

Smerteopfattelse, måling og behandling



Mette S. Herskin

UNIVERSITY OF AARHUS
Faculty of Agricultural Sciences



Præsentation

Adfærdsbiolog fra KU, 1996

Phd 1999-2004 fra KU-LIFE: stressreaktioner og måling af smertefølsomhed hos malkekøer

Siden mindre projekter omkring

- 1) Smertes under mastitis?
- 2) Måling af smertefølsomhed hos svin
- 3) Halekupering og smerter hos grise
- 4) Transport af udsætterkøer til slagteri

Interesser: velfærd under sygdom og smerte, sammenhæng mellem stress og smerte under betingelser såsom transport



Disposition

Hvad er smerter? (somatisk/visceral, post-operative, Δ følsomhed, nyfødte)

Smertes hos dyr (dokumentation, smerteindikatorer)

Smertes ~ kastration af svin (uden bedøvelse, betydende faktorer)

Smertes i timer/dage efter kastration

Lindring (lokalbedøvelse, fuld bedøvelse, NSAID)

I dag = ikke gennemgang af præparater, men forsøg på at belyse smertens biologi hos smågrise



Hvad er smerter?



Definition

En aversiv sensorisk og emotionel oplevelse, der indebærer at dyret erkender tilstedeværelse af vævsskade eller øget risiko herfor og som medfører ændringer i dyrets fysiologi og adfærd med det formål at reducere eller undgå vævsskaden, at reducere mulighed for gentagelse samt at fremme ophealing



Molony & Kent, 1997

Smertetyper - placering

Somatisk smerte

- Hud, led, muskler
- Let lokalisierbar, tegn på smerte ved kilden
- Kastration = incision i huden på scrotum
- Mennesker = føles skarpt, brændende, stikkende

Visceral smerte

- Indre organer, varierende grad af nerve-innervering
- Testikler, sædstreng
- Svært lokalisierbar, diffuse, + emotionelle og autonome respons
- Perifere smertebaner ≠ somatiske

Smertes efter operativ kastration = somatiske og viscerele

Drewes, 2003; Bonica & Procacci, 1990

Smertebaner

- Receptor (følecelle) for vævsskadende stimuli = nociceptor

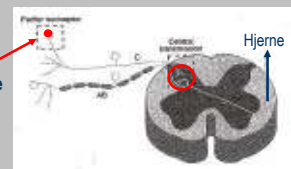
- Receptivt felt ~ dyrets str. (human: 100 mm²), ujævnt fordelt

- Inddeles efter aktiverende stimuli (tryk, termal, poly), vævstypen (hud, muskler, viscera)

- Transduktion = stimulus → elektrofysiologisk signal i nervefibre

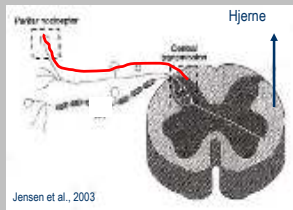
- To typer af nerveceller sender signaler videre = transmission
A δ -fibre = hurtige (>15 m/sek), myelinerede (skarp/stikkende)
C-fibre = langsommere (1 m/s) umyelinerede (brændende)

- Rygmarvens dorsale horn, synapser med nerveceller → hjernen → cortex



Nociception

- Sensorisk respons på input fra nociceptorer, starter når stimulus påføres kroppen
- **Smerte** = cortex er nået, individet er bevidst herom
- **Refleks** = i rygmargens dorsalthorn sendes signal til motoriske nerver → skeletmuskler (refleks-buer) ⇒ afværge-refleks (ubevidst)
- **Opfattet/erkendt smerte** = fra rygmargen → forskellige hjernedele + cortex. CNS = forskellige netværk, baseret på f.eks. opioider og neurotransmittere ⇒ ± transmission og smerteoplevelsen



Funktion = at sikre overlevelse på trods af vævsskade

Smertetyper - varighed

Akut/fasisk smerte

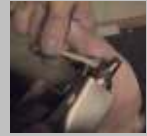
- Varighed i sek/minutter
- Flugtforsøg, afværge, attention
- **Funktion = at undgå mere vævsskade**

Vedvarende/tonisk smerte

- Varer timer – dage
- Uspecifikke/mere diskrete, f.eks. isolation, inaktiv
- **Funktion = beskyttelse, opheling**

Kronisk smerte

- Varer mange dage
- Længere end sårheling (human)
- Apatisk
- **Ikke længere evolutionær funktion = patologisk**



Post-operative smerter

- Består af både akutte (sek. – min.) og mere længerevarende smerter (timer-dage)
- Typisk = somatisk + visceral
- Smertebehandling ⇒



- 1) ↓ **symptomer**, lidelse/ubehag, frygt
- 2) ↓ **postoperativ morbiditet** f.eks. hæmmet aktivitet i mavearmkanal pga. aktivitet i sympatisk nervesystem (kvalme, opkast)

Molony & Kent, 1997; Moiniche & Dahl, 2003

Smerte ~ vævsskade/inflammation

Smerte = kardinalsymptom på inflammation, men hvorfor?



