



Norges miljø- og  
biovitenskapelige  
universitet

**Bacheloroppgave 2022 15 stp**

NMBU Veterinærhøgskolen  
Birgit Ranheim ved NMBU

# **Bruk og effekt av analgesi og anestesi ved kastrering av gris**

Elinor Gran, Linda Helland, Tone Haven Hægeland

Bachelor Dyrepleie  
Institutt for produksjons medisin

# Innhold

Sammendrag.....	4
Definisjoner.....	5
Innledning .....	6
Smertefysiologi .....	10
Smerterelatert adferd .....	14
Farmakologi.....	18
Lokalanestesi.....	19
Langtidsvirkende analgesi.....	20
Meloksikam.....	22
Ketoprofen .....	23
Flunixin .....	23
Generell anestesi.....	24
Isofluran .....	24
Alternativ til kirurgisk kastrering .....	24
Formål .....	26
Materiale og metoder .....	26
Resultater .....	28
Smertefysiologi .....	28
Smerterelatert adferd .....	29
Farmakologi.....	31
Lidokain .....	31

Prokain .....	32
Meloksikam.....	32
Ketoprofen og Flunixin .....	33
Generell anestesi: Isofluran.....	34
Isofluran versus Sevofluran .....	35
Immunokastrering .....	36
Lovverk .....	41
Diskusjon .....	46
Smertelindring intraoperativt .....	48
Smertelindring postoperativt .....	52
Gassanestesi.....	52
Vurdering av kastreringsmetoder .....	54
Forskjeller/mangler i lovverk EU .....	58
Kastreringsmetodenes påvirkning på kjøttkvalitet .....	59
Egen vurdering av problemstilling og litteratur .....	60
Konklusjon.....	60
Summary .....	61
Referanseliste over publikasjoner og lærebøker .....	62

## **Sammendrag**

*Tittel:* Bruk og effekt av analgesi og anestesi ved kastrering av gris

*Forfattere:* Elinor Gran, Linda Helland, Tone Haven Hægeland

*Veileder:* Birgit Ranheim, NMBU –Norges miljø- og biovitenskapelige universitet.

Kirurgisk kastrering av spedgris er et rutineinngrep som i hovedsak utføres i løpet av dyrenes første leveuke for å fjerne rånelukt på kjøttet, og seksuell atferd. Hvert år blir anslagsvis 100 millioner gris kastret innenfor EU. Flere aktører innen svineproduksjonen har skrevet under på en formell erklæring om å slutte med kirurgisk kastrering av spedgris. Dette kommer av at denne kastreringsmetoden anses som smertefull og stressende. Sammenligning av analgetiske legemidler som NSAIDS, viser at flunixin og ketoprofen gir best effekt, og meloksikam rapporteres som mest brukt. Effekt av anestesi og analgesi vurderes best ved samlet bruk av Piglet Grimace Scale, adferdsetogrammer og fysiologiske målinger.

Det er varierende lovverk i de ulike europeiske landene med hensyn til bruk av anestesi og analgesi ved kirurgisk kastrering av gris. Det er også forskjeller i lovverket om hvem som kan utføre kastreringen, og hvorvidt det må være veterinærer, dyrehelsepersonell eller kun opplæring som kreves. Dette gjør at det blir stor variasjon av graden dyrevelferd ved kirurgisk kastrering. Et godt alternativ til kirurgisk kastrering er immunokastrering. Spedgrisene kastreres ved injeksjon av Improvac. Ukastrede råner mer enn åtte uker gamle vaksineres med to doser med minst fire ukers intervall. Den andre dosen gis 4-6 uker før slakting.

# Definisjoner

Tabell 1: Oversikt over forkortelser og definisjoner

<i>Forkortelse</i>	<i>Definisjoner</i>
<b>NSAIDs</b>	Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs
<b>FDA</b>	Food and Drug Administration
<b>IASP</b>	International Association for the Study of Pain
<b>PGS</b>	Piglet Grimace Scale
<b>FAU</b>	Facial action unit
<b>IT</b>	Intratestikulær
<b>IF</b>	Intrafunikulær
<b>IM</b>	Intramuskulær
<b>IV</b>	Intravenøs
<b>SC</b>	Subkutan
<b>ISO</b>	Isofluran
<b>GnRH</b>	Gonadotropin-frigjørende hormon
<b>Orkiektomi</b>	Kirurgisk inngrep der en eller begge testiklene fjernes
<i>Neurogen smerte</i>	Smerte som oppstår som direkte følge av skade eller sykdom i sentralnervesystemet, hjerne eller ryggmarg eller det perifere nervesystemet.
<i>Nosiseptiv smerte</i>	Smerte som oppstår ved aktivering av en nosiseptor, nervefiber som leder nosiseptive signaler til hjernen, grunnet vevskade eller truende vevskade

## **Innledning**

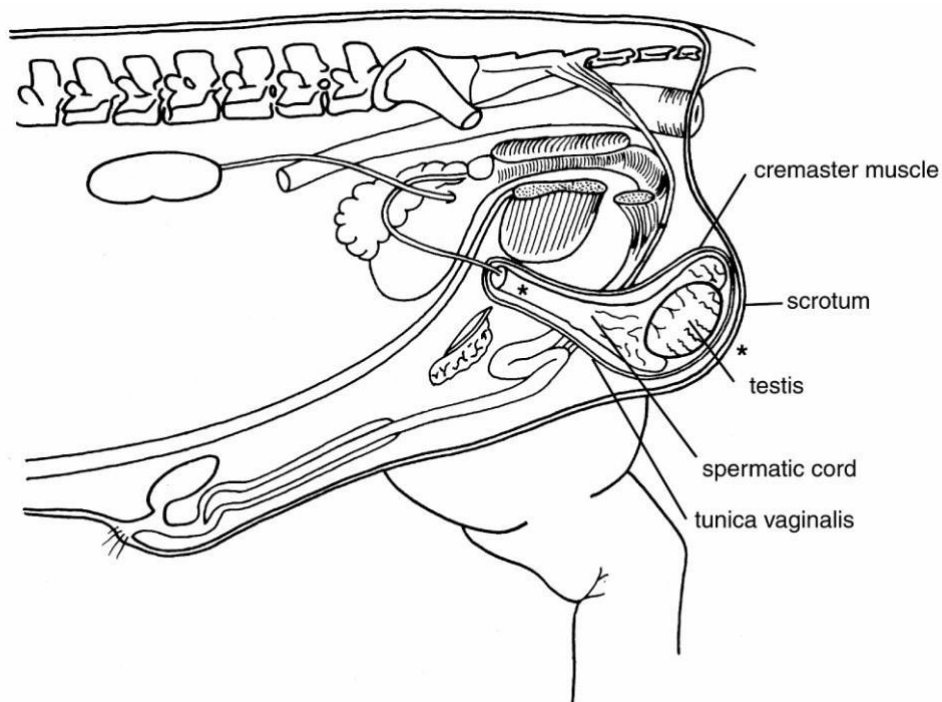
Anslagsvis 100 millioner gris blir hvert år kirurgisk kastrert i de 25 medlemslandene i den Europeiske Unionen (EU), noe som tilsvarer 80% av den totale populasjonen av hanngris i EU (European Food Safety Authority, 2004). Kastrering av hanngris er et rutineinngrep som utføres i svinebesetninger i de fleste land i verden i løpet av dyrenes første leveuke. Dette gjøres primært for å unngå rånelukt i svinekjøttet som produseres, og for å redusere prevalensen av aggressiv atferd (Prunier et al., 2006).

Rånelukt og -smak er i hovedsak forårsaket av komponentene skatol og androstenon i fettvevet, som gjør kjøttet mindre appetittlig (Robic et al., 2008). Skatol dannes når bakterier bryter ned aminosyren L-tryptofan i tykktarmen, men har utover dette ingen kjent biologisk funksjon. Produksjonen av skatol forekommer hos både hunddyr og hanndyr, men det er registrert høyere konsentrasjoner av skatol i fettvevet hos ukastrerte råner. Dette skyldes at en viss andel av stoffet ikke blir fullstendig metabolisert i leveren hos rånene, sammenlignet med purkene (Zamaratskaia, 2004), og man får da en oppkonsentrering av skatol i fettvevet. Forekomsten av skatol står i sammenheng med kjønnshormoner produsert i testiklene og androstenon, noe som indikerer at kjønnsmodning har en direkte medvirkning på nivåene av skatol (Babol, 2003). Androstenon er et viktig feromon mellom griser og produseres i testiklene til kjønnsmodne råner. Kastrering av hanngris stopper kjønnsmodningen, som i sin tur gjør at produksjon av skatol og androstenon opphører (Animalia, 2017b). Det er i denne sammenheng viktig å understreke at man ikke vil få fullstendig fravær av substansene bak rånelukt og –smak ved kastrering, da skatol og androstenon naturlig forekommer hos svin.

Bakgrunnen for økt forekomst av skatol hos ukastrerte råner er ikke ytterligere beskrevet i litteraturen, og er noe som gjenstår å undersøke i fremtidige studier.

Kirurgisk kastrering av gris blir ansett av veterinærer og produsenter for å være både stressende og smertefullt for grisene. Inngrepet blir vanligvis utført i løpet av grisenes første leveuke. I USA utføres ofte inngrepet i kombinasjon med andre smertefulle inngrep slik som halekupering og øremerking. I Norge og EU er ikke halekupering lovlig. Kastreringen kan deles inn i to faser, der første fase omfatter administrering av anestesi og analgesi, og andre fase er den kirurgiske fjerningen av testiklene. Skade et al., (2021) målte tiden på disse fasene, og fant at den første fasen med injeksjon av lidokain intrafunikulært tok 5,5 sekunder. Andre fase tok derimot 13 sekunder. Forsøket fra 2021 tok utgangspunkt i den kirurgiske metoden beskrevet av Prunier et al., (2006). Spedgrisene blir fengslet etter behandlers preferanser, alltid på rygg, men på ulike måter. Målet er minst mulig bevegelse. Skrotum blir snittet en eller to ganger med en skarp skalpell. Snittet er i gjennomsnitt 2 cm langt, og plassert lengst ventralt på skrotum. Testiklene blir separert fra omkringliggende vev og fjernet ved å kutte eller dra i sædstrengen (figur 1). Antiseptiske midler blir i varierende grad påført det åpne såret før spedgrisene settes tilbake i bingen.

FIGUR 1: Anatomien til hanngrisens kjønnsorganer.



\* angir stedet for kutting og riving ifm. kirurgisk kastrering på gris. Figur hentet fra Prunier et al., (2006).

De siste 20 årene har dyrevelferden og de etiske dilemmaene rundt inngrepet fått større oppmerksomhet. Det debatteres hvorvidt kastrering av gris er forsvarlig og i tråd med god dyrevelferd. I 2010, på initiativ av den Europeiske kommunionen og det belgiske presidentskapet, signerte derfor aktører innen europeisk svineproduksjon en formell erklæring om å slutte med kirurgisk kastrering av spedgris fra 1. januar 2018 (European Declaration on alternatives to surgical castration of pigs 2016). Dette vedtaket har blitt utsatt flere ganger og har enda ikke tredd i kraft, da alternativene til kirurgisk kastrering foreløpig ikke anses for å være tilstrekkelig gode. I følge den andre statusrapporten fra 2015-2017 (Backus et al., 2018), blir fremdeles 75% av alle hanngriser i EU kirurgisk kastret.



I 2002 ble det et lovfestet krav i Norge om at «inngrepet skal utføres av veterinær med bruk av bedøvelse, og det i tillegg til bedøvelse skal brukes langtidsvirkende smertebehandling gitt som injeksjon i forbindelse med inngrepet» (forskrift om hold av svin, § 10). Før 2002 kunne griseprodusentene selv kastre gris uten bruk av bedøvelse. Norge er ett av de landene i verden med strengest lovkrav som omhandler kastrering av gris, uansett alder. Grisene påføres ubehag, stress og smerte i forbindelse med kastrering, samtidig som det er en risiko for postoperative komplikasjoner. Kirurgisk kastrering slik det praktiseres i henhold til dagens gjeldende lovverk, og hvilken grad av smerte grisen opplever, skal undersøkes og beskrives nærmere i denne litteraturstudien.

Aluwê M. undersøkte i 2014 fem alternative kastreringsmetoder med mål om å avdekke den praktiske og økonomiske gjennomførbarheten for svineprodusenten. Grisene ble inndelt i fem grupper; kirurgisk kastrering uten smertelindring (CONT), kirurgisk kastrering med meloksikam (MET), kirurgisk kastrering med CO<sub>2</sub>-anestesi (CO<sub>2</sub>), immunokastrering med Improvac-vaksinasjon (IM) og ingen kastrering (EM, fra eng.: Entire males). Formålet var å undersøke om smertelindring kunne gi en økonomisk fordel for produksjonen. De vurderte da analgetiske og anestetiske legemidlers eventuelle effekt på rånelukt, kjøttkvalitet og tilvekst. Resultatene i feltforsøket til Aluwe M. er vist i tabell 3.

I smertestudier på gris er det avgjørende å ha kunnskap om hvordan dyrene opplever og viser smerte, både med hensyn på studiens validitet og repliserbarhet, men ikke minst i et dyrevelferdsperspektiv. Repliserbarhet sier om forskningen er mulig å gjenta av andre forskere i en annen situasjon. Omtrent 80% av veterinærer i Canada, fortrinnsvis praktiserende på enten hest eller storfe, mener at de har god nok kunnskap om smertelindring hos stordyr, mens kun 32% av veterinærer spesialisert på gris mener de har god nok kunnskap på fagområdet smertediagnostikk, og omtrent 40% av veterinærer som jobber med gris i

Storbritannia mener det er vanskelig å oppdage smerte hos griser (Luna et al., 2020). Dette gjenspeiler at det dag er et tilsynelatende udekket behov for mer kunnskap når det gjelder smerteadfærd og smertelindring hos gris.

For å kunne evaluere og utvikle prosedyrene, er det hensiktsmessig at veterinærer og andre forskere eksplisitt beskriver anestesi- og smerteprotokoller, smertevurdering og smertebehandling i sine publikasjoner der gris er modelldyr. Hvordan veterinæren og andre aktører vurderer og tolker smerteadfærd, driver smertediagnostikk og håndterer smertelindring hos griser som blir kirurgisk kastret, vil bli grundigere gjennomgått i denne litteraturstudien.

## Smertefysiologi

International Association for the Study of Pain (IASP) definerer smerte som en ubehagelig sensorisk og følelsesmessig opplevelse assosiert med faktisk eller potensiell vevskade. De skriver videre at manglende evne til å kommunisere verbalt ikke er ensbetydende med at individet ikke opplever smerte, eller ikke har behov for smertelindrende behandling.

Smerte kan ifølge IASP deles inn i to kategorier, fysiologisk smerte og patologisk smerte.

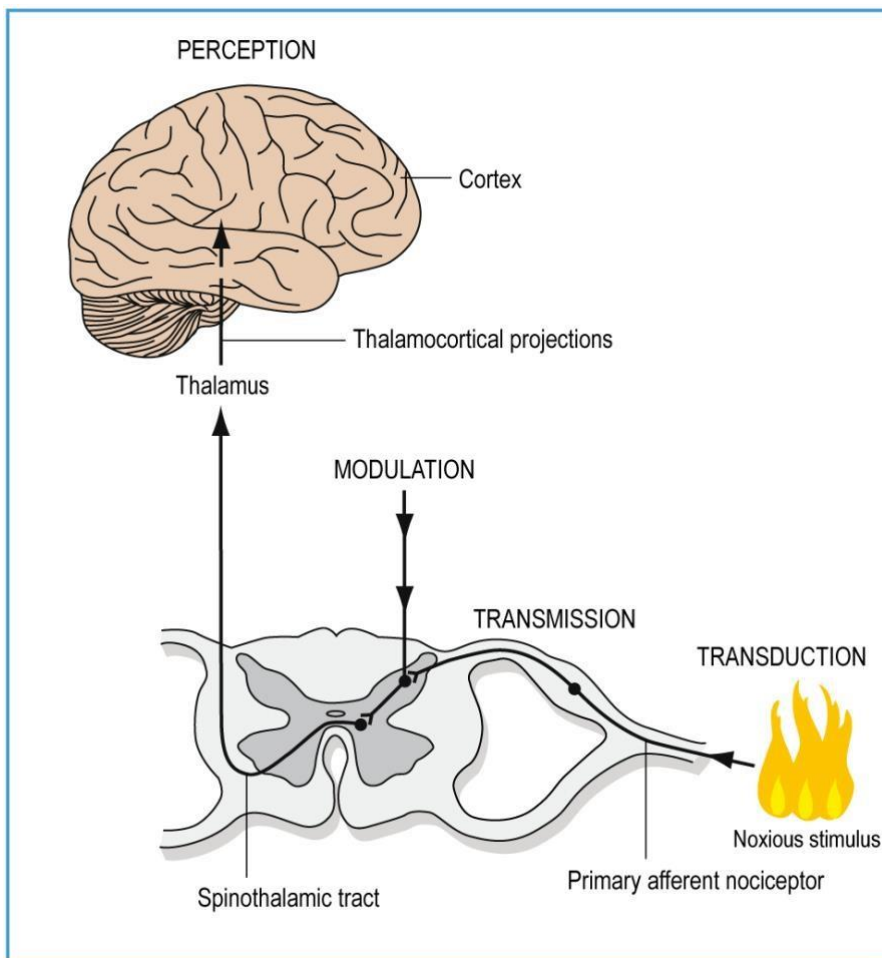
Fysiologisk smerte er en varslende smerte som skjer etter skadelig stimuli, med rask persepsjon. Det er en varslende smerte som generelt er skarp. Den beskrives som beskyttende fordi den oppstår før en faktisk vevskade. Patologisk smerte er en klinisk smerte som oppstår som respons på vevskade. Det er generelt en brennende smerte som ledsages av hyperalgesi (økt og unormal smertefølelse) og allodyni (smerter forårsaket av stimuli som normalt sett ikke gjør vondt), (Boyd et al., 2011).

