

# Utvärdering av gastrointestinala effekter och koliksymptom vid ögonbehandling med höga doser atropin hos häst



*Frieda Dalin*

*Uppsala  
2014*

*Examensarbete 30 hp inom veterinärprogrammet*

*ISSN 1652-8697  
Examensarbete 2014:15*



# Utvärdering av gastrointestinala effekter och koliksymptom vid ögonbehandling med höga doser atropin hos häst

## Evaluation of gastrointestinal effects and signs of colic during ocular treatment with high doses of atropine in horses

*Frieda Dalin*

**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

**Delnummer i serie:** Examensarbete 2014:15

**ISSN:** 1652-8697

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

**Nyckelord:** atropin, kolik, tarmmotilitet, häst, systemiska effekter, topikal administrering

**Key words:** atropine, colic, gut motility, horse, equine, systemic effects, topical administration

Sveriges lantbruksuniversitet  
Swedish University of Agricultural Sciences

Fakulteten för veterinärmedicin och husdjursvetenskap  
Institutionen för kliniska vetenskaper



## **SAMMANFATTNING**

Topikal administrering av atropin är en viktig del i behandlingen av ulcerativ keratit och främre uveit hos häst. Atropin har flera viktiga egenskaper vid lokal behandling av ögat såsom förmågan att framkalla pupilldilatation, paralys av ciliarmuskulaturen samt minska läckaget av proteiner och celler ur inflammerade kärl i iris. Sammantaget minskar atropin därmed risken för synechier mellan närliggande strukturer i ögat och genom detta minskar risken för komplikationer som sekundär katarakt och glaukom, samt synpåverkan till följd av en pupill som inte kan röra sig normalt. Att framkalla pupilldilatation samt cykloplegi minskar dessutom den smärta som är associerad med mios och spasm i ciliarmuskulaturen.

Inom veterinärmedicinen har det under en längre tid diskuterats kring de gastrointestinala biverkningar som kan förekomma vid behandling med atropin hos häst. Det finns några få studier publicerade som visar på sänkt tarmmotilitet vid administrering av atropin. Bland annat har Williams *et al.* (2000) publicerat en studie som visade på kraftigt sänkt tarmmotilitet, samt ökad risk för kolik vid användning av mycket höga doser topikalt administrerat atropin hos häst. Detta har lett till viss försiktighet i användandet av höga doser atropin i form av ögondroppar. I den experimentella delen av detta examensarbete har vi därför valt att undersöka de systemiska effekterna, framförallt med avseende på tarmmotilitet och koliksymptom, vid topikal aministrering av atropin i de doser som idag rekommenderas i klinisk verksamhet vid behandling av uveit hos häst (Gilger *et al.*, 2011).

Resultatet av denna studie visar att topikal administrering av 0,1 ml atropin (1 %) var tredje timme under två dygn och därefter två gånger dagligen i ytterligare tre dygn ger signifikant nedsatta auskulterbare tarmljud i jämförelse med administrering av placebo. Däremot har vi inte kunnat se någon ökad risk för kolik då ingen av hästarna vid något tillfälle under försökets gång uppvisade koliksymptom.

## **SUMMARY**

The use of topical atropine plays an important role in the treatment of ulcerative keratitis and anterior uveitis in horses. Atropine has some important properties when instilled topically onto the eye including the ability to induce pupillary dilation, paralysis of the ciliary body musculature and reduce the leakage of cells and proteinaceous fluid from inflamed iridal vessels. Altogether, this reduces the incidence of synechia formation and consequently reduces the risk for secondary cataracts and glaucoma and loss of vision due to a pupil that is unable to move properly. Inducing pupillary dilation and cycloplegia also reduce the pain associated with miosis and spasm of the ciliary body musculature.

In veterinary medicine, it is known that gastrointestinal side effects can occur after administration of atropine in horses. There are a few published studies regarding this subject. For example Williams *et al.* (2000) published an article showing that very high doses of topically administered atropine markedly reduced gut motility and induced colic in horses. This has led to some precaution as to the use of high doses of atropine in this species. In the experimental part of this study, we therefore try to evaluate the systemic effects, particularly effects on gut motility and colic signs, of topical administration of atropine in doses that are commonly used in clinical practice in the treatment of moderate to severe uveitis (Gilger *et al.*, 2011).

Our results show that topically administered atropine (1%) 0.1 ml every three hours during two days followed by 0.1 ml two times a day reduce the auscultated gut sounds in comparison to administration of placebo. However, we did not find an increased risk of colic, while none of the horses at any point during the clinical trial exhibited signs of colic.

## INNEHÅLLSFÖRTECKNING

Litteraturoversikt.....	1
Inledning.....	1
Farmakologiska egenskaper hos atropin samt ögats anatomi .....	1
Användningsområden beskrivna på veterinärsidan.....	4
Användningsområden beskrivna på humansidan.....	5
Bieffekter beskrivna på humansidan .....	5
Bieffekter beskrivna på veterinärsidan.....	5
Gastrointestinala biverkningar beskrivna hos häst.....	6
Gastrointestinala biverkningar beskrivna hos andra djurslag .....	7
Kardiovaskulära biverkningar beskrivna hos häst .....	8
Oftalmologiska biverkningar beskrivna hos häst.....	8
Material och metoder .....	10
Studiedesign .....	10
Hästar .....	10
Klinisk och oftalmologisk undersökning .....	11
Medicinering .....	11
Behandlingsregimer .....	11
Undersökningsprotokoll .....	11
Allmäntillstånd .....	11
Hjärtfrekvens och rytm.....	12
Andningsfrekvens.....	12
Slemhinnefärg .....	12
Kapillär återfyllnadstid.....	12
Pupillreflex .....	12
Tarmljud .....	12
Förekomst av ev. koliksymtom .....	12
Träckavgång .....	12
Törst .....	12
Aptit.....	12
Blodprovstagning .....	12
Statistisk analys .....	12
Resultat.....	14
Allmäntillstånd .....	14

Hjärtfrekvens och rytm.....	14
Andningsfrekvens.....	14
Slemhinnefärg .....	14
Kapillär återfyllnadstid.....	14
Pupillreflex .....	15
Tarm ljud .....	15
Förekomst av ev. koliksymtom .....	16
Träckavgång .....	16
Törst .....	16
Aptit.....	17
Blodprovstagning .....	17
Källförteckning.....	21



## LITTERATURÖVERSIKT

### Inledning

Atropin finns i flera beredningsformer och har flera användningsområden inom såväl human- som veterinärmedicinen. Ett av de främsta användningsområdena på veterinärsidan är som en viktig komponent i behandlingen av uveit (druvhinneinflammation). Detta då atropin har en förmåga att framkalla pupilldilatation (mydriasis), paralyser av ciliarmuskulaturen (cykloplegi) samt ge en stabilisering av blod-kammarvätskebarriären (McLaughlin *et al.*, 1991). Detta är effekter som dels minskar smärtan som är associerad med en sammandragen pupill och spasm i ciliarmuskulaturen och dels minskar risken för synechier (sammanväxningar). Att undvika synechier är viktigt för att minska risken för komplikationer i form av glaukom och katarakt, samt för att undvika synpåverkan till följd av en pupill som inte kan röra sig normalt. Mycket höga doser atropin i form av ögondroppar har i en experimentell studie av Williams *et al.* (2000) visat sig ha kraftig påverkan på tarmmotilitet samt inducera kolik hos häst varför försiktighet ibland råder vid förskrivning av atropin.

Syftet med den experimentella delen i detta examensarbete är att studera om det förekommer en påverkan på tarmmotilitet samt om kolik kan induceras vid topikal administrering av atropin i de doser som idag rekommenderas i klinisk hästpraktik vid behandling av kraftig uveit (Gilger *et al.*, 2011). Som ett komplement togs blodprover efter topikal administrering av atropin, 1 % för att undersöka om systemiskt detekterbara plasmakoncentrationer av atropin uppnås, samt för att se hur länge efter avslutad medicinering de detekterbara plasmakoncentrationerna kvarstår.

Hypotesen för detta examensarbete var att topikal administrering av atropin i doser relevanta för klinisk hästpraktik har en hämmande effekt på tarmmotiliteten och att kolik kan induceras vid behandling. I litteraturgenomgången ligger fokus på atropinets farmakologiska egenskaper samt effekter och bieffekter hos häst vid användning av atropin såväl systemiskt, som topikalt.

