



Sveriges lantbruksuniversitet
Fakulteten för Veterinärmedicin och husdjursvetenskap
Institutionen för kliniska vetenskaper

Effekter av sedering med dexmedetomidin och butorfanol på hudreaktivitet vid intradermaltest på friska hundar

Anna Dahlheim

Uppsala

2010

Examensarbete inom veterinärprogrammet

*ISSN 1652-8697
Examensarbete 2010:04*

Effekter av sedering med dexmedetomidin och butorfanol på hudreaktivitet vid intradermaltest på friska hundar

Anna Dahlheim

*Handledare: Handledare leg. vet. Kerstin Bergvall,
Institutionen för kliniska vetenskaper*

Bernt Jones, Institutionen för kliniska vetenskaper

*Examensarbete inom veterinärprogrammet, Uppsala 2010
Fakulteten för Veterinärmedicin och husdjursvetenskap
Institutionen för kliniska vetenskaper*

Kurskod: EX0239, Nivå X, 30hp

Nyckelord: hund, allergi, atopisk dermatit, atopi, intradermaltest, sedering, dexmedetomidin, butorfanol

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

INNEHÅLLSFÖRTECKNING

Inledning	4
Atopisk dermatit	5
Incidens, prevalens & predisposition	5
Patogenes	6
Kliniska symtom	7
Diagnos	9
Behandling	11
Bakgrund.....	13
Dexmedetomidins farmakologiska egenskaper	14
Medetomidin	15
Butorfanols farmakologiska egenskaper	15
Dexmedetomidin och butorfanol	16
Syfte	16
Hypotes	16
Material och metoder	16
Försöksdesign	16
Studiepopulation och sederingsprotokoll	17
Intradermaltest	17
Avläsning	18
Statistisk analys	18
Resultat.....	19
Diskussion.....	21
Hudreaktionerna	21
Sederingskvaliteten	22
Resultatens signifikans för referenspopulationen	23
Slutsatser	23
Sammanfattning	23
Summary	24
Referenser	25
Tack.....	30
Bilaga I.....	31
Kliniska kriterier för atopi	31
Kliniska kriterier enligt Willemse	31
Kliniska kriterier enligt Prélaud <i>et al.</i>	31
Bilaga II.....	32
Tabeller över hundarnas individuella testresultat	32

INLEDNING

Atopi är den vanligaste formen av allergi bland svenska hundar. Intradermaltest är i skrivandets stund det säkraste och mest använda diagnostiska hjälpmedlet för att identifiera vilka ämnen i omgivningen en atopisk hund reagerar mot. Intramuskulär injektion med kombinationen av dexmedetomidin och butorfanol används ofta i praxis för sederings och smärtlindring inför intradermaltest på hund. Det saknas dock dokumentation på huruvida denna form av premedicinering interfererar med testresultatet.

Om dexmedetomidin och butorfanol förstärker hudreaktiviteten vid intradermaltest innebär det ökad risk för falskt positiva resultat, vilket kan leda till att patienter behandlas för hypersensitivitet i onödan. Om dexmedetomidin och butorfanol istället hämmar hudreaktionerna, medför det risk för falskt negativa testresultat, som följaktligen kan resultera i att patienter utan diagnos blir otillräckligt behandlade och tvingas leva med onödigt lidande, eller blir avlivade.

Syfte med denna studie är att utvärdera effekterna av dexmedetomidin och butorfanol vid intradermaltest på hund, med hopp om ett resultat som ger stöd för en förhållandevis billig och arbetsbesparande sederingsmetod, med god smärtlindring och färre biverkningar än den traditionellt rekommenderade substansen xylazin.

ATOPISK DERMATIT

Incidens, prevalens & predisposition

Atopi är den vanligaste formen av allergi hos skandinaviska hundar (Bergvall, K., pers. medd., 2007; Scott, Miller & Griffin, 2001). Nødtvedt *et al.* (2006) har uppskattat incidensen (antalet nya sjukdomsfall under en viss period) av atopisk dermatit, grundat på en sammanställning av sjukdomsstatistik från 394 0000 sjukvårdsförsäkrade hundar under perioden 1995-2002. Incidenstalet i denna studiepopulation, där patienten dels behövde vara sjukvårdsförsäkrad i Agria och dessutom ha kommit upp i skadereglerande veterinärvårdskostnad, var 1.7 st fall per 1000 st hundar och år. Vid samma undersökning hade 5.1 % av hundar som fått sjukvårdsersättning på grund av dermatologiska sjukdomar diagnostiserats med atopisk dermatit (Nødtvedt *et al.*, 2006). En senare studie, Holm *et al.* (2007), baserad på registrerade diagnoser från 6 st djursjukhus och kliniker under perioden 1999-2003, visade att av 53 822 st registrerade patienter hade 3 % fått diagnosen atopisk dermatit. Andelen hundar med atopisk dermatit utgjorde i denna studie 13 % av alla hundar med dermatoser (Holm *et al.*, 2007).

Incidensen av atopisk dermatit skiljer sig mellan landsregioner på grund av geografiska skillnader gällande förekomsten av vissa allergener (t.ex. pollen), årlig mängd nederbörd, populationsdensitet, lokal hundraspopularitet, varierade diagnostiska kriterier vid veterinärkliniker och närheten till veterinär med dermatologisk specialistkompetens (Scott, 1981; Griffin, Kwochka & MacDonald 1993; Nødtvedt *et al.*, 2007). Enligt Nødtvedt *et al.* (2007) var incidensen högst i södra delen av Sverige, sannolikt till följd av högre populationstäthet och möjligen på grund av högre luftföroreningsgrad, samt bättre tillgång till veterinära dermatologer.

Cirka 10-15 % av hundpopulationen anses generellt vara drabbad av atopisk dermatit (Griffin, Kwochka & MacDonald, 1993; Öhlén & Bergvall, 1999; Scott, Miller & Griffin, 2001). Baserat på Nødtvedt *et als.* (2006) estimering av incidensen, menar denna studiegrupp att prevalensen (antalet hundar med atopisk dermatit vid ett visst tillfälle) i Sverige sannolikt är lägre än de siffror som figurerar i övrig litteratur.

Alla hundraser kan drabbas av atopisk dermatit. Tillståndet förekommer dock mer frekvent inom vissa raser på grund av sjukdomens ärftliga karaktär (Reedy, Miller & Willemse, 1997; Sousa & Marsella, 2001).

Nødtvedt *et al.* (2006) utförde en riskvärdering för atopisk dermatit med hänsyn till hundras, baserat på tidigare nämnda sammanställning av hundförsäkringsdata. I denna undersökning var bullterriern kraftigt överrepresenterad sjukdomsmässigt (21 st fall per 1000 st hundar och år) och löper enligt värderingen 13 gånger högre risk att drabbas av atopisk dermatit, jämfört med andra hundraser (Nødtvedt *et al.*, 2006; Holm *et al.*, 2007). Nødtvedt *et al.* (2006) fann även att en ökad risk förelåg hos welsh terrier, boxer och west highland white terrier, samt schäfer, dalmatiner, staffordshire bullterrier och wachtelhund. Hundraserna åter nämns även bland de mest frekvent drabbade raserna i studien av Holm *et al.* (2007). Den senare studien saknar bias av populationsurval baserat på försäkringsstatus och kostnad

för veterinärbesök och dessa hundraser kan därför antas vara representativa för den svenska hundpopulationen.

Undersökningar genomförda av Halliwell och Schwartzman (1971), samt Scott (1981) indikerar att tikar har större benägenhet att utveckla atopi än hanhundar. I en rapport av Nesbitt (1978) var fler hanhundar än tikar drabbade av atopisk dermatit. Andra studier har inte kunnat påvisa någon könspre disposition (Scott 1981; Griffin & DeBoer 2001; Scott, Miller & Griffin 2001; Nødtvedt *et al.*, 2006, Holm *et al.*, 2007).

Patogenes

Atopi är en multifaktoriell sjukdom. Både genetiska faktorer och miljöbetingelser har betydelse för sjukdomsutvecklingen (Griffin, Kwochka & MacDonald, 1993). Genetikens inverkan är komplex och ännu inte helt klarlagd (Sousa & Marsella, 2001). Det råder en ärftlig benägenhet för överdriven produktion av IgE-antikroppar, mot normalt harmlösa ämnen i omgivningen (Reedy, Miller & Willemse, 1997; deWeck *et al.*, 1997). Undersökningar tyder på att det föreligger brist på epidermalt filaggrin, samt strukturella avvikelser hos lipidlameller i *str. corneum* hos atopiska hundar. Dessa defekter i hudbarriären leder till ökad transepidermal vätskeförlust och torr hud samt ökad mottaglighet för perkutant upptag av allergener/allergiframkallande antigener (Hill & Olivry, 2001; Olivry & Hill, 2001a; Marsella & Girolomoni, 2009). Överkänslighet mot specifika allergener tycks inte vara ärftligt (Reedy, Miller & Willemse, 1997). En genetiskt predisponerad hund som befinner sig i en miljö med hög allergenbelastning löper större risk för att utveckla atopisk dermatit (Scott, Miller & Griffin, 2001).

Vid atopi ger upprepad kontakt med samma allergen upphov till en allergenspecifik, antikroppsmedierad typ I hypersensitivitetsreaktion. Allergenerna upptas perkutant, inhaleras eller intas per os (Öhlén & Bergvall, 1999; Scott, Miller & Griffin, 2001). Första gången hunden kommer i kontakt med ett allergen/allergiframkallande antigen, binder detta till MHC klass II-molekyler på Langerhans celler (dendritiska, antigenpresenterande celler). Dessa celler ansvarar sedan för antigenpresentation via T-cellsreceptorn på naiva T-lymfocyter (Tizard, 2000; DeBoer & Marsella, 2001; Hill & Olivry, 2001). Antigenpresentationen väcker ett T-lymfocyt svar som domineras av produktion och frisättning av cytokiner från Th-celler av subtyp 2 (Hill & Olivry, 2001). Den huvudsakliga påföljden av ett Th2-respons är att B-lymfocyter stimuleras till antikroppsproduktion (IgE) (Tizard, 2000; Hill & Olivry, 2001). Lymfocyter har därmed en central roll vid hypersensitivitetsutveckling.

IgE har hög affinitet för Fcε-receptorer på mastceller och basofila granulocytters yta (Tizard, 2000). Vid bindning av IgE till Fcε-receptorer bildas allergenspecifika komplex och hunden blir sensibiliserad mot allergenet (Parham, 2000). Även subtyper av IgG (IgGd) kan bindas till mastceller och framkalla en typ 1-hypersensitivitetsreaktion. Mastceller har dock färre receptorer för IgGd, än för IgE. IgGd har dessutom lägre affinitet för Fcε-receptorerna, vilket gör att sensibiliseringsperioden är förhållandevis kortvarig (Reedy, Miller & Willemse, 1997; Tizard, 2000).

När en sensibiliserad hund åter exponeras för samma allergen (Parham, 2000) och detta korsbinder två IgE-molekyler kopplade till samma mastcell, degranulerar cellen och frisätter lagrade, vasoreaktiva substanser (histamin, heparin med mera) samt börjar producera och frisätta cytokiner och inflammationsmediatorer som leukotriener, proteaser och prostaglandiner (Tizard, 2000). De vasoreaktiva substanserna orsakar en omedelbar, kortvarig överkänslighetsreaktion med vasodilatation, ökad kärlpermeabilitet och ödembildning (Reedy, Miller & Willemse, 1997). Det är troligt att atopi hos hund orsakas av en kombination av en omedelbar och en fördröjd reaktion (Scott, Miller & Griffin, 2001). Ett flertal ämnen producerade av mastceller utövar en kemotaktisk effekt på inflammationsceller, vilket kan leda till en fördröjd reaktion orsakad av bland annat neutrofila-, basofila- och eosinofila granulocyter, ca 8-12 timmar efter kontakt med ett allergen. Cellinfiltratet vid den fördröjda reaktionen orsakar vävnadsskador och underhåller inflammationen (Reedy, Miller & Willemse, 1997).

