



Sveriges lantbruksuniversitet
Swedish University of Agricultural Sciences

Fakulteten för veterinärmedicin
och husdjursvetenskap
Institutionen för kliniska vetenskaper

Topikal administrering av lidokain över mesovarium vid ovariehysterektomi på katt

Caroline Jonsson

*Uppsala
2018*

Examensarbete 30 hp inom veterinärprogrammet

*ISSN 1652-8697
Examensarbete 2018:31*

Topikal administrering av lidokain över mesovarium vid ovariehysterektomi på katt

Topical administration of lidocaine on mesovarium during ovariohysterectomy in cats

Caroline Jonsson

Handledare: Carina Gånheim, institutionen för kliniska vetenskaper

Examinator: Odd Höglund, institutionen för kliniska vetenskaper

Examensarbete i veterinärmedicin

Omfattning: 30 hp

Nivå och fördjupning: Avancerad nivå, A2E

Kurskod: EX0830

Utgivningsort: Uppsala

Utgivningsår: 2018

Delnummer i serie: Examensarbete 2018:31

ISSN: 1652-8697

Elektronisk publicering: <https://stud.epsilon.slu.se>

Nyckelord: Ovariehysterektomi, OHE, katt, lidokain, topikal, lokalbedövning, mesovarium

Keywords: Ovariohysterectomy, OHE, cat, feline, lidocaine, topical, local anaesthesia, mesovarium

Sveriges lantbruksuniversitet
Swedish University of Agricultural Sciences

Fakulteten för veterinärmedicin och husdjursvetenskap
Institutionen för kliniska vetenskaper

SAMMANFATTNING

Ovariehysterektomi (OHE) på katt är ett vanligt kirurgiskt ingrepp inom veterinärmedicin. Ingreppet bedöms orsaka måttlig smärta. Utöver generell anestesi finns vedertagna tekniker för nervblockad med lokalanestesi, men dessa tekniker är underutnyttjade och effekterna av att tillföra lokalanestesi under OHE är inte välstuderade på katt. Syftet med den här studien var att bedöma den intraoperativa och postoperativa analgetiska effekten av att administrera lidokain topiskt över mesovarierna på honkatter som genomgår OHE under dissociativ anestesi.

I denna prospektiva, randomiserade och blindade studie ingick totalt 25 honkatter. Kroppsvikt var $3,1 \pm 0,8$ kg (medelvikt \pm SD) och ålder var 28 ± 27 månader. Katterna premedicerades med medetomidin och metadon samt fick meloxicam preoperativt. Samtliga katter gavs lidokain 1 mg/kg som subkutan injektion i incisionslinjen. Narkosen inducerades med ketamin 5 mg/kg intramuskulärt. Katterna lottades slumpmässigt att ingå i en av två grupper; 12 katter fick lidokain 1 mg/kg som topikal administrering över mesovarierna (grupp L) och 13 katter fick motsvarande mängd natriumklorid över samma områden (grupp NaCl). Vid förhöjd muskeltonus eller plötslig rörelse under narkosen administrerades ytterligare generell anestesi med ketamin \pm medetomidin \pm propofol. Vid uppvakning gavs atipamezol.

Följande parametrar lästes av kontinuerligt varannan minut under narkostiden: systoliskt blodtryck, diastoliskt blodtryck och hjärtfrekvens. Medelvärden för dessa parametrar jämfördes sedan mellan de två grupperna vid sju olika tidpunkter: T₁ = efter narkosinduktion; T₂ = operationsstart; T₃ = administrering av lokalbedövning; T₄ = ligering och exstirpering av första ovariet; T₅ = ligering och exstirpering av andra ovariet; T₆ = cervix; T₇ = suturering av linje alba.

Postoperativ smärta bedömdes efter två validerade och multidimensionella smärtskalor specifikt framtagna för katt: *UNESP-Botucatu Multidimensional Composite Pain Scale* och *Glasgow Composite Measure Pain Scale - Feline*. Bedömningarna gjordes vid tidpunkterna H₀ = preoperativt; H₁ = en timme efter atipamezolgiva; H₂ = två timmar efter atipamezolgiva; H₃ = tre timmar efter atipamezolgiva.

Resultatet visade inga signifikanta skillnader i systoliskt blodtryck, diastoliskt blodtryck eller hjärtfrekvens mellan grupperna vid någon av tidpunkterna. Inom grupp (L) sågs ett signifikant högre systoliskt blodtryck vid tidpunkten T₄ jämfört med tidpunkterna T₂, T₃ och T₇. Inom grupp (NaCl) sågs ett signifikant högre systoliskt blodtryck vid tidpunkten T₅ jämfört med tidpunkterna T₁, T₂, T₃ och T₇ och därtill ett signifikant högre diastoliskt blodtryck vid tidpunkten T₅ jämfört med tidpunkterna T₁, T₂ och T₇. Ingen signifikant skillnad sågs i hjärtfrekvens varken mellan grupperna eller inom grupperna under någon av tidpunkterna. Tre katter i lidokaingruppen och åtta katter i placebogruppen behövde ytterligare generell anestesi inom 45 minuter efter ketamininduktion. Lokalbedövning av mesovarium sågs ej medföra lägre smärtpoäng vid postoperativ smärtbedömning i denna studie.

SUMMARY

Feline ovariohysterectomy (OHE) is a common surgical procedure in veterinary medicine. This procedure is assumed to cause moderate pain. In addition to general anesthesia there are available techniques for nerve block with local anesthesia, yet these techniques are underutilized and the effects of administering local anesthesia during OHE are not well-studied in cats. The objective of this study was to assess the intraoperative and postoperative analgetic effect of lidocaine administered topically on the ovarian pedicles in cats undergoing OHE during dissociative anesthesia.

This prospective, randomized and blinded study included 25 female cats. Body weight was 3.1 ± 0.8 kg (mean \pm SD) and age was 28 ± 27 months. Cats were pre-medicated with medetomidine and methadone, and were also given meloxicam preoperatively. All cats received lidocaine 1 mg/kg as a subcutaneous injection at the incision site. Ketamine 5 mg/kg was injected intramuscular for induction of anesthesia. Cats were randomly assigned to one of two groups; 12 cats received lidocaine 1 mg/kg as topical application on the ovarian pedicles (group L) and 13 cats received an equal volume of sodium chloride at the same sites (group NaCl). In case of increased muscle tone or sudden movement during surgery, cats were given additional ketamine \pm medetomidine \pm propofol. At end of surgery cats were given atipamezole.

Following parameters were measured continuously every second minute during anesthesia: systolic blood pressure, diastolic blood pressure and heart rate. Mean values for those parameters were then compared between the two groups at seven different times: T₁ = after ketamine induction; T₂ = start of surgery; T₃ = administration of local anesthesia; T₄ = ligation and extirpation of the first ovary; T₅ = ligation and extirpation of the second ovary; T₆ = cervix; T₇ = suturation of linea alba.

Postoperative pain was assessed according to two feline-specific, validated and multidimensional pain scales: *UNESP-Botucatu Multidimensional Composite Pain Scale* and *Glasgow Composite Measure Pain Scale - Feline*. Assessments were made at times H₀ = preoperatively; H₁ = one hour after atipamezole was given; H₂ = two hours after atipamezole was given; H₃ = three hours after atipamezole was given.

The results showed no significant difference between groups concerning systolic blood pressure, diastolic blood pressure or heart rate at any of the times measured. In group (L) systolic blood pressure was significantly higher at the time T₄ compared to T₂, T₃ and T₇. In group (NaCl) systolic blood pressure was significantly higher at the time T₅ compared to T₁, T₂, T₃ and T₇ as also diastolic blood pressure was significantly higher at T₅ compared to T₁, T₂ and T₇. Significant difference in heart rate could neither be seen between the two groups, nor within one of the groups at any of the times measured. Three cats in the lidocaine group and eight cats in the placebo group needed supplementary general anesthesia within 45 minutes from ketamine induction. Local anesthesia on the ovarian pedicles was not shown to imply lower pain scores in the postoperative pain assessment in this study.

INNEHÅLLSFÖRTECKNING

INLEDNING	1
Syfte	1
LITTERATURÖVERSIKT	2
Smärtfysiologi	2
Nociception	2
Perifer och central sensitisering	2
Lokalanestetika.....	3
Farmakokinetik och farmakodynamik	3
Bieffekter.....	4
Lokalanestetika i samband med OHE	4
Upptag vid topikal administrering.....	5
Analgetisk effekt intraoperativt.....	5
Analgetisk effekt postoperativt	6
Intraoperativ stressrespons	7
Postoperativ smärtbedömning	7
Objektiva bedömningsmetoder	8
Smärtskalor för katt.....	9
Övriga smärtskalor	10
Confounding.....	10
MATERIAL OCH METODER	11
Katter.....	11
Narkosprotokoll.....	12
Kirurgisk procedur	12
Monitorering och smärtbedömning.....	13
Litteraturstudie	14
Statistisk analys	14
RESULTAT	15
Intraoperativ stressrespons	15
Systoliskt blodtryck.....	16
Diastoliskt blodtryck	17
Hjärtfrekvens	18
Behov av ytterligare generell anestesi.....	19
Postoperativ smärtbedömning	19
DISKUSSION	23
Intraoperativ stressrespons	23
Postoperativ smärtbedömning	25
Felkällor	27
KONKLUSION.....	27
TACK	27
REFERENSER.....	27
Bilaga 1 – UNESP-Botucatu-MCPS	31
Bilaga 2 – CMPS-F	34

INLEDNING

Ovariehysterektomi (OHE) på katt tillhör de vanligaste kirurgiska ingreppen inom veterinärmedicin (Oliveira *et al.*, 2014). Rutinmässig OHE bedöms orsaka måttlig smärta (Mathews *et al.*, 2014; Brondani *et al.*, 2013; Bubalo *et al.*, 2008). Historiskt sett har katter varit underbehandlade för smärta och kirurgisk stress (Oliveira *et al.*, 2014; Robertson, 2008; Wright, 2002). Olika faktorer bedöms ligga bakom detta, däribland brist på vetenskapliga bevis för effekten av den analgetiska behandlingen (Wright, 2002), ekonomiska skäl (Zilberstein *et al.*, 2008), en oro för toxicitet och bieffekter hos analgetiska läkemedel (Wright, 2002; Mathews, 2000) och en svårighet i att upptäcka och bedöma smärta hos katt (Oliveira *et al.*, 2014; Wright, 2002; Mathews, 2000).

På senare tid har medvetenheten om vikten av god smärtbehandling ökat (Slingsby & Waterman-Pearson, 1998). Fördelarna med en multimodal anestesi är väldokumenterade för ett flertal kirurgiska ingrepp (Bubalo *et al.*, 2008; Taylor & Robertson, 2004). Olika analgetika verkar på olika delar i smärtledningssystemet och en kombination kan därför verka mer effektivt än enskilda analgetika (Robertson, 2008). Dessutom krävs lägre koncentrationer av envar, vilket minskar risken för biverkningar (Bubalo *et al.*, 2008). Lokalanestetika ger en potent analgesi, även postoperativt då den kan vara verksamt i flera timmar efter ingreppet. Kostnaden är dessutom relativt låg (Woodward, 2008; Wilson *et al.*, 2004).

Drag i visceral vävnad bedöms vara extremt smärtsamt (Mathews, 2000) och i samband med OHE är sträckning och ligering av mesovarierna förknippade med intensiv nociceptiv stimulering (Bubalo *et al.*, 2008; Zilberstein *et al.*, 2008). I tillägg till den generella anestesi under OHE på katt (vanligen opioid i kombination med ketamin samt NSAID postoperativt), finns vedertagna tekniker för nervblockad med lokalanestetika. Dessa inbegriper administrering av lidokain i incisionslinjen; intraperitonealt; och topikalt över mesovarierna (Mathews *et al.*, 2014). Rekommendationen är att lokalanestetika bör användas närhelst det är möjligt, dock är effekten av administreringen inte välstuderad vid OHE på katt och nervblockad är den mest underutnyttjade av de analgetiska behandlingarna under ingreppet (Robertson, 2008).

Syfte

Syftet med detta examensarbete i veterinärmedicin var att bedöma effekten av att administrera lidokain topikalt över mesovarierna på honkatter som genomgår OHE under dissociativ anestesi. Smärta vid ligering av de sträckkänsliga mesovarierna förväntades genom detta kunna minskas. Studiens två hypoteser var att:

- (1) en signifikant skillnad kan ses intraoperativt i fysiologiska parametrar som indikerar nociception (förhöjt blodtryck och förhöjd hjärtfrekvens), där katter som givits lidokain förväntas visa lägre stressrespons än katter i en kontrollgrupp, och
- (2) en skillnad kan ses i smärtpoäng vid en postoperativ smärtbedömning, där katter som givits lidokain förväntas ha lägre smärtpoäng än katter i en kontrollgrupp

LITTERATURÖVERSIKT

Smärtfysiologi

International Association for the Study of Pain (IASP) har förklarat smärta som ”En obehaglig sensorisk och känslomässig upplevelse förenad med vävnadsskada eller hotande vävnadsskada, eller beskriven i termer av sådan” (International Association for the Study of Pain, 2017). Fysiologisk smärta är en naturlig försvarsmekanism vars funktionen är att varna vid kontakt med potentiellt farliga stimuli och initiera beteendemässiga och reflexmässiga strategier för att undvika vävnadsskada (Lamont *et al.*, 2000). Efter ett kirurgiskt ingrepp har vävnadsskadan redan uppstått och smärtan kan istället benämnas patologisk (Mathews *et al.*, 2014). Patologisk smärta kan uppkomma på olika sätt; antingen spontant (kausalggi), genom ökad respons för smärtstimuli (hyperalgesi) eller av stimuli som normalt inte är smärtsamma (allodyni). Hyperalgesi och ökad känslighet i området leder förvisso till att skadan får bättre förutsättningar att läka ostört men den medför också ett lidande som kan behöva begränsas. Även om patologisk smärta skiljer sig från fysiologisk smärta i vissa avseenden är kunskap om grundläggande smärtfysiologi nödvändig för att framgångsrikt kunna förebygga och behandla smärta (Lamont *et al.*, 2000).

Nociception

Nociception beskriver de komplexa neurala processer som kodar och tolkar ett smärtstimuli och som i slutsteget gör att individen varseblir smärta (Lamont *et al.*, 2000). Nociceptorer är specialiserade perifera sensoriska neuron som utgör nervändarna till primära afferenta neuron. Nociceptorerna aktiveras av potentiellt skadliga mekaniska, termiska eller kemiska förändringar, och omvandlar dessa till elektriska impulser. Impulserna leds via dorsalrotsgangliet till dorsalthornet i ryggmärgen, där den initiala modulationen sker, och därifrån vidare till högre centra. När impulsen når hjärnbarken varseblir individen smärtan (Mathews *et al.*, 2014; Lamont *et al.*, 2000). Detta slutgiltiga steg kan endast ske om individen är vid medvetande (Rang *et al.*, 2012; Mathews, 2000). Den nociceptiva fysiologin är välbevarad mellan arter, vilket innebär att om ett kirurgiskt ingrepp medför en förutsägbar mängd smärta hos exempelvis människa, hund eller någon annan studerad art så gör det sannolikt detsamma för katt (Wright, 2002; Mathews, 2000).

Nociceptorer är lokaliserade till bland annat hud, muskler, blodkärl och viscera och är uppdelade i två huvudkategorier; A-fibrer och C-fibrer. A δ -fibrerna är myeliniserade och står för signaleringen av den tidiga smärtan som ofta beskrivs som skarp och stickande medan de omyeliniserade C-fibrerna medierar den långsamma, sekundära smärtan, som är mer diffus och ihållande (Lamont *et al.*, 2000).

Perifer och central sensitisering

Med sensitisering menas en överretbarhet för nociceptiva stimuli (Lamont *et al.*, 2000). Nociceptorer är unika bland de sensoriska receptorerna då upprepad aktivering, exempelvis vid vävnadsskada, kan göra att de sänker sitt tröskelvärde. Detta leder till en perifer sensitisering med effektivare synapsöverföring och förhöjd respons på efterföljande stimuli (Lamont *et al.*, 2000). Trauma och inflammation efter kirurgiska ingrepp kan även orsaka central sensitisering med en effektivare överföring i neurala synapser i ryggmärgen.

