



Sveriges lantbruksuniversitet
Fakulteten för Veterinärmedicin och husdjursvetenskap
Institutionen för Kliniska Vetenskaper

En jämförande studie mellan kreatininkoncentration i serum och GFR mätt med scintigrafi hos hund med misstänkt kronisk njursjukdom

Pernille Nolby

Uppsala

2009

Examensarbete inom veterinärprogrammet

*ISSN 1652-8697
Examensarbete 2010:14*

En jämförande studie mellan kreatininkoncentration
i serum och GFR mätt med scintigrafi hos hund
med misstänkt kronisk njursjukdom

Pernille Nolby

*Huvudhandledare: Professor Bernt Jones, Institutionen för Klinisk Kemi
Biträdande handledare: Charles Ley, Avdelningen för Bilddiagnostik, UDS
Biträdande handledare: Lena Pelander, universitetsadjunkt, UDS*

Examinator: Professor Ulf Emanuelson, Institutionen för Kliniska Vetenskaper

*Examensarbete inom veterinärprogrammet, Uppsala 2009
Fakulteten för Veterinärmedicin och husdjursvetenskap
Institutionen för Kliniska Vetenskaper
Kurskod: EX0239, Nivå X, 30hp*

Nyckelord: kronisk njursjukdom, kreatinin, glomerular filtration rate (GFR), scintigrafi

*Online publication of this work: <http://epsilon.slu.se>
ISSN 1652-8697
Examensarbete 2010:14*

INNEHÅLLSFÖRTECKNING

Tack	1
Summary	2
Sammanfattning	3
Inledning.....	4
Bakgrund och syfte.....	4
Litteraturoversikt, Njuren.....	5
Njurens anatomi	5
Njurarnas fysiologi.....	5
Filtration	5
Reabsorption.....	6
Sekretion.....	7
Reglering av urinens koncentration.....	7
Reglering av GFR.....	7
Kronisk njursjukdom.....	8
Diagnos.....	9
Klassificering av kronisk njursjukdom; IRIS	13
Litteraturoversikt, Scintigrafi	16
Strålning	16
Gammakameran	16
Anpassning av bilden	17
Scintigrafi av njurarna.....	19
Radioaktiva läkemedel för scintigrafi av njurar	19
Den scintigrafiska undersökningen	20
Hantering av bilden	21
Time activity curve (TAC) – Tids-aktivitetskurva.....	22
Tolkning av resultat.....	23
Material och metoder	25
Urval av hundar	25
Bearbetning på gammalab	26
Referensvärden.....	27
Resultat.....	28
Diskussion	33
Konklusioner	35
Framtida forskning	35
Referenslista	37
Böcker och tidskrifter	37

Internet	40
Bilaga A.....	41
Bilaga B.....	42

TACK

Jag vill rikta ett stort tack till mina handledare Lena Pelander och Charles Ley. Tack Lena för Din fantastiska entusiasm som sporrar till nyfikenhet och vilja att veta mer. Tack Charles för Ditt otroliga engagemang, för Din förmåga att dela med Dig av Din kunskap och för Ditt enorma tålamod med mig och bråkig scintigrafiutrustning.

Jag vill också tacka Dig, Mieth Berger, för att Du introducerade mig i scintigrafins underbara värld och för Din ständiga uppmuntran när det kändes svårt och krångligt.

Pernille Nolby
Uppsala den 11 januari 2010

"Education is the process of turning cocksure ignorance into thoughtful uncertainty."
Kenneth G. Johnson, 1922-2002, University of Wisconsin-Milwaukee

SUMMARY

Both serum creatinine and measuring GFR can be used to evaluate renal function in dogs suspected to have chronic kidney disease (CKD). Although high creatinine levels usually indicate renal disease, normal creatinine levels can be present in dogs with decreased renal filtration. Measuring GFR is generally believed to be the most accurate way of detecting decreased renal filtration and scintigraphy GFR using ^{99m}Tc -DTPA has been found to correlate well with the 'gold standard' inulin clearance method.

When measuring GFR by scintigraphy, ^{99m}Tc -DTPA is injected intravenously and radioactive decay of technetium gives rise to gamma radiation, which is registered by a gamma camera. Pictures and curves of radioactivity in the kidneys are generated by means of a computer program. Calculation of GFR can be performed by two methods; by the integral method, where GFR is presented as ml/kg/min and the plasma method, where GFR is presented as ml/L/min.

In this study, the GFR measured by scintigraphy was compared with the serum creatinine concentration in 23 dogs with suspected CKD. GFR was calculated with integral and plasma methods by a radiologist and a veterinary student.

The results confirmed that a normal creatinine value does not necessarily indicate normal filtration by the kidneys. In addition, the study illustrated that dogs with moderate to severe decreased kidney function could have a normal concentration of serum creatinine and that the creatinine value among these dogs showed no tendency of being high within the reference value. The study also showed the advantage of measuring one kidney's function at a time, which is possible only by GFR scintigraphy.

SAMMANFATTNING

Vid misstanke om kronisk njursjukdom på hund kan både kreatininkoncentration i serum och GFR mätas. Ett kreatininvärde som överstiger det övre referensvärdet tyder vanligen på en nedsatt njurfunktion, men hos hundar med nedsatt filtration kan även en normal kreatininkoncentration ses. Mätning av njurarnas glomerulära filtrationshastighet (GFR) anses vara den bästa metoden för kontroll av njurfunktionen hos hund och mätning av GFR genom scintigrafi med ^{99m}Tc -DTPA har visat sig korrelera väl med 'the gold standard method' för GFR-mätning; renal clearance av inulin.

Vid mätning av GFR genom scintigrafi injiceras ^{99m}Tc -DTPA intravenöst i hunden. Genom radioaktivt sönderfall av ^{99m}Tc uppstår gammastrålar som fångas upp med en gammakamera. Via ett dataprogram erhålls bilder och kurvor som visar njurens upptag av radioaktivitet. För beräkning av GFR används två olika metoder; integralmetoden, där GFR-värden erhålls i ml/kg/min och plasmametoden, där GFR-värden erhålls i ml/L/min.

I den här studien jämfördes GFR-värden erhållna från scintigrafi med kreatininvärden i serum hos 23 hundar med misstänkt kronisk njursjukdom. GFR beräknades med både integral- och plasmametoden av en radiolog och en veterinärstudent.

Resultaten bekräftade att ett normalt kreatininvärde i serum inte behöver betyda att njurfiltrationen är normal. Dessutom noterades att hundar med måttligt till kraftigt nedsatt njurfiltration kan ha normalt kreatininvärde i serum. Det sågs ingen tendens till att kreatininvärdet hos dessa hundar låg i det övre referensområdet. Studien visade också fördelen med att kunna studera funktionen i vardera njuren för sig – något som är möjligt endast med scintigrafi.

INLEDNING

Bakgrund och syfte

Kronisk njursjukdom (chronic kidney disease, CKD) på hund är en irreversibel sjukdom som inte går att bota. Däremot kan progression av sjukdomen sannolikt bromsas upp genom medicinering och korrekt utfodring. För bästa möjliga prognos är det av största vikt att diagnosen ställs i ett tidigt stadium av sjukdomsförloppet.

Vid klinisk misstanke om CKD på hund tas blodprov i vilket serumkoncentrationen kreatinin mäts. Då koncentrationen kreatinin är förhöjd i förhållande till det övre referensvärdet och pre- och postrenala orsaker har uteslutits, kan en nedsatt njurfunktion konstateras. Men om kreatinivärdet ligger inom referensområdet kan en njurskada inte uteslutas. Kreatinivärdet i serum stiger först då cirka 75 % av njurvävnaden är skadad (Kerl & Cook, 2005). Att mäta kreatinin i serum är således en okänslig metod för att påvisa njursjukdom i ett tidigt skede. Dessutom är spannet mellan nedre och övre gränsvärdet för kreatinin mycket brett, vilket medför att ett värde som är normalt hos en hund kan vara förhöjt hos en annan (Gleadhill et al., 1995).

Den bästa metoden för att studera njurfunktionen hos hund anses vara att mäta njurarnas glomerulära filtrationshastighet (glomerular filtration rate, GFR) (Wehner et al., 2008; Prigent, 2007; Gleadhill et al., 1995). Med GFR avses den volym plasma som filtreras i glomeruli per tidsenhet.

Scintigrafi är en bilddiagnostisk metod som inleds med att en substans märkt med en radioaktiv isotop injiceras. Vid sönderfall av den radioaktiva isotopen uppstår gammastrålning vilken fångas upp med en gammakamera. Genom att mäta GFR med scintigrafi kan man påvisa en nedsatt filtration tidigare än genom att mäta koncentrationen kreatinin i serum (Gleadhill et al., 1995).

Syftet med denna uppsats är att beskriva hur GFR-mätning genom scintigrafi på hund utförs samt att jämföra kreatininkoncentrationen i serum med GFR-värden erhållna efter scintigrafisk undersökning. Vidare är syftet med uppsatsen att få en uppfattning om var inom referensområdet kreatinivärdet ligger hos hundar med nedsatt filtration och ”normal” kreatininkoncentration. Ett mindre spann mellan lägsta och högsta referensvärde för kreatinin skulle möjligen kunna öka chansen för den kliniskt verksamma veterinären att redan i ett tidigt skede påvisa kronisk njursjukdom hos hund. Är det möjligt att, genom denna studie, upprätta ett snävare referensområde för kreatininkoncentrationen i serum?

Studien syftar också till att utreda när det är aktuellt att mäta GFR med scintigrafi.

LITTERATURÖVERSIKT, NJUREN

Njurens anatomi

Hundens njurar är belägna kraniodorsalt i bukhålan. Höger njure ligger normalt mer kranialt än vänster, vanligtvis i höjd med de tre första ländkotorna, och dess kraniala pol ligger i kontakt med fossa renale i levern. Vänster njure ligger i höjd med andra till fjärde ländkotan. Trots att båda njurarna ligger retroperitonealt kan deras anatomiska position variera med andningen samt hundens hållning. Vänster njure går att palpera på många hundar. Höger njure kan ofta palperas på magra patienter. Njurarna är bönmformade och på den konkava ytan finns *hilus*, vilken är platsen där blod- och lymfkärl samt nerver når njurens parenkym. Det är från hilus uretären lämnar njuren. Njurarnas parenkym omges av en fibrös bindvävskapsel. Parenkymet delas upp i bark (*cortex*) och märg (*medulla*). Dessa kan skiljas åt makroskopiskt på en tvärsnittad njure; den yttre barken är rödbrun och har ett granulärt utseende, medan den inre märgen är ljusare och mer gråröd i färgen (Dyce et al., 2002). Njurens funktionella enheter benämns nefron (Sjaastad et al., 2003). Det finns mer än 400 000 nefron i vardera njuren hos hund (Squires, 2007). Varje nefron utgörs av ett kapillärt nätverk, glomerulus, och ett tubulärt system vars olika segment namnges efter funktion och anatomisk position. Glomeruli är belägna i barken (Sjaastad et al., 2003) och tubuli börjar i barken och slutar med samlingsrören inne i njurmärgen (Verlander, 2002). Samlingsrören mynnar i njurbäckenet och därifrån leds urinen till urinblåsan via uretären. Från bukaorta avgår *arteria renale dx.* respektive *sin.* som försörjer höger respektive vänster njure med blod. Vid övergången mellan njurens märg och bark förgrenar sig *arteria renale* till mindre artärer och arterioler (Dyce et al., 2002). Det är via den afferenta arteriolen blodet når glomerulus. Blodet lämnar glomerulus via den efferenta arteriolen som fortsätter som peritubulär arteriol. Blodet når, efter passage genom njurarna, den systemiska cirkulationen via *vena renale* och *vena cava caudalis* (Verlander, 2002). Varje glomerulus omges av Bowmans kapsel som består av dubbla epitellager. Denna kapsel fortsätter i det tubulära systemet som utgör resten av nefronet (Sjaastad et al., 2003).

Njurarnas fysiologi

Njurarna tar emot mellan 20 och 25 % av hjärtminutvolymen. Blodet som når njurarna filtreras och metaboliska restprodukter avlägsnas via urinen. Genom filtration, reabsorption och utsöndring reglerar njuren också blodets osmolaritet, stabiliserar mängden extracellulär vätska, styr koncentrationen av olika joner samt bidrar till syra-bas-balansen i kroppen (Verlander, 2002).

Filtration

Filtration av plasma sker i njurens glomeruli och innebär att vatten och lösta ämnen passerar över kapillärväggen och in i Bowmans kapsel. Hydrostatiskt tryck inuti kapillären samt det kolloidosmotiska trycket i Bowmans kapsel främjar filtrationen, medan det kolloidosmotiska trycket i kapillären och det hydrostatiska trycket i Bowmans kapsel verkar mot filtration. I en fullt fungerande njure ska få plasmaproteiner filtreras ut på grund av att de är stora molekyler som inte får plats att passera genom porerna i glomeruli (Verlander, 2002). Dessutom hindras passage av proteiner på grund av att de har en negativ laddning. Endotelceller och proteiner i basal lamina i glomeruli har också en negativ laddning vilket gör att plasmaproteiner repellerar mot dessa och filtration av de större proteinerna förhindras. Alltjämnt kommer små mängder albumin, som är det minsta plasmaproteinet (molekylärvikt cirka 69 kD), och vissa peptidhormoner, att filtreras ut. Nästan hundra procent av dessa proteiner kommer dock att

reabsorberas i tubuli och återvända till blodbanan (Sjaastad et al., 2003). Eftersom vätskekomponenten i plasma filtreras ut, kommer koncentrationen av plasmaproteiner att öka successivt genom glomeruli och den peritubulära kapillären. Resultatet blir att det hydrostatiska trycket sjunker och det proteinosmotiska trycket i kärnen ökar. Kombinationen leder till att filtrationen minskar längs med kapillärbädden (Verlander, 2002).

Reabsorption

Vid filtrationen når i stort sett alla komponenter av plasman, förutom proteiner, Bowmans kapsel. Reabsorptionen syftar till ett selektivt återupptag av lösta ämnen. Detta återupptag regleras efter kroppens behov. Restprodukter tas inte upp, utan utsöndras med urinen (Sjaastad et al., 2003). Det mesta av reabsorptionen sker i proximala tubuli. Permeabiliteten för vatten är högre i proximala tubuli än i distala tubuli och samlingsrören. Epitelcellerna som vetter mot lumen i proximala tubuli bekläds med microvilli, vilket möjliggör transport av stora mängder vätska och lösta ämnen. I proximala tubuli resorberas minst 60 % av de ämnen som filtrerats ut ur glomeruli. Upptag av vätska och lösta ämnen i proximala tubuli sker dels transcellulärt, dels paracellulärt. Det transcellulära upptaget sker med bärartransport *genom* tubulicellen, medan det paracellulära upptaget sker genom passiv transport *mellan* cellerna. Vätska och lösta ämnen hamnar då mellan proximala tubuli och den peritubulära kapillären, det vill säga i interstitiet. Den peritubulära kapillären är fortsättningen på glomerulus efferenta arteriol. Eftersom filtrationen lett till ett lågt hydrostatiskt tryck och ett högt proteinosmotiskt tryck i de peritubulära kärnen, kommer transport av vätska och lösta ämnen från interstitiet till blodomloppet att främjas (Verlander, 2002).

Glukos ska normalt resorberas fullständigt, men en plasmanivå överstigande cirka 10 mmol/l resulterar i glukosuri. Njuren deltar således inte i kroppens normala reglering av glukoshalten i blodet, utan ser snarare till att glukos inte *förloras* genom urinen. I proximala tubuli sker även resorption av albumin och andra små proteiner som har filtrerats ut genom glomerulus. Upptag av proteiner sker genom endocytos. Inne i epitelcellen bryts proteinerna ner till aminosyror som transporteras vidare ut till interstitiet genom diffusion (Sjaastad et al., 2003).

Upptag av glukos och proteiner sker utan hormonell påverkan, till skillnad från upptaget av natrium, kalium och kalcium. Natrium tas till cirka 70 % upp i proximala tubuli. Natriumupptaget i distala tubuli och samlingsrören styrs av hormonet aldosteron (se vidare under rubriken Reglering av GFR). Atrial natriuretic peptide (ANP) är ett hormon som frisätts från förmakets väggar då blodtrycket ökar. ANP hämmar aldosteron och ger således en ökad utsöndring av natrium och vatten, samt ett ökat upptag av kalium (Sjaastad et al., 2003).

