisk eller arrytmisk.

### *Andningsfrekvens*

Registrering av andning genom att studera flankrörelser under femton sekunder. Antal andetag multiplicerades med fyra för att räkna ut andningsfrekvens per minut.

### *Slemhinnefärg*

Okulär bedömning av munslemhinnan som blek, rosa (normal) eller hyperemisk.

### *Kapillär återfyllnadstid*

Bedömdes okulärt efter fingertryck på munslemhinnan ovanför överkäkens insiciver, varvid antal sekunder till normal slemhinnefärg räknades. En till två sekunder bedömdes som normalt, över två sekunder och under en sekund bedömdes som avvikande.

### *Pupillreflex*

Bedömdes som normal i hastighet och omfattning (1) eller frånvarande (0) på vänster öga vid försökets början fram till eventuell maximal dilatation av pupillen.

### *Tarmljud*

Bedömdes genom att övre och nedre kvadranterna på höger respektive vänster sida, auskulterades under sextio sekunder vardera. Bedömdes som total avsaknad av tarmljud (0), tarmljud under delar av auskultationen (nedsatta/1) eller tarmljud under hela auskultationen (normal/2).

### *Förekomst av koliksymtom*

Hästarna iakttogs under sextio sekunder innan varje påbörjad undersökning med avseende på koliksymtom så som att de skrapade med hoven, tittade mot buken, sparkade mot buken, lade sig och reste sig samt om de rullade.

### *Träckavgång*

Träcken samlades ihop och vägdes en gång per dygn (våtvikt).

### *Törst*

Vattenåtgången under 24 timmar antecknades.

### *Aptit*

Bedömdes löpande och eventuellt foder som var kvar på morgonen vägdes.

### *Blodprovstagning*

Blodprov för kvalitativ analys av atropin togs vid flertalet tillfällen under och efter försöksperiod två och tre. Nollprover togs i början av respektive försöksperiod innan första medicineringen och sedan fortsatte provtagningen 30 min, 12,5 och 36,5 timmar in i försöket. Blodprover togs även sex dygn efter att försöksperiod tre avslutats.

### **Statistisk analys**

Med hjälp av sign test analyserades parametern grad av tarmljud vid auskultation under olika behandlingsregimer. Parametrarna hjärtfrekvens och träckavgång analyserades med Wilcoxon's tecken-rangtest. En behandlingseffekt ansågs signifikant vid ett p-värde < 0,05.

## **RESULTAT**

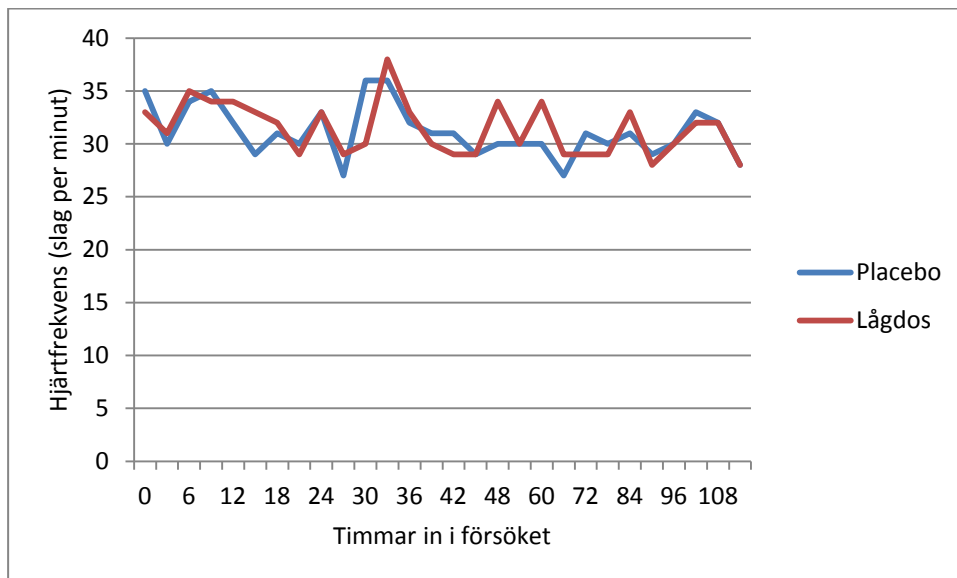
### **Allmäntillstånd**

Alla hästar hade vid majoriteten av undersökningstillfällena gott allmäntillstånd oberoende av behandlingsregim. Häst 4 bedömdes vara lindrigt dämpad vid tre undersökningstillfällen i

följd, det vill säga under totalt sex timmar, under dag 2 i försöksperiod 2. Häst 2 bedömdes vara lindrigt dämpad vid två undersökningstillfällen med 18 timmars intervall, under dag 4-5 i försöksperiod 2.

