

PATOFYSIOLOGISKE MEKANISMER BAK POLYURI OG POLYDIPSI VED PYOMETRA HOS TISPER

AV
GURO SØRBU MØLMEN &
NINA HJELMAAS LARSEN

Hei Lars

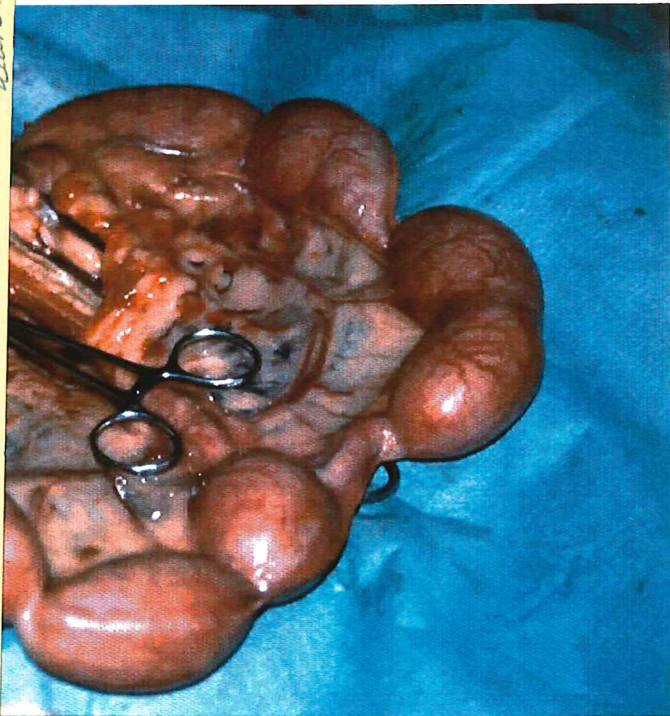
Har snakket med både N. Serli og Reidun for retting. Reidun mente det var riktig å bruke osmolalitet og mOsm/kg. Det er også det som står i lærebokutvalget til Fiske-onetn osmometer. Håper du er enig.

Hvort du skulle ordne bilder?

Håpet den var så bra nå at den kunne bindes inn, hvis ikke får vi bytte ut de ~~eventuelle~~ sidene.

Det øverste eksemplaret har best farge, kanskje biblioteket skulle få det.

Jeg var på jobb i stadi når du prøvde å ringe. Guro kommer innom i morgen og leverer. ^{MMN} de røde pedikelen hvis de er klare.



VEILEDERE REIDUN HEIENE OG LARS MOE

Innhold:

SAMMENDRAG	2
SUMMARY	4
DEFINISJONER OG BEGREPER:	6
INNLEDNING	8
MATERIALE OG METODER	10
Klinisk status og laboratoriedata for forsøket.....	11
Måling av urinosmolalitet med og uten syntetisk vasopressin (desmopressin).....	12
Måling av vasopressinkonsentrasjonen etter hyperten saltvanninfusjon	13
Rehydrering	13
Prosedyre ved ovariohysterektomi.....	13
Hematologi og klinisk kjemi	14
Histologi av nyrebiopsi	14
Postoperativ innsamling av urinprøver	15
Dataanalyse.....	15
RESULTATER	16
Urinosmolalitet (Uosm) med og uten desmopressin.....	16
Vasopressinkonsentrasjonen etter hyperten saltvanninfusjon.....	17
DISKUSJON	18
REFERANSER	23
TABELLER OG FIGURER	26

Sammendrag

Polyuri/polydipsi (PU/PD) er viktige kliniske symptomer hos tisper med pyometra. Nyrenes konsentreringskapasitet er avhengig av osmoreseptorene i hypothalamus sin mulighet til å respondere på forandringer i plasmaosmolalitet (Posm), og muligheten for at baroreseptorer i atriets og i bifurkaturen i carotis responderer på forandringer i blodtrykk eller blodvolum med frigiving av antidiuretisk hormon vasopressin (VP) fra hypofysen. I tillegg må renal medullær hypertensitet dannes og opprettholdes, og det må være et tilstrekkelig antall funksjonelle nefroner med en passende respons på VP. Målet med undersøkelsen var å bestemme evnen til å skille ut VP og urinosmolalitet etter syntetisk vasopressin (DDAVP) behandling av hunder med pyometra.