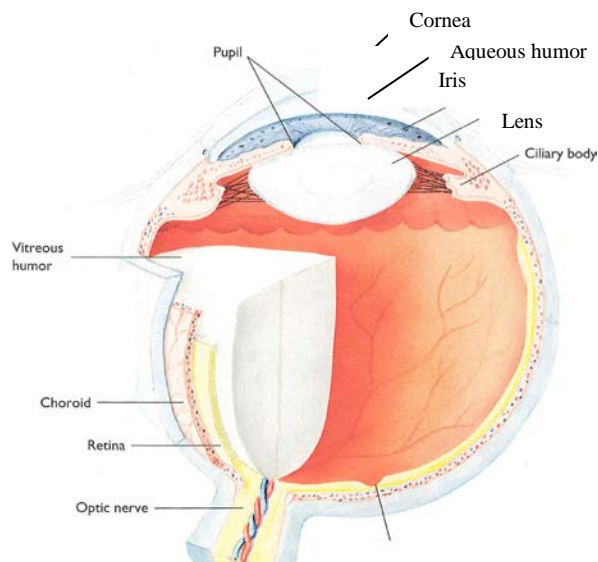
### Farmakologiska egenskaper hos atropin samt ögats anatomi

För att förstå atropinets farmakologiska egenskaper behövs en grundläggande kunskap om nervsystemets uppdelning och funktion. Nervsystemet kan delas upp i det centrala nervsystemet (CNS) och det perifera nervsystemet (PNS) (Sjaastad *et al.*, 2003). PNS brukar delas upp i tre delar, det autonoma nervsystemet (kan inte styras med viljan), det somatiska nervsystemet (kan styras med viljan) samt det sensoriska nervsystemet (skickar information till CNS). Det autonoma nervsystemet delas också upp i tre delar, det sympatiska, parasympatiska och enteriska nervsystemet. Det sympatiska och parasympatiska nervsystemet verkar antagonistiskt och förenklat kan sägas att det sympatiska nervsystemet dominerar vid situationer som kräver fysisk ansträngning och aktiveras vid fysiskt krävande förhållanden samt vid olika typer av stress. Det parasympatiska nervsystemet dominerar vid vila och stimulerar bland annat matspjälkning. Det enteriska nervsystemet är lokaliserat till gastrointestinkanalen och styr dess motorik. För att nervsignaler ska kunna skickas krävs transmittorsubstanser och receptorer för dessa. I det sympatiska nervsystemet används både acetylkolin, noradrenalin och adrenalin som transmittorsubstanser, medan det i det somatiska

och parasympatiska nervsystemet enbart används acetylcholin. I det enteriska nervsystemet används i huvudsak acetylcholin som transmittorsubstans.

Atropin är ett läkemedel som hämmar det parasympatiska påslaget genom att blockera de receptorer som acetylcholin normalt binder till i det parasympatiska nervsystemet (Plumb, 2011). Det är främst så kallade muskarinreceptorer som blockeras, men i höga koncentrationer kan även nikotinreceptorer blockeras.

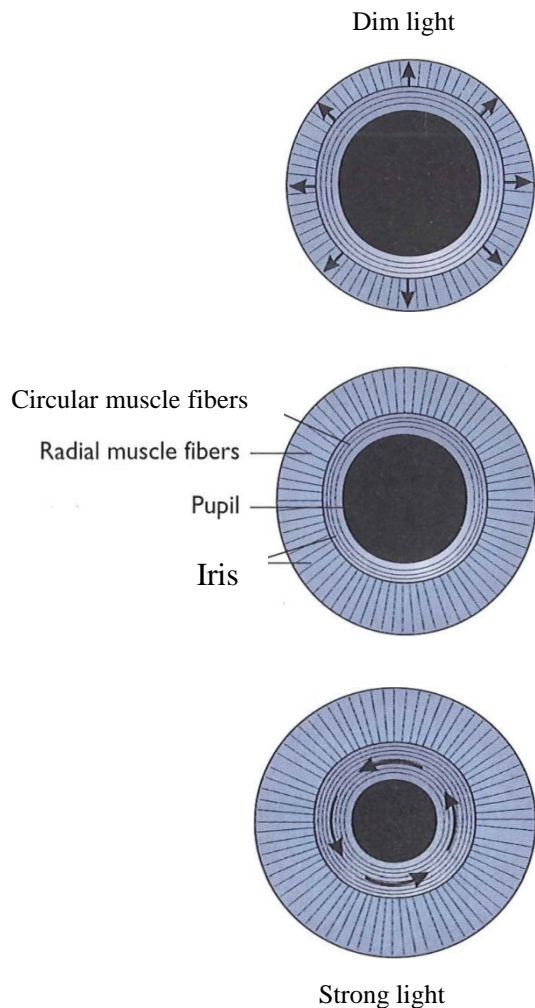
Muskarinreceptorerna är en grupp G-proteinkopplade receptorer varav det finns fem olika subtyper ( $M_1$ - $M_5$ ) (Rang & Dale, 2012). Gemensamt för samtliga är att de aktiveras av acetylcholin och kan blockeras av atropin.  $M_1$ -receptorer ses främst i CNS, perifera neuron och parietalceller i magsäcksslemhinnan. Stimulering av dessa receptorer kan bland annat orsaka excitation samt ökad utsöndring av magsaft.  $M_2$ -receptorer ses främst i hjärtat och i CNS. Stimulering av dessa receptorer har en inhibitorisk effekt vilket således bland annat ger en sänkt hjärtfrekvens.  $M_3$ -receptorer återfinns framförallt i exokrina körtlar och glatt muskulatur. Stimulering av dessa receptorer har främst en excitorisk effekt vilket stimulerar produktion av sekret så som saliv och magsaft samt kontraktion av glatt muskulatur bland annat i ögonen samt i gastrointestinalkanalen. I ögat finns glatt muskulatur i både iris och i ciliarmuskulaturen (Sjaastad *et al.*, 2003; figur 1) och en noggrannare beskrivning av dessa strukturer kommer i nästa stycke.  $M_4$ - och  $M_5$ -receptorer återfinns huvudsakligen i CNS och deras betydelse är än så länge relativt oklar (Rang & Dale, 2012). Morisset *et al.* (1981) studerade antalet muskarinreceptorer i olika delar av gastrointestinalkanalen hos råttor. I denna studie sågs att magsäck och grovtarm tillhör de organ med flest muskarinreceptorer, medan de sekretoriska organen (glandula parotis, glandula mandibularis och pancreas) tillhör de med lägst antal muskarinreceptorer.



Figur 1. Övergripande bild över ögats strukturer (Sjaastad *et al.*, 2003).

Iris består av såväl radiära som mera cirkulära muskelfibrer. Vid ett sympatiskt påslag eller vid mörker kontraherar den radiära muskulaturen och pupillen dilaterar (mydratisk pupill) medan det vid ett parasympatiskt påslag eller vid starkt ljus sker en kontraktion av den

cirkulära muskulaturen och därmed en minskning av pupillstorleken (mios) (Sjaastad *et al.*, 2003; figur 2). Ciliarmuskulaturen består av glatt muskulatur och är avsedd för att anpassa linsens form och därmed synskärpan för syn på olika avstånd. Om synskärpan ska ställas in för ett föremål långt bort slappnar ciliarmuskulaturen av och linsen får en plattare form, medan om synskärpan ska ställas in för föremål på nära håll så kontraherar ciliarmuskulaturen och linsen får en mer konvex form. Denna process kallas för ackommodation och leder till att bilden fokuseras på näthinnan.



Figur 2. Övergripande bild över den glatta muskulaturens struktur i iris (Sjaastad *et al.*, 2003).

Effekterna som ses vid systemisk administrering av atropin är dosberoende och kopplade till de effekter som ses då det parasympatiska påslaget blockeras (Plumb, 2011). I låga doser hämmas salivproduktion, bronkial sekretion, samt svettbildning hos de flesta djurslag utom hos häst. Orsaken till denna djurslagsskillnad är att häst till skillnad från många andra djurslag kontrollerar mängden svett via adrenerga istället för kolinerga fibrer, d.v.s. adrenalin och noradrenalin fungerar som transmittorsubstans istället för acetylcolin (Sjaastad *et al.*, 2003). Vid högre systemiska doser av atropin ses en dilatation av pupillen, paralytisk av ciliarmuskulaturen, samt en förhöjd hjärtfrekvens (Plumb, 2011). I ännu högre doser ses en minskad gastrointestinal- och urinvägsmotilitet. I mycket höga systemiska doser ses även en

hämning av magsaftssekretionen.

Vid såväl oral som intramuskulär injektion, inhalation och endotracheal administrering har atropin en god absorption och kan passera över såväl till CNS som över placentabarriären samt i viss utsträckning ut i mjölken hos lakterande djur (Plumb, 2011).

Vid topikal administrering av atropin 1 % beskrivs i litteraturen att dilatation av pupillen uppträder redan efter 45 minuter hos häst, men att total dilatation inte uppstår förrän efter cirka 10-48 timmar (Gelatt *et al.*, 1995b & Davis *et al.*, 2003). Effekten av atropinet kan sedan kvarstå i mer än 14 dagar efter engångsbehandling och ston och araber tycks vara extra känsliga för atropinets förmåga att framkalla pupillvidgning (Davis *et al.*, 2003). De två studier som tagits upp i detta stycke kommer beskrivas utförligare i avsnittet oftalmologiska biverkningar beskrivna hos häst.

Atropin metaboliseras i levern och utsöndras via njurarna (Plumb, 2011).