Kalcium som är bundet till proteiner i plasma kan inte filtreras genom glomerulus. Det är således endast fritt kalcium som finns i filtratet. Det mesta av detta kalcium tas upp i proximala tubuli. Upptag sker dock även i Henles slynga och i distala tubuli och sker då under inverkan av parathormon från paratyroidea. Även bikarbonat resorberas till största del i proximala tubuli. Finjustering av kroppens väte- och bikarbonatbalans sker genom ökad eller minskad resorption i distala tubuli och samlingsrören (Sjaastad et al., 2003).

Urea, som är en metabolit från proteinmetabolismen i levern, filtreras fritt över kapillären i glomeruli och reabsorberas i proximala tubuli och i samlingsrören. Reabsorptionen ökar under inflytande av ADH. Urea har en mycket viktig roll vid produktion av koncentrerad urin (se vidare under rubriken Reglering av urinens koncentration).

Sekretion

Utsöndring av ämnen från peritubulära kapillären till tubulilumen är viktig framför allt för ämnen som är bundna till plasmaproteiner. På grund av bindning till proteiner kommer dessa ämnen inte att filtreras ut över glomerulimembranet. Sekretionen sker genom att fria molekyler utsöndras till tubuli genom aktiv transport. Då kommer vissa av de bundna molekylerna att lossna från sina bärarproteiner och de kan då också utsöndras till urinen genom sekretion (Sjaastad et al., 2003).

Reglering av urinens koncentration

Två mekanismer reglerar urinens koncentration;

1. interstitiets osmotiska tryck i njurmärgen
2. samlingsrörens permeabilitet för vatten som i sin tur regleras av ADH (antidiuretiskt hormon även kallat vasopressin).

Det finns två olika sorters nefron vars tubuli löper olika djupt ner i märgen. De superficiala, eller ytliga nefronen, har en kort Henles slynga, som löper endast en bit ner i medullan. De juxtamedullära nefronen har en Henles slynga som går djupare ner i medullan och är den typ av nefron som ansvarar för njurens förmåga att koncentrera urinen så att osmolariteten i urinen överstiger osmolariteten i plasman. Den tjocka delen av Henles ascenderande slynga tar aktivt upp natrium-, kalium- och kloridjoner, men är inte permeabel för vatten. Jonerna bygger upp den del av koncentrationsgradienten i interstitiet, som gör att vatten dras ut från den descenderande delen av Henles slynga, vilken alltså har hög permeabilitet för vatten. Osmolaritetsgradienten ökar på så vis från cortex in mot medulla. Den ökade osmolariteten i interstitiet leder också till att vatten dras från distala tubuli och samlingsrören. Permeabiliteten för vatten i dessa avsnitt ökar under inflytande av ADH. ADH produceras i hypothalamus och utsöndras från hypofysen. ADH-utsöndringen ökar då osmolariteten i plasma ökar och det finns ett behov att spara på vatten. Urea produceras i levern och är en restprodukt vid proteinmetabolismen. Den tjocka delen av Henles ascenderande slynga, distala tubuli och den kortikala delen av samlingsrören har låg permeabilitet för urea. Femtio procent av filtrerad urea resorberas i proximala tubuli. Resorption av urea sker även i den medullära delen av samlingsrören och regleras där av ADH som ger ett ökat ureaupptag. Urea bygger upp den andra delen av koncentrationsgradienten i interstitiet. Då upptaget av urea ökar, ökar det osmotiska trycket i njurmärgen och vatten följer urea ut ur samlingsrören genom osmos. Ökad utsöndring av ADH ger således en mer koncentrerad urin (Sjaastad et al., 2003; Verlander, 2002).

Reglering av GFR

En frisk njure håller GFR på en konstant nivå oavsett plasmavolym och systemiskt blodtryck. Detta är medierat på tre sätt; genom renin-angiotensin-aldosteron systemet, genom en myogen reflex samt via den juxtaglomerulära apparaten (Verlander, 2002).

Renin-angiotensin-aldosteron systemet (RAAS)

Renin är ett hormon som produceras av specialiserade celler i den afferenta arteriolen. Hormonet frisätts då perfusionen i njuren sjunker, vanligtvis till följd av ett sänkt systemiskt

blodtryck. Renin omvandlar angiotensinogen till angiotensin I i levern. Angiotensin I omvandlas i sin tur till angiotensin II i endotelceller i framför allt lungor och njurar. Angiotensin II har två huvudsakliga funktioner; dels orsakar angiotensin II en generell vasokonstriktion vilket leder till ett ökat systemiskt blodtryck, dels stimulerar det frisättning av mineralokortikoiden aldosteron från binjurebarken. Aldosteron gör att upptaget av vatten och natrium i samlingsrören ökar. Följden blir att vätskevolymen i kroppen ökar och det systemiska blodtrycket ökar; perfusionen i njurarna förbättras. Angiotensin II ger också en ökad utsöndring av ADH från hypofysen, vilket stimulerar reabsorption av urea och vatten i njurarna. För att det inte ska ske vasokonstriktion i njurens kärl, frisätts vasodilaterande prostaglandiner lokalt i njuren. När perfusionen i njurarna är återställd, minskar utsöndringen av renin via ett negativt feedback-system (Verlander, 2002).

Myogen reflex

Arterioler i glomeruli reagerar på förändringar i blodtrycket. Om blodtrycket ökar och väggen i arteriolen täns ut, kommer den myogena reflexen att ge en vasokonstriktion i arteriolen. Vice versa kommer ett reducerat blodtryck ge en vasodilatation för att blodflödet i njuren och således även GFR ska bibehållas (Verlander, 2002).

Den juxtaglomerulära apparaten

Macula Densa är en grupp epitelceller som finns distalt i ascenderande Henles slinga (Verlander, 2002). När det arteriella blodtrycket faller, kommer även det renala blodflödet och GFR att sjunka temporärt. Macula Densa signalerar då till glatt muskulatur i den afferenta arteriolen som då relaxerar och blodflödet och filtrationen kan hållas på en normal nivå (Sjaastad et al., 2003).

GFR kan sjunka vid dehydrering och under inverkan av sedativa läkemedel med vasodilaterande effekt. Stress, vätsketerapi, behandling med diuretika och mätning efter ett dietärt proteinintag kan leda till ett falskt högt värde på GFR. På människa ökar renalt blodflöde och följaktligen så också GFR med 20-30 % 1-2 timmar efter en proteinrik måltid (Guyton & Hall, 2000).

I denna uppsats ligger fokus på njuren som en del av urinorganen, men njurarna har även andra viktiga, endokrina funktioner;

- Att producera erytropoetin som är ett hormon som stimulerar till erytropoes i benmärgen.
- Att producera renin som är en viktig del i renin-angiotensin systemet som reglerar blodvolym och blodtryck
- Att producera kalcitriol, som är den aktiva formen av vitamin D, vilket behövs vid reglering av kroppens kalciumhomeostas
- Att genom glukoneogenes producera glukos vid exempelvis långvarig svält (Sjaastad et al., 2003).

Kronisk njursjukdom

Definitionen av kronisk njursjukdom är enligt Toto (2004) en njurskada med eller utan försämrad GFR, som yttrar sig antingen genom tecken på sjukdom eller genom förändrade biokemiska värden i blod eller urin alternativt i bildiagnostiska avvikelser. Vid en kronisk njurskada har antalet fungerande nefron reducerats. Initialt i sjukdomsförloppet sker det en kompensatorisk hypertrofi av de kvarvarande nefronen och njurens funktion påverkas lindrigt

eller inte alls. I takt med att fler nefron slås ut kommer totala GFR så småningom att minska och till slut leda till symtom på njurinsufficiens. Azotemi uppstår när kvävehaltiga ämnen, så som urea och kreatinin, stiger i serum/plasma till följd av njurskadan. Azotemi sker först då > 75 % av njurens funktion är utslagen. Vid uremi ser man symtom, till exempel gastrit, ulcera i slemhinnor, acidosis och osteodystrofi. GFR hos uremiska patienter är vanligen reducerad med cirka 90 %. Njursjukdom kan ses till följd av både glomerulopati och skador i det tubulära systemet. Vid kronisk njursjukdom finner man sällan den underliggande orsaken till skadorna. När en del av nefronet har skadats, sprids skadan successivt och snart omfattar skadan hela nefronet som då mister sin funktion. Vid kronisk njurskada ses därför ofta en kombination av glomeruliskador och tubulära skador. Följden blir en nedsatt filtrationsförmåga.

Diagnos

Blodprov

Kreatinin

Kreatinin är en vattenlöslig, liten molekyl, med molekylvikten 113 dalton. Kreatinin är en nedbrytningsprodukt av kreatinfosfat och kreatin som bildas vid proteinmetabolismen i muskelvävnad, samt till viss del tas upp från födan i tarmen (Braun et al., 2003). Kreatinin filtreras fritt över glomeruli vilket gör att koncentrationen i primärurinen är den samma som koncentrationen i plasman. Endast en obetydlig andel kreatinin utsöndras i proximala tubuli, framför allt på hanhundar. I en studie utförd av O'Connell et al (1962) konstaterades att den tubulära sekretionen av kreatinin hos tikar ökar efter testosteronbehandling. Sekretionen är således hormonberoende. Inom humansjukvården har man olika referensvärden för kvinnor och män. Där anses referensvärdet för kreatinin på kvinnor ligga mellan 40 och 90 $\mu\text{mol/L}$, medan det för män ligger mellan 50 och 100 $\mu\text{mol/L}$ (internet, Sjukvårdsrådgivningen). Produktionen av kreatinin i muskelvävnad är konstant och ämnet distribueras jämt i kroppens vätskerum (Watson et al., 2002). Då kreatinivärdet stiger i serum har patienten en nedsatt GFR. Dock är sambandet kurvilinear, vilket innebär att det krävs en kraftigt sänkt GFR innan kreatinivärdet överstiger det övre referensvärdet (Lees, 2004; Toutain et al., 2000; Grauer et al., 1985). Först då över 75 % av nefronen har slutat fungera ses en ökad kreatininkoncentration i serum (Kerl & Cook, 2005). Kreatinivärdet i serum som test för kontroll av njurfiltrationen har således en hög specificitet men en relativt låg sensitivitet. Värdet i serum kan stiga efter en proteinrik måltid och kvarstå högt i upp till 12 timmar. Därför bör utvärdering av njurfunktionen genom mätning av serumkreatinin ske efter minst 12 timmars svält (Watson et al., 1980). Dessutom kan kreatinivärdet i serum öka vid dehydrering som överstiger 5 % (English et al., 1980). Blodprover för analys av kreatinin bör därför tas på patienter med normal vätskestatus. Hos en hund som har magrat av snabbt kan ett ökat kreatinivärde ses. Likaså kan postrenala störningar, vanligen i form av obstruktion i nedre urinvägarna eller urinblåseruptur, ge ett förhöjt kreatinivärde. Spannet från det undre referensvärdet till det övre är mycket brett. Detta beror på att kreatinivärdet kan variera beroende på bland annat hundras, ålder på hunden, muskelsammansättning och kön. I flera studier har man sett att kreatinivärdet ligger lågt hos den nyfödda valpen, men att det ligger normalt från några dagars ålder upp till två månaders ålder. Efter två månaders ålder och fram till cirka ett års ålder kan kreatinivärdet vara måttligt förhöjt (Kuhl et al., 2000; Kraft et al., 1996; Wolford et al., 1988).

Urea

Koncentrationen urea i serum ökar efter en proteinrik måltid, vid katabola tillstånd, vid feber och infektioner, vid dehydrering, vid behandling med vissa läkemedel samt vid

gastrointestinala blödningar. I samband med vissa leversjukdomar, till exempel porta-cava shunt, minskar mängden urea i serum. Likaså sjunker urea vid långvarig svält. Vid njurskador ses en ökning av urea i serum, men på grund av att ureamängden i serum påverkas av flera andra faktorer, är ureavärdet i serum ett dåligt mått på njurarnas funktion (Squires, 2007). Ett lågt ureavärde i serum kombinerat med ett högt kreatininvärde i serum bör dock ge misstanke om hypoproteinemi orsakad av allvarlig kronisk njursvikt.

Cystatin C

Cystatin C är ett litet protein (14 kD) som frisätts från samtliga kärnförande celler. Cystatin C är en proteashämmare. Produktionen är konstant och oberoende av ålder och kön. Cystatin C uppfyller de krav som finns för en god GFR-markör; det sker fullständig filtration via glomeruli, det sker ingen reabsorption av ämnet och det sker ingen tubulär utsöndring. Inom humanmedicinen används cystatin C snarare än kreatinin som biokemisk markör för GFR vid misstanke om kronisk njursjukdom (Kyhse-Andersen et al., 1994). I en studie från 2008, undersöker Wehner et al. om man kan använda ett human-kit för mätning av cystatin C på hundar. I samma studie jämförs koncentrationen av cystatin C och kreatininvärdet i serum med clearance av exogent kreatinin. Wehner et al. visar att testet som används för människa även fungerar på hund. Bland hundar med måttligt nedsatt clearance av exogent kreatinin var medianvärdet för cystatin C förhöjt, medan medianvärdet för serumkreatinin låg inom referensområdet. Bland hundar med kraftigt nedsatt clearance av exogent kreatinin hade samtliga hundar förhöjt cystatin C. Några av hundarna med kraftigt nedsatt clearance av exogent kreatinin hade normala serumkreatininvärden. Wehner et al. rekommenderar att man, för att ställa diagnosen njursvikt tidigare än enbart genom att mäta kreatininvärdet i serum, även mäter mängden cystatin C. I studien var specificiteten för serumkreatinin högre än för cystatin C, varför författarna rekommenderar att mätning av serumkreatinin inte ska ersättas av cystatin C-mätning.

Urinprov

Densitet och osmolalitet

Urinens densitet (urine specific gravity, USG) och osmolalitet är två mått på njurens förmåga att koncentrera eller späda urinen. Osmolalitet anger antalet molekyler per kilo vatten och värdet på osmolaliteten påverkas inte av molekylernas storlek (Bovee et al., 1969). Densitet anger ett värde på massa per volymenhet och påverkas således av både molekylstorlek och antalet molekyler. Osmolalitet är egentligen det bästa måttet på njurens förmåga att producera koncentrerad eller utspädd urin, men det är vanligen densiteten som mäts i praktiken. Densitet i urin är lätt att mäta med en refraktometer (George, 2001). Förekomst av molekyler med hög molekylvikt i urinen kan, vid mätning av densiteten, bidra till att njurens förmåga att koncentrera urinen överskattas. Exempel på sådana molekyler är albumin, iohexol och glukos (Voinescu et al., 2002). På hund ses en försämrad förmåga att koncentrera urinen först då cirka 66 % av nefronen har slutat att fungera (Kerl & Cook, 2005). Att mäta densiteten i urinen är således en relativt okänslig metod för kontroll av njurfunktionen. Vid bedömning av densiteten bör hänsyn tas till bland annat hundens vätskestatus och om den har behandlats med dropp och/eller vätskedrivande läkemedel. Hos en patient med azotemi kan urinens densitet ge information om azotemin är prerenal eller renal. Isostenuri betyder att urinen har samma densitet som plasman och ultrafiltratet, det vill säga i normalfallet 1,008–1,012 g/ml. Isostenuri ses ofta hos hundar med njursvikt. Vid hypostenuri är urinens densitet < 1,008, vilket tyder på att njurens utspädning av urinen fungerar. (Wamsley & Alleman, 2007). Enligt Stockham et al. (2002) är densiteten hos hundar med normal njurfunktion och normal vätskestatus 1,015–1,045 g/ml.

Proteinförekomst

Vid njurskada ökar storleken på porerna i glomeruli och den negativa laddningen som finns i endotelceller och basal lamina avtar i styrka. Proteinläckage från blodbanan resulterar då i proteinuri (Sjaastad et al., 2003). En ökad porstorlek i glomeruli kan orsakas av att immunokomplex har deponerats (en så kallad immunomedierad glomerulonefrit), av vaskulit eller av intraglomerulär hypertension. Amyloidos är en annan orsak till proteinuri. Proteinuri kan också ses vid tubulointerstitiella skador då reabsorption av proteiner som filtrerats ut inte fungerar (Lees et al., 2005). Förekomst av hemoglobin eller myoglobin i urinen kan ge upphov till en så kallad prerenal proteinuri. Bence-Jones proteiner är immunoglobuliner som produceras av neoplastiska celler, till exempel vid multipelt myelom. Dessa proteiner kan också ge upphov till en prerenal proteinuri. En lindrig proteinuri kan ses till exempel efter hård, fysisk ansträngning eller vid feber. Denna typ av proteinuri är övergående och anses vara fysiologisk (DiBartola et al., 1980). Proteinuri kan bero på en njurskada, men kan också *orsaka* skador i glomeruli och njurtubuli (Keane, 2000).