Et kontrollert klinisk forsøk ble gjennomført med seks hunder med pyometra og seks kontrollhunder i samme aldersgruppe. Forsøkene ble utført over tre påfølgende dager hos begge gruppene. Hundene med pyometra ble undersøkt fra ankomst til operasjonsdagen og kontrollmålinger ble utført en måned senere. Urinosmolalitet (Uosm) ble målt hver andre time i 12 timer de siste to dagene før ovariohysterectomi.

Den første dagen (D1) ble brukt til å bestemme basalmønsteret til Uosm. Den andre dagen (D2) ble hundene behandlet to ganger med DDAVP for å finne et DDAVP-stimulert Uosm mønster. Effekten ble evaluert ved å sammenligne arealet under kurvene (AUC) for de to dagene. På operasjonsdagen ble VP responsen på osmotisk stimulering undersøkt ved intravenøs infusjon av 20% NaCl i to timer (0,03 ml/kg/min). Plasma VP-konsentrasjon ble målt ved radioimmunassay.

Gjennomsnittlig (median) Uosm (D1) hos hundene med pyometra var 340 mOsm/kg (spredning; 104 til 1273 mOsm/kg), sammenlignet med 808 mOsm/kg etter operasjon (spredning; 362 til 1688 mOsm/kg) og 1489 mOsm/kg (spredning; 830 til 1674 mOsm/kg) hos kontrollhundene. Gjennomsnittlig (median) Uosm gjennom desmopressinbehandling (D2) var 484 mOsm/kg (spredning; 168 til 1491 mOsm/kg) hos hundene med pyometra, sammenlignet med 1052 mOsm/kg (spredning; 489 til 1680 mOsm/kg) etter ovariohysterektomi og 1563 mOsm/kg (spredning; 1390 til 2351 mOsm/kg) hos kontrollhundene.

Hos tisper med pyometra var differansen (median) mellom AUC D2 og AUC D1 1079 mOsm/kg/h (spredning; fra -132 til 8982 mOsm/kg/h). Hos kontrollhundene var differansen (median) mellom AUC D2 og AUC D1 7092 mOsm/kg/h (spredning; fra -1679 til 8595 mOsm/kg/h). En måned etter operasjon var differansen (median) mellom AUC D2 og AUC D1 1109 mOsm/kg/h (spredning; fra -2024 til 7826 mOsm/kg/h). Hos hunder med pyometra var gjennomsnittlig (median) maksimum VP- konsentrasjon 11,05 pg/ml per mOsm/kg (spredning; fra 2,8-20,1 pg/ml per mOsm/kg), og hos kontrollhundene 7,85 pg/ml per mOsm/kg (spredning; fra 5,9-19,3 pg/ml per mOsm/kg).

PU/PD hos hunder med pyometra synes ikke å skyldes en manglende produksjon eller evne til frigjøring av VP. Hundene med pyometra klarte å konsentrere urinen som respons på DDAVP, men de nådde ikke opp til samme Uosm nivåer som kontrollhundene. En mulig forklaring til PU/PD kan være en nedsatt respons av VP på reseptorer i nyret hos hunder med pyometra.

Summary

A large majority of bitches with pyometra present with polyuria/polydipsia as an important clinical sign. Renal concentrating capacity depends on the ability of the hypothalamic osmoreceptors to respond to changes in plasma osmolality (Posm), the ability of the atrial and carotid bifurcation baroreceptors to respond to changes in blood pressure or blood volume, and the release of the antidiuretic hormone vasopressin (VP) via the hypothalamic-neurohypophyseal axis. In addition, medullary hypertonicity must be generated and maintained, and an adequate number of functional nephrons with an appropriate response to VP must be present. The aims of this study were to determine the VP secretory ability after hypertonic NaCl infusion and urin osmolality (Uosm) as a response to syntetic VP desmopressin (DDAVP) in dogs with pyometra.