Bland svenska hundar med atopisk dermatit dominerar överkänslighetsreaktioner mot husdammskvalster (framför allt *Dermatophagoides farinae*), medan allergi mot pollen är något ovanligare (Öhlén 1992; Nødtvedt *et al.*, 2006). De flesta av hundarna producerar allergenspecifika IgE-antikroppar mot mer än ett allergen (Öhlén, 1992; Tizard, 2000).

Kliniska symtom

Atopi hos hund yttrar sig främst som dermatit, med klåda som det mest framträdande symtomet (Willemse, 1986; Griffin, Kwochka & MacDonald, 1993; Olivry, DeBoer & Griffin, 2001). Klådan, med eller utan primära hudförändringar, är typiskt lokaliserad till ansikte, öron, axiller, ljumskar och tassar, men kan även vara generell (Scott, 1981; Willemse, 1986; Griffin, Kwochka & MacDonald, 1993; Griffin & DeBoer, 2001). Vid en undersökning utförd av Scott (1981) uppgavs det att symtomen hos en grupp atopiska hundar varit begränsade till ansikte, tassar och ventrala abdomen vid sjukdomens debut, men att 42 % hade utvecklat generella symtom vid undersökningstillfället.

Klådan leder till sekundära, självförvällade lesioner till exempel erosioner, krustor och alopeci i affektionsområdena. Efter hand som sjukdomen fortskrider leder kronisk inflammation, upprepad friktion och sekundära hudinfektioner ofta till hyperpigmentering och lichenifikation (Reedy, Miller & Willemse, 1997; Griffin, Kwochka & MacDonald, 1993; Scott, Miller & Griffin, 2001; Griffin & DeBoer, 2001; Gross *et al.*, 2005). Primära hudförändringar i form av erytem blir mindre tydliga och symtombilden domineras i regel av de sekundära lesionerna (Griffin & DeBoer, 2001).

Klinisk sjukdom uppträder vanligen vid sex månader till tre års ålder (Griffin & DeBoer, 2001). Symtomdebut ses sällan hos hundar äldre än sex år (Reedy, Miller & Willemse, 1997).

Atopisk dermatit kan uppvisa säsongsmässiga variationer, beroende på vilka typer av allergener hundarna reagerar mot (Öhlén & Bergvall, 1999; Griffin & DeBoer, 2001). Symtomen är ofta säsongsbetonade vid sjukdomens debut och utvecklas

sedan i de flesta fall till problem året om (Scott, 1981; Willemse, 1986; Griffin, Kwochka & MacDonald, 1993; Griffin & DeBoer, 2001).

Reciverande otitis externa är vanligt förekommande hos atopiska hundar (Griffin, Kwochka & MacDonald, 1993; Griffin & DeBoer, 2001). 55 % av de atopiska hundar som ingick i Scotts studie (1981) hade otitis externa och hos 3 % var otitis externa det enda symtomet.

Atopiska hundar blir i påtagligt större utsträckning koloniserade av *Staphylococcus pseudintermedius* och *Malassezia pachydermatis* jämfört med friska hundar. *S. pseudintermedius* har även visat sig ha ökad adhesion till epidermala celler hos atopiska individer. Utöver detta har atopiker en sviktande hudbarriär på grund av inflammation, självförvällat trauma och möjligen även defekt lipidlager i huden samt nedreglerat cellmedierat immunförsvar. Dessa faktorer gör hundarna mer mottagliga för sekundära infektioner, varför pyodermier och jästsvampsinfektioner är vanliga problem hos dessa patienter (Olivry & Sousa, 2001; Marsella & Sousa, 2001; DeBoer & Marsella, 2001; Olivry *et al.*, 2005). Vidare underhåller hudinfektioner ytterligare inflammatorisk reaktion och klåda samt spelar en viktig roll vid episoder av exacerbationer och recidiv av symtom (DeBoer & Marsella, 2001; Olivry & Sousa, 2001) Man har funnit IgE-antikroppar specifika mot både *Staphylococcus* sp. och *Malassezia* sp. hos hundar, vilket tyder på att mikroberna i sig, eller deras produkter, kan framkalla hypersensitivitetsreaktioner. Det har även spekulerats huruvida exotoxiner producerade av *Staphylococcus* sp. kan fungera som så kallade superantigener med en förmåga att aktivera T-lymfocyter utan specifika antigenreceptorer och därmed stimulera en mer vidsträckt immunologisk reaktion hos hund (DeBoer & Marsella, 2001; Olivry *et al.*, 2005).

Utöver dermatologiska symtom hos atopiska patienter kan konjunktivit och rhinit förekomma (Öhlén & Bergvall, 1999; Olivry, DeBoer & Griffin, 2001). Gastrointestinala- och urogenitala störningar samt astmaliknande symtom är rapporterade, men inte bekräftade (Griffin & DeBoer, 2001). Det är ännu inte fastställt om icke dermatologiska symtom förekommer utan samtida hudlesioner, eftersom klåda är ett generellt huvudkriterium för att hundar ska ingå i vetenskapliga studier om atopi (Griffin & DeBoer, 2001).

Symtombilden kan kompliceras om patienten lider av andra, samtidigt förekommande sjukdomar. Upp till 40 % av atopiska hundar lider även av fodermedelsöverkänslighet (Griffin, Kwochka & MacDonald, 1993; Öhlén & Bergvall, 1999; Strage, 2004).

Teoretiskt sett har varje atopisk hund en individuell toleransnivå gällande hur stor allergenbörda som krävs innan den visar allergiska symtom samt hur mycket klåda som tolereras innan hunden böjar att klia sig. I litteraturen benämns detta fenomen ofta som olika tröskelvärden, det vill säga hunden visar allergiska symtom när allergenbelastningen överstiger "allergitröskeln". Förutom atopi, kan bland annat psykisk stress, torr hud, fuktig miljö, hudinfektioner, ektoparasiter samt andra former av sjukdomar bidra till klådan. Allergenbelastningen, tillsammans med icke allergirelaterade faktorer utövar en summeringseffekt av

klådstimuli. Detta resonemang är viktigt att beakta vid behandling av atopisk dermatit (Griffin, Kwochka & MacDonald, 1993; Marsella & Sousa, 2001).

Diagnos

Det finns inget patognomont sjukdomstecken, eller något specifikt test att använda i ett tidigt skede av utredningen, för säker diagnostik av atopisk dermatit. Atopisk dermatit är en klinisk diagnos som grundas på anamnestiska och symtomatiska kriterier samt noggrant uteslutande av differentialdiagnoser. Besvärsorsakande allergener kan sedan identifieras med hjälp av allergitester i form av intradermaltest eller IgE-serologi (DeBoer & Hillier, 2001a).

Sjukdomskriterier för klinisk misstanke om atopi hos hund fastställdes av Willemse år 1986 och modifierades av Prélard *et al.* 12 år senare (Willemse, 1986; DeBoer & Hillier, 2001a; Griffin & DeBoer, 2001). I ”ACVD task force on canine atopic dermatitis” refererar Griffin och DeBoer (2001) till dessa kriterier och menar att misstanke om atopi bör väckas om sjukdomsdebut med klåda skett vid ung ålder, symtomen är eller har varit säsongsbetonade, samt om hudlesionerna företrädesvis finns i ansikte, axiller, extremiteter och/eller ventralt på bålen. Kliniska kriterier för atopi enligt Willemse (1986) och Prélard *et al.* (1998) listas i bilaga I.

När patienter uppfyller ovan nämnda kriterier bör atopi betraktas som en differentialdiagnos. Det finns dock risker med att använda dessa kriterier som en diagnostisk checklista, eftersom hundar med exempelvis skabb eller fodermedelsöverkänslighet kan uppfylla samma kriterier. Tillika bör man aldrig förkasta misstanken om atopi om patienten inte helt uppfyller kriterierna. Willemses kriterier har inte utvärderats avseende diagnosens sensitivitet och specificitet. Prélards kriterier har visat sig ge felaktig diagnos hos var femte hund, som uppfyllt tre av fem möjliga kriterier. Sjukdomskriterierna kan betraktas som ett diagnostiskt hjälpmedel, men bör aldrig användas som en ersättning för en grundlig utredning av möjliga differentialdiagnoser (DeBoer & Hillier, 2001a).

En preliminär diagnos kan ställas efter att en grundlig anamnes och en utförlig klinisk underökning ger information och fynd som överensstämmer med allergisk sjukdom och provtagning samt utredningsarbete utesluter vanliga differentialdiagnoser (Scott, 1981; Willemse, 1986; Scott, Miller & Griffin, 2001). Ektoparasiter, hudinfektioner och fodermedelsöverkänslighet tillhör de diagnoser som skall uteslutas innan diagnosen atopisk dermatit ställs (Scott, 1981; Griffin, Kwochka & MacDonald, 1993; DeBoer & Hillier, 2001a).

Intradermaltest (IDT), serologiska tester och hudbiopsier ger ytterligare underlag för diagnosen (Öhlén & Bergvall, 1999; DeBoer & Hillier 2001). Eftersom det förekommer falska positiva och falska negativa resultat vid allergitester är dessa undersökningar indikerade först efter att ovan nämnda differentialdiagnoser har uteslutits, vilket understryks av DeBoer och Hillier i ”ACVD task force on canine atopic dermatitis” (Willemse, 1986; DeBoer & Hillier, 2001a,b). Förutom bekräftande av diagnosen påvisar IDT och serologiska tester vilka allergener hunden är överkänslig mot. Med denna information har man sedan möjlighet att försöka undvika dessa allergener eller inkludera dem i allergenspecifik immunoterapi (hyposensibilisering) (Scott, Miller, Griffin, 2001).

Vid IDT injiceras allergenextrakt respektive lösningar av histamin (positiv kontroll) och koksalt (negativ kontroll) i dermis (Willemse, 1986). Hundar med atopisk dermatit, allergiska mot något eller några av de i testen ingående allergenerna, reagerar med en omedelbar typ-1 hypersensitivitetsreaktion. Hundens sjukdomshistoria och vardagsmiljö/omgivning styr vilka allergener som inkluderas i testpanelen (Hillier & DeBoer, 2001). IDT är det mest använda och pålitligaste diagnostiska hjälpmedlet vid atopi (Willemse, 1986; Öhlén & Bergvall, 1999; Hillier & DeBoer, 2001). Trots detta saknas generell standardisering av teknik, allergenextrakt och tolkning av testresultatet (Hillier & DeBoer, 2001). Nackdelar med metoden är att den kräver tid och erfarenhet. Dessutom är avläsningen till stor del subjektiv och patienten behöver oftast sederas. Vidare kan IDT inte utföras på inflammerad hud (Hillier & DeBoer, 2001). IDT har en estimerad sensitivitet på 80 % (Sousa & Norton, 1990). Falskt positiva resultat kan uppstå på grund av irriterande injektionslösningar, fel teknik, hudirritation (negativ kontroll ger utslag) samt subklinisk hypersensitivitet (Hillier & DeBoer, 2001). Vanliga orsaker till falska negativa resultat är fel teknik, för låg allergenkonzentration, irrelevanta allergener och antiinflammatorisk medicinering (Hillier & DeBoer, 2001).

