

# Utveckling av en scintigrafisk metod för utvärdering av njurfunktionen hos häst

## Bakgrund

Användningen av potentiellt nefrotoxiska läkemedel som till exempel gentamicin, flunixin och fenylbutazon, är vanlig inom veterinärmedicinen. Dessa läkemedel används även till patienter där risken att utveckla njurskador är ökad, exempelvis till neonatala föl, hästar med endotoxinemi och dehydrering i samband med kolik, samt till hästar som sövs för kirurgiska ingrepp. I dagsläget saknas en kliniskt användbar metod för utvärdering av njurfunktionen hos häst. Blodprovparametrar som s-kreatinin och s-urea visar utslag först när en stor del av njurparenkymet är utslaget. Mätning av enzymer från njurtubuli i urin är en känslig indikation på njurskada. Metoden kan dock inte kvantifiera kvarvarande njurfunktion, och är inte heller rutinmässigt tillgänglig. Mätning av glomerulära filtrationshastigheten (glomerular filtration rate, GFR) med hjälp av clearancetester har hög sensitivitet för detektion av njurskador<sup>i</sup> men är tyvärr både tidskrävande och praktiskt svår genomförbar med den metodik som finns tillgänglig för häst idag. Målet för innevarande studie var att utvärdera huruvida GFR kunde analyseras på häst, genom att använda en för hund utvecklad scintigrafisk metod. Denna metod relaterar GFR till plasmavolyum (GFR/PV) istället för kroppsvikt, eftersom detta i humanstudier har visat sig vara mer fysiologiskt korrekt.<sup>ii</sup>

## Material och metoder

För försöken användes tio hästar av varmlövsras. Samtliga hästar var friska enligt den allmänkliniska undersökning samt mätning av s-kreatinin och s-urea som gjordes innan försöksinklusion. För att undersöka både den inter- och intraindividuell variationen samt hur två olika sederingsprotokoll påverkade mätresultaten genomgick varje individ tre scintigrafiundersökningar. Vid ett undersökningstillfälle sederades hästarna med detomidin (10 µg/kg iv), vid två av undersökningstillfällena sederades hästarna med en kombination av detomidin (5 µg/kg iv) och acepromazin (50 µg/kg im). Behandlingsordningen för hästarna lottades, och mellan varje undersökning hade varje häst en wash-out-period på minst tre dagar.

Vid varje undersökningstillfälle injicerades, efter sedering, ca 1000 MBq <sup>99</sup>Tc-DTPA som en bolus intravenöst. Ett exakt mått på den injicerade aktiviteten erhöles genom att mäta den radioaktiva aktiviteten före och efter injektion, med korrektion för minskningen över tid. Med en gammakamera positionerad dorsalt över ländregionen erhöles en dynamisk bild, 6 bildramar per sekund under 10 minuter, av njurarnas upptag av den radioaktiva markören. Den dynamiska studien korrigerades vid behov för rörelse i efterhand, genom att använda ett rörelsekorregeringsprogram utarbetat för scintigrafiska studier på häst.<sup>iii</sup> Aktiviteten i njurvävnaden jämfördes med den avtagande aktiviteten i blodet, vilken på hund mäts genom att mäta aktiviteten i området för hjärtat. Då hästens storlek gör det omöjligt att simultant erhålla en scintigrafisk studie av njurar och hjärta, har vid den innevarande studien bukaorta använts för att fastställa plasmakoncentrationen av radioaktiv substans.

Den uppmätta aktiviteten påverkas starkt av tjockleken på den mjukdelsvävnad som ligger mellan njuren och gammakameran. För att kunna fastställa detta avstånd mättes därför vid varje undersökningstillfälle njurdjupet, genom att placera radioaktiva markörer dorsalt över centrum för varje njure och därefter erhålla laterala scintigrafiprojektioner. Från dessa bilder kunde sedan avståndet från njurcentrum till hudytan mätas.

Under upptagsfasen av njurscintigrafin är ackumuleringen av isotopen i njuren en funktion av GFR och isotopens plasmakoncentration. Mätresultaten korrigeras gentemot aktiviteten hos den injicerade markören, njurens bakgrundsaktivitet och tjockleken på mjukdelsvävnaden. Mätresultaten visas i en tidsaktivitetskurva, ett renogram. Lutningen på kurvans upptagsfas, kompenserad för den ständiga minskningen av plasmakoncentrationen av <sup>99</sup>Tc-DTPA, är proportionell mot clearancehastigheten för <sup>99</sup>Tc-DTPA.

För att validera det uppmätta värdet på GFR/PV mättes vid ett av försökstillfällena dessutom plasmavolyum (Evans blue) och GFR (plasmaclearance av <sup>99</sup>Tc-DTPA). Detta gjordes vid ett av de två tillfällena då hästen var sederad med acepromazin och detomidin. Hjärtfrekvens och icke-invasivt blodtryck kontrollerades innan, under och efter varje försök.