Six dogs with pyometra and six aged-matched control dogs were examined. Uosm was measured every two hours for 12 hours. The first day (D1) served to define the basal Uosm pattern, whereas on D2 the dogs were treated twice with DDAVP giving the DDAVP-stimulated Uosm pattern. The effect was evaluated by comparing the area under the curve (AUC). The VP response to osmotic stimulation was investigated by intravenous infusion of 20% NaCl for two hours (0.03ml/kg/min). The dogs with pyometra were investigated during the two days before and one month after surgery. Plasma VP concentration was measured by radioimmunoassay.

Average (median) Uosm (D1) in the dogs with pyometra was 340 mOsm/kg (range 104 to 1273), compared to 808 mOsm/kg after surgery (range 362 to 1688) and 1489 mOsm/kg in the control dogs (range 830 to 1674). Median Uosm during desmopressin treatment (D2) was 484 mOsm/kg (range 168 to 1491) in the dogs with pyometra, compared to 1052 mOsm/kg (range 489 to 1680) after surgery and 1563 mOsm/kg (range 1390 to 2351) in the control dogs.

In the dogs with pyometra, the difference of the median value between AUC D2 and AUC D1 was 1079 mOsm/kg /h (range -132 to 8982). In the control dogs, the difference between the median value AUC D2 and AUC D1 was 7092 mOsm/kg /h (range -1679 to 8595). One month after surgery, the difference of the median value between AUC D2 and AUC D1 was 1109 mOsm/kg /h (range -2024 to 7826).

In dogs with pyometra the median value of the maximum VP- production was 11.05 pg/ml per mOsm/kg (range 2.8 to 20), and in control dogs 7,85 pg/ml per mOsm/kg (range 5.9 to 19.3 pg/ml per mOsm/kg).

Pyometra was not associated with decreased VP secretory ability. The dogs with pyometra were able to increase urine concentration in response to DDAVP, but they did not reach the Uosm levels of the control dogs. The results could be explained by a decreased sensitivity of VP receptors in the kidneys of dogs with pyometra.

serumosmolalitet indikerer en høyere mengde vann enn normalt i forhold til den mengde partikler som er løst i den. En lav serumosmolalitet kan forekomme ved overhydrering eller ødem, og en forhøyet osmolalitet kan føre til dehydrering.

På grunn av den osmotiske likevekten som konstant blir opprettholdt på den ene eller den andre siden av cellemembranen gir serumosmolalitet informasjon om hydrering status i cellene. Serumosmolalitet reflekterer hydreringsstatus både i intracellulære og ekstracellulære compartments og beskriver derfor hydreringsstatus totalt for hele kroppen.

Urinosmolalitet er måling av antall løste partikler per enhet vann i urin. Dette er en mer nøyaktig måling av urinkonsentrasjon enn spesifikk vekt. Urin osmolalitet er brukt til diagnostisering av renale forstyrrelser som gir nedsatt evne til urinkonsentrering og fortynning av urinen.

Vasopressin (VP) :

Hormon som blir produsert i hypofysen. Den fysiologiske effekten av VP er retensjon av vann i nyrene. VP senker permeabiliteten i samlør og distale tubuli. Dette fører til at urinen blir konsentrert og urinvolumet minker. Hovedeffekten blir derfor retensjon av vann og reduksjon i osmotisk trykk i kroppsvæskene. Et redusert væskevolum i ekstracellulærvæskens osmolalitet vil påvirke sekresjon av VP. En reduksjon i osmolalitet fører til en reduksjon i VP-sekresjon. En økning i osmolalitet fører til en økning i VP-sekresjon.

DDAVP (desmopressin): Dette er en syntetisk vasopressin-analog.

NVH: Norges veterinær høgskole.

Ism: Institutt for smådyrsjukdommer.

MGA: Institutt for morfologi, genetikk og akvakatisk biologi.

FMN: Institutt for farmakologi, mikrobiologi og næringsmiddelhygiene.

Seksjonskriterier for kontrollhundene var at eieren tillot eksperimentet. Kravet for å tjene som kontroll var at hunden var fra 5 – 10 år, var klinisk frisk og ikke viste noen unormale funn på blodprøve. Hundene kunne ikke være under behandling for noen sykdommer. Det ble ikke foretatt noen randomisert utvelgelse av kasus/kontroller i perioden.

Klinisk status og laboratoriedata for forsøket

Noen kliniske og laboratoriedata er presentert i Tabell 1, 2 og 3.