## Hjärtfrekvens och rytm

Ingen signifikant skillnad ( $p=0,56$ ) med avseende på hjärtfrekvens kunde ses mellan placebo- och lågdosadministrering, hjärtfrekvensen varierar mycket inom båda behandlingsregimerna (figur 1). Tre av fyra hästar hade med varierande mellanrum andra gradens AV-block vid auskultation av hjärtat under både perioden med placebo och låg dos atropin. Frekvensen AV-block skiljde inte mellan placebo och låg dos atropin hos två av hästarna medan den tredje hästen endast hade ett fåtal AV-block under behandlingen med låg dos atropin.



Figur 1: Medelvärde av hjärtfrekvensen vid varje undersökningstillfälle i de olika behandlingsregimerna.

## Andningsfrekvens

Andningsfrekvensen varierade mellan 8-24 andetag per minut hos hästarna som administrerades placebo och 4-44 andetag per minut hos hästarna som administrerades låg dos atropin. Andningsfrekvensen varierade mycket inom behandlingsregimen låg dos atropin.

## Slemhinnefärg

Samtliga hästar hade rosa slemhinnor vid alla undersökningstillfällen oberoende av behandlingsregim.

## Kapillär återfyllnadstid

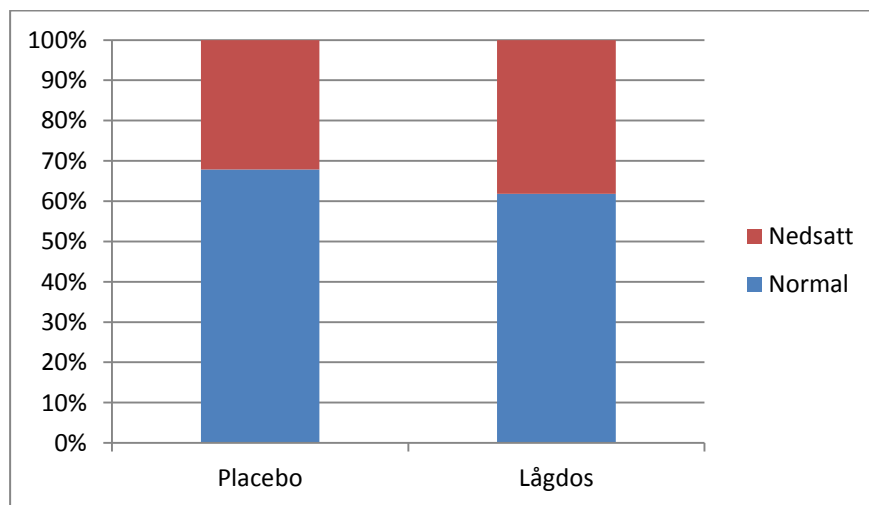
Samtliga hästar hade en kapillär återfyllnadstid på 1-2 sekunder vid alla undersökningstillfällen oberoende av behandlingsregim.