Urin protein/kreatinin-kvot (UPC)

I ett urinprov med hög densitet kan det vara svårt att tolka om mängden proteiner i urinen är patologisk eller inte. För att utvärdera proteinuri oberoende av urinens densitet kan urinens protein/kreatinin-kvot beräknas. En kvot understigande 0,5 bedöms, när denna uppsats skrivs, vara normal hos hund (Latimer et al. 2002; Stockham et al., 2002). Värden som ligger mellan 1 och 3 kan bero på tubulär proteinförlust eller på att proteinresorptionen i tubuli har mättats på grund av hyperproteinemi orsakad av till exempel Bence Jones proteiner. Glomerulär proteinuri ger ofta ett UPC-värde som överstiger 3 (Latimer et al., 2002). Då UPC beräknas inkluderas både albumin och globuliner (Vaden et al. 2004). Man har länge ansett att urinvägsinfektioner och blödningar i urinvägarna påverkar proteinmängden i urinen. I en studie (Vaden et al., 2004) undersöktes huruvida pyuri och hematuri påverkar UPC och förekomsten av albumin i urin. Pyuri definierades som urin med >5 leukocyter per synfält och hematuri som urin med >5 erythrocyter per synfält. Endast hundar med konstaterad pyuri inkluderades i studien. Studien visade att varken UPC eller albuminkoncentrationen i urinen påverkas nämnvärt av pyuri. För att undersöka hur förekomst av blod påverkar albumin- och UPC-värdet, tillsattes helblod till urinproverna. Albuminnivån i blodblandade urinprover steg först då en makroskopisk färgförändring kunde ses. UPC påverkades inte av hematuri. Albuminkoncentrationen steg i prover med pyuri kombinerat med hematuri eller bakteruri, medan UPC låg normalt även i dessa prover. Slutsatsen av studien var att en urinvägsinfektion inte behöver vara orsaken till proteinuri, även då pyuri föreligger. Hos hundar med glomerulopatier kan man eventuellt påvisa en ökad koncentration albumin i urinen innan UPC-värdet stiger (Lees et al., 2002).

Biopsi

Bioptering av njurarna är den enda metod som kan användas för att fastställa exakt vilken typ av skada som föreligger, om det är en glomerulär eller tubulär skada och om det förekommer till exempel amyloidos. Biopsier från njurarna tas antingen ultraljudsguidat med en biopsinål, eller direkt vid provlaparotomi/laparoskopi. Proverna kan skickas till ett laboratorium i Utrecht där histologin bedöms genom både elektronmikroskop och ljusmikroskop.

Clearance

Glomerular filtration rate (GFR) definieras som volymen plasma som filtreras per tidsenhet och är ett mått på hur bra njurarna fungerar (Krawiec et al., 1986). Mätning av GFR anses vara den känsligaste metoden för att utvärdera njurarnas funktion. För att beräkna GFR används clearance tester för olika markörer. Clearance är ett mått på njurarnas förmåga att avlägsna substanser från plasman. Substanser som används vid mätning av clearance måste elimineras endast via njurarna, får inte binda i hög grad till plasmaproteiner, får inte vara toxiska, ska filtreras fullständigt av glomeruli och får inte resorberas eller utsöndras i renala tubuli (Kerl & Cook, 2005). Traditionellt anges GFR i ml/kg kroppsvikt/minut (Verlander, 2002). GFR kan påverkas av prerenala, renala och postrenala faktorer. Bexfield et al. (2008) visade i en studie att GFR på hund, till skillnad från GFR på människa, inte sjunker vid stigande ålder. I samma studie fann man att GFR sjunker med stigande kroppsstorlek; stora hundraser har således lägre GFR än små.

Urinclearance

Urinclearance görs bland annat med endogent kreatinin som markör. Mätning av clearance för endogent producerat kreatinin inleds med att hundens urinblåsa töms på urin via en urinkateter. Testperioden pågår vanligen i 24 timmar. Under perioden samlas patientens urin, urinvolymen noteras och koncentrationen av kreatinin i urinen mäts. Halvvägs in i perioden mäts kreatininkoncentrationen i serum. Värdena sätts sedan in i följande formel:

$$\frac{(\text{koncentration i urin, mg/dl} \times \text{urinvolym, ml})}{(\text{koncentration i serum, mg/dl} \times \text{samlingstid, minuter} \times \text{kroppsvikt, kg})}$$

Värdet på GFR erhålls då i ml/kg/min (Kerl & Cook, 2005). Ett problem med mätning av clearance av endogent kreatinin är så kallade icke kreatinina kromogener. Exempel på sådana är bilirubin, lipider, askorbinsyra och acetoacetat (Jacobs et al., 1992). De kan utgöra en väsentlig andel av kreatinivärdet i plasma. Däremot utsöndras de inte i urinen, vilket kan medföra att clearancevärdet av endogent kreatinin blir falskt lågt (Grauer, 2003). Detta problem kan kringgås genom att man istället mäter clearance för exogent tillfört kreatinin. Djuret ska då ha varit svält i 24 timmar. Denna typ av studie inleds med att djuret får vätska motsvarande 3 % av kroppsvikten för att en tillräcklig urinproduktion ska tillgodoses. Därefter ges en injektion med kreatinin intravenöst, intramuskulärt eller subkutant. 20-45 minuter efter injektionen töms och spolats urinblåsan, mängden kreatinin i serum mäts och uppsamling av urin inleds. Efter ytterligare 20-30 minuter mäts serumhalten kreatinin igen och urinsamlingen avslutas. Blåsan spolats på nytt och all vätska sparas och används vid mätning av kreatinin i urinen (Kerl & Cook, 2005). Att beräkna urinclearance av exogent tillfört inulin, anses vara "the gold standard" för att mäta njurarnas GFR (DiBartola, 2000). Att mäta urinclearance för inulin, endogent kreatinin och exogent kreatinin anses ge väl tillförlitliga värden på GFR, men den här typen av mätningar utförs sällan i kliniken. Urinclearancetestet kräver ofta stationärvård i minst ett dygn, man måste lägga urinkateter på hunden vilket medför risk för urinvägsinfektion och man bör samla upp all urin som har läckt ut i buren för att inte riskera att få falskt låga värden på GFR. Proceduren lämpar sig därför framför allt inom forskning (Watson et al., 2002).

Plasmaclearance

Vid bestämning av plasmaclearance för en substans krävs inga urinprover. Exempel på substanser som kan användas är iohexol, inulin, kreatinin och radionuklider (Bexfield et al., 2008). Kontroll av plasmaclearance av exogent kreatinin inleds med att hundens basalnivå av endogent kreatinin mäts. Därefter ges kreatinin intravenöst via en permanentkanyl i *vena cephalica*. Det är av största vikt att den exakta mängden injicerad kreatinin noteras. Efter injektionen tas upprepade blodprover (>5 stycken) under dagen i vilka kreatininkoncentrationen mäts. Blodproverna tas med fördel i jugularvenen utan vacutainer, eftersom upprepade blodprovstagningar med vacutainer ger en risk för att blod hamnar utanför kärlet och att kreatinin hamnar subkutant. Det basala kreatinivärdet subtraheras från resultaten av de upprepade blodproverna och värdena sätts sedan in i en koncentrations-/tidskurva. GFR beräknas genom att kreatinindosen divideras med arean under kurvan (AUC) (Brovida et al., 2003). Plasmaclearance av exogent kreatinin anses ge ett korrekt värde på GFR. Däremot anses plasmaclearance av inulin inte ge ett korrekt värde på GFR. Studier på människa visar att plasma clearance av inulin ger upp till 25 % högre värde på GFR än vad urinclearance-tester med inulin ger (Rehling et al., 1984). I en studie från 2002 visade Watson et al. ett liknande samband på hund. Det är inte känt varför denna skillnad föreligger.

Plasma clearance av ^{99m}Tc -DTPA (dietylen-triamino-pentaacetat märkt med radioaktivt teknetium) är en accepterad metod för att mäta GFR inom humansjukvården (Russel & Dubovsky, 1989). Barthez (2000) visade att korrelationen mellan clearance av ^{99m}Tc -DTPA och urinclearance av inulin, båda beräknade efter 4 blodprovstagningar, var hög; $r = 0,997$ (hos hund). Det gör att clearance av ^{99m}Tc -DTPA kan användas för utvärdering av GFR beräknat genom scintigrafi med ^{99m}Tc -DTPA (Kampa, 2006).

Kapillär elektrofores

Vid kapillär elektrofores separeras molekyler med olika elektrisk laddning. En kapillär (ett tunt glasrör) fylls med en elektrolytlösning. Kapillären placeras i provet som kan utgöras av till exempel serum eller urin. Då en elektrisk spänning kopplas till kapillären rör sig negativt laddade molekyler mot anoden och positivt laddade molekyler mot katoden. Ju starkare laddning molekylerna har desto snabbare rör de sig genom kapillären. Olika molekyler rör sig således olika snabbt vilket gör att en separation av olika molekyler sker. Avläsning av molekylernas rörelser sker via en detektor. Ett exempel på en detektor är UV-detektorn som registrerar de olika molekylernas rörelse genom mätning av absorbans. Via ett dataprogram erhålls ett så kallat elektroferogram som vid jämförelse med ett känt referensmönster ger information om vilken mängd och typ av molekyler som finns i provet (Jenkins & Ratnaik, 2005). Kapillär elektrofores kan användas inom njurdiagnostiken. Med kapillär elektrofores mäts clearance av iothalmate för beräkning av GFR. Iothalmate har rätt egenskaper som GFR-markör; det filtreras fullständigt över glomeruli, det reabsorberas inte i tubuli och det sker ingen utsöndring i tubuli. Vid jämförande studier har det visat sig att iothalmate och inulin är likvärdiga GFR-markörer (Hall & Rolin, 1995). Iothalmate injiceras subkutant och därefter används blod- och urinprover i elektroforesen för att studera förekomst av iothalmate. Kapillär elektrofores för mätning av GFR är en kostnadseffektiv metod som ger snabba analyssvar (Wilson et al., 1997).

Klassificering av kronisk njursjukdom; IRIS

International Renal Interest Society (IRIS) har dragit riktlinjer för hur man klassificerar kronisk njursjukdom på hund. Dessa riktlinjer baseras i första hand på kreatinivärden i

plasma (tabell 1) och i andra hand på graden av proteinuri (tabell 2) och blodtryck (tabell 3). Klassificering görs för att en riktad behandling ska kunna sättas in samt för att en eventuell progression av njurskadan ska kunna följas. Blodprov för att mäta mängden kreatinin i plasma bör tas minst vid två tillfällen (internet, IRIS).

Tabell 1. IRIS klassificering av njursjukdom baserat på kreatininhalt i serum (modifierad efter internet, IRIS hemsida)

Klass	Serum	
	Kreatinin, $\mu\text{mol/l}$	Övrigt
1	< 125	Ingen azotemi Annan avvikelse som härör från njurarna; till exempel låg densitet i urinen, palpationsförändringar, renal proteinuri, avvikelser på röntgen eller ultraljud, onormalt biopsisvar
2	125-179	Lindrig azotemi, inga eller lindriga kliniska tecken på njursvikt
3	180-439	Måttlig azotemi, symtom på njursvikt
4	>440	Kraftig azotemi. Många renala och extra renala symtom på njursvikt

Urinprov för gradering av proteinurin bör tas över två veckors tid och helst bör man ta urinprov vid minst 3 olika tillfällen. Protein/kreatininkvot i urinen (UPC) kontrolleras.

Tabell 2. IRIS klassificering av njursjukdom baserat på proteinhalt i urinen (modifierad efter internet, IRIS hemsida)

UPC	Underklasser
<0,2	Inte proteinuri, Non-Proteinuric (NP)
0,2-0,5	På gränsen till proteinuri, Borderline proteinuric (BP)
>0,5	Proteinuri (P)

Blodtrycket mäts för att man ska få en uppfattning om risken för ”end-organ damage”. Tryckmätningen bör upprepas minst två gånger, gärna vid två olika besök på kliniken/djursjukhuset.

Tabell 3. IRIS klassificering av njursjukdom baserat på blodtryck (modifierad efter internet, IRIS hemsida)

Systoliskt blodtryck mm Hg	Diastoliskt blodtryck mm Hg	Förhållande till rasanpassat referensvärde	Undergradering
< 150	< 95	< 10 mm Hg över referensvärdet för rasen	Minimal risk (N)
150-159	95-99	10-20 mm Hg över referensvärdet för rasen	Låg risk (L)
160-179	100-119	20-40 mm Hg över referensvärdet för rasen	Måttlig risk (M)
> 180	>120	= 40 mm Hg över referensvärdet för rasen	Hög risk (H)

Om hunden bedöms ha en hög risk för end-organ damage, bör blodtrycksmätningen upprepas inom 1-2 veckor. Om risken bedöms som måttlig, bör blodtrycksmätningen upprepas efter cirka 2 månader (internet, IRIS).

LITTERATURÖVERSIKT, SCINTIGRAFI

Scintigrafi är en bilddiagnostisk teknik i vilken man får en tvådimensionell bild av ett djurs kropp, en vävnad eller ett organ genom att med en gammakamera fånga upp gammastrålar som sänds ut från objektet. Strålningen uppkommer efter att en radioaktiv isotop injicerats i djuret (Kampa N., 2006).

Strålning

Strålning kan vara antingen partikelstrålning eller elektromagnetisk strålning. Exempel på olika typer av strålning som finns är alfapartiklar (som utgörs av heliumkärnor), betapartiklar (som utgörs av elektroner) och gammastrålning (som är en typ av elektromagnetisk strålning) (Kowalsky, 2006). Elektromagnetisk strålning saknar både massa och laddning. Röntgenstrålning är en form av elektromagnetisk strålning som uppstår genom interaktioner mellan elektroner, medan gammastrålning uppstår inuti atomkärnan. Gammastrålning har kortare våglängd än röntgenstrålning (Johansson & Johansson, 1998).

Enligt Bohr-modellen är en atom uppbyggd av en central kärna, med protoner och neutroner, samt skal av elektroner som cirkulerar runt kärnan. I en neutralt laddad atom är antalet elektroner som cirkulerar runt kärnan lika stort som antalet protoner inuti kärnan. Atomnumret anger antalet protoner i kärnan och atommassan är summan av antalet protoner och neutroner. Ett ämnes protonantal är konstant men antalet neutroner kan variera. Dessa olika atomvarianter kallas för isotoper. Förhållandet mellan antalet neutroner och antalet protoner bestämmer atomens stabilitet; om atomen innehåller för många protoner eller neutroner blir den instabil och kommer då att genomgå radioaktivt sönderfall. En radioaktiv isotop kallas också för en radionuklid (Kowalsky, 2006). Radioaktivt sönderfall innebär att en nukleär partikel, det vill säga en proton eller en neutron, omvandlas till den motsatta partikeltypen och en ny isotop, en så kallad dotternuklid, bildas. Processen då dotternukliden återgår till grundtillståndet kallas för deexcitation och detta sker vanligen direkt efter det att dotternukliden har bildats. Vid deexcitationen frigörs gammastrålning (fotoner). Deexcitationen kan ibland vara fördröjd. Nuklider med fördröjd deexcitation kallas för metastabila nuklider. Deexcitation av dessa metastabila nuklider kallas för isomer transition.