### **Användningsområden beskrivna på veterinärsidan**

Systemisk behandling med atropin har på veterinärsidan en rad olika användningsområden. Exempel på indikationer är premedicinering vid anestesi för att minska sekretionen i respirationsvägarna, behandling vid bradykardi och bronkokonstriktiva sjukdomar och som antidot vid överdos av kolinergera substanser, såsom fysostigmin (vilket dock är en ovanligt förekommande indikation) (Plumb, 2011).

Det kanske vanligaste användningsområdet för atropin på veterinärsidan är som behandling för en rad olika ögonproblem, såsom främre uveit och ulcerativ keratit med risk för främre uveit då en topikal beredning i form av ögondroppar används. Behandlingen syftar i dessa fall framförallt till att framkalla pupilldilatation (mydriasis) samt paralys av ciliarmuskulaturen (cykloplegi) (McLaughlin *et al.*, 1991). Detta dels för att minska risken för synechier mellan närliggande strukturer, dels för att minska den smärta som är associerad med spasm i ciliarmuskulaturen och mios. Utöver ovan nämnda positiva egenskaper är det hos katt visat att atropin har en förmåga att minska storleken på de tight junctions som upprätthåller blodkammbarriären, detta leder till ett minskat läckage av proteiner och celler ur inflammerade blodkärl i iris (van Alphen & Macri, 1966). Detta leder i sin tur till en minskad risk för synechier (McLaughlin *et al.*, 1991). Att undvika synechier är viktigt då dessa ökar risken för sekundär katarakt och glaukom samt för att undvika synbortfall till följd av en pupill som inte kan röra sig normalt. De dosintervall som rekommenderas vid behandling av uveit med atropin, 1 %, topikalt är enligt Gilger & Michau (2004) var sjätte timme initialt tills en pupilldilatation uppnås. Efter det krävs en dos som upprätthåller pupilldilatationen, vilket vanligtvis är en gång per dag. Det finns även beskrivet högre doser i litteraturen. Till exempel beskriver McLaughlin *et al.* (1991) doser på 1 droppe varje till varannan timme av 1-4 % atropin i form av ögondroppar. Detta dosintervall ska följas tills en dilatation av pupillen sker, varefter behandlingen kan fortsätta med 1 droppe 2-6 gånger per dag för att upprätthålla pupilldilatationen och paralys av ciliarmuskulaturen. Dessa höga doser har dock inget brett stöd i övrig litteratur.

### **Användningsområden beskrivna på humansidan**

Systemisk administrering av atropin har på humansidan likväl som på veterinärsidan en rad olika användningsområden. Exempel på indikationer upptagna i FASS (2013) är som behandling vid hypersekretion av saliv, magsaft och/eller bronkialsekret, vid spastiska tillstånd i gastrointestinkanalen, vid bradykardi samt som preoperativ medicinering. Topikal administrering i form av ögondroppar är bland annat indikerat att använda vid ögoninflammationer där det är önskvärt att framkalla mydriasis och cykloplegi. Rekommenderad dosering för 1% atropin ögondroppar är 1-2 droppar 1-3 gånger dagligen. Ett annat användningsområde som tas upp för topikal administrering av atropin i form av ögondroppar är vid centrala lins- och hornhinnegrumlingar för att åstadkomma en synförbättring.

### **Bieffekter beskrivna på humansidan**

I FASS (2013) beskrivs ett antal biverkningar som förekommer vid topikal administrering av atropin, bland de vanligare ( $>1/100$ ,  $<1/10$ ) nämns ansiktsrodnad, takykardi, hallucinationer, obstipation, försämrat närseende och ljuskänslighet. Bland de mindre vanliga ( $>1/1000$ ,  $<1/100$ ) nämns allergi och bland de sällsynta biverkningarna ( $>1/10000$ ,  $<1/1000$ ) nämns akut glaukom. Liknande biverkningar beskrivs vid systemiskt administrerat atropin, här nämns dock muntorrhet som den klart vanligaste biverkningen vid terapeutiska doser, denna biverkning beskrivs drabba de flesta patienter som får systemiskt administrerat atropin.

I dagsläget finns det endast en humanstudie som visar på detekterbara plasmakoncentrationer vid topikal administrering av atropin (Kaila *et al.*, 1999). I en fallpresentation av Princelle *et al.* (2013) beskrivs två fall hos barn som fått systemiska symptom efter administrering av topikalt atropin i form av ögondroppar. Det ena fallet berör en 6 månader gammal pojke som anlände till akutavdelningen på grund av urinretention som pågått i 36 timmar. Den enda förklaringen som hittades var topikal administrering av 2 droppar topikalt homatropin, 1 %, 3 timmar innan symptomdebut. Det andra fallet gäller en 2 år gammal pojke som anlände till akutavdelningen på grund av slöhet, ökad törst och muntorrhet. I det fallet hittades förklaringen i topikal administrering av tre droppar 1 % atropin, istället för 0,3 % atropin 30 minuter innan symptomdebut.

### **Bieffekter beskrivna på veterinärsidan**

I Plumb (2011) finns många biverkningar av systemiskt administrerat atropin beskrivna, t ex torr mun, dysfagi, ökad törst, obstipation, CNS-påverkan, takykardi, arrytmier, pupilldilatation, paralytisk av ciliarmuskulaturen samt fotofobi. Den gemensamma nämnaren är att de är kopplade till de farmakologiska effekter som atropin har i form av hämning av det parasympatiska påslaget.

Det har inom veterinärmedicinen under en längre tid diskuterats kring de gastrointestinala biverkningar som kan förekomma hos häst vid såväl systemisk som topikal administrering av atropin. Det finns få studier publicerade inom området. Nedan görs en sammanställning av ett antal artiklar som jag anser relevanta för detta examensarbete. Jag har även valt att referera till artiklar som beskriver ytterligare biverkningar, utöver de gastrointestinala, även om fokus ligger på de artiklar som handlar om gastrointestinala biverkningar då det primära syftet med

detta examensarbete är att studera tarmmotilitet och kolikrisk vid topikal administrering av atropin i form av ögondroppar.

### **Gastrointestinala biverkningar beskrivna hos häst**

Ducharme och Fubini (1983) har jämfört de gastrointestinala effekterna av två olika doser systemiskt administrerat atropin. Under den första försöksperioden injicerades atropin i dosen 0,44 mg/kg intravenöst och under den andra försöksperioden, två veckor senare, injicerades atropin i dosen 0,176 mg/kg intravenöst till fem vuxna ponnyer. Alla fem ponnyer hade vid båda doserna atropin redan efter 30 minuter minskad tarmmotilitet vilket registrerades genom auskultation av bukens fyra kvadranter under 30 sekunder vardera. Motiliteten graderades som normal, nedsatt samt total avsaknad av tarmljud, men i resultatdelen i artikeln redovisas inte i vilken utsträckning den auskulterbare tarmmotiliteten minskade eller om det skiljde sig åt beroende på vilken dos systemiskt administrerat atropin som ponnyerna fick. Vid samma tidpunkt som tarmmotiliteten tycktes minska, dvs. efter 30 minuter, beskrevs ponnyerna dessutom vara dämpade och det angavs att de hade en nedsatt aptit. Vid den lägre atropindosen återfick de matlusten efter 1-2 timmar, men vid den högre atropindosen återkom inte aptiten förrän efter 2-7,5 timme. Auskultierbar tarmmotilitet återgick till det normala inom 12 timmar hos alla ponnys utom hos en, huruvida tarmmotiliteten återgick till det normala under försöksperioden hos denna ponny är inte beskrivet. Baserat på tympanisk resonans bedömdes att tre hästar utvecklade ceacumdistension sex timmar efter atropingivan. I alla dessa fall hade hästarna fått den högre dosen atropin. En av hästarna som fick den lägre dosen atropin och två av hästarna som fick den högre dosen atropin utvecklade koliksymptom under studiens gång. Kolikepisodeserna varade i samtliga fall i 1-4 timmar och avtog utan behandling när tarmmotiliteten återgick till det normala. I artikeln beskrivs också tre fall där kolikhästar som en del i behandlingen av veterinär i fält fått behandling med systemiskt administrerat atropin i doserna 180 mg 2 gånger intramuskulärt, 20 mg atropin intravenöst och 75 mg atropin intravenöst. Hästarna var mellan 6-14 år och vägde mellan 450 och 550 kg. Hos samtliga tre hästar försämrades tillståndet efter administrering av atropin och de remitterades därför till en hästklinik för vidare utredning. I samtliga dessa fall fanns atropininducerad ileus med bland differentialdiagnoserna efter rektalundersökning då samtliga hade gasutspänd grovtarm. Dock kunde det inte i något av fallen uteslutas att den gasutspända tarmen hade en annan orsak än administrering av atropin. Författarna till artikeln menar därför att atropin inte bör användas vid behandling av gastrointestinala störningar, eftersom det, om inte annat, ger en diagnostisk osäkerhet.