Den akuta postoperativa smärtan är ofta relaterad direkt till allvarlighetsgrad och duration av vävnadstrauma och den ökade smärtförmimmelsen fås framförallt i området för den primära vävnadsskadan (Dubin & Patapoutian, 2010). Kännetecken på sensitisering är exempelvis hyperalgesi och allodyni. Dessa företeelser är generellt reversibla och en återgång till normal sensibilitet sker vanligen allteftersom vävnaden läker (Mathews *et al.*, 2014).

Även om själva smärtförmimmelsen hämmas av narkosen, hämmas inte den ökade aktiveringen av perifera och centrala nervbanor. När central sensitisering väl etablerat sig är behandling med analgetiska läkemedel mindre effektiva (Lascelles & Waterman, 1997). Det är därför alltid bäst att försöka förutse och förebygga smärta (Mathews *et al.*, 2014; Wright, 2002).

Lokalanestetika

Farmakokinetik och farmakodynamik

Lokalanestetika (LA) binder reversibelt till nervcellernas natriumjonkanaler och blockerar på så sätt transmissionen av nociceptiva stimuli. Inbindningen medför att nervcellens permeabilitet för natrium minskar, depolariseringen fördröjs och fortledningen av nervimpulserna hämmas (Mathews *et al.*, 2014; Bubalo *et al.*, 2008). LA är de enda läkemedel som helt blockerar smärtstimuli innan de når ryggmärgen, och därigenom förhindrar utveckling av central smärtsensitivering (Lemke, 2007; Wright, 2002). LA har bäst effekt på små myeliniserade C-fibrer och myeliniserade A δ -fibrer. Således blockeras nociceptorerna före andra sensoriska och motoriska fibrer (Mathews *et al.*, 2014). Lokalanestetikans potens är direkt kopplad till dess fettlöslighet, medan anslagstid är beroende av dess pKa och lipofilitet (Mathews *et al.*, 2014).

De mest använda LA inom smådjursmedicin är lidokain och bupivakain, vilka båda ingår i undergruppen aminoamider (Lamont, 2002; Carroll, 1999). Lidokain har en måttlig fettlöslighet och är inte lika benägen att binda till proteiner i vävnaden som bupivakain som har hög fettlöslighet. Lidokain absorberas därför snabbare (Lemke, 2007) vilket gör den mera lämplig för topikal administrering än bupivakain (Rang *et al.*, 2012). Absorptions hastigheten är beroende av dos, administrationssätt och vaskularisering i området (Lemke, 2007). LA orsakar vasodilatation vilket ger ett snabbare systemiskt upptag. Väl i blodbanan binder LA reversibelt till plasmaproteiner och erythrocyter. Lidokain metaboliseras relativt långsamt, primärt i levern, men även till viss del i lungor och njurar. Metaboliterna elimineras via njurarna (Lemke 2007). Lidokain har en snabbare anslagstid men kortare duration än bupivakain (Tabell 1). Durationen för lidokain är 60-120 minuter enligt Mathews *et al* (2014) och 60-90 minuter enligt Bubalo *et al* (2008).

Tabell 1. Anslagstid, duration och rekommenderad maximidos till katt för lidokain och bupivakain vid perineural administrering

	Anslagstid	Duration	Dos (katt)
<i>Lidokain 1-2 %</i>	Snabb (5-10 minuter)	1-2 timmar	Upp till 4,0 mg/kg
<i>Bupivakain 0,25-0,75 %</i>	Medel (20-30 minuter)	3-5 timmar	Upp till 1,0 mg/kg

(Mathews *et al.*, 2014)

Bieffekter

Katter bedöms vara känsligare än hundar för toxicitet sekundärt till administrering av LA (Lamont, 2002). Känsligheten beror på katters relativt låga vikt och att de har en reducerad kapacitet att metabolisera läkemedel via hepatisk glukoronidering (Wright, 2002). Det finns en stark korrelation mellan toxicitet och serumkoncentration av lidokain (Wilson *et al.*, 2004). Problem är dock ovanliga så länge korrekt dos ges och oavsiktlig intravenös (i.v.) injicering undviks (Lamont, 2002; Wright, 2002). De vanligaste biverkningarna som kan uppkomma vid klinisk användning av LA påverkar det centrala nervsystemet och det kardiovaskulära systemet (Rang *et al.*, 2012; Lemke, 2007; Lamont, 2002). Biverkningarna kan inkludera muskelryckningar, kramper, andningsdepression och arytmier (Lamont, 2002).

I en studie av Chadwick (1985) gavs 20 katter under halotannarkos antingen lidokain (16 mg/kg/min) eller bupivakain (4 mg/kg/min) i en infusionshastighet som skulle likna den vid en oavsiktlig intravenös administrering. Ett ökat medelartärblodtryck (MAP) sågs kort efter påbörjad administrering framförallt allt på katterna i bupivakaingruppen, medan en förhöjd hjärtfrekvens sågs i lidokaingruppen. Den CNS-toxiska dosen (där konvulsioner sågs) var $11,7 \pm 4,6$ mg/kg (medel \pm SD) lidokain och $3,8 \pm 1,0$ mg/kg bupivakain. Dosen för kardiovaskulär toxicitet (karaktäriserad av ventrikulär takykardi och flimmer) definierades i studien till $47,3 \pm 8,6$ mg/kg lidokain och $18,4 \pm 4,9$ mg/kg bupivakain (Chadwick, 1985). Den totala dosen lidokain hos friska katter bör därför inte överstiga 6-8 mg/kg enligt Lemke (2007) eller 4 mg/kg enligt Mathews *et al.* (2014). Totaldosen bupivakain bör inte överstiga 1 mg/kg på katt (Mathews *et al.*, 2014).

En annan biverkan hos lokalanestetika är att det verkar vävnadsretande. Koncentrerad LA orsakar vävnadsirritation och är direkt neurotoxiskt men även vid standardkoncentrationer såsom lidokain 2 % fås en lokal irritation i vävnaden med signifikanta histologiska förändringar (Lemke, 2007). I en studie av Ribeiro *et al.* (2003) sövdes 40 råttor på tiopental och delades in i fem grupper som fick natriumklorid; bupivakain 0,5 % med adrenalin; articaine 4 % med adrenalin; lidokain 2 %; eller mepivakain 2 % med adrenalin i ett polyetylenrör inplanterat subkutant. Baserat på analysen av de histologiska resultaten visades bupivakain orsaka den kraftigaste inflammatoriska reaktionen och lidokain den lindrigaste inflammatoriska reaktionen (Ribeiro *et al.*, 2003).

Lokalanestetika i samband med OHE

Multimodal analgesi i samband med OHE är starkt rekommenderat (Mathews *et al.*, 2014; Robertson, 2008). När det gäller tekniker för lokalanestesi under OHE kan nervblockad med lidokain göras i incisionslinjen, intraperitonealt, och/eller över mesovarierna (Mathews *et al.*, 2014). Drag och tänjning av visceral vävnad bedöms vara extremt smärtsamt (Mathews, 2000) och sträckning och ligerering av mesovarier är förknippade med en intensiv nociceptiv stimulering (Bubalo *et al.*, 2008). Ovarierna innerveras av sympatiska nervfibrer från plexus intermesentericus och plexus mesentericus caudalis, och av parasympatiska fibrer från vagusnerven (Bubalo *et al.*, 2008; Zilberstein *et al.*, 2008).

Upptag vid topikal administrering

I över 30 år har intraperitoneal (i.p.) administrering med lidokain använts för analgesi vid bukingrepp på människor och en minskad intraoperativ och postoperativ smärta har observerats. Sambandet mellan analgesi och serumkoncentration av lidokain har dock inte kunnat fastställas. Den analgetiska effekten vid i.p. administrering tros kunna vara beroende av lidokains upptag lokalt, snarare än systemiskt (Wilson *et al.*, 2004).

Det finns studier både på katt och hund som visar att LA har ett snabbt upptag vid i.p. administrering och topikal administrering. I en studie på 6 hundar som genomgick OHE gavs en totaldos lidokain med adrenalin på 10 mg/kg. Lidokainet administrerades i.p. i samband med att suturering av linea alba avslutades och därefter topikalt i såret över bukmuskulaturen. Ett snabbt upptag med maximal plasmakoncentration sågs efter 22 ± 16 minuter. Detekterbara koncentrationer av lidokain hittades hos samtliga hundar vid den första mätningen, 5 minuter efter administreringen. Studien fann att upptag av lidokain vid i.p. administrering var mycket likt det som fås vid en intramuskulär injektion (Wilson *et al.*, 2004).

I en annan studie har bupivakains farmakokinetiska egenskaper studerats under OHE på katt. En totaldos på 2 mg/kg bupivakain utspädd med natriumklorid till en koncentration på 0,25 % administrerades topikalt, fördelat över höger och vänster mesovarium samt över uterus. Även här sågs ett snabbt upptag med en maximal plasmakoncentration efter 30 ± 24 minuter. Någon korrelation till eventuell analgetisk effekt bedömdes ej i studien (Benito *et al.*, 2016).

Analgetisk effekt intraoperativt

Ingen tidigare studie har kunnat hittas där effekten av lokalbedövning specifikt vid topikal administrering över mesovarierna på katt har undersökts. I en studie av Zilberstein *et al* (2008) fick en grupp katter lidokain över tre områden: som subkutan infiltration i snittlinjen preoperativt; topikalt över mesovarierna; och topikalt över muskulaturen i snittet innan suturering. Total dos lidokain var 6 mg/kg. En kontrollgrupp gavs motsvarande mängd natriumklorid (NaCl) över samma områden. Efter administrering avvaktades vidare kirurgisk manipulering i 90 sekunder. Ingreppet gjordes under dissociativ anestesi med ketamin. LA-gruppen behövde i signifikant lägre grad itereras med ketamin. Iterering gjordes när rörelse från katterna förekom, då ytlig narkos sågs som ett tecken på otillräcklig analgesi. Ingen signifikant skillnad i hjärtfrekvens kunde ses mellan grupperna. Andningsfrekvensen var dock signifikant lägre i kontrollgruppen från excision av det första ovariet. Orsaken tros kunna vara att den högre dosen ketamin gav en större andningsdeprimerande effekt. Ingen skillnad sågs mellan grupperna i vakenhetsgrad och eventuellt behov av atipamezol 30 minuter efter uppvakning. Någon ytterligare postoperativ smärtbedömning gjordes inte (Zilberstein *et al.*, 2008).

En nyligen publicerad studie ville utvärdera effekten av LA-administrering specifikt i incisionslinjen vid OHE på katt. Studien visade att lidokain (1,5 mg/kg) alternativt en kombination av lidokain (1 mg/kg) och bupivakain (1 mg/kg) som injicerats subkutant i incisionslinjen preoperativt, medförde en signifikant lägre hjärtfrekvens vid jämförelse med en kontrollgrupp vid tidpunkterna för excision av andra ovariet samt cervix. Det var även fler

katter i kontrollgruppen som behövde bolus med propofol under ingreppet (Vicente & Bergström, 2017).

Lidokain som injicerats i mesovarierna har visat på varierande effekt i olika studier. Bubalo *et al* (2008) utförde en studie på hundar, som antingen fick lidokain alternativt NaCl injicerat i mesovarierna under OHE. Efter infiltrationen avvaktades 5 minuter innan den kirurgiska proceduren fortsatte. Resultatet från den här studien visade inga signifikanta skillnader i någon av de fysiologiska parametrarna som uppmätts (hjärtfrekvens, andningsfrekvens, MAP, syremättnad eller kroppstemperatur). Inte heller sågs skillnader i inspiratorisk och expiratorisk koncentration av syre, koldioxid och isofluran mellan grupperna. Ett signifikant högre MAP kunde dock ses vid tidpunkten för kirurgisk manipulering av ovarierna inom grupperna. En högre incidens av hematombildning sågs i LA-gruppen vilken var oväntat men tros kunna bero på injektionsteknik; att mesovariellt fett gjorde det svårt att se blodkärlen; lidokains vasodilaterande effekt; alternativt patientens koagulationsstatus. Inte heller i denna studie bedömdes den postoperativa smärtan (Bubalo *et al.*, 2008).

I en studie på ston som genomgick laparoskopisk ovariektomi har lidokain som injicerats i mesovariet visats ge bättre analgetisk effekt än lidokain som injicerats i ovariet. Varje sto i studien injicerades randomiserat med lidokain i ovariet och NaCl i mesovariet på ena sidan, och NaCl i ovariet och lidokain i mesovariet på andra sidan. Även om ingendera av teknikerna helt kunde eliminera smärtan så sågs en signifikant lägre smärtrespons enligt *Visuell Analog Skala* (VAS) där lidokain injiceras i mesovariet. Resultatet kan enligt författarna förklaras med att injektion i mesovariet hamnar i nära anslutning till äggstockarnas nervplexus medan den intraovariella injektionen är beroende av upptag till blodbanan för en indirekt desensitisering av nerverna. En annan möjlighet vid intraovariell injektion är att lidokainet oavsiktligt administrerats i en follikel eller i parenkymet. Ödem i mesovariet orsakade av injektionen ansågs kliniskt irrelevanta i studien (Farstvedt & Hendrickson, 2005).

Analgetisk effekt postoperativt

Ingen studie har kunnat hittas där effekten av LA i samband med OHE på katt utvärderats postoperativt. Studier har däremot gjorts på hundar där smärtskalor använts för att bedöma den postoperativa smärtan efter LA-administrering under OHE. I en studie jämfördes effekten av bupivakain och lidokain som givits i.p. och över linje alba innan suturering. Smärta bedömdes pre- och postoperativt enligt VAS och *Cognitive Performance Scale* (CPS). Hundarna som fått bupivakain hade signifikant lägre smärtpoäng enligt VAS än hundarna i en kontrollgrupp. Smärtpoängen tenderade vara lägre även i lidokaingruppen jämfört med kontrollgruppen men skillnaden var inte signifikant. Hundarna som gavs NaCl behövde i större utsträckning itereras med acepromazin och butorfanol än hundarna i lidokain- och bupivakaingruppen (Carpenter *et al.*, 2004).

En annan studie på tikar har gjorts för att utvärdera om kombinationen av lokalbedövning i incisionssnittet och i.p. har bättre effekt än lokalbedövning endast i.p. Samtliga hundar i studien fick bupivakain i.p. före suturering av linje alba. I tillägg till det fick en grupp bupivakain topikalt över incisionssnittet före sutureringen och en kontrollgrupp fick motsvarande

administrering med NaCl. Postoperativ smärtbedömning baserades på smärtskalor och gjordes upp till 20 timmar postoperativt av en blindad observatör. Ingen signifikant skillnad mellan grupperna kunde ses. Enligt studien föreföll det inte finnas någon fördel med att tillägga bupivakain intraperitonealt (Kalchofner Guerrero *et al.*, 2016).

I en annan studie på hundar som genomgick OHE gavs lidokain i kombination med bupivakain subkutant i området för incisionssnittet. Inga signifikanta skillnader sågs mellan de som fick LA jämfört med en kontrollgrupp i den postoperativa smärtbedömningen (McKune *et al.*, 2014).

Intraoperativ stressrespons

Kirurgisk stress syftar till de hormonella och metabola förändringarna som uppstår vid en skada eller ett kirurgiskt trauma. Dessa förändringar har evolutionärt inneburit en fördel för överlevnad men för stark eller långvarig stressrespons kan vara destruktivt för kroppen (Kehlet, 1997). Vid kirurgisk stress fås en ökad sekretion av hormoner från hypofysen och en aktivering av det sympatiska nervsystemet. Hypofysen påverkar sina målorgan att utsöndra bland annat kortisol och glukagon. Den övergripande metabola effekten är en ökad katabolism för att mobilisera substrat som ska försörja kroppen med energi. Aktiveringen av det sympatiska autonoma nervsystemet sker via hypotalamus och resulterar i en ökad sekretion av katekolaminer från binjuremärgen och ökad frisättning av noradrenalin från presynaptiska nervterminaler. Noradrenalin är primärt en neurotransmittor i det sympatiska nervsystemet men spill från nervterminalerna går över till cirkulationen. Ökad sympatisk aktivitet resulterar bland annat i kardiovaskulära effekter såsom takykardi och hypertension (Desborough, 2000).