Alderen på hundene med pyometra varierte fra 8 - 10 år, og vekten varierte fra 5,9 kg - 48 kg. Allmenntilstanden deres ble gradert fra god form, slapp til meget slapp. Gjennomsnittlig kroppstemperatur lå på 39,7 grader. To av hundene hadde uveitt sekundært til pyometra. Tre av hundene med pyometra var engelske settere. I denne undersøkelsen har vi benyttet oss av eiers beskrivelse av vannopptak og urineringshyppighet i forhold til hundens normalsituasjon som et mål på PU/PD.

To av tispene (nr 1 og 2) hadde tidligere i sykdomsforløpet blitt behandlet med antibiotika. Hund nr 1 hadde ikke lenger PU/PD ved innleggelsen. En annen hund (nr 3) hadde ifølge eier PU/PD ved innleggelsen, men urinosmolalitet og spesifikk vekt tilsa at den klarte å konsentrere urinen.

Som kontrollhunder ble det brukt seks tisper i alderen 7-9 år som var klinisk friske. En av kontrollhundene var ifølge eier anemisk og slapp i perioder. Ved klinisk gjennomgang var denne hunden frisk og blodprøvene viste ingen funn som ville ha betydning for forsøket.

Måling av urinosmolalitet med og uten syntetisk vasopressin (desmopressin)

Urinosmolaliteten (Uosm) ble målt i spontan urinprøve hver annen time i tolv timer i to påfølgende dager. Det ble pipetert opp 15 μL urin i en engangspipette og osmolaliteten ble målt ved en frysepunktsmetode med en Fiske[®] One-Ten Micro-sample Osmometer (Norwood, USA) etter daglig kalibrering av apparatet med en standard oppløsning med kjent osmolalitet.

Den første dagen (D1) ble brukt til å bestemme basalmønsteret til Uosm for den enkelte hund over en periode på tolv timer. Den andre dagen (D2) ble hundene behandlet to ganger med en syntetisk vasopressinanalogue; desmopressin, DDAVP (Minirin[®]), med antatt antidiuretisk effekt i ca. 8-12 timer. Hundene fikk en dråpe DDAVP i konjungtivalsekken etter den første urinprøven og etter den fjerde urinprøven. Hundene hadde fri tilgang på vann begge dager. Urinprøvene D1 og D2 ble tatt til samme klokkeslett begge dager da Uosm varierer i løpet av døgnet. Enkelte data for to av hundene mangler da vi ikke fikk urin til oppsatte tider. Ved en anledning ble en hund (nr 3) sedert med en alfa-2 agonist for å ta ut urin ved cystosentese D2. Hunden tisset av seg selv når den ble sedert. Før ovariohysterektomi var hundene oppstallet på klinikken mens urinprøvene ble samlet inn. Innsamling av urinprøvene for kontrollmålinger en måned etter operasjon ble utført hjemme av eier og levert til klinikken den påfølgende dagen for måling av Uosm. En av hundene (nr 2) fikk alle urinprøvene (både før og etter operasjon) samlet inn av eier. Kontrollhundene var oppstallet på klinikken på dagtid. Fem av disse ble hentet av eier om kvelden og levert inn igjen neste morgen mens en kontrollhund (kontroll nr 3) sto på klinikken natten over.

Måling av vasopressinkonsentrasjonen etter hyperton saltvanninfusjon

På operasjonsdagen ble VP-responsen på osmotisk stimulering undersøkt ved å gi kontinuerlig intravenøs infusjon av hyperton 20% NaCl[®] i to timer (0.03 ml/kg/min) ved hjelp av en sprøytepumpe (IVAC[®] TIVA). EDTA-blod ble tatt ut hvert 20. minutt over to timer. Blodprøvene ble sentrifugert fortløpende og plasmaosmolaliteten ble målt ved samme prosedyre som ved måling av urinosmolaliteten. Dersom plasmaosmolaliteten oversteg 360 mOsm/kg ble infusjonen stanset. Blodprøvene fra hundene ble umiddelbart lagt på smeltende is og sentrifugert i en kald sentrifuge. Plasmaprøvene ble deretter frosset ved -20°C inntil de ble fraktet på tørris til laboratoriet (Utrecht, NL) hvor de ble analysert. Plasma VP-konsentrasjonen ble målt ved radioimmunoassay (Nichols Institute, Wijchen, NL).¹