Adams *et al.* (1984) redogör för en studie där de, efter att hos fyra ponnys ha opererat in sex elektroder vardera i tarmväggen, undersökte den myoelektriska samt den mekaniska aktiviteten i den distala delen av jejunum samt flexura pelvina efter administrering av atropin och fem andra läkemedel. Atropin administrerades sex gånger till fyra ponnyer i dosen 0,044 mg/kg och författarna kunde både se en minskad myoelektrisk samt mekanisk aktivitet i såväl den distala delen av jejunum som i flexura pelvina jämfört med normalt. Trots den minskade aktiviteten i tarmen efter administrering av atropin uppvisade ingen ponny koliksymptom under försökets gång.

Det finns mig veterligen endast en publicerad studie där de systemiska effekterna hos häst

undersökts efter topikalt och subkonjunktivalt administrerat atropin. Studien är uppdelad i två delstudier och genomförd av Williams *et al.* (2000). I den ena delstudien administrerades 0,1 ml atropin 1 % (1 mg) topikalt i vänster öga på sex hästar en gång i timmen under en 24-timmars period. Samtliga hästar visade sig få en minskad auskulterbar tarmmotilitet jämfört med kontrollstudien där man istället för atropin administrerade 0,1 ml hydroxymethylcellulosa, 0,5 %. Tarmmotiliteten auskulterades i alla fyra kvadranter under 60 sekunder vardera och resultatet graderades som avsaknad av tarmljud (0), närvaro av tarmljud (1) eller tarmljud konstant närvarande under hela auskultationsperioden (2). Hos de hästar som ingick i kontrollstudien kunde tarmmotilitet auskulteras i minst en av de fyra kvadranterna vid varje undersökningstillfälle och i mer än tre kvadranter vid 95 % av undersökningstillfällena. Hos de atropinbehandlade hästarna sågs en total avsaknad av auskulterbara tarmljud i alla fyra kvadranter hos samtliga hästar vid auskultationsperioder från 2-18 timmar. Utöver minskad auskulterbar tarmmotilitet utvecklade fyra av de sex atropinbehandlade hästarna koliksymptom, den första 11 timmar in i försöket och den sista vid försökets slut vid 24 timmar. I den andra delstudien administrerades 3 mg atropin subkonjunktivalt i vänster öga på sex hästar. Detta visade sig leda till en generellt sänkt tarmmotilitet hos hästarna vid en sammanslagning av alla fyra kvadranter jämfört med kontrollgruppen (som istället för atropin fått fysiologiskt koksalt injicerat subkonjunktivalt), samt orsaka koliksymptom hos en av de sex hästarna som givits atropin.

### **Gastrointestinala biverkningar beskrivna hos andra djurslag**

Hos häst finns alltså flera studier som visar på hämmad tarmmotilitet samt ökad risk för kolik vid såväl systemiskt som topikalt administrerat atropin. Det kan därför vara intressant att veta om samma mönster kan ses hos andra djurslag och jag har därför valt att redovisa två artiklar jag anser relevanta ur detta perspektiv. Mizuta *et al.* (1989) undersökte passagetiden genom tunntarmen hos beaglar genom att mäta halterna sulfapyridin i plasma efter oral administrering av salicylazosulfapyridin, ett ämne som inte absorberas förrän det når blindtarmen (ceacum). När sulfapyridin blir detekterbart i plasma har det alltså hunnit passera hela tunntarmen. I studien mättes bland annat normal passagetid genom tunntarmen, men även passagetiden efter administrering av atropin (0,1 mg/kg intravenöst) mättes och det kunde då ses en signifikant förlängd passagetid efter administrering av atropin.

Goldenberg och Burns (1968) undersökte hur systemiskt administrerat atropin påverkar den kontraktila responsen i magsäck och duodenum vid stimulering av vagusnerven samt i colon vid stimulering av pelvisnerven. I studien ingick sammanlagt 32 hundar som inför försökets början sövdes med pentobarbital. I den del av studien där den kontraktila responsen skulle mätas i magsäck och duodenum gjordes ett snitt med start vid sternum som fortsatte ner längs med revbensbågen på vänster sida för att frilägga magsäck och duodenum. Även vagusnerven frilades för att möjliggöra elektrisk stimulering av densamma. Hos de hundar där responsen i colon skulle mätas gjordes ett snitt i peritoneumområdet för att frilägga de distala delarna av colon. Även pelvisnerven fridissekerades och kapades för att möjliggöra elektrisk stimulering. I båda försöken administrerades acetylkolin kontinuerligt intraarteriellt för att åstadkomma maximal kontraktion vid stimulering. Responsen vid nervstimulering mättes hos magsäck, duodenum och colon, såväl före som efter administrering av atropin. Resultatet av

mätningarna visade bland annat att systemiskt administrerat atropin i dosen 0,1 mg/kg fullständigt hämmar de vagusinducerade kontraktionerna i magsäcken, medan det minskar men inte totalt blockerar kontraktionerna i duodenum. I colon hämmades kontraktionerna som uppstår vid stimulering av pelvisnerven vid systemisk administrering av atropin i doserna 0,01-5 mg/kg.

### **Kardiovaskulära biverkningar beskrivna hos häst**

Hinchcliff *et al.* (1991) beskriver att atropin i doser som blockerar det parasympatiska påslaget ökar såväl hjärtfrekvens som arteriellt tryck, medan till exempel slagvolymen minskar. Ingen skillnad i cardiac output kunde ses vid administrering av atropin. Att hjärtfrekvensen ökar är naturligtvis positivt i de fall då bradykardi ska behandlas, men i de fall där atropin administreras topikalt för att behandla t ex en främre uveit är det oftast inte önskvärt med kardiovaskulära förändringar. Williams *et al.* (2000) studerade även de kardiovaskulära förändringarna vid topikal administrering av atropin. I deras studie gjordes EKG-registreringar vid flera tillfällen efter såväl topikal (0,1 ml atropin, 1 % en gång i timmen under 24 timmar) som subkonjunktival (3 mg atropin vid ett tillfälle) administrering av atropin. Det gick inte att påvisa någon signifikant skillnad i hjartrytm eller hjärtfrekvens mellan kontrollgrupp och de atropinbehandlade individerna vid något av mättillfällena.

### **Oftalmologiska biverkningar beskrivna hos häst**

Vad som är biverkningar, är till viss del en definitionsfråga. Atropin används bland annat på grund av sin förmåga att framkalla pupilldilatation. Hur länge denna ska upprätthållas beror på vilken anledning som finns till en önskad pupilldilatation. I litteraturen finns det beskrivet att pupilldilatationen kan kvarstå lång tid efter topikal administrering, vilket ibland, men inte alltid, är önskvärt. Davis *et al.* (2003) undersökte hur ras, ålder och kön påverkar pupilldiametern efter en engångsdos av 2 mg atropin i form av ögondroppar i ett öga. Den vertikala pupilldiametern (VPD) mättes i båda ögonen hos samtliga 32 hästar som ingick i studien innan administrering av atropin och därefter en gång per dygn i ytterligare 14 dagar. Samtliga hästar i studien hade mörkt pigmenterade irisar. Resultatet var att topikalt administrerat atropin orsakade en pupilldilatation som kvarstod i mer än 14 dagar efter administreringstillfället. Detta är längre än vad som beskrivits i tidigare studier, enligt författarna. I samma studie dras slutsatsen att ålder inte påverkar VPD vare sig före eller efter behandling med atropin. Däremot så beskrivs att ston och araber skulle kunna vara mer känsliga för atropin. Hos ston var genomsnittlig VPD signifikant större än hos valacker vid mätningar under 5 av 15 dagar efter administrering av atropin och hos araber var genomsnittlig VPD signifikant större än hos quarterhästar, fullblod och varmblod vid mätningar under 4 av 15 dagar. Dock är studien gjord på ett relativt litet antal individer dominerat av ston och där samtliga araber är ston varvid slutsatserna måste ses med en viss försiktighet.

En förklaring till den långa durationen av atropinets effekt finns beskrivet av Salazar och Patil (1976). I deras artikel beskrivs att atropinet binder till melaninpigment i iris, vilket leder till en långsam frisättning av atropin och därmed en mer utdragen blockering av muskarinreceptorerna, vilket som tidigare beskrivits leder till en längre duration av pupilldilatationen samt paralytisk av ciliarmuskulaturen.



Hos de flesta djurslag är det kontraindicerat att använda atropin vid behandling av glaukom på grund av att det försämrar dränaget av kammarvätska genom kammarvinkeln (Mughannam *et al.*, 1999). Detta är dock omdiskuterat vid glaukom på häst, då dränage av kammarvätska hos häst till större del än hos flera andra djurslag, t ex hund och katt, tros dräneras genom det uveosclerala utflödet och detta dränage kan till och med förbättras med hjälp av atropin enligt vissa författare (Smith *et al.*, 1986). Nedan tar jag upp två studier som har undersökt hur topikalt administrerat atropin i form av ögondroppar påverkar det intraokulära trycket hos häst.