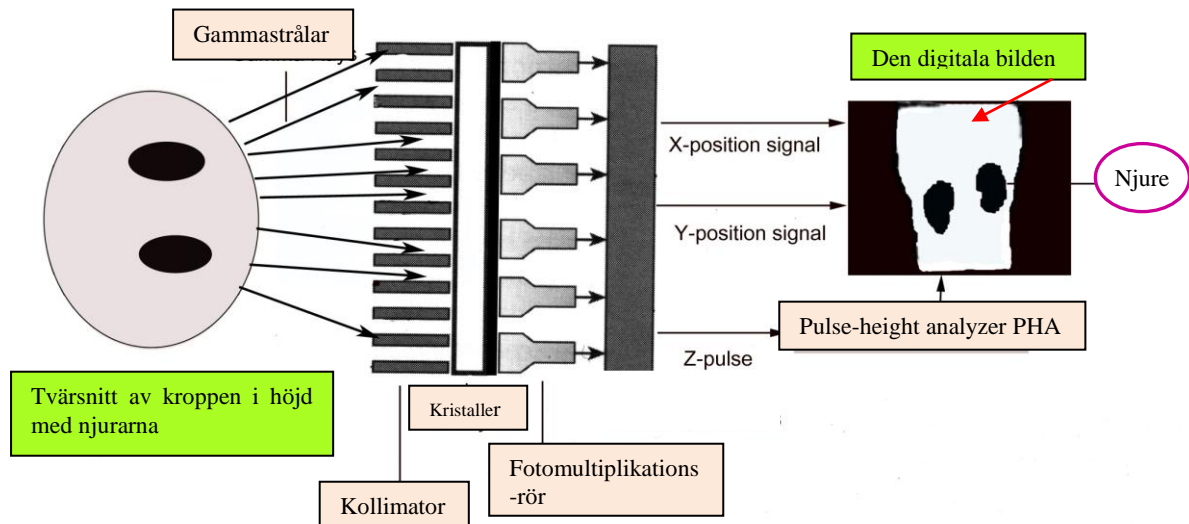
Den metastabila nukliden teknetium-99m (^{99m}Tc) bildas genom betasönderfall av molybden ^{99}Mo . Vid sönderfall av ^{99}Mo frigörs farlig beta-partikelstrålning från kärnan, energi och joniserad strålning. Om energin som frigörs vid sönderfallet, inte överförs till de utsända partiklarna, kommer dotternukliden att få ett energiöverskott. Denna energi kommer att sändas ut som gammastrålning då kärnan återgår till sitt grundtillstånd. ^{99m}Tc från ^{99}Mo -sönderfallet omvandlas genom isomer transition till Teknetium 99 (^{99}Tc). Vid denna omvandling frigörs ingen partikelstrålning, vilket gör det möjligt att använda ^{99m}Tc inom medicinsk diagnostik (Kowalsky, 2006).

Gammakameran

Gammakameran är en skintillationsdetektor som räknar antalet gammafotoner med rätt energimängd, noterar de positioner varifrån de skickas ut och skapar en tvådimensionell bild av objektet. Gammakameran innehåller en kollimator som ser till att endast gammastrålar med rätt riktning når detektorn. Med rätt riktning menas i stort sett en vinkelrät riktning mot detektorn, figur 1. Utan en kollimator skulle gammastrålar från alla riktningar registreras av kameran och bilden skulle inte gå att tolka. Kollimatoren är oftast gjord av bly och innehåller

många parallella hål som leder gammastrålarna vinkelrätt in mot detektorn. Detektorn utgörs av kristaller av natriumjodid och tallium och dessa omvandlar gammastrålningen till synligt ljus. Reaktionen kallas för skintillation. Ljusblitzen träffar en fotokatod som producerar elektroner. Antalet elektroner är proportionerligt med styrkan på ljusblitzen och kommer inte att kunna generera en elektrisk signal utan att amplifieras. I gammakameran finns därför fotomultiplikationsrör som amplifierar elektronerna och ger upphov till en elektrisk signal (Kampa, 2006).

Den elektriska signalen når därefter en "pulse-height analyzer" (PHA). Denna del av kameran sorterar ut gammastrålar med rätt energimängd (Berry & Daniel, 2006). Till exempel Teknetium ^{99m}Tc har gammastrålar med genomsnittsenergin 140 KeV^1 (Kampa, 2006). Endast signaler med rätt energimängd passerar PHA:n. Dessa signaler benämns ofta "counts" och ger via ett datasystem upphov till en digital bild (Berry & Daniel, 2006). Den digitala bilden är genom rader och kolumner uppdelad i små rutor där varje liten ruta kallas för en pixel. Det är antalet pixlar per längdenhet som avgör bildens upplösning. Bildens matrix anger antalet rader och kolumner och således även antalet pixlar i en bild. Till exempel en bild som visas i 64×64 matrix, har 64 rader och 64 kolumner vilket innebär att bilden byggs upp av 4 096 (64×64) pixlar (Kampa, 2006).



Figur 1. Schematisk bild över gammakamerans uppbyggnad (modifierad efter Kampa, 2006).

Anpassning av bilden

Inför den scintigrafiska undersökningen är det ett antal parametrar som ska ställas in. Ett första steg är att bestämma om en statisk eller en dynamisk studie ska utföras. Vid en statisk studie tas enstaka bilder antingen vid en viss tid efter injektion eller vid ett visst antal counts. Statiska bilder används till exempel vid scintigrafi av ben för att studera hur nukliden ansamlas i skelettet. Vid en dynamisk studie tas en serie bilder för undersökning av ett organs eller en vävnads upptag och/eller clearance av nukliden. På så sätt erhålls information om organets eller vävnadens funktion. Varje bild i serien kallas för en *frame*.

Hastigheten med vilken kameran tar bilder kallas för frame rate och anges i antalet frames per tidsintervall, till exempel en frame per sekund. Frame rate ställs in innan undersökningen

¹ eV; elektron volt, enhet för energi

börjar. Då undersökningen är avslutad går det inte att öka frame rate, det vill säga dela upp studien i fler bilder än vad som togs. Däremot går det att lägga ihop bilder och på så vis öka tidsintervallet mellan bilderna. Vid dynamiska studier är det önskvärt med så hög frame rate som det datasystem man använder tillåter.

Det är aktiviteten i organet som ska undersökas man vill fånga upp, men det radioaktiva ämne som har injicerats i djuret sprider sig ut även i omgivande vävnad. På så sätt uppstår ett ”bakgrunds-brus” av aktivitet som måste sorteras bort från mätningen då det saknar diagnostisk betydelse. Den aktivitet som uppmäts i det organ/den vävnad som ska undersökas kallas för ”signal”. För att bildkvaliteten ska bli god bör förhållandet mellan signal och bakgrundsbrus vara så högt som möjligt (Kampa, 2000).

Storleken på bildens matrix är en annan parameter som måste justeras innan undersökningen. Ett för *stort* matrix gör att varje pixel blir mycket liten, vilket kommer att leda till ett lågt förhållande mellan signal och bakgrundsbrus. Bilden blir då grynig och svår att tolka. Ett alltför *litet* matrix ger säkra värden per pixel, det vill säga ett högt förhållande mellan signal och bakgrundsbrus, men bilden kan komma att bli oskarp. Oskärpan orsakas av att varje pixel visar ett medelvärde i området och strukturer och konturer som är mindre än en pixel kommer att försvinna eller framträda mycket otydligt i bilden. Ju högre upplösning som krävs för studien, desto större matrix ska väljas (Kampa, 2006).

Vid till exempel scintigrafi för att upptäcka ökad aktivitet i benvävnad på en hunds falanger, bör ett stort matrix väljas för att ge en så god upplösning som möjligt i bilden. Vid dynamiska studier kan man ofta nöja sig med mindre matrix. För att öka förhållandet mellan signal och bakgrundsbrus vid en dynamisk studie, kan en större dos radiofarmaka ges. Vid en statisk studie kan man, för att få ett högre förhållande mellan signal och bakgrundsbrus, öka längden på tiden under vilken undersökningen utförs. Om man i efterhand inser att man har tagit en bild med ett för stort matrix, kan man genom ”kondensation” göra matrix mindre. Följden blir att bilden består av färre pixels och att varje pixel representerar en större andel av området än innan kondensationen. Dock är det inte möjligt att öka storleken på sitt matrix efter att bilden är tagen.

Ibland är antalet counts per pixel så lågt att värdet blir osäkert. Bilden kan då behöva manipuleras genom en process som kallas för smoothing och som görs för att organgränser ska framträda tydligare i bilden. Smoothing innebär att ett filter sätts över bilden. Filtret sorterar bort pixlar med väldigt många respektive väldigt få counts. Countvärdet i varje pixel blir då ett snittvärde mellan två bredvidliggande pixels. Detta innebär att skillnaden mellan två bredvidliggande pixels reduceras och konturer avrundas. En liknande effekt fås genom en process som kallas *convolution* (Daniel, 2006; Hornof, 1996). Processen innebär att en så kallad convolutionskernel placeras över valda delar av bilden. Till exempel väljs ett område i originalbilden med 3x3 pixlar ut. Över detta område läggs en 3x3 convolutionskernel. Summan av gråskalor i den manipulerade bilden blir då nio gånger så stor som summan av gråskalor i originalbilden. På så sätt erhålls mindre bakgrundsbrus i bilden och tydligare organgränser, men en sämre upplösning (Bushberg et al., 2002). En kernel räknar ut ett medelvärde mellan pixlar i samtliga riktningar till skillnad från den process som kallas för smoothing där ett medelvärde mellan endast två intilliggande pixlar räknas ut. Om samtliga värden i kernel är positiva blir kanter i bilden mer avrundade (Hornof, 1996). Om man blandar positiva och negativa värden i kernel blir kanter i bilden skarpare (Bushberg et al., 2002). Både smoothing och convolution leder till att de höga frekvenserna försvinner på bekostnad av bildens upplösning (Hornof, 1996).

Scintigrafi av njurarna

Vid scintigrafi av njurarna kan såväl njurarnas funktion som morfologi studeras. Fördelarna med att använda scintigrafi för att mäta GFR jämfört med andra tillförlitliga tester är många;

- det krävs inga blod- eller urinprover vid scintigrafi (Kampa et al., 2003)
- scintigrafi ger ett säkert värde på GFR (Kampa et al., 2002)
- metoden är enkel att utföra
- man kan mäta GFR i vardera njuren för sig vilket inte är möjligt med någon annan metod

Radioaktiva läkemedel för scintigrafi av njurar

Extraktionsfraktion

Extraktionsfraktion är ett uttryck som används bland annat för att ange den mängd av en substans som avgår varje gång blodet passerar genom njurarna. Vid beräkning av extraktionsfraktionen för en substans jämförs den arteriella koncentrationen av substansen med den venösa koncentrationen enligt följande formel:

$$E = ((A_{\text{konc}} - V_{\text{konc}}) / A_{\text{konc}}) \times 100$$

E är extraktionen, A_{konc} är den arteriella koncentrationen av substansen och V_{konc} är den venösa koncentrationen av substansen.

Inulin och kreatinin har en låg extraktionsfraktion eftersom det inte sker någon renal sekretion av dessa substanser (Baker & Cain, 1977).

Dietylen-triamino-pentaacetat (DTPA) och Mercapto Acetyl tri-Glycine (MAG-3)

För att mäta njurarnas GFR använder man dietylen-triamino-pentaacetat (DTPA) som är märkt med det radioaktiva ämnet teknetium $^{99\text{m}}\text{Tc}$. Kombinationen skrivs $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -DTPA (Kowalsky, 2006). $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -DTPA har en låg extraktionsfraktion, cirka 20 % (Twardock & Bahr, 2006) och ansamlas i njuren genom glomerulär filtration. Upptaget i njuren står därför i direkt relation till GFR. Mindre än 5 % av $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -DTPA binder till plasmaproteiner och det påverkar inte GFR-värdet nämnvärt (Twardock & Bahr, 2006). $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -DTPA är lätt att tillreda, är förhållandevis billigt, ger en låg dos strålning, ger inte upphov till farlig partikelstrålning och har en kort halveringstid; endast ca 6 timmar. Den korta halveringstiden gör att det praktiskt möjligt att använda $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -DTPA i kliniken (Kampa, 2006).

Mercapto Acetyl tri-Glycine (MAG-3) bundet till $^{99\text{m}}\text{Tc}$ ($^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MAG3) används vid scintigrafiska undersökningar av "effective renal plasma flow", det vill säga blodflödet i njurarna. MAG-3 har en högre extraktionsfraktion än DTPA vilket gör att MAG-3 passerar snabbare genom normalt fungerande njurar. Den snabba passagen genom njurar med normal funktion ger en alltför kort upptagsfas för att beräkning av GFR ska bli korrekt. Detta gör $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MAG3 till ett sämre alternativ för GFR-mätning i njurar med normal eller lindrigt till måttligt nedsatt filtration. Däremot är $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MAG3 ett bättre val än $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -DTPA för

scintigrafi av njurar med kraftigt reducerad funktion. Kontrasten mellan njure och bakgrund framträder på dessa patienter tydligare med ^{99m}Tc -MAG3 än med ^{99m}Tc -DTPA (Twardock & Bahr, 2006).

Den scintigrafiska undersökningen

^{99m}Tc -DTPA tillreds i nära anslutning till scintigrafiundersökningen. Initialt placeras sprutan med ^{99m}Tc -DTPA bakom ett plexiglas och med gammakameran tas en 30 sekunder lång statisk bild av sprutan. Antalet counts i denna bild registreras av datorn som ”Pre-injection static image”.

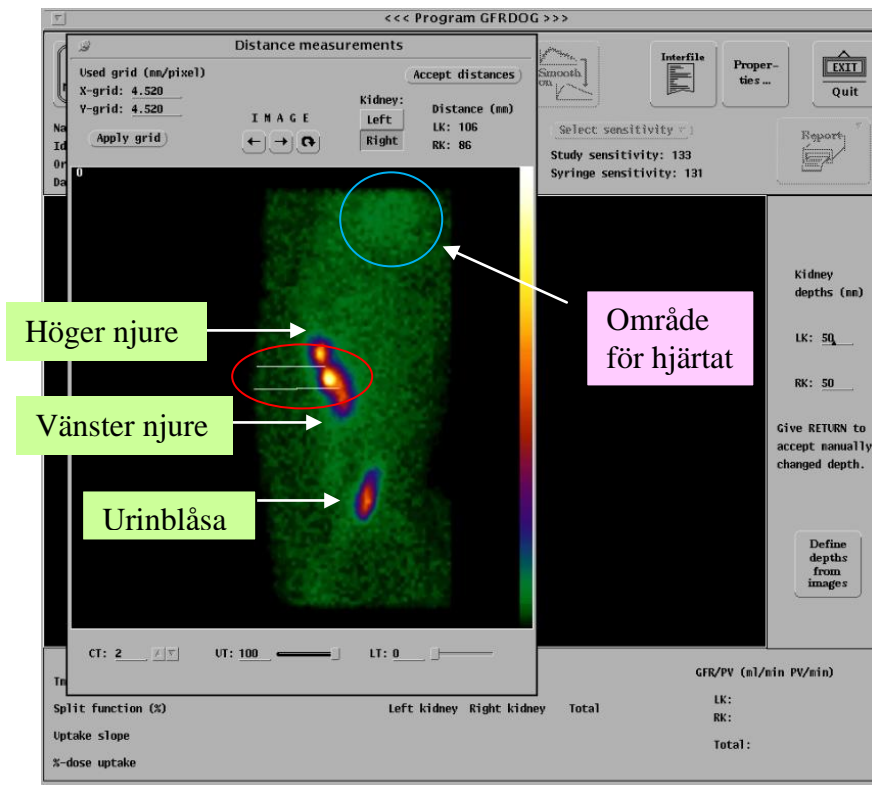
Undersökningen inleds med att hunden läggs på ett bord med vänster sida ner. Gammakameran placeras på hundens dorsalsida, i höjd med kraniala buken och i kontakt med ryggraden (Krawiec et al., 1986; Kampa et al., 2003). Det är viktigt att man i möjligaste mån undviker att sedera hunden inför scintigrafi av njurarna, eftersom många sedativa läkemedel sänker blodtrycket och därigenom även GFR. Sederings ger alltså en risk för ett falskt lågt GFR-värde (Twardock et al., 1996). Ett par sekunder innan en bolusdos med 70 MBq^2 ^{99m}Tc -DTPA injiceras intravenöst i hunden, startas gammakameran. Efter den intravenösa givan med ^{99m}Tc -DTPA, spolås kanylen med fysiologiskt koksalt. Kameran tar initialt 1 bild per sekund i 60 sekunder. Därefter tas bilder en gång var 10:e sekund i ytterligare 300 sekunder. Alternativt tas bilder med 10 sekunders intervall under hela undersökningen, det vill säga under sex minuter. Det blir på så vis en dynamisk studie av njurarnas upptag av ^{99m}Tc -DTPA (Kampa, 2006).