Vævsskade/inflammation ⇒ ↑ smertefølsomhed

Vævsskade ~ smertefølsomhed

- **Primær hyperalgesi** = ved skaden
 - Sensibilisering af nociceptorer (lavere tærskel, øget respons)
 - Ses hurtigt
- **Sekundær hyperalgesi** på ikke-skadet omkringliggende væv
 - Langvarigt og kraftigt signal fra nociceptorer
 - Central sensibilisering = øget følsomhed i CNS
 - + 1 dag
- 2 cm snit gennem hud og muskler på rottepotte ⇒ flere dages øget smertefølsomhed ~ sårets dybde (Brennan et al., 1996)



Har ikke været undersøgt hos grise efter kastration

Smertes hos nyfødte

Neuroanatomy

- Densitet af nociceptorer lige så høj som hos voksne
- Er ofte overudtrykt / i andre arealer
- Reduceret grad af myelinering
- Større receptive felter
- Smertehæmmende systemer i CNS udvikles gradvist med alder



Har neuroanatomiske forudsætninger for at føle smerte

Wolf, 1999; Fitzgerald, 1999; Henneberg & Hertel, 2003

Smertes hos nyfødte

Smertefølsomhed og -opfattelse

- Tidligere = nyfødte følte og opfattede mindre smerte
- Baggrund for lovgivning vedr. halekupering og kastration
- Meget ny viden de sidste 10 år, f.eks. skalaer til måling af smerter
- Ansigtudtryk, varighed af gråd, bevægelser af arme og ben
- Fysiologiske reaktioner f.eks. blodtryk, pupiludvidelse
- Hormoner ≠ voksne: når højere maximum, falder hurtigere igen



Grunau & Craig, 1987; Andrews & Fitzgerald, 2002

Operation af nyfødte

- Mindre udtalt inflammatorisk reaktion
- Hurtig heling uden arvævsdannelse
- Grise = kastration ved 4 dage healer hurtigere og mindre kompliceret end 28 dage
- Udtalt sprouting af både A og C-fibre omkring sår ⇒ over-innervation og øget smertefølsomhed i uger
- Perifer nerveskade ⇒ sprouting på rygmarvsniveau



Henneberg & Hertel, 2003; Heinritz et al., 2006

Operation af nyfødte

- Hælesnit uden lokalbedøvelse ⇒ ↑ smertefølsomhed
- Ubedøvet omskæring ⇒ ↑ respons på anden smerte 6 måneder senere
- I dag = lindring af smerter efter operation af babyer er påkrævet

Anatomisk kan nyfødte føle smerte som ældre, men nervesystemet er umodent ⇒ nok mere udsat for Δ i smertefølsomhed efter smertefulde oplevelser



Fitzgerald et al., 1989; Taddio et al., 1997

Smertes hos nyfødte dyr

- Ved langt mindre om smerteopfattelse efter fødsel
- Killinger/rotter = reagerer overdrevent på kortvarig smerte ~ babyer
- Pattedyr = stor forskel i udviklingstrin ved fødsel
- Ændringer i nervesystem ved fødsel hos babyer sker når rotter er på samme udviklingstrin = senere
- Grise er specielle pga høj grad af modenhed ~ mest undersøgte arter ⇒ mangler viden



Har forudsætninger for at føle smerte, måske øget risiko for ændringer i smertefølsomhed

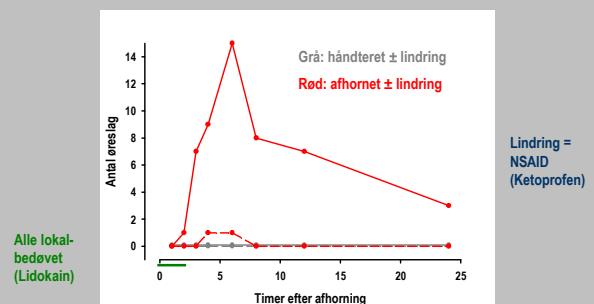
Gregory, 2004; Fitzgerald, 1999

Er det smerte?

- Mennesker kan spørges, men hvad med dyr?
- Behov for validering – altså for at være sikker på at målene udtrykker smerte
- Procedure:
 - Sikker bestemmelse af smertemål er muligt, men et stort arbejde**
 - S = vævsskade ex afhorning** **L = lindring**
 - S = ingen vævsskade, ex håndtering** **L = uden lindring**
- Vægtige argumenter for smerter hvis **SL** kan adskilles fra de tre andre kombinationer eller hvis dosis-respons sammenhæng mellem **L** og respons.