Mughannam *et al.* (1999) mätte det intraokulära trycket före och efter topikal administrering av atropin hos fyra vuxna hästar. Först mättes det intraokulära trycket vid fem tillfällen per dygn under två på varandra följande dagar utan administrering av atropin. Efter detta mättes trycket under ytterligare två dygn, men då administrerades atropin topikalt innan varje mätning (dock finns inte dosen atropin som administrerades vid varje tillfälle angiven i artikeln). Resultaten av mätningarna visade ingen signifikant skillnad i intraokulärt tryck före och efter administrering av atropin.

Herring *et al.* (2000) genomförde en liknande studie där de undersökte hur det intraokulära trycket påverkas av topikalt administrerat atropin. I denna studie ingick 11 hästar där det intraokulära trycket först mättes i varje öga två gånger per dag under två dygn. Därefter mättes trycket i varje öga två gånger per dag i ytterligare tre dagar men under dessa dagar administrerades 0,1 ml atropin, 1 %, topikalt två gånger per dag i det ena ögat, medan det i det andra ögat administrerades 0,1 ml placebo i form av salvbas innehållande petrolatum. Resultatet visade dels att det inte var någon signifikant skillnad i intraokulärt tryck mellan ögonen vid mätningarna de två första dyggen, d.v.s. innan behandling inletts. Dels visade det sig att det efter insatt behandling med atropin och placebo fanns en signifikant skillnad i intraokulärt tryck mellan de två ögonen. De atropinbehandlade ögonen hade i genomsnitt en minskning av det intraokulära trycket med 11,2 % jämfört med de ögon där placebo administrerats.

Baserat på dessa två studier är det svårt att säga hur atropin generellt påverkar det intraokulära trycket hos friska hästar och ännu svårare är det att avgöra atropins betydelse vid glaukom hos häst. För säkrare behandlingsrekommendationer krävs mer forskning.

## MATERIAL OCH METODER

### Studiedesign

Den experimentella delen i detta examensarbete är en del i ett försök som utfördes tillsammans med veterinärstudent Monika Domberg (Domberg, 2014). Försöket utfördes gemensamt, men de två examensarbetena har olika frågeställningar och jämför olika behandlingsregimer. I försöket utvärderades tre behandlingsregimer för topikalt administrerat atropin i form av ögondroppar; A (låg dos), B (hög dos) och C (placebo). I mitt examensarbete ligger fokus på jämförelsen mellan systemiska effekter vid en behandlingsregim med hög dos atropin jämfört med placebo. Försöket lades upp som en blind, randomiserad cross-over studie och de fyra hästar som ingick i försöket exponerades samtliga för de tre olika behandlingsregimerna under tre separata försöksperioder (tabell 1). Försöksperioderna varade vardera 5 dagar med cirka 5 veckors mellanrum. För att de som skulle administrera ögondropparna och granska resultatet (d.v.s. Frieda Dalin och Monika Domberg) inte skulle veta vilken behandlingsregim som använts för de olika hästarna, allokerade biträdande handledaren hästarna till respektive behandlingsgrupp samt förberedde sprutorna med atropin ögondroppar respektive placebo. Inom studien togs även blodprov för att undersöka om atropin kunde detekteras i plasma hos häst vid ovanstående, topikalt administrerade doser.

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

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

### Hästar

I försöket användes fyra stycken varmblodiga travare (två ston och två valacker, medianålder 5,5 år) som ingår i den grupp försökshästar som finns vid institutionen för kliniska vetenskaper, SLU (tabell 2). Användningen av hästarna i försöket är godkänt av Uppsala djurförsöksetiska nämnd, Dnr C 372/12.

Under försökets gång stod hästarna på en foderstat anpassad efter vikt med fri tillgång till vatten. Hästarna utfodrades med grovfoder från samma omgång vid alla tre försöksperioderna. De stallades in dagen innan försöksstart och skrittmotionerades för hand 10 minuter tre gånger per dag under de tre försöksperioderna. Mellan försöksperioderna hölls hästarna enligt ordinarie rutiner med daglig utevistelse och uppstallning nattetid.

Tabell 2. Data om hästarna som ingick i försöket

Häst	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**

Innan försöket inleddes genomfördes en allmän klinisk undersökning samt en ögonundersökning inkluderande undersökning med spaltlampa, tonometri, samt undersökning av pupillreflex hos samtliga fyra hästar. Inga avvikelser från normala kliniska resultat observerades vid dessa undersökningar och inga tecken på tidigare eller pågående ögonsjukdom påvisades.

### **Medicinering**

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

### **Behandlingsregimer**

A (lågdos): Vid vartannat tillfälle administrerades 0,1 ml atropin respektive 0,1 ml placebo i vänster öga var tredje timme i två dagar, därefter samma dos två gånger per dag i ytterligare tre dagar. 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, dvs. sammanlagt 11 mg atropin under de fem dyggen.

B (högdos): 0,1 ml atropin administrerades i vänster öga var tredje timme i två dagar, därefter 0,1 ml två gånger dagligen i ytterligare tre dagar. 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, dvs. sammanlagt 24 mg atropin under de fem dyggen.

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

### **Undersökningsprotokoll**

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

### **Allmäntillstånd**

Bedömdes som normalt (1) eller nedsatt (0).

### **Hjärtfrekvens och rytm**

Auskultation under femton sekunder på vänster sida. Antal slag multiplicerades med fyra för att räkna ut hjärtfrekvens per minut. Rytmen bestämdes till rytmisk eller arrytmisk.

### **Andningsfrekvens**

Andetagen räknades utifrån observation av flankrörelser under femton sekunder. Antal andetag multiplicerades med fyra för att räkna ut andningsfrekvens per minut.

### **Slemhinnefärg**

Bedömdes okulärt på munslemhinnan som blek, rosa eller hyperemisk.

### **Kapillär återfyllnadstid**

Bedömdes okulärt med hjälp av fingertryck på munslemhinnan ovanför överkäkens incisiver, varefter antal sekunder till normal slemhinnefärg räknades. En till två sekunder bedömdes som normalt, över två sekunder bedömdes som förlängd och under en sekund som förkortad.

### **Pupillreflex**

Bedömdes som närvarande (1) eller frånvarande (0) på vänster öga vid försökets början fram till eventuell maxdilatation.

### **Tarmljud**

Bedömdes genom att varje kvadrant, höger respektive vänster sida, auskultades under sextio sekunder. Bedömdes som avsaknad av tarmljud (0), tarmljud under delar av auskultationsperioden (1) eller tarmljud under hela auskultationsperioden (2).

### **Förekomst av ev. koliksymtom**

Hästarna iaktogs under sextio sekunder innan varje påbörjad medicinering med avseende på koliksymtom, som att de skrapade med hoven, tittade sig mot buken, sparkade sig mot buken eller omväxlande lade sig ned och reste sig, samt rullade.

### **Träckavgång**

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

### **Törst**

Hästarna fick vatten i hink och vattenåtgången antecknades en gång per dygn.

### **Aptit**

Bedömdes löpande och eventuellt foder som var kvar vägdes.

### **Blodprovstagning**

Provtagning för att detektera atropin i plasma genomfördes vid tillfällena 0, 12 och 36 timmar in i försöksperiod två och vid tillfällena 0, 0,5 och 12,5 timmar in i försöksperiod tre. I såväl försöksperiod två som tre provtogs häst 1-3, vilket medförde att en häst från respektive behandlingsregim provtogs vid varje försöksperiod. Ytterligare provtagning gjordes också sex dygn efter avslutningen av försöksperiod tre. I detta examensarbete redovisas endast resultatet för provtagningen av de hästar som administrerats hög dos atropin respektive placebo.

### **Statistisk analys**

Skillnaden i tarmljud vid olika behandlingsregimer analyserades med hjälp av sign test. En

behandlingseffekt ansågs signifikant vid ett p-värde  $<0,05$ . För att analysera parametrarna törst, träckavgång, hjärtfrekvens och andningsfrekvens användes Wilcoxon signed-rank test och en behandlingseffekt ansågs även här vara signifikant vid p-värden  $<0,05$ .