## Pupillreflex

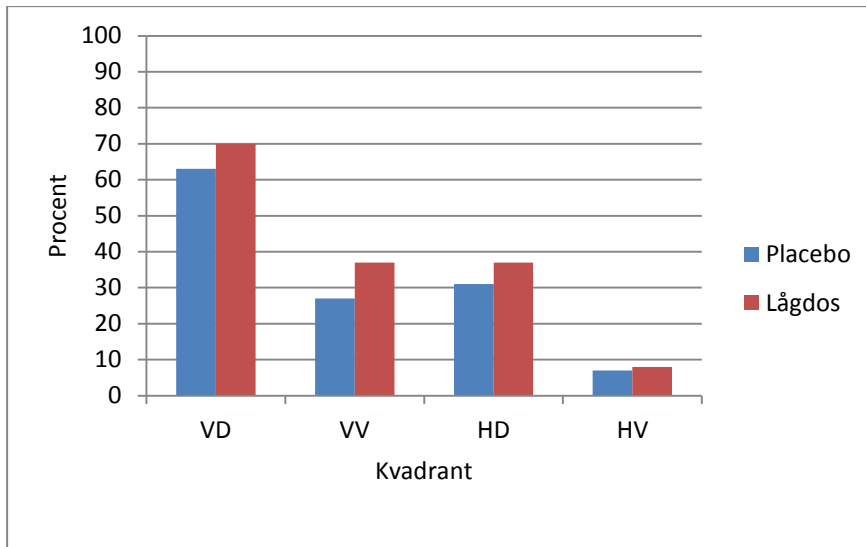
Pupillreflexen bedömdes som normal hos samtliga hästar vid varje försöksperiods början. Maximal dilatation sågs hos samtliga hästar som administrerats låg dos atropin vid andra undersökningstillfället, det vill säga tre timmar efter administrering av 0,1 ml atropin, 1%. Pupilldilatationen kvarstod i 23-33 dygn efter avslutad studie hos de hästar som administrerats låg dos atropin. Hos de hästar som administrerades placebo bedömdes pupillreflexen som normal i omfattning och hastighet vid samtliga undersökningstillfällen och ingen förändring i pupillstorlek observerades.

## Tarmljud

Ingen av hästarna hade vid något undersökningstillfälle total avsaknad av tarmljud oavsett administrering av placebo eller låg dos atropin. Vid administrering av låg dos atropin auskulterades nedsatta tarmljud vid 38 % av auskultationerna medan motsvarande siffra vid administrering av placebo var 32 % (figur 2). Hos hästarna som gavs hög dos atropin auskulterades nedsatta tarmljud vid 45 % av auskultationerna (Dalin, 2014). Andelen undersökningstillfällen då nedsatta tarmljud auskulterades var högre i alla fyra kvadranter hos hästarna som gavs låg dos atropin än hos hästarna som gavs placebo (figur 3). Statistiskt kunde ingen signifikant skillnad i tarmljud mellan placebo och giva av låg dos atropin verifieras ( $p=0,17$ ). Däremot kunde en signifikant skillnad mellan placebo och giva av hög dos atropin ses ( $p=0,0007$ ) (Dalin, 2014).



Figur 2: Andelen undersökningstillfällen där normala respektive nedsatta tarmljud auskulterades i de båda behandlingsregimerna. Samtliga kvadranter är inräknade.



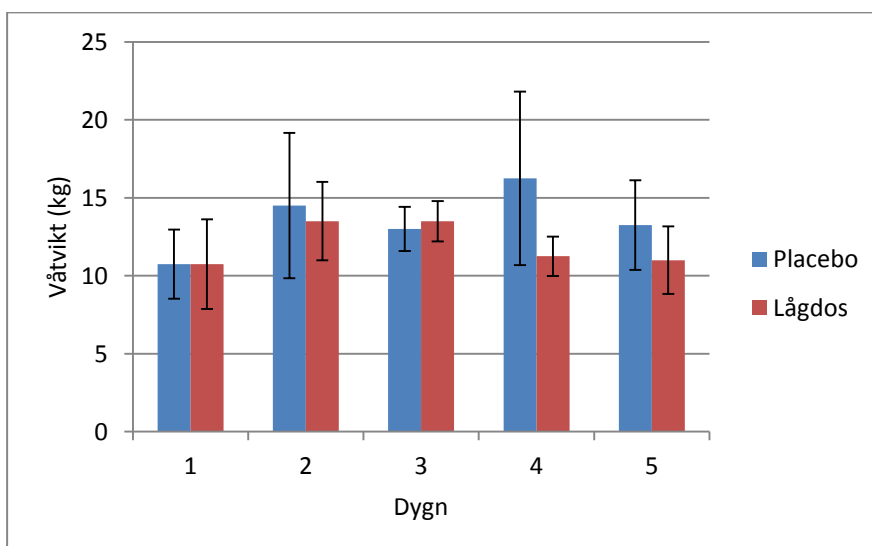
Figur 3: Andel undersökningstillfällen hos samtliga hästar då nedsatta tarm ljud auskultades per kvadrant i vardera behandlingsregim. VD=vänster dorsal, VV = vänster ventral, HD= höger dorsal och HV= höger ventral.