Efter 6 minuter roteras kameran 90° och en statisk bild från hundens lateralsida tas under 60 sekunder. Denna bild används vid mätning av avståndet mellan var sidas respektive njure och huden, figur 2. Mätningen görs från njurens mest centrala del till den dorsala konturen av huden. Det är viktigt att veta tjockleken på den vävnad som ligger mellan njurarna och gammakameran. Denna vävnad absorberar en del av signalen från aktiviteten i njurarna. Vid beräkning av njurarnas GFR måste man ha i åtanke att styrkan på signalen reduceras på grund av denna absorption (Krawiec et al., 1986). Höger njure ser oftast ut att ha mer aktivitet än vänster njure. Detta beror på att det är mindre mjukdelsvävnad mellan höger njure och gammakameran än mellan vänster njure och gammakameran då hunden ligger ned på vänster sida.

Efter undersökningen placeras den tomma sprutan och permanentkanylen som hunden haft i benet, bakom plexiglas och en 30 sekunders statisk bild av spruta och kanyl tas med gammakameran. Antalet counts i denna bild registreras av datorn som ”Post-injection static image”. Värdet på post-injection counts subtraheras från värdet på pre-injection counts för att man ska få den exakta mängden ^{99m}Tc -DTPA som har sprutats in i hunden (Kampa et al., 2003).

När den scintigrafiska undersökningen skickas hunden hem. Det finns vissa restriktioner vad gäller exkrement från en hund som genomgått en scintigrafisk undersökning. Bland annat bör hunden inte vistas i samma rum som gravida kvinnor eller barn under 16 år under det närmsta dygnet efter undersökningen (bilaga A).

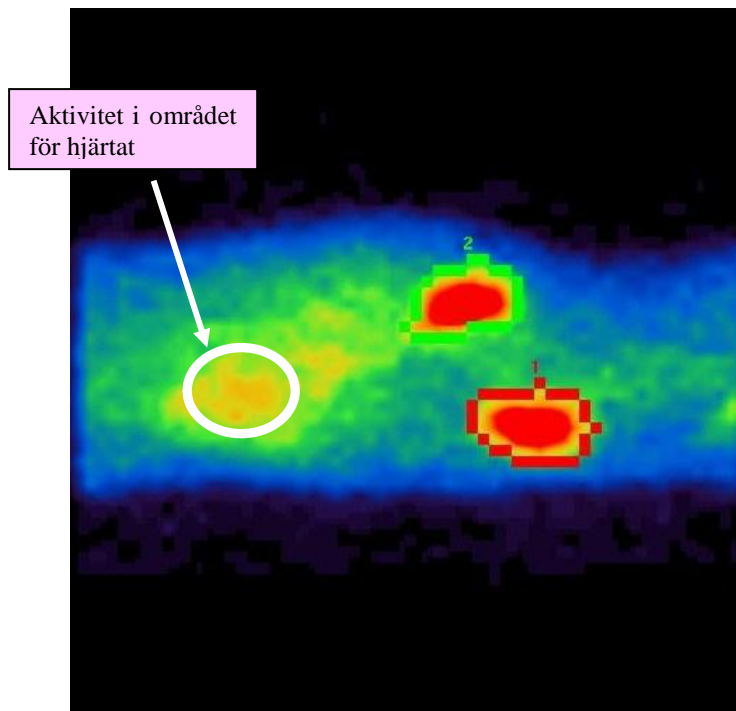
² Bq är förkortning av Becquerel som är enhet för radioaktivt sönderfall. 1 Bq anger ett sönderfall per sekund. MBq innebär således en miljon sönderfall per sekund.



Figur 2. Det område som omges av en röd ellips visar mätning av avståndet mellan respektive njuren och huden.

Hantering av bilden

Ett flertal bilder från den dynamiska studien summeras för att man ska få en statisk bild i vilken summeringen har gjort att antalet counts är tillräckligt stort för att njurens gränser ska kunna definieras. För att begränsa mätningen till njurarna, markeras manuellt eller automatiskt en linje med ca 1-2 pixels avstånd, runt om de båda njurarnas konturer (Kampa, 2006). De områden man har markerat kallas för "regions of interest" (ROI), figur 3. Vid manuell identifiering av ROI görs en markering med musen runt njurens konturer på den summerade bilden. Ett område för ROI kan även väljas ut genom semiautomatik. Det innebär att man väljer ett tröskelvärde på antalet counts per pixel som ska inkluderas i ROI. Pixlar med värden som understiger tröskelvärdet kommer inte att inkluderas i bilden. Den semiautomatiska metoden är troligen den mest reproducerbara (Kampa, 2000). ROI som markeras manuellt anses vara den mest korrekta metoden eftersom den mänskliga hjärnan överträffar datorer då det gäller en subjektiv bedömning (Hornof, 1996).

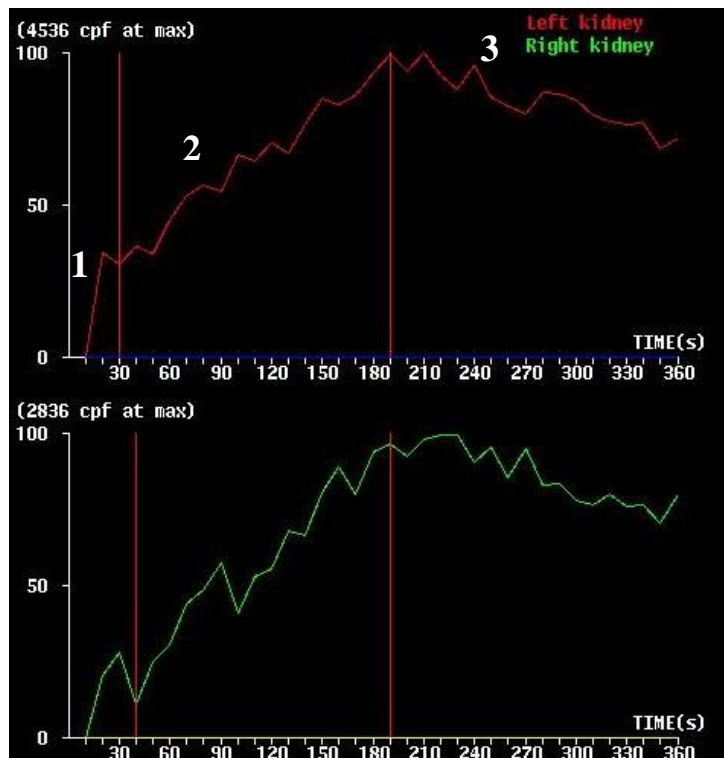


Figur 3. Vänster njure finner man ofta mer caudalt än den högra; vänster njure är således den njuren som är nederst i bilden. Runt den vänstra njuren finns en röd linje (1) som motsvaras av den njurens ROI. Den gröna linjen(2) motsvarar ROI för höger njure (bilden är från den aktuella studien).

Det finns även aktivitet i strukturer som omger njurarna. Denna brukar kallas bakgrundsaktivitet och delas in i extra- och intrarenal bakgrundsaktivitet. Den extrarenala bakgrundsaktiviteten utgörs av signaler från lever, mjälte och vävnad som ligger runt om njurarna. Den intrarenala bakgrundsaktiviteten är all aktivitet i njurarna som inte utgörs av den filtrerade urinen; det vill säga aktivitet i blodflöde och parenkym. Det är endast aktiviteten i den urin som har filtrerats över glomeruli som ska mätas vid en GFR-studie. För att inte bakgrundsaktivitet från blod och andra organ ska inkluderas i mätningen, markeras ett område precis utanför ROI. Området kallas för background ROI. Vid matrix 64 x 64 används en background ROI som är 1 pixel utanför njurens ROI. Antalet counts i bakgrundsområdet divideras med antalet pixlar i samma område. Det värde som erhålls subtraheras sedan från varje pixel i ROI. Alla pixlar som då har samma eller lägre countvärde än bakgrundsvärdet kommer att bli svarta. Resterande värden utgörs av counts från njurens ROI, alltså urinen. Vid bestämning av background ROI ska även ett tröskelvärde ställas in, det vill säga hur stor procent av den maximala aktiviteten per pixel som ska inkluderas i ROI (Kampa, 2000).

Time activity curve (TAC) – Tids-aktivitetskurva

Summan av countsen i varje pixel inom ROI på varje frame/bild i den dynamiska studien plottas in i en kurva med tid på x-axeln. Tiden börjar då ^{99m}Tc -DTPA injiceras i hunden. Resultatet blir en tids-aktivitetskurva, ett så kallat renogram, som sedan används vid tolkning av den scintigrafiska undersökningen. Renogramet kan delas in i tre faser (Kampa, 2006), figur 4.



Figur 4. ^{99m}Tc -DTPA renogram (bilden är från den aktuella studien). Fas 1. Vaskulära fasen; En snabbt stigande kurva till följd av att radionukliden injicerats intravenöst. Fas 2. Upptagsfasen; Radionukliden ansamlas gradvis i njuren genom glomerulär filtration. Den här fasen lämpar sig bäst för mätning av GFR med hjälp av gammakameran, då den speglar njurparenkymets funktionella kapacitet. Efter peaken som avslutar denna fas, är det mer aktivitet som lämnar njuren än som filtreras och kurvan lutar därför nedåt. Om mätningen inkluderar tiden efter peaken (fas 3), finns det risk att värdet på GFR underskattas. Fas 3. Utflödesfasen; Aktiviteten i njuren sjunker då radionukliden lämnar samlingsrören och passerar vidare ut i de nedre urinvägarna (Kampa, 2006).

Tolkning av resultat

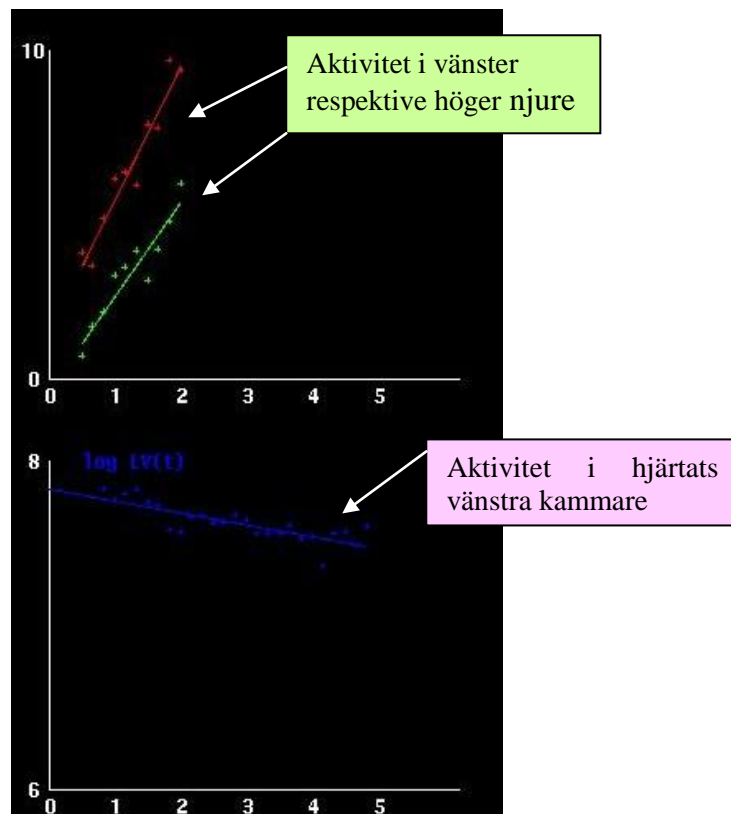
Integralmetoden

Den klassiska metoden att mäta GFR genom scintigrafi är den så kallade integralmetoden (Gates, 1982; Kampa, 2006) vilken är en modifikation av Gates metod som används på humansidan. Integralmetoden innebär att antalet counts i ROI mäts under perioden från att ackumulering i njuren inleds till att ämnet lämnar njuren och passerar ut i urinblåsan (Krawiec et al., 1986). Vid beräkning av GFR med denna metod används arean under TAC-kurvan. Resultatet, det vill säga GFR, erhålls i ml/kg/min. Vid en studie år 2002 (Kampa et al.) jämfördes resultaten efter scintigrafi med integralmetoden med GFR-värden erhållna efter plasma clearance med ^{99m}Tc -DTPA. Bästa korrelation mellan GFR beräknat med integralmetoden och GFR beräknat genom plasma clearance, ($r = 0,84$, $P < 0,001$) sågs mellan 30 och 120 sekunder efter injektion med ^{99m}Tc -DTPA. Background ROI var då satt per automatik till ett område 1-2 pixlar ut från njurens konturer, med ett tröskelvärde på 20 %.

Plasmametoden

En senare metod för att mäta GFR i njurarna med scintigrafi är den så kallade plasmametoden (Kampa et al., 2002). Metoden används regelbundet inom humansjukvården (Moonen et al.,

1994) och innebär att man mäter hastigheten med vilken radioaktiviteten i njurarna stiger under upptagsperioden (Kampa et al., 2002). I samband med njurundersökningen görs även scintigrafi av vänster hjärtkammare för att mätning av djurets totala vätskevolym. Den TAC som genereras vid scintigrafi av hjärtat omvandlas via en regressionsekvation till en rät linje, figur 5. Där linjen korsar y-axeln ses värdet på aktivitet per liter plasma. Genom att dividera detta värde med den mängd aktivitet som har injicerats i hunden erhålls ett värde på hundens totala plasmavolym. Vid beräkning av GFR med plasmametoden används hundens totala plasmavolym och medellutningen på njurarnas TAC. Hastigheten på upptaget av ^{99m}Tc -DTPA relateras till det GFR-värde man känner till efter studier av plasmaclearance av ^{99m}Tc -DTPA (Kampa, 2006). Resultatet erhålls i ml/L/minut.



Figur 5. Regressionskurvor efter scintigrafi av njurar respektive hjärta. Scintigrafi av hjärtat görs för beräkning av hundens plasmavolym (bilden är från den aktuella studien).

MATERIAL OCH METODER

Urval av hundar

Exempel på symtom som kan leda till misstanke om kronisk njursjukdom är polyuri, polydipsi och proteinuri. I fall då dessa symtom inte kan förklaras av annan sjukdom och då kreatinivärdet ligger normalt, kan det vara av värde att studera GFR. I denna studie har sex hundar med symtom på nedsatt njurfunktion inkluderats. Dessa hundar är patienter hos veterinär Lena Pelander (universitetsdjursjukhuset, Uppsala) och kommer på regelbundna återbesök för uppföljning av sjukdomsförloppet. Scintigrafi utfördes på dessa patienter oberoende av studien. I anslutning till scintigrafiundersökningen togs en noggrann anamnes och en grundlig klinisk undersökning utfördes. Urin- och blodprover togs för fullständig biokemisk analys. Njurarnas GFR påverkas negativt av sänkt blodtryck vilket gör att sedering av hunden inför mätning av GFR genom scintigrafi bör undvikas. Genom försiktig hantering och genom att djurägarna tilläts vara med under hela undersökningen, förblev hundarna lugna utan sedering, figur 6.



Figur 6. En av hundarna under undersökning. Hundens ägare var med under hela undersökningen och sedering av hunden kunde därigenom undvikas (bilden är från den aktuella studien).

De scintigrafiska undersökningarna utfördes enligt tidigare beskrivning, se avsnittet under rubriken Den scintigrafiska undersökningen.

För att inkludera fler hundar i studien gjordes en retrospektiv granskning av journaler från UDS journalarkiv. Hundar som efter scintigrafi visat sig ha normal GFR exkluderades från studien. Från 1996 och framåt hittades 17 hundar som genomgått scintigrafisk njurundersökning och som hade nedsatt GFR på antingen ena eller båda njurarna. Symtom som föranlett scintigrafi av njurarna varierade mellan dessa hundar. Polyuri och polydipsi var två vanliga symtom bland hundarna (tabell 4 under Resultat). Proteinuri och nedsatt förmåga att koncentrera urinen var två vanliga indikationer för att göra scintigrafi av njurarna (bilaga B).

På avdelningen för bilddiagnostik vid Universitetsdjursjukhuset i Uppsala används två metoder vid beräkning av GFR efter en scintigrafisk undersökning; integralmetoden och plasmametoden.

Bearbetning på gammalab

Resultaten från de scintigrafiska undersökningarna, både de gamla och de nya, bedömdes av två personer; en radiolog (Charles Ley) och en veterinärstudent i årskurs 6 (Pernille Nolby). Bedömningarna gjordes vid olika tillfällen och var således helt oberoende av varandra. Matrixstorleken valdes till 64 x 64. Bilderna studerades först som en film för kontroll om hunden legat still under hela undersökningen. Om hunden hade rört sig utfördes en ”motion correction” i dataprogrammet för att inte värdet på GFR skulle påverkas av rörelsen.