Den kirurgiska stressresponsen är kopplad till magnituden av det kirurgiska traumat (Kehlet, 1997). Således mäts rutinmässigt olika fysiologiska variabler kopplade till det endokrina svaret för att bedöma stressresponsen. Frekventa mätningarna kan vara till hjälp för att utvärdera effekten av tillförd analgetika (Hansen *et al.*, 1997) eller för att bedöma när under ingreppet individen får mest input av nociceptiva stimuli (Höglund *et al.*, 2014). Variablerna blodtryck och hjärtfrekvens kan vara användbara för att mäta intraoperativ smärtrespons (Höglund *et al.*, 2011).

Postoperativ smärtbedömning

Inom humanmedicin är referensmetod ("gold standard") för smärtbedömning och utvärdering av smärtlindring verbal kommunikation med patienten (Mathews, 2000). Tyvärr går denna metod inte att tillämpa inom veterinärmedicin och det finns i dagsläget ingen referensmetod för att bedöma smärta hos katt (Brondani *et al.*, 2013). För icke-verbala patienter, inklusive katter, baseras istället smärtbedömning på en kombination av vad som förväntas orsaka smärta, patientens beteende, samt hur patienten svarar på behandling (Mathews *et al.*, 2014; Wright, 2002; Carroll, 1999; Lascelles & Waterman, 1997). OHE förväntas innebära måttlig smärta (Mathews *et al.*, 2014; Brondani *et al.*, 2013; Bubalo *et al.*, 2008), eller mild till måttlig smärta hos unga djur (Mathews, 2000). Smärta är dock en subjektiv, högst individuell upplevelse, som inte alltid kan kopplas till vävnadsskadans omfattning. Därför överensstämmer inte alltid den upplevda smärtan med den förväntade (Rang *et al.*, 2012; Mathews, 2000).

Att kunna känna igen smärta utifrån beteende kan vara svårt på flertalet domesticerade djur och speciellt utmanande på katt. Katters smärtuttryck är ofta subtila eller helt frånvarande (Mathews *et al.*, 2014; Taylor & Robertson, 2004; Lamont, 2002; Wright, 2002), i synnerhet då katten är i närheten av människor eller andra djur eller befinner sig i en stressande situation (Mathews *et al.*, 2014). Katter med postoperativ smärta kan vara dämpade, deprimerade och förefalla ”inte må så bra som förväntat” (Lascelles & Waterman, 1997). De tenderar att vilja gömma sig och sitter ofta ihopkrupna i bröstläge snarare än att de ligger utsträckta. Oftast är de tysta men vid kraftig smärta kan de spontant vokalisera. Aggression och motvilja till hantering är vanliga manifestationer, liksom att inte visa respons till mänsklig kontakt eller till sin omgivning (Wright, 2002; Slingsby & Waterman-Pearson, 1998; Lascelles & Waterman, 1997). Det smärtsamma området är känsligt för beröring eller försiktigt tryck. Självskadebeteende är ovanligt men kan uppkomma vid intensiv neurogen smärta (Lascelles & Waterman, 1997). Det finns en åldersvariation där yngre djur förefaller mindre smärttoleranta och mer benägna att demonstrera sin smärta än äldre djur som oftare döljer den (Wright, 2002).

Objektiva bedömningsmetoder

På grund av smärtans subjektiva natur kan den inte definieras endast genom ett objektivi tillvägagångsätt (Smith *et al.*, 1996). Ett flertal studier har gjorts som visat att fysiologiska parametrar inkluderande hjärtfrekvens, andningsfrekvens och kroppstemperatur är inte tillförlitliga indikatorer på smärta hos katt. Dessa parametrar har ej visats skilja sig mellan opererade och icke-opererade katter efter generell anestesi (Cambridge *et al.*, 2000; Mathews, 2000; Smith *et al.*, 1999, 1996). Förklaringen antas vara att det finns andra fysiologiska förändringar som kan höja hjärtfrekvens och andningsfrekvens såsom stress i en sjukhusmiljö eller effekter av läkemedel (Wright, 2002). På försökskatter i en miljö där stress är möjligt att kontrollera har plasmakortisol och systoliskt blodtryck visat sig kunna vara indikatorer på smärta. I en studie av Smith *et al* (1996) sågs en signifikant lägre plasmakortisol hos katter som givits butorfanol postoperativt efter OHE jämfört med katter som ej givits butorfanol. I studien kunde plasmakortisolkoncentrationen även korreleras till systoliskt blodtryck, som alltså kunde ses som ett indirekt mått på smärta (Smith *et al.*, 1996).

Dock kunde liknande resultat ej fås under förutsättningarna i en mindre kontrollerad klinisk miljö. Smith *et al* (1999) gjorde en uppföljande studie på katter som genomgick OHE av veterinärstudenter på ett djursjukhus och i denna studie kunde ingen signifikant skillnad i kortisolkoncentrationen ses. Ej heller sågs något samband mellan kortisolkoncentration och systoliskt blodtryck under någon tidpunkt i respektive grupp. Operationstiden i den senare studien var längre och katterna uppnådde en högre plasmakortisol än i den tidigare studien; något som kan förklaras av att en längre operationstid ökar den kirurgiska stressen och smärtan vilket medför en ökad frisättning av kortisol (Smith *et al.*, 1999).

I en annan studie gjord av Cambridge *et al* (2000) sågs heller inga signifikanta skillnader i plasmakortisol mellan katter som genomgick tenotomi eller onykektomi jämfört med en kontrollgrupp. Samtliga katter hade ena framtassen bandagerad vilket i sig själv har setts öka plasmakortisolkoncentrationen hos katter. Andra parametrar som har undersökts är plasma- β -endorfinkoncentration (Cambridge *et al.*, 2000) och plasma-norepinefrinkoncentration (Smith

et al., 1996) där ingendera av parametrarna uppvisat signifikanta förändringar. Plasmaepinefrin kunde ej detekteras hos någon katt vid någon tidpunkt i studien av Smith *et al* (1996), och förändringar i blodglukoskoncentrationen har inte kunnat associeras till ökad kortisolkoncentration (Smith *et al.*, 1996).

Smärtskalor för katt

Smärtskalor har en väletablerad medicinsk användning för bedömning av smärta hos människor och användningen blir allt vanligare även inom veterinärmedicin. En skillnad är att inom humanmedicin poängsätter ofta patienten själv sin smärta medan veterinärmedicinska patienter kräver en observatör. Smärtskalor anses ändå vara det mest effektiva hjälpmedlet vid uppskattning av smärta hos katt (Wright, 2002). En interaktiv metod som inkluderar hantering av katten ger en mer rättvis bedömning av smärtgraden än enbart en observation (Robertson, 2008; Wright, 2002; Lascelles & Waterman, 1997). Smärtskalor kan dock aldrig ha en hundra procentig sensitivitet (Cambridge *et al.*, 2000) då stoiskt smärtpåverkade djur kommer att missas av observatören (Wright, 2002).

Validerade smärtskalor specifikt utvecklade för katt har nyligen blivit tillgängliga (Calvo *et al.*, 2014). En av dessa är den engelska versionen av *UNESP-Botucatu Multidimensional Composite Pain Scale* (UNESP-Botucatu-MCPS) utvecklad av Brondani *et al* (2013). Den ursprungligen portugisiska smärtskalan togs fram för postoperativ smärtbedömning hos katter som genomgått OHE. Den engelska översättningen av skalan uppnådde en excellent validitet och reliabilitet i studien av Brondani *et al* (2013). Smärtskalan är multidimensionell och innehåller tio punkter fördelade på tre underkategorier; *Pain expression*; *Psychomotor change* och *Physiological variables*. För de två första underkategorierna uppnåddes en mycket stark intern konsistens. Detta tros kunna bero på den detaljerade beskrivningen av olika smärtrelaterade beteenden, vilket gör dem möjliga att identifiera och särskilja. En timme postoperativt kunde smärtpoäng sätta av blindade observatörer skilja katter som givits hydromorfon från katter som givits fentanyl. Den tredje underkategorin, vilken inkluderar arteriellt blodtryck och aptit, visade däremot en undermålig intern konsistens. Den låga variationen i blodtrycksvärden sågs bero på att båda grupperna i studien behandlats med opioider, vilket ej gavs när den ursprungliga portugisiska versionen togs fram. Då experterna i studien av Brondani *et al* (2013) var oense huruvida arteriellt blodtryck hade validitet eller inte valdes undergruppen ändå att behållas i smärtskalan. Dock bidrog den tredje underkategorin endast med 12 % av den totala variationen i smärtskalan och bedöms därför kunna utelämnas. Varje punkt på smärtskalan poängsätts mellan 0-3 där noll indikerar normaltillstånd och tre är den största möjliga förändringen. Totalpoäng för skalan är 30. Ytterligare analgetisk behandling rekommenderas vid poäng ≥ 8 .

Brondani *et al* (2013) begränsade validiteten för UNESP-Botucatu-MCPS till anestesiologer, anestesitekniker eller personer med motsvarande utbildning inom området, då djurvårdspersonal med otillräcklig anesthesiutbildning konsistent sågs underskatta smärtpoängen. UNESP-Botucatu-MCPS har dock använts i en studie av Oliveira *et al* (2014) där en erfaren anestesilog och två upplärda studenter bedömde postoperativ smärta på katt som genomgått två olika typer av laparotomi i samband med OHE. Även denna studie fann att

smärtskalan hade en hög reliabilitet. Parametern arteriellt blodtryck exkluderades i studien (Oliveira *et al.*, 2014).

En annan smärtskala utvecklad för katt är den reviderade versionen av *Glasgow Composite Measure Pain Scale – Feline* (CMPS-F). Denna smärtskala bedöms ha god validitet och tillförlitlighet för att bedöma akut klinisk smärta hos katt, och är alltså inte specifikt framtagen för OHE. Originalversionen CMPS, som används för bedömning av akut smärta på hund var det första verktyget inom veterinärmedicin som designades efter psykometriska principer och är sålunda ett kvalitetsgranskat psykologiskt test. Validitetstester gjordes efter hypotesen att lämplig analgetisk behandling skulle ge lägre smärtpoäng. Den reviderade versionen av CMPS-F ansågs förutom att vara valid och tillförlitlig även vara enkel att använda och ej tidskrävande. Totalpoäng för skalan är 20 och analgetisk behandling rekommenderas vid smärtpoäng ≥ 4 (Calvo *et al.*, 2014).

Bland övriga smärtskalor som utvecklats för katt återfinns exempelvis *Colorado State University Feline Acute Pain* och *French Association for Animal Anaesthesia and Analgesia Pain Scoring System*, av vilka ingendera kan anses vara validerad och tillförlitlig (Calvo *et al.*, 2014).

Övriga smärtskalor

Ett alternativ till multidimensionella smärtsvärderingsskalor är analoga skalor som exempelvis *Visuell Analog Skala* (VAS). Denna typen av skala är mest tillförlitlig om observatören har erfarenhet och utbildning i att tolka tecken på smärta. Till skillnad från multidimensionella skalor där delpoäng från olika kategorier med definierade beteenden räknas samman, ger VAS en totalsumma av observatörens ackumulerade tolkningar. En VAS-skala som tillförlitligt kan differentiera mellan 3-4 grader av smärta på katt kan anses kliniskt acceptabel, men den kommer inte att ha tillräckligt hög sensitivitet att utskilja subtila skillnader i smärta som kan vara nödvändigt för experimentella studier (Cambridge *et al.*, 2000). Andra smärtskalor såsom *Verbal Rating Scale* (VRS) och *Simple Descriptive Scale* (SDS), där smärta exempelvis kan graderas som obefintlig, mild, måttlig och kraftig, är enkla att använda men har låg sensitivitet på grund av för få diskriminerande nivåer (Mathews, 2000). Numeriska smärtskalor (NRS), där ett visst beteende inom en kategori är kopplat till en siffra, kan också ha låg sensitivitet då kategorierna ofta är förenklade. Ett problem särskilt med NRS är även en låg specificitet då exempelvis vokalisering kan bero på flera orsaker såsom smärta, oro, rädsla eller excitering till följd av farmaka. Av dessa skalor har ändå NRS visat sig mest lämplig för smärtbedömning enligt en studie på hundar (Mathews, 2000). Dock är varken SDS, VAS eller NRS testade för validitet och reliabilitet, och samtliga bedöms vara extremt subjektiva och resultaten har låg konsistens mellan olika observatörer där bedömning av akut smärta gjorts på hund (Brondani *et al.*, 2013).

Confounding

Betydelsen av individens temperament har på senare tid blivit uppmärksammat som en confounding faktor vid smärtbedömning på katt. Både CMPS-F och UNESP-Botucatu-MCPS innehåller multipla beteendemässiga bedömningar som potentiellt skulle kunna påverkas av

annat än just smärta (Buisman *et al.*, 2017). Buisman *et al* (2017) gjorde en studie med hypotesen att katter beskrivna som skygga eller aggressiva skulle generera högre smärtpoäng som ett resultat av en confounding effekt av beteendet. Studien visade inte helt överraskande att temperament har inverkan på bedömning efter specifika smärtskalor för katt. I studien bedömdes katternas temperament efter en skala mellan 0-21 där 0 = vänlig och 21 = aggressiv. De katter som preoperativt hade ≥ 6 poäng i temperament visade på konstant högre poäng enligt båda smärtskalorna postoperativt än de katter som hade ≤ 5 poäng preoperativt. För att bedöma huruvida aggressiva katter har falskt förhöjda smärtpoäng kan ytterligare smärtlindring ges och effekten av denna utvärderas. Detta tillvägagångssätt anses bättre än att anta att poängen är falskt höga. I denna studie gjordes smärtbedömningarna av tränade veterinärstudenter (Buisman *et al.*, 2017).

Flera studier tar upp svårigheterna med beteende- och smärtbedömning i den tidiga postoperativa perioden då katten fortfarande är påverkad av sedativa läkemedel. Effekterna av sederingen interfererar med smärtbedömningen och associeras med förhöjda smärtpoäng (Buisman *et al.*, 2017; Calvo *et al.*, 2014). I en studie av Buisman *et al* (2016) sågs ketamin ha en confounding effekt på underkategorin *Psychomotor change* i smärtskalan UNESP-Botucatu-MCPS. Denna smärtskalan utvecklades initialt till ett anestesiprotokoll där propofol, fentanyl och isofluran användes. I studien av Buisman *et al* (2016) fick totalt 11 katter antingen ketamin (5 mg/kg) eller alfaxalon (2 mg/kg) som narkosinduktion och därefter isofluran under 32 minuter. Ingen kirurgi utfördes på någon av katterna och atipamezol 75 μ g/kg gavs i samband med att narkosen avbröts. Ketamingruppen hade högre poäng i *Psychomotor change* en timme, två timmar och tre timmar efter extuberingen än alfaxalongruppen. Inom *Pain expression* sågs ingen signifikant skillnad mellan grupperna. Sederingseffekten sågs även större för ketamin än alfaxalon (Buisman *et al.*, 2016).

MATERIAL OCH METODER

Katter

I denna prospektiva studie ingick 25 privatägda honkatter, varav 19 huskatter, 3 birmor, 2 brittisk korthår och 1 norsk skogkatt. Alla katter bedömdes vara friska (ASA 1) i en preoperativ klinisk undersökning. Exkluderande kriterier var anmärkning vid preoperativ status (ASA > 1), aggressivt beteende och en vikt < 2 kg. Katterna vägde $3,1 \pm 0,8$ kg (medelvikt \pm SD) och åldern var 28 ± 27 månader.

Katterna inkom på morgonen för ingreppet efter att ha stått på svält under natten. De sattes i enskilda burar med filt och kattlåda i ett rum med endast katter. Katterna lämnades åter till sina ägare samma dag, som tidigast tre timmar efter uppvaknande. Vid ankomsten skedde ett randomiserat urval där lottning avgjorde om katterna skulle få lidokain (grupp L) eller natriumklorid (grupp NaCl) topiskt administrerat över mesovarierna.

Katterna genomgick en rutinmässig ovariehysterektomi vid Sveriges Lantbruksuniversitet, Universitetsdjursjukhuset Smådjurskliniken, Uppsala, Sverige under perioden september till november 2017. Operationerna utfördes av veterinärstudenter i årskurs 5 på

veterinärprogrammet under handledning av fyra legitimerade veterinärer. Studien krävde ingen etisk prövning för att genomföras.