### Förekomst av koliksymtom

Ingen av hästarna uppvisade koliksymtom under någon av försöksomgångarna.

### Träckavgång

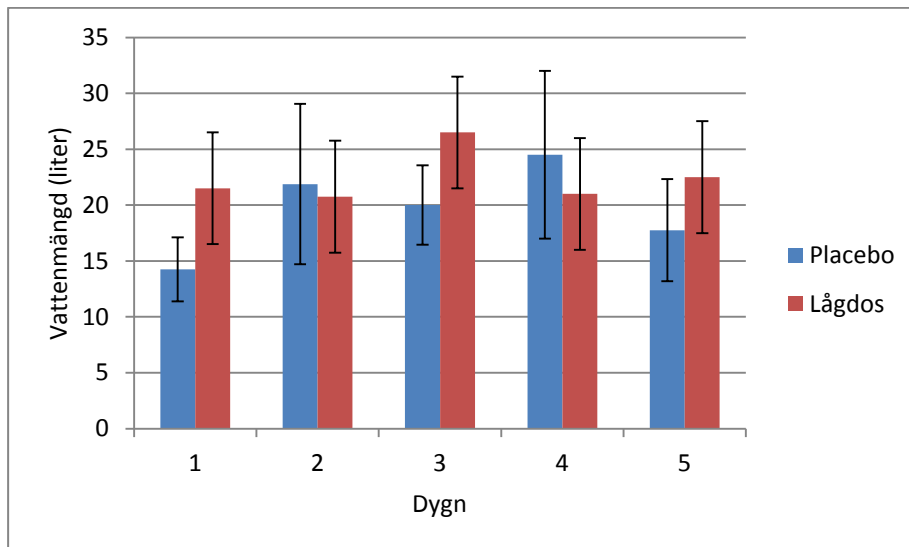
Ingen signifikant skillnad ( $p=0,16$ ) i träckavgång kunde ses under behandling med låg dos atropin jämfört med placebo (figur 4).



Figur 4: Medelvärde av träckavgång hos samtliga hästar i respektive behandlingsregim per dygn.

## Törst

Ingen signifikant skillnad ( $p=0,12$ ) i vattenintag sågs mellan behandlingsregimerna. Vattenintaget varierade mellan 8 – 32 liter hos hästarna som gavs låg dos atropin och 11-31 liter hos hästarna som gavs placebo (figur 5).



Figur 5: Medelvärde av vattenintag per dygn hos samtliga hästar i de olika behandlingsregimerna.

## Aptit

Ingen av hästarna visade nedsatt aptit under någon av försöksomgångarna.

## Blodprov

Atropin kunde detekteras i plasma 30 minuter, 12,5 och 36,5 timmar efter påbörjad medicinering hos hästar som administrerades både låg och hög dos atropin (Dalín, 2014). Inget atropin kunde detekteras hos hästarna som givits låg dos eller hög dos atropin sex dygn efter att försöksperiod tre avslutats trots att pupillen då var fortsatt maximalt dilaterad. Hos den enda provtagna hästen som behandlades med placebo kunde inget atropin detekteras vid dessa tidpunkter.

## DISKUSSION

Vid planering av studien valde vi att utvärdera kliniska parametrar som vi ansåg relevanta för studiens syfte samt för att kunna jämföra våra resultat med studien av Williams *et al.* (2000). Behandlingsregimerna baserades på de doseringar som för närvarande rekommenderas i litteraturen samt vanligen används vid Hästkliniken, Universitetsdjursjukhuset i Uppsala, vid uveitbehandling av häst.

I vår experimentella studie gav administrering av topikalt atropin var sjätte timme initialt och därefter i underhållsdos varken nedsatta auskulturerbara tarmljud i jämförelse med placebo eller koliksymtom hos någon häst. Ett högre antal auskultationer med nedsatta tarmljud kunde