Serologiska allergitesterna påvisar förekomst av allergenspecifika IgE- och IgG-antikroppar (Willemse, 1986; DeBoer & Hillier, 2001b). Fördelar med serologiska metoder är att blodprovtagning utförs kvickt och enkelt och hunden slipper sederas (Scott, Miller & Griffin, 2001) samt att bedömningen av testresultatet är objektiv (Sousa & Norton, 1990). Det saknas dock tillförlitliga serologiska metoder för hund. Olika testmetoder samt brist på standardisering av dessa försvårar jämförande utvärderingar. I brist på definitiva diagnostiska metoder används IDT som "facit" vid undersökningar av serologiska testers sensitivitet och specificitet, trots att det förekommer falska positiva och negativa resultat även vid IDT (DeBoer & Hillier, 2001b). Sævik, Ulstein och Larsen (2003) utvärderade ELISA-metodens tillförlitlighet på friska, atopiska samt icke atopiska hundar med klåda. Testgruppen fann att metoden har låg sensitivitet (53.6 %) och relativt hög specificitet (84.4 %). Vid försöket var korrelationen mellan resultaten från IDT och ELISA generellt dålig, trots att man använt testallergener från samma tillverkare vid de olika testerna (Sævik, Ulstein & Larsen, 2003).

Mätning av den totala halten IgE i serum är av föga klinisk relevans, eftersom även icke allergiska hundar kan ha relativt hög IgE-halt. Detta är sannolikt en följd av vaccinationer och endoparasitära infektioner. Metoden är av större värde på humansidan (DeBoer & Hillier, 2001b)

Hudbiopsier med hyperplastisk, spongiös, perivaskulär dermatit och ett blandat cellinfiltrat talar för atopisk dermatit. Cellinfiltratet består typiskt av Langerhans celler, T-lymfocyter och mastceller samt sparsamt med eosinofiler (Olivry & Hill, 2001b). Neutrofiler är ofta få till antalet vid okomplicerad atopisk dermatit, men kan vara den dominerande celltypen vid sekundära pyodermier (Hill & Olivry, 2001).

Behandling

Det finns inget botemedel mot allergier, men de kliniska yttringarna av atopi kan i de flesta fall hållas under kontroll med medicinsk behandling. Behandlingen är livslång och bygger på undvikande av allergener, antiinflammatoriska preparat, förbättring av hudbarriären samt allergenspecifik immunoterapi. Enstaka preparat ger sällan fullgod effekt, varför olika kombinationer av topikala och systemiska behandlingar samt praktiska åtgärder för att minska allergenbelastningen generellt ingår i behandlingsprotokollet (Olivry & Sousa, 2001a; Scott, Miller & Griffin, 2001). Atopisk dermatit har ett progressivt förlopp och behandlingsprotokollet brukar därav behöva justeras med tiden (Reedy, Miller & Willemse, 1997; Scott, Miller, Griffin 2001). Cirka 90 % av atopiska hundar svarar tillfredsställande på medicinsk behandling (Scott, Miller, Griffin, 2001).

I den mån det är möjligt bör identifierade allergener undvikas. I praktiken är detta ofta opraktiskt eller omöjligt (Scott, Miller & Griffin, 2001). Kontakten med husdammskvalster kan minskas genom att inte låta hunden sova i sängen, utomhusvistelse med mera (Scott, Miller & Griffin, 2001). Hundar med pollenallergi bör hållas inomhus så mycket som möjligt under pollensäsongen. För att minska allergenbelastningen kan pollen sköljas bort från päls och hud efter utomhusvistelse (Olivry & Sousa, 2001a).

Allergenspecifik immunoterapi (hyposensibilisering) är ett bra behandlingsalternativ för unga hundar med identifierade allergener samt allergiska symtom under perioder längre än 4 till 6 månader per år (Scott, Miller, Griffin 2001; Öhlén & Bergvall, 1999). Hyposensibilisering innebär att hunden mottar upprepade injektioner av en ökande mängd allergenextrakt och utvecklar tolerans mot dessa på sikt (Reedy, Miller & Willemse, 1997). Mekanismen bakom denna utveckling är ännu inte klarlagd (Olivry & Sousa, 2001a; Griffin & Hillier, 2001). I dag saknas standardisering av allergenextrakt, lösningsmedel, dosering och injektionsintervall (Scott, Miller & Griffin, 2001; Griffin & Hillier, 2001). Allergenerna administreras vanligen som vattenlösningar subkutant. En ökande dos allergener ges med några dagars intervall under en induktionsperiod (Scott, Miller & Griffin, 2001; Griffin & Hillier, 2001). När en lämplig underhållsdos uppnåtts, det vill säga en dos som ger symtombättring utan biverkningar, ges boosterinjektioner med intervall anpassade efter hundens symtom. Vanligtvis ges 1 ml av koncentrationen 10 000- 20 000 PNU/ml med 2-4 veckors mellanrum (Reedy, Miller & Willemse, 1997; Griffin o Hillier). Traditionellt brukar ett tiotal allergener ingå i hyposensibiliseringsprotokollet, men behandling med 30 olika allergener är testade med gott resultat (Scott, Miller & Griffin, 2001; Griffin & Hillier, 2001). Behandlingen är i de flesta fall livslång och terapivar ses efter 2 veckor till 18 månader (Scott, Miller & Griffin, 2001). Parallell antiinflammatorisk behandling kan vara nödvändig (Reedy, Miller & Willemse, 1997). Hyposensibilisering anses vara en effektiv och förhållandevis säker metod trots avsaknad av tilläcrligt vetenskapligt underlag (Scott, Miller & Griffin, 2001; Griffin & Hillier, 2001). Hyposensibilisering kan fungera som enda behandling och minst 50 % bättring eller symtomfrihet har rapporterats hos 50-100% (Griffin & Hillier, 2001). Cirka 25 % drabbas av milda biverkningar, vanligen ökad klåda. Allvarliga biverkningar är mycket sällsynta (Scott, Miller & Griffin, 2001).

Det finns gott vetenskapligt underlag som stödjer per oral behandling med kortikosteroider och cyklosporiner (Olivry & Sousa, 2001a; Olivry & Muller, 2003). Dessa substanser har överlägsen inflammationshämmande effekt genom motverkan av både omedelbara och fördröjda hypersensitivitetsreaktioner (Olivry & Sousa, 2001a). Biverkningar är vanligt förekommande vid behandling med kortikosteroider och cyklosporiner (Olivry & Muller, 2003; Scott, Miller & Griffin, 2001), vilket begränsar deras användning.

Kortikosteroider är immunosupprimerande och antiinflammatoriska substanser som stimulerar transkription av gener som kodar för inflammationshämmande proteiner samt hämmar transkription av gener kodande för diverse inflammationsmediatorer, vilket hämmar aktivering av bland annat T-lymfocyter och makrofager (Barnes, 1998; Olivry & Sousa, 2001b). Vid hudaffektion på mindre, avgränsade områden är topikal behandling lämplig (Öhlén & Bergvall, 1999). Vid utbredda hudproblem är systemisk behandling med per oral administrering att föredra (Scott, Miller & Griffin, 2001). Behandling med kortikosteroider leder ofta till biverkningar i form av polyuri, polydipsi, polyfagi, diarré och beteendeförändringar. På sikt kan behandlingen medföra ökad infektionsrisk, tunn hud, alopeci och muskelatrofi (Olivry & Sousa 2001b; Scott, Miller & Griffin, 2001). Med anledning av biverkningarna bör systemisk behandlingstid begränsas till 4-6 månader per år (Scott, Miller & Griffin, 2001). Inledningsvis kan 2.2 mg/kg prednison eller prednisolon ges dagligen p.o. Vid bättring sänks givan gradvis till en underhållsdos på 0.25 - 0.5 mg/kg per dag (Scott, Miller & Griffin, 2001). Samma dos ges sedan varannan dag. På sikt eftersträvas gradvis nedtrappning av dosen och ersättning med andra antiinflammatoriska preparat och/eller hyposensibilisering (Reedy, Miller & Willemse, 1997; Scott, Miller & Griffin, 2001)). En alternativ behandlingsplan är att ge den högre dosen under 2 - 6 dagar, sedan samma dos varannan dag under 7 - 14 dagar och slutligen trappa ned till minsta terapeutiska dos (Reedy, Miller & Willemse, 1997).

Cyklosporiner är immunosupprimerande substanser verksamma bland annat genom hämning av T-lymfocytsaktivering och mastcellsdegranulering (Olivry & Sousa, 2001a; Scott, Miller & Griffin, 2001). Behandlingen är dyr och kan leda till gastrointestinala störningar och benmärgsdepression. 5-10 mg/kg p.o. ges inledningsvis dagligen och trappas sedan ned till minsta terapeutiska dos (Scott, Miller & Griffin, 2001).

H₁-receptorantagonister blockerar histamins vasoaktiva effekter och hämmar därmed omedelbara typ1-hypersensitivitetseraktioner (Olivry & Sousa, 2001a) Vissa preparat har även sedativa egenskaper, som i sig kan bidra till en klåddämpande effekt (DeBoer & Griffin, 2001). I dag saknas det emellertid tillräcklig vetenskaplig bevisning för att stödja behandling av atopiska hundar med antihistaminer (DeBoer & Griffin, 2001; Olivry & Muller, 2003). Likväl råder det en allmän uppfattning bland yrkesutövare att vissa hundar, sannolikt en minoritet enligt DeBoer och Griffin (2001), svarar på antihistaminbehandling. Ibland ses ytterligare gynnsamma effekter när antihistaminer kombineras med fettsyror eller kortikosteroider (Reedy, Miller & Willemse, 1999; Öhlén & Bergvall, 1999; DeBoer & Griffin 2001). Det finns ingen samstämd uppfattning om vilka preparat som har bäst effekt på hund och den individuella variationen

tycks vara stor (DeBoer & Griffin, 2001). Baserat på det knappa studieunderlaget anses följande antihistaminer ha högst potentiell klådstillande effekt hos hund samt doserna orsaka minimalt med biverkningar (Reedy, Miller & Willemse, 1997; Scott, Miller & Griffin, 2001):

Klemastin 0.05-0.1 mg/kg, 2 ggr/dag

Klorfeniramin 0.4 mg/kg, 3 ggr/dag

Hydroxyzin 2.2 mg/kg, 3 ggr/dag

Antihistaminers sedativa egenskaper kan leda till dåsighet, vilket vanligen är övergående efter en tids behandling (Scott, Miller & Griffin, 2001; Reedy, Miller & Willemse, 1997). Flera preparat, samt olika doser kan behöva testas innan en individuell effekt nås (Scott, Miller & Griffin, 2001). En provbehandling bör pågå under två veckor, eftersom effekten av antihistaminer kan vara fördröjd (DeBoer & Griffin)

Det finns en rad olika schampon, balsam och sprayer med klådstillande, återfuktande och antibakteriella effekter (Öhlén & Bergvall, 1999). Dessa bör ingå i behandlingsprotokollet (Scott, Miller & Griffin, 2001). Produkter med havremjöl och propylenglykol återfuktar huden och verkar klådstillande (Öhlén & Bergvall, 1999; Scott, Miller & Griffin, 2001). Atopiska hundar bör badas minst varannan vecka och för bästa effekt ska preparaten verka under 10 min innan pälsen sköljs (Scott, Miller & Griffin, 2001). Bad i sig sköljer bort allergener från hud och päls. Ett svalt bad kan dessutom tillfälligt lindra klådan i huden (Griffin, Kwochka & MacDonald, 1993).