Nerveimpulser som forårsaker smerte, oppstår i spesielle sensoriske nervefibre som forgreines ut i frie nerveender. Disse nerveendene har nosiseptorer. Nosiseptorer er reseptorer som

aktiveres av skadelig stimuli. Nervefiberne med nosiseptorer er ikke omsluttet av myelin, det gjør at impulsene går tregere (Sjaastad et al., 2003). Nosiseptorer har generelt en høy terskel for aktivering og kan signalisere pågående eller potensiell vevskade. Ulike typer reseptorer responderer på ulike stimuli. Mekanoreseptorer er de reseptorene som responderer på trykk og nålestikk. Polymodale reseptorer er varmereseptorer og reagerer på høyt trykk, ekstreme temperaturer eller allogenener. Den siste typen er en stille nosiseptor som aktiviseres etter inflammasjonsstimuli (Posner, 2013).

Nosisepsjonsbanen kan deles i fire deler; transduksjon, overføring, modulering, og persepsjon, se figur 2. Nosiseptorene aktiveres av stimuli med potensielt skadelig intensitet. Aktivering av nosiseptorer fører til generering av aksjonspotensialer i afferente nervefibre. Transduksjon er overføring av skadelig stimulus fra nosiseptorer til en sensorisk nerve. Dette er nakne perifere nerveender med cellelegemer i dorsalthornet. De koder for mekanisk, kjemisk, termisk eller elektrisk stimulus som omformes til aksjonspotensiale på tilførende nervefibre til hjernen. Det neste steget er overføring av aksjonspotensiale. Overføring av aksjonspotensialet skjer enten via perifere nerver eller oppover i ryggmargskanaler i ryggmargen.

Figur 2: Figuren viser de fire prosessene involvert i nosisepsjon: transduksjon, overføring, modulering og persepsjon.



Derek Flaherty (2013) The Veterinary nurse. Tilgjengelig fra:

<https://www.theveterinarynurse.com/review/article/understanding-the-mechanisms-behind-acute-pain-in-dogs-and-cats> Hentet 20.04.22

Sensorisk informasjon kan enten bli inhibert eller forsterket, dette er modulering av signalene. Dette kan skje perifert, ved ryggmargens dorsalhorn, eller i hjernen. Perifert kan for eksempel være forsterkning av signalet fra inflammatoriske cytokiner på skadestedet, mens endogene opioider kan dempe nosiseptiv aktivitet. De endogene opioidene er de opioidene som kroppen selv produserer. Ryggmargens dorsalhorn kalles ofte "porten" fordi den er ansvarlig for å dempe eller forsterke informasjon. Mange smertestillende legemidler virker ved å dempe nosisensitive signaler ved dorsalhornet (opioider, alfa-2-agonister, NMDA-

reseptorantagonister). Hjernen er også et modulasjonssted, både for endogene (f.eks. endorfiner) og eksogene medikamentbindinger (opioider, alfa-2-agonister, NMDA-reseptorantagonister). Den siste delen av den nosiseptive overføringen er persepsjonen. Den bevisste oppfatningen av en skadelig stimulus er det som er definert som smerte. Nevroner overfører informasjon fra thalamus til høyere (kortikale) hjernesentre. (Posner, 2013).

Akutt smerte kan lette vevsreparasjon og bidra til å beskytte vevet i en helingsfase.

Hypersensibiliseringen av det affiserte området og omkringliggende vev gjør at ytre stimulans avtar slik at avhelingen kan fremmes. Det er allikevel ikke heldig at akutt smerte ikke behandles eller dempes, ettersom vedvarende akutt smerte kan danne grunnlaget for utvikling av kroniske smerter (Posner, 2013).

Kronisk smerte er smerte som vedvarer utover forventet tidsramme, hos mennesker gjelder det smerter som varer mer enn 3 til 6 måneder. Kronisk smerte har ingen biologisk eller beskyttende funksjon. Den nevroendokrine responsen blir svekket, og det er vanligvis dårlig respons på konvensjonelle analgetika (Posner, 2013).

Som en konsekvens av nevnte smertetyper eksisterer det analgetiske og anestetiske legemidler for å inhibere signalene. Anestesi er definert av Johan Ræder ved Universitetet i Oslo (2021); *Anestesi er et begrep som kan brukes om alle tilstander der en bevisst, normal og forventet opplevelse av berøring eller smerte fra et område av kroppen er blokkert.* Når virkningen av anestesen avtar, vil dyret få tilbake bevisstheten og føle smerte. Det er derfor viktig å gi smertelindring under anestesi. Selv om dyret ikke kjenner smerte i det aktuelle tidsrommet, vil dyret oppleve smerte i etterkant av inngrepet.

Det er ikke uvanlig at pasienter har langvarige smerter etter operasjon utført under generell anestesi. En av årsakene til slike postoperative smerter er synaptisk overføring på grunn av den høye aktiviteten til de nosiseptive fibrene under operasjonen. Selv om pasienten ikke er bevisst smerten mens han er bedøvet, kan den høye frekvensen av nerveimpulser endre egenskapene til synapsene, og indusere mer effektiv signaloverføring. Ved å kombinere lokalbedøvelse av det aktuelle området med generell anestesi blokkerer impulsledningen i de nosiseptive fibrene under operasjonen, og reduserer dermed risikoen for langvarig postoperativ smerte. (Sjaastad et al., 2003)

### Smerterelatert adferd

Et flertall av utvalgte artikler tar opp fraværende og mangelfull bruk av analgetiske og anestetiske midler på prosedyrer utført på spedgris. Svineprodusenter forklarer manglende bruk av analgetiske og anestetiske midler under kastrering ved gårdsbruk med at det tidligere ikke har vært en del av kulturen, eller ved at det ikke har vært den tradisjonelle måten å gjøre det på. I dag kan ingen i Norge bortsett fra veterinæren utføre kastreringen. Det er dermed også veterinæren som gir legemidlene. Dette har ikke alltid vært tilfellet, og det er fortsatt noen land som lar andre enn dyrehelsepersonell utføre kirurgisk kastrering. Slike produsenter har i tillegg viset til logistikkutfordringer med spesielt hensyn til merarbeid, arbeidskraft, opplæring, og utgifter (Ison S.H. 2014, Hodgson 2006). De senere årene er det publisert artikler som setter søkelys på grisens naturlige adferd og at den er et byttedyr som lever i flokk. Et tema som skrives om i flere av disse er grisens adferd, og hva ulike adferds trekk i ansikt og positur kan fortelle oss, kan være vanskelig å tolke for lekfolk (Schoos A. et al., 2019).

Giminiani et al utførte i 2016 et forsøk på ansiktsuttrykk hos griser som ble kastrert og halekupert. Forsøket ble utført i Storbritannia, og la grunnpilaren for forskning som omhandler tolkning av grisens uttrykk og holdning ut ifra påføring av smerte og ubehag. Formålet var å danne en “piglet grimace scale (PGS)”. Lignende skalaer er tidligere laget for hest, hund og katt. Figur 3 viser hvilke deler av hodet som ble vurdert og vektlagt når det ble vurdert i en 3-punkts skala. Et annet studie ble gjennomført av Viscardi et al i 2017. De konkluderte med “*Grimace scales require identification of specific facial action units (FAUs) that change when animals are in pain, such as ear position, orbital tightening, and nose bulge*”.

Fysiologiske endringer og adferd må vurderes samlet for å få ett helhetlig smertebilde. Hay M. et al studerte i 2003 endringer i oppførsel og fysiologisk respons. De tok utgangspunkt i et detaljert etogram (tabell 2), som ga en oversikt over normal og unormal adferd med hensyn til smerte. De fysiologiske endringene ble målt ved å se på innhold av kortisol og katekolaminer i urin. Kortisol og katekolaminer frigis hos grisen når den opplever stress.

Figur 3: Samling av bilder og forklaringer for hver enkelt av de 10 facial action units (FAUs) inkludert i utviklingen av the Piglet Grimace Scale.



For hver FAU, er det en forklaring av 3-punkts skalaen (0=ikke tilstede, 1= moderat tilstede, 2 = tydelig til stede). Hentet fra Giminiani et al 2016.



Tabell 2: Beskrivelse av grisens adferd

<b>Ikke-spesifisert adferd</b>	
Diing	Spene i munnen og bruker rytmiske bevegelser for å suge melk.
Jur massasje	Mange og rytmiske bevegelser med nesen mot juret.
Lete etter spene	Forsøk på å finne en spene ved å gå rundt og dytte kullsøknene.
Nosing	Snutebevegelse kan observeres når i nærheten av kullsøsken.
Mage massasje	Repeterende nesebevegelser for å massere en annen grisunge eller purka.
Tyggning/slikking	Småtyggning på kullsøsken eller omgivelser.
Leking	Hoderisting, sprint og hoppende bevegelser vertikalt og horisontalt. Kan inkludere andre kull søsken ved dytting, jaging, klatring oppå hverandre.
Aggresjon	Slåssing med kraft, dytte med hodet eller bite andre kullsøsken på en voldelig måte.
Spasere	Sakte bevegelse med en fot foran den andre.
Løping	Trav eller galopp uten et skifte i retning eller hastighet.
Våken og inaktiv	Sittende, stående eller liggende uten aktivitet.
Sove	Liggende med lukkede øyne.
<b>Smertelatert adferd etter kastrering</b>	
Sture	Sittende i våken tilstand med hodet lavere enn skulderhøyde.
Sammenkrøllet	Liggende med minimum tre ben under kroppen.
Stivhet	Liggende med rette eller spente ben.
Skjelving	Skjelving som forekommer uavhengig av holdning.
Spasme	Ufrivillig kontraksjon av muskler i beina.
Kløe	Klør bakenden opp etter veggene eller langs gulvet.

Logring	Halebevegelse fra side til side, eller opp og ned.
<b>Holdning</b>	
Ligger lateralt	Bevegelsesløs liggende på siden med skulder i gulvet.
Ligger ventralt	Bevegelsesløs liggende i brystleie.
Sittende/stående/knelende	Bevegelsesløs i stillingen.
<b>Plassering i bingen</b>	
Ved purka / varmekilde	Plassert under 10cm fra purkas rygg eller jur. Eller plassert under varmelampa.
<b>Sosialt</b>	
Isolert	En distanse på minst 40 cm borte fra nærmeste kulløsken. Kan også ha en fast binge-kamerat.
Desynkronisert	Adferds mønsteret er ulikt 75% av kulløskene. For eksempel sover når de andre dier.

Tabell 2 viser ulike adferdstrekk hos svin, både smerterelatert og ikke-smerterelatert. Hentet fra M.Hay et al., 2003,

12.02.2022

## Farmakologi

European Food Safety Authority (EFSA) og Federation of Veterinarians of Europe (FVE) anbefaler sterkt å bruke anestesi og analgesi ved kastrering av griser i alle aldre, samt at personer som utfører kirurgisk kastrering har gjennomgått tilstrekkelig trening.

Prunier et al kom i 2006 med en anbefaling om at lokalanestesi eller generell anestesi bør brukes ved kirurgisk kastrering av hanngris. Videre ble det angitt at et regime for smertebehandling bør være enkelt å implementere i besetningene og ikke kreve kostbart utstyr. Ethvert behandlingsregime for smertelindring skal som overordnet mål ha til hensikt å gi betydelig redusering eller eliminering av smerte, ubehag og stress hos grisene.

## Lokalanestesi

Lokalanestetika er den vanligste legemiddelgruppen som er brukt for å gi anestesi og smertelindring ved kirurgisk kastrering av spedgris. Legemidlene induserer analgesi ved å blokkere funksjonen til spenningsstyrte natriumkanaler i nervecellenes membran, og hemmer slik nervens evne til å generere aksjonspotensialer og dermed sende nervesignaler (Saller, 2020).

Lidokain er et lokalanestetikum som har blitt brukt på kastrering av gris i Norge siden 2002. Når det brukes i forbindelse med smerteinitierende stimuli, kan disse forhindres fra å nå det sentrale nervesystemet. Toksisk dose er 6-10 mg/kg<sup>-1</sup>, som tilsvarer 0,6-1,0 ml med 2% konsentrasjon hos spedgris med vekt på 2 kg. Denne dosen er lett å overstige, spesielt ved bruk av høyeste konsentrasjon av injeksjonsløsningen på 2%.

Lidokain injisert i testikler og/eller sædstreng, med eller uten subkutan injeksjon, blir ansett for å gi akseptabel smertelindring av akutt smerte ved kirurgisk kastrering (Von Borell et al., 2009; EFSA, 2004; Haga og Ranheim, 2005b). Legemiddelet diffunderer fra testiklene til sædstrengen og gir normalt analgetisk effekt innen ti minutter etter injeksjon (Ranheim et al., 2005b). Videre har legemidlet en antatt virkningstid på omtrent en time, avhengig av dose, tilsetning av en vasokonstriktor og vev det er injisert i.

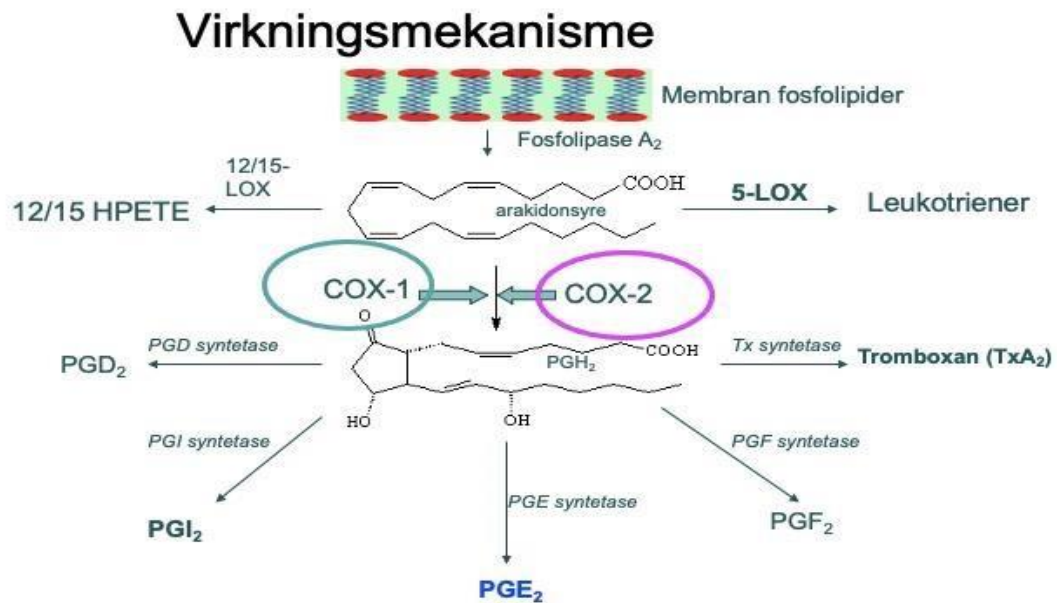
Bupivakain er et annet lokalanestetikum som har blitt prøvd ut som et alternativ til lidokain, da det har en lengre effekt (6-7 timer). Legemidlet gir imidlertid langsommere induksjon av analgesi, med en effekt omtrent etter 20 minutter, og økt risiko for post-operativ infeksjon (Nyborg et al., 2000). I EU-forordningen 2020/1685 ble bupivakain for første gang tillatt å bruke på matproduserende dyr. Det europeiske byrådet for legemiddelvurdering (EMA)

vurderte at det ikke var nødvendig å fastsette en MRL-verdi (maximum residue limits) for bupivakain på spedgris opptil 7 dagers alder (Committee for Medicinal Products for Veterinary Use, 2021).

### Langtidsvirkende analgesi

Ikke-steroid anti-inflammatoriske legemidler (NSAIDs) er den eneste gruppen langtidsvirkende analgetika som per i dag er tilgjengelig for bruk på gris postoperativt. Dette er på grunn av fastsatte grenseverdier i EU gjennom MRL-reguleringen. NSAIDs alene er ikke tilstrekkelig for å redusere smerte ved invasive kirurgiske intervensjoner slik som ved kastrering, og bør bare brukes i kombinasjon med tilstrekkelig lokal- eller generell anestesi. I 1971 demonstrerte Vane med kollegaer at NSAIDs hemmer prostaglandinsyntesen ved å virke direkte på COX-enzymet, og at dette var grunnleggende for legemiddelgruppens terapeutiske effekt og bivirkninger. Dette har i senere tid blitt bekreftet av en rekke studier. (Rang and Dale, 2020, s. 344). I tillegg har disse legemidlene andre effekter som kan bidra til de terapeutiske effektene.

FIGUR 4: Skjematisk oversikt over virkningsmekanisme for COX-1 og COX-2



Cyklooksygenase (COX) er et enzym som danner prostaglandiner og tromboksaner fra arakidonsyre som er dannet ved frisetting av fosfolipider fra cellemembranen. Prostaglandiner er viktige i mange fysiologiske prosesser, men er også inflammasjonsmediatorer som har betydning i utvikling av inflammasjon og nosisepsjon. Needleman med kollegaer (1990) bidro tidlig på 90-tallet til å vise at det finnes to isoformer av COX-enzymet, COX-1 og COX-2. COX-1 er normalt til stede i de fleste vev, deriblant mageslimhinnen og blodplatene. På mageslimhinnen produserer COX-1 prostaglandiner som beskytter slimhinnen i magesekk og tarmen fra magesyre. Enzymet danner også tromboksan, som er involvert i blodplateaggregasjon, og har videre en funksjon for autoreguleringen av blodstrømmen gjennom nyrene. COX-2 har også en rolle i nyrene, der det genereres prostacykliner som inngår i nyrehomeostasen, samt i det sentrale nervesystemet (CNS), hvor enzymets funksjon ikke er så godt kartlagt. En viktig forskjell fra COX-1, er at COX-2 kun induseres ved akutt inflammasjon. Både COX-1 og COX-2 omgjør arakidonsyre til prostaglandiner, og det er denne prostaglandinsyntesen man forsøker å hemme med NSAIDs. En oversikt over hvordan COX-1 og COX-2 virker er gjengitt i figur 4 (Rang and Dale, 2020 s. 344-347)

Det er fem NSAIDs som er godkjent for gris i EU, og disse omfatter meloksikam, ketoprofen, flunixin, tolfenamsyre og natriumsalisylsyre, hvorav de tre førstnevnte har markedsføringstillatelse i Norge og vil bli redegjort for i denne oppgaven.