Weary et al., 2006

Er det smerte? – et eksempel



Øreslag i timerne efter afhorning = tegn på smerte efter selve indgrebet

Faulkner & Weary, 2000

Artsforskelle ~ smerteindikatorer

- Dyrearter responderer forskelligt på smerte ~ selektionstryk fra predation under de enkelte arters **evolutionære udvikling**
- Floklevende herbivore = **non-demonstrator** = (byttedyr, gemmer sig i flok, skjuler smerte)
- Carnivor/omnivor = **demonstrator** (klar adfærdsændring under smerte)



Smertemål: neurofysiologi

Aktivitet i afferente nerver

- Meget vanskeligt at måle uden forsøgsopstilling
- Har været benyttet ~ kastration af lam



Anatomiske ændringer i nerver (neuromer)

- Halekupering

Aktivitet i sympatisk nervesystem (puls, udvidede pupiller, blodflow, sveder, blegner)

- Påvirkes af stress, måling af adrenalin/noradrenalin vanskelig
- Påvirkes af æder, motion => vanskeligt at bruge puls alene som smerteindikator, kan ex også ændres som følge af sår

Transkription af c-fos gen postsynaptisk i rygmarv efter 5 min, selve proteinet efter 30 min - fortsætter indtil stimulus ophører

- Påvirkes også af stress - udløses også af ex immobilisering eller ophold ukendt sted
- Kan kun undersøges post mortem

Kun ringe anvendelighed i praksis - teknologi på vej

Smertemål: fysiologi

Inflammatoriske smertemediatorer

Bradykinin, prostaglandin

- Frigives fra plasma under vævsskade og faciliterer inflammation

Akut fase proteiner

- Frigives fra lever under vævsskade og/eller inflammation

Cytokiner

- Frigives fra immunceller ex makrofager

Cortisol og andre stresshormoner

Kræver blod- eller vævsprøver => håndtering og stress + er ikke specifikke og kan udløses af stress eller sygdom



Smertemål: adfærd

Akutte smerter

- ↑ Aktivitet

Udgår/afværger smerte

- Reflekser
- Flugt
- Haleslag, øreslag, stamp

Tilkalde hjælp/advarsel

- Vokalisering

Retter attention mod smerte

- Gubber, slikker

Mest anvendte, men heller ikke her findes golden standard

Vedvarende smerter

- ↓ Aktivitet

Beskytter sig mod smerten

- Bestemte positioner, passiv
- Aggression

Fremmer opheling

- Halter

Afleder sig fra smerten

- Selv-skade, rastløs
- Skærer tænder

Provokeret adfærd

- Ændret temperament

Opdeling af smerteadfærd

- **Smertespecifik adfærd** = adfærd, der kun ses efter vævsskade f.eks. højfrekvent vokalisering under kastration af svin (Taylor & Weary, 2000)
- **Defensiv adfærd** eller tegn på hyperalgesi f.eks. øget aggression eller spark ved berøring
- **Ændret normaladfærd** f.eks. ↑ passiv



Molony et al., 1997; Weary et al., 2006

Selve kastrationen uden bedøvelse

Umiddelbart respons

- Kæmper, sparker, vrider sig
- Skriger kraftigt

Fysiologi

- Puls, cortisol, ACTH, cFos

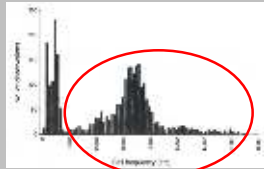
Adfærd

- Adfærd påvirkes, især vokalisering (>1000 Hz), men også øget inaktivitet, reduceret diegivning, reduceret leg
- Tilstedeværelse af smertespecifik adfærd = haleslag, ryster, hængende hoved, ligger med helt strakte ben, gnider rumpe mod gulv



Vokalisering under selve kastrationen

- Grise skriger under håndtering
- Kastration ⇒ bimodal fordeling i forekomst af skrig ~ Hz
- Gennemskæring af hud > sham-kastration
- Overskæring af sædstreng > sham-kastration
- Hiven i/overskæring af sædstreng > gennemskæring af scrotal hud



Weary et al., 1998; Taylor & Weary, 2000

Håndtering af smågrise

- Kan være belastende
- Ingen måde at fiksere grisene på under selve kastrationen skiller sig ud ~ smerter
- Sham-kastration har kun ringe betydning for fysiologisk og adfærdsmæssigt respons på kastration ud over umiddelbar reaktion



Udgør kun ringe andel af dyrenes respons på kastration

Prunier et al., 2005; Hay et al., 2003; Weary et al., 1998

Grisenes alder

- Der er aldersrelaterede ændringer i dyrenes skrig – kan skringe højere og kraftigere med alderen
- Selve smerteoplevelsen ændres ikke - hverken tegn derpå i adfærd eller fysiologi
- Måske farligst i de første dage pga patteorden og ihjellægningsrisiko
- Hurtig, ukompliceret heling
- Muligvis risiko for ændringer i smertefølsomhed