Dietärt tillskott av essentiella fettsyror kan sannolikt bidra till att förbättra hudens skyddsbarriär, genom att öka hudens fettsyrekoncentration och minska vätskeförlusten via huden (Campbell, Czarnecki-Maulden & Schaeffer, 1995; Marsh *et al.*, 2008). En studie av Saevik *et al.* (2004) indikerar att fettsyror kan minska den terapeutiska dosen av kortikosteroider vid behandling av atopiska hundar.

Med hänvisning till den tidigare nämnda teorin om summeringseffekt av klådstimuli, är det av stor vikt att behandla hudinfektioner, fodermedelsöverkänslighet och andra faktorer som bidrar till klådan (Griffin, Kwochka & MacDonald, 1993; Scott, Miller & Griffin, 2001). Behandling av en eller flera av dessa faktorer kan ibland räcka för att hunden ska komma under klådtröskeln, utan vidare behandling av själva atopin (Öhlén & Bergvall, 1999).

BAKGRUND

Lugna och immobile patienter är en förutsättning för att kunna injicera allergener intrakutant. Detta betyder att sedering av patienter i de flesta fall är nödvändigt för att praktiskt kunna genomföra IDT. Intradermala injektioner kan antas orsaka ett visst obehag hos patienten, varför även analgesi är önskvärt.

Tidigare undersökningar visar att premedicinering kan påverka resultatet vid IDT. Acepromazin minskar hudreaktiviteten vid IDT (Beale *et al.*, 1990; Moriello & Eicker, 1991). Vid ett försök utfört av Moriello och Eicker (1991) reducerades storleken på histamininducerade kvaddlar med cirka 40 %, efter intramuskulär administrering av acepromazin vid IDT på hundar med experimentellt inducerad

typ 1-hypersensitivitet. Den minskade hudreaktiviteten vid sedering med acepromazin beror troligen på antihistaminära och vasoaktiva egenskaper (Moriello & Eicker, 1991; Riviere & Papich, 2009).

Morfin förorsakar ofta histaminfrisättning hos hund (Webster, 2001), vilket kan förstärka hudreaktionerna vid IDT (Moriello & Eicker, 1991). Oxymorfon är ett morfinderivat med lägre histaminfrisättande effekt än morfin (Webster, 2001). Beale *et al.* (1990) fann att oxymorfon intramuskulärt gav minskad hudreaktivitet vid IDT på hundar med loppallergi.

Sedering med ketamin och diazepam minskar hudreaktiviteten vid IDT (Beale *et al.*, 1990). Det är inte ovanligt att hundar sederade med ketamin saliverar kraftigt, eller att sedering med diazepam orsakar muskelryckningar och vokalisering (Riviere & Papich, 2009). Samtliga av dessa biverkningar observerades då de båda substanserna kombinerades vid ett försök av Beale *et al.* (1990).

Uppgifterna gällande propofols effekter vid IDT är tvetydiga. Vid en undersökning av Graham *et al.* (2003) ökade sedering med propofol hudreaktiviteten hos atopiska hundar. Detta är motsägande resultat jämfört med en tidigare undersökning som visat att propofol inte påverkar IDT på hundar med atopi (Graham *et al.*, 2003). Vid en studie utförd på friska hundar minskade hudreaktionerna efter sedering med propofol (Kennis *et al.*, 1998).

Medetomidin, xylazin, samt kombinationen av tiletamin och zolazepam är exempel på substanser som enligt vetenskapliga studier inte har någon signifikant effekt på resultatet av IDT (Beale *et al.*, 1990; Codner, Lessard & McGrath, 1992; Vogelnest, Mueller & Dart, 2000). Traditionellt är xylazin allmänt rekommenderat vid IDT (Beale *et al.*, 1990). Xylazin ger god sedering och analgesi samt verkar muskelrelaxerande (Adams, 2001). Enligt en studie av Beale *et al.* (1990) var hudreaktiviteten efter xylazin intramuskulärt densamma, eller kraftigare jämfört med IDT utan sedering vid en studie på hundar med loppallergi. Xylazin och medetomidin är båda α_2 -adrenoreceptoragonister förknippade med respiratorisk och kardiovaskulär depression, samt kräkningar och hypotermi (Adams, 2001). Vid ett försök av Codner, Lessard & McGrath (1992) orsakade tiletamin och zolazepam ökad salivering och svåra uppvak med ihållande mental frånvaro och muskelryckningar hos försökshundar.

Kombinationen av dexmedetomidin och butorfanol används ofta i praxis för sedering och smärtlindring inför IDT på hund, trots att det saknas vetenskaplig dokumentation på att de inte interfererar med testresultatet.

Dexmedetomidins farmakologiska egenskaper

Dexmedetomidin är en α_2 -adrenoreceptoragonist (α_2 -agonist), som ger måttlig till kraftig sedering och mild till måttlig analgesi hos hund (Granholm *et al.*, 2007; Orion Pharma Animal Health, 2008). Alfa-adrenerga receptorer (α -receptorer) finns i respiratoriska, kardiovaskulära, endokrina, renala och gastrointestinala systemet, samt i CNS (Adams, 2001). Vid aktivering av α_2 -receptorer i CNS hämmas frisättningen av neurotransmittorn norepinefrin, varvid sedering, analgesi och muskelrelaxerande effekt erhålls. Bieffekter av den centrala nedregleringen är andningsdepression och hypotermi (Sinclair, 2003).

Efter administrering av en α_2 -agonist ses typiskt bradykardi och en bifasisk blodtryckskurva, med initial hypertension och efterföljande hypotension (Murell & Hellebrekers, 2005; Riviere & Papich, 2009). Brist på norepinefrin ger minskad sympatisk tonus och därmed sänkt hjärtfrekvens. I samband med detta kan sederade hundar drabbas av atrioventrikulärt block (Riviere & Papich, 2009; Orion Pharma Animal Health, 2008). Vid stimulering av α_2 -receptorer i glatt vaskulär muskulatur sker perifer vasokonstriktion, med resulterade hypertension. Denna hypertension utlöser kompensatorisk, baroreceptormedierad bradykardi (Sinclair, 2003; Riviere & Papich, 2009). Summan av dessa centrala och perifera α_2 -medierade effekter är minskning av hjärtats minutvolym (cardiac output) (Sinclair, 2003). När den perifera α_2 -receptormedierade effekten klingar av normaliseras blodtrycket, eller blir hypotensivt (Sinclair, 2003; Orion Pharma Animal Health, 2008).

Sederade djur har ofta bleka slemhinnor till följd av den perifera vasokonstriktionen (Sinclair, 2003). Ytterligare exempel på möjliga påföljder av α_2 -receptorstimulering är kräkningar, diures, hämmad tarmmotorik, muskelryckningar och cyanos (Sinclair, 2003; Orion Pharma Animal Health, 2008).

I enighet med ovan nämnda α_2 -receptormedierade effekter noterade Granholm *et al.* (2007) bleka slemhinnor, sänkt kroppstemperatur samt sänkt hjärt- och andningsfrekvens hos en större grupp hundar ($n > 100$) sederade med dexmedetomidin i.v. eller i.m. Ett fåtal av dessa djur drabbades av biverkningar i form av bradykardi, apné, hypotermi eller långsam återhämtning från sederingen.

Durationen samt djupet av sederingen och graden av analgesin är dosberoende (Kuusela *et al.*, 2000; Kuusela *et al.*, 2001b; Riviere & Papich, 2009). Effekterna av dexmedetomidin kan hävas med antagonisten atipamezol (Orion Pharma Animal Health, 2008).

Medetomidin

Medetomidin är en racemisk blandning av dexmedetomidin och levomedetomidin (MacDonald *et al.*, 1991; Riviere & Papich, 2009; Kuusela *et al.*, 2000). Dexmedetomidin är den verksamma substansen, medan levomedetomidin anses ha ingen, eller låg farmakologisk aktivitet (MacDonald *et al.*, 1991; Kuusela *et al.*, 2000, 2001a). Medetomidin har mindre potent sedativ och analgetisk effekt än rent dexmedetomidin (Kuusela *et al.*, 2000, 2001a; Granholm *et al.*, 2007). Kuusela *et al.* (2001a) menar att den farmakologiska potensskillnaden kan bero på att levomedetomidin fungerar som en partiell α_2 -adrenoreceptoragonist, en α_1 -adrenoreceptoragonist, eller en invers agonist, som minskar de sedativa och analgetiska effekterna av dexmedetomidin i racematet medetomidin.

Butorfanols farmakologiska egenskaper

Butorfanol är en syntetisk opioid, vars indikation är kortvarig analgesi vid mild till måttlig smärta (Adams, 2001; Riviere & Papich, 2009; Intervet, 2007). Substansen har agonistisk effekt på κ -opioidreceptorer, samt antagonistisk effekt på μ -opioidreceptorer i CNS (Adams, 2001). Butorfanol anses vara ett 4-7 ggr

mer potent analgetikum än morfin (Webster, 2001; Riviere & Papich, 2009). Butorfanol har även mild sedativ, samt hostdämpande effekt (Webster, 2001; Adams, 2001). μ -opioidantagonismen kan framkalla biverkningar i form av hypotermi och kardiopulmonär depression (Intervet, 2007). De kardiopulmonära effekterna är i regel lindiga (Webster, 2009). I motsats till ett flertal opioidagonister är inte butorfanol förknippad med histaminfrisättning hos hund (Webster, 2001). Effekterna av butorfanol kan hävas med en opioidantagonist (Intervet, 2007).

Dexmedetomidin och butorfanol

Dexmedetomidin och butorfanol har synergistisk verkan och kan administreras intramuskulärt vid samma injektionstillfälle, för djupare sedering och analgesi (Intervet, 2007; Orion Pharma Animal Health, 2008). Kardiopulmonära bieffekter potentiellas när substanserna ges samtidigt och doserna bör därför sänkas (Sinclair, 2003; Orion Pharma Animal Health, 2008).

Leppänen *et al.* (2006) utvärderade kombinationen av dexmedetomidin och butorfanol avseende sedativa, analgetiska och muskelrelaxerande egenskaper, i samband med höftledsröntgen av hundar. Vid försöket var sederingskvaliteten hos samtliga hundar god till utmärkt. Ca 20 % av hundarna reagerade på ljudstimuli, men ingen reagerade på smärtstimuli under sederingen. 95 % av hundarna hade tillräcklig muskelavslappning för att tillåta manipulation av bakbenen vid positionering för höftledsröntgen. Hjärtfrekvens och andningsfrekvens sänktes signifikant under sederingen, men i övrigt observerades inga biverkningar.

Kombinationen av dexmedetomidin och butorfanol har en anslagstid på ca 15 minuter, med maximal effekt inom 30 minuter. Sederingsduration är längre (ca 120 min) än analgesins (ca 90 min). Sederade hundar återhämtar sig självmant inom 3 timmar. Sederingen kan reverseras med atipamezol för snabbare återhämtning (Orion Pharma Animal Health, 2008).

SYFTE

Syfte med försöket är att utvärdera huruvida sedering med dexmedetomidin i kombination med butorfanol påverkar testreaktivitet vid intradermaltest på friska hundar.