### Meloksikam

Meloksikam er et betennelsesdempende, smertestillende og febernedsettende legemiddel. Meloksikam hemmer prostaglandinsyntesen og er i større grad COX-2 prefererende, men hemmer delvis COX-1, spesielt i større doser. Legemiddelet regnes derfor som en semiselektiv eller delvis selektiv COX-2 hemmer (Engelhardt et al., 1995a). I tillegg til legemiddelets antiinflammatoriske egenskaper, har meloksikam også en analgetisk effekt på inflammasjonsrelatert smerte, dog ingen analgetisk virkning på mekanisk- eller varmeindusert smerte.

Ifølge Nixon 2020, finnes det ingen studier på farmakokinetikken til meloksikam på spedgris yngre enn 7 dager, noe som er overaskende med tanke på det store antallet spedgris som kastreres i denne alderen. Studiene vi har undersøkt i denne oppgaven har undersøkt farmakokinetikken til meloksikam administrert med en dose på 1,0 mg/kg til 8 dager gamle grisunger (Viscardi et al., 2018). I en annen studie ble 0,6 mg meloksikam/kg på 14 dager gamle grisunger injisert (Fosse et al., 2011a). Videre ble meloksikam injisert i en dose på 0,4 mg/kg intravenøst til 16-23 dager gamle grisunger (Fosse et al., 2008). Ingen av disse studiene har brukt den markedsførte godkjente dosen på 0,4 mg/kg intramuskulært.

## Ketoprofen

Ketoprofen hemmer produksjonen av prostaglandin, og er en ikke-selektiv COX-hemmer. I tillegg til å hemme både COX-1 og COX-2, hemmer ketoprofen også den proinflammatoriske mediatoren leukotriene B<sub>4</sub>(LTB<sub>4</sub>). Ketoprofen består av en blanding R- og S+ enantiomerer, der R-enantiomerene er mer potent og gir trolig i størst grad analgesi hos gris (Fosse et al., 2011b).

Courboulay beskrev i 2010 at ketoprofen administrert 20 minutter før kastrering ikke hadde direkte smertelindrende effekt under kastrering, da atferden mellom kontroll- og intervensjonsgruppen var lik. Ketoprofen med en dose på 3 mg/kg oppnår maksimal plasmakonsentrasjon (T<sub>maks</sub>) 1 time etter administrering, noe som samsvarer med funnene til Courboulay. Nivåene med kortisol og ACTH var imidlertid lavere etter kastrering, sammenlignet med placebogruppen. De samme funnene ble senere bekreftet av Schwab et al., i 2012.

## Flunixin

Flunixin er et NSAID med ikke-selektiv COX-hemming, analgetiske og antipyretiske egenskaper, med markedsføringstillatelse til hest, storfe og svin. Farmakokinetikken og farmakodynamikken til flunixin hos spedgris er beskrevet (Levionnois et al., i 2018). Grisene fikk enten lav dose flunixin på 2,2 mg/kg eller en høy dose på 4,4 mg/kg. Det ble observert en signifikant antinosiseptiv effekt av flunixin med begge dosene sammenlignet med kontrollgruppen, men kun gruppen som fikk 4,4 mg/kg flunixin viste en langvarig effekt på antinosisepsjon (34 timer).

## Generell anestesi

### Isofluran

Isofluran er en av de mest brukte gassene for inhalasjonsanestesi under kirurgisk kastrering av gris, og rapporteres som den mest brukte kastreringsmetoden i Sveits. Årlig blir omtrent 1,3 millioner grisunger kastrert og 75% av disse da under inhalasjonsanestesi (Enz et al., 2013).

Gassen gir bevissthetstap, hemmer respirasjon og det kardiovaskulære systemet.

(Felleskatalogen u.å). Gassen gir hurtig induksjon, og kan brukes til vedlikehold av anestesi på gris. Den er trygg å bruke for dyrehelsepersonell og dyr (De Briyne et al., 2016; Hodgson, 2007; Walker et al., 2004). Videre viste Schulz et al., (2007) at anestesi med ISO ikke induerte markant stressnivå under kastrering, målt i kortisolnivå. I forskningen til Enz et al. viste 22% av grisene tegn til smerte ved å bevege seg under ISO induert anestesi. ISO har ingen analgetiske egenskaper, og må derfor gis i kombinasjon med andre legemidler som NSAID eller lokalanestetika, for å sikre tilstrekkelig smertelindring postoperativt (Yun et al., 2019; Prunier et al., 2007).

### Alternativ til kirurgisk kastrering

Immunokastrering, også omtalt som immunologisk kastrering, er ett av alternativene til kirurgisk kastrering. Det utføres med aktiv immunisering ved bruk av hypofysens luteiniserende hormon (LH) eller hypotalamus sitt gonadotropin-frigjørende hormon (GnRH). LH er ikke like effektivt som GnRH (Prunier et al., 2006). Vaksinen inneholder et protein som er en inaktiv analog av hormonet GnRH (gonadotropin releasing hormon). Proteinet i vaksinen består ikke eksakt av samme aminosyrer som GnRH. Proteinet ligner hormonet tilstrekkelig til å fungere som antigen. Vaksinen stimulerer grisen til å produsere antistoffer mot kroppens eget GnRH. Antistoffene binder seg til kroppens eget GnRH, som fører til at GnRH blir inaktivert. Følgelig er det ingen stimulans for hypofysen til å frigjøre LH- og FSH-



hormoner, som videre stopper signalet til testiklene om å produsere testosteron og androstenon. Dermed forhindres kjønnsutviklingen til grisen (Kulø & Haukvik 2016). Preparatet forsinket grisenes kjønnsutvikling, ved å stimulere til antistoffproduksjon mot egne kjønns hormoner. Vaksinen som brukes er Improvac vet, og denne ble markedsført og godkjent for bruk i Norge og EU i 2009. Preparatet gir en antatt effekt i løpet av en uke, men det kan gå opp imot tre uker før substansene som forårsaker rånelukt er redusert til akseptable verdier (Felleskatalogen, u.å.).

Grisene må vaksineres med to injeksjoner i løpet av levetiden for at vaksinen skal redusere rånelukt, og injeksjonene må gis ved minst fire ukers mellomrom. Den første dosen skal gis til ukastrettede råner som er over åtte uker gamle. Denne injeksjonen gjør at immunsystemet til grisen blir aktivert. Den andre dosen skal gis med minst fire ukers intervall, den andre dosen gis 4-6 uker før slakting og stimulerer frigjøring av GnRH antistoff. Dersom slakting planlegges senere enn ti uker etter andre dose, bør en tredje dose gis 4-6 uker før slaktedato. Ved mistanke om manglende dose, skal grisen revaksineres umiddelbart. (Felleskatalogen, U.å.) GnRH antistoffene nøytraliserer den naturlige mengden GnRH, som videre inhiberer modningen av kjønnsorganer og reduserer plasmanivå av LH, follikkel stimulerende hormon (FSH) og testosteronkonsentrasjon (Von Borell et al., 2009; Aluwe M. et al., 2014; Prunier et al., 2006). Vaksinen hemmer hormonene i testiklene, inkludert androstenon. Nivåene av skatol blir også redusert som en indirekte effekt av vaksinen (European Medicines Agency, u.å.).

Aluwe M. et al (2014) undersøkte effekten av Improvac to uker etter siste injeksjon ved å måle testiklenes størrelse og observere adferd. Ved tvil om tilstrekkelig effekt ble det gitt en tredje dose. Han konkluderte med at immunokastrering reduserer rånelukt, og er ett alternativ til kirurgisk kastrering.

## **Formål**

Formålet med litteraturstudien er å belyse mangel på informasjon og kunnskap om smerteadfærd, smertediagnostikk og smertebehandling hos gris. Det ønskes også å beskrive effekter av ulike analgetika til gris intra- og postoperativt ved en kirurgisk kastrering, med hensyn til bedre dyrevelferd.

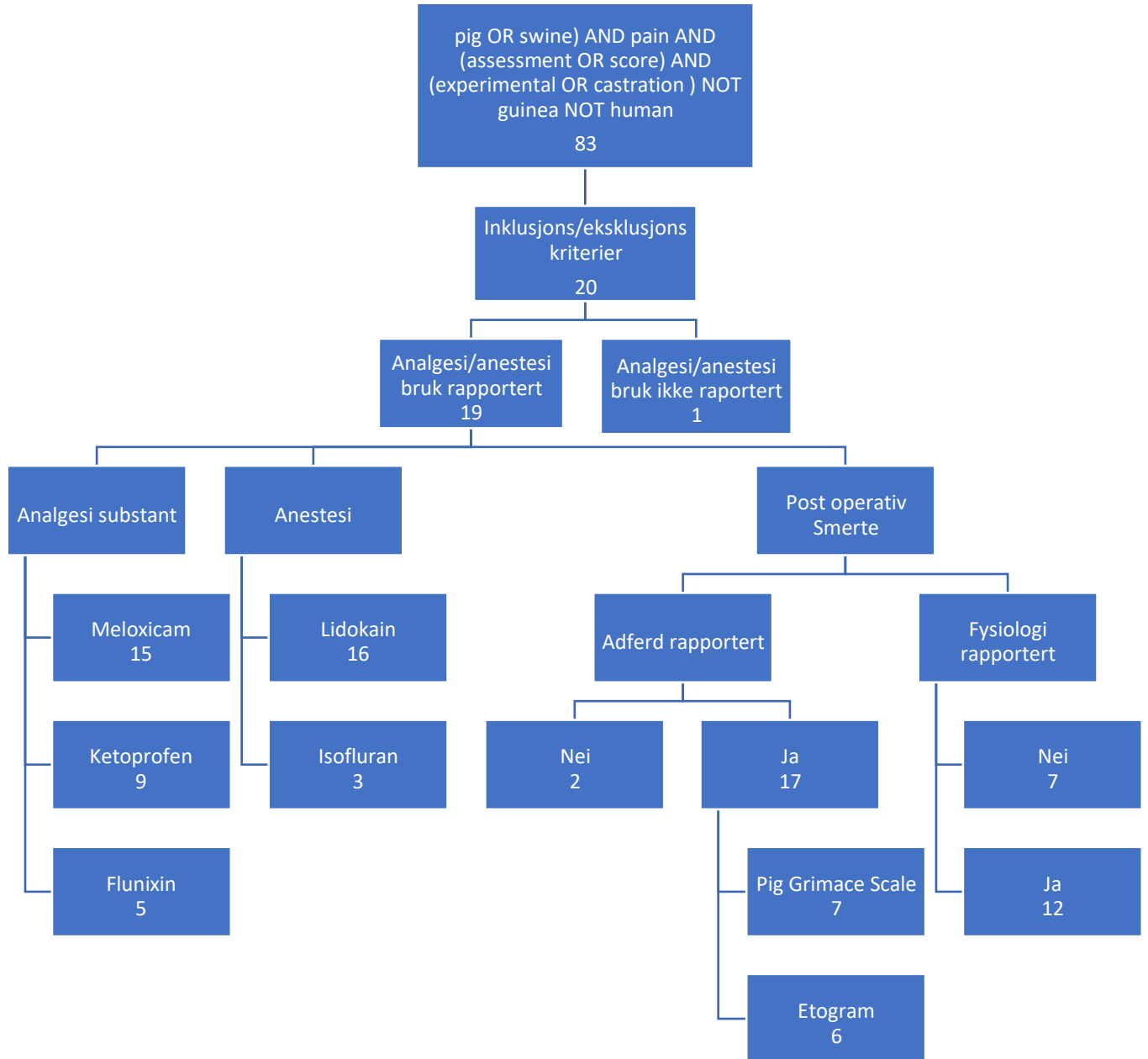
## **Materiale og metoder**

Litteratursøket startet 20.08.2021 og ble gjennomført i PubMed. Nøkkelordene som ble brukt var (pig OR swine) AND pain AND (assessment OR score) AND (experimental OR castration) NOT guinea NOT human. For å snevre resultatet brukte vi inklusjonskriteriene; fagfellevurdert, tre eller flere griser brukt i forskningen, forskningen skal være utført i den vestlige verden, grisene skal ha vært observert i minimum 24 timer etter endt inngrep, artiklene skal ha vært publisert mellom januar 2011 til januar 2022, og skrivemålet skal være engelsk eller norsk.

Videre ble følgende eksklusjonskriterier benyttet for å avgrense resultatene ytterligere: Forsøk med mål om kunnskap innen humanmedisin, forskning som ikke angikk hverken kastrering eller husdyrproduksjon, samt brev, meta-analyser, oversiktsartikler og utdrag.

Relevante referanser fra de utvalgte artiklene, ble også analysert.

Figur 5. Illustrasjon av fremgangsmåten i litteratursøket



Tallene i figuren viser til antall artikler i litteratursøket som inneholdt de oppskrevne punktene.

## Resultater

Kirurgisk kastrering er det mest utførte inngrepene på gris. I 2019 ble 514 159 griser kastret i Norge, 494 745 av disse kirurgisk. Dette tallet øker stadig (se tabell 4). Denne bacheloroppgaven går grundig inn på de mest brukte legemidlene for lokalbedøvelse og langtidsvirkende smertebehandling som blir brukt på gris. En oversikt over disse vises i tabell 5. Det er veterinærer og produsenter sin oppgave å holde seg oppdatert på lover og forskrifter. Veterinær er også ansvarlig for å holde seg oppdatert på hvilke legemidler som er mest hensiktsmessig å bruke til gris. Oversikt over ulike metoder for analgesi og anestesi med et dypere fokus på dyrevelferd, miljømessige og helsemessige faktorer er beskrevet i tabell 6.

### Smertefysiologi

Dyr har varierende fysiologisk respons på smerte. Fysiologiske responser kan være kardiovaskulære effekter som økning i hjertevolum, slagvolum, hjertefrekvens og systemisk vaskulær motstand. Respiratoriske effekter kan være økt sympatisk aktivering som kan forårsake økning i det totale O<sub>2</sub>-forbruket og CO<sub>2</sub>-produksjonen. Økt CO<sub>2</sub> produksjon vil føre til økt respirasjonsrate. For å kompensere for økt CO<sub>2</sub> produksjon, øker også minuttvolum, enten ved en økning av tidalvolumet eller hjertefrekvensen. Minuttvolum er den mengde blod som pumpes ut fra venstre hjertekammer i løpet av et minutt (Arnesen, 2022). Tidalvolum er den luftmengden som pustes inn eller ut i løpet av en respirasjonssyklus uten anstrengelse (Skjønberg & Mørland, 2021).

Smerte kan påvirke det gastrointestinale systemet og kan føre til nedsatt tarm- og urinveismotilitet. Dette kan videre føre til kolikk eller urinretensjon. Det kan også være økt produksjon av magesyre, som kan føre til magesår eller nedsatt appetitt. Endring i endokrine system, kan føre til økt utskillelse av hormoner med katabolsk effekt, og redusere utskillelse

av hormoner med anabol effekt. Økning av sympatisk aktivitet øker katabolismen av fett og proteiner som kan føre til nedsatt tilheling og negativ nitrogenbalanse.

Smerte eller stress kan gi hematologiske konsekvenser som gjør at tilhefting av trombocytene øker, mens fibrinolysen senkes. Dette kan føre til hyperkoagulering, som er tendens å danne blodpropper. Immunologiske effekter av smerte eller stress kan gi leukocytose med lymfopeni, det er unormal økning av leukocytter med unormalt lavt antall lymfocytter i blodet.

Dyr med ubehandlede vedvarende smerter kan ha høyere morbiditet enn syke dyr med tilstrekkelig smertelindring. Gjenkjennelse av smerte hos dyr er noe av det viktigste og vanskeligste en veterinær gjør. Identifisering av smerte bør innebære å evaluere noen, eller helst alle av følgende parametere; temperament og interaksjon mellom dyrene, holdning, fysiologiske parametere og endokrine og kjemiske markører (Posner, 2013).

### Smerterelatert adferd

Hay M. Et al (2003) observerte flere forskjeller innen ikke-spesifisert adferd og smerterelatert adferd. Fysiologiske parametere ble også undersøkt ved å måle forekomst av kortisol og katekolaminer i urin. Resultatene på ikke-spesifikk oppførsel viste at de kastrerte grisene hadde mindre interesse for å die og gi jurmassasje til purka de første 2,5 timene etter endt prosedyre. Det oppstod i tillegg tendenser til mindre biting og slikking enn hos ikke kastrerte griser.

I de ulike postoperative periodene gikk og lekte de kastrerte grisene mindre enn de ukastrerte grisene. På første dag postoperativt, var kastreringsgruppen mer inaktive når de var våkne enn de intakte spedgrisene, men dette endret seg ved dag to. Da viste de intakte spedgrisene en høyere tendens til å ligge våkne, men inaktive i forhold til kastreringsgruppen (Hay M et al.,

2003). Dette blir støttet av både Viscardi et al., (2017) og Vullo et al., (2020) som begge sammenlignet aktivitetsnivået pre- og postoperativt. Resultatet til Viscardi konstaterte at det er stor sammenheng mellom Piglet Grimace Scale (PGS) og adferds-etogrammet. I 2020 ble det publisert en artikkel skrevet av Vullo et al., der forskningsspørsmålet var: “Er PGS ett nyttig verktøy for smertevurdering etter kryptorkidektomi hos gris i vekst?” De skrev at fordelene med et PGS-system er at det er ikke-invasivt, det er lett å gjennomføre og er medvirkende til å raskt oppdage smertetegn.

Hay M (2003) så at smerterelatert adferd når behandling i en gitt periode ble sammenlignet med andre perioder, viste det signifikante forskjeller. Stivhet, utmattelse og skjelving oppstod hyppigere hos kastrerte griser, enn hos de ikke kastrerte grisene på første dag postoperativt. Forekomsten av kløe og logring viste signifikante forskjeller mellom gruppene i flere påfølgende dager. Kløe på bakenden oppstod ikke hos ukastrerte griser gjennom eksperimentet. Både kløe og logring viste signifikant forskjell mellom gruppene fra dag 1, og ut over de fire påfølgende nettene. Kastrerte griser viste hyppigere tilfeller av isolering og desynkronisering. Viscardi (2017) observerte også at det kun var logring og isolering som vedvarte i alle tidsepokene.