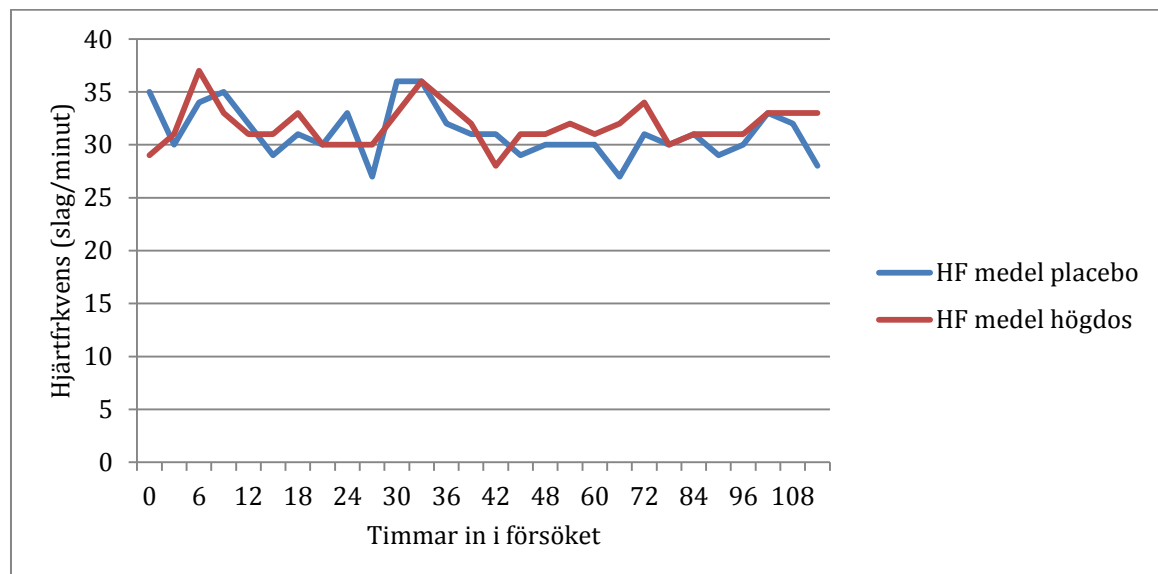
## RESULTAT

### Allmäntillstånd

Alla hästar hade vid majoriteten av undersökningstillfällena gott allmäntillstånd oberoende av behandlingsregim. Dock ansågs två hästar något dämpade vid två respektive tre undersökningstillfällena. Häst 4 bedömdes vara lindrigt dämpad vid tre undersökningstillfällena i direkt följd, dvs. under totalt sex timmar, under dag två i försöksperiod 2. Häst 2 bedömdes vara lindrigt dämpad vid två undersökningstillfällena, separerade med 18 timmar, under dag fyra och fem i försöksperiod 2. Båda hästarna administrerades placebo under respektive försöksperiod.

### Hjärtfrekvens och rytm

Avseende hjärtfrekvens kunde ingen signifikant skillnad ses vid jämförelse av de hästar som administrerats hög dos atropin och de som administrerats placebo ( $p=0,17$ ; figur 3). Tre av fyra hästar hade med ojämna mellanrum AV-block vid auskultation av hjärtat. AV-blocken kunde auskulteras under såväl atropinbehandling och placebo hos dessa tre hästar i jämförbar omfattning.



Figur 3. Diagram över hjärtfrekvens vid administrering av hög dos atropin respektive placebo.

### Andningsfrekvens

Avseende andningsfrekvens kunde ingen signifikant skillnad ses vid jämförelse av de hästar som administrerats hög dos atropin och de som administrerats placebo ( $p=0,83$ ). Hos hästarna som gavs placebo varierade andningsfrekvensen mellan 8-24 andetag/minut. Hos hästarna som administrerades hög dos atropin varierade andningsfrekvensen mellan 4-20 andetag/minut.

### Slemhinnefärg

Samtliga hästar hade rosa slemhinnor vid alla undersökningstillfällena.

### Kapillär återfyllnadstid

Samtliga hästar hade en kapillär återfyllnadstid mellan 1-2 sekunder vid alla undersökningstillfällena.

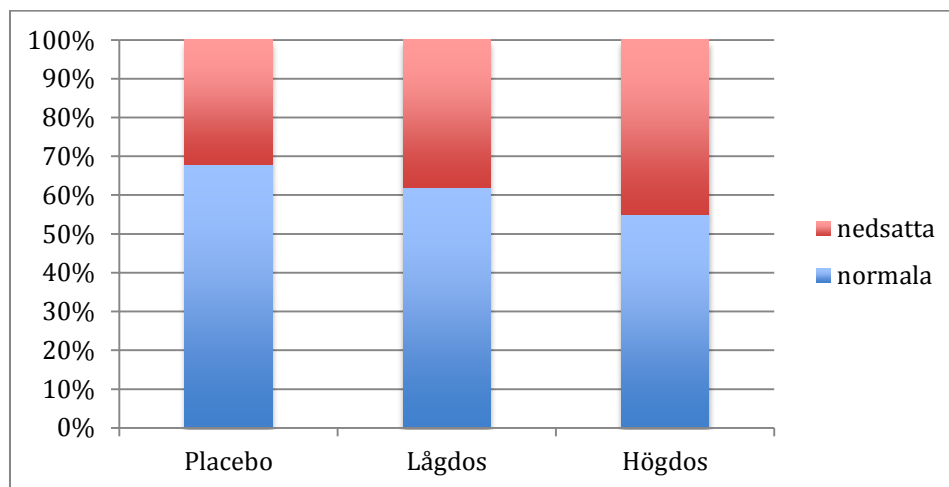
## Pupillreflex

Bedömdes som närvarande hos samtliga hästar innan administrering av placebo respektive hög dos atropin. Hos de hästar som administrerades placebo var pupillreflexen närvarande under hela försöksperioden, medan den hos de hästar som administrerades hög dos atropin gradvis minskade till total avsaknad av pupillreflex. Hos tre hästar kunde en total frånvaro av pupillreflex ses redan tre timmar efter första dosen av atropin, medan det hos den fjärde hästen dröjde nio timmar och 0,3 ml atropin, 1 % innan en total frånvaro av pupillreflex kunde ses. Hos de hästar som administrerades hög dos atropin varierade tiden från avslutat försök tills förekomst av normal pupillreflex. Efter försöksperiod ett när häst 2 administrerats hög dos atropin tog det 36 dagar innan pupillreflexen återgått till det normala. Efter försöksperiod två när häst 1 administrerats hög dos atropin tog det 27 dagar innan pupillreflexen var normal och efter försöksperiod tre när häst 1 och häst 4 administrerats hög dos atropin sågs en ljusresponsiv men fortsatt dilaterad pupill 33 dagar efter försöksavslut.

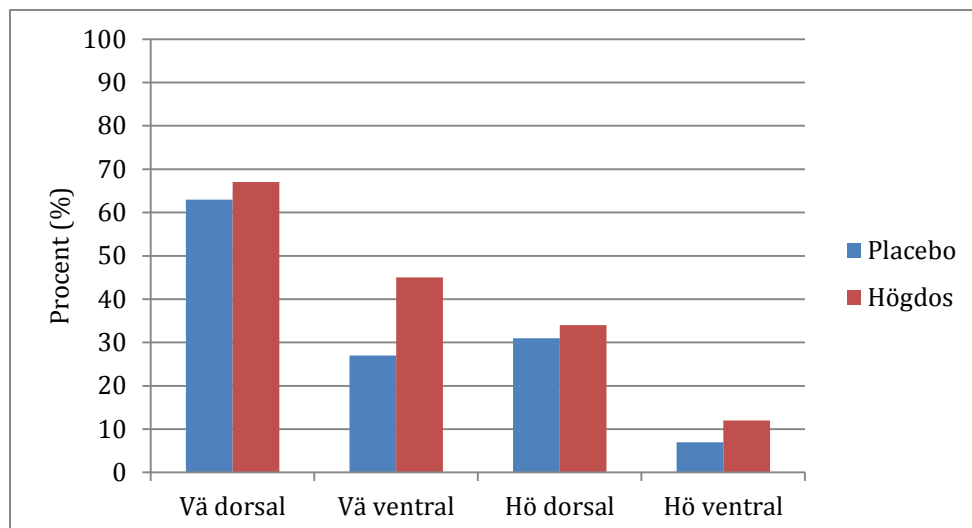
## Tarmljud

Ingen av hästarna hade vid något undersökningstillfälle total avsaknad av tarmljud. Nedsatta tarmljud auskultades vid 45 % av undersökningstillfällena hos de hästar som administrerats hög dos atropin. Detta jämfört med när hästarna administrerades placebo, då nedsatta tarmljud auskultades vid 32 % av undersökningstillfällena. Detta är en signifikant skillnad i nedsatta tarmljud vid administrering av hög dos atropin jämfört med placebo ( $p=0,0007$ ). I figur 4 ses en jämförelse av tarmljud vid respektive behandlingsregim och där visas även resultaten från auskultationerna vid låg dos atropin inkluderat från studien av Domberg (2014). Resultaten antyder en trend som talar för att tarmljuden minskar i takt med att doserna atropin ökar.

I figur 5 åskådliggörs hur tarmljuden skiljde sig åt vid auskultation av respektive kvadrant vid hög dos atropin respektive placebo. Här ses att andelen nedsatta tarmljud är störst i den vänstra dorsala kvadranten, medan lägst andel nedsatta tarmljud ses i den högra ventrala kvadranten. Andelen nedsatta tarmljud är högre vid administrering av hög dos atropin jämfört med placebo i samtliga fyra kvadranter.



Figur 4. Diagram över tarmljud vid administrering av låg dos atropin, hög dos atropin respektive placebo.