HYPOTES

Det är ingen signifikant skillnad på testreaktiviteten vid intradermaltest på hundar som sederats med dexmedetomidin och butorfanol intramuskulärt, jämfört med sedering med enbart medetomidin intravenöst.

MATERIAL OCH METODER

Försöksdesign

Hudreaktivitet vid intradermaltest undersöktes blindat på friska beaglehundar premedicerade med dexmedetomidin och butorfanol intramuskulärt, respektive medetomidin intravenöst. I studien användes samma dos medetomidin som

tidigare dokumenterats ej påverka testreaktivitet (Vogelnest, Mueller & Dart, 2000).

Undersökningen genomfördes som ett pilotförsök, med en cross-overstudie som försöksmodell (Vågsholm & Klingeborn, 1992).

Studiepopulation och sederingsprotokoll

Studiepopulationen bestod av 8 st friska, destinationsuppfödda försökshundar av beagleras. Hälften tikar och hälften hanar i åldrarna 5-12 år, fördelades slumpvis i två lika stora grupper (grupp A och grupp B).

Inför IDT sederades grupp A med medetomidin (Domitor® vet, Orion Pharma Animal Health) 0,01 ml kg⁻¹ intravenöst. Grupp B sederades med dexmedetomidin 0,01 ml kg⁻¹ (Dexdomitor®, Orion Pharma Animal Health) i kombination med smärtlindring; butorfanol 0,01 ml kg⁻¹ (Dolorex vet., Intervet) intramuskulärt. Detta är doser rekommenderade av tillverkarna och allmänt använda på veterinärkliniker.

Försöket utfördes blindat för testavläsaren, genom att samtliga hundar försetts med intravenös permanentkanyl samt sederats i avläsarens frånvaro.

Efter en 34 dagars wash out-period genomgick hundarna ett gruppbyte, varvid grupperna skiftade sederingsprotokoll (Grupp A: medetomidin, Grupp B: dexmedetomidin/butorfanol) och IDT upprepades. På detta sätt fungerade hundarna som sina egna kontroller (Vågsholm & Klingeborn, 1992).

Vid varje försökstillfälle upphävdes sederingen med atipamezol (Antisedan vet®, Orion Pharma Animal Health) 0,01 ml kg⁻¹.

Intradermaltest

De sederade hundarna klipptes med klippmaskin (skär nr 40) på ett ca 10 x 10 cm stort område, lateroventralt på thorax. En vattenfast tuschpenna användes för att markera 7 st injektionsplatser med ca 3 cm mellanrum, i två horisontella rader. 0,05 ml av vardera positiv kontroll (histamin 0,1 mg ml⁻¹, 0,05 mg ml⁻¹, 0,025 mg ml⁻¹), negativ kontroll (0,9 % NaCl) och testallergen injicerades intradermalt med en 1 ml spruta och en 0.4 mm tjock och 0.9 cm lång kanyl. Testallergenerna bestod av husdammskvalster (*Dermatophagoides farinae*), mögelsvamp (*Cladosporium*), samt gråbopollen (*Artemisia vulgaris*). Eventuella biverkningar noterades. Sederingskvaliteten utvärderades enligt en försöksmodell av Vogelnest, Mueller & Dart (2000). Graden av immobilisering, respons på omgivningsstimuli och injektioner, samt arbetsförhållanden betygsattes efter en tregradig skala (tabell 1).

Tabell 1. Kriterier för bedömning av sederingskvaliteten (Vogelnest, Mueller & Dart, 2000)

Sederingskvalitet	Grad 1	Grad 2	Grad 3
Immobilisering	Otillräcklig	Delvis	Total
Respons på omgivningsstimuli	Kraftig	Lindrig	Ingen
Respons vid injektion	Kraftig	Lindrig	Ingen
Arbetsförhållanden	Dåliga	Godtagbara	Bra

De individuella betygen summerades för ett övergripande omdöme av arbetsförhållanden (tabell 2).

Tabell 2. Översättning av bedömningskriterier (se tabell 1) till ett övergripande omdöme av arbetsförhållanden (Vogelnest, Mueller & Dart, 2000)

Totalt betyg	Övergripande arbetsförhållanden
12	Utmärkta
10-11	Bra
8-9	Begränsade
7-6	Dåliga
4-5	Förkastliga

Efter att hundarna genomgått en wash out-period och ett gruppbyte, fick de åter testallergener och kontrollösningar injicerade intradermalt.

Avläsning

Testavläsning utfördes efter 15 minuter, samt efter 4 respektive 24 timmar. Resultatet bedömdes genom objektiva mätningar av kvaddelstorlek (diameter i millimeter), samt subjektiva uppskattningar av deras konsistens och rodnad. Hudreaktionerna framkallade av testallergenerna jämfördes med reaktionerna utlösta av de olika histaminkoncentrationerna och graderades enligt "plusgradering". Grad "0" motsvarar avsaknad av reaktion/en reaktion utlöst av 0,9 % NaCl, medan "4+" refererar till en reaktion motsvarande den utlöst av den mest koncentrerade histaminlösningen. En reaktion av halva den mest koncentrerade histaminkvaddelns storlek graderas "2+". Reaktioner $\geq 2+$ betraktas som positiva (Hillier & DeBoer, 2001).

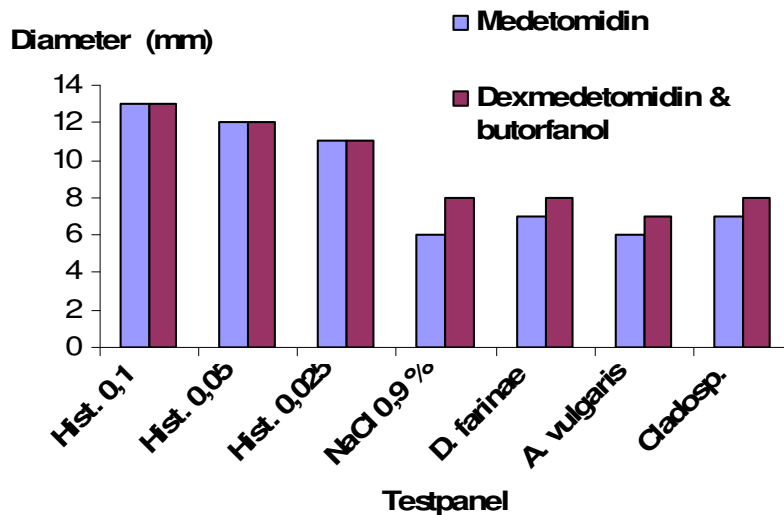
Statistisk analys

Medelvärdena från objektiva (millimeter) och subjektiva (plusgradering) mätningar av hudreaktiviteten samt totalbetyget av sederingskvaliteten analyserades med Kruskal-Wallis envägsvariansanalys (Mann-Whitney U-test). Bedömningskriterierna för sederingskvaliteten (immobiliseringsgrad, respons på omgivningsstimuli, respons på injektion och arbetsförhållanden) analyserades med Fischer's exact test. Dataprogrammet SAS version 9.2 användes vid båda analyserna. P-värden mindre än 0.05 betraktades som signifikanta, varvid hypotesen att testreaktiviteten inte skiljer sig signifikant mellan sederingsmetoderna förkastades.

RESULTAT

Figurerna och tabellen som presenteras nedan bygger på medelvärden av testresultaten. Tabeller med hundarnas individuella resultat redovisas i bilaga 2.

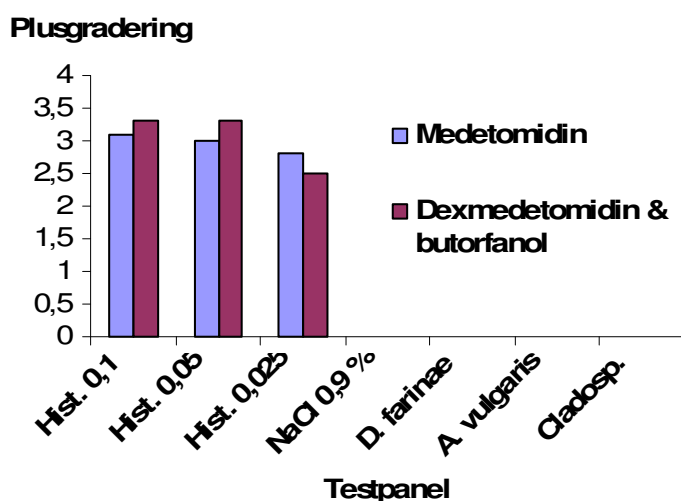
Samtliga hundar visade omedelbara hudreaktioner vid testavläsning efter 15 minuter (figur 1; tabell 4, bilaga 2). Inga fördröjda reaktioner observerades vid testavläsning efter 4 respektive 24 timmar.



Figur 1. Medelvärden av objektiva mätningar av hudreaktioner.

Det förelåg ingen signifikant skillnad ($p \geq 0.05$) mellan värdena från objektiva (hudreaktionernas diameter i millimeter) respektive subjektiva mätningar (plusgradering) vid de två sederingsmetoderna (Figur 1 & 2; tabell 4 & 5, bilaga 2). En hund sederad med medetomidin hade minimala, omätbara hudreaktioner efter injektioner med NaCl och testallergener (hund 5, tabell 4, bilaga 2).

Ingen av hundarna utvecklade positiva testreaktioner mot andra ämnen än histaminlösningarna, vid något av avläsningstillfällena eller vid någon av sederingsformerna (figur 2; tabell 5, bilaga 2).



Figur 2. Medelvärden av subjektiva bedömningar av hudreaktioner.

Totalbetyget för sederingskvaliteten var högsignifikant bättre med dexmedetomidin och butorfanol, jämfört med medetomidin ($p = 0.005$) (Tabell 3; tabell 6, bilaga 2). Immobilisering, respons på omgivningsstimuli samt arbetsförhållanden under sederingen var signifikant bättre med dexmedetomidin och butorfanol ($p < 0.05$) (Tabell 3; tabell 6, bilaga 2). Respons på injektioner skiljde sig inte signifikant mellan sederingsmetoderna ($p > 0.05$) (Tabell 3; tabell 6, bilaga 2).

Tabell 3. Medelvärden av subjektiv bedömning av sederingskvaliteten

	Immobilisering	Respons på omgivningsstimuli	Respons på injektion	Arbetsförhållanden	Totalt betyg, övergripande arbetsförhållanden
Medetomidin	2.1 Delvis	2 Lindrig	2.4 Lindrig	2.4 Godtagbara	8.9 Begränsade
Dexmedetomidin & butorfanol	3 Total	3 Ingen	2.5 Ingen till lindrig	3 Bra	11.5 Bra till utmärkta

Tre hundar sederade med dexmedetomidin och butorfanol reagerade med hudryckningar vid de intradermala injektionerna (hund 2, 4 & 8, tabell 6, bilaga 2). En av dessa hundar sparkade även med bakbenen vid injektionerna (hund 2, tabell 6, bilaga 2).

Fyra hundar sederade med medetomidin reagerade med hudryckningar och en lyfte huvudet vid de intradermala injektionerna (hund 1, 2, 5 & 8, tabell 6, bilaga 2). Två av hundarna sederade med medetomidin gjorde även resningsförsök under de intradermala injektionerna (hund 2 & 5, tabell 6, bilaga 2). En av dessa hundar fick hållas av assistent under försöket (hund 5, tabell 6, bilaga 2). Tre hundar sederade med medetomidin vaknade före den första avläsningen, det vill säga inom 15 minuter (hund 1, 3 & 7, tabell 6). En av dem var uppe och vandrade omkring (hund 7, tabell 6, bilaga 2). De hundar som vaknat före avläsning låg dock stilla vid själva testavläsningen.