Narkosprotokoll

Samtliga katter premedicerades med medetomidin (Sedator®vet 1,0 mg/ml; Dechra Veterinary Products, Upplands Väsby, Sverige) 0,08-0,09 mg/kg subkutant (s.c.) och metadon (Metadon Recip 10 mg/ml; Meda AB, Solna, Sverige) 0,2-0,3 mg/kg s.c. alternativt intramuskulärt (i.m). När katterna somnat gavs tårersättning (Viscotears® 2 mg/g; Laboratoires Théa, Clermont-Ferrand, Frankrike). Preoperativt gavs även meloxicam (Metacam®för hund och katt 5 mg/ml; Boehringer Ingelheim Vetmedica, Malmö, Sverige) 0,2 mg/kg s.c. En Venflon™ Proglide venkateter (fjäril) 22G 0,8 x 25 mm lades i ena frambenets vena cephalica för vätskeinfusion och eventuell intravenös administrering av propofol ± medetomidin vid behov. Buken rakades och preparerades aseptiskt varefter lidokain (Lidokain Mylan 10 mg/ml; Mylan Hospital AS, Oslo, Norge) 1 mg/kg administrerades s.c. i incisionslinjen på samtliga katter.

Därefter inducerades narkosen med ketamin (Ketaminol®vet. 50 mg/ml; Intervet, Stockholm, Sverige) 5 mg/kg i.m. Under narkosen låg katterna på en elektisk värmedyna inställd på mellan 39-41°. Registrering av arteriellt blodtryck, syremättnad och hjärtfrekvens påbörjades i anslutning till ketamininduktionen. Även andningsfrekvens, kornealreflex, muskeltonus och slemhinnefärg kontrollerades kontinuerligt. Vid förhöjd muskeltonus eller plötslig rörelse under operationen gavs medetomidin och/eller ketamin och/eller propofol (Propofol-®Lipuro 10 mg/ml; B. Braun Medical AB, Danderyd, Sverige) i.v. symptomatiskt. Under narkosen tillfördes syrgas med flödes hastighet 2-4 NL/min via öppen syrgasmask, samt en intravenös vätskeinfusion med Ringer Acetat (Ringer-Acetat Baxter Viaflo; Baxter Medical AB, Kista, Sverige) 5 ml/kg/h.

För uppvakning administrerades atipamezol (Atipam®vet. 5 mg/ml; Dechra Veterinary Products, Upplands Väsby, Sverige) i.m. med en maximal dos på 0,040-0,045 mg/kg. Dosen varierade beroende på narkostid och om iterering med medetomidin skett. Katter som saliverade måttligt efter uppvakning behandlades med maropitant (Cerenia® 10 mg/ml; Orion Pharma Animal Health, Sollentuna, Sverige) 1 mg/kg s.c.

Kirurgisk procedur

Katterna genomgick ovariehysterektomi via ventralt snitt i linea alba. När buken öppnats lokaliserades livmoderhorn och äggstockar. Innan manipulering av äggstockarna administrerades antingen lidokain (Lidokain Mylan 10 mg/ml; Mylan Hospital AS, Oslo, Norge) 1 mg/kg eller motsvarande mängd NaCl (Natriumklorid Braun 9 mg/ml; B. Braun Medical AB, Danderyd, Sverige) topikalt över höger och vänster mesovarium. Dosen fördelades i två 1 ml-sprutor för att minska risken för ojämn fördelning, och droppades på mesovarierna utan att sträcka dessa. Administreringen utfördes av handledande veterinär med undantag för två av katterna där dosen gavs av veterinärstudenten. Efter administrering avvaktades vidare kirurgisk manipulering i minst tre minuter.

När operationen fortsatte anlades en peang proximalt om vänster ovarium för att skapa en krossfåra varefter mesovariet ligerades med Catgut 2/0 eller 0 (Catgut Plain 2/0 eller 0; B. Braun Medical AB, Danderyd, Sverige). I vissa fall anlades dubbla ligaturer. Det vänstra ovariet exstirperades och därefter upprepades samma procedur för det högra ovariet. En peang användes sedan för att skapa en krossfåra över cervix där en massligatur anlades med Catgut 0. Där cervix ej kunde nås utan att behöva förlänga snittet ligerades livmoderhornen var för sig kranialt om uterus bifurkation. Därefter exstirperades livmodern. Noggrann hemostaskontroll och inräkning av dopptyg gjordes innan suturering av linea alba påbörjades. Muskelfascia suturerades fortlöpande med PDS II 3/0 (PDSTMII 3/0; Ethicon Inc, Johnson & Johnson, New Jersey, USA) eller Vicryl 3/0 (VicrylTM 3/0; Ethicon Inc, Johnson & Johnson, New Jersey, USA). Subkutis suturerades fortlöpande med Monocryl 4/0 (MonocrylTM 4/0; Ethicon Inc, Johnson & Johnson, New Jersey, USA). Huden suturerades med korsstygn, som i vissa fall kompletterades med enstaka enkla isolerade stygn, med Ethilon 4/0 eller 3/0 (EthilonTMII 4/0 eller 3/0; Ethicon Inc, Johnson & Johnson, New Jersey, USA).

Majoriteten av katterna öronmärktes och vaccinerades innan uppvakning. Rektaltemperatur avlästes i samband med operationens slut. Inget förband sattes över såret på buken. Efter operationen flyttades katterna åter till sina enskilda burar i kattstallet och placerades i en lateral position med filt över sig. Katterna övervakades kontinuerligt tills de var helt vakna. Krage togs på för att hindra katterna från att slicka i såret på buken. Venkatetern avlägsnades innan hemgång.

Operationstiden omfattade början på incisionssnittet fram till avslutad hudsuturering. Narkostiden omfattade induktion med ketamin fram till uppvakning med atipamezol.

Monitorering och smärtbedömning

All avläsning och smärtbedömning i studien, såväl intraoperativ som postoperativ, på samtliga katter utfördes av samma observatör (veterinärstudent i årskurs 6 på Sveriges Lantbruksuniversitet, Uppsala, tillika denna studies författare). Endast handledande kirurg kände till vilken substans som administrerades över mesovarierna under ingreppet. Opererande veterinärstudenter och narkosköterskor var blindade för vilken substans katterna gavs. Studiens författare var blindad för vilken grupp katterna ingick i fram till att studien avslutades.

Intraoperativ bedömning av stressrespons baserades på parametrarna systoliskt blodtryck, diastoliskt blodtryck och hjärtfrekvens. Blodtrycket mättes icke-invasivt med oscillometri där en Critikon Classic-Cuf®, Neonatal storlek 2 (4-8 cm) placerades runt ena frambenets antebrakium. Hjärtfrekvensen mättes med Nellcor D-YS pulsoximetersensor och avlästes antingen från tungan eller från en opigmenterad framtass. För monitorering användes en Cardell® 9402 Veterinary Monitor inställd att mäta blodtrycket med 2 minuters intervall. Avläsningen av parametrarna påbörjades 5 minuter efter narkosinduktionen och därefter avlästes och noterades värdena varannan minut fram till att sutureringen av linje alba avslutades. Medelvärden vid sju olika tidpunkter jämfördes sedan mellan grupperna.

Postoperativ smärtbedömning gjordes efter två multidimensionella validerade smärtskalor; *UNESP-Botucatu Multidimensional Composite Pain Scale* (UNESP-Botucato-MCPS) för undergrupperna *Pain expression* och *Psychomotor change* (Bilaga 1) och den reviderade versionen av *Glasgow Composite Measure Pain Scale – Feline* (CMPS-F) (Bilaga 2). Samtliga katter bedömdes efter båda skalorna. För UNESP-Botucatu-MCPS exkluderades den tredje underkategorin (*Physiological variables*) på grund av undermålig intern konsistens enligt en tidigare studie av Brondani *et al* (2013). För att få utgångsvärden för den postoperativa smärtbedömningen utfördes även en preoperativ smärtbedömning enligt de båda smärtskalorna. Den preoperativa bedömningen (H_0) gjordes när katterna anlät till kliniken på morgonen och suttit i enskild bur > 10 minuter för att få möjligheten att aklimatisera sig, och innan tillförsel av sedativa. De postoperativa smärtbedömningarna gjordes vid tre olika tidpunkter; 1 h efter atipamezolgiva (H_1), 2 h efter atipamezolgiva (H_2) och 3 h efter atipamezolgiva (H_3). Alla smärtbedömningar gjordes av samma observatör både före och efter operationen.

Först observerades katten utan att buren öppnades, parametrar som bedömdes enligt UNESP-Botucatu-MCPS var *Miscellaneous behaviours*, *Vocalization* och *Posture*. Här inspekterades kattens allmänna beteende, bland annat om den rörde svansen, var tyst eller vokaliserade, om den satt i en normal avslappnad position eller exempelvis med ryggen krökt och huvudet nedåt. Därefter öppnades buren för att bedöma *Attitude*, *Activity* och *Comfort*. Katten bedömdes efter hur den interagerade med observatören och omgivningen, om den vill komma ut eller stanna kvar när burdörren öppnades, lekbeteende, hur den reagerade på att bli klappad, om den var tillfreds, ointresserad eller visade tecken på rädsla eller aggressivitet. Slutligen bedömdes *Reaction to palpation of the surgical wound* och *Reaction to palpation of the abdomen/flank* genom palpering och försiktigt tryck ventralt på buken och på flanken.

Allmänt beteende, vokalisering, kroppsposition, och respons på att bli klappad och vid försiktig palpering runtom såret bedömdes också enligt CMPS-F. Här inspekterades även öronens position och munnens/läpparnas skepnad.

Litteraturstudie

Litteraturstudien baseras främst på vetenskapliga artiklar som söktes i databaser via Sveriges Lantbruksuniversitets bibliotek, däribland Web of Science, PubMed och Google Scholar. Även böcker har använts.

Statistisk analys

För att analysera systoliskt blodtryck, diastoliskt blodtryck och hjärtfrekvens användes en mixad linjär modell för upprepade mätvärden. Least square means (LS-means) och standard error of mean (SEM) räknades ut med statistikprogrammet SAS 9.4 (PROC MIXED) för sju olika tidpunkter: T_1 = efter narkosinduktion (5 minuter efter narkosinduktion fram till incisionssnitt); T_2 = operationsstart (från incisionssnitt fram till administrering av lokalbedövning); T_3 = lokalbedövning (administrering av lidokain/placebo och efterföljande 3 minuter); T_4 = ligering och exstirpering av första ovariet; T_5 = ligering och exstirpering av andra ovariet; T_6 = cervix; T_7 = suturering av linje alba. Första uppmätta värdet under T_1 för respektive katt användes som kovariat i analysen. Den parvisa jämförelsen mellan grupperna och inom

grupperna vid olika tidpunkter korrigerades för "multiple comparisons" med Tukey-Kramers metod. Skillnader mellan LS-means \pm SEM ansågs signifikanta vid korrigerade P-värden $< 0,05$.

Smärtbedömning enligt smärtskalor jämfördes deskriptivt och presenteras i form av medianvärden i boxplots skapade i statistikprogrammet Minitab. Medianvärden räknades ut separat för UNESP-Botucatu-MCPS och CMPS-F vid fyra olika tidpunkter: H_0 = preoperativt; H_1 = en timme efter atipamezolgiva; H_2 = två timmar efter atipamezolgiva; H_3 = tre timmar efter atipamezolgiva. Inga skillnader mellan grupperna i den postoperativa bedömningen har signifikantstests.

Gruppernas kroppsvikt jämfördes med *Students test* och gruppernas ålder jämfördes med *Mann-Whitney U-test*. Skillnader ansågs signifikanta vid P-värden $< 0,05$.

Av de 28 katter som kvalificerade att ingå i studien exkluderades 3 på grund följande orsaker; en katt visades redan vara kastrerad, en katt behövde läggas på gasnarkos och en katt fick lokalbedövningen felaktigt administrerad under operationen.

RESULTAT

Totalt 25 honkatter ingick i studien, varav 19 huskatter, 3 birmor, 2 brittisk korthår och 1 norsk skogkatt. I grupp (L) ingick 12 katter varav 8 huskatter, 2 brittisk korthår, 1 norsk skogkatt och 1 birma, och i grupp (NaCl) ingick 13 katter varav 11 huskatter och 2 birmor.

Katternas ålder var mellan 6 – 93 månader. Medelålder \pm SD var $28,0 \pm 27,0$ månader. Medelåldern för grupp (L) var $32,8 \pm 29,6$ månader och medelåldern för grupp (NaCl) var $23,5 \pm 24,6$ månader. Skillnaden mellan gruppernas ålder var inte signifikant enligt *Mann-Whitney U-test* ($p = 0,29$). Katternas vikt var 2,1 – 6,3 kg. Medelvikt \pm SD var $3,1 \pm 1,0$ kg. Medelvikten för grupp (L) var $3,4 \pm 1,0$ kg och medelvikten för grupp (NaCl) $2,9 \pm 0,5$ kg. Skillnaden mellan gruppernas vikt ansågs inte signifikant enligt *Students test* ($p = 0,13$).

Narkostiden räknades från narkosinduktion med ketamin fram till uppvakning med atipamezol och var mellan 70-131 minuter med medelvärde \pm SD på $93,5 \pm 14,7$ minuter. Narkostiden var i medelvärde för grupp (L) $94,7 \pm 19,2$ minuter, och för grupp (NaCl) $92,4 \pm 10,5$ minuter. Operationstiden sträckte sig från start av incisionssnittet fram till avslutad suturering av kutis och var mellan 60-112 minuter med medelvärde på $78,1 \pm 13,9$ minuter. Operationstiden för grupp (L) respektive grupp (NaCl) var $78,9 \pm 17,6$ minuter respektive $77,4 \pm 10,9$ minuter.

Intraoperativ stressrespons

Gruppernas medelvärden, standardfel, maximivärden och minimivärden för systoliskt blodtryck, diastoliskt blodtryck och hjärtfrekvens presenteras i Tabell 2, 3 respektive 4. Skillnader mellan gruppernas LS-means i systoliskt blodtryck, diastoliskt blodtryck och hjärtfrekvens illustreras i Figur 1, 2 respektive 3. I figurerna motsvarar Phase 0 första uppmätta värde under T_1 för varje katt. Dessa värden användes som kovariat i den statistiska analysen av parametrarna.

Systoliskt blodtryck

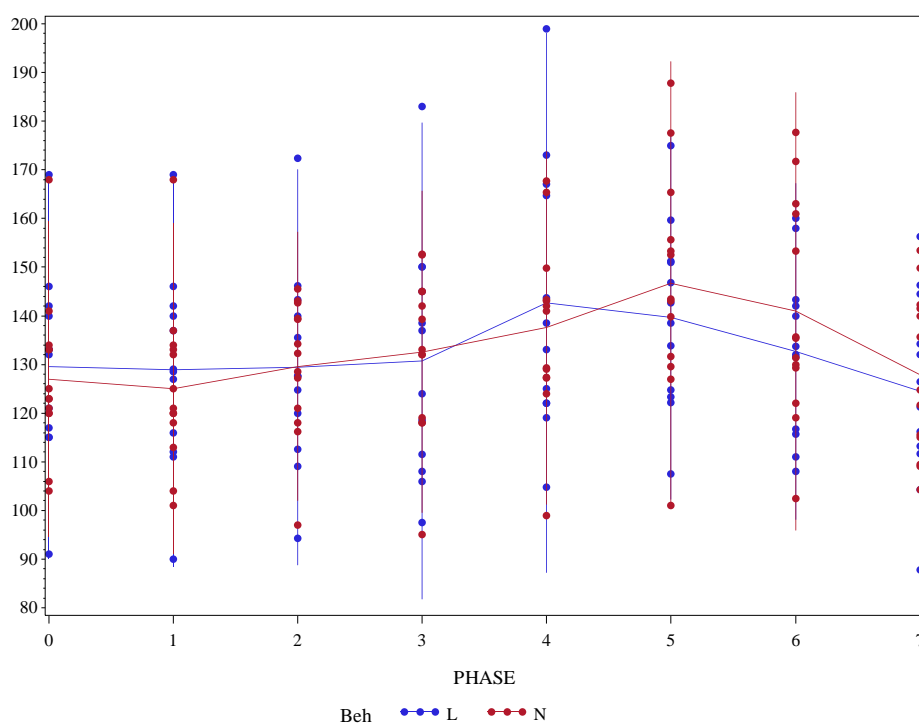
Ingen signifikant skillnad kunde ses i systoliskt blodtryck mellan grupperna vid någon av tidpunkterna. Inom grupp (L) sågs ett signifikant högre systoliskt blodtryck vid tidpunkten T₄ jämfört med tidpunkterna T₂ ($p = 0,047$), T₃ ($p = 0,009$) och T₇ ($p = 0,002$). Inom grupp (NaCl) sågs ett signifikant högre systoliskt blodtryck vid tidpunkten T₅ jämfört med tidpunkterna T₁ ($p = 0,015$), T₂ ($p = 0,010$), T₃ ($p = 0,024$) och T₇ ($p = 0,008$).