Därefter användes statiska bilder för mätning av avståndet mellan respektive njure och huden. Vid mätning av avståndet mellan njurar och hud, samt vid identifiering av njurarnas ROI, användes två olika färgskalor (2 respektive 6). Tröskelvärden reglerades så att vardera njurens konturer och hudens kant framstod så tydligt som möjligt. Identifiering av vardera njuren skedde visuellt efter en nyanserad färgskala, figur 7. Bedömningen var således mycket subjektiv.



Figur 7. En nyanserad färgskala från rött till blått användes för identifiering av vardera njuren.

Vid definition av njurarnas ROI användes en semiautomatisk metod med ett tröskelvärde på 20 %. Med denna metod placeras en box i bilden över respektive njureområde. Ett tröskelvärde på 20 % betyder att linjen som markerar ROI kommer att omringa pixlar som har 20 % eller mer av den maximala aktiviteten som finns inuti boxen. Pixlar med färre counts per pixel inkluderas således inte i ROI. Den semiautomatiska metoden för definition av ROI fungerar endast om de pixlar, med värden överstigande tröskelvärdet, hänger samman i en välavgränsad grupp (motsvarande aktiviteten i respektive njure). På hundar med mycket nedsatt njurfunktion var det svårt att utlinjera njurarnas konturer eftersom datorn inte kunde identifiera en sammanhängande enhet av pixlar med värden överstigande tröskelvärdet. För att definiera respektive njure användes funktionen smoothing på dessa hundar.

På de flesta hundar kunde linjen för background ROI appliceras per automatik genom datasystemet. På vissa hundar låg dock njurarna mycket nära varandra. I dessa fall fick vi göra linjer för background ROI manuellt så att inte den ena njurens ROI skulle överlappas av den andra njurens linje för background ROI. ROI för hjärtats vänstra kammare gjordes manuellt och för detta valdes tidiga bilder i den dynamiska bildserien. Det är optimalt att markera hjärtats ROI i en bild då aktiviteten just har nått vänster kammare.

En tids-aktivitetskurva (TAC) för varje njure genererades. Vid beräkning av GFR med integralmetoden mättes upptaget i intervallet 30-120 sekunder efter den intravenösa givan av $^{99m}\text{Tc-DTPA}$. Vid beräkning av GFR med plasmametoden mättes upptaget från det att den vaskulära fasen var avslutad, eller efter max 30 sekunder efter injektion, till den tidpunkt då aktiviteten nådde max.

Referensvärden

På UDS används följande referensvärden vid bedömning av GFR:

- Integralmetoden totalt båda njurarna: $\geq 2,66$ ml/kg/min
- Plasmametoden totalt båda njurarna: $\geq 33,5$ ml/L/min
- Plasmametoden vänster njure: $\geq 14,4$ ml/L/min
- Plasmametoden höger njure: $\geq 14,8$ ml/L/min

Dessa referensvärden för GFR utarbetades av Kampa i studien "Renal scintigraphy in dogs, evaluation of glomerular filtration rate measurement by ^{99m}Tc -DTPA renogram" år 2006. I Kampas studie användes 18 friska beaglar; 14 tikar och fyra hanar.

Graden av sänkt GFR (lindrigt, måttligt och kraftigt) bedömdes efter egenupprättade referensvärden, tabell 4. Referensvärden för gradering av GFR beräknad med integralmetoden baseras på information från *Textbook of Veterinary Nuclear Medicine* (Berry & Daniel, 2006). Referensvärden för gradering av GFR beräknad med plasmametoden saknas i litteraturen. GFR-resultat erhållna genom beräkning med plasmametoden antas vara jämförbara med motsvarande resultat erhållna genom beräkning med integralmetoden.

Tabell 4. Tabellen visar de värden som i denna studie har använts för bedömning av njurfunktionen

Njurfunktion	Integral total GFR ml/kg/min	Plasma total GFR ml/L/min	GFR vänster njure ml/L/min	GFR höger njure ml/L/min
Lindrigt nedsatt	2,25-2,65	22,5-33,4	10,1-14,3	10,1-14,7
Måttligt nedsatt	1,25-2,24	10,1-22,4	5,0-10,0	5,0-10,0
Kraftigt nedsatt	< 1,24	< 10	< 4,9	< 4,9

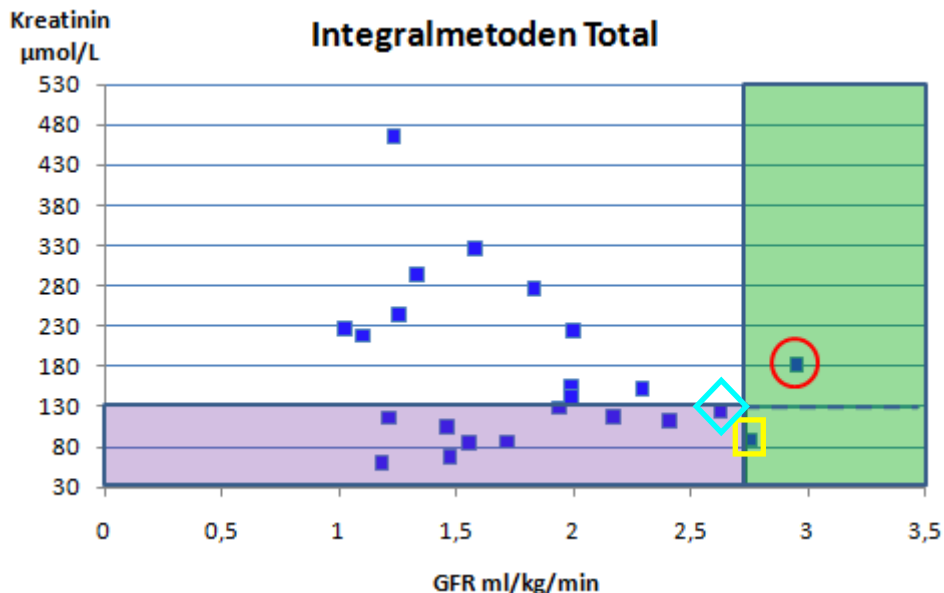
Kreatinin i plasma mättes genom en enzymatisk analysmetod (Thermo Scientific, Konelab) på avdelningen för klinisk kemi, UDS. Övre referensvärdet för kreatinin är, på UDS, $130\mu\text{mol/L}$.

RESULTAT

Sammanlagt beräknades GFR efter scintigrafiundersökning på 23 hundar. Den yngsta hunden som ingick i studien var tre månader gammal och den äldsta var tio och ett halvt år gammal. Medelåldern var cirka tre år och nio månader. Hundarna var av blandade raser och storlekar. Fördelningen mellan tikar och hanhundar var jämn; elva hanhundar och tolv tikar.

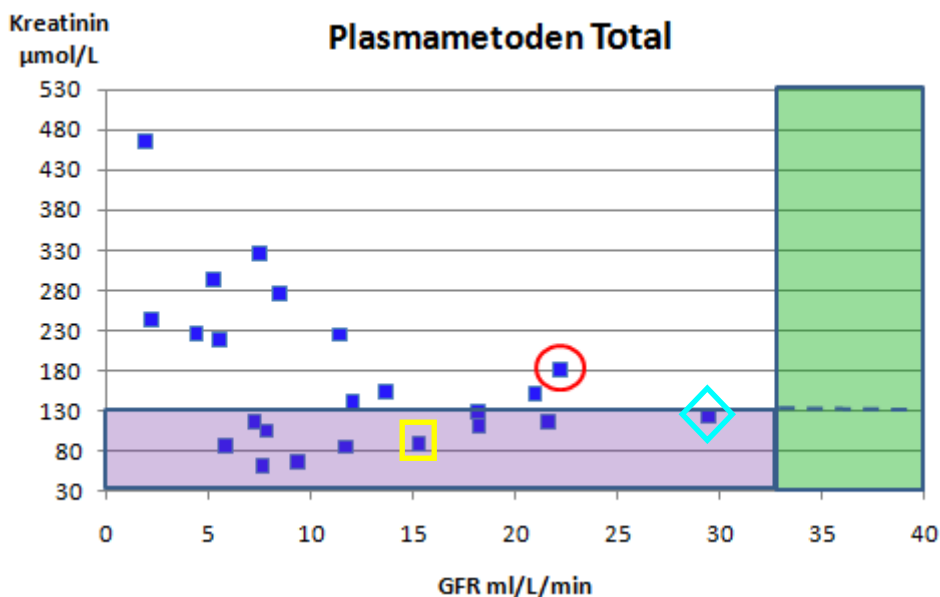
Radiologens och studentens numeriska värden skilde sig något från varandra, men inte så mycket att funktionen i njurarna bedömdes olika. Vid tolkning av resultaten från scintigrafiundersökningarna har ett medelvärde mellan radiologens och studentens resultat använts.

Hos elva av hundarna (47,8 %) uppmättes en normal kreatininkoncentration i serum. Av de elva hundarna var det en hund som hade normal total GFR efter beräkning med integralmetoden, men sänkt total GFR efter beräkning med plasmametoden, figur 8 och 9. Övriga hundar med normalt kreatininvärde hade sänkt total GFR beräknad med både integral- och plasmametoden, figur 8 och 9.



Figur 8. Diagrammet visar hur det totala GFR-värdet (för båda njurarna) beräknat med integralmetoden och kreatinivärdet i serum förhåller sig till varandra hos de 23 hundarna i studien. Det lila området visar normala värden för kreatinin och det gröna området visar normalt totalt GFR-värde beräknat med integralmetoden. Den gula kvadraten markerar värden hos den hund som hade normal total GFR beräknad med integralmetoden men som hade måttligt nedsatt total GFR beräknad med plasmametoden. Den röda cirkeln markerar värden hos hunden som med största sannolikhet hade bara en njure). En ljusblå romb markerar värden hos den hund som hade lindrigt nedsatt total GFR beräknat med både integral- och plasmametoden, normal GFR på vänster njure och lindrigt nedsatt GFR på höger njure.

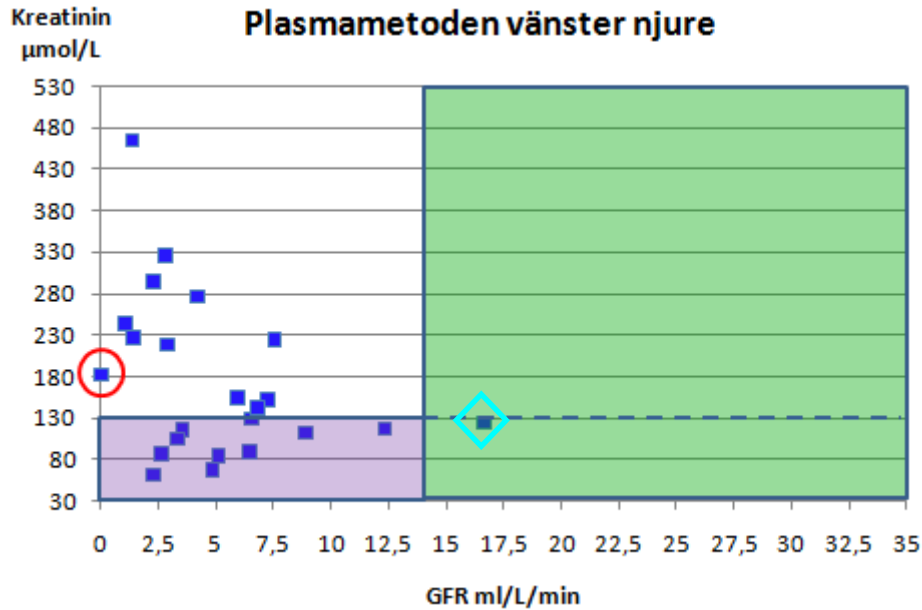
Samtliga hundar (100 %) med förhöjd kreatininkoncentration i serum hade sänkt total GFR beräknad med plasmametoden, figur 9.



Figur 9. Diagrammet visar hur det totala GFR-värdet (för båda njurarna) beräknat med plasmametoden och kreatininvärdet i serum förhåller sig till varandra hos de 23 hundarna i studien. Det lila området visar normala värden för kreatinin och det gröna området visar normalt totalt GFR-värde beräknat med plasmametoden. Den gula kvadraten markerar värden hos den hund som hade normal total GFR beräknad med integralmetoden men som hade måttligt nedsatt total GFR beräknad med plasmametoden. Den röda cirkeln markerar värden hos hunden som med största sannolikhet hade bara en njure. En ljusblå romb markerar värden hos den hund som hade lindrigt nedsatt total GFR beräknat med både integral- och plasmametoden, normal GFR på vänster njure och lindrigt nedsatt GFR på höger njure.

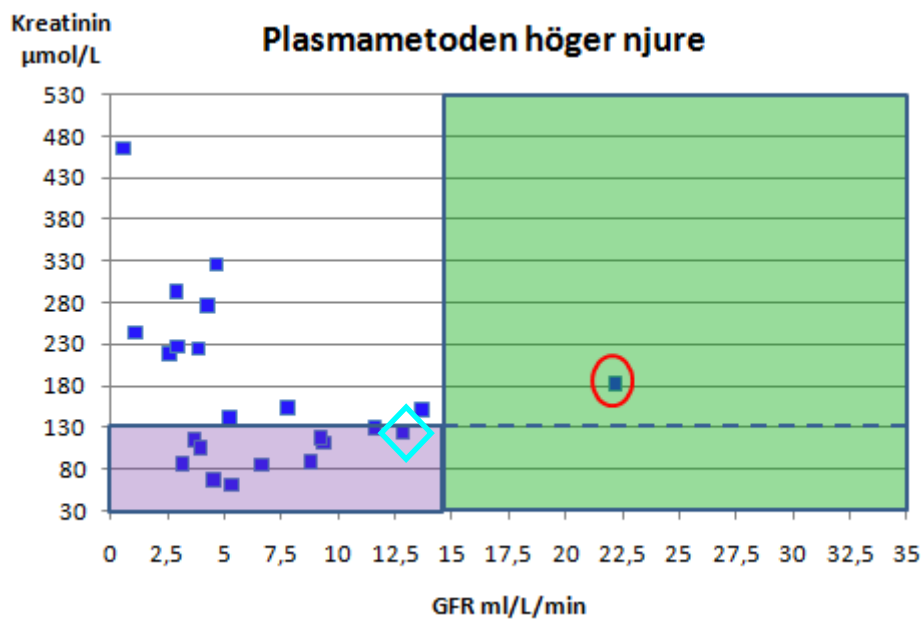
En (9 %) av hundarna med normalt kreatinin hade lindrigt sänkt total GFR efter beräkning med integralmetoden, figur 8. Denna hund hade högst total GFR (29,48 ml/L/min) beräknad med plasmametoden av samtliga hundar i studien, figur 9. Samma hund hade normal GFR i vänster njure, men lindrigt nedsatt GFR i höger njure, figur 10 och 11.

Det fanns ingen hund med förhöjt kreatininvärde och normal GFR i vänster njure (figur 10).



Figur 10. Diagrammet visar hur GFR i vänster njure, beräknad med plasmametoden, förhåller sig till kreatinivärdet i serum hos de 23 hundarna i studien. Det lila området visar normala värden för kreatinin och det gröna området visar normalt GFR-värde för vänster njure. Den röda cirkeln markerar värden hos hunden som med största sannolikhet hade bara en njure. En ljusblå romb markerar värden hos den hund som hade lindrigt nedsatt total GFR beräknat med både integral- och plasmametoden, normal GFR på vänster njure och lindrigt nedsatt GFR på höger njure.

En av hundarna med förhöjt kreatinin ($182\mu\text{mol/l}$) hade ett normalt totalt GFR-värde beräknat med integralmetoden, figur 8 och endast lindrigt nedsatt GFR beräknad med plasmametoden, figur 9. Samma hund hade ett GFR-värde för höger njure som låg nästan 50 % över gränsvärdet, figur 11. Denna hund saknade med största sannolikhet vänster njure; det sågs ingen aktivitet alls i området för vänster njure, figur 10 och enligt hundens journal fann man inte heller vänster njure vid ultraljudsundersökning av buken.