förvisso observeras vid atropinbehandling, men var inte statistiskt signifikant. Detta talar för att behandling med atropin i denna dos inte har någon stor effekt på tarmmotiliteten. Ett större antal hästar i studien skulle kunnat resultera i att även mindre påtagliga effekter hade kunnat detekteras. I kontrast till detta såg Williams *et al.* (2000) en kraftig sänkning av tarmmotilitet hos samtliga hästar som administrerades atropin topikalt och fyra av sex hästar utvecklade dessutom koliksymtom. Skillnaden i resultat mellan våra studier beror sannolikt på flera orsaker, varav de främsta torde vara skillnaderna i doseringsfrekvens och möjlig ackumulerad dos. Williams *et al.* (2000) administrerade atropin topikalt en gång per timme medan administrering i vår studie gjordes var sjätte timme. Halveringstiden för atropin vid topikal administrering är inte känd hos häst. Hos människa har Kaila *et al.* (1999) visat att halveringstiden vid topikal administrering av atropin är  $2,45 \pm 0,79$  h, vilket om det är likadant hos häst sannolikt leder till att plasmakoncentrationen hinner sjunka under den nivå som påtagligt påverkar tarmmotiliteten när doseringsintervallet för topikalt atropin är så långt som tre timmar eller längre.

Vi valde också att undersöka om atropin kunde påvisas i plasma efter topikal administrering, eftersom detta visats hos människa (Kaila *et al.*, 1999). Redan 30 minuter efter första administrering kunde atropin påvisas hos samtliga hästar som gavs atropin men någon kvantitativ analys av plasmakoncentrationen har inte genomförts inom ramen för detta försök. Hos människor har det visats vara stora individuella skillnader vad gäller biotillgänglighet efter topikal administrering. Individuella skillnader i systemiskt upptag och känslighet skulle kunna vara en del i förklaringen till varför vissa individer utvecklar kolik medan andra endast får nedsatta tarmljud eller inte påverkas alls. Detta skulle även kunna vara en delförklaring till skillnaderna i resultat mellan vår studie och den av Williams *et al.* (2000).

Atropin kunde detekteras i blodet redan 30 minuter efter topikal atropingiva men kunde inte detekteras sex dygn efter avslutat försök. Som fortsättning på denna studie vore det intressant att studera farmakokinetik samt biotillgänglighet för atropin vid ögonbehandling för att förstå vad som händer vid olika doseringsregimer.

Ändrade skötselrutiner, till exempel installning och minskad rörelse, är även det faktorer som kan ge en minskad tarmmotilitet och ökad risk för kolik hos häst. För att något minska effekten av installning i vår studie, skrittmotionerades hästarna för hand tio minuter tre gånger dagligen. Skötselrutinerna för hästarna i studien av Williams *et al.* (2000) beskrivs inte i artikeln och det är därför svårt att diskutera kring betydelsen av denna faktor vid en jämförelse.

Under vår studie noterades att tarmljuden varierade över dygnet och en tydlig sänkning kunde auskulteras på natten samt när hästarna varit utan foder länge oavsett om de behandlats med placebo, låg eller hög dos atropin. Detta noterades alltså hos alla hästarna varje natt och vid varje undersökningstillfälle precis innan fodring. Vi förmodar att detta beror på att magtarmkanalen då innehöll mindre föda att bearbeta. Det observerades även hos alla hästar oavsett behandlingsregim en högre frekvens av gasiga ljud i höger dorsala kvadrant än i de andra tre kvadranterna vid tidpunkter med nedsatta tarmljud. Då det är caecum som auskulteras i den högra dorsala kvadranten är det troligt att de gasiga ljuden beror på en

gasansamling i caecum vilket skulle kunna bero på förlångsammad passage och/eller liten mängd ingesta.

Maximalt dilaterad pupill sågs hos tre av fyra hästar under både låg- och högdosbehandling (Dalin, 2014) efter redan 3 timmar. Vid ett tillfälle hos en häst som administrerades hög dos atropin tog det 9 timmar innan maximal dilatation uppnåts. Tid från påbörjad behandling till uppnådd maximal dilatation var betydligt kortare än vad som tidigare finns beskrivet hos häst då maxdilatation tidigare beskrivits ske tio timmar efter administration (Davis *et al.*, 2003; Gelatt *et al.*, 1995).

Att väga träcken är ett ospecifikt mått på passagetiden då många andra faktorer än bara tarmmotiliteten spelar in, till exempel vatteninnehåll och fodrets egenskaper. Dock finns det viss relevans då träckavgången minskar vid minskad motilitet. Andra sätt att mäta passagetiden på är att till exempel ge hästarna kol eller torkad majs och sedan räkna antalet timmar till att det kommer ut i träcken. Ett utandningstest med  $^{13}\text{C}$ -ureidlaktos finns beskrivet för att mäta den oro-caecala passagetiden hos häst (Sutton *et al.*, 2011). Detta test går ut på att den  $^{13}\text{C}$ -märkta föreningen, som fermenteras av bakterier i grovtarmen, ges tillsammans med en specifik foderstat och sedan mäts  $^{13}\text{CO}_2$  i utandningsluften, varefter passagetiden kan räknas ut. I eventuella framtida studier vore det intressant att närmare studera atropinets effekt på passagetiden med hjälp av mer exakta metoder.