Tabell 2. Medelvärde för systoliskt blodtryck presenterat som least square means (LS-means) \pm standard error of mean (= SEM), maximivärde (= Max) och minimivärde (= Min) vid de olika tidpunkterna för grupp (L) respektive (NaCl)

		LS-means	SEM	Max	Min
T ₁	(L)	129,0	$\pm 5,4$	169	91
	(NaCl)	125,1	$\pm 5,2$	168	101
T ₂	(L)	129,4	$\pm 5,0$	172	94
	(NaCl)	129,6	$\pm 4,8$	146	97
T ₃	(L)	130,8	$\pm 6,0$	183	98
	(NaCl)	132,6	$\pm 5,7$	153	95
T ₄	(L)	142,6 ^a	$\pm 6,7$	199	105
	(NaCl)	137,5	$\pm 6,4$	168	99
T ₅	(L)	139,7	$\pm 6,0$	175	108
	(NaCl)	146,3 ^b	$\pm 5,8$	188	101
T ₆	(L)	132,7	$\pm 5,8$	160	108
	(NaCl)	140,9	$\pm 5,6$	178	103
T ₇	(L)	124,5	$\pm 5,2$	156	88
	(NaCl)	127,7	$\pm 5,0$	153	104

^a= signifikant skillnad jämfört med T₂, T₃, och T₇ i grupp (L);

^b= signifikant skillnad jämfört med T₁, T₂, T₃, och T₇ i grupp (NaCl)



Figur 1. Systoliskt blodtryck i mmHg. Punkterna utgör individuella medelvärden och linjerna utgör LS-means för (L) (=blå) respektive (NaCl) (=röd). Phase 1-7 motsvarar tidpunkterna T₁ – T₇.

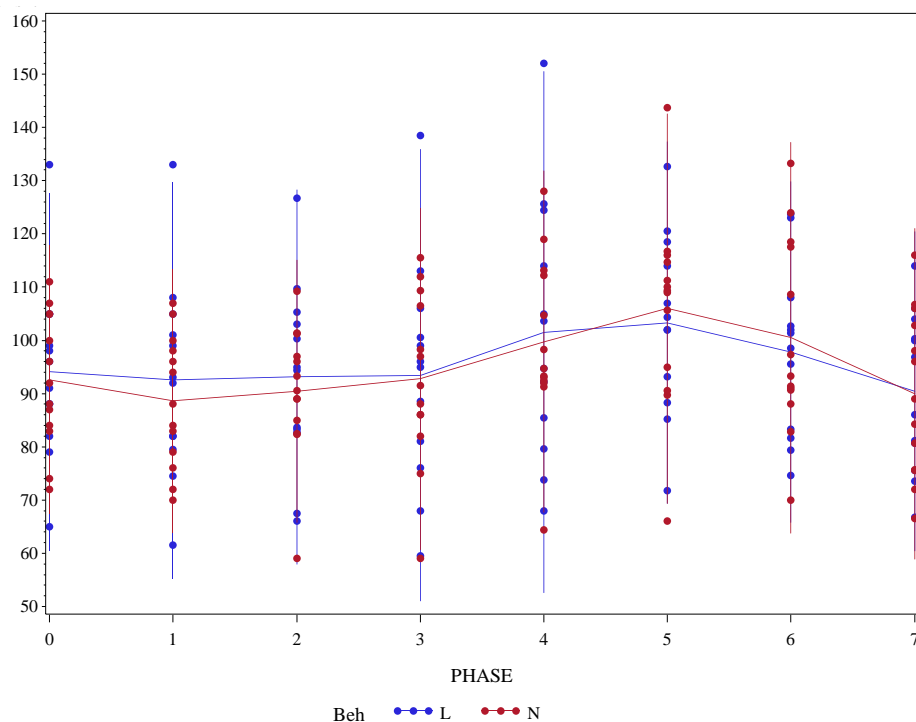
Diastoliskt blodtryck

Ingen signifikant skillnad kunde ses i diastoliskt blodtryck mellan grupperna vid någon av tidpunkterna. Inom grupp (L) kunde heller inga signifikanta skillnaderna ses mellan tidpunkterna. Inom grupp (NaCl) sågs ett signifikant högre diastoliskt blodtryck vid tidpunkten T₅ jämfört med tidpunkterna T₁ ($p = 0,016$), T₂ ($p = 0,009$) och T₇ ($p = 0,006$).

Tabell 3. Medelvärde för diastoliskt blodtryck presenterat som *least square means (LS-means) ± standard error of mean (= SEM), maximivärde (= Max) och minimivärde (= Min)* vid de olika tidpunkterna för grupp (L) respektive (NaCl)

		LS-means	SEM	Max	Min
T ₁	(L)	92,5	± 4,5	133	61
	(NaCl)	88,6	± 4,4	107	70
T ₂	(L)	93,1	± 4,3	127	67
	(NaCl)	90,4	± 4,2	109	59
T ₃	(L)	93,4	± 5,4	139	60
	(NaCl)	92,8	± 5,2	116	59
T ₄	(L)	101,6	± 5,9	152	68
	(NaCl)	99,7	± 5,7	128	65
T ₅	(L)	103,3	± 5,1	133	72
	(NaCl)	106,0 ^a	± 4,9	144	66
T ₆	(L)	97,8	± 5,0	124	75
	(NaCl)	100,5	± 4,8	134	70
T ₇	(L)	90,4	± 4,4	114	74
	(NaCl)	89,9	± 4,2	116	74

^a= signifikant skillnad jämfört med T₁, T₂ och T₇ i grupp (NaCl)



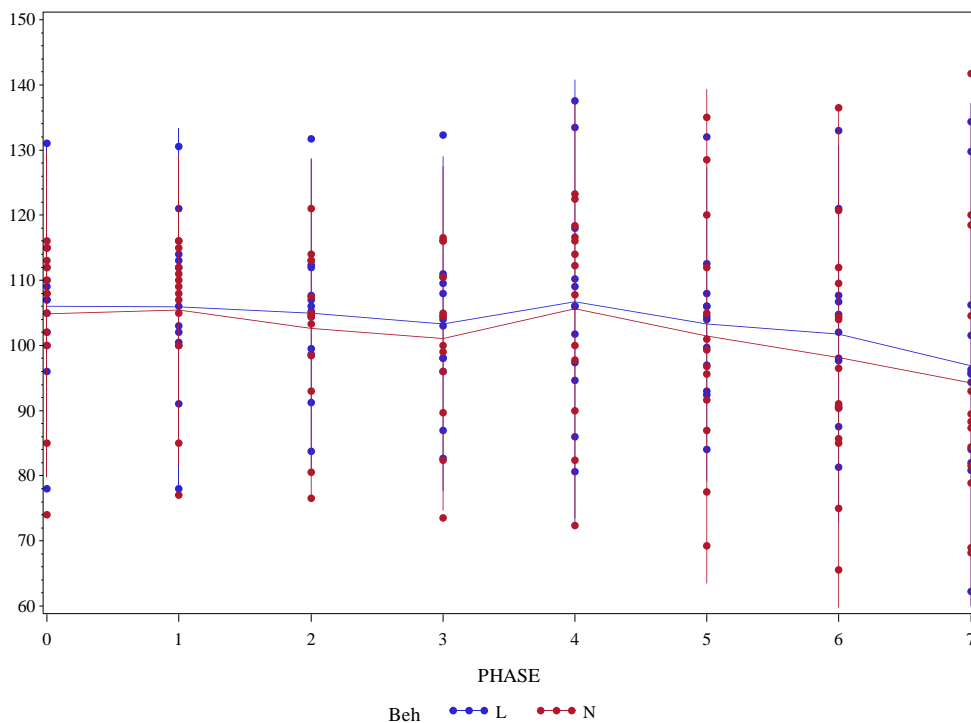
Figur 2. Diastoliskt blodtryck i mmHg. Punkterna utgör individuella medelvärden och linjerna utgör LS-means för grupp (L) (=blå) respektive (NaCl) (=röd). Phase 1-7 motsvarar tidpunkterna T₁ – T₇.

Hjärtfrekvens

För hjärtfrekvens sågs ingen signifikant skillnad varken mellan grupperna eller inom grupperna vid någon tidpunkt.

Tabell 4. Medelvärde för hjärtfrekvens presenterat som least square means (LS-mean) \pm standard error of mean (= SEM), maximivärde (= Max) och minimivärde (= Min) vid de olika tidpunkterna för grupp (L) respektive (NaCl)

		LS-means	SEM	Max	Min
T_1	(L)	105,9	$\pm 3,7$	131	78
	(NaCl)	105,5	$\pm 3,5$	116	77
T_2	(L)	105,0	$\pm 3,6$	132	84
	(NaCl)	102,7	$\pm 3,4$	121	77
T_3	(L)	103,3	$\pm 3,8$	132	83
	(NaCl)	101,0	$\pm 3,6$	117	74
T_4	(L)	106,7	$\pm 4,8$	138	81
	(NaCl)	105,6	$\pm 4,6$	123	73
T_5	(L)	103,3	$\pm 4,6$	132	84
	(NaCl)	101,4	$\pm 4,4$	135	69
T_6	(L)	101,7	$\pm 4,9$	133	81
	(NaCl)	98,2	$\pm 4,7$	137	66
T_7	(L)	96,9	$\pm 6,0$	134	62
	(NaCl)	94,2	$\pm 5,8$	142	68



Figur 3. Hjärtfrekvens. Punkterna utgör individuella medelvärden och linjerna utgör LS-means för grupp (L) (=blå) respektive (NaCl) (=röd). Phase 1-7 motsvarar tidpunkterna $T_1 - T_7$.

Behov av ytterligare generell anestesi

Totalt behövde 13 katter (52 %) få någon form av ytterligare generell anestesi inom de första 45 minuterna av narkostiden. Beroende på hur ytlig narkosen bedömdes vara, och när under operationen som ytterligare anestesi blev nödvändig, gavs antingen medetomidin, ketamin eller propofol alternativt en kombination med två av dessa. I grupp (L) behövde 3 katter (25 %) ytterligare anestesi inom 45 minuter, varav 2 katter fick medetomidin + propofol (båda under T₅) och 1 katt fick ketamin + propofol (under T₂). I grupp (NaCl) behövde 8 katter (62 %) få ytterligare anestesi, varav 5 katter fick propofol (dessa under T₃, T₄, T₅, T₅ respektive T₅), 2 katter fick medetomidin (under T₄ och T₅) och 1 katt fick medetomidin + ketamin (under T₂), se Tabell 5.

Tabell 5. Antal katter som gavs ytterligare generell anestesi inom 45 minuter från narkosinduktionen

	(L)				(NaCl)			
	T ₂	T ₃	T ₄	T ₅	T ₂	T ₃	T ₄	T ₅
<i>Propofol</i>						1	1	3
<i>Medetomidin</i>							1	1
<i>Medetomidin + Propofol</i>				2				
<i>Medetomidin + Ketamin</i>					1			
<i>Ketamin + Propofol</i>	1							
Totalt				3				8

Postoperativ smärtbedömning

För smärtskalan UNESP-Botucatu-MCPS var medianen 0 preoperativt i båda grupperna men sex av katterna hade > 0 smärtpoäng. I grupp (L) fick fyra av katterna > 0 poäng preoperativt (2, 4, 4, respektive 5 poäng). I grupp (NaCl) fick två av katterna > 0 poäng preoperativt (1 respektive 4 poäng). Den preoperativa medianen var 0 även inom UNESP-Botucatu-MCPS's underkategorier *Pain expression* och *Psychomotor change* för båda grupperna.

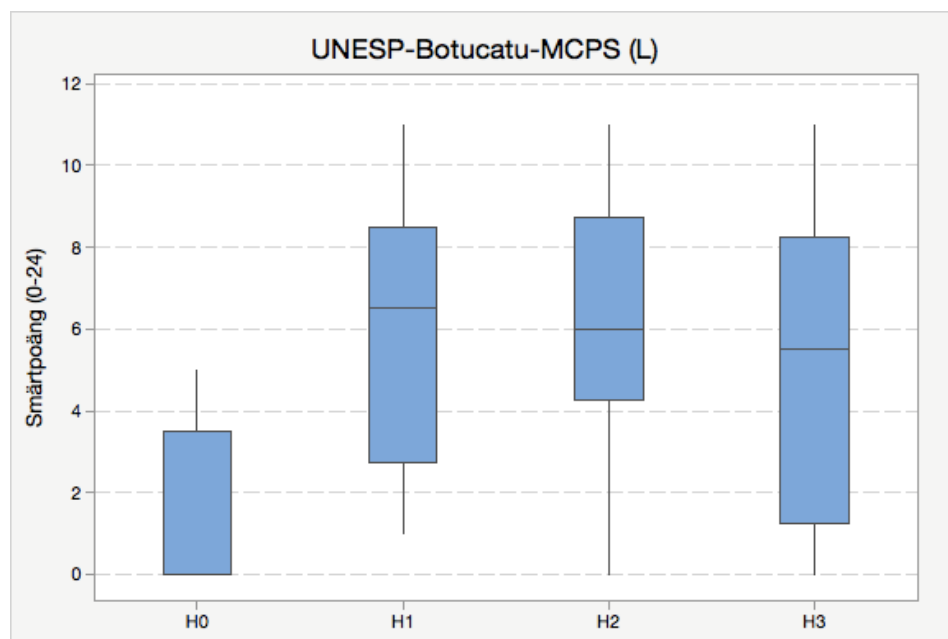
Även för CMPS-F var medianen 0 för båda grupperna preoperativt. Totalt fem katter hade > 0 smärtpoäng vid den preoperativa bedömningen, varav tre katter i grupp (L) (2, 4 respektive 5 poäng) och två katter i grupp (NaCl) (1 respektive 4 poäng).

Postoperativt tenderade grupp (L) ha ett högre medianvärde jämfört med grupp (NaCl) enligt båda smärtskalorna vid samtliga tre tidpunkter. Medianen tenderade vara högre för UNESP-Botucatu-MCPS underkategori *Psychomotor change* än för *Pain expression* hos båda grupperna vid samtliga postoperativa tidpunkter, se Tabell 6. Skillnader mellan gruppernas medianvärden är ej signifikantstade.