Av åtta hundar sederade med medetomidin reagerade sju på omgivningsstimuli, vilket inte någon av de hundar som fick dexmedetomidin och butorfanol gjorde (tabell 6, bilaga 2). Tre av hundarna (hund 1, 4 & 6) var totalt immobiliserade efter medetomidinsedering, jämfört med samtliga 8 efter dexmedetomidin och butorfanol (tabell 6, bilaga 2).

Det totala omdömet av sederingskvaliteten för varje hund sederad med dexmedetomidin och butorfanol har spridningen 10-12 (bra - utmärkt) och sederingen fick högsta betyg i 5 av 8 fall (tabell 6, bilaga 2). Övergripande arbetsförhållanden vid sedering med dexmedetomidin och butorfanol var bra till utmärkta. Omdömet av sederingskvaliteten för varje hund sederad med medetomidin har större spridning: 6-11 (dålig - bra) och högsta betyg förekom inte i något fall (tabell 6, bilaga 2). Medelvärdena av den subjektiva bedömningen av sederingskvaliteten var generellt lägre med medetomidin jämfört med dexmedetomidin och butorfanol (tabell 3).

Inga biverkningar noterades under försöket. Sederingspreparaten framkallade inte kräkningar hos hundarna. Gingivalslemhinnans färg var normal till lindrigt blek. Femoralpulsen låg generellt vid den lägre gränsen inom ramen för normalvärden (60-120 bpm).

Inga biverkningar noterades efter administration av atipamezol och hundarna var mobila inom 15 minuter. Hundarna rastades efter att de återhämtat sig från sederingen. Samtliga hundar urinerade så snart de kom ut. En hund urinerade under sedering med medetomidin.

Vid en jämförelse av hudreaktionernas storlek (diameter i millimeter) efter första och andra gången varje hund fick en viss lösning injicerad intradermalt, oberoende av sederingsformen, var hudreaktionerna marginellt större vid första försökstillfället i 43 fall (77 %). I 8 fall (14 %) var hudreaktionerna större vid det andra försökstillfället och i 5 fall (9 %) var reaktionerna lika stora.

DISKUSSION

Hudreaktionerna

Vid testavläsning efter 15 minuter observerades omedelbara hudreaktioner, med påtagligt erytem och induration, utlösta av histaminlösningarna. Värdena från objektiva (millimeter) och subjektiva mätningar (plusgradering) av hudreaktionerna mellan de två sederingsmetoderna är i hög grad

överensstämmande (tabell 4 & 5, bilaga 2), vilket indikerar att dexdomitor och butorfanol inte påverkade hudreaktiviteten under försöket.

Hudreaktionernas tendens att vara marginellt större vid det första försökstillfället kan sannolikt förklaras av att en erfaren dermatolog (leg. vet. Kerstin Bergvall) utförde fler av de intradermala injektionerna vid det första försöket, varvid kvaddlarna generellt blev mer enhetliga till utseendet. De förhållandevis mindre hudreaktionerna vid det andra försökstillfället talar för att hundarna inte utvecklat allergi efter upprepad kontakt med testallergenerna. Vid en tidigare studie behandlades friska hundar med upprepade injektioner med allergener under 6 månaders tid, utan att detta framkallade klinisk hypersensitivitet eller falskt positiva resultat vid IDT (Codner & Lessard, 1992).

Sederingskvaliteten

Sederingskvaliteten var generellt bättre med kombinationen dexmedetomidin och butorfanol intramuskulärt, jämfört med medetomidin intravenöst. Samma trend har setts vid en undersökning av Kuusela *et al.* (2000). Tidigare studier har dock inte påvisat signifikant skillnad mellan medetomidin och dexmedetomidins sedativa egenskaper (Kuusela *et al.*, 2000; Granholm *et al.*, 2007).

Dexmedetomidins högre farmakologiska potens och den djupare sederingen samt analgesin som vinnns genom att kombinera substansen med butorfanol, förklarar den goda sederingskvaliteten. Administrationsvägen har betydelse för sederingsanslagstid och duration (Granholm *et al.*, 2007). Den intravenösa administrationen av medetomidin har sannolikt bidragit till den kortare durationen jämfört med dexmedetomidin intramuskulärt. Kortare duration vid sedering med medetomidin har även observerats efter att båda substanserna administrerats intravenöst (Kuusela *et al.*, 2000).

Skillnaden mellan sederingsprotokollen var mest påtaglig gällande immobiliseringsgrad och respons på omgivningsstimuli. Detta har praktisk betydelse eftersom hundens rörelser försvårar intradermala injektioner och testallergenerna lätt administreras subkutant, där de inte framkallar IgE-utlöst mastcellsdegranulation med åtföljande karaktäristiska hudreaktioner. Tillika kan otillräckligt sederade och smärtlindrade hundar förväntas uppleva stressframkallat obehag i samband med fasthållning och upprepade injektioner. Stressfaktorn är en viktig aspekt, då det råder en allmän uppfattning att stressinducerad frisättning av endogent kortisol och katekolaminer kan påverka testresultatet negativt, genom att hämma hudreaktioner (Frank *et al.*, 1992; Reedy, Miller & Willemse, 1997). Vid en studie av Frank *et al.* (1992) påvisades dock ingen falskt negativ effekt av högt kortisolvärde på hudreaktiviteten hos osederade hundar. I samma studie ledde sedering till signifikant minskad kortisolnivå i samband med IDT (Frank *et al.*, 1992). I denna studie jämfördes dexmedetomidin och butorfanol med ett annat sederingspreparat, istället för osederade kontrollförsök, vilket minimerade stressfaktorn vid IDT. Försökshundarna utsattes dock för stress i samband med anläggande av intravenös permanentkanyl oavsett sederingsstyp. Detta är en potentiell nackdel för utvärderingen av dexmedetomidin och butorfanol, då en av fördelarna med sederingsformen är att stressen minimeras vid intramuskulär administration. Hundarna fick emellertid en stunds lugn och ro mellan kanylläggande samt sedering och testutförande.

Vid denna studie förekom inte några av de biverkningar som förknippas med α_2 -agonister (bradykardi, andningsdepression, cyanos, hypotermi, kräkningar). Ytterst lindrig kardiovaskulär påverkan observerades. Vid båda försökstillfällena utfodrades hundarna 1.5 – 2.5 timmar före de sederades. Det är därför anmärkningsvärt att ingen av sederingsmetoderna framkallade kräkningar hos hundarna.

Resultatens signifikans för referenspopulationen

Det låga antalet hundar (8 st) som ingick i studien ger ett begränsat underlag för slutsatser av värde. En liten studiepopulation ger lägre statistisk styrka, det vill säga ökad risk för att resultatet tyder på att dexmedetomidin och butorfanol inte påverkar hudreaktiviteten vid intradermaltest, trots att sederingen påverkar hudreaktiviteten i den allmänna hundpopulationen (referenspopulationen) (Vågsholm & Klingeborn, 1992). I studien användes friska hundar av en ras som inte anses vara genetisk predisponerad för att utveckla atopi (Nødtvedt *et al.*, 2006; Holm *et al.*, 2007). Det är möjligt att genetiskt predisponerade eller allergiska hundar reagerar annorlunda vid sedering och upprepad kontakt med irrelevanta allergener (Codner & Lessard, 1992).

Slutsatser

Sedering med dexmedetomidin och butorfanol lämpar sig väl vid intradermaltest på hund. Kombinationen av dessa substanser gav pålitlig, god sedering och analgesi, utan biverkningar. Försöket talar för att dexmedetomidin och butorfanol inte påverkar hudreaktiviteten vid intradermaltest på friska hundar. Därtill gav sederingsformen bättre immobilisering samt mindre respons på omgivningsstimuli och därmed bättre arbetsförhållanden vid intradermaltest, jämfört med sedering med medetomidin. Några allmängiltiga slutsatser kan dock inte baseras på en pilotstudie, varför ytterligare undersökningar med större studiepopulation samt atopiska hundar är motiverade.

SAMMANFATTNING

Syftet med denna undersökning är att utreda huruvida sedering med dexmedetomidin i kombination med butorfanol påverkar testreaktivitet vid intradermaltest på friska hundar. Effekterna av dexmedetomidin och butorfanol jämfördes med medetomidin, ett sedativum som tidigare dokumenterats ej påverka testreaktivitet, i en randomiserad, dubbelblind, cross-overstudie på 8 st vuxna hundar.

Hundarna sederades med medetomidin (Domitor vet.®, 0,01 ml kg⁻¹) intravenöst, eller dexmedetomidin och butorfanol intramuskulärt (Dexdomitor vet.®, 0,01 ml kg⁻¹; Dolorex vet., 0,01 ml kg⁻¹) och fick sedan positiva kontrollösningar (histamin 0,1 mg ml⁻¹, 0,05 mg ml⁻¹, 0,025 mg ml⁻¹), en negativ kontrollösning (0,9 % NaCl) samt allergenextrakt (*Dermatophagoides farinae*, *Cladosporium* och *Artemisia vulgaris*) injicerade intradermalt. Efter en wash out-period upprepades försöket med ombytt sederingsprotokoll.

Hudreaktivitet (kvaddelstorlek, konsistens och rodnad) samt sederingskvalitet (immobiliseringsgrad, respons på omgivningsstimuli och injektioner samt arbetsförhållanden) utvärderades.

Kombinationen av dexmedetomidin och butorfanol gav pålitlig, god sedering och analgesi, utan biverkningar. Försöket talar för att dexmedetomidin och butorfanol inte påverkar hudreaktiviteten vid intradermaltest på friska hundar. Därtill gav sederingsformen bättre immobilisering samt mindre respons på omgivningsstimuli och därmed bättre arbetsförhållanden vid intradermaltest, jämfört med sedering med medetomidin. Resultaten indikerar att sedering med dexmedetomidin och butorfanol är mycket lämpligt vid intradermaltest på hund.

SUMMARY

The effects of dexmedetomidine and butorphanol sedation on skin reactivity during intradermal testing in healthy dogs were evaluated. The effects of dexmedetomidine and butorphanol were compared to medetomidine, a sedative agent having scientific proof of not interfering with skin test reactivity, in a randomised, double blind, cross over study performed on 8 adult dogs.

The dogs were sedated with medetomidine (Domitor vet.®, 0,01 ml kg⁻¹) intravenously, or dexmedetomidine and butorphanol intramuscularly (Dexdomitor vet.®, 0,01 ml kg⁻¹; Dolorex vet., 0,01 ml kg⁻¹) after which they received intradermal injections of positive control solutions (histamine 0,1 mg ml⁻¹, 0,05 mg ml⁻¹, 0,025 mg ml⁻¹), a negative control solution (0,9 % NaCl) and allergen extract (*Dermatophagoides farinae*, *Cladosporium* and *Artemisia vulgaris*). After a wash out period the trial was repeated with a reversed sedation protocol.

Skin reactivity (wheal size, induration and erythema) and quality of sedation (immobilization, response to stimuli and injections as well as over all working conditions) were evaluated.