Figur 11. Diagrammet visar hur GFR i höger njure, beräknad med plasmametoden, förhåller sig till kreatininvärdet i serum hos de 23 hundarna i studien. Blå ruta visar normala värden för kreatinin och grön ruta visar normalt GFR-värde för höger njure. Den röda cirkeln markerar värden hos hunden som med största sannolikhet hade bara en njure. En ljusblå romb markerar värden hos den hund som hade lindrigt nedsatt total GFR beräknat med både integral- och plasmametoden, normal GFR på vänster njure och lindrigt nedsatt GFR på höger njure.

Således var det två hundar med normal GFR i en av njurarna beräknad med plasmametoden, men nedsatt total GFR beräknat med både integral- och plasmametoden. En av dessa två hundar hade ett normalt kreatininvärde (124 $\mu\text{mol/L}$).

Övriga hundar med normalt kreatininvärde hade sänkt GFR på både höger- och vänster njure beräknad med plasmametoden.

Fem (45 %) av hundarna med normalt kreatininvärde hade kraftigt nedsatt (<10ml/L/min) total GFR efter beräkning med plasmametoden, tabell 4.

Båda de hundar som hade normal total GFR beräknad med integralmetoden hade nedsatt total GFR beräknad med plasmametoden, tabell 4.

Elva av de tolv hundarna med kreatinivärden överstigande det övre referensvärdet hade sänkt totalt GFR-värde, oavsett vilken metod som användes vid beräkning, tabell 4. Den tolfte var den hund som med största sannolikhet hade bara en njure.

Bland hundarna med förhöjt kreatinin var sju tikar (58,3 %) och fem hanhundar (41,7 %), tabell 4.

Tabell 4. Ras, kön, ålder, symtom, kreatininvärden samt scintigrafiresultat hos samtliga hundar i studien. Övre referensvärde för kreatinin; < 130µmol/L. Blåmarkerade kreatininvärden är lägre än det övre referensvärdet och tolkas alltså som normala. Grönmarkerade värden på total GFR beräknade med integralmetoden är normala. Rosamarkerade värden på total GFR beräknade med plasmametoden är kraftigt försämrade (< 10 ml/L/min)

Ras	Kön	Ålder	Symtom	Kreatinin	Integral			Plasma		
					Vänster	Höger	Total	Vänster	Höger	Total
Flatcoated retriever	♂	3 år	Pd, kräkningar Diarré	294	0,61	0,73	1,33	2,30	2,90	5,20
Cavalier King Charles	♂	2 år	Pd, kräkningar	89	1,39	1,36	2,75	6,48	8,80	15,28
Schäfer	♀	6,5 år	In för pyometra	154	0,85	1,15	1,99	5,92	7,77	13,68
Dvärg-Schnauzer	♀	2 år	Pu/pd	112	1,21	0,43	2,40	8,88	9,34	18,21
Shetland Sheepdog	♀	10,5 år	Inappetens, skakningar	465	0,80	0,43	1,23	1,36	0,53	1,89
Rottweiler	♂	5 år	Njurmisstanke	225	4,85	1,15	1,99	7,56	3,84	11,39
Storpuddel	♀	2,5 år	Pu	129	0,81	1,12	1,94	6,56	11,60	18,18
Berner Sennen	♀	2 år	Hängig, magrat av	244	0,59	0,67	1,26	1,08	1,095	2,18
Flat coated Retriever	♀	1,5 år	Hematuri	152	1,04	1,24	2,29	7,27	13,7	20,97
Cavalier King Charles	♂	5 år	Urinläckage	326	0,92	0,66	1,58	2,79	4,65	7,44
Berner Sennen	♀	3,5 år	Pd, nedsatt aptit	276	0,65	1,19	1,83	4,22	4,25	8,46
Am cocker Spaniel	♀	1 år	Pu/pd	124	1,45	1,18	2,63	16,64	12,84	29,48
Tollare	♀	4 år	Ascites	142	0,79	1,2	1,99	6,80	5,22	12,02
Labrador	♂	0,5 år	Pu/pd	182	0	2,95	2,95	0	22,17	22,17
Whippet	♂	1 år	Fanconis, Pu	117	1,51	0,67	2,17	12,35	9,23	21,58
Mellanpuddel	♂	6,5 år	Pu/pd	67	0,74	0,74	1,47	4,86	4,49	9,35
Chinese Crested	♂	7 år	Proteinuri	86	0,87	0,85	1,72	2,63	3,14	5,77
Flat coated Retriever	♀	3 mån	Pu/pd	61	0,37	0,81	1,18	2,31	5,30	7,61
Blandras	♂	2 år	Njurmisstanke	116	0,70	0,51	1,21	3,55	3,68	7,23
Labrador	♂	6,5 år	Pu/pd	105	0,53	0,93	1,46	3,31	3,93	7,81
Eng springer Spaniel	♀	2,5 år	Pu/pd	218	0,43	0,68	1,10	2,90	2,59	5,49
Golden retriever	♀	2 år	Cystanjurar	85	0,86	0,70	1,55	5,10	6,61	11,71
Eng springer Spaniel	♂	10 år	Pu/pd	227	0,24	0,79	1,02	1,41	2,95	4,36

Urinprovresultat fanns från samtliga hundar utom en. Provresultaten har studerats med avseende på densitet och förekomst av proteiner i urinen, bilaga B.

DISKUSSION

Kreatininmätning i serum är en av de vanligaste metoderna för att kontrollera njurarnas funktion. Att mäta kreatinin i serum är ett funktionstest med hög specificitet, men låg sensitivitet eftersom koncentrationen kreatinin i serum stiger över övre referensvärdet först då mer än 75 % av njurvävnaden är skadad (Kerl et al., 2005). För att kunna påvisa en nedsatt njurfunktion redan i klass 1 av CKD krävs en mer känslig metod. GFR anger hur stor volym plasma som filtreras i njurarna per tidsenhet och GFR-mätning är en känslig metod för att upptäcka nedsatt njurfunktion i ett tidigt stadium.

Få jämförande studier mellan kreatininkoncentration i serum och GFR-mätning genom scintigrafi har hittats i litteraturen. I en studie (1995) undersökte Gleadhill et al. sambandet mellan GFR mätt med en skintillationsdetektor efter injektion med ^{99m}Tc -DTPA och kreatinivärdet i serum. Beräkning av GFR gjordes i förhållande till mängden extracellulär vätska. Gleadhill et al. bekräftade i studien att kreatinivärdet stiger över det övre referensområdet först då GFR är kraftigt reducerad. Vidare konstaterade Gleadhill et al. att ett högt kreatinivärde inom referensområdet kan vara normalt hos en hund, men orsakas av nedsatt njurfunktion hos en annan.

I den här studien hade nästan hälften (47,8 %) av hundarna ett normalt kreatinivärde trots att total GFR mätt med plasmametoden var sänkt och njurfunktionen således nedsatt hos samtliga hundar. Resultatet av studien visar, i enlighet med tidigare jämförande GFR-studier (Grauer et al., 1985; Gleadhill et al., 1995; Toutain et al., 2000; Lees, 2004) att kreatinivärdet hos hundar med lindrigt till måttligt nedsatt njurfiltration många gånger ligger inom referensområdet. Resultaten i den här studien tyder dock på att ett normalt kreatinivärde kan ses även hos hundar som har en måttligt till kraftigt nedsatt filtration. I studien ses ingen tendens till att det normala kreatinivärdet hos hundar med måttligt till kraftigt nedsatt njurfunktion ligger högt inom referensområdet. Det stärker det faktum att ett normalt kreatinivärde i serum inte behöver betyda att njurfunktionen är normal. Dessutom tyder resultaten i studien på att en njurskada inte kan uteslutas ens om kreatinivärdet ligger i närheten av det nedre referensområdet.

Den hund, som med största sannolikhet bara hade en njure, hade högst värde på GFR beräknat med integralmetoden (2,95 ml/kg/min) och näst högst värde på GFR beräknat med plasmametoden (22,17 ml/ml/min) av samtliga hundar i studien. Trots GFR-värden som tyder på en normal till lindrigt nedsatt total filtration, var kreatinivärdet hos denna hund förhöjt (182 $\mu\text{mol/l}$). Hunden var endast ett halvt år gammal och möjligen kan det förhöjda kreatinivärdet delvis förklaras av snabb tillväxt och hög metabolism (Kraft et al., 1996; Kuhl et al., 2000; Wolford et al., 1988). Vid mätning av GFR i vardera njuren för sig, var GFR-värdet i denna hunds vänstra njure 0 ml/kg/min och 0 ml/L/min mätt med integral- respektive plasmametoden. GFR i höger njure (2,95 ml/kg/min) översteg nedre referensvärdet (2,66 ml/kg/min) beräknat med integralmetoden, medan plasmametoden visade på en lindrigt nedsatt filtration (22,17 ml/L/min). Möjligen kan kompensatorisk hypertrofi förklara denna hunds relativt höga GFR-värde i höger njure beräknad med integralmetoden.

I studien låg det totala GFR-värdet, beräknat med integralmetoden, normalt hos två hundar. Hos samma två hundar sågs nedsatt total GFR beräknad med plasmametoden. Ingen av de övriga hundarna i studien hade normalt total GFR-värde beräknat med plasmametoden. Falskt negativa och falskt positiva resultat kan uppstå vid användning av integralmetoden på grund av att resultatet kan påverkas av hundens kroppssammansättning och vätskestatus.

Kampa upprättade i en studie 2006 referensvärden för GFR efter att ha utfört njurscintigrafi på 18 friska beaglar (Kampa, 2006). Eventuellt varierar GFR mellan olika hundraser och därför kan användandet av referensvärden baserade på denna begränsade grupp möjligen resultera i att GFR på andra raser bedöms felaktigt. De lägsta GFR-värden som uppmättes hos en frisk hund i Kampas studie, har i denna studie använts som nedre referensvärden för normal GFR. Dessa lägsta värden är egentligen lägre än medelvärdet subtraherat med 2 x standardavvikelsen, vilket vanligen används för beräkning av normalvärden. Någon eller några av de hundar som i denna studie anses ha en normal GFR kan därför möjligen ha en lindrigt nedsatt GFR. Att någon av de hundar som i denna studie anses ha sänkt GFR faktiskt skulle ha en normal GFR är mindre troligt.

Scintigrafi är den enda metod för mätning av njurarnas funktion som kan mäta GFR i vardera njuren för sig. Detta gör det möjligt att tidigt upptäcka om den ena njuren har en funktionsnedsättning som den andra njuren har kompenserat för. Resultat från mätning av kreatininvärde i serum och GFR beräknat med clearancetestet (det vill säga total GFR) på en sådan patient skulle kunna ge bilden av normal renal funktion.

Exempel på symtom som kan leda till misstanke om njursjukdom är proteinuri och låg densitet i urinen. Proteinuri kan bero på flera icke-renala orsaker som hemolys, myolys och neoplasier som producerar Bence Jones proteiner. Urin med låg densitet kan uppstå vid bland annat central diabetes insipidus, nefrogen diabetes insipidus, elektrolytstörningar och leversjukdom (Stockham, 2002). Vid misstanke om njursjukdom trots normala kreatininvärden kan njurbiopsier tas för att bekräfta eller utesluta njursjukdom. Biopsier kan ge svar på exakt vilken patologi som föreligger. Det finns nackdelar med biopsitagning; det är kostsamt att analysera biopsier, det krävs en provlaparotomi/laparoskopi alternativt att hunden sövs inför en ultraljudguidad biopsitagning och det finns risk att biopsin tas i ett opåverkat område av en sjuk njure. Det sistnämnda kan innebära att man felaktigt utesluter patologi i en sjuk njure. Svar från histopatologi av en biopsi dröjer sällan, men om analys genom elektron- och ljusmikroskopering utförs, kan det ta tid att få provsvar. Scintigrafi för kontroll av njurfunktionen kan ses som ett alternativ/komplement till biopsi av njuren då det är billigare, det kan ge svar samma dag, det krävs varken sedering eller narkos och det är inte invasivt.

Ett annat användningsområde för scintigrafisk undersökning av njurarna är inom forskning. För att få fram en diagnostisk metod som är mer specifik än kreatininvärdet i serum, bör jämförande studier med GFR göras. Att beräkna GFR genom clearancemetoder är både opraktiskt, tidskrävande och kan innebära risker för hunden bland annat i form av urinvägsinfektioner till följd av kateterisering. GFR-mätning genom scintigrafi är relativt enkelt och ger säkra resultat. (Kampa et al., 2002).

Scintigrafi för GFR-mätning kan användas för att upptäcka kronisk njursvikt i ett tidigt skede och för att studera eventuell förekomst av ärftlig nefropati. Dessutom är scintigrafi av njurarna en bra metod för att följa progression av kronisk njursjukdom hos hund och för att utvärdera resultat av behandling. Behandling av kronisk njursjukdom hos hund syftar till att lindra eventuella symtom samt att bromsa progression av sjukdomen. Proteiner i urinen har påvisats förvärra redan befintliga skador i njurarna. Exempel på läkemedel som ofta ordineras för att sänka graden av proteinuri vid nedsatt njurfunktion är ACEI (angiotensin convertning enzyme inhibitor). Genom att proteinläckaget över glomeruli minimeras, minskar också risken för avmagring och förhoppningsvis även den osmotiska diuresen. För att begränsa graden av proteinuri ordineras vanligen även specifika njurfoder med lågt proteininnehåll. Njurfoder innehåller dessutom mindre fosfat än traditionella hundfoder. Syftet med det är att

få ner fosfatnivåerna i blodet, vilka ofta stiger då njurfunktionen är nedsatt. Som komplement kan även fosfatbindare läggas till i behandlingen.

En möjlig felkälla i denna studie är att information om vätskestatus hos hundarna saknas. Kreatininkoncentrationen i serum kan bli falskt hög hos en dehydrerad patient. GFR-värde beräknat med integralmetoden kan bli falskt låg om hunden är uttorkad. Resultat av GFR-mätning med plasmametoden ska dock inte påverkas av dehydrering eftersom hänsyn till hundens extracellulära vätskevolym tas.

På människa stiger GFR efter proteinintag och möjligen kan hundens GFR påverkas på samma sätt. Dietärt intag av protein i nära anslutning till kreatinin- och scintigrafiundersökningen kan ha påverkat resultaten. Kreatinivärdet i serum kan stiga efter en proteinrik måltid och ligga högt i efterföljande tolv timmar. För att få ett värde som inte har påverkats av foderintag, bör provtagning för kontroll av kreatininkoncentrationen göras efter minst tolv timmars svält. Det framgår inte i hundarnas journaler om de har fastat inför undersökningarna.

Både hundens kreatinivärde i serum och GFR kan påverkas av extrarenala orsaker. Därför är det alltid viktigt att, vid bedömning av en hund med misstänkt CKD, väga samman den kliniska bilden, blodprovsresultat, urinprovsresultat, resultat från olika bilddiagnostiska metoder samt eventuella biopsisvar.

Konklusioner

- En normal kreatininkoncentration i serum behöver inte betyda att den totala filtrationen är normal.
- Kreatininkoncentrationen i serum kan vara normal även då filtrationen i njurarna är måttligt-kraftigt nedsatt.
- Vid en normal kreatininkoncentration i serum kan graden av nedsatt filtration i njurarna inte bedömas efter var inom referensområdet kreatinivärdet ligger. Att göra spannet för normalt kreatinivärde snävare, efter jämförelse med GFR mätt med scintigrafi, har genom denna studie därför inte varit möjligt.
- GFR-mätning genom scintigrafi kan med fördel användas
 1. för att studera funktionen i vardera njuren för sig
 2. för att konfirmera eller utesluta misstanke om CKD hos hund
 3. som komplement/alternativ till biopsi
 4. inom forskningen för att ta fram en enkel metod med hög sensitivitet för diagnosticering av nedsatt njurfunktion hos hund
 5. för att följa progression och behandlingsresultat av sjukdom i njurarna

Framtida forskning

Det skulle vara spännande att utföra fortsatta studier av GFR beräknat med integral- respektive plasmametoden, särskilt på hundar av olika ras, storlek samt med olika fettansättning.

Skulle man genom analys av biopsier kunna dra någon slutsats om vid vilka typer av njurskador GFR påverkas? Hur väl korrelerar graden av nedsatt GFR med graden av histopatologiska förändringar?

Ett annat förslag till framtida forskning är att studera om det finns något samband mellan ett ökat kreatininvärde i serum och någon särskild typ av nefronskada. Skulle man genom analys av biopsier kunna dra någon slutsats om vid vilka njurskador kreatinin stiger och inte?