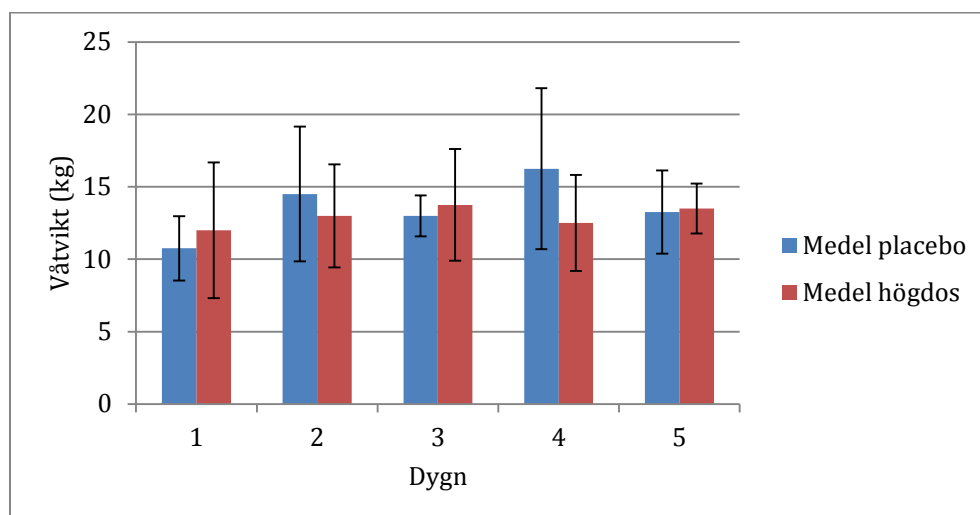
Figur 5. Diagram över nedsatta tarmljud i respektive kvadrant vid administrering av hög dos atropin respektive placebo.

### Förekomst av ev. koliksymtom

Inga hästar uppvisade koliksymptom under studiens gång oavsett vilket behandlingsregim som administrerades.

### Träckavgång

Inget tydligt samband mellan topikal administrering av atropin och träckavgång kunde ses under försöket ( $p=0,72$ ), se figur 6.

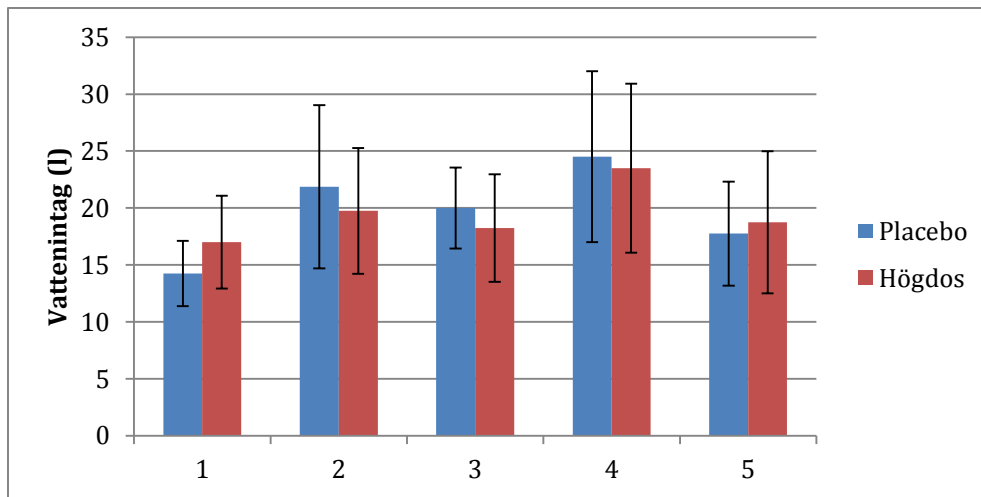


Figur 6. Diagram över träckavgång/dygn i genomsnitt vid administrering av hög dos atropin respektive placebo.

### Törst

När det gällde törst kunde ingen signifikant skillnad ses mellan atropinbehandling och placebo under försöket ( $p=0,75$ ). Hos hästarna som administrerades placebo varierade vattenintaget mellan 11-31 liter/dygn och hos hästarna som administrerades hög dos atropin varierade vattenintaget mellan 12-34 liter/dygn (figur 7).





Figur 7. Diagram över vattenintag/dygn i genomsnitt vid administrering av hög dos atropin respektive placebo.

### Aptit

Ingen av hästarna visade nedsatt aptit under något av dygnet i försöket oavsett i vilken behandlingsgrupp de var placerade i.

### Blodprovstaging

Vid blodprovstagingen sågs inga detekterbara plasmakoncentrationer av atropin vid provtagning innan det första administreringstillfället (0-prov) vid början av försöksperiod två och tre, vare sig hästen tidigare hade administrerats hög dos atropin eller placebo. Däremot detekterades atropin i plasma redan efter 30 minuter vid administrering av hög dos atropin hos häst 3 vid försöksperiod tre, samt även vid uppföljande provtagning vid 12,5 timmar. I försöksperiod två när häst 1 administrerades högdosbehandling, kunde atropin detekteras vid samtliga tillfällen efter 0-provet, dvs. både vid 12 och 36 timmar in i försöket. Vid provtagning sex dygn efter avslutet av försöksperiod tre kunde atropin inte detekteras hos häst 3 som fick högdosbehandling, trots att pupillen fortsatt var maxdilaterad vid detta tillfälle.

## DISKUSSION

De behandlingsregimer som vi har valt att använda oss av är grundade på de doser som rekommenderas vid behandling av kraftig uveit (Gilger *et al.*, 2011). Dessutom har Williams *et al.* (2000) undersökt systemiska effekter vid mer frekvent topikal atropinbehandling och att återupprepa dessa doser ansågs inte angeläget.

I nedanstående diskussion vill jag poängtera att såväl vår studie som den av Williams *et al.* (2000) är genomförda med ett litet antal hästar varvid slutsatser utifrån såväl likheter som skillnader i resultat mellan studierna får dras med viss försiktighet.

I jämförelse med studien av Williams *et al.* (2000) så har vi sett en betydligt mindre påverkan på tarmmotilitet och ingen förekomst av koliksymptom vid topikal administrering av atropin. Anledningen till att resultaten skiljer sig åt beror sannolikt på skillnad i doseringsfrekvens. I deras studie administrerades atropin varje timme medan vi i högdosgruppen gav atropin var tredje timme. En möjlig förklaring till att resultaten skiljer sig åt kan därför vara att halveringstiden för atropin hos häst är så kort att de systemiska nivåerna hinner sjunka tillräckligt vid administrering var tredje timme, och att tarmmotiliteten därmed inte påverkas i samma utsträckning. Vad vi känner till är halveringstiden för atropin vid topikal administrering inte undersökt hos häst, men hos människa har Kaila *et al.* (1999) angivit att halveringstiden vid topikal administrering av 0,3 mg atropin är 2,45 h +/- 0,76 h. En ytterligare faktor som skulle kunna påverka skillnaden i resultat var att hästarna skrittmotionerades i vår studie, medan det inte finns någon uppgift om motion i studien av Williams *et al.* (2000). Motion anses vara en viktig faktor för att öka tarmmotiliteten och minska risken för att utveckla kolik

Vi valde i likhet med Williams *et al.* (2000) att studera hjärtfrekvens och andningsfrekvens, eftersom de kan spegla förekomst av smärta, exempelvis i samband med kolik (Reed *et al.*, 2009). Det är även känt att atropin i blodet kan ge en ökad hjärtfrekvens genom parasympatisk blockad av inhibitorisk vagustonus (Hinchcliff *et al.*, 1991). Vi noterade inte någon påverkan på hjärtfrekvensen vid topikal giva av atropin oavsett behandlingsprotokoll och vi såg inte heller några skillnader i andningsfrekvens vid olika behandlingsstrategier, vilket även är i linje med resultaten hos Williams *et al.* (2000). Hos flera av hästarna noterades andra gradens AV-block. Då detta förekommer fysiologiskt hos häst och AV-block kunde auskulteras hos såväl atropinbehandlade hästar och de som fick placebo, bedömer vi att det sannolikt inte är relaterat till atropinbehandlingen och resultat från Williams *et al.* (2000) stödjer samma slutsats. En möjlig förklaring till att hjärtfrekvensen förblir opåverkad trots att tarmmotiliteten påverkas kan vara att antalet muskarinreceptorer skiljer sig mellan olika vävnader eller att olika typer av muskarinreceptorer är olika känsliga för atropin.

En felkälla i studier som inkluderar topikal ögonmedicinering är att det är svårt att applicera en korrekt dos. I de fall vi varit osäkra på om läkemedlet hamnat i ögat har vi administrerat en extra droppe, varvid hästarna i vår studie möjligen fått en något högre dos än den som är beskrivet för respektive behandlingsprotokoll. Detta har således troligtvis lett till att vi har fått en högre andel nedsatta tarmljud än om doserna hade kunnat hållas mer korrekta. Hur de

hanterat denna felkälla i studien av Williams *et al.* (2000) finns inte beskrivet.

Att notera förekomst av koliksymptom innebär vissa svårigheter. Självklara symptom som att hästarna kastar sig ner och rullar, sparkar mot magen och tittar mot buken är lätta att notera. Det är däremot svårare att värdera diffusa symptom, såsom att hästen verkar något mer dämpad än normalt. Detta inträffade under försökets gång och det var i samtliga fall då hästarna administrerades placebo varvid orsaken inte kan sättas i samband med administreringen av atropin. Däremot kan installation och därigenom reducerad motion samt kortare åttider definitivt ha betydelse och är i sig en riskfaktor för att utveckla kolik.