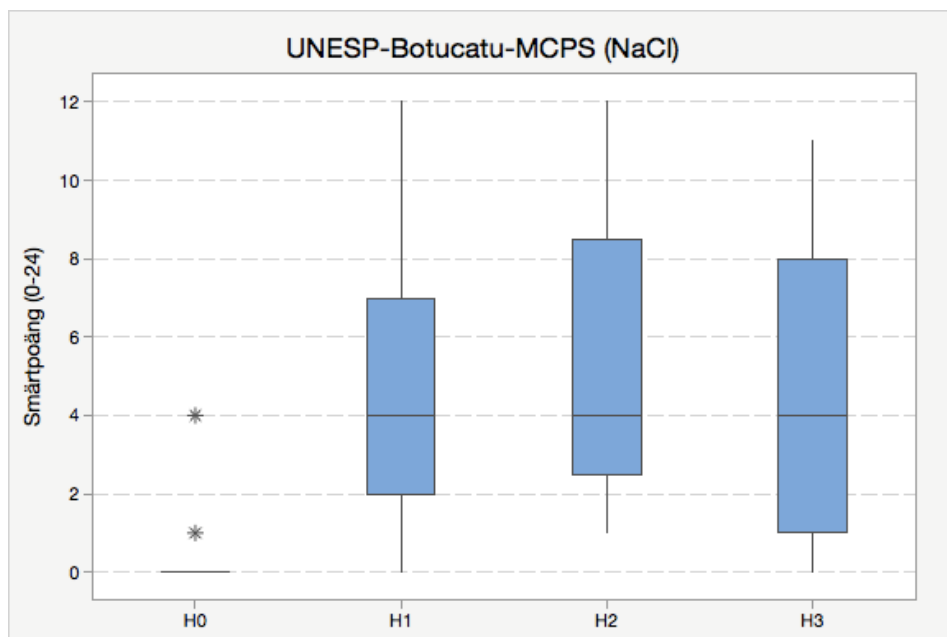
Tabell 6. Smärtbedömning enligt UNESP-Botucatu-MCPS med underkategorierna Pain expressions och Psychomotor change och enligt CMPS-F vid tidpunkterna H₀, H₁, H₂ och H₃. Smärtpoäng presenteras som medianvärden för grupp (L) respektive (NaCl). Inom parentes står skalans maxpoäng

Tidpunkt	Smärtskala	Smärtpoäng (L)	Smärtpoäng (NaCl)
H ₀ Preoperativt	UNESP-Botucatu-MCPS (0-24)	0,0	0,0
	Pain expressions (0-12)	0,0	0,0
	Psychomotor change (0-12)	0,0	0,0
	CMPS-F (0-20)	0,0	0,0
H ₁ Postoperativt, 1 h	UNESP-Botucatu-MCPS (0-24)	6,5	4,0
	Pain expressions (0-12)	1,0	1,0
	Psychomotor change (0-12)	5,0	3,0
	CMPS-F (0-20)	5,0	1,0
H ₂ Postoperativt, 2 h	UNESP-Botucatu-MCPS (0-24)	6,0	4,0
	Pain expressions (0-12)	1,0	1,0
	Psychomotor change (0-12)	5,0	3,0
	CMPS-F (0-20)	3,0	1,0
H ₃ Postoperativt, 3 h	UNESP-Botucatu-MCPS (0-24)	5,5	4,0
	Pain expressions (0-12)	1,0	1,0
	Psychomotor change (0-12)	4,0	3,0
	CMPS-F (0-20)	2,5	1,0

Postoperativt tenderade medianen enligt båda smärtskalorna att sjunka för grupp (L) mellan H₁ till H₃, medan den i grupp (NaCl) var oförändrad. Gruppernas medianvärden presenteras i boxplots för respektive smärtskala, se Figur 4, 5, 6 respektive 7. Inget signifikanstest har utförts.



Figur 4. Smärtpoäng enligt UNESP-Botucatu-MCPS för grupp (L) vid tidpunkterna H₀, H₁, H₂ och H₃.
H₀: N = 12; minimum = 0,00; Q1 = 0,00; median = 0,00; Q3 = 3,50; maximum = 5,00
H₁: N = 12; minimum = 1,00; Q1 = 2,75; median = 6,50; Q3 = 8,50; maximum = 11,00
H₂: N = 12; minimum = 0,00; Q1 = 4,25; median = 6,00; Q3 = 8,75; maximum = 11,00
H₃: N = 12; minimum = 0,00; Q1 = 1,25; median = 5,50; Q3 = 8,25; maximum = 11,00



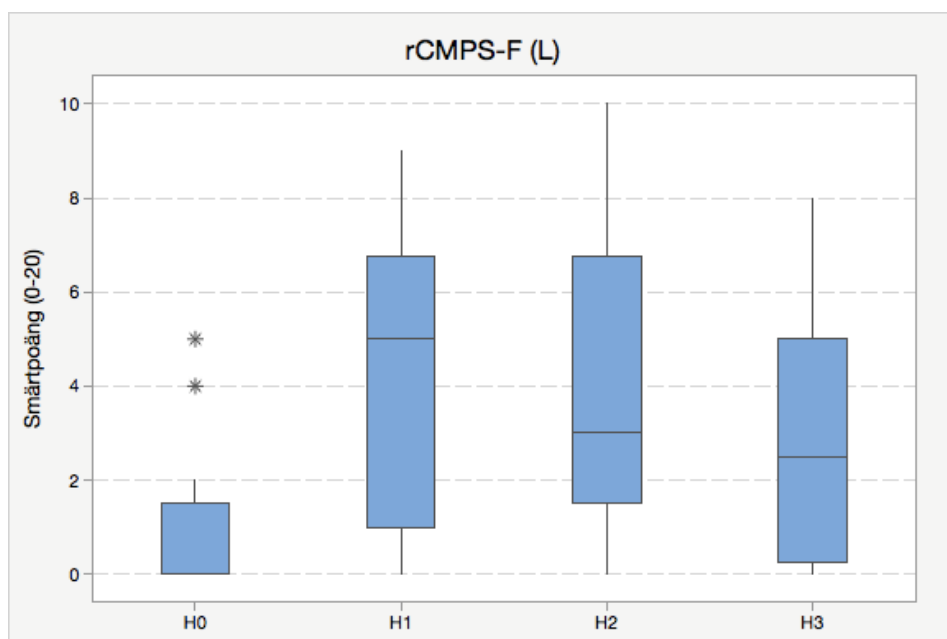
Figur 5. Smärtpoäng enligt UNESP-Botucatu-MCPS för grupp (NaCl) vid tidpunkterna H_0 , H_1 , H_2 och H_3 .

H_0 : $N = 13$; minimum = 0,00; $Q1 = 0,00$; median = 0,00; $Q3 = 0,00$; maximum = 4,00

H_1 : $N = 13$; minimum = 0,00; $Q1 = 2,00$; median = 4,00; $Q3 = 7,00$; maximum = 12,00

H_2 : $N = 13$; minimum = 1,00; $Q1 = 2,50$; median = 4,00; $Q3 = 8,50$; maximum = 12,00

H_3 : $N = 13$; minimum = 0,00; $Q1 = 1,00$; median = 4,00; $Q3 = 8,00$; maximum = 11,00



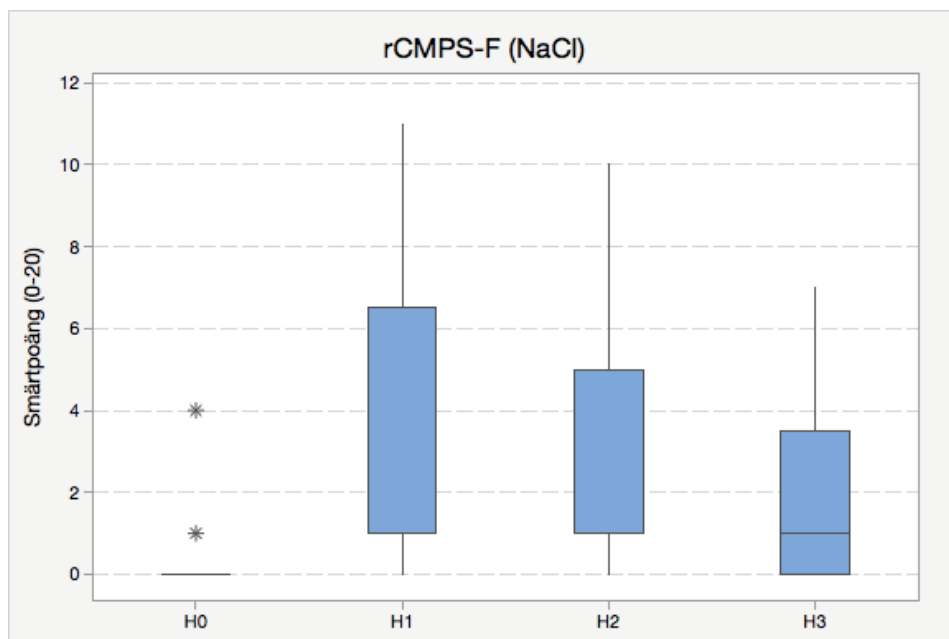
Figur 6. Smärtpoäng enligt CMPS-F för grupp (L) vid tidpunkterna H_0 , H_1 , H_2 och H_3

H_0 : $N = 12$; minimum = 0,00; $Q1 = 0,00$; median = 0,00; $Q3 = 1,50$; maximum = 5,00

H_1 : $N = 12$; minimum = 0,00; $Q1 = 1,00$; median = 5,00; $Q3 = 6,75$; maximum = 9,00

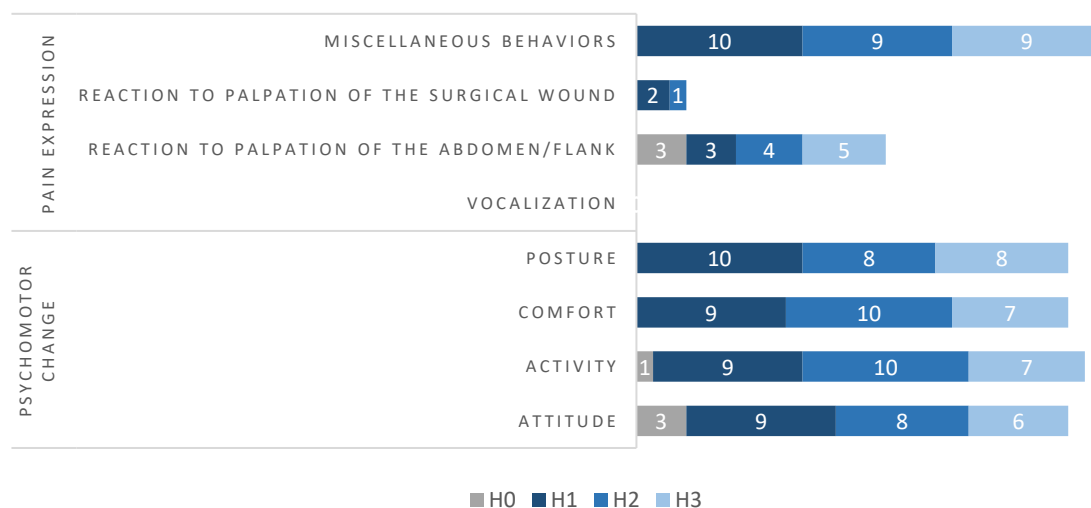
H_2 : $N = 12$; minimum = 0,00; $Q1 = 1,50$; median = 3,00; $Q3 = 6,75$; maximum = 10,00

H_3 : $N = 12$; minimum = 0,00; $Q1 = 0,25$; median = 2,50; $Q3 = 5,00$; maximum = 8,00

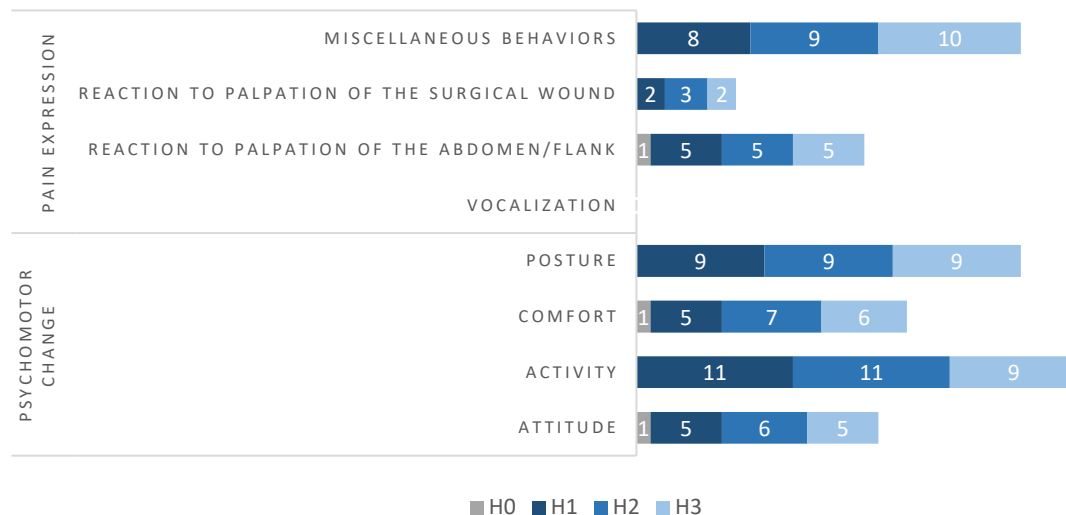


Figur 7. Smärtpoäng enligt CMPS-F för grupp (NaCl) vid tidpunkterna H₀, H₁, H₂ och H₃
 H₀: N = 13; minimum = 0,00; Q1 = 0,00; median = 0,00; Q3 = 0,00; maximum = 4,00
 H₁: N = 13; minimum = 0,00; Q1 = 1,00; median = 1,00; Q3 = 6,50; maximum = 11,00
 H₂: N = 13; minimum = 0,00; Q1 = 1,00; median = 1,00; Q3 = 5,00; maximum = 10,00
 H₃: N = 13; minimum = 0,00; Q1 = 0,00; median = 1,00; Q3 = 3,50; maximum = 7,00

Fler katter fick poäng inom underkategorin *Psychomotor change* än inom *Pain expression*, se figur 8 (grupp L) respektive figur 9 (grupp NaCl). Antal katter som fick poäng för *Psychomotor change* tenderade att vara färre vid tidpunkten H₃ än vid H₁ och H₂ för båda grupperna. Ingen katt i någon av grupperna fick poäng för *Vocalization* vid någon tidpunkt.



Figur 8. Antal katter i grupp (L) vars smärtpoäng var ≥ 1 på respektive punkt enligt UNESP-Botucatu-MCPS, vid tidpunkterna H₀, H₁, H₂ och H₃.



Figur 9. Antal katter i grupp (NaCl) vars smärtpoäng var ≥ 1 på respektive punkt enligt UNESP-Botucatu-MCPS, vid tidpunkterna H₀, H₁, H₂ och H₃.

DISKUSSION

Syftet med den här studien var att undersöka om administrering av lidokain över mesovarierna medför förbättrad intraoperativ och postoperativ analgesi vid rutinmässig OHE på katt.

Intraoperativ stressrespons

Fysiologiska variabler mäts rutinmässigt under kirurgiska ingrepp för att bedöma den sövda patientens stressrespons och kunna utvärdera effekten av given analgetika (Hansen *et al.*, 1997). Vid stressrespons ses ökad sympatikusaktivitet, vilket bland annat resulterar i kardiovaskulära effekter såsom takykardi och hypertension (Desborough, 2000). Systoliskt blodtryck har i en studie på tikar visats kunna förändras snabbt under OHE, särskilt vid ligering av mesovarierna, och bedömdes kunna vara en användbar indikator för kirurgisk stress (Höglund *et al.*, 2011). I denna studie valdes att analysera det systoliska och diastoliska blodtrycket samt hjärtfrekvensen för att jämföra gruppernas stressrespons och därigenom den indirekta smärtan.

Ingen signifikant skillnad kunde ses i systoliskt blodtryck mellan grupperna vid någon av tidpunkterna. Inom grupp (L) sågs ett signifikant högre systoliskt blodtryck vid tidpunkten för ligering och avlägsnande av det första ovariet (T₄) jämfört med tidpunkterna T₂, T₃ och T₇. Inom grupp (NaCl) sågs ett signifikant högre systoliskt blodtryck vid tidpunkten för ligering och avlägsnande av det andra ovariet (T₅) jämfört med tidpunkterna T₁, T₂, T₃ och T₇. Det signifikant högre systoliska blodtrycket vid T₄ respektive T₅ representerar troligtvis en ökad stressrespons till följd av ökad nociceptiv stimulering i samband med ligering av mesovarierna. Resultatet i denna studie stämmer överens med resultatet i studien av Bubalo *et al* (2008), där skillnader i blodtryck inte var signifikanta mellan hundar som injicerats med lidokain i mesovarierna jämfört med en kontrollgrupp. Bubalo *et al* (2008) såg dock även i sin studie ett signifikant högre blodtryck vid tidpunkten för kirurgisk manipulering av ovarierna.