The combination of dexmedetomidine and butorphanol provided reliable, good sedation and analgesia without adverse effects. The study indicates that dexmedetomidine and butorphanol do not affect skin reactivity during intradermal testing in healthy dogs. In addition, only minor response to stimuli was noticed with dexmedetomidine and butorphanol and the combination provided immobilization superior to medetomidine sedation, thus better over all working conditions during intradermal testing compared to medetomidine. The study results indicate that dexmedetomidine and butorphanol sedation is very suitable for intradermal testing in dogs.

REFERENSER

- Adams, H.R. (2001) *Veterinary Pharmacology and Therapeutics*, 8 ed, Blackwell Publishing Professional, Ames, 293-294, 313
- Barnes, P.J. (1998) Anti-inflammatory actions of glucocorticoids: molecular mechanisms. *Clinical Science* vol 94, nr 6, 557-572. Abstract [online] PubMed, the U.S. National Library of Medicine & the National Institutes of Health. [2010-01-03]
- Bergvall, K. Leg. vet., universitetsadjunkt, SLU, Institutionen för kliniska vetenskaper. Uppsala. Dermatologi. Föreläsning 2007-10-17.
- Beale, K.M., Kunkle, G.A., Chalker, L. & Cannon, R. (1990) Effects of sedation on intradermal skin testing in flea-allergic dogs. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, vol 197, nr 7, 861-862, 864
- Campbell, K.L., Czarnecki-Maulden, G.L. & Schaeffer, D.J. (1995) Effects of animal and soy fats and proteins in the diet on fatty acid concentrations in the serum and skin of dogs. *American Journal of Veterinary Research*, vol 56, nr 11, 1465-1469. Abstract [online] PubMed, the U.S. National Library of Medicine & the National Institutes of Health. [2010-01-04]
- Codner, E.C. & Lessard, P. (1992) Effect of Hyposensitization with Irrelevant Antigens on Subsequent Allergy Test Results in Normal Dogs. *Veterinary Dermatology*, vol 3, nr 6, 212-213
- Codner, E.C., Lessard, P. & McGrath, C.J. (1992) Effect of tiletamine/zolazepam sedation on intradermal allergy testing in atopic dogs. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, vol 201, nr 12, 209, 212-213
- DeBoer, D.J. & Griffin, C.E. (2001) The ACVD task force on canine atopic dermatitis (XXI): antihistamine pharmacotherapy. *Veterinary Immunology and Immunopathology* 81, 324, 327
- DeBoer, D.J. & Hillier, A. (2001a) The ACVD task force on canine atopic dermatitis (XV): fundamental concepts in clinical diagnosis. *Veterinary Immunology and Immunopathology* 81, 271-275
- DeBoer, D.J. & Hillier, A. (2001b) The ACVD task force on canine atopic dermatitis (XVI): laboratory evaluation of dogs with atopic dermatitis with serum-based "allergy" tests. *Veterinary Immunology and Immunopathology* 81, 278-279, 284-285
- DeBoer, D.J. & Marsella, R. (2001) The ACVD task force on canine atopic dermatitis (XII): the relationship of cutaneous infections to the pathogenesis and clinical course of canine atopic dermatitis. *Veterinary Immunology and Immunopathology* 81, 239-249
- de Weck, A.L., Mayer, P., Stumper, B., Schiessl, B. & Pickart, L. (1997) Dog Allergy, a Model for Allergy Genetics. *International Archives of Allergy and Immunology*, 113, 55-57. Abstract [online] PubMed, the U.S. National Library of Medicine & the National Institutes of Health. [2010-01-03]
- Frank, L.A., Kunkle, G.A. & Beale, K.M. (1992) Comparison of serum cortisol concentration before and after intradermal testing in sedated and nonsedated dogs. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, vol 200, nr 4, 507, 509
- Graham, L.F., Torres, L.M.F., Jessen, C.R., Horne, K.L. & Hendrix, P.K. (2003) Effects of propofol-induced sedation on intradermal test reactions in dogs with atopic dermatitis. *Veterinary Dermatology* 14, 167, 172

- Granhölm, M., McKusick, B.C., Westerholm, F.C. & Aspegrén, J.C. (2007) Evaluation of the clinical efficacy and safety of intramuscular and intravenous doses of dexmedetomidine and medetomidine in dogs and their reversal with atipamezole. *Veterinary Record* 160, 891, 893-896
- Griffin, C.E. & DeBoer, D.J. (2001) The ACVD task force on canine atopic dermatitis (XIV): clinical manifestations of canine atopic dermatitis. *Veterinary Immunology and Immunopathology* 81, 255, 258-261, 265, 267
- Griffin, C.E. & Hillier, A. (2001) The ACVD task force on canine atopic dermatitis (XXIV): allergen-specific immunotherapy. *Veterinary Immunology and Immunopathology* 81, 363, 365, 371-372, 375
- Griffin, C.E., Kwochka, K.W. & MacDonald, J.M. (1993) *Current Veterinary Dermatology*. Mosby Year Book, Inc. St. Louis, 99-100, 102-105, 110
- Gross, T.L., Ihrke, P.J., Walder, E.J., Affolter, V.K. (2005) *Skin diseases of the dog and cat: clinical and histopathologic diagnosis* [online] 2 ed. Oxford: Blackwell Science Ltd. Tillgänglig: http://books.google.se/books?id=VKa2Wo3Wc-kC&pg=PP1&dq=Skin+diseases+of+the+dog+and+cat:+clinical+and+histopathologic+diagnosis&ei=YwFAS9_RKoGEyQSngom1Cw&cd=1#v=onepage&q=&f=false [2010-01-03]
- Halliwell, R.E.W. & Schwartzman, R.M. (1971) Atopic disease in the dog. *Veterinary Record* 89, 209-213,
- Hill, P.B. & Olivry, T. (2001) The ACVD task force on canine atopic dermatitis (V): biology and role of inflammatory cells in cutaneous allergic reaction. *Veterinary Immunology and Immunopathology* 81, 192
- Hillier, A. & DeBoer, D.J. (2001) The ACVD task force on canine atopic dermatitis (XVII): intradermal testing. *Veterinary Immunology and Immunopathology* 81, 289-291, 300-301
- Holm, L., Bergvall, K., Moazzami, H., Hedhammar, Å. (2007) Sammanställning av data från svenska djurkliniker – Dermatologiska diagnoser och atopisk dermatit hos hund. *Svensk veterinärtidning* 13, 14-18
- Intervet. (2007) Dolorex vet. FASS® VET. 2009. Läkemedelsindustriföreningen. Stockholm. 251-253
- Kennis, R.A., Robertson, S.A., Rosser, E.J. Jr., Hauptman, J.G. (1998) Effects of propofol anesthesia on intradermally injected histamine phosphate in clinically normal dogs. *American Journal of Veterinary Research*, vol 59, nr 1, 7-9. Abstract [online] PubMed, the U.S. National Library of Medicine & the National Institutes of Health. [2010-01-03]
- Kuusela, E., Vainio, O., Kaistinen, A., Kobylin, S. & Raekallio, M. (2000) Clinical effects and pharmacokinetics of medetomidine and its enantiomers in dogs. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics* 23, 15-20
- Kuusela, E., Raekallio, M., Väisänen, M., Mykkänen, K., Ropponen, H & Vainio, O. (2001a) Sedative, analgesic & cardiovascular effects of levomedetomidine alone and in combination with dexmedetomidine in dogs. *American Journal of Veterinary Research*, vol 64, nr 4, 616, 618, 620
- Kuusela, E., Raekallio, M., Väisänen, M., Mykkänen, K., Ropponen, H & Vainio, O. (2001b) Comparison of medetomidine and dexmedetomidine as premedicants in dogs undergoing propofol-isoflurane anesthesia. *American Journal of Veterinary Research*, vol 62, nr 7, 1074-1075
- Leppänen, M.K., McKusick, B.C., Granhölm, M.M. Westerholm, F.C., Tulamo, R. & Short, C.E. (2006) Clinical efficacy and safety of dexmedetomidine and buprenorphine, butorphanol or diazepam for canine hip radiography. *Journal of small animal practice*, vol 47, 663-668

- Marsh, K.A., Ruedisueli, F.L., Coe, S.L. & Watson, T.G.D. (2008) Effects of zinc and linoleic acid supplementation on the skin and coat quality of dogs receiving a complete and balanced diet. *Veterinary Dermatology*, vol 11, nr 4, 277-284. Abstract [online] Wiley InterScience, John Wiley & Sons, Inc. [2010-01-03]
- MacDonald, E., Scheinin, M., Scheinin, H. & Virtanen, R. (1991) Comparison of the behavioral and neurochemical effects of the two optical enantiomers of medetomidine, a selective alpha-2-adrenoceptor agonist. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, vol 259, nr 2, 848-854. Abstract [online] PubMed, the U.S. National Library of Medicine & the National Institutes of Health. [2010-01-03]
- Marsella, R. & Girolomoni, G. (2009) Canine models of atopic dermatitis: a useful tool with untapped potential. *Journal of investigative dermatology*, vol 129, nr 10, 2351-2357. Abstract [online] PubMed, the U.S. National Library of Medicine & the National Institutes of Health. [2010-01-03]
- Marsella, R. & Sousa, C. (2001) The ACVD task force on canine atopic dermatitis (XIII): threshold phenomenon and summation effects. *Veterinary Immunology and Immunopathology* 81, 251-253
- Moriello, K.A. & Eicker S.W. (1991) Influence of sedative and anesthetic agents on intradermal skin test reactions in dogs. *American Journal of Veterinary Research*, vol 52, nr 9, 1484-1487
- Murell, J.C. & Hellebrekers, L.J. (2005) Medetomidine and dexmedetomidine: a review of cardiovascular effects and antinociceptive properties. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia* 32, 119
- Nesbitt, G.H. (1978) Canine Allergic Inhalant Dermatitis: A Review of 230 Cases. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, vol 172, 56
- Nødtvedt, A., Engvall, A., Bergvall, K. & Hedhammar, Å. (2006) Incidence of and risk factors for atopic dermatitis in a Swedish population of insured dogs. *Veterinary Record* 159, 241-246
- Nødtvedt, A., Guitian, J., Egenvall, A., Emanuelson, U. & Pfeiffer, D.U. (2007) The spatial distribution of atopic dermatitis cases in a population of insured Swedish dogs. *Preventive Veterinary Medicine* 78, 218-221
- Olivry, T., DeBoer, D.J. & Griffin, C.E. (2001) The ACVD task force on canine atopic dermatitis: forewords and lexicon. *Veterinary Immunology and Immunopathology* 81, 144
- Olivry, T., Hill, P.B. (2001a) The ACVD task force on canine atopic dermatitis (VIII): is the epidermal lipid barrier defective? *Veterinary Immunology and Immunopathology* 81, 215-218
- Olivry, T., Hill, P.B. (2001b) The ACVD task force on canine atopic dermatitis (XVIII): histopathology of skin lesions. *Veterinary Immunology and Immunopathology* 81, 305
- Olivry T., Marsella R., Meada S., Pucheu-Haston C.M. & Hammerberg B. (2005) Mechanism of lesion formation in canine atopic dermatitis: the 2004 hypothesis. In: Hillier, A., Bertola, G. & Kwochka, K. *Advances In Veterinary Dermatology*. [online] 5 ed. Oxford: Blackwell Publishing Ltd. Tillgänglig: http://books.google.se/books?id=OxQU_cLEGd8C&pg=PT26&lpg=PT26&dq=Mechanism+of+lesion+formation+in+canine+atopic+dermatitis:+the+2004+hypothesis&source=bl&ots=buFAf61UOY&sig=iUMysUkO5GAacxCKyU2AiKZowg4&hl=sv&ei=jf0_S4r8Aof5-Aa0wuyuCg&sa=X&oi=book_result&ct=result&resnum=1&ved=0CAgQ6AEwAA#v=onepage&q=Mechanism%20of%20lesion%20formation%20in%20canine%20atopic%20dermatitis%3A%20the%202004%20hypothesis&f=false [2010-01-03]