## Resultat och diskussion

Försöksindividerna tolererade undersökningsproceduren väl, och inga komplikationer noterades hos försöksindividerna under eller efter försöket.

En metodik för databearbetning vid scintigrafisk mätning av GFR/PV på hund finns utarbetad.<sup>iv</sup> Databearbetningen omfattar bland annat ett semiautomatiskt program för fastställande av njurens utlinjering, det vill säga från vilka områden (ROI, region of interest), bildinformation ska hämtas för vidare beräkningar. Det

semiautomatiska programmet har hos hund visats ge det mest reproducerbara resultatet, jämfört med helautomatisk eller manuell metoder att fastställa njur-ROI. Vid den semiautomatiska metoden definieras manuellt ett kvadratisk område kring varje njure, varefter dataprogrammet inom denna kvadrat trösklar fram njur-ROI, det vill säga var gränsen går mellan njurvävnad och bakgrund. Aktiviteten i den definierade njurvävningen kan därefter följas i ett dynamiskt förlopp över tid, och jämföras med bakgrundsaktivitet (bakgrunds-ROI). Vid utarbetandet av metoden hos hund konstaterades att de mest reproducerbara resultaten erhöles om bakgrunds-ROI fastställdes genom att automatiskt expandera 1-2 pixlar från den fastställda njurkonturen.<sup>v</sup> Aktiviteten i njurvävningen jämförs också med den avtagande aktiviteten i blodet (plasmakoncentrations-ROI).

Bearbetning av de data som inhämtats vid innevarande försök visar att den databearbetningsmetodik som används på hund inte kan användas för häst i sin nuvarande form. Programmet misslyckas ofta med att fastställa njur-ROI, det vill säga identifiera njurvävnad och skilja denna från bakgrunden. Därmed kan inte heller bakgrunds-ROI fastställas enligt metodiken utarbetad för hund. Innan det semiautomatiska programmet används filtreras alltid de scintigrafiska bilderna för att jämna ut mindre ojämnheter och underlätta för programmet att hitta gränsen mellan njur- och bakgrundsvävnad. Vid innevarande studie har försök gjorts att med hjälp av kraftigare filtrering av originalbilderna komma förbi detta problem, men inte heller med kraftig filtrering fungerar det semiautomatiska programmet.

För att kunna erhålla reproducerbara och tillförlitliga mätvärden på GFR/PV krävs att inklusionen/exklusionen av njurvävnad och identifiering av bakgrundsvävnad kan utföras på ett konsekvent och reproducerbart sätt. Om mätområdet, det vill säga utlinjeringen av njurarna, görs för litet kommer delar av njurbarken hamna utanför mätområdet. Om mätområdet görs för stort kommer bakgrundsvävnad istället felaktigt inkluderas som njurvävnad. I båda situationerna påverkas resultaten betydligt. För att komma vidare i databearbetningen krävs därför en betydande utveckling av metodiken, i syfte att utarbeta en databearbetningsmodell som konsekvent klarar att korrekt identifiera njurvävningen. Utöver detta krävs också jämförande studier, för att undersöka 1) hur olika tillvägagångssätt att erhålla en utlinjering av njurarna påverkar resultaten och 2) hur mätresultaten påverkas av olika tekniker för att välja områden för bakgrundsaktivitet och blodaktivitet. De ytterligare studier som krävs för att kunna utveckla tekniken är alltför omfattande för att kunna utföras inom ramen av innevarande projekt.

#### **Publikationer och övrig resultatförmedling till näringen**

Då tillgänglig metodik för databearbetning av resultaten inte kunnat tillämpas på djurslaget häst, finns ännu inga publicerbara resultat.

---

i) Kaneko JJ, Harvey JW and Bruss ML (Eds). Clinical Biochemistry of Domestic Animals (textbook). 5th ed 1997, Academic Press ,CA USA, p475.

ii) Peters AM. 1992. Expressing glomerular filtration rate in terms of extracellular fluid volume. Nephrol Dial Transplant 7(3), 205-210

iii) Lord P, Makela O, Maripuu E. 1999. Evaluation of a motion correction program to improve resolution of equine scintigraphic images. 1998 EAVDI abstract. Vet Radiol Ultrasound 40, 203. 83

iv) Kampa N. Renal Scintigraphy in Dogs – Evaluation of Glomerular Filtration Rate Measurement by <sup>99m</sup>Tc-DTPA Renogram. Doctoral Thesis No. 2006:9. Faculty of Veterinary Medicine and Animal Science. Uppsala, Sweden, 2006

v) Kampa N, Wennström U, Lord P et al. 2002. Effect of region of interest selection and uptake measurement on glomerular filtration rate measured by <sup>99m</sup>Tc-DTPA scintigraphy in dogs. Vet Radiol Ultrasound 43, 383-391