Taylor et al., 2001; Marx et al., 2003; White et al., 1995

Smerter i timer/dage

- Længerevarende smerter, anden funktion og udtryk
- Meget mindre viden efter ca 6t end den umiddelbare reaktion
- **Smertespecifik adfærd** = ryster, hængende hoved, ligger med strakte ben, rumpekløe, haleslag
- **Normal adfærd** = mindre leg, mindre social, mere isolation, mindre synkroni

Grisenes adfærd er påvirket i flere dage ⇒ sandsynligvis smertefuld

Hay et al., 2003; Kluivers-Poodt et al., 2007

Bedøvelse under indgrebet

Lokalbedøvelse

- Kortvarig effekt = få timer
- Humant = ubehag under injektion, ± god bedøvelse bagefter
- Har været undersøgt med forskellige kombinationer af injektion i testes, i sædstrengen og under huden ved incisionssted
- Injektion med Lidokain gør mindre ondt end kastration uden bedøvelse
- Generelt positiv effekt, men også problemer med at opnå tilstrækkelig anæstesi + muligvis uønskede effekter
 - uens fordeling ~ sædstreng, tæthed til nerver
 - tilsætning af epinefrin

Haga & Ranheim, 2005; Kluivers-Poodt et al., 2007

	Ønsket virkning	Uønsket virkning
Rate af højfrekvente skrig	Kluivers-Poodt et al., 2007 White et al., 1995 Horn et al., 1999 Weary et al., 1998	
Forekomst af skrig	Kluivers-Poodt et al., 2007	
Plasmakonzentration af nor/adrenalin	Horn et al., 1999	
Plasmakonzentration af cortisol		Zöls et al., 2006 Heintzi et al., 2006 ^a Zankl et al., 2007
Ekspression af c-Fos	Nyborg et al., 2000	
Diegivning	McGlone & Hellman, 1988	
Ophold under varmelampe	McGlone & Hellman, 1988	
Fortykket scrotum		Kluivers-Poodt et al., 2007 (non-signifikant)
Smertelateret adfærd efter administration		Waldmann et al., 1994
Lamm		Nyborg et al., 2000
Halesk		Kluivers-Poodt et al., 2007

Bedre end ingenting, måske uønskede effekter, praksis?

Fuld bedøvelse

Inhalation/injektion

- Kan kræve beskyttelse mod so under opvågning
- CO₂/andre gasser
- Bevidstløshed indtræffer efter ca 30 sek, formodentlig ubehageligt for grisen
- På benene igen efter ca. 1 minut
- Virker på expression af cFos i rygmarv
- Positive resultater fra Holland ~ praksis
- Injektion ⇒ problemer med mortalitet



Nyborg et al., 2000; Kluijvers-Poodt et al., 2007

Smertelindring

NSAID

- Hæmmer frisætning af smertefremmende substanser ⇒ beskytter nervesystem mod excessiv aktivering og sensibilisering
- Veldokumenteret effekt ~ postoperative smerter på mennesker
- Svin: typisk effektive i 24t efter injektion, virker efter 30-60 min
- Meget få undersøgelser ~ kastration af smågrise, fjerner ikke smerten fuldstændig under selve indgrebet
- Preemptivt = virker formodentlig, kræver flere undersøgelser

Konklusion

- Kastration af smågrise er smertefuld – bedst undersøgt for vokalisering
- Især gennemskæring af hud, manipulation og overskæring af sædstreng
- Ikke påvirket af alder eller af variationer i operationsform eller håndtering
- Ingen smertebiologiske argumenter for at tillade kastration under bedøvelse i netop første leveuge
- Smertens varighed kendes ikke. Dyrenes adfærd er påvirket i flere dage, sandsynligvis pga. smerter ⇒ behov for lindring
- Lokalbedøvelse kan hjælpe, men er ikke fri for uønskede virkninger + kortvarigt
- Ingen lindrings/bedøvelsesform, forhindrer helt smerter og ubehag

Brug for mere viden for at optimere smertelindring

Anbefalet læsning

- www.vet.ed.ac.uk/animalpain
- European Food safety Authority 2004. Welfare aspects of the castration of piglets.
- Staehelin Jensen et al. (Eds). 2003: Smertes – en lærebog, FADL's forlag
- Flecknell, P. & Waterman-Pearson, A. 2000. Pain management in animals. Saunders London, 184 s.
- Herskin, M.S., Jensen, K.H. 2008: Smertes og lindring heraf under og efter kastration af pattegrise. Intern DJF-Rapport, 33 sider.