I studien avvaktades 3 minuter efter att lokalbedövningen administrerats innan manipulering av mesovarierna fick ske. Tiden hoppades vara tillräcklig för att lidokainet skulle hinna

desensitiserat området utan att alltför många minuter av narkostiden skulle behöva användas som väntetid. Anslagstiden för lidokain vid perineural administrering är 5-10 minuter (Mathews *et al.*, 2014). Det finns studier på både katt och hund som talar för att LA har ett snabbt upptag vid i.p. administrering respektive topikal administrering (Benito *et al.*, 2016; Wilson *et al.*, 2004). Då studierna är gjorda på olika djurslag, med olika LA och olika administrationstekniker, kan inga säkra slutsatser dras för just lidokains upptag vid topikal administrering över mesovarierna på katt. Det förefaller inte heller finnas något fastställt samband mellan analgesi och serumkoncentration av LA vid i.p. administrering (Wilson *et al.*, 2014) vilket gör det svårt att räkna ut hur lång tid vidare kirurgi bör avvaktas för att LA ska hinna ge effekt. Att LS-mean för systoliskt blodtryck tenderade att sjunka (ej signifikant) för grupp (L) från T₄ till T₅ skulle dock kunna bero på att lidokain fått längre tid på sig att verka vid början av andra ovariet jämfört med det första och att det andra ovariet därför var mer lokalbedövat när manipuleringen av detta påbörjades.

Kurvan för diastoliskt blodtryck följde kurvan för systoliskt blodtryck, och det diastoliska blodtrycket visade inte heller några signifikanta skillnader mellan grupperna vid någon av tidpunkterna. Skillnaderna i diastoliskt blodtryck sågs ej signifikanta inom grupp (L), men inom grupp (NaCl) sågs återigen ett signifikant högre diastoliskt blodtryck vid tidpunkten T₅ jämfört med tidpunkterna T₁, T₂ och T₇.

Inga signifikanta skillnader kunde ses i hjärtfrekvens mellan grupperna eller inom grupperna vid någon av tidpunkterna i denna studie, vilket överensstämmer med tidigare studier av Zilberstein *et al* (2008) och Bubalo *et al* (2008) som inte heller kunde påvisa signifikanta skillnader i hjärtfrekvens mellan behandlade och obehandlade individer.

Som tidigare nämnts leder nociceptiv stimulering till aktivering av det sympatiska nervsystemet och medför en ökning i blodtryck och hjärtfrekvens (Desborough, 2000). För placebogruppen sågs en signifikant höjning av systoliskt blodtryck vid manipulering av det andra ovariet men samtidigt en trend i minskad hjärtfrekvens (ej signifikant). Att hjärtfrekvensen inte höjdes parallellt med blodtrycket skulle kunna förklaras av att en ökning i blodtrycket aktiverar baroreceptorerna i kärlväggen, som bland annat signalerar för ett parasympatiskt påslag och därigenom en lägre hjärtfrekvens (Höglund *et al.*, 2011). En annan möjlig förklaring skulle kunna vara att blodtrycket, i synnerhet det systoliska, är en känsligare indikator för stressrespons än vad hjärtfrekvens är.

Totalt behövde 13 katter (52 %) ges ytterligare generell anestesi inom de första 45 minuterna av narkostiden, och av dessa 13 ingick 3 katter i lidokaingruppen och 8 katter i placebogruppen. Ett minskat behov av generell anestesi vid administrering av lokalanestesi under OHE har även setts i två tidigare studier gjorda på katt: I studien av Zilberstein *et al* (2008), där LA gavs subkutant, i.p. och topikalt över mesovarierna sågs ett minskat behov av ketaminering och i studien av Vicente & Bergström (2017) där LA administrerats subkutant preoperativt sågs ett minskat behov av propofolbolus under narkosen.

Totalt fick 5 katter i placebogruppen propofol mellan T₃ och T₅ jämfört med 2 katter i lidokaingruppen. Propofol har en kardiovaskulärt deprimerande effekt som kan leda till hypotension och bradykardi, i kontrast till ketamin som vanligtvis ger ökad hjärtfrekvens och

ett ökat blodtryck (Rang *et al.*, 2012). Då flera katter i placebogruppern än i lidokaingruppen erhöill propofol mellan T₃ och T₅ kan det ha medfört att katterna i placebogruppern visade ett lägre blodtryck och en lägre hjärtfrekvens som ett svar på propofols kardiovaskulärt deprimerande effekt. Det är tänkbart att katterna i placebogruppern skulle ha visat ett högre stresspåslag om de ej givits propofol.

Postoperativ smärtbedömning

Den postoperativa smärtbedömningen i denna studie utgick från multidimensionella, kattspezifika smärtskalor då tidigare studier visat att smärtskalor troligtvis är det mest effektiva sättet att upptäcka och bedöma smärta hos katt (Wright, 2002). Smärtskalor som inkluderar både observation och interaktion med katten är att föredra (Robertson, 2008; Wright, 2002; Lascelles & Waterman, 1997). Eftersom smärtbedömningen baserades på tolkningar av kattens beteende var observatören blindad för vilken grupp katten ingick i för att minska risken för kognitiv bias.

I denna studie tenderade medianen (ej signifikantstestad) för UNESP-Botucatu-MCPS att ligga konstant högre i lidokaingruppen än i placebogruppern vid den postoperativa smärtbedömningen, om än den sågs sjunka från 6,5 vid H₁ till 6 vid H₂ och till 5,5 vid H₃. I placebogruppern låg medianen oförändrad på 4 vid samtliga postoperativa tidpunkter. En liknande trend kunde även ses för CMPS-F med tendens till högre postoperativ median för lidokaingruppen, som sjönk från 5 vid H₁ till 3 vid H₂ och till 2,5 vid H₃, medan den i placebogruppern låg på 1 vid samtliga postoperativa tidpunkter. Att placebogruppern tenderade att ha lägre smärtpoäng än lidokaingruppen var oväntat. Det anses föga sannolikt att lidokain skulle orsakat en förhöjd smärta. I tidigare studier där postoperativa smärtbedömningar gjorts på hund efter LA-administrering har antingen en minskad smärta setts i LA-gruppen, alternativt ingen skillnad mellan LA-grupp och kontrollgrupp (Kalchofner Guerrero *et al.*, 2016; McKune *et al.*, 2014; Carpenter *et al.*, 2004). Det finns olika tänkbara förklaringar till varför resultatet i denna studie blev annorlunda, däribland att katter inte demonstrerar smärta lika tydligt som hundar och att vi är mindre vana att bedöma smärta hos katter.

En starkt begränsande faktor vid smärtbedömningar är att en bedömning alltid är subjektiv, även om den utgår från en standardiserad skala. Både UNESP-Botucatu-MCPS och CMPS-F innehåller beteendemässiga bedömningar som potentiellt skulle kunna påverkas av annat än smärta. Temperamentet har i en tidigare studie visat sig ha inverkan på bedömning efter specifika smärtskalor utvecklade för katt (Buisman *et al.*, 2017). Även om aggressiva katter exkluderades i denna studie kan det varierande temperamentet bland katterna som ingick ändå haft påverkan på resultaten. Fler katter i grupp (L) hade hade > 0 poäng redan preoperativt, och dessa poäng bedömdes bero på oro och stress.

Medianen för underkategorin *Pain expression* låg oförändrad på 1 vid samtliga postoperativa tidpunkter för båda grupperna. För underkategorin *Psychomotor change* tenderade medianen att sjunka i lidokaingruppen (från 5 under H₁ och H₂ till 4 under H₃) medan den i placebogruppern låg på 3 vid samtliga postoperativa tidpunkter. Att medianen för *Psychomotor change* (där bland annat aktivitet och vilja att interagera med observatören bedöms) sjönk

mellan H₂ till H₃ i lidokaingruppen skulle kunna tala för att de katterna under de första två timmarna efter uppvakning fortfarande var påverkade av sedering. Effekterna av sederingen interfererar med smärtbedömningen och kan associeras med förhöjda smärtpoäng (Buisman *et al.*, 2017; Calvo *et al.*, 2014).

Anmärkningsvärt var dock att fler katter i placebogrupperna hade givits någon ytterligare generell anestesi under narkosen vilket gör att katterna i lidokaingruppen snarare kunde förväntas ha en kortare återhämtningstid än katterna i placebogrupperna. Även om ingen signifikant skillnad kunde påvisas mellan gruppernas ålder så var det fler yngre katter i placebogrupperna, där medelåldern var 23,5 ± 24,6 månader, jämfört med lidokaingruppen där medelåldern var 32,8 ± 29,6 månader. Yngre djur har snabbare metabolism och i och med det en snabbare återhämtning vilket skulle kunna vara en förklaring till placebogruppernas lägre poäng i *Psychomotor change*. Andra faktorer som kan påverka återhämtning efter ett kirurgiskt ingrepp är exempelvis postoperativt illamående och ileusparalys (Desborough, 2000) vilket ej har jämförts mellan grupperna i denna studie.

Att båda gruppernas medianer tenderade att vara lägre för smärtskalan CMPS-F än för UNESP-Botucatu-MCPS kan, förutom skillnad i skalornas maxpoäng (20 poäng för CMPS-F respektive 24 poäng för UNESP-Botucatu-MCPS), ha berott på att CMPS-F inte är specifikt framtagen och anpassad efter just smärta i samband med OHE. Vissa frågor på CMPS-F har endast två svarsalternativ där det ena är normalt och det andra uttrycker för kraftig smärta, vilket gör det svårt att utskilja subtila skillnader i smärta på dessa frågor.

Vidare hade det multimodala narkosprotokollet som användes i studien redan en stark analgetisk potential då det inkluderade metadon, meloxicam, samt lidokain i incisionslinjen. Lidokain i incisionslinjen har i en tidigare studie av Vicente & Bergström (2017) visats ge lägre hjärtfrekvens och ett minskat behov av generell anestesi under ingreppet. Det är möjligt att synergieffekten inte påverkades avsevärt av att ytterligare analgesi i form av lidokain över mesovarierna adderades till narkosprotokollet. Misslyckande i att demonstrera analgetisk effekt kan även bero på otillräcklig statistisk power i studien, det vill säga att stickprovet var för litet.

I studien valdes att standardisera dosen lidokain efter patientens vikt och att inte tillsätta NaCl med risk för att få en alltför stor utspädningseffekt. Det medförde att de katter som hade en lägre vikt och en lägre dos också kan ha haft en lägre visceral exponering för lidokain. Den maximala dosen lidokain sattes till 2 mg/kg för att ha extra säkerhetsmarginal upp till den enligt Mathews *et al* (2014) rekommenderade maxdosen på 4 mg/kg. Hälften av dosen (1 mg/kg) gavs subkutant i incisionslinjen preoperativt för samtliga katter i studien. Det innebär att katterna i lidokaingruppen administrerades en dos på 0,5 mg/kg över vardera mesovarium. Möjligtvis är denna dos för låg för att kunna ge effekt. Det finns dock inga studier som har kunnat visa hur stor mängd lidokain som krävs för att blockera nervändar (Bubalo *et al.*, 2008; Wilson *et al.*, 2004).

Flera djurslagsspecifika studier skulle behövas för att undersöka samband mellan dos och upptag korrelerat till analgetisk effekt av i.p. och topikal LA-administrering.

Felkällor

Administreringen av lidokain över mesovarierna utfördes av fyra olika veterinärer och i två av fallen av veterinärstudenterna. Precisionen kan därför ha varit varierande. Vid en topikal administrering kan precisionen tänkas variera även om den utförs av samme veterinär.

Ingreppet utfördes av veterinärstudenter, således oerfarna kirurger, men några av studenterna hade opererat flera katter än andra. Viss skillnad i erfarenhet kan ha påverkat vävnadshanteringen. Vävnadshantering har setts inverka på såväl den intraoperativa som den postoperativa smärtan då ingrepp utförda av en specialist resulterar i mindre inflammation än de som utförs av mindre erfarna kirurger (Mathews, 2000).

Tre av katterna hade bortfall av data intraoperativt på grund av en stundtals svag monitorering. Katterna valdes ändå att behållas då de hade minst ett värde vid tidpunkterna för bortfallet. Det kan dock ha medfört att LS-means vid dessa tidpunkter blev annorlunda än om alla värden lästs av varannan minut undantagslöst.

Dosen atipamezol som gavs vid uppvakning kunde variera beroende narkoslängd och eventuell iterering med medetomidin. Alla katter fick därför inte samma dos atipamezol vilket kan ha påverkat återhämtningstiden och den postoperativa smärtbedömningen.

Vissa dagar hördes ineliggande hundar skälla vilket kan ha medfört en ökad stress för katterna som opererades dessa dagar, och att en falskt förhöjd smärta kan ha bedömts på dessa katter.

KONKLUSION

Inga signifikanta skillnader kunde ses intraoperativt i form av förhöjt blodtryck eller förhöjd hjärtfrekvens mellan grupperna. Ett signifikant högre blodtryck kunde ses inom grupp (L) respektive inom grupp (NaCl) vid tidpunkterna för ligering och exstirpering av första respektive andra ovariet. Färre katter i lidokaingruppen än i placebogrupperna behövde någon form av ytterligare generell anestesi under narkostidens första 45 minuter. Placebogruppens median tenderade att vara lägre än lidokaingruppens vid samtliga tidpunkter postoperativt enligt båda smärtskalorna. Den här studien kan därför inte påvisa någon förbättrad postoperativ analgesi för de katter som givits lidokain topikalt över mesovarierna under OHE.

TACK

Stort tack till Ulf Olsson för hjälp med statistiska beräkningar i SAS. Tack till Jan Hultgren för värdefulla statistiska råd. Tack till Carina Gånheim och Odd Höglund för tips och stöd.

REFERENSER

Benito, J., Monteiro, B.P., Beaudry, F., Lavoie, A.-M., Lascelles, B.D.X., Steagall, P.V. (2016). Pharmacokinetics of bupivacaine after intraperitoneal administration to cats undergoing ovariohysterectomy. *American Journal of Veterinary Research*, 77(6), ss. 641–645.

- Brondani, J.T., Mama, K.R., Luna, S.P.L., Wright, B.D., Niyom, S., Ambrosio, J., Vogel, P.R., Padovani, C.R. (2013). Validation of the English version of the UNESP-Botucatu multidimensional composite pain scale for assessing postoperative pain in cats. *BMC Veterinary Research*, 9, s. 143.
- Bubalo, V., Moens, Y.P., Holzmann, A., Coppens, P. (2008). Anaesthetic sparing effect of local anaesthesia of the ovarian pedicle during ovariohysterectomy in dogs. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia*, 35(6), ss. 537–542.
- Buisman, M., Hasiuk, M.M.M., Gunn, M., Pang, D.S.J. (2017). The influence of demeanor on scores from two validated feline pain assessment scales during the perioperative period. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia*, 44(3), ss. 646–655.
- Buisman, M., Wagner, M.C., Hasiuk, M.M., Prebble, M., Law, L., Pang, D.S. (2016). Effects of ketamine and alfaxalone on application of a feline pain assessment scale. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 18(8), ss. 643–651.
- Calvo, G., Holden, E., Reid, J., Scott, E.M., Firth, A., Bell, A., Robertson, S., Nolan, A.M. (2014). Development of a behaviour-based measurement tool with defined intervention level for assessing acute pain in cats. *Journal of Small Animal Practice*, 55(12), ss. 622–629.
- Cambridge, A.J., Tobias, K.M., Newberry, R.C., Sarkar, D.K. (2000). Subjective and objective measurements of postoperative pain in cats. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 217(5), ss. 685–690.
- Carpenter, R.E., Wilson, D.V., Evans, A.T. (2004). Evaluation of intraperitoneal and incisional lidocaine or bupivacaine for analgesia following ovariohysterectomy in the dog. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia*, 31(1), ss. 46–52.
- Carroll, G.L. (1999). Analgesics and Pain. *Veterinary Clinic of North America: Small Animal Practice*, 29(3), ss. 701–717.
- Chadwick, H.S. (1985). Toxicity and Resuscitation in Lidocaine or Bupivacaine-infused Cats. *Anesthesiology: The Journal of the American Society of Anesthesiologists*, 63(4), ss. 385–390.
- Desborough, J.P. (2000). The stress response to trauma and surgery. *BJA: British Journal of Anaesthesia*, 85(1), ss. 109–117.
- Dubin, A.E. & Patapoutian, A. (2010). Nociceptors: the sensors of the pain pathway. *The Journal of Clinical Investigation*, 120(11), ss. 3760–3772.
- Farstvedt, E.G. & Hendrickson, D.A. (2005). Intraoperative pain responses following intraovarian versus mesovarian injection of lidocaine in mares undergoing laparoscopic ovariectomy. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 227(4), ss. 593–596.
- Hansen, B.D., Hardie, E.M., Carroll, G.S. (1997). Physiological measurements after ovariohysterectomy in dogs: what's normal? *Applied Animal Behaviour Science*, 51(1), ss. 101–109.
- Höglund, O.V., Hagman, R., Olsson, K., Olsson, U., Lagerstedt, A.-S. (2014). Intraoperative changes in blood pressure, heart rate, plasma vasopressin, and urinary noradrenalin during elective ovariohysterectomy in dogs: repeatability at removal of the 1st and 2nd ovary. *Veterinary Surgery: VS*, 43(7), ss. 852–859.
- Höglund, O.V., Olsson, K., Hagman, R., Öhlund, M., Olsson, U., Lagerstedt, A.S. (2011). Comparison of haemodynamic changes during two surgical methods for neutering