Finns det en framtid för mätning av cystatin C inom veterinärmedicinen?

Kan kapillär elektrofores användas för rutinmässig kontroll av njurfunktionen på hund?

REFERENSLISTA

Böcker och tidsskrifter

- Baker, J.T. & Cain, C. P. (1977) Extraction fraction at any urine flow and extraction percentage. *Experientia* 15; 33(6):752-753
- Barthez, P.Y. Dennis, J.C. & DiBartola S.P. (2000) Effect of sample number and time on determination of plasma clearance of technetium Tc^{99m} pentetate and orthoiodohippurate sodium I 131 in dogs and cats. *American Journal of Veterinary Research* 61(3), 280-285
- Berry, C. R. & Daniel, G. B. (2006) Radiation Detectors. In: Berry, C. R. & Daniel, G. B. *Textbook of Veterinary Nuclear Medicine*. 25-37. North Carolina State University, Tennessee
- Bexfield, N. H. Heiene, R. Gerritsen, R. J. Risøen, U. Eliassen, K. A. Herrtage, M. E. & Michell A. R. (2008) Glomerular filtration rate estimated by 3-sample plasma clearance of iohexol in 118 healthy dogs. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 22, 66-73
- Bovee, K. C. (1969) Urine osmolarity as a definitive indicator of renal concentration ability. *Journal of American Veterinary Association* 155, 30-35
- Braun, J.P. Lefebvre, H. P. & Watson, A. D. J. (2003) Creatinine in the dog: a review. *Veterinary Clinical Pathology* 32, 162-179 (volume 32 No. 4)
- Brovida, C. Chetboul, V. & van Dongen, A. et al. (2003) Early diagnosis of chronic renal failure, *Focus Special Edition*, October
- Bushberg, J. T. Seibert, J. A. Leidholdt E. M. & Boone, J. M. (2002) Digital Radiography. In *The essential physics of medical imaging* 2nd ed, 312-314, Philadelphia
- Daniel, G. B. (2006) Digital image processing. In: Berry, C. R. & Daniel G. B. *Textbook of Veterinary Nuclear Medicine*. 79-119. North Carolina State University, Tennessee
- DiBartola, S. P. (2000) Clinical approach and laboratory evaluation of renal disease. In: Ettinger, S.J. & Feldman, E.C. (eds) *Textbook of Veterinary Internal Medicine*. Vol 2 (ed 5). 1600-1614. Philadelphia, PA, Saunders.
- DiBartola, S. P. Chew, D. J. & Jacobs G. (1980) Quantitative urinalysis including 24-hour protein excretion in the dog. *Journal of the American Animal Hospital Association* 16, 537-546
- Dyce, K. M., Sack, W. O. & Wensing, C. J. G. (2002) The urogenital apparatus. In: Dyce, K. M., Sack, W. O. & Wensing, C. J. G. *Textbook of Veterinary Anatomy*. 3rd ed. 175-178. Philadelphia
- English, P. B. Filippich, L. J. & Thompson, H. L. (1980) Clinical assessment of renal function in the dog with a reduction in nephron number. *Australian Veterinary Journal* 56, 305-312.
- George, J. W. (2001) The usefulness and limitations of hand-held refractometers in veterinary laboratory medicine: a historical and technical review. *Veterinary Clinical Pathology* 30, 201-210
- Gates, G. F. (1982) Glomerular filtration rates: estimation from fractional renal accumulation of 99m Tc-DTPA (Stannous). *American Journal of Roentgenology* 138, 565-570
- Gleadhill, A. Peters, A. M. & Michell, A. R. (1995) A simple method for measuring glomerular filtration rate in dogs. *Research in veterinary science* 59, 118-123
- Grauer, G. F. (2003) Diagnostic tests for urinary system. In: Nelson, R. W. & Couto, C. G. *Small Animal Internal Medicine*, 3rd ed. 584-599.
- Grauer, G. F. Thomas, C. B. & Eicker, S. W. (1985) Estimation of quantitative proteinuria in the dog, using the urine protein-to-creatinine ratio from a random, voided sample. *American Journal of Veterinary Research* 46, 2116-2119
- Guyton, A.C. & Hall, J.E. (2000) *Textbook of Medical Physiology*. 10th ed. W.B. Saunders Company, Philadelphia, Pennsylvania. 1064

- Hall, P. M. & Rolin, H. (1995) Iothalate clearance and its use in large-scale clinical trials. *Current opinion in nephrology and hypertension* 4, 510-513
- Hornof, W. J. (1996) An introduction to computer processing of planar scintigraphic images In: Berry, C. R. & Daniel, G. B. *Handbook of veterinary Nuclear Medicine*. 25-35. Raleigh.
- Jacobs, R. M. Lumsden, J. H. & Grift, E. (1992) Effects of bilirubinemia, hemolysis, and lipemia on clinical chemistry analytes in bovine, canine, equine, and feline sera. *The Canadian Veterinary Journal* 33, 605-608.
- Jenkins, M. A. & Ratnaik, S. (2005). Capillary electrophoresis in clinical analysis in: Walker, J. M. & Rapley, R. *Medical Biomethods Handbook*, 870-876. Humana Press Inc., Totowa
- Johansson, B. E. & Johansson, L. (1998) Radiofysik. In: Hietala, S-O. *Nuklearmedicin*. 25-54. Lund
- Kampa, N. (2000) *Renal nuclear imaging: Effect of selection of various parameters on glomerular filtration rate measured by ^{99m}Tc-DTPA nuclear imaging in dogs*. Uppsala: Swedish University of Agricultural Sciences (Sveriges Lantbruksuniversitet, SLU)
- Kampa, N. Wennstrom, U. Lord, P. Twardock, R. Maripuu, E. Eksell, P. & Fredriksson, S.O. (2002) Effect of region of interest selection and uptake measurement on glomerular filtration rate measured by ^{99m}Tc-DTPA scintigraphy in dogs. *Veterinary Radiology & Ultrasound* 4, 383-391
- Kampa, N. Boström, I. Lord, P. Wennstrom, U. Öhagen, P. & Maripuu, E. (2003) Day-to-day variability in glomerular filtration rate in normal dogs by scintigraphic technique. *Journal of Veterinary Medicine A* 50, 37-41
- Kampa, N. (2006) *Renal scintigraphy in dogs: Evaluation of glomerular filtration rate measurement by ^{99m}Tc-DTPA renogram*. Doctoral thesis, Uppsala: Swedish University of Agricultural Science (Sveriges Lantbruksuniversitet, SLU)
- Keane, W. F. (2000) Proteinuria: its clinical importance and role in progressive renal disease. *American Journal of Kidney Disease* 35, 97-105
- Kerl, M. E. & Cook, C. R. (2005) Glomerular filtration rate and renal scintigraphy. *Clinical Techniques in Small Animal Practice* 20, 31-38
- Kowalsky, R. J. (2006) Radioactive decay, radioactivity, Tc-99m generator, and radiopharmaceuticals. In: Berry, C. R. & Daniel, G. B. *Textbook of Veterinary Nuclear Medicine*. 1-24. Raleigh.
- Kraft, W. Hartman, K. & Dereser, R. (1996) Age dependency of laboratory values in dogs and cats. Part III. Bilirubin, creatinine and protein in serum. *Tierärztliche Praxis* 24, 610-615
- Krawiec, D.R. Badertscher, R.R. 2nd Twardock, A.R. Rubin, S.I. & Gelberg, H.B. (1986) Evaluation of ^{99m}Tc-diethylenetriaminepentaacetic acid nuclear imaging for quantitative determination of the glomerular filtration rate of dogs. *American Journal of Veterinary Research* 47 (10), 2175-2179
- Kuhl, S. Mischke, R. Lund, C. & Günzel-Apel A. R. (2000) Reference values of chemical blood parameters for puppies during first eight weeks of life. *Deutsche tierärztliche Wochenschrift* 107, 438-443
- Kyhse-Andersen, J. Schmidt, C. Nordin, G. et al. (1994) Serum cystatin C determined by a rapid, automated particle-enhanced turbidimetric method, is a better marker than serum creatinine for glomerular filtration rate. *Clinical Chemistry* 40, 1921-1926.
- Latimer, K. S. Mahaffey, E. A. & Prasse, K. W. (2002) Duncan and Prasse's Laboratory Medicine. In: *Clinical Pathology* 4th ed, 235-238. Ames, Iowa State University Press
- Lees, G. E. Jensen, W. A & Simpson, D. F et al. (2002) Development of microalbuminuria precedes onset of overt proteinuria in male dogs with x-linked hereditary nephropathy (abstract). *Journal of Veterinary Internal Medicine* 16, 352
- Lees, G. E. (2004) Early diagnosis of renal disease and renal failure. *The Veterinary Clinics of North America. Small Animal Practice* 34, 867-885

- Lees, G. E. Scott, A. B. Elliott, J. Grauer, G. F. & Vaden, S. L. (2005) Assessment and management of proteinuria in dogs and cats: 2004 ACVIM Forum Consensus Statement (Small Animal). *Journal of Veterinary Internal Medicine* 19, 377-385
- Moonen, M. Jacobsson, L. Granerus, G. Friberg, P. & Volkmann, R. (1994) Determination of split renal function from gamma camera renography: a study of three methods. *Nuclear Medicine Community* 15 (9), 704-711
- Prigent, A. (2007) Monitoring renal function and limitations of renal function tests. *Seminars in Nuclear Medicine* 38, 32-46
- Rehling, M. Moller, M.L. & Thamdrup, B. et al. (1984) Simultaneous measurement of renal clearance and plasma clearance of ^{99m}Tc-labelled diethylenetriaminepenta-acetat, ⁵¹Cr-labelled ethylenediaminetetra-acetate and inulin in man. *Clinical Science* 66, 613-619
- Russel, C. D. & Dubovsky, E. V. (1989) Measurement of renal function with radionuclide. *Journal of Nuclear Medicine* 30 (12), 2053-2057
- Sjaastad, Ø. V. Hove, K. & Sand, O. (2003) The kidney and the urinary tract. In: Sjaastad, Ø. V. Hove, K. & Sand, O. *Physiology of Domestic Animals*, Oslo
- Squires, A.R. (2007) Uraemia. In: *BSAVA Manual of canine and feline nephrology and urology*. 2nd ed. 54-68
- Stockham, S. L. & Scott, M. A. (2002) *Fundamentals of veterinary Clinical Pathology*. 308-321, 327-330 Ames, Iowa State University Press
- Toto, R. D. (2004) Approach to the patient with kidney disease in: Brenner, B. M. & Rector, F. C. *The kidney*, 7th ed. 1088, Philadelphia
- Toutain, P. L. Lefebvre, H. P. & Laroute, V. (2000) New insights on effects on kidney insufficiency on disposition of angiotensin-converting enzyme inhibitors: case of enalapril and benazepril in dogs. *The journal of pharmacology and experimental therapeutics* 292, 1094-1103
- Twardock, A. R. Krawiec, D. R. & Itkin, R. J. (1996) Renal imaging I: Functional renal scintigraphy. In: Berry, C. R. & Daniel, G. B. *Handbook of Veterinary Nuclear Medicine*. 122-130. Raleigh.
- Twardock, A.R. & Bahr A. (2006) Renal scintigraphy. In: Berry, C. R. & Daniel, G. B. *Textbook of Veterinary Nuclear Medicine*. 329-350
- Vaden, S. L. Pressler, B. M. Lappin, M. R. & Jensen, W. A. (2004) Effects of urinary tract inflammation and sample blood contamination on urine albumin and total protein concentration in canine urine samples. *American Society for Veterinary Clinical Pathology* 33, 14-19
- Verlander, J. W. (2002) Renal physiology. In: Cunningham, J. G. *Textbook of Veterinary Physiology*, 3rd ed. 427-466. Philadelphia: W. B. Saunders Company
- Voinescu, G. C. Shoemaker, M. & Moore, H. et al. (2002) The relationship between urine osmolality and specific gravity. *American Journal of the Medical Sciences* 323, 39-42
- Wamsley, H. & Alleman, R. (2007) Complete urinalysis. In: *BSAVA Manual of canine and feline nephrology and urology*. 2nd ed. 87-116
- Watson, A. D. J. & Church, D. B. (1980). Postprandial increase in plasma creatinine concentration in dogs fed cooked meat. *Australian Veterinary Journal* 56, 463.
- Watson, A.D.J. Lefebvre, H.P. Concordet, D. Laroute, V. Ferré, J.P. Braun, J.P. Conchou, F. & Toutain, P.L. (2002) Plasma exogenous creatinine clearance test in dogs: comparison with other methods and proposed limited sampling strategies. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 16, 22-33
- Wehner, A. Hartmann, K. & Hirschberger, J. (2008) Utility of serum cystatin C as a clinical measure of renal function in dogs. *Journal of the American Animal Hospital Association* 44, 131-138.

Wilson, D. M. Bergert, J. H. Larson, T. S. & Liedtke, R. R. (1997) GFR determined by nonradiolabeled iothalamate using capillary electrophoresis. *American journal of kidney diseases* 30, 646-652

Wolford, S. T. Schroer, R. A. Gohs, F. X. Gallo, P. P. Falk, H. B. & Dente, A. R. (1988) Effect of age on serum chemistry profile, electrophoresis and thyroid hormones in Beagle dogs two weeks to one year of age. *Veterinary Clinical Pathology* 17, 35-42

Internet

IRIS – International Renal Interest Society. Hemsida. [online] (2006) Tillgänglig: http://www.iris-kidney.com/guidelines/en/staging_ckd.shtml (09-10-13)

Sjukvårdsrådgivningen. Hemsida. [online] (2009-06-25) Tillgänglig: <http://www.sjukvardsradgivningen.se/allakapitel.asp?CategoryID=35955> (09-12-03)

BILAGA A



Kallelse Njurscintigrafi Smådjur

På remiss från veterinär X skall vi göra en scintigrafi på X.

Tid är bokad Xdagen den / kl .00 för undersökning.

Om tiden inte passar eller om ni har några frågor som inte rör undersöknings resultatet så ring 018-67 21 53 mellan 15.00 - 16.00.

Låt ert husdjur fasta på undersökningdagen. Ankomstregistrera Er vid Smådjursreceptionen där ni också kommer att få en kanyl inlagd inför undersökningen. Därefter går ni till röntgenavdelningens väntrum och ringer på klockan.

När ni kommer till oss kommer en lågstrålande isotop, som ej påverkar patienten, att injiceras för att sedan följas för att se utsöndringen via njurarna. Undersökningen tar c:a 30 min.

Djuret får som regel ingen lugnande spruta då detta kan påverka undersökningsresultatet.

Största delen av den injicerade isotopen försvinner via urinen. 24 tim efter undersökningen har nästan all radioaktivitet försvunnit ur kroppen. Under detta dygn skall dock inte djuret vistas i samma rum som gravida kvinnor och barn under 16 år. Skulle hunden kissa inomhus under dessa 24 tim skall urinen torkas upp med papper som sedan spolas ned i toaletten.

Händerna tvättas noggrant med tvål och rikligt med rinnande vatten.

Svaret på undersökningen får ni inte av oss utan av er remitterande veterinär c:a en vecka efter undersökningen. Betalning sker efter avslutad undersökning vid smådjursreceptionen.

Med vänlig hälsning

Bilddiagnostiska klinikens scintigrafipersonal.

BILAGA B

Resultat från analys av urinprover från 22 av 23 hundar i studien. Enligt Stockham et al. (2002) är densiteten hos en normal hund 1,015-1,045. Proteinnivån hos en frisk hund ska ligga på 0

Hund	Urindensitet	Protein i urinen
Flatcoated retriever	1,011	2
Cavalier King Charles	1,028	3
Schäfer	1,020	2
Dvärg-schnauzer	1,014	1
Shetland sheepdog		
Rottweiler	1,020	2
Storpudel	1,028	1
Berner sennen	1,026	3
Flat coated retriever	1,035	3
Cavalier king charles	1,020	3
Berner sennen	1,032	3
Am cocker spaniel	1,020	0
Tollare	1,028	3
Labrador	1,010	1
Whippet	1,029	2
Mellanpudel	1,010	1
Chinese crested	1,048	2
Flat coated retriever	1,010	1
Blandras	1,025	1
Labrador	1,020	0
Eng springer spaniel	1,012	0
Golden retriever	1,037	1
Eng springer spaniel	1,024	1