Hos en av hundene (nr 6) gikk infusjonen ekstravasalt og den ble derfor avbrutt ved flere anledninger. Denne hunden gav et klinisk inntrykk som kanskje kunne forklares av en generalisert vaskulitt. Infusjonen med 20 % NaCl en måned etter operasjonen gikk for en av hundene (nr 2) for fort og plasmamålingene er derfor tatt etter at infusjonen var ferdig. Maksimal VP verdi for denne hunden var ca. en halv time forsinket i forhold til maksimal plasmaosmolalitet. Vi kunne også se at VP-konsentrasjonen sank etter hvert som tiden gikk fra infusjonen ble avsluttet.

Rehydrering

Etter hyperton NaCl –infusjon fikk alle hundene fri tilgang på vann. Hundene med pyometra fikk i tillegg væskebehandling både to timer før, under og etter operasjonen.

Prosedyre ved ovariohysterektomi

Ovariehysterektomi etter vanlig prosedyre ble utført etter sedasjon med acepromazin (Plegicil[®]) / butorphanol (Torbugesic[®]) og anestesi innledet med propofol (Rapinivet[®]) og

vedlikeholdt på isoflurangass (Forene[®]). Det ble gitt smertebehandling i form av carprofen (Rimadyl[®]) før operasjonen til alle hundene. Under operasjonen ble urin tatt ut ved cystosentese for bakteriologisk undersøkelse (Tabell 2) og for måling av urinprotein/kreatinin ratio. Biopsi (0,2 x 2 cm) fra venstre nyre ble tatt med en Bard Biopty[®] Biopsinål (Bard Ltd England). Uterus ble veid og det ble dyrket fra puss ved bakteriologisk avdeling, FMN, NVH (Tabell 2).

Hematologi og klinisk kjemi

Ankomstdagen ble det tatt ut blodprøve for undersøkelse av klinisk kjemi i serum og hematologi som ble sendt til Sentrallaboratoriet (NVH) for undersøkelse (Tabell 3).

Histologi av nyrebiopsi

Nyrebiopsiene ble fiksert i 4 % buffret formalaldehyd. Snittene ble preparert som ved rutinemessig histologisk undersøkelse og farget med haematoxylin og eosin (H&E), periodic acid-Schiff (PAS) og van Gieson ved patologisk avdeling, MGA, NVH.

Det ble funnet histologiske forandringer i nyresnittene hos fem av de seks hundene (Tabell 2). Hund nr 1 hadde negativ histologi. Hund nr 2 hadde en membranøs glomerulonefritt, mens hund nr 3 hadde en moderat membranøs glomerulonefritt. Hund nr 4 som var den hunden som var mest påkjent hadde en moderat, akutt og kronisk, tubulointerstitiell pyelonefritt. Hund nr 5 hadde en fokal subakutt til kronisk mesangioproliferativ glomerulitt og en subakutt interstitiell nefritt med fettinfiltrasjon i tubuliepitel. Hos hund nr 6 ble det påvist en subakutt interstitiell nefritt. Det manglet glomeruli i biopsien fra denne hunden.

Postoperativ innsamling av urinprøver

Morgenurin av hundene ble samlet inn av eierne hver dag i 12-14 dager etter operasjonen og levert for analyse. Det ble målt osmolalitet, spesifikk vekt og tatt stix av urinprøvene.

Dataanalyse

Dataene ble punchet i regnearket Excell[®]. Urinosmolalitet før og etter DDAVP ble plottet for hver hund og plottene ble visuelt sammenlignet. Arealet under urinosmolalitetskurven (AUC) før og etter tilførsel av DDAVP ble sammenlignet. Gjennomsnittsverdier (median) for alle seks hunder i hver gruppe ved de forskjellige prøvetakingstidpunkt ble beregnet og verdiene plottet. VP-konsentrasjoner i plasma ved stigende plasmaosmolalitet ble plottet og evaluert og medianverdier for de tre gruppene (tisper med pyometra før operasjon, tisper med pyometra etter operasjon og kontrollhunder) ble beregnet og plottet.