Resultatet av de fysiologiske målingene til Hay M. Viste signifikante forskjeller mellom gruppene. Postoperativt dag 1 kveldstid, hadde spedgrisene som ble kastrert høyere nivå av kortisol enn de intakte grisene. Noradrenalin var lavere, men hadde en tendens til å være høyere ved dag 2.

## Farmakologi

### Lidokain

Haga og Ranheim (2005b) konkluderte med at injeksjon av lidokain intratestikulært (IT) eller intrafunikulært i sædstrengen (funiculus spermaticus (IF)) ga effektiv reduksjon av smerterespons ved kirurgisk kastrering av spedgris. Blodtrykk (MAP), pulsrate og EKGverdier under kastrering var lavere på gris injisert med lidokain, sammenlignet med kontrollgruppen som ble kastret uten lokalanestetikum. Det ble forøvrig ikke registrert noen signifikante forskjeller mellom gruppen som fikk lidokain IT og gruppen som fikk IF injeksjon. Administrering av lidokain i testikler og skrotum på spedgris i forbindelse med kastrering regnes for å gi god smertestillende effekt (De Briyne et al., 2016; Prunier et al., 2006; Von Borell et al., 2009). Det bekrefter også de tidligere funnene av Haga og Ranheim.

P.J Hug et al., (2018) konkluderte også med at lidokain IT ga god effekt. I deres studie ble smerterelaterte bevegelser intraoperativt redusert fra 65% til 17-18% under inhalasjonsanestesi på grunn av lidokain injeksjon IT.

Lidokain har ingen langvarig smertestillende effekt postoperativt etter kastrering (Kluivers Poodt et al., 2012; Yun et. Al., 2019; O'Connor et. Al., 2014), og det er derfor anbefalt å kombinere lidokain med andre langtidsvirkende analgetika som NSAIDS. I 2016 ble lidokain rapportert som det mest brukte lokalanestetikumet. (European Commission, Directorate-General for Health and Food Safety 2016).

Ved å tilsette en vasokonstriktor som adrenalin til injeksjonsløsningen med lidokain, vil det forlenge effekten og redusere den systemiske absorpsjonshastigheten. Det gjør at risikoen for systemisk toksisitet reduseres, ifølge Haga og Ranheim (2005b).

## Prokain

I studien til Skade et al., (2021) ble det brukt enten prokain eller lidokain som lokalanestetika. Det ble ikke funnet forskjell i spedgrisenenes adferd ved de ulike substansene. Ifølge Haga og Ranheim (2005b) ble prokain mye brukt tidligere, men er blitt erstattet av andre preparater som lidokain. Dette er fordi prokain er mindre potent enn lidokain og gir mer bivirkninger. Videre skriver Haga og Ranheim at prokain har kortere varighet av effekt enn lidokain. Prokain sprer seg heller ikke like godt i vevet som lidokain. Derfor er lidokain eller lidokain med adrenalin foretrukne preparater, selv om prokain kan gi like god smertelindring ved kastrering.

## Meloksikam

Meloksikam reduserer kun postoperativ smerte, og må kombineres med anestetika eller analgetika for å gi tilstrekkelig intraoperativ smertelindring. Preoperativ intramuskulær administrering av meloksikam (0,4 mg/kg) mellom 10-30 minutter før kastrering av spedgris har vist seg å gi lavere kortisolnivåer og lavere forekomst av smerterelatert atferd postoperativt (Keita et al., 2010; Tenbergen et al., 2014). Spedgris som ble behandlet lokalt med lidokain 3-30 minutter før kastrering, og meloksikam (0,4 mg/kg) umiddelbart etter inngrepet, hadde redusert smerteatferd både under og etter operasjonen (Hansson et al., 2011). Andre studier har vist at meloksikam har en minimal smertelindringseffekt på spedgris under selve inngrepet, selv når medikamentet administreres i kombinasjon med lokalanestetika (Viscardi et al., 2018; Kluivers-Poodt et al., 2012).

Ison S.H et al., (2014) utførte en spørreundersøkelse i Storbritania hvor meloksikam ble rapportert som det mest brukte virkestoffet av både bønder og veterinærer. De konstaterte at meloksikam som aktiv substans ble brukt hyppigst ettersom den er listet mest opp i



veterinærmedisinske lister. Ett eksempel på en slik liste som brukes i Norge er Felleskatalogen.

Meloksikam var tidligere det foretrukne legemidlet ettersom det ikke hadde noen påviste NSAIDs-relaterte bivirkninger. En studie så på langvarig bruk (63 dager) av meloksikam til gris og resultatene viste at det ikke resulterte i noen slike bivirkninger. Meloksikam har i tillegg ingen påvirkning på osteogenesen og chondrogenesen. (Schoos et al., 2019). Engelhart (1995b) sa at meloksikam reduserer ødeleggelse av bein og brusk, og utvikling av inflammasjonsindusert ødem, på grunn av antagonisme av immunologisk medierte konsekvenser. Dette har ikke en direkte sammenheng med bruken av legemiddelet ved kastrering av gris, men kan være en mulig forklaring på hvorfor det brukes så mye.

### Ketoprofen og Flunixin

Den anti-inflammatoriske, antipyretiske og analgetiske effekten til ketoprofen på spedgris ble undersøkt av Fosse et al. I 2011b, med en koalin-indusert inflammasjonsmodell. Det ble ikke funnet noen signifikant antipyretisk effekt, men kroppstemperaturen hadde en tendens til å være lavere hos gris som fikk ketoprofen etter 2-12 timer. I tillegg hadde ketoprofen-gruppa signifikant høyere mekanisk nosiseptiv terskel 12-24 timer etter behandling, sammenlignet med grisene i placebogruppen. Den analgetiske effekten av ketoprofen under kliniske forhold som kastrering, er noe som ikke er grundig beskrevet, og må støttes opp av videre studier. (Nixon et al., 2020).

Nixon et al. Sammenlignet effekten til meloxikam, flunixin og ketoprofen ved kastrering og halekupering på gris i 2021. I denne studien ble prostaglandin E2, kortisol og aktivitetsnivå registrert. Dosering av ketoprofen ble bestemt ut ifra den markedsførte godkjente dosen på 3 mg/kg. Resultatene viste at grisene som fikk injeksjon med ketoprofen og flunixin var

signifikant mer aktive 24-48 timer etter gitt dose. De hadde en søvnrytme nærmere normalnivået og viste seg å ha en mer effektiv smertelindring enn grisene som fikk meloksikam. Nixon konkluderte med at ketoprofen og flunixin hadde best effekt når inngrepet ble utført 2 timer etter intramuskulær injeksjon. F. Gottardo et al. (2016) støtter observasjonen av aktivitet. De så selv at spedgris injisert med ketoprofen sjeldent ble stående inaktivt, de isolerte seg minst og de diet mer.

#### Generell anestesi: Isofluran

Walker et al., (2007) konkluderte med at isofluran-anestesi (ISO) av spedgris som kastreres gir et minimalt stressnivå under prosedyren, når grisene fikses med et løst grep og får induksjon via maske. Videre ble det vist at inhalasjon av ISO alene og kombinasjon av ISO/N<sub>2</sub>O ga en effektiv kastreringsprosedyre med ingen (ISO/ N<sub>2</sub>O) til minimal (ISO) reaksjon, sammenlignet med kontrollgruppen uten anestesi. Reaksjonen ble vurdert på bakgrunn av hvor tydelig palpebrakrefleksen var.

Hodgson (2006) undersøkte en inhalator som brukte væskeinjeksjon av ISO, og om denne kunne brukes for kortvarige inngrep. Han beregnet at flytende ISO kom til å koste omtrent 0,02 dollar per spedgris. Dette svaret fikk han ved å regne ut hvor mye flytende ISO som trengtes for å opprettholde en alveolær konsentrasjon på 1,82%. Mengden som brukes ble beregnet ved å legge sammen primærdosen, den arterielle primærdosen og enhetsdosen.

Primærdosen er mengden flytende ISO som trengs for å oppnå den gunstige inhalasjonskonsentrasjonen på 1,82%. Den arterielle primærdosen er hvor mye flytende ISO som trengs for å oppnå ønsket konsentrasjon i blodstrømmen, og enhetsdosen er hvor mye flytende ISO som trengs for å vedlikeholde de andre konsentrasjonene (Hodgson 2006). Alle

beregningene av ISO var basert på spedgrisenenes metabolske størrelse, og bruken av Lowe og Ernst (1981, referert til i Hodgson 2006) sin modell på kvadratroten av tid.

### Isofluran versus Sevofluran

Hodgson (2007) sammenlignet anestesi med ISO og sevofluran (SEVO) på spedgriskastrering. Studien kontrollerte for konfunderende variabler, og hadde ingen statistisk signifikante forskjeller på grisenes alder, vekt og tiden grisene var tilkoblet anestesikretsen. Anestesi med ISO hadde i gjennomsnitt 3,5 sekunder kortere induksjonstid, ga lengre postoperativ rekonvalesens og lavere endetidalt karbondioksidnivå (ETCO<sub>2</sub>), sammenlignet med SEVO. Endetidalt karbondioksidnivå er et indirekte mål på ventilasjon, som sier noe om CO<sub>2</sub>-konsentrasjonen på slutten av ekspirasjonen. Hodgson viste at anestesi med SEVO ga litt større opphopning av CO<sub>2</sub> (derav høyere ETCO<sub>2</sub>) enn ISO, som var et statistisk signifikant funn. Forklaringen til denne forskjellen i ETCO<sub>2</sub> var at SEVO ga høyere CO<sub>2</sub>-produksjon og oksygenforbruk under induksjon, da agenset var assosiert med lengre induksjonstid. ISO ble vurdert å være omtrent dobbelt så potent som SEVO, og ble følgelig ansett for å være mest økonomisk i bruk under kortvarig generell anestesi. Begge inhalasjonsagensene ga en trygg, hurtig og jevn induksjon av anestesi. De ga en induksjonstid på mindre enn ett minutt, og oppvåkningstiden var på rett over to minutter for begge gruppene.

Det har tidligere rådet bekymring angående hvorvidt isofluran-anestesi har smertestillende egenskaper. Anestesi er tap av bevissthet, men påvirker ikke virkningsmekanismene som oppfatter smerte. En nylig studie på bruken av isofluran-anestesi i Sveits anslo at 14% av grisene ikke var tilstrekkelig anestesert, ved at de beveget seg under inngrepet. (Enz et al., 2013). Det at isofluran ikke har analgetiske egenskaper, kan ha konsekvenser for rekonvalensen, men vil ikke ha en betydning for anestesidybden. Likevel regnes kastrering

med gassanestesi for å ha liten risiko, da mindre enn 0,1% av spedgris dør under gassanestesi i forbindelse med kastrering (Enz et al., 2013).

### Immunokastrering

Ettersom denne kastreringsmetoden består av to injeksjoner, er det mindre sjanser for postoperative komplikasjoner som infeksjon i sår. Det er til dags dato ikke blitt skrevet mye om senvirkninger av immunokastrering annet enn at hevelser ved injeksjonsstedet kan forekomme (European Medicines Agency, u.å). En bekymring er at GnRH vaksiner er rettet mot hormonproduserende vev, og at det derfor kan føre til indusering av celleødeleggelse. Dette kan forekomme i vev utenfor injeksjonssted eller i de testikulære områdene (Von Borell et al., 2009). Andre komplikasjoner kan oppstå dersom det brukes automatiske injeksjonsmaskiner, hvor det er en mulighet for at kanylen ikke blir byttet ut regelmessig (McGlone et al., 2016). I Norge brukes det en sikret injektor som har to sikkerhetsmekanismer, kanylebeskytter og en mekanisme som skal forhindre utilsiktet aktivering av avtrekkeren (Felleskatalogen u.å). En av grunnene til sikkerhetstiltakene er at substansen som brukes på gris har samme effekt på mennesker. Improvac vet inneholder en adjuvans fra dekstran, som forsterker immunresponsen etter injeksjon. Kvinner som er gravide eller kan være gravide skal derfor ikke utføre injeksjonene (European Medicines Agency, u.å).

Det positive med immunokastrering er at det viser en like god effekt på reduksjon av rånelukt, seksuell adferd og aggressiv adferd som kirurgisk kastrering, når vaksinene fungerer.

Ettersom en vaksine aldri har 100% virkning på alle individer, kan en ikke garantere en fullgod kastrering på alle griser i en besetning. Reduksjon av uønsket adferd gjelder etter 2.vaksine (Von Borell et al., 2009; Aluwe M. et al., 2014). Injeksjonene gir minimal smerte

sammenlignet med kirurgisk kastrering, men kan derimot gi en økning i stressrespons. Totalt sett vil immunokastrering kunne sies å bedre dyrevelferden for gris.

Videre kan det argumenteres for at immunokastrering er bedre, ettersom Prunier et al., (2006) skrev at smerten som grisen føler under og etter kirurgisk kastrering, vil kunne føre til negativ assosiasjon til mennesker og håndtering.

Tabell 3: Effekten av 5 ulike alternative kastreringsmetoder på gris, og hvordan svinekjøttets sammensetning, grisens levendevekt og slaktevekt varierer. Tallene er hentet fra Aluwe M. et al., 2014

Kjøttkvalitet	Kirurgisk kastrering uten smertelindring	Kirurgisk kastrering med metacam	Kirurgisk kastrering med generell anestesi CO2	Immunokastrering med vaksinasjon Improvac	Ingen kastrering
Slaktevekt (kg)	90,6	90,8	87,8	91,1	90,6
Magert kjøtt (%)	60,5	60,3	60,5	61,1	62,4
Kjøttykkelse (mm)	66,7	67,4	66,8	66,6	64,9
Fettykkelse (mm)	14,7	14,6	14,1	13,8	12,1

Tabell 4: Oversikt over kastreringer og bruk av preparater tilsendt fra Dyrehelseportalen K. 2022

Årstall	Lidokain 20 mg/ml	Meloksikam 5 mg/ml	Ketoprofen 100 mg/ml	Flunixin 50 mg/ml	Kirurgisk kastrering	Kjemisk kastrering	Sum streringer
<b>2019</b>	245 576	115 586	42 019	208	494 745	19 414	514 159
<b>2020</b>	391 791	140 877	21 059	0	452 740	23 578	476 578
<b>2021</b>	456 159	226 351	23 963	186	584 292	27 250	611 497

Tabell 5 gir en oversikt over de mest brukte legemidlene for lokalbedøvelse og langtidsvirkende smertestillende, brukt på gris i Norge. (Hentet fra Felleskatalogen u.å)

Legemiddelgrup	Virkestoff	Legemiddel-navn	Indikasjon	Dosering/administrering	Halvveringstid	Tilbakeholdelsestid	
Lokalanestetika	Lidokain og adrenalin	Lidokel-Adrenalin vet.*	Infiltrasjon	1-2 ml**	Ikke registrert	28 døgn**	
		Procamidol comp vet.	Infiltrasjon	Lokalt i testikkel, streng, s.c hud	1-1,5 timer	Ingen	
	Prokain og adrenalin	Procamidol comp vet.	Infiltrasjon	Lokalt i testikkel, streng, s.c hud	1-2 ml**	Effekt: 90-120 min	Ingen
		Procamidol vet.	Infiltrasjon	Lokalt i testikkel, streng, s.c hud	1-2 ml**	1-1,5 timer	Ingen
	Prokain og adrenalin	Malleva vet.	Infiltrasjon	Lokalt i testikkel, streng, s.c hud	1-2 ml**	Effekt: 45-90 min	Ingen
		Metacam vet.	Postop. smerte	0,4 mg/kg i.m	2,5 timer (i.m)	5 døgn	
	NSAIDs, langtidsvirkende anestesi	Meloxicam	Contacera inj.	Lidelser i bev. app.	0,4 mg/kg i.m	2,5 timer (i.m)	5 døgn
			Loxicom vet.	Lidelser i bev. app.	0,4 mg/kg i.m	2,5 timer (i.m)	5 døgn
		Ketoprofen	Melovem inj.	Postop. Smerte	0,4 mg/kg i.m	2,5 timer (i.m)	5 døgn
			Meloxidolor inj.	Postop. smerte	0,4 mg/kg i.m	2,5 timer (i.m)	5 døgn
Fliniksin		Comforion vet.	Feber, luftveisinf.	3 mg/kg i.m	2-3 timer	4 døgn	
		Romefen vet.	Feber, inflammasjon,	3 mg/kg i.m	2-3 timer	4 døgn	
		Finadyne vet.	Luftveisinf., artritt	2,2 mg/kg i.m	2,5 timer	21 døgn	

\*Preparatet er ikke registrert til bruk \*\*Tall hentet fra Mattilsynet – Veiledning for inspektører om tilsyn med veterinærer. Hentet mars 2022.

Tabell 6: Oversikt over ulike metoder for anestesi og analgesi med fokus på dyrevelferd, miljømessige og helsemessige faktorer. Hentet fra Castrum-rapporten (2016).