Maximal pupilldilatation och avsaknad av pupillreflex kunde ses redan efter tre timmar hos tre av fyra hästar. Detta är snabbare än vad som tidigare beskrivits av Gelatt *et al.* (1995b) & Davis *et al.* (2003) som beskriver att maximal pupilldilatation inte uppstår förrän efter 10-48 timmar efter en engångsdos atropin.

Detekterbara plasmakoncentrationer kunde registreras redan 30 minuter efter administrering av första dosen atropin men kunde inte detekteras sex dygn efter försökets slut trots att pupillen fortsatt var maxdilaterad vid denna tidpunkt. En kvarstående pupilldilatation kunde sedan ses mer än 30 dagar efter avslutad atropinbehandling. Detta är resultat som jag inte sett beskrivet i litteraturen tidigare, i studien av Davis *et al.* (2003) avslutas mätningarna efter 14 dagar trots att det då fortsatt ses en större genomsnittlig pupilldiameter i det atropinbehandlade ögat jämfört med det obehandlade ögat. Att pupilldilatation ses trots att detekterbara plasmakoncentrationer inte uppnås beror troligtvis på att koncentrationen är högre i ögat än i plasma. En orsak till detta tror vi är att atropinet binder till melaninpigment för att sedan succesivt frisläpps och utöva sin effekt i ögat. En annan tänkbar förklaring kan vara att våra mätmetoder inte är tillräckligt känsliga för att detektera väldigt låga plasmakoncentrationer av atropin. Plasmakoncentrationerna efter topikal administrering av atropin har vad vi känner till inte tidigare undersökts på häst. Att atropin går att detektera i plasma redan efter 30 minuter överensstämmer med resultaten på humansidan, där detekterbara plasmakoncentrationer kunde ses redan 3 minuter efter topikal administrering av atropin (Kaila *et al.*, 1999).

För att undersöka om det är halveringstid och uppnådd plasmakoncentration vid olika doseringsfrekvens som påverkar skillnaden i resultat mellan vår studie och den av Williams *et al.* (2000), kan det i framtida studier vara av värde att analysera dessa parametrar. På humansidan har det även setts en stor individuell variation i plasmakoncentration vid topikal administrering av atropin (Kaila *et al.*, 1999). Om så är fallet även för häst kan detta vara ytterligare en förklaring till skillnaden i resultat mellan olika individer och olika studier. Då vissa svårigheter upplevdes vad gäller att administrera korrekt mängd läkemedel vid varje medicineringstillfälle skulle vi rekommendera att i en sådan studie anlägga ögonkateter för medicinering.

Som ett mått på passagetid och tarmmotilitet valde vi i vår studie att inkludera vägning av träckmängd per dygn. Detta får dock anses vara ett relativt ospecifikt mått på tarmpassage. I framtida studier tycker jag därför att mer exakta metoder bör användas. Ett sätt skulle kunna

vara att som Mizuta *et al.* (1989) uppskatta tarmpassagen genom att mäta halterna sulfapyridin i plasma efter oral administrering av salicylazosulfapyridin, vilket är ett ämne som inte absorberas förrän det når ceacum. När sulfapyridin blir detekterbart i plasma har det alltså hunnit passera hela tunntarmen. Denna metod är dock inte validerad för häst.

Syftet med studien var att undersöka om topikal administrering av atropin i doser som rekommenderas vid behandling av uveit påtagligt minskar tarmmotiliteten och ökar risken för kolik. Vi fann tecken på minskad tarmmotilitet under atropinbehandlingen, men inte i något fall inducerades kolik. Vi bedömer därför att risken för att inducera kolik med de behandlingsrekommendationer som råder i dagsläget inte verkar vara så stor som tidigare ansetts, och att rekommenderade doser för atropinbehandling är tillräckligt säkra. Vidare vill vi uppmärksamma läsaren på den påverkan på tarmmotiliteten som sannolikt betingas av uppstallning och förändrade skötselrutiner som gäller för en häst med diagnostiserad uveit. Dessa ögonpatienter har även smärta, vilket är en faktor som har betydelse för tarmmotilitet och risken för att utveckla kolik. Vi rekommenderar därför att djurägare och behandlande personal fortfarande noga ger akt på koliksymptom och vidtar förebyggande åtgärder, såsom motion flera gånger dagligen i samband med topikal atropinbehandling.

## KÄLLFÖRTECKNING

- Adams, S.B., Lamar, C.H., Marty, J. (1984). Motility of the distal portion of the jejunum and pelvic flexure in ponies: Effect of six drugs. *American Journal of Veterinary research*, 45, 795-799
- 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. *Veterinary Ophthalmology*, 6, 329-332
- Domberg, M. (2014). Utvärdering av gastrointestinala effekter och koliksymptom vid ögonbehandling med låga doser atropin hos häst. Sveriges Lantbruksuniversitet/Kliniska Vetenskaper (examensarbete 2014:13)
- Ducharme, N.G., Fubini, S.I. (1983). Gastrointestinal complications associated with the use of atropine in horses. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 182, 229-231
- Gelatt, K.N., Gum, G.G., MacKay, E.O. (1995b). Evaluation of Mydriatics in Horses. *Veterinary & Comparative Ophthalmology*, 5, 104-108
- Gilger, B.C. (Ed.) *Equine Ophthalmology*. 2:a uppl. Missouri: Elsevier Saunders
- Gilger, B. C., Michau, T. M. (2004). Equine recurrent uveitis: new methods of management. *Veterinary Clinics Equine Practice*, 20, 417-427
- Goldenberg, M.M., Burns, R.H. (1968). Effect of atropine on parasympathetic responses of the gastrointestinal tract of the dog. *Archives internationales de pharmacodynamie et de therapie*, 174, 342-349
- Herring, I. P., Pickett, J. P., Champagne, E. S., Troy, G. C., Marini, M. (2000). Effect of topical 1% atropine sulfate on intraocular pressure in normal horses. *Veterinary Ophthalmology*, 3, 139-143
- Hinchcliff, K.W., McKeever, K.H., Muir, W.W. (1991). Hemodynamic Effects of Atropine, Dobutamine, Nitroprusside, Phenylephrine, and Propranolol in Conscious Horses. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 5, 80-86
- Kaila, T., Korte, J-M., Saari, M. (1999). Systemic bioavailability of ocularly applied 1% atropine eyedrops. *Acta Ophthalmologica Scandinavica*, 77, 193-196
- Läkemedelsindustriföreningens Service AB. (2013). *Fass*. Vällingby: Elanders Sverige AB
- McLaughlin, S.A., Whitley, R.D., Gilger, B.C. (1991). Ophthalmic atropine in horses: is colic a serious problem?. *Equine Veterinary Education*, 3, 94-96
- Mizuta, H., Kawazoe, Y., Haga, K., Ogawa, K., Yokobe, T. (1989). Determination of small intestinal transit time in beagle dogs using salicylazosulfapyridine. *Yakugaku Zasshi*, 109, 760-765
- Morisset, J., Geoffrion, L., Larose, L., Poirier, G. G. (1981). Distribution of Muscarinic Receptors in the Digestive Tract Organs. *Pharmacology*, 22, 189-195
- Mughannam, A. J., Buyukmihci, N. C., Kass, P. H. (1999). Effect of topical atropine on intraocular pressure and pupill diameter in the normal horse eye. *Veterinary Ophthalmology*, 2, 213-215
- Plumb, D.C. (2011). *Plumb's Veterinary Drug Handbook*. 7:e uppl. Iowa: Wiley-Blackwell

- Princelle, A., Hue, V., Pruvost, I., Potey, C., Dubos, F., Martinot, A. (2013). Systemic adverse effects of topical ocular instillation of atropine in two children. *Archives de Pédiatrie*, 20, 391-394
- Rang, H. P., Dale, M. M., Ritter, J. M., Flower, R. J., Henderson, G. (2012). *Pharmacology*. 7:e uppl. Spain: Elsevier Inc.
- Reed, S.M., Bayly, W.M., Sellon, D.C. (2009). *Equine Internal Medicine*. 3:e uppl. USA: Saunders Elsevier
- Salazar, M., Patil, P.N. (1976). An explanation for the long duration of mydriatic effect of atropine in the eye. *Investigative Ophthalmology*, 15, 671-673
- Sjaastad, Ö. V., Hove, K., Sand, O. (2003). *Physiology of Domestic Animals*. 1:a uppl. Oslo: Scandinavian Veterinary Press
- Smith, P. J., Samuelson, D. A., Brooks, D. E., Whitley, R. D. (1986). Unconventional aqueous humor outflow of microspheres perfused into the equine eye. *American Journal of Veterinary Research*, 47, 149-154
- Van Alphen, G. W. H. M., Macri, F. J. (1966). Entrance of Fluorescein Into Aqueous Humor of Cat Eye. *Archives of ophthalmology*, 75, 247-253
- 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, 193-199