Resultater

Urinosmolalitet (Uosm) med og uten desmopressin

Urinosmolaliteten ved D1 og D2 for hver hund er vist i Figur 2, 3 og 4. Figur 2 viser stigende Uosm hos fem av seks hunder med pyometra før operasjon (nr 1, 2, 4, 5 og 6). I Tabell 4 som viser differansen i AUC ser vi at hund nr 1 har størst differanse i AUC, mens det kun er hund nr 3 som har en negativ differanse.

Gjennomsnittlig Uosm uten (D1) og med (D2) desmopressin for de tre gruppene (hunder med pyometra før og etter operasjon og kontrollhundene) er vist i Figur 5. Figuren viser at kontrollhundene hadde gjennomsnittlig stor økning i osmolalitet fra D1 til D2.

Gjennomsnittlig Uosm D1 hos hundene med pyometra var 340 mOsm/kg (spredning: 104 - 1273 mOsm/kg), sammenlignet med 808 mOsm/kg etter operasjonen (spredning: 362 - 1688 mOsm/kg) og 1489 mOsm/kg hos kontrollhundene (spredning: 830 - 1674 mOsm/kg).

Gjennomsnittlig Uosm D2 var 484 mOsm/kg hos hundene med pyometra (spredning: 168 - 1491 mOsm/kg), sammenlignet med 1052 mOsm/kg etter operasjon (spredning: 489 - 1680 mOsm/kg) og 1563 mOsm/kg hos kontrollhundene (spredning: 1390 - 2351 mOsm/kg).

Tabell 4 gir en oversikt over differansen mellom AUC D1 og AUC D2 for hver hund. Hos hundene med pyometra var differansen i AUC gjennomsnittlig 1079 mOsm/kg/h (spredning: fra -132 til 8982 mOsm/kg/h). Hos kontrollhundene var differansen i AUC gjennomsnittlig 7092 mOsm/kg/h (spredning: fra -1679 til 8595 mOsm/kg/h). En måned etter operasjon var differansen i AUC gjennomsnittlig 1109 mOsm/kg/h (spredning: fra -2024 til 7826 mOsm/kg/h).

Ti dager etter operasjon hadde tre av hundene (nr 2, 4 og 6) fortsatt tynn urin og tydelig polyuri. Polyuri er her definert som $U_{osm} < 700$ mOsm/kg. En måned etter operasjon samtidig med at U_{osm} ble målt for andre gang, var det hund nr 4, 5 og 6 som hadde polyuri etter denne definisjonen. Tabell 4 og Figur 3 viser at hund nr 2, 4 og 6 fortsatt har stigning i U_{osm} fra D1 til D2, mens hund nr 1, 3 og 5 har liten eller negativ differanse på dette tidspunkt.

Vasopressinkonsentrasjonen etter hypertont saltvanninfusjon

Alle hundene hadde stigende verdier av VP i plasma under hypertont saltvanninfusjon.

Figur 6 viser at VP- medianverdier for tispene med pyometra både før og etter operasjon og for kontrollhundene gir stigende VP-konsentrasjon med økende plasmaosmolalitet. Kun tre VP-verdier målt under infusjonen er plottet for å vise det maksimale VP-nivået som ble nådd når plasmaosmolaliteten var over 350 mOsm/kg.

Hundene med pyometra har størst frigjøring av VP. Denne gruppen har en topp i VP-konsentrasjonen på slutten av infusjonen. Det er ingen av kontrollhundene som kommer opp i tilsvarende VP-konsentrasjon. Etter operasjon er stigningen i VP-konsentrasjonen for de enkelte hundene med pyometra sammenfallende med stigningen i VP-konsentrasjonen som vi ser hos kontrollhundene. Det er kun hund nr 3 som etter operasjonen har en tilsvarende økning i VP-konsentrasjonen som før operasjonen. To av hundene med pyometra (nr 4 og 6) har minimal stigning i VP-konsentrasjonen etter infusjon med hypertont saltvann både før og etter operasjonen. Etter operasjonen har hund nr 5 også minimal stigning i VP-konsentrasjonen.