Metode	Generell anestesi Isofluran/ Sevofluran/ N2O med og uten NSAIDs	Lokalanestesi Lidokain med eller uten analgesi	Forebyggende analgesi NSAIDs meloksikam/flunixin/ metamizol	Postoperativ analgesi NSAIDs meloksikam/flunixin/metamizol
<b>Fordeler angående dyrevelferd</b>	Kort og hurtigvirkende, kun effektiv i kombinasjon med analgesi.	Effektiv kun dersom administrert i kombinasjon med et analgetisk legemiddel.	Kun effektiv på postoperativ smerte, avhengig av halveringstiden.	Kun effektiv i perioden etter injeksjon, avhengig av halveringstiden.
<b>Ulemper angående dyrevelferden</b>	Stress ifm. håndtering, risiko for under-/overdosering (anestetisk dybde minker med vekt og alder).	Stress ifm. håndtering, injeksjonen kan være smertefull dersom den ikke settes riktig.	Smerte og stress under kastreringen blir kun lindret i kombinasjon med anestesi.	Smerte og stress under og like etter kastrering blir kun lindret med forebyggende anestesi og/eller analgesi.
<b>Praktisk bruk</b>	Krever autorisasjon fra produsenter, forsiktig håndtering og betydelige hygieniske tiltak, noenhunde lik spedgris (vurdering av vekt).	Krever veterinær med lisens, eller produsenter med autorisasjon og spesiell opplæring (IT/SC/IF-injeksjoner).	Lett å administrere IM, vanskelig å monitorere den faktiske bruken.	Lett å administrere IM, vanskelig å monitorere den faktiske bruken.
<b>Miljømessige effekter og helsemessige faktorer for mennesker/dyr</b>	Potensiell miljøbelastning dersom ikke tilstrekkelig kontrollert; lekkasje -> inhalasjonsrisiko; risiko for spredning av sykdommer ved bruk av samme utstyret.	Ikke rapportert	Ikke rapportert	Ikke rapportert
<b>Bruken i forskjellige land</b>	Utbredt i Sveits (isofluran), noe brukt i Tyskland av veterinærer.	Brukes omfattende av veterinærer i Norge, og av bønder i Sverige.	Utbredt bruk hos griseprodusenter i flere land (Østerrike, Belgia, Tyskland, Danmark og Frankrike).	Kun brukt i noen tilfeller basert på info fra spørreundersøkelser.
<b>Økonomiske kostnader og fordeler</b>	Store kostnader på utstyr og gass.	Moderate kostnader på medisiner og veterinær om nødvendig.	Relativt lave kostnader på medisiner og ekstra arbeidskraft.	Kostnader på medisiner, relativt lite kostnadsfullt.



## Lovverk

I 2010 ble European Declaration on Alternatives to Surgical Castration of Pigs utformet og undertegnet av land som frivillig ville være med på å avskaffe kirurgisk kastrering på gris. Representantene som skrev under var bønder, kjøttprodusenter, forhandlere, forskere, veterinærer og ikke-statlige dyrevelferdsorganisasjoner (NGO, engelsk; Non-governmental organization). Kirurgisk kastrering er vitenskapelig bevist å være ett smertefullt inngrep. Derfor er dette en dyrevelferdsmessig utfordring. Flere land har startet en utfasing av kirurgisk kastrering, og fra 1.januar 2012 skulle alle kirurgiske kastreringer utføres med anestesi og/eller forlenget analgesi. Målet var å forby kastrering fra 1.januar 2018. For å nå dette målet må noen verktøy være utviklet og tilgjengelige. Disse er definert av deklarasjonen;

- *Mutually recognised methods for the assessment of boar taint;*
- *European recognised reference methods for the measurement of each of the compounds responsible for boar taint;*
- *Rapid detection methods for boar taint at slaughter plants;*
- *Reduction of boar taint compounds by pig breeding and/or management and feeding;*
- *The production systems and management of entire males during rearing, transport and at slaughter, to minimise sexual and aggressive behaviours.*

For å ha en oversikt over fremgangen ble det bestemt at det skulle skrives en rapport hvert år som tok for seg den økonomiske utviklingen, samt metoder og effektivitet (European Declaration on Alternatives to Surgical Castration of pigs, 2016) .

I 2016 ble det laget en rapport av European Commission og Directorate-General for Health and Food Safety, der målet var å identifisere, spesifisere og evaluere anerkjente metoder for anestesi og/eller forlenget analgesi. Rapporten gir en oversikt over metoder for kastrering på

tvers av landegrensene. De ville også evaluere og gjennomgå alternativene til kirurgisk kastrering for “heavy pigs” som blir brukt til tradisjonelle produkter. Eksempler på slike produkter kan være pølser, kjøttpålegg og bacon. Dette skulle utføres ved å kvalitetssikre systemer, kjøtt og dyrevelferd. Ett av verktøyene de brukte var en spørreundersøkelse som samlet informasjon fra kjøttprodusenter fra juni til oktober 2016 og en spørreundersøkelse som samlet rapportert informasjon fra de siste 10 årene (2006-2016). Resultatene konkluderte med at det hadde vært begrenset fremgang de siste 10 årene både vitenskapelig og teknisk. Kirurgisk kastrering i Europa blir i hovedsak utført uten anestesi og analgesi. Der analgetiske legemidler ble brukt, viste det at analgesi alene ikke oppfyller kravene satt for smertelindring ettersom de hovedsakelig minimerer postoperative smerter. Lokalbedøvelse og inhalasjonsanestesi med ISO brukt sammen med smertestillende er en foretrukket metode med hensyn på effektivitet, ulemper og risiko.

De nordiske landene (Norge, Sverige, Finland, Danmark og Færøyene) har alle en detaljert dyrevelferdslovgivning sammenlignet med andre land. I denne oppgaven så har vi kun sett nærmere på et 10-talls lovverk innen EU. Dyrevelferdslovgivningen har vært mindre detaljert, og men mindre krav til utførelse av inngrepet kastrering. Mattilsynet skriver: *Den grunnleggende bestemmelsen i dyrevelferdsloven er at dyr har egenverdi uavhengig av den nytteverdien de måtte ha for mennesker. Dyr skal behandles godt og beskyttes mot fare for unødige påkjenninger og belastninger.* (Mattilsynet, 2021a)

Selv om disse landene har utformet sin(e) egen(e) lov(er) er innholdets hovedtrekk de samme (Tabell 7). I Norge, Finland og Danmark sier loven at kirurgisk kastrering skal gjennomføres av dyrehelsepersonell, henholdsvis en veterinær, uansett alder. Sveriges lovverk sier at det ikke trengs dyrehelsepersonell hvis grisen er under 7 dagers alder. De øvrige landene har

bestemt at spedgris skal være bedøvet før inngrepet starter og skal ha fått langtidsvirkende analgesi. Færøyenes lov sier at kun veterinærer kan utføre operasjoner på dyr, inkludert kastreringer, og at nødvendig anestesi og smertelindring alltid skal benyttes. For øvrig er det ikke lov å drive hold av gris på Færøyene. Alle lovene som angår kastrering av spedgris, sier at ved inngrepet skal ikke overriving av vev benyttes som metode.

Ifølge dyrevelferdsloven i Sveits (Animal Welfare Act, 16.12.2005, Art. 16) skal smertefulle intervensjoner på dyr kun utføres under generell eller lokal anestesi utført av en spesialist.

Hvilke personer som anses som spesialister, og andre unntak fra denne loven, skal bestemmes av forbundsrådet i Sveits. I Sveits kan dyreeieren selv utføre narkose med isofluran og den kirurgiske kastreringen av spedgris under 14 dager, dersom det har blitt utstedt et kompetansebevis.

Hvordan kirurgisk kastrering av spedgris under isoflurananestesi i Sveits samsvarer med dyrevernsloven (Animal Welfare Act, Art. 18), ble grundigere undersøkt i en ekspertrapport i 2009 (Schweizer & Benz). Rapporten konkluderte med at kastrering under isofluran-anestesi ikke imøtekommer kravene til god dyrevelferd angitt i den gjeldende dyrevernsloven, og oppfordrer produsentene til å benytte en alternativ metode for kastrering som i større grad samsvarer med god dyrevelferd. I rapporten anmodes Forbundsrådet å videre undersøke nødvendigheten for å fase ut isoflurananestesi i en overgangsperiode, og implementere et bedre alternativ (Schweizer & Benz, 2009).

Frankrike sin lov trådte i kraft 21 desember 2021 og denne spesifiserer at griser skal kastreres kirurgisk ved bruk av anestesi og analgesi. Det skal ikke forekomme rivning i vevet. Loven informerer også om immunokastrering som et alternativ til kirurgisk kastrering. Det er kun

veterinærer som kan utføre inngrepet, med unntak av griser under 7 dager. Produsenten og ansatte kan utføre den kirurgiske kastreringen hvis de oppfyller vilkårene om teknikk og protokoll gitt av ministeren for landbruk.

I Tyskland sier dyrevelferdsloven at hel eller delvis amputasjon av kroppsdeler eller fullstendig eller delvis fjerning eller ødeleggelse av organer eller vev fra et virveldyr er forbudt. Et av unntakene er kastrering på gris. Smertefulle inngrep på virveldyr skal utføres av veterinær og med anestesi. Det er imidlertid definert i §6 avsnitt 3 at kastrering også kan utføres av en annen person som har nødvendige kunnskaper og ferdigheter. Loven sier at dersom det er en gris som er eldre enn syv dager når kastreringen utføres, skal grisen gis smertestillende midler inkludert bedøvelsesmidler etter endt inngrep (Bundersministerium der Justiz §6 2021).

Tabell 7: Oversikt over innhold i dyrevelferdslovgivningen og det som omhandler kastrering.

Land	Norge	Danmark	Sverige	Finland
Anestesi og langtidsvirkende analgesi	Alltid	Spedgris over 7 dager.		
Analgesi og anestesi				Spedgris over 7 dager
Analgesi og lokalbedøvelse			Spedgris under 7 dager	
Langtidsvirkende analgesi og lokalbedøvelse		Spedgris 2 -7 dager		
Gjennomføre kastrering	Veterinær	Veterinær/ dyrehelsepersonell spedgrisen er over 7 dager.	Veterinær/ dyrehelsepersonell spedgrisen er over 7 dager.	Veterinær spedgris er over 7 dager.

## **Diskusjon**

I denne litteraturstudien har vi undersøkt publisert informasjon og kunnskap om smerteadferd, smertediagnostikk og smertebehandling hos spedgris som skal kastreres.

Parameterne som er blitt undersøkt nærmere i denne oppgaven er kortisol i plasma, adferd og “piglet grimace scale”. For å få et repliserbart resultat er det viktig at grisungene har tilnærmet likt utgangspunkt. Tidspunktet de blir fjernet fra purka, miljøtilpassing, oppstillingsmiljøfaktorer, vekt og hvilke prosedyrer som eventuelt har blitt gjort før den kirurgiske kastreringen, er faktorer som bør nevnes i publiserte artikler. Hvordan har grisungene blitt observert og hvordan er de behandlet før og etter kirurgien bør kunne repliseres for å få en god sammenligning mellom artikler som undersøker det samme fagfeltet.

Adferds-observasjoner ble gjort ved bruk av ulike programmer for video og billedtaking, og resultatene vurdert av fagpersoner som var blindet med hensyn på behandlingstype og intervensjon (Viscardi et al., 2017; M. Kluivers-Poodt et al., 2013; F. Gottardo et al., 2018; Giminiani et al., 2016). Giminiani et al (2016) valgte å lage en egen bingje hvor grisungene som gjennomgikk ulike intervensjoner skulle filmes. Det ble plassert 4 kameraer, et på hver sin vegg, og et kamera som filmet ovenfra. Grisungene ble plassert her i 5 min før inngrepet, og 5 min etter inngrepet. De spedgrisene som ble kastrert ble fotografert rett før og rett etter inngrepet som en del av kastreringen. Spedgrisene ble holdt i brystleie og bilder ble tatt fra omtrent 50 cm avstand. Innsamling av disse bildene tok omtrent 90 sekunder før og etter den kirurgiske kastreringen var gjennomført. Denne samlingen av bilder og videoer er det eneste materiale som da ble tilgjengelig for vurdering i forsøket.

Ved blindet vurdering av bilder og film blir vurderingen i mindre grad påvirket av personens oppfatning og mening. Giminiani et al (2016) og Vullo et al (2020) brukte begge blindete

observasjonsgrupper med erfaring og trening innen veterinærmedisin til å vurdere bildene som ble tatt. Det var ingen kontrollgruppe, men i stedet valgte forfatterne av begge studiene å ta bilder før og etter inngrepene. Ved å gjøre dette fikk de økt intern validitet, som videre styrker artikkelen. Grunnen til at det blir en høy intern validitet, er at ved å bruke de samme dyrene som både kontrollgruppe og forsøksgruppe, vil en oppnå god kontroll over mulig bias. En annen styrke er at videoene ble tatt av kameraer som var skjult i veggen når grisens hode var vendt direkte mot kameraet. Dette gjør at grisen ikke måtte bli forstyrret av mennesker under innsamlingen av data. Bilder der hele hodet ikke var innenfor bilderammen ble i tillegg ekskludert fra studiet.

Svakheter ved Giminiani et al (2016) er at grisene ble fiksert under billedtakingen og alle bildene ble tatt innenfor ett snevert tidsvindu. Denne metoden gir ikke rom for vurdering av postoperative senneffekter. Forsøket resulterte i at en varierende prosentandel av observasjoner for FAUs ble kategorisert som “vet ikke”. Det vil si at de blinde observatørene ikke klarte å konkludere med om det var forekomst av gitte FAUs. Hvor mye observatørene svarte “vet ikke” varierte fra 2% ved stramming av kjeven, til 72% ved utvidelse av neseborene. Vullo et al (2020) bekrefter Giminiani sin konklusjon at PGS kan være et hjelpsomt verktøy, men Giminiani sitt forsøk alene kan ikke bevise dette på grunn av de nevnte svakhetene.

F. Gottardo sin studie har også svakheter som resulterer i nedsatt troverdighet. Hans svakheter kommer på grunn av bias og lite utdypning av funn. Ved fotografering av grisene, ble de holdt av en av personalet, noe som kan føre til økte stressreaksjoner i bildetakningsprosessen. I tillegg kan løftet i seg selv være smertefullt etter inngrepet. F. Gottardo er også en av kildene som ikke har en kontrollgruppe for å sammenligne endringer i adferd og fysiologisk

respons. Spedgrisene i dette forsøket ble observert i 300 minutter ved bruk av metoder og parametere som var brukt av tidligere forsøk.

Nixon et al. (2021) observerte grisungene i 48 timer etter kastrering ved å feste ett monitoreringsverktøy i nakken på dem. Dette ble automatisk aktivert når grisungene beveget på seg. Verktøyet ble festet samtidig som grisungene lå i anestesi for å få ett venekateter i *Vena jugularis interna*. Venekateteret skulle være et hjelpemiddel for å enkelt og skånsomt gi medikamenter. Spedgrisene fikk deretter hvile i 36-48 timer før den kirurgiske kastreringen ble utført, men kateteret måtte skylles gjennom hver 12.time med natriumklorid og bytte heparinløkket, noe som kan føre til stress, og videre påvirke grisenes adferd.

### Smertelindring intraoperativt

I litteraturen som er referert i denne oppgaven er det hovedsakelig benyttet lidokain, lidokain med adrenalin eller prokain som lokalanestesi. Det studeres hvorvidt lokalanestesi har effekt og hvilken lokalanestesi som gir best effekt under kastrering. I metastudien til O' Connor et al. (2014) anbefales bruken av lidokain. Et metastudie er en metode for å legge sammen, og sammenligne resultater fra andre artikler og rapporter. I dette studiet blir resultatene fra ett tidligere litteraturstudie brukt (R. S. Dzikamunhenga et al., 2014). En del av Dzikamunhenga et al. (2014) sine resultater hadde svakheter i form av manglende litteratur. En konsekvens av dette førte til at O' Connor sitt studie endte opp med å se på generell anestesi ved CO<sub>2</sub>/O<sub>2</sub>, bruken av NSAIDs og bruken av lidokain. Det ble registrert mest litteratur på disse tre substansene. I metastudien var det en styringskomité, revisjonsteam, eksterne deltakere og paneldeltakere. Paneldeltakerne vurderte litteraturen ut ifra risiko for bias, indirekte konklusjoner, inkonsekvens, unøyaktighet og bevis på publiseringsskjevhet. Dette er med på å styrke studiets funn.



I artikkelen beskrives det at lidokain letter og lindrer smerte en til to timer etter prosedyren. Panelet konkluderer på bakgrunn av oppgitt litteratur at lidokain ikke vil linde inflammatorisk smerte, og er en av grunnene til at panelet har en svak anbefaling å ikke bruke lidokain ved kastrering. Ut ifra lokalanestesiens mekanismer forventes det at lidokain kun lindrer smerte i forbindelse med det kirurgiske snittet i testiklene. Det påpekes likevel at to studier indikerte at administrasjon av lidokain ga mindre vokalisering. Det ble diskutert i panelet om mindre vokalisering har en verdi, men panelets vurdering av studiets evidens vurderes som veldig lav.

Forfatterne vurderer balanse mellom fordel og ulempe som usikker. Det konkluderes i studien at det er en stor barriere å bruke lokalanestesi på grunn av manglende Food and Drug Association (FDA) registrerte preparater for gris. FDA er den amerikanske legemiddelmyndigheten, og har derfor ikke en relevans utenfor deres landegrenser. Bruken av FDA vil føre til konsekvenser i form av ekstra merking på kjøttet, som faller under Animal Medicinal Drug Use Clarification Act (AMDUCA) sin jurisdiksjon. Det at slike konsekvenser er med på å danne grunnlaget for studiets anbefalinger, er en svakhet. En annen svakhet er konklusjonen til panelet. I denne studien oppleves det som forfatterne har vektlagt ulempene med den praktiske gjennomføringen mer enn dyrevelferd hos grisene. O'Connor et al., (2014) skriver i tillegg at resultatet av studien bør vurderes på nytt om 1-2 år dersom det fremkommer kvalitetsstudier vurdert med kritiske resultat.

EKG og kardiovaskulær respons ved injeksjon med lidokain intratestikulært (IT) og intrafunikulært (IF) er blitt målt til å være lavere enn responsnivået ved kastrering uten lokalanestesi. Både lidokaininjeksjon og kastrering etter lidokain resulterte i en viss respons, noe som indikerer at kastrering gir en smerterespons, selv etter lidokaininjeksjon (Ranheim & Haga 2005b). I studien til Ranheim et al., (2005a) ble det benyttet radioaktivt lidokain med

adrenalin for å studere distribusjonen av lidokain administrert intratestikulært. Det har vært usikkert om en slik injeksjon vil diffundere til sædlederen, og hvor lang tid som er optimalt mellom injeksjon og kirurgisk kastrering. Det ble derfor benyttet radioaktivt lidokain med adrenalin. Grisene ble eutanisert etter 3, 20 og 40 minutter, og testiklene med sædleder ble dissekert så proksimalt som mulig, for så å bli fryst ned. Resultatene fra prøvene som ble tatt konkluderte med at lidokain med adrenalin har høyest konsentrasjon i testiklene etter tre minutter.