- female dogs. *Research in Veterinary Science*, 91(1), ss. 159–163.
- International Association for the Study of Pain (2017). *IASP Taxonomy*. Tillgänglig: <https://www.iasp-pain.org/Taxonomy#Pain> [2017-12-14]
- Kalchofner Guerrero, K.S., Campagna, I., Bruhl-Day, R., Hegamin-Younger, C., Guerrero, T.G. (2016). Intraperitoneal bupivacaine with or without incisional bupivacaine for postoperative analgesia in dogs undergoing ovariohysterectomy. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia*, 43(5), ss. 571–578.
- Kehlet, H. (1997). Multimodal approach to control postoperative pathophysiology and rehabilitation. *British Journal of Anaesthesia*, 78(5), ss. 606–617.
- Lamont, L.A. (2002). Feline perioperative pain management. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, 32(4), ss. 747–763.
- Lamont, L.A., Tranquilli, W.J., Grimm, K.A. (2000). Physiology of Pain. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, 30(4), ss. 703–728.
- Lascelles, D. & Waterman, A. (1997). Analgesia in cats. *In Practice*, 19(4), ss. 203–213.
- Lemke, A. K. (2007). Pain management II: lokal end regional anaesthetic techniques. I: Seymour, C. & Duke-Novakovski, Tanya. *Canine and Feline Anesthesia and Analgesia*. 2. uppl. Upton, Dorset, UK: Lookers, ss. 104-114
- Mathews, K., Kronen, P.W., Lascelles, D., Nolan, A., Robertson, S., Steagall, P.V., Wright, B., Yamashita, K. (2014). Guidelines for recognition, assessment and treatment of pain: WSAVA Global Pain Council members and co-authors of this document: *The Journal of Small Animal Practice*, 55(6), ss. E10-68.
- Mathews, K.A. (2000). Pain Assessment and General Approach to Management. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, 30(4), ss. 729–755.
- McKune, C.M., Pascoe, P.J., Lascelles, B.D.X., Kass, P.H. (2014). The challenge of evaluating pain and a pre-incisional local anesthetic block. *PeerJ*, 2.
- Oliveira, J.P., Mencalha, R., Sousa, C.A. dos S., Abidu-Figueiredo, M., Jorge, S. da F., Oliveira, J.P., Mencalha, R., Sousa, C.A. dos S., Abidu-Figueiredo, M., Jorge, S. da F. (2014). Pain assessment in cats undergoing ovariohysterectomy by midline or lateral celiotomy through use of a previously validated multidimensional composite pain scale. *Acta Cirurgica Brasileira*, 29(10), ss. 633–638.
- Rang, H.P., Dale, M.M., Ritter, J.M., Flower, R. J., Henderson, G. (2012) *Rang and Dale's Pharmacology*. 7. uppl. Elsevier: Churchill Livingstone.
- Ribeiro, P.D., Sanches, M.G., Okamoto, T. (2003). Comparative analysis of tissue reactions to anesthetic solutions: histological analysis in subcutaneous tissue of rats. *Anesthesia Progress*, 50, ss. 169–180.
- Robertson, S.A. (2008). Managing Pain in Feline Patients. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice, Update on Pain Management*, 38(6), ss. 1267–1290.
- Slingsby, L.S. & Waterman-Pearson, A.E. (1998). Comparison of pethidine, buprenorphine and ketoprofen for postoperative analgesia after ovariohysterectomy in the cat. *The Veterinary Record*, 143(7), ss. 185–189.
- Smith, J.D., Allen, S.W., Quandt, J.E. (1999). Changes in cortisol concentration in response to stress and postoperative pain in client-owned cats and correlation with objective clinical variables. *American Journal of Veterinary Research*, 60(4), ss. 432–436.
- Smith, J.D., Allen, S.W., Quandt, J.E., Tackett, R.L. (1996). Indicators of postoperative pain in cats and correlation with clinical criteria. *American Journal of Veterinary Research*,

- 57(11), ss. 1674–1678.
- Taylor, P.M. & Robertson, S.A. (2004). Pain management in cats—past, present and future. Part 1. The cat is unique. *Journal of Feline Medicine & Surgery*, 6(5), ss. 313–320.
- Vicente, D. & Bergström, A. (2017). Evaluation of intraoperative analgesia provided by incisional lidocaine and bupivacaine in cats undergoing ovariohysterectomy. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, ss. 1098612X17735167.
- Wilson, D.V., Barnes, K.S., Hauptman, J.G. (2004). Pharmacokinetics of combined intraperitoneal and incisional lidocaine in the dog following ovariohysterectomy. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*, 27(2), ss. 105–109.
- Wright, B.D. (2002). Clinical pain management techniques for cats. *Clinical Techniques in Small Animal Practice, Feline Surgery*, 17(4), ss. 151–157.
- Zilberstein, L.F., Moens, Y.P., Leterrier, E. (2008). The effect of local anaesthesia on anaesthetic requirements for feline ovariectomy. *The Veterinary Journal*. 178(2), ss. 214–218.

Bilaga 1 – UNESP-Botucatu-MCPS

UNESP-Botucatu Multidimensional Composite Pain Scale for assessing postoperative pain in cats.

Subscale 1: PAIN EXPRESSION (0 – 12)		
Miscellaneous behaviors	<p>Observe and mark the presence of the behaviors listed below</p> <p>A - The cat is laying down and quiet, but moving its tail</p> <p>B - The cat contracts and extends its pelvic limbs and/or contracts its abdominal muscles (flank)</p> <p>C - The cats eyes are partially closed (eyes half closed)</p> <p>D - The cat licks and/or bites the surgical wound</p> <ul style="list-style-type: none"> • All above behaviors are absent • Presence of one of the above behaviors • Presence of two of the above behaviors • Presence of three or all of the above behaviors 	<p>A</p> <p>B</p> <p>C</p> <p>D</p> <p>0</p> <p>1</p> <p>2</p> <p>3</p>
Reaction to palpation of the surgical wound	<ul style="list-style-type: none"> • The cat does not react when the surgical wound is touched or pressed; or no change from pre-surgical response (if basal evaluation was made) • The cat does not react when the surgical wound is touched, but does react when it is pressed. It may vocalize and/or try to bite • The cat reacts when the surgical wound is touched and when pressed. It may vocalize and/or try to bite • The cat reacts when the observer approaches the surgical wound. It may vocalize and/or try to bite <p>The cat does not allow palpation of the surgical wound</p>	<p>0</p> <p>1</p> <p>2</p> <p>3</p>
Reaction to palpation of the abdomen/flank	<ul style="list-style-type: none"> • The cat does not react when the abdomen/flank is touched or pressed; or no change from pre-surgical response (if basal evaluation was made). The abdomen/flank is not tense • The cat does not react when the abdomen/flank is touched, but does react when it is pressed. The abdomen/flank is tense • The cat reacts when the abdomen/flank is touched and when pressed. The abdomen/flank is tense • The cat reacts when the observer approaches the abdomen/flank. It may vocalize and/or try to bite <p>The cat does not allow palpation of the abdomen/flank</p>	<p>0</p> <p>1</p> <p>2</p> <p>3</p>
Vocalization	<ul style="list-style-type: none"> • The cat is quiet, purring when stimulated, or miaows interacting with the observer, but does not growl, groan, or hiss • The cat purrs spontaneously (without being stimulated or handled by the observer) • The cat growls, howls, or hisses when handled by the observer (when its body position is changed by the observer) • The cat growls, howls, hisses spontaneously (without being stimulated or handled by the observer) 	<p>0</p> <p>1</p> <p>2</p> <p>3</p>

Subscale 2: PSYCHOMOTOR CHANGE (0 – 12)		
Posture	<ul style="list-style-type: none"> The cat is in a natural posture with relaxed muscles (it moves normally) 	0
	<ul style="list-style-type: none"> The cat is in a natural posture but is tense (it moves little or is reluctant to move) 	1
	<ul style="list-style-type: none"> The cat is sitting or in sternal recumbency with its back arched and head down; or The cat is in dorso-lateral recumbency with its pelvic limbs extended or contracted 	2
	<ul style="list-style-type: none"> The cat frequently alters its body position in an attempt to find a comfortable posture 	3
Comfort	<ul style="list-style-type: none"> The cat is comfortable, awake or asleep, and interacts when stimulated (it interacts with the observer and/or is interested in its surroundings) 	0
	<ul style="list-style-type: none"> The cat is quiet and slightly receptive when stimulated (it interacts little with the observer and/or is not very interested in its surroundings) 	1
	<ul style="list-style-type: none"> The cat is quiet and “dissociated from the environment” (even when stimulated it does not interact with the observer and/or has no interest in its surroundings) The cat may be facing the back of the cage 	2
	<ul style="list-style-type: none"> The cat is uncomfortable, restless (frequently changes its body position), and slightly receptive when stimulated or “dissociated from the environment” The cat may be facing the back of the cage 	3
Activity	<ul style="list-style-type: none"> The cat moves normally (it immediately moves when the cage is opened; outside the cage it moves spontaneously when stimulated or handled) 	0
	<ul style="list-style-type: none"> The cat moves more than normal (inside the cage it moves continuously from side to side) 	1
	<ul style="list-style-type: none"> The cat is quieter than normal (it may hesitate to leave the cage and if removed from the cage tends to return, outside the cage it moves a little after stimulation or handling) 	2
	<ul style="list-style-type: none"> The cat is reluctant to move (it may hesitate to leave the cage and if removed from the cage tends to return, outside the cage it does not move even when stimulated or handled) 	3
Attitude	<p>Observe and mark the presence of the mental states listed below</p> <p>A - Satisfied: The cat is alert and interested in its surroundings (explores its surroundings), friendly and interactive with the observer (plays and/or responds to stimuli) *The cat may initially interact with the observer through games to distract it from the pain. Carefully observe to distinguish between distraction and satisfaction games</p> <p>B - Uninterested: The cat does not interact with the observer (not interested by toys or plays a little; does not respond to calls or strokes from the observer) * In cats which don't like to play, evaluate interaction with the observer by its response to calls and strokes</p> <p>C - Indifferent: The cat is not interested in its surroundings (it is not curious; it does not explore its surroundings) * The cat can initially be afraid to explore its surroundings. The observer needs to handle the cat and encourage it to move itself (take it out of the cage and/or change its body position)</p> <p>D - Anxious: The cat is frightened (it tries to hide or escape) or nervous (demonstrating impatience and growling, howling, or hissing when stroked and/or handled)</p> <p>E - Aggressive: The cat is aggressive (tries to bite or scratch when stroked or handled)</p>	A
		B
		C
		D
		E
	<ul style="list-style-type: none"> Presence of the mental state A Presence of one of the mental states B, C, D, or E Presence of two of the mental states B, C, D, or E Presence of three or all of the mental states B, C, D, or E 	0 1 2 3

Subscale 3: PHYSIOLOGICAL VARIABLES (0 – 6)		
Arterial blood pressure	• 0% to 15% above pre-surgery value	0
	• 16% to 29% above pre-surgery value	1
	• 30% to 45% above pre-surgery value	2
	• > 45% above pre-surgery value	3
Appetite	• The cat is eating normally	0
	• The cat is eating more than normal	1
	• The cat is eating less than normal	2
	• The cat is not interested in food	3
TOTAL SCORE (0 – 30)		
Directions for using the scale		
<p>Initially observe the cat's behavior without opening the cage. Observe whether it is resting or active; interested or uninterested in its surroundings; quiet or vocal. Check for the presence of specific behaviors (see "Miscellaneous behaviors" above).</p> <p>Open the cage and observe whether the cat quickly moves out or hesitates to leave the cage. Approach the cat and evaluate its reaction: friendly, aggressive, frightened, indifferent, or vocal. Touch the cat and interact with it, check whether it is receptive (if it likes to be stroked and/or is interested in playing). If the cat hesitates to leave the cage, encourage it to move through stimuli (call it by name and stroke it) and handling (change its body position and/or take it out of the cage). Observe when outside the cage, if the cat moves spontaneously, in a reserved manner, or is reluctant to move. Offer it palatable food and observe its response.*</p> <p>Finally, place the cat in lateral or sternal recumbency and measure its arterial blood pressure. Evaluate the cat's reaction when the abdomen/flank is initially touched (slide your fingers over the area) and in the sequence gently pressed (apply direct pressure over the area). Wait for a time, and do the same procedure to assess the cat's reaction to palpation of surgical wound.</p> <p>*To evaluate appetite during the immediate postoperative period, initially offer a small quantity of palatable food immediately after recovery from anesthesia. At this moment most cats eat normally independent of the presence or absence of pain. Wait a short while, offer food again, and observe the cat's reaction.</p>		

Bilaga 2 – CMPS-F

Glasgow Feline Composite Measure Pain Scale: CMPS - Feline

Choose the most appropriate expression from each section and total the scores to calculate the pain score for the cat. If more than one expression applies choose the higher score

LOOK AT THE CAT IN ITS CAGE:

Is it?

Question 1

Silent / purring / meowing	0
Crying/growling / groaning	1

Question 2

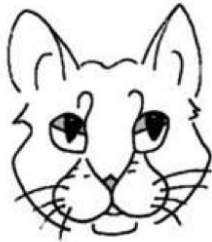
Relaxed	0
Licking lips	1
Restless/cowering at back of cage	2
Tense/crouched	3
Rigid/hunched	4

Question 3

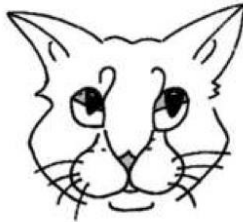
Ignoring any wound or painful area	0
Attention to wound	1

Question 4

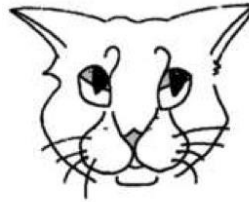
- a) Look at the following caricatures. Circle the drawing which best depicts the cat's ear position?



0

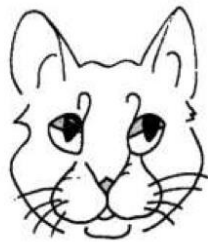


1

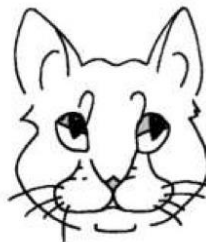


2

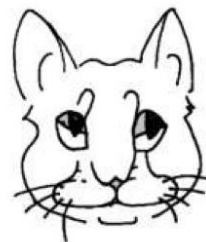
- b) Look at the shape of the muzzle in the following caricatures. Circle the drawing which appears most like that of the cat?



0



1



2

APPROACH THE CAGE, CALL THE CAT BY NAME & STROKE ALONG ITS BACK FROM HEAD TO TAIL

Question 5

Does it?		
Respond to stroking		0
Is it?		
Unresponsive		1
Aggressive		2

IF IT HAS A WOUND OR PAINFUL AREA, APPLY GENTLE PRESSURE 5 CM AROUND THE SITE. IN THE ABSENCE OF ANY PAINFUL AREA APPLY SIMILAR PRESSURE AROUND THE HIND LEG ABOVE THE KNEE

Question 6

Does it?		
Do nothing		0
Swish tail/flatten ears		1
Cry/hiss		2
Growl		3
Bite/lash out		4

Question 7

General impression		
Is the cat?		
Happy and content		0
Disinterested/quiet		1
Anxious/fearful		2
Dull		3
Depressed/grumpy		4

Pain Score ... /20

© Universities of Glasgow & Edinburgh Napier 2015. Licensed to NewMetrica Ltd. Permission granted to reproduce for personal and educational use only. To request any other permissions please contact jacky.reid@newmetrica.com.