Ingen påverkan på hjärtfrekvens eller andningsfrekvens vid topikal atropingiva kunde ses vilket överensstämmer med resultat från Williams *et al.* (2000). Andra gradens AV-block kunde auskulteras hos tre av fyra hästar under försökets gång. Detta förekommer fysiologiskt hos häst vid låg hjärtfrekvens och då antalet AV-block förekom varierande mellan hästarna och de olika behandlingsregimerna är detta sannolikt inte av betydelse för studien. I studien av Williams *et al.* (2000) kunde ingen korrelation mellan atropin och andra gradens AV-block eller andra arrytmier ses. Två hästar hade under olika försöksomgångar ökad andningsfrekvens redan innan första atropinadministreringen och genom hela försöket. Orsakerna antas vara andra än atropinbehandlingen. Den första hästen, häst 1, hade ökad andningsfrekvens och lindrig bukpress under första försöksomgången när hästarna hade gått på bete under sommaren och stallades in plötsligt och orsaken tros vara en reaktion i luftvägarna på den ändrade miljön. Häst 2 hade under försöksomgång tre kraftig vinterpäl och då det var varmt i stallet så är den troligaste förklaringen till den ökade andningsfrekvensen att han var för varm.

Nedsatt allmäntillstånd noterades hos två av hästarna vid olika tillfällen under försöksomgång två. Båda hästarna administrerades då placebo varför atropin inte kan vara orsaken till det nedsatta tillståndet och observationen anses ej påverka slutsatserna från studien.

Det är i den kliniska verksamheten viktigt att vara medveten om vilka faktorer som har en nedsättande effekt på tarmmotiliteten för att tolka kliniska fynd korrekt och kunna lägga upp adekvata behandlingsplaner. Utöver installation, olika utfodringsrutiner och naturlig dygnsvariation är även den smärta som en ögonsjukdom eller –skada ger upphov till en potentiell orsak till nedsatt tarmmotilitet hos patienter. Då det var friska hästar som deltog i



både vår studie och studien av Williams *et al.* (2000) fanns inte smärta som en faktor vilket är en skillnad gentemot den kliniska situationen.

Vår slutsats är att den dosering av atropin som undersökts i denna studie kan användas i klinisk verksamhet med något mindre oro för inducering av kolik hos häst än vad som indikeras av Williams *et al.* (2000). Det är dock viktigt att resultaten tolkas med försiktighet då dessa båda studier bygger på små hästmateriel och då även andra parametrar påverkar tarmmotiliteten. Vi rekommenderar därför att veterinärer och djurägare fortsatt är observanta på koliksymtom vid uveitbehandling hos häst och att enkla åtgärder som skrittmotion för hand används för att minska risken precis som i vår studie.