Denne oppgaven refererer en del litteratur som beskriver effekten og bruk av meloksikam, ketoprofen og fluniksin. Disse substansene er mest beskrevet i rapporter og litteratur gjennomgått av oss. Det er varierende intraoperativ effekt på de ulike substansene, der meloksikam kommer dårligst ut til tross for at den blir rapportert som mest brukt (Viscardi et al., 2017; Schoos et al., 2019; Eson SH et al., 2014; Dyrehelseportalen K. 2022; O'Connor et al., 2014). I nesten alle studier anvendes den markedsførte dosen av meloksikam på 0,4 mg/kg ved intramuskulær injeksjon. Injeksjonssted er hals eller bak øret med varierende tid før kirurgi (10 min til 2 timer). I Sveits ble det rapportert at meloksikam brukt sammen med isofluran resulterte i at spedgrisene beveget seg under anestesen (Enz et al., 2013). Schoos et al. 2019 konkluderte med at ketoprofen 3 mg/kg gitt 30min før kirurgi ikke hadde noen intraoperativ effekt. Dette funnet er, etter det vi vet, ikke bekreftet i andre kilder. Nixon et al. (2021) konkluderte med at ketoprofen med samme dosering gitt 2 timer før kirurgi, hadde en analgetisk effekt, og var bedre enn meloksikam, men hadde dårligere effekt enn fluniksin.

O'Connor et al (2014) skrev at ut ifra virkningsmekanismen til NSAIDs, så er det ikke sannsynlig at denne gruppen med legemidler reduserer vevsskadene samtidig som de oppstår ved kirurgisk kastrering. Dette skyldes at reseptorer i vevet overfører stimuli i form av elektriske impulser, og ikke har en direkte sammenheng med COX-enzymene. NSAIDs har

derfor mer sannsynlighet for å påvirke inflammatorisk smerte, som er en konsekvens av cytokin- og prostaglandin-produksjon ved vevskade.

Prunier et al., (2006) har referert til Baggot 2001, som skrev at kirurgisk kastrering blir utført på unge griser som har mer kroppsvann i forhold til kroppsfett enn voksne griser. Dette kan påvirke hvordan legemidler distribueres rundt i kroppen og hvilken effektiv dose som kreves. I tillegg forklarer Baggot at grisens metabolske evner, og leverens og nyrenes kapasitet til ekskresjon ikke er fullt utviklet hos yngre dyr.

Fosse et al., (2011a) undersøkte også farmakokinetikken hos spedgris, og undersøkte forskjellen mellom spedgris som er 6 dager gamle, og 21 dager gamle. I studien brukes det to isomerer av ketoprofen, og det tas blodprøver for å definere mengde clearance, for å se om det er signifikante forskjeller mellom de to aldersgruppene. Clearance er et mål for hvor mye plasma som renses fullstendig for ett stoff/legemiddel over en gitt tid. Studien viser at isomeren S-ketoprofen i plasma dominerer over R-ketoprofen både hos de 6 dager gamle og 21 dager gamle spedgrisene. Både clearance og volumet som ble distribuert av R-ketoprofen, var høyere enn S-ketoprofen. Videre skriver de at det utgjorde en klar forskjell i farmakokinetikken ved bruk av R- og S-ketoprofen hos de to gruppene. Clearance av både R- og S-ketoprofen var i tillegg mye høyere hos de 6 dager gamle spedgrisene enn hos de 21 dager gamle spedgrisene. Distribuert volum var større hos de yngste spedgrisene. For å oppnå en definert effektdose, spesifisert til de ulike aldersgruppene, må det utføres flere farmakodynamiske studier. Slike studier kan være med på å gi en bedre klinisk tilnærming, som for eksempel tilstrekkelig analgesi.

## Smertelindring postoperativt

Det er ikke tvil om at kirurgisk kastrering er et smertefullt inngrep, som bør lindres med analgetisk behandling. Den litteraturen vi har lest har observert og vurdert spedgrisene i forskjellige tidsperioder. Alt fra fem timer etter inngrep til fem dager etter inngrepet (F. Gottardo 2018, M. Kluivers-Poodt 2013). F. Gottardo har den korteste observasjonsperioden, og konkluderer med at metoder brukt i svinebesetninger kan gi noe smertelindring, men ikke en komplett lindring i timene etter endt kastrering. Hvis smertelindringen ikke er tilstrekkelig i de første fem timene, hvordan er den da de neste dagene? Vi har ikke funnet litteratur som spesifikt ser på hvor lenge spedgris opplever smerte etter endt inngrep. Det er heller ikke funnet noe litteratur på hvor mye stress og smerte en injeksjon påfører. Med dette mener vi at vi ikke har funnet konkrete tall og målinger på hvor mye en gris blir påvirket av fiksering og injeksjon. Dette er noe som vi mener bør undersøkes nærmere for å vurdere om ytterligere behandling med analgetika er nødvendig, eller om dette gir en større påkjenning.

## Gassanestesi

Litteraturen som omfatter gassanestesi ved kastering av spedgris har noen svakheter som er relevant å gå nærmere inn på. Walker (2004) avdekket ingen postoperative tegn på smerte i sin studie der spedgris ble kastret i generell anestesi med isofluran og isofluran/N<sub>2</sub>O. Studien gjorde videoopptak av alle grisene før og etter kastrering for å evaluere postoperativ atferd og smerte. Det var imidlertid ikke mulig å avdekke forskjeller i atferd mellom intervensjonsgruppa og kontrollgruppa, og resultatene fra opptakene er derfor ikke blitt gjort rede for i artikkelen. Dette svekker studiens repliserbarhet. Til tross for dette, konkluderte forfatterne med at kastrering med de to studerte anestesiprotokollene, ISO eller ISO/N<sub>2</sub>O, kan anbefales, basert på dyrevelferdsmessige vurderinger, tidsbruk på mindre enn to minutter og lave kostnader.

I studien til Walker (2004) ble det videre ikke avdekket noen signifikante forskjeller i plasmakonsentrasjon av ACTH og betaendorfiner mellom anestesigruppen og kontrollgruppen, til tross for tydelige kliniske forskjeller. Det kan diskuteres om hvorvidt studiedesignet var hensiktsmessig for å avdekke dette. Det er vanskelig å få helt like par i et “matched-pair” design, og hvilke egenskaper som forskeren vektlegger i pardannelsen er gjerne en subjektiv vurdering. Grunnen til at det ofte blir slik er at forfatteren ikke kan gjøre ett blindet utvalg, som igjen kan gi bias. Et eksempel er at den som utfører studiet ubevist tar ett utvalg med gunstige egenskaper for formålet. I studien til Walker er det blitt dannet matched-pair av 4-12 dager gamle spedgris på bakgrunn av vekt. Alderen på grisene kan her tenkes å være en ytre variabel studien ikke har kontrollert for. Hvorvidt denne variabelen har en innvirkning på plasmakonsentrasjonen av ACTH og betaendorfiner som ble målt i plasma, er vanskelig å si noe sikkert om. Walker selv, konkluderer i studien at det gjenstår å diskutere hvorvidt de nevnte funnene i plasma skyldes at nervesystemet til spedgris reagerer forskjellig på stress og smerte, om håndteringen i seg selv utløser denne atferden, eller at tiden for blodprøvetakingen ikke var tilstrekkelig.

Hodgson (2007) sammenlignet gassanestesi med isofluran og sevofluran på kastrering av spedgris. I denne studien er 6-10 dager gamle spedgris med en vekt på 1,3-5 kilogram blitt tildelt enten gassanestesi med ISO eller SEVO, basert på et randomisert utvalg. Vekt og alder ble brukt som kovariater i analysen, der kovariansen mellom de to variablene betegner hvor mye variablene varierer sammen. Det ble ikke registrert noen signifikante forskjeller på alder, vekt og total anestesitid mellom gruppene. Den totale anestesitiden ble regnet fra induksjon av anestesi til grisene sto oppreist. Mortalitet og kirurgiske komplikasjoner under kastrering med gassanestesi ble målt relativt i forhold til resterende spedgris i kullet, som ble kastret

uten gassanestesi. Studien til Hodgson har dermed god kontroll på konfunderende variabler, og høy indre validitet, da den måler det studien har til formål å måle. I likhet med studien til Walker, nevnes det ikke noe om intraoperativ smertelindring i studien til Hodgson.

Medikamentene administrert intraoperativt kan gi konfundering, ved å påvirke induksjonstid og anestesidybde. Dette kan svekke studiens formål, da anestesigassene ikke sammenlignes på likt grunnlag. Samtidig kan det ha betydning for resultatenes repliserbarhet. Hvorvidt grisene viste smerterespons under anestesen, som økt puls, hyperventilering, blodtrykksøkning etc., er heller ikke kommentert av Hodgson.

Både Walker og Hodgson konkluderer med at de undersøkte anesthesiagensene kan anbefales under kastrering av spedgris. Walker konkluderer på bakgrunn av dyrevelferden under inngrepet, tidsbruk og kostnader knyttet til gassanestesen. Hodgson begrunner konklusjonen med at begge anesthesiagensene ga økonomisk, trygg og effektiv induksjon og vedlikehold av anestesi. ISO ga kortere induksjon, lengre rekonvalesens og lavere EtCO<sub>2</sub>, resultater som var statistisk signifikante, men ansett av Hodgson for å ha minimal klinisk betydning. Isofluran ble vurdert for å være omtrent dobbelt så potent, og følgelig mye billigere, enn sevofluran. I klinisk sammenheng gjør dette at anestesi med ISO gjerne blir det foretrukne alternativet.

### Vurdering av kastreringsmetoder

Dyrevelferdsmessig kan vi spørre oss selv om kirurgisk kastrering er dyrevelferdsmessig forsvarlig slik som det er definert i lovverket, og om det er noe som skal fortsettes med. EU sier nei til dette med den deklarasjonen som ble vedtatt i 2010. De skriver at for å avskaffe kirurgi som metode, må det dannes en protokoll for en mer skånsom metode, som også har mindre postoperative komplikasjoner. Strøm (1996) skrev at dårlige hygienerutiner ved kirurgisk kastrering fører til økt mortalitet. Tielen (1974) og Kruijff og Welling (1988)

sammenlignet kastrerte griser med intakte råner og med purker, og konkluderte med at kastrering hadde senvirkninger slik som luftveisinfeksjoner og kroniske betennelsessykdommer (referert i Prunier et al., 2006).

Et annet alternativ er å føre opp intakte råner. Som nevnt tidligere i oppgaven, er hovedgrunnen til kastrering å bli kvitt rånelukt og smak i kjøttet. Men hva hvis dette kunne gjøres uten å kastre? Aluwe M et al., (2014) oppdaget at tilnærmet like genotyper, som inneholder Pietrain-rasens gener i noen tilfeller viste 0% sterk rånelukt. Noen produsenter hadde også 10% forekomst av sterk rånelukt. Hvordan dette lot seg gjøre er ikke spesifisert i litteraturen, og det er ikke skrevet noe om tilfeldighetene rundt denne observasjonen. Aluwe M et al., viser derimot at det kan være en mulighet for å avle opp griseraser med minimal eller uten rånelukt. Mer forskning på dette bør utføres for å kunne si med sikkerhet om det er en mulighet eller ikke.

Slik det er i dag vil intakte råner ha en bedre dyrevelferd i starten av livet. Etter hvert som de blir kjønnsmodne, vil det oppstå uønsket adferd som biting, aggresjon, slåssing, riding og seksuell adferd. Noen av disse eksemplene vil ha varierende alvorlighetsgrad av skader og konsekvenser (Von Borell et al., 2009). Boyle og Bjørklund (2007) observerte i sin studie at de intakte rånene fikk en mer aggressiv adferd når de tre største grisene i bingen ble sendt til slakt. Dette ble bekreftet av Fredriksen og Hexeberg (2008), som observerte at antall uønskede hendelser økte fra et gjennomsnitt på fem ganger i timen per gris til ti ganger. Dette mente de skyldes hierarkiplassering. De grisene som ble sendt til slakt først var oftest de som var høyest på rangstigen. De individene som ble igjen i bingen ville muligens da ønske å ta over lederposisjonen i gruppa. Boyle og Bjørklund (2007) konkluderte med at det å ha grisene i kjønnsblandede grupper reduserte noe av denne adferden, og vil være en bedre løsning. Hvilke andre tiltak som kan gjøres for å dempe adferden må undersøkes nærmere.

Kastrering demper forekomsten av aggressiv adferd, slik som biting og slåssing, og seksuell adferd slik som riding. Basert på det vi har referert i denne oppgaven synes vi derfor at framføring av intakte råner ikke er ett fullgodt alternativ. Vår oppfatning er basert på kunnskap om grisens naturlige adferd, og mangel på effektive løsninger. Aluwe M et al., (2014) oppdaget som nevnt tidligere at en bestemt genotype kan avles frem og føre til nedsatt rånelukt, noe vi tror kan tilfredsstille markedets krav til smak i kjøttet. En slik type avl vil derimot per dags dato ikke fjerne den seksuelle og aggressive adferden. Innredning, håndtering og miljø kan utbedres og tilpasses for å dempe noe av denne adferden.

Immunokastrering vil være ett bedre alternativ, ettersom det fjerner rånelukt og uønsket adferd. Til tross for dette, er ikke denne vaksinen et utbredt alternativ i dag til kirurgisk kastrering av gris. Immunkastrert gris skal ha et ekstra merke som viser at de er vaksinerte med Improvac (symbolbruk avgjøres av det enkelte slakteri). Det skal også kun leveres til mottak som har en skriftlig avtale med produsenten. Levering uten avtale eller uten attest, medfører at alle hanngriser i leveransen klassifiseres og avregnes som råne (Nortura 2020).

Animalia (2017a) skriver at det er utført en rekke studier for å dokumentere preparatets sikkerhet, og at det ikke er noen indikasjoner på at Improvac har uheldige effekter. Det aktive stoffet vil være virksomt på alle pattedyr, men kun når det injiseres og ikke ved konsum. Svinenæringen frykter at kjøtt med rånelukt skal komme ut på markedet til forbrukerne, og slik få redusert markedsandel. Slakteriene har til dags dato ikke implementert tilstrekkelige kontrollmetoder for å skille mellom vaksinerte og ubehandlede hanngriser (Svineportalen 2018). Kontrollmetoder finnes, men prøvetakingen som er tilgjengelig per dags dato tar for lang tid å få svar på. Dermed må all gris, uavhengig om den selekteres for prøvetaking,



behandles som råner videre på linja. Det vil si at grisene kun kan brukes i produkter der man kan skjule den eventuelle rånesmaken. Dette gjør at man ikke har mulighet til å sjekke alle vaksinerte gris per dags dato.

Immunokastrering oppgis i Aluwe m. et al. 2014 som et fullgodt alternativ til kirurgisk kastrering. Det kreves god kontroll av produsent og slakteri for å fange opp griser som ikke har god nok effekt av vaksinen for å forhindre at rånelukt på kjøttet når forbrukerne. Vi synes det negative med vaksinen er at rånenes adferd som slåssing og ridning først opphører etter andre vaksine. Det innebærer at denne adferden først opphører to til tre uker før slakt, altså ved fem måneders alder. Dette synes vi ikke samsvarer med god dyrevelferd, fordi det medfører stress for grisene. Vi er usikre på hvordan det er for produsentene eller veterinærene å administrere den andre dosen vaksine, fordi dyrene da er større, og det er varierende hvordan rutiner for helse, miljø og sikkerhet (HMS) blir ivaretatt. Et annet aspekt er risiko for selvinjisering, som kan forekomme selv ved bruk av automatiske injeksjonsmaskiner. En tredje svakhet ved immunokastrering, er at ettersom det er en vaksine så vil det aldri forekomme 100% effekt hos alle grisene. Dette skyldes genetiske forskjeller.

Kirurgisk kastrering, selv om det skal avskaffes, har potensiale til å være et alternativ av akseptabelt dyrevelferdsnivå. Inngrepet er raskt og skånsomt når det unngås rivning av sædstrengen, og det gis tilstrekkelig anestesi sammen med analgesi. Det som er en begrensning ved dagens gjennomføring, er antagelig grad av postoperativ smertelindring. I Norge er det lovpålagt å bruke langtidsvirkende smertelindring, men det er ikke definert hva som anses som langtidsvirkende. I Mattilsynets veiledning for inspektører om tilsyn med veterinærer, anbefales NSAIDs som langtidsvirkende smertelindring. Ifølge veiledningen har Ranheim v/ NMBU gitt en uttalelse som bekrefter at de NSAIDs registrert til bruk på svin i Norge trolig gir tilstrekkelig smertelindring, uavhengig av indikasjon (Mattilsynet 2021b.

## Forskjeller/mangler i lovverk EU

I de nordiske landene er lovene veldig like i utforming og innhold. Det er noen små forskjeller om hvem som kan utføre inngrep og medisinerer. Sverige er det eneste landet som sier at kastrering kan utføres av noen andre enn dyrehelsepersonell hvis grisen er under 7 dager gammel. Andre land i Europa, slik som Sveits har ikke en lov som krever bruk av analgesi, men bruker derimot anestesi. Dette har de til tross for rapporter som viser at bruk av gassanestesi ikke gir tilstrekkelig smertelindring for kirurgisk kastrering (Schweizer & Benz, 2009). Loven i Sveits sier også at kastreringen skal utføres av faglig kompetente personer, men eier av grisen kan selv skaffe seg et kompetansebevis slik at han eller hun kan utføre det selv. I Frankrike kan innehavere av gris og deres ansatte utføre kastrering av spedgris i alderen syv dager eller mindre. Dette skal forekomme under vilkår og teknikker fastsatt av ministeren for landbruk. Kriteriene er publisert i den offisielle bulletinen fra landbruksdepartementet.