- Olivry, T., Mueller, R.S. & The International Task Force on Canine Atopic Dermatitis (2003) Evidence-based veterinary dermatology: a systematic review of the pharmacotherapy of canine atopic dermatitis. *Veterinary Dermatology* 14, 140-142
- Olivry, T. & Sousa, C.A. (2001a) The ACVD task force on canine atopic dermatitis (XIX): general principles of therapy. *Veterinary Immunology and Immunopathology* 81, 311-315
- Olivry, T. & Sousa, C.A. (2001b) The ACVD task force on canine atopic dermatitis (XX): glucocorticoid therapy. *Veterinary Immunology and Immunopathology* 81, 317-318, 321
- Orion Pharma Animal Health. (2008) Dexdomitor[®]. FASS[®] VET. 2009. Läkemedelsindustriföreningen. Stockholm. 237-240, 242
- Parham P. (2000) *The Immune System*. Garland Publishing, New York, 272, 279
- Prélaud, P. Guaguere, E., Alhaidari, Z., Faivre, N., Heripret, D. & Gayerie, A. (1998) Réévaluation des critères de diagnostic de la dermatite atopique. *Revue de médecine vétérinaire* 149, 1052, 1062
- Reedy, L.M., Miller, V.H. & Willemse, T. (1997) *Allergic Skin Diseases of dogs and cats*. 2 ed. Saunders, Philadelphia, 38, 101, 117, 128-129, 134, 150, 153, 156, 164, 166-167
- Riviere J.E. & Papich M.G. (2009) *Veterinary Pharmacology and Therapeutics* [online] 9 ed. Ames: Wiley-Blackwell. Tillgänglig: http://books.google.se/books?id=ievLulSqwBAC&pg=PP1&dq=Riviere+%26+Papich&ei=df0_S_TcDpS-ywSQy9HgAw&cd=1#v=onepage&q=&f=false [2010-01-03]
- Scott, D.W. (1981) Observations on Canine Atopy. *Journal of the American Animal Hospital Association* 17, 91-93, 96-97
- Scott, D.W., Miller, W.H. & Griffin, C.E. (2001) *Muller and Kirk's Small Animal Dermatology*. 6 ed. Saunders, Philadelphia, 223, 244, 246, 249-251, 567-571, 574, 581, 584-585, 588, 591, 593-601
- Sinclair, M.D. (2003) A review of the physiological effects of α 2-agonists related to the clinical use of medetomidine in small animal practice. *The Canadian Veterinary Journal*, vol 44, nr 11, 885, 887-889
- Sousa, C.A. & Marsella, R. (2001) The ACVD task force on canine atopic dermatitis (II): genetic factors. *Veterinary Immunology and Immunopathology* 81, 156
- Sousa, C.A. & Norton, A.L. (1990) Advances in methodology for diagnosis of allergic skin diseases. *Veterinary Clinics of North America: Small animal practice*, vol 20, 1421, 1426
- Strage, E. (2004) *Förekomst av kutana födoämnesreaktioner hos hund med atopisk dermatit*. [online] Tillgänglig: <http://exepsilon.slu.se:8080/archive/00000047/01/esfinalforekomstav.pdf> [2010-01-03]
- Sævik, B.K., Bergvall, K., Holm, B.R., Saijonmaa-Koulumies, L.E., Hedhammar, Å., Larsen, S. & Kristensen, F. (2004) A randomized, controlled study to evaluate the steroid sparing effect of essential fatty acid supplementation in the treatment of canine atopic dermatitis. *Veterinary dermatology* 15, 143
- Sævik, B.K., Ulstein, T.L., Larsen, H.J.S. (2003) Evaluation of a commercially available enzyme linked immunosorbent assay for the detection of allergen-specific IgE antibodies in dogs. *Research in Veterinary Science* 74, 40-44
- Tizard, I.R. (2000) *Veterinary Immunology: An introduction*. 6 ed. W.B. Saunders Company, Philadelphia, 307-308, 312, 314, 320
- Vogelnest L.J., Mueller, R. & Dart, C.M. (2000) The suitability of medetomidine sedation for intradermal skin testing in dogs. *Veterinary Dermatology* 11, 285-289

- Vågsholm, I. & Klingeborn, B. (1992) Uppläggnig av fältförsök. *Svensk Veterinärtidning*, vol 44, nr 10, 407-409
- Webster C.R.L. (2001) *Clinical pharmacology* [online] Jackson: Teton New Media,
Tillgänglig: http://books.google.se/books?id=NmR00leAkt8C&pg=PA149&dq=Webster+C.R.L.,+2001.+Clinical+pharmacology&ei=JPK_S93RF6HiyQSJpJyiCg&cd=1#v=onepage&q=&f=false [2010-01-03]
- Willemse, T. (1986) Atopic skin disease: a review and consideration of diagnostic criteria. *The journal of small animal practice* 27, 773-775, 777
- Öhlén, B. (1992) Projekt allergitester i Sverige. *Svensk veterinärtidning*, vol 44, nr 8-9, 366
- Öhlén, B. & Bergvall, K. (1999). *Vanliga hudsjukdomar hos hund och katt. 3 ed.* AB Stjärntryck. Stockholm. 28-31, 61

TACK

Ett stort tack till min handledare leg. vet. Kerstin Bergvall, som har väckt mitt intresse för dermatologi, annonserat och lett sederingsförsöket samt bistått med råd och inspiration till litteraturstudien. Tack till Orion Pharma Animal Health och Intervet/Schering Plough Animal Health för sponsring med sedativa preparat och testallergener. Jag vill även tacka Michael Eklund och Agneta Lind, personal på Veterinärbiblioteket vid Klinikcentrum i Ultuna, som varit mycket hjälpsamma vid anskaffandet av material till litteraturstudien. Avslutningsvis ett stort tack till familj och vänner, för visat stöd under examensarbete och övrig studietid.

BILAGA I

Kliniska kriterier för atopi

Kliniska kriterier enligt Willemse (1986)

Minst tre av följande huvudkriterier ska vara uppfyllda

- Klåda
- Lokalisering av symtom till ansikte och/eller tassar eller lichenifikation av tarsalledernas flexoryta och/eller kapalledernas extensoryta
- Kronisk eller kroniskt återkommande dermatit
- Tidigare atopiska symtom, atopi inom familjen, predisponerad ras

Minst tre av följande bikriterier ska vara uppfyllda

- Symtomdebut före 3 års ålder
- Erytem i aniktet och cheilit
- Bilateral konjunktivit
- Ytlig pyodermi orsakad av *Staphylococcus* sp.
- Hyperhidros
- Omedelbar hypersensitivitesreaktion mot inhalationsallergener vid intradermaltest
- Hög serumnivå av allergenspecifika IgGd-molekyler
- Hög serumnivå av allergenspecifika IgE-molekyler

Kliniska huvudkriterier enligt Prélaud et al. (1998)

- Symtomdebut mellan 6 månaders och 3 års ålder
- Kortikosteroidresponsiv klåda
- Erytem på konkava öronlappen
- Interdigital, erytematös pododermatit på framtassarna
- Cheilit

BILAGA 2

Tabeller över hundarnas individuella testresultat

Tabell 4. Objektiv bedömning efter 15 min (mm). M = medetomidin, DB = dexmedetomidin och butorfanol

Test-allergen	Histamin 0,1 mg ml ⁻¹		Histamin 0,05 mg ml ⁻¹		Histamin 0,025 mg ml ⁻¹		NaCl 0,9 %		D.farinae		A.vulgaris		Cladosp.	
	M	DB	M	DB	M	DB	M	DB	M	DB	M	DB	M	DB
Sedering														
Hund 1	14x12	12x13	12x12	12x11	10x11	10x11	7x7	6x9	6x7	8x9	7x7	8x7	6x6	7x8
Hund 2	11x12	12x13	11x14	12x12	12x13	12x11	6x9	6x6	6x7	6x7	8x8	6x6	8x8	6x7
Hund 3	11x12	10x10	10x12	10x9	11x10	8x9	7x7	6x8	7x8	8x8	8x7	7x7	8x8	6x8
Hund 4	11x10	14x13	10x10	12x11	10x10	10x10	6x7	6x8	8x6	8x8	6x6	8x8	7x7	8x7
Hund 5	14x18	12x13	12x15	11x12	11x14	11x11	-	6x6	-	7x7	-	6x6	-	6x6
Hund 6	10x11	12x13	9x9	11x12	9x9	12x11	6x6	9x9	6x7	8x9	6x6	9x8	7x7	8x9
Hund 7	11x11	12x13	10x10	12x14	10x10	11x12	6x6	9x9	7x7	11x11	6x7	9x10	6x7	8x9
Hund 8	13x14	12x13	12x13	11x12	10x12	12x10	7x6	7x7	7x10	6x6	6x6	6x6	6x10	6x6

Hund nr 5 (tabell 4) hade omätbara hudreaktioner efter injektion av NaCl och testallergener vid sedering med medetomidin.

Tabell 5. Plusgradering (0 till +4). M = medetomidin, DB = dexmedetomidin och butorfanol

Test-allergen	Histamin 0,1 mg ml ⁻¹		Histamin 0,05 mg ml ⁻¹		Histamin 0,025 mg ml ⁻¹		NaCl 0,9 %		D.farinae		A.vulgaris		Cladosp.	
	M	DB	M	DB	M	DB	M	DB	M	DB	M	DB	M	DB
Sedering														
Hund 1	3+	4+	3+	4+	2+	3+	0	0	0	0	0	0	0	0
Hund 2	4+	3+	4+	3+	4+	2+	0	0	0	0	0	0	0	0
Hund 3	4+	3+	4+	3+	3+	2+	0	0	0	0	0	0	0	0
Hund 4	3+	4+	3+	4+	3+	3+	0	0	0	0	0	0	0	0
Hund 5	2+	3+	2+	3+	2+	2+	0	0	0	0	0	0	0	0
Hund 6	3+	2.5+	2+	2.5+	2+	2+	0	0	0	0	0	0	0	0
Hund 7	3+	4+	3+	4+	3+	4+	0	0	0	0	0	0	0	0
Hund 8	3+	3+	3+	3+	3+	2+	0	0	0	0	0	0	0	0

Tabell 6. Subjektiv bedömning av sederingskvaliteten (1-3), (kriterier efter Vogelnest, Mueller & Dart, 2000. M = medetomidin, DB = dexmedetomidin och butorfanol

Bedömnings- kriterier	Immobilisering		Respons på omgivningsstimuli		Respons på injektion		Arbetsförhållanden		Totalt betyg	
	M	DB	M	DB	M	DB	M	DB	M	DB
Sedering										
Hund 1	3	3	2	3	1	3	2	3	8	12
Hund 2	2	3	2	3	2	1	2	3	8	10
Hund 3	2	3	3	3	3	3	3	3	11	12
Hund 4	3	3	2	3	3	2	3	3	11	11
Hund 5	1	3	1	3	2	3	2	3	6	12
Hund 6	3	3	2	3	3	3	3	3	11	12
Hund 7	1	3	2	3	3	3	2	3	8	12
Hund 8	2	3	2	3	2	2	2	3	8	11