## REFERENSER

- Attenburrow, D., Donnely, J. & Soulsby, E. (1983). Periodic ophthalmia (recurrent uveitis) of horses; An evaluation of the aetiological role of microfilariae of *Onchocerca cervicalis* and the clinical management of the condition. *Equine Veterinary Journal Supplement* (2), 48-56.
- BenEzra, D. & Maftzir, G. (1990). Ocular penetration of cyclosporin A: The rabbit eye. *Investigative Ophthalmology and Visual Science* 31(7), 1362-1366.
- BenEzra, D., Maftzir, G., De Courten, C. & Timonen, P. (1990). Ocular penetration of cyclosporin A. III: The human eye. *British Journal of Ophthalmology* 74(6), 350-352.
- Dalin, F. (2014). *Utvärdering av gastrointestinala effekter och koliksymtom vid ögonbehandling med höga doser atropin hos häst*. Sveriges Lantbruksuniversitet. Institutionen för kliniska vetenskaper/Veterinärprogrammet (Examensarbete 2014:15).
- Davis, J.L., Stewart, T., Brazik, E. & Gilger, B.C. (2003). The effect of topical administration of atropine sulfate on the normal equine pupil: influence of age, breed and gender. *Vet Ophthalmol* 6(4), 329-32.
- Deeg, C.A., Ehrenhofer, M., Thurau, S.R., Reese, S., Wildner, G. & Kaspers, B. (2002). Immunopathology of recurrent uveitis in spontaneously diseased horses. *Experimental Eye Research* 75(2), 127-133.
- Deeg, C.A., Kaspers, B., Gerhards, H., Thurau, S.R., Wollanke, B. & Wildner, G. (2001). Immune responses to retinal autoantigens and peptides in equine recurrent uveitis. *Investigative Ophthalmology and Visual Science* 42(2), 393-398.
- Dwyer, A.E., Crockett, R.S. & Kalsow, C.M. (1995). Association of leptospiral seroreactivity and breed with uveitis and blindness in horses: 372 cases (1986-1993). *Journal of the American Veterinary Medical Association* 207(10), 1327-1331.
- Gelatt, K.N., Gum, G.G. & MacKay, E.O. (1995). Evaluation of Mydriatics in horses. *Veterinary & Comparative Ophthalmology* (5), 104-108.
- Gerhards, H., Wollanke, B. & Brem, S. (1999). Vitrectomy as a diagnostic and therapeutic approach for equine recurrent uveitis (ERU). *Proceedings of 45th Annu. Meet. Am. Assoc. Equine. Pract.*, 89-93.
- Gilger, B.C. & Deeg, C. (2011). Equine recurrent uveitis. In: Gilger, B.C. (Ed.) *Equine Ophthalmology*. 2. ed. pp. 317-349. Missouri: Elsevier Saunders.
- Gilger, B.C., Malok, E., Cutter, K.V., Stewart, T., Horohov, D.W. & Allen, J.B. (1999). Characterization of T-lymphocytes in the anterior uvea of eyes with chronic equine recurrent uveitis. *Veterinary Immunology and Immunopathology* 71(1), 17-28.
- Gilger, B.C., Malok, E., Stewart, T., Ashton, P., Smith, T., Jaffe, G.J. & Allen, J.B. (2000a). Long-term effect on the equine eye of an intravitreal device used for sustained release of cyclosporine A. *Veterinary Ophthalmology* 3(2-3), 105-110.