I Tyskland sier dyrevelferdsloven at smertefulle inngrep på virveldyr skal utføres av veterinær og med anestesi. I en delparagraf motsier loven seg selv, og sier at kastrering i tillegg kan utføres av en annen person som har nødvendige kunnskaper og ferdigheter. Hvordan kunnskapen og ferdighetene skal bedømmes er ikke oppgitt. Tyskland har det eneste lovverket av de landene som er vurdert i denne oppgaven som sier at det skal administreres postoperativ smertelindring etter endt inngrep. Dette er ikke ett krav hvis grisen er under syv dager gammel. (Bundersministerium der Justiz Paragraf 6 2021). Norge og Danmark har som en del av sin lov som omhandler kastrering, at det skal gis langtidsvirkende analgesi, men det er ikke spesifisert når denne skal administreres. Om dette har en signifikant klinisk betydning for grisen, er ikke undersøkt nærmere i denne oppgaven.

## Kastreringsmetodenes påvirkning på kjøttkvalitet

Svinenæringen er en husdyrproduksjon med krav til lave kostnader og økonomisk rasjonell drift. For å oppnå rasjonell drift, er produsentene avhengig av god kvalitet på kjøttet, og at markedet vil kjøpe produktene. Det er utført flere forsøk som ser på ulike kirurgiske metoder og konsekvensene disse har på kjøttkvaliteten. I tabell 3 ser vi resultatet fra et slikt forsøk, utført av Aluwe M. et al (2014), der levende vekt i gjennomsnitt var lavere på gris kastret med CO<sub>2</sub>-anestesi, sammenlignet med de andre forsøksgruppene som ble brukt. Dette til tross for at produsentene hadde som mål å slakte grisene ved lik vekt. Slaktevekten var på sin side høyere for kirurgisk kastrering uten smertelindring (CONT), kirurgisk kastrering med meloksikam (MET) og kirurgisk kastrering med CO<sub>2</sub> gass (CO<sub>2</sub>), sammenlignet med immunokastrering (IM) og intakte råner (EM fra eng.: Entire males). Prosentandelen av magert kjøtt for EM var i gjennomsnitt 2,0 % høyere enn samlet data fra CONT, MET og CO<sub>2</sub>, og 1,3 % høyere enn IM. Videre var kjøtttykkelsen i gjennomsnitt 0,7 % høyere hos MET og 1,8 % lavere hos EM, sammenlignet med samlet data fra CONT, CO<sub>2</sub> og IM. Fettmengden var omsider i gjennomsnitt høyere for CONT, MET og CO<sub>2</sub>, og lavest for EM.

God kvalitet bestemmes ofte ut ifra fettmengde, hvor magert kjøttet er og hvor smakelig det er. Skatol og androstenon blir som nevnt tidligere produsert i fettvevet og fører til rånelukt. Lukten til skatol blir ofte sammenlignet med lukten til fjøs eller gjødsel, mens adrostenon blir sammenlignet med svette eller urin. Det er forståelig at dette kan føre til varierende grad av nedsatt appetitt hos forbrukerne av svineprodukter. Animalia (2017b) har sett på metoder for å skjule rånelukten ved ulik preparering. Eksempler som har hatt god effekt er bruk av magert kjøtt, ettersom skatol og adrostenon dannes i fett, tilsetning av aroma ved marinering, servering av kalde produkter og innblanding av rånekjøtt i andre produkter slik som pølser.

## Egen vurdering av problemstilling og litteratur

Basert på kunnskapen vi har tilegnet oss gjennom denne oppgaven, har vi kommet frem til at kirurgisk kastrering i henhold til Norges lovverk er det beste alternativet med tanke på dyrevelferd for grisene. Vi har kommet frem til dette, fordi vi opplever at behovet for anestesi og analgesi ivaretas i størst mulig grad, både med tanke på dyrevelferd og praktisk gjennomførelse. Norge er et foregangsland på dette feltet. I Norge har vi likevel potensiale for betydelig forbedring, men kan være ett forbilde særlig for andre europeiske land. Lovverk og prosedyrer bør alltid vurderes og følges opp på et senere tidspunkt for å vurdere om det er behov for oppdatering basert på ny forskning. Ved kirurgisk kastrering er lidokain med og uten adrenalin å foretrekke, etterfulgt av flunixin. Kriteriene for dette er at de gis i god nok tid før inngrepet skal startes, og i tilstrekkelig dose. Kirurgisk kastrering kan som nevnt tidligere føre til ulike postoperative komplikasjoner. Slike situasjoner kan til en viss grad unngås ved grundig og hyppig observering av grisene. Vi mener at bøndene burde få veiledning av veterinæren som utfører kastreringen, slik at de er i stand til å vurdere smerterelatert adferd. Hvis disse komponentene er til stede mener vi at kirurgisk kastrering slik det utføres i Norge er det mest dyrevelferdsmessig forsvarlige alternativet.

## Konklusjon

Vi konkluderer med at det fortsatt mangler kunnskap og lett tilgjengelig informasjon om smerteadferd hos gris, litteraturen brukt her danner et godt utgangspunkt. Det har blitt gjort store fremskritt innen dyrevelferd de siste 10 årene, og flere land er enige om at kirurgisk kastrering burde avskaffes. Vi tenker at alternativer som immunokastrering, bør tas mer i bruk der det er hensiktsmessig. Vi mener det bør være et lovkrav i alle land om anestesi og langtidsvirkende smertestillende på spedgris uansett alder frem til kirurgisk kastrering blir avskaffet. Et slikt lovverk vil fremme dyrevelferden betraktelig.

## Takk til bidragsytene

Vi har lyst til å takke Birgit Ranheim ved NMBU for god veiledning og innholdsrike diskusjoner. Vi vil også takke Animalia for et godt samarbeid over e-post.

## Summary

*Title:* Use and effect of analgesia and anesthesia in castration of pigs

*Authors:* Elinor Gran, Linda Helland og Tone Haven Hægeland

*Supervisor:* Birgit Ranheim, Norges Miljø- og Biovitenskapelige Universitet

Surgical castration of piglets is a routine procedure that is mainly performed during the animals' first week of life to remove boar taint and sexual behaviour. Every year, an estimated 100 million pigs are castrated within the EU. Several actors in pig production have signed a formal declaration to stop surgical castration of piglets. Castration is considered painful and stressful; therefore, it is a common concern whether the pain management is sufficient. Comparison of analgesic drugs, like NSAIDS, shows that flunixin and ketoprofen have the best analgetic effect, even though meloxicam is more frequently used. The effect of anaesthesia and analgesia is best assessed by the combined use of Piglets Grimace Scale, behavioural ethograms and physiological measurements.

There are varying laws in the different European countries regarding the use of anaesthesia and analgesia during surgical castration of piglets. There are also differences in the legislation regarding who can perform the castration, whether it must be veterinarians, farmers or only trained employees required. There is great variation in the degree of animal welfare during surgical castration. A good alternative to surgical castration is immunocastration. The piglets are castrated by injection of Improvac vet. The piglets are neutered by injection of Improvac. Uncastrated male piglets more than 8 weeks are vaccinated with 2 doses at least 4 weeks apart, the second dose is given 4-6 weeks before slaughter.

## Referanseliste over publikasjoner og lærebøker

- A Prunier, M. B., EH von Borell, S Cinotti, M Gunn, B Fredriksen, M Giersing, DB Morton, FAM Tuytens and A Velarde. (2006). A review of the welfare consequences of surgical castration in piglets and the evaluation of non-surgical methods.
- Abendschon, N., Senf, S., Deffner, P., Miller, R., Grott, A., Werner, J., Saller, A. M., Reiser, J., Weiss, C., Zablotzki, Y., et al. (2020). Local Anesthesia in Piglets Undergoing Castration-A Comparative Study to Investigate the Analgesic Effects of Four Local Anesthetics Based on Defensive Behavior and Side Effects. *Animals (Basel)*, 10 (10). doi: 10.3390/ani10101752.
- Agency, E. M. (u.å). *Improvac*. Tilgjengelig fra: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/veterinary/EPAR/improvac> (lest 05.04.2022).
- Aluwe, M., Tuytens, F. A. & Millet, S. (2014). Field experience with surgical castration with anaesthesia, analgesia, immunocastration and production of entire male pigs: performance, carcass traits and boar taint prevalence. *Animal*, 9 (3): 500-8. doi: 10.1017/S1751731114002894.
- Animalia. (2017a). *FAQ-Vaksinering mot Rånelukt*. Tilgjengelig fra: <https://www.animalia.no/no/Dyr/svin/helse-og-velferd-i-svinebesetninger/hanngris/faq---kastning-av-gris/svinebesetninger/hanngris/faq---kastning-av-gris/> (lest 07.04.2022).
- Animalia. (2017b). *Rånekjøtt*. Tilgjengelig fra: <https://www.animalia.no/no/kiott-egg/foredling/ranekjott/> (lest 10.01.2022).
- Arnesen, H. (2019). *Minuttvolum*. Store medisinske leksikon. Tilgjengelig fra: <https://sml.snl.no/minuttvolum> (lest 20.04.2022).
- Babol, J., Zamaratskaia, G., Juneja, R. K. & Lundström, K. (2004). The effect of age on distribution of skatole and indole levels in entire male pigs in four breeds: Yorkshire, Landrace, Hampshire and Duroc. *Meat Science*, 67 (2): 351-358. doi: <https://doi.org/10.1016/j.meatsci.2003.11.008>.
- Backus G., H. M., Juul N., Nalon E., de Briyne N., . (2017). *Second progress report 2015 – 2017 on the European declaration on alternatives to surgical castration of pigs* Tilgjengelig fra: <https://www.boarsontheway.com/wp-content/uploads/2018/08/Secondhttps://www.boarsontheway.com/wp-content/uploads/2018/08/Second-progress-report-2015-2017-final-1.pdf> (lest 02.02.2022).
- Björklund, L. & Boyle, L. (2006). Effects of fattening boars in mixed or single sex groups and split marketing on pig welfare. *Acta Veterinaria Scandinavica*, 16. doi: 10.1186/17510147-48-S1-P2.
- Boyd D., B. M. C. D., Cohen M., Devor M., Dworkin R., Greenspan J., Jensen T., King S., Koltzenburg M., Loeser J., Merskey H., Okifuji A., Paice J., Serra J., Treede R., and Woda A. (2011). *IASP Terminologi*. Tilgjengelig fra: <https://www.iasphttps://www.iasp-pain.org/resources/terminology/-painpain.org/resources/terminology/#pain> (lest 20.03.2022).

- Carbone, L. & Austin, J. (2016). Pain and Laboratory Animals: Publication Practices for Better Data Reproducibility and Better Animal Welfare. *PLoS One*, 11 (5): e0155001. doi: 10.1371/journal.pone.0155001.
- Committee for Medicinal Products for veterinary use. (2021). *European public MRL assessment report (EPMAR)*. Tilgjengelig fra: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/mrl-report/bupivacaine-bovine-specieshttps://www.ema.europa.eu/en/documents/mrl-report/bupivacaine-bovine-species-european-public-mrl-assessment-report-epmar-cvmp\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/mrl-report/bupivacaine-bovine-specieshttps://www.ema.europa.eu/en/documents/mrl-report/bupivacaine-bovine-species-european-public-mrl-assessment-report-epmar-cvmp_en.pdf) (lest 20.04.2022).
- Courboulay, V., Hemonic, A., Gadonna, M. & Prunier, A. (2010). Effect of local anesthesia or anti-inflammatory treatment on pain associated with piglet castration and on labour demand. *Journées de la Recherche Porcine en France*, 42: 27-34.
- Baggot J. D. (2001). The Bioavailability and Disposition of Antimicrobial Agents in Neonatal Animals. I: *The Physiological Basis of Veterinary Clinical Pharmacology*, s. 252-266.
- Bundersministerium der Justiz, (2021). *Tierschutzgesetz Dyrevernloven i versjon publisert 18. mai 2006 (BGBl. I s. 1206, 1313), som sist ble endret ved artikkel 105 i lov av 10. august 2021 (BGBl. I s. 3436) §6*. Tilgjengelig fra: <https://www.gesetze-iminternet.de/tierschg/BJNR012770972.htmlinternet.de/tierschg/BJNR012770972.html> (lest 19.04.2022).
- De Briyne, N., Berg, C., Blaha, T. & Temple, D. (2016). Pig castration: will the EU manage to ban pig castration by 2018? *Porcine Health Management*, 2 (1): 29. doi: 10.1186/s40813-016-0046-x.
- De Kruijff, J. M. & Welling, A. A. (1988). [Incidence of chronic inflammations in gilts and castrated boars]. *Tijdschr Diergeneeskd*, 113 (8): 415-7.
- Di Giminiani, P., Brierley, V. L. M. H., Scollo, A., Gottardo, F., Malcolm, E. M., Edwards, S. A. & Leach, M. C. (2016). The Assessment of Facial Expressions in Piglets Undergoing Tail Docking and Castration: Toward the Development of the Piglet Grimace Scale. *Frontiers in Veterinary Science*, 3. doi: 10.3389/fvets.2016.00100.
- Djurskyddsförordning. (1996). *Djurskyddsförordning 6 kap: Åtgärder som utförs på djur samt avel*. Tilgjengelig fra: <https://finlex.fi/sv/laki/ajantasa/1996/19960396?search%5Btype%5D=pika&search%5Bpika%5D=kastrering#highlight2> (lest 07.03.2022).
- Djurskyddsförordning. (2019). *Kastrering och avhorning*. Tilgjengelig fra: [https://rkrattsbaser.gov.se/sfst?fritext=kastrering&upph=false&post\\_id=1](https://rkrattsbaser.gov.se/sfst?fritext=kastrering&upph=false&post_id=1) (lest 09.03.2022).
- Dyrehelseportalen, K. (2022). *Tilgang til data fim bacheloroppgave* (E-post til Dyrehelseportalen Animalia 17.02.2022).
- Dyrevelfærdsloven. (2020). *Bekendtgørelse om dyrevelfærdsmæssige mindstekrav til hold af grise 30.11.2020*. Tilgjengelig fra: <https://www.retsinformation.dk/eli/lt/2020/1742> (lest 07.03.2022).
- Dzikamunhenga, R. S., Anthony, R., Coetzee, J., Gould, S., Johnson, A., Karriker, L., McKean, J., Millman, S. T., Niekamp, S. R. & O'Connor, A. M. (2014). Pain management in the neonatal piglet during routine management procedures. Part 1: a systematic review

- of randomized and non-randomized intervention studies. *Anim Health Res Rev*, 15 (1): 14-38. doi: 10.1017/s1466252314000061.
- EFSA. (2004). *Opinion of the Scientific Panel on Animal Health and Welfare on a request from the Commission related to welfare aspects of the castration of piglets*<sup>1</sup>. Tilgjengelig fra: [https://ec.europa.eu/food/system/files/2016-10/aw\\_prac\\_farm\\_pigs\\_casthttps://ec.europa.eu/food/system/files/2016-10/aw\\_prac\\_farm\\_pigs\\_cast-alt\\_sci\\_efs\\_a\\_opinion\\_welfare-aspects.pdfalt\\_sci\\_efs\\_a\\_opinion\\_welfare-aspects.pdf](https://ec.europa.eu/food/system/files/2016-10/aw_prac_farm_pigs_casthttps://ec.europa.eu/food/system/files/2016-10/aw_prac_farm_pigs_cast-alt_sci_efs_a_opinion_welfare-aspects.pdfalt_sci_efs_a_opinion_welfare-aspects.pdf) (lest 15.02.2022).
- Engelhardt, G., Homma, D., Schlegel, K., Utzmann, R. & Schnitzler, C. (1995a). Antiinflammatory, analgesic, antipyretic and related properties of meloxicam, a new nonsteroidal anti-inflammatory agent with favourable gastrointestinal tolerance. *Inflammation Research*, 44 (10): 423-433. doi: 10.1007/BF01757699.
- Engelhardt, G., Homma, D. & Schnitzler, C. (1995b). Meloxicam: A potent inhibitor of adjuvant arthritis in the Lewis rat. *Inflammation Research*, 44 (12): 548-555. doi: 10.1007/BF01757360.
- Enz, A., Schüpbach-Regula, G., Bettschart, R., Fuschini, E., Bürgi, E. & Sidler, X. (2013). [Experiences with pain control during piglet castration in Switzerland Part 1: Inhalation anesthesia]. *Schweiz Arch Tierheilkd*, 155 (12): 651-9. doi: 10.1024/00367281/a000530.
- European Commission, D.-G. f. H. a. F. S. (2016). *Pig castration: methods of anaesthesia and analgesia for all pigs and other alternatives for pigs used in traditional products*. Tilgjengelig fra: <https://op.europa.eu/en/publication-detail/-/publication/5fe8db00https://op.europa.eu/en/publication-detail/-/publication/5fe8db00-dbb8-11e6-ad7c-01aa75ed71a1dbb8-11e6-ad7c-01aa75ed71a1> (lest 13.03.2022).
- European Declaration, (2010). *European Declaration on alternatives to surgical castration of pigs*. Tilgjengelig fra: [https://ec.europa.eu/food/system/files/2016-10/aw\\_prac\\_farm\\_pigs\\_cast-alt\\_declaration\\_en.pdf](https://ec.europa.eu/food/system/files/2016-10/aw_prac_farm_pigs_cast-alt_declaration_en.pdf) (lest 02.02.2022).
- F. Gottardo, A. S., B. Contiero, A. Ravagnani, G. Tavella, D. Bernardini, G. M. De Benedictis, and S.A. Edwards. (2016). Pain alleviation during castration of piglets a comparative study of different farm option. doi: 10.2527/jas2016-0843.
- Federation of veterinarians of Europe, (2009). *Pig Castration*. Tilgjengelig fra: [https://fve.org/cms/wp-content/uploads/fve\\_09\\_040\\_castration\\_pigs\\_2009.pdf](https://fve.org/cms/wp-content/uploads/fve_09_040_castration_pigs_2009.pdf) (lest 12.03.2022).
- Felleskatalogen. (u.å). *Felleskatalogen over farmasøytiske preparater markedsført i Norge*. Tilgjengelig fra: <https://www.felleskatalogen.no/medisin-vet> (lest 01.04.2020).
- Fosse, T. K., Haga, H. A., Hormazabal, V., Haugejorden, G., Horsberg, T. E. & Ranheim, B. (2008). Pharmacokinetics and pharmacodynamics of meloxicam in piglets. *J Vet Pharmacol Ther*, 31 (3): 246-52. doi: 10.1111/j.1365-2885.2008.00958.x.
- Fosse, T. K., Horsberg, T. E., Haga, H. A., Hormazabal, V. & Ranheim, B. (2011a). Enantioselective pharmacokinetics of ketoprofen in piglets: the significance of neonatal age. *J Vet Pharmacol Ther*, 34 (2): 153-9. doi: 10.1111/j.13652885.2010.01205.x.
- Fosse, T. K., Toutain, P. L., Spadavecchia, C., Haga, H. A., Horsberg, T. E. & Ranheim, B.



- (2011b). Ketoprofen in piglets: enantioselective pharmacokinetics, pharmacodynamics and PK/PD modelling. *J Vet Pharmacol Ther*, 34 (4): 338-49. doi: 10.1111/j.1365-2885.2010.01236.x.
- Fredriksen, B. & Hexeberg, C. (2009). The effect of removing animals for slaughter on the behaviour of the remaining male and female pigs in the pen. *Res Vet Sci*, 86 (2): 36870. doi: 10.1016/j.rvsc.2008.06.005.
- Hansson, M., Lundeheim, N., Nyman, G. & Johansson, G. (2011). Effect of local anaesthesia and/or analgesia on pain responses induced by piglet castration. *Acta Veterinaria Scandinavica*, 53 (1): 34. doi: 10.1186/1751-0147-53-34.
- Hay, M., Vulin, A., Génin, S., Sales, P. & Prunier, A. (2003). Assessment of pain induced by castration in piglets: behavioral and physiological responses over the subsequent 5 days. *Applied Animal Behaviour Science*, 82 (3): 201-218. doi: 10.1016/s01681591(03)00059-5.
- Haukvik H. & Kulø M. (2016). FAQ om grisekastning og Improvac. Tilgjengelig fra: <https://dyrevern.no/article/faq-om-grisekastning/> (lest 31.05.2022)
- Hodgson, D. S. (2006). An inhaler device using liquid injection of isoflurane for short term anesthesia in piglets. *Vet Anaesth Analg*, 33 (4): 207-13. doi: 10.1111/j.14672995.2005.00258.x.
- Hodgson, D. S. (2007). Comparison of isoflurane and sevoflurane for short-term anesthesia in piglets. *Vet Anaesth Analg*, 34 (2): 117-24. doi: 10.1111/j.1467-2995.2006.00309.x.
- Hug, P. J., Cap, V. H., Honegger, J., Schupbach-Regula, G., Schwarz, A. & BettschartWolfensberger, R. (2018). Optimization of analgesia for piglet castration under isoflurane anaesthesia with parenteral butorphanol, meloxicam or intratesticular lidocaine. *Schweiz Arch Tierheilkd*, 160 (7-8): 461-467. doi: 10.17236/sat00169.
- Ison, S. H. & Rutherford, K. M. D. (2014). Attitudes of farmers and veterinarians towards pain and the use of pain relief in pigs. *The Veterinary Journal*, 202 (3): 622-627. doi: <https://doi.org/10.1016/j.tvjl.2014.10.003>.
- Johansen, A. V. (2018). *Løgtingslóg um djóravælfærd*. Tilgjengelig fra: <https://logir.fo/Logtingslog/49-fra-30-04-2018-um-djoravaelferd><https://logir.fo/Logtingslog/49-fra-30-04-2018-um-djoravaelferd-DjoravaelferdarloginDjoravaelferdarlogin>.
- Jordbruksverket. (2022). *Skötsel och stallmiljö för grisar*. Tilgjengelig fra: <https://jordbruksverket.se/djur/lantbruksdjur-och-hastar/grisar/skotsel-och><https://jordbruksverket.se/djur/lantbruksdjur-och-hastar/grisar/skotsel-och-stallmiljostallmiljo> (lest 07.03.2022).
- Keita, A., Pagot, E., Prunier, A. & Guidarini, C. (2010). Pre-emptive meloxicam for postoperative analgesia in piglets undergoing surgical castration. *Vet Anaesth Analg*, 37 (4): 367-74. doi: 10.1111/j.1467-2995.2010.00546.x.
- Kluivers-Poodt, M., Houx, B. B., Robben, S. R. M., Koop, G., Lambooi, E. & Hellebrekers, L. J. (2012). Effects of a local anaesthetic and NSAID in castration of piglets, on the acute pain responses, growth and mortality. *Animal*, 6 (9): 1469-1475. doi: <https://doi.org/10.1017/S1751731112000547>.

- Kluivers-Poodt, M., Zonderland, J. J., Verbraak, J., Lambooi, E. & Hellebrekers, L. J. (2013). Pain behaviour after castration of piglets; effect of pain relief with lidocaine and/or meloxicam. *Animal*, 7 (7): 1158-62. doi: 10.1017/s1751731113000086.
- Langhoff, R., Zöls, S., Barz, A., Palzer, A., Ritzmann, M. & Heinritzi, K. (2009). [Investigation about the use of analgesics for the reduction of castration-induced pain in suckling piglets]. *Berl Munch Tierarztl Wochenschr*, 122 (9-10): 325-32.
- Levionnois, O. L., Fosse, T. K. & Ranheim, B. (2018). PK/PD modeling of flunixin meglumine in a kaolin-induced inflammation model in piglets. *J Vet Pharmacol Ther*, 41 (2): 314323. doi: 10.1111/jvp.12468.
- Lonardi, C., Scollo, A., Normando, S., Brscic, M. & Gottardo, F. (2015). Can novel methods be useful for pain assessment of castrated piglets? *Animal*, 9 (5): 871-7. doi: 10.1017/S1751731114003176.
- Lovdata. (2010). *Forskrift om hold av svin 12.01.2010 nr 10*. Tilgjengelig fra: <https://lovdata.no/dokument/LTI/forskrift/2009-12-18-1808> (lest 04.03.2022).
- Luna, S. P. L., de Araujo, A. L., da Nobrega Neto, P. I., Brondani, J. T., de Oliveira, F. A., Azeredo, L., Telles, F. G. & Trindade, P. H. E. (2020). Validation of the UNESP-Botucatu pig composite acute pain scale (UPAPS). *PLoS One*, 15 (6): e0233552. doi: 10.1371/journal.pone.0233552.
- Marchant-Forde, J. N., Lay, D. C., Jr., McMunn, K. A., Cheng, H. W., Pajor, E. A. & Marchant-Forde, R. M. (2014). Postnatal piglet husbandry practices and well-being: The effects of alternative techniques delivered in combination. *Journal of Animal Science*, 92 (3): 1150-1160. doi: 10.2527/jas.2013-6929.
- Mattilsynet. (2021a). *Slik jobber Mattilsynet med velferd til norske griser*. Tilgjengelig fra: [https://www.mattilsynet.no/dyr\\_og\\_dyrehold/produksjonsdyr/svin/slik\\_jobber\\_mattilsynet\\_med\\_velferd\\_til\\_norske\\_griser.43490](https://www.mattilsynet.no/dyr_og_dyrehold/produksjonsdyr/svin/slik_jobber_mattilsynet_med_velferd_til_norske_griser.43490) (lest 04.03.2022).
- Mattilsynet. (2021b). *Veiledning for inspektører om tilsyn med veterinærer*. Tilgjengelig fra: [https://www.mattilsynet.no/dyr\\_og\\_dyrehold/produksjonsdyr/svin/tilsyn\\_med\\_velferden\\_for\\_svin\\_2021\\_2022/tilsyn\\_med\\_velferden\\_for\\_svin\\_20212022\\_veiledning\\_til\\_inspektorer\\_ved\\_tilsyn\\_med\\_veterinaerer.41728/binary/Tilsyn%20med%20velferden%20for%20svin%202021-2022:%20Veiledning%20til%20inspektorer%20ved%20tilsyn%20med%20veterinaerer](https://www.mattilsynet.no/dyr_og_dyrehold/produksjonsdyr/svin/tilsyn_med_velferden_for_svin_2021_2022/tilsyn_med_velferden_for_svin_20212022_veiledning_til_inspektorer_ved_tilsyn_med_veterinaerer.41728/binary/Tilsyn%20med%20velferden%20for%20svin%202021-2022:%20Veiledning%20til%20inspektorer%20ved%20tilsyn%20med%20veterinaerer).
- McGlone, J., Guay, K. & Garcia, A. (2016). Comparison of Intramuscular or Subcutaneous Injections vs. Castration in Pigs—Impacts on Behavior and Welfare. *Animals*, 6 (9): 52.
- Miljø og fødevareministeriet, f. (2019). *Retningslinjer for kurser i lokalbedøvelse af pattegrise forud for kastration*. Tilgjengelig fra: <https://www.foedevarestyrelsen.dk/SiteCollectionDocuments/Dyrevelfaerd%20og%20Veterinaermedicin/Veterinaermedicin/Laegemidler%20til%20dyr/Retningslinjer%20for%20kurser%20i%20lokalbedoelse%20af%20pattegrise%20forud%20for%20kastration.pdf> (lest 04.03.2022).
- Mørland, O. Skjønberg, V. (2022). *Tidevolum*. Store medisinske leksikon. Tilgjengelig fra: <https://sml.snl.no/tidevolum> (lest 20.04.2022).
- Nixon, E., Almond, G. W., Baynes, R. E. & Messenger, K. M. (2020). Comparative Plasma and Interstitial Fluid Pharmacokinetics of Meloxicam, Flunixin, and Ketoprofen in Neonatal Piglets. *Front Vet Sci*, 7: 82. doi: 10.3389/fvets.2020.00082.
- Nixon, E., Carlson, A. R., Routh, P. A., Hernandez, L., Almond, G. W., Baynes, R. E. &

- Messenger, K. M. (2021). Comparative effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs at castration and tail-docking in neonatal piglets. *PLoS One*, 16 (11): e0254409. doi: 10.1371/journal.pone.0254409.
- Nortura. (2020). *Immunokastrering av VAK-Gris*. Tilgjengelig fra: <https://medlem.nortura.no/gris/vak-gris/> (lest 07.04.2020).
- Numberger, J., Ritzmann, M., Ubel, N., Eddicks, M., Reese, S. & Zols, S. (2016). Ear tagging in piglets: the cortisol response with and without analgesia in comparison with castration and tail docking. *Animal*, 10 (11): 1864-1870. doi: 10.1017/S1751731116000811.
- Nyborg, P. Y., Sørig, A., Lykkegaard, K. Svendsen, O. (2000). Nociception after castration of juvenile pigs determined by quantitative estimation of c-Fos expressing neurons in the spinal cord dorsal horn. *Dansk Veterinærtidsskrift*, 83 (9): 16-17.
- O'Connor, A., Anthony, R., Bergamasco, L., Coetzee, J., Gould, S., Johnson, A. K., Karriker, L. A., Marchant-Forde, J. N., Martineau, G. S., McKean, J., et al. (2014). Pain management in the neonatal piglet during routine management procedures. Part 2: grading the quality of evidence and the strength of recommendations. *Anim Health Res Rev*, 15 (1): 39-62. doi: 10.1017/s1466252314000073.
- Posner, L. P. (2013). *Pain Pathway: Physiology and Recognition*. Tilgjengelig fra: <https://www.vetfolio.com/learn/article/pain-pathway-physiology-and-recognition> (lest 01.03.2022).
- Ranheim, B., Haga, H. A. & Ingebrigtsen, K. (2005a). Distribution of radioactive lidocaine injected into the testes in piglets. *J Vet Pharmacol Ther*, 28 (5): 481-3. doi: 10.1111/j.1365-2885.2005.00675.x.
- Ranheim, B. & Haga, H. A. (2006). Local anaesthesia for pigs subject to castration. *Acta Veterinaria Scandinavica*, 48 (1): S13. doi: 10.1186/1751-0147-48-S1-S13.
- Ranheim, H. (2005b). Castration of piglets: the analgesic effects of intratesticular and intrafunicular lidocaine injection.
- Ritter, J. F. R., J. Henderson Graeme, Loke Yoon Kong, MacEwan David J., Rang H. P. (2020). Rang and Dale's pharmacology.
- Robic, A., Larzul, C. & Bonneau, M. (2008). Genetic and metabolic aspects of androstenone and skatole deposition in pig adipose tissue: A review (Open Access publication). *Genetics Selection Evolution*, 40 (1): 129. doi: 10.1186/1297-9686-40-1-129.
- Robles, I., Park, R. M., Cramer, C. M., Wagner, B. K., Moraes, L. E., Viscardi, A. V., Coetzee, J. F. & Pairis-Garcia, M. D. (2021). Technical contribution: use of continuous recording video monitoring of maintenance and pain behaviors in piglets after surgical castration to validate six continuous time sampling periods for behavior scoring. *J Anim Sci*, 99 (11). doi: 10.1093/jas/skab310.
- Royal M Joseph, T. L. S., Michael Bodo, Eric Lombardini, Michael L Kent, Justin Upp, and Stephen W Rothwell. (2013). Assessment of postoperativ analgesia.pdf.
- Ræder, J. (2021). *Anestesi*. Tilgjengelig fra: <https://sml.snl.no/anestesi> (lest 20.04.2022).
- Saller, A. M., Werner, J., Reiser, J., Senf, S., Deffner, P., Abendschön, N., Weiß, C., Fischer, J., Schörwerth, A., Miller, R., et al. (2020). Local anesthesia in piglets undergoing castration—A comparative study to investigate the analgesic effects of four local anesthetics on the basis of acute physiological responses and limb movements. *PLOS ONE*, 15 (7): e0236742. doi: 10.1371/journal.pone.0236742.

- Schoos, A., Devreese, M. & Maes, D. G. (2019). Use of non-steroidal anti-inflammatory drugs in porcine health management. *Vet Rec*, 185 (6): 172. doi: 10.1136/vr.105170.
- Schulz, C., Ritzmann, M., Palzer, A., Heinritzi, K. & Zöls, S. (2007). [Effect of isoflurane inhalation anesthesia on postoperative pain due to castration of piglets]. *Berl Munch Tierarztl Wochenschr*, 120 (5-6): 177-82.
- Schwab, S., Follrich, B., Kurtev, V. & Keita, A. (2012). Ketoprofen - Practical use and efficacy for post-surgical analgesia in piglet castration. *Tierärztliche Umschau*, 67: 207-213.
- Schweizer Rainer J. , B. M. (2009). *Expert Report on the issue of the compatibility of the surgical castration of piglets using isoflurane inhalation anaesthesia with animal protection law*. Tilgjengelig fra: [https://www.animalprotection.net/piglets/expert\\_report.pdf](https://www.animalprotection.net/piglets/expert_report.pdf) (lest 21.02.2022).
- Sjaastad Ø.V, H. K. S. O. (2003). *Physiology of domestic animals*. Oslo: Scandinavian Veterinary Press.
- Skade, L., Kristensen, C. S., Nielsen, M. B. F. & Diness, L. H. (2021). Effect of two methods and two anaesthetics for local anaesthesia of piglets during castration. *Acta Veterinaria Scandinavica*, 63 (1): 1. doi: 10.1186/s13028-020-00566-8.
- Svineportalen. (2018). *Vaksinering mot rånelukt ikke uproblematisk*. Tilgjengelig fra: <https://svineportalen.no/vaksinering-mot-ranelukt-ikke-uproblematisk/> (lest 07.04.2022).
- Tenbergen, R., Friendship, R., Cassar, G., Amezcua, M. & Haley, D. (2014). Investigation of the use of meloxicam post farrowing for improving sow performance and reducing pain. *Journal of Swine Health and Production*, 22: 10-15.
- Tielen, M. (1974). De frekwentie en de zoötechnische precentie van long-en leveraandoeningen bij varkens.
- Van Beirendonck, S., Driessen, B., Verbeke, G. & Geers, R. (2011). Behavior of piglets after castration with or without carbon dioxide anesthesia. *J Anim Sci*, 89 (10): 3310-7. doi: 10.2527/jas.2010-3104.
- Viscardi, A. V., Hunniford, M., Lawlis, P., Leach, M. & Turner, P. V. (2017). Development of a Piglet Grimace Scale to Evaluate Piglet Pain Using Facial Expressions Following Castration and Tail Docking: A Pilot Study. *Front Vet Sci*, 4: 51. doi: 10.3389/fvets.2017.00051.
- Viscardi, A. V. & Turner, P. V. (2018). Use of Meloxicam or Ketoprofen for Piglet Pain Control Following Surgical Castration. *Front Vet Sci*, 5: 299. doi: 10.3389/fvets.2018.00299.
- Von Borell, E., Baumgartner, J., Giersing, M., Jäggin, N., Prunier, A., Tuytens, F. A. M. & Edwards, S. A. (2009). Animal welfare implications of surgical castration and its alternatives in pigs. *Animal*, 3 (11): 1488-1496. doi: <https://doi.org/10.1017/S1751731109004728>.
- Vullo, C., Barbieri, S., Catone, G., Graic, J. M., Magaletti, M., Di Rosa, A., Motta, A., Tremolada, C., Canali, E. & Dalla Costa, E. (2020). Is the Piglet Grimace Scale (PGS) a Useful Welfare Indicator to Assess Pain after Cryptorchidectomy in Growing Pigs? *Animals (Basel)*, 10 (3). doi: 10.3390/ani10030412.
- Walker, B., Jäggin, N., Doherr, M. & Schatzmann, U. (2004). Inhalation anaesthesia for castration of newborn piglets: experiences with isoflurane and isoflurane/NO. *J Vet Med A Physiol Pathol Clin Med*, 51 (3): 150-4. doi: 10.1111/j.14390442.2004.00617.x.

Yun, J., Ollila, A., Valros, A., Larenza-Menzies, P., Heinonen, M., Oliviero, C. & Peltoniemi, O. (2019). Behavioural alterations in piglets after surgical castration: Effects of analgesia and anaesthesia. *Research in Veterinary Science*, 125: 36-42. doi: <https://doi.org/10.1016/j.rvsc.2019.05.009>.

Zamaratskaia, G., Babol, J., Andersson, H. & Lundström, K. (2004). Plasma skatole and androstenone levels in entire male pigs and relationship between boar taint compounds, sex steroids and thyroxine at various ages. *Livestock Production Science*, 87 (2): 91-98. doi: <https://doi.org/10.1016/j.livprodsci.2003.09.022>.