- Gilger, B.C., Malok, E., Stewart, T., Horohov, D., Ashton, P., Smith, T., Jaffe, G.J. & Allen, J.B. (2000b). Effect of an intravitreal cyclosporine implant on experimental uveitis in horses. *Veterinary Immunology and Immunopathology* 76(3-4), 239-255.
- Gilger, B.C., Salmon, J.H., Wilkie, D.A., Cruysberg, L.P.J., Kim, J., Hayat, M., Kim, H., Kim, S., Yuan, P., Lee, S.S., Harrington, S.M., Murray, P.R., Edelhofer, H.F., Csaky, K.G. & Robinson, M.R. (2006). A novel bioerodible deep scleral lamellar cyclosporine implant for uveitis. *Investigative Ophthalmology and Visual Science* 47(6), 2596-2605.
- Gilger, B.C., Salmon, J.H., Yi, N.Y., Barden, C.A., Chandler, H.L., Wendt, J.A. & Colitz, C.M.H. (2008). Role of bacteria in the pathogenesis of recurrent uveitis in horses from the southeastern United States. *American Journal of Veterinary Research* 69(10), 1329-1335.
- Gilger, B.C., Wilkie, D.A., Clode, A.B., McMullen, R.J., Utter, M.E., Komaromy, A.M., Brooks, D.E. & Salmon, J.H. (2010). Long-term outcome after implantation of a suprachoroidal cyclosporine drug delivery device in horses with recurrent uveitis. *Veterinary Ophthalmology* 13(5), 294-300.
- Gilger, B.C., Wilkie, D.A., Davidson, M.G. & Allen, J.B. (2001). Use of an intravitreal sustained-release cyclosporine delivery device for treatment of equine recurrent uveitis. *American Journal of Veterinary Research* 62(12), 1892-1896.
- Greenwood, R. & Simson, A. (1980). Clinical report of a paralytic syndrome affecting stallions, mares and foals on a Thoroughbred studfarm. *Equine Veterinary Journal* (12), 113-117.
- Hollingsworth, S.R. (2011). Diseases of the Uvea. In: Gilger, B.C. (Ed.) *Equine Ophthalmology*. 2. ed. pp. 267-281. Missouri: Elsevier Saunders.
- Jones, T. (1942). Equine periodic ophthalmia. *American Journal of Veterinary Research* (3), 45-78.
- Kaila, T., Korte, J.M. & Saari, K.M. (1999). Systemic bioavailability of ocularly applied 1% atropine eyedrops. *Acta Ophthalmologica Scandinavica* 77(2), 193-196.
- Krohne, S. & Vestre, W. (1987). Effects of flunixin meglumine and dexamethasone on aqueous protein values after intraocular surgery in the dog. *American Journal of Veterinary Research* 48(3), 420-422.
- Labelle, A.L., Hamor, R.E., Macneill, A.L., Lascola, K.M., Breaux, C.B. & Tolar, E.L. (2011). Effects of ophthalmic disease on concentrations of plasma fibrinogen and serum amyloid A in the horse. *Equine Veterinary Journal* 43(4), 460-465.
- Leiva, M., Pena, T., Armengou, L., Cesarini, C. & Monreal, L. (2010). Uveal inflammation in septic newborn foals. *J Vet Intern Med* 24(2), 391-7.
- McLaughlin, S.A., Whitley, R.D. & Gilger, B.C. (1991). Ophthalmic atropine in horses; is colic a serious problem? *Equine Veterinary Education* 3(2), 94-96.
- Parker, J. & White, K. (1992). Lyme borreliosis in cattle and horses: a review of the literature. *The Cornell Veterinarian* (82), 253-274.
- Reuss, S.M., Keith Chaffin, M. & Cohen, N.D. (2009). Extrapulmonary disorders associated with *Rhodococcus equi* infection in foals: 150 cases (1987-2007). *Journal of the American Veterinary Medical Association* 235(7), 855-863.
- Roberts, S.R. (1971). Chorioretinitis in a band of horses. *Journal of the American Veterinary Medical Association* 158(12), 2043-2046.
- Romeike, A., Brüggemann, M. & Drommer, W. (1998). Immunohistochemical Studies in Equine Recurrent Uveitis (ERU). *Veterinary Pathology* 35(6), 515-526.
- Schwink, K.L. (1992). Equine uveitis. *The Veterinary clinics of North America. Equine practice* 8(3), 557-574.
- Sillerud, C.L., Bey, R.F., Ball, M. & Bistner, S.I. (1987). Serologic correlation of suspected *Leptospira interrogans* serovar pomona-induced uveitis in a group of horses. *Journal of the American Veterinary Medical Association* 191(12), 1576-1578.

- Spiess, B.M. (2010). Equine recurrent uveitis: The European viewpoint. *Equine Veterinary Journal* 42(S37), 50-56.
- Sutton, D.G.M., Preston, T. & Love, S. (2011). Application of the lactose 13C-ureide breath test for measurement of equine oro-caecal transit time. *Equine Veterinary Journal* 43(SUPPL.39), 49-55.
- Tizard, I.R. (2009). *Veterinary immunology an introduction*. 8. ed. Missouri: Saunders Elsevier.
- Turner, C.B. & Savva, D. (1991). Detection of *Toxoplasma gondii* in Equine eyes. *The Veterinary Record* 129(6), 128.
- Ward, D.A., Ferguson, D.C., Ward, S.L., Green, K. & Kaswan, R.L. (1992). Comparison of the Blood-Aqueous Barrier Stabilizing Effects of Steroidal and Nonsteroidal Anti-inflammatory Agents in the Dog. *Progress in veterinary & comparative ophthalmology* 2(3), 117-123.
- Werry, H. & Gerhards, H. (1991). Möglichkeiten der und indikationen zur chirurgischen behandlung der equinen rezidivierenden uveitis (ERU). *Pferdeheilkunde* (7), 321-331.
- Werry, H. & Gerhards, H. (1992). Zur operativen therapie der equinen rezidivierenden uveitis (ERU). *Tierarztl Prax* (20), 178-186.
- Williams, M.M., Spiess, B.M., Pascoe, P.J. & O'Grady, M. (2000). Systemic effects of topical and subconjunctival ophthalmic atropine in the horse. *Veterinary Ophthalmology* 3(2-3), 193-199.