Hos hunder med pyometra var maksimal gjennomsnittlig (median) VP-konsentrasjon 11,05 pg/ml per mOsm/kg (spredning; fra 2,8-20,1 pg/ml per mOsm/kg), og hos kontrollhundene 7,85 pg/ml per mOsm/kg (spredning; fra 5,9-19,3 pg/ml per mOsm/kg).

Diskusjon

Målet med undersøkelsen som var å bestemme evnen til å skille ut VP og responsen på desmopressin (DDAVP) behandling hos hunder med pyometra, kan belyses med de foreliggende resultater. Vår undersøkelse viser at fem av seks hunder med pyometra har effekt av DDAVP før operasjon ved at urinosmolaliteten stiger markant (Figur 2). Urinosmolaliteten kommer likevel ikke opp i samme nivåer som for kontrollhunder. Dette kan bety at hundene med pyometra ikke har full effekt av DDAVP. En måned etter operasjonen har fire av seks hunder effekt av DDAVP. Blant kontrollhundene har fire av seks hunder uttalt effekt av DDAVP. Effekten av DDAVP kan forklares for eksempel av en nedregulering av sensitiviteten til VP- reseptorene i nyrene. Ved økende plasmaosmolalitet hadde hundene med pyometra høye VP- verdier i forhold til kontrollhundene (figur 6). Dette kan støtte en teori om en nedregulering av sensitiviteten på reseptornivå i nyret.

Våre mikrobiologiske og hematologiske resultater samt resultatene fra nyrebiopsiene gjør at hundene i vår undersøkelse kan sammenlignes med 55 hunder med pyometra i en norsk doktorgradsavhandling.⁹

En svensk undersøkelse viser at så mange som 33 % av hunder med pyometra ikke har PU/PD.¹⁶ Dette samsvarer godt med våre data der to av seks hunder ikke hadde PU/PD ved ankomst til klinikken, men det er likevel færre enn det enkelte andre undersøkelser viser.^{2,9}

En mulig feilkilde ved vurdering av resultatene er at, selv om ingen av hundene var åpenbart klinisk dehydrerte, hadde vi ikke full oversikt over hydreringsstatus hos den enkelte hund. Vi observerte at noen av kontrollhundene hadde en tendens til å drikke lite mens de var på klinikken. Dette kan ha påvirket resultatene ved at noen av hundene skilte ut VP som respons

på lite væskeinntak og effekten av DDAVP kan derfor ha uteblitt. Ut fra blodprøvene (relativt høye Na og Cl verdier) kan det se ut som om hund nr 2 og 5 kan ha vært subklinisk dehydrerte (det mangler noen blodprøveresultater på hund nr 4). I en undersøkelse av Åsheim (1964) ble nyret tatt ut på tre hunder med pyometra for måling av natriuminnhold i de forskjellige nivåer av nyret. Resultatene indikerte at hos hunder med pyometra er det korrelasjon mellom natriumnivå i renal medulla og maksimal urinosmolalitet.²⁵ En renal medulær natrium "wash-out" kunne forklare polyuri hos hunder med pyometra. Hundene fikk trolig før med forskjellig innhold av protein og karbohydrat før forsøket ble utført, og det er en annen mulig feilkilde.⁵

Undersøkelsen viste at både hundene med pyometra og kontrollhundene hadde en stigning i VP-konsentrasjonen ved økende plasmaosmolalitet. Når vi sammenligner de tre gruppene, tispene med pyometra før operasjonen, tispene med pyometra etter operasjonen og kontrollhundene, viste det seg at fire av tispene med pyometra hadde mer uttalt maksimal VP-konsentrasjon før operasjonen enn hos kontrollhundene. Dette kan tolkes som en fysiologisk respons på manglende effekt av sirkulerende VP og kan være forenlig med hypotesen om at det ved pyometra foreligger en nedregulering av sensitiviteten av VP-reseptorene i nyret. Hvis sensitiviteten til reseptorene er nedregulert er det en mulighet for at hundene produserer mer VP enn normalt fordi den fysiologiske respons er nedsatt. Resultatene i undersøkelsen viste at tisper med pyometra syntes å ha tilstrekkelig VP-utskillelse ved hyperosmolalitet i plasma, men at de likevel ikke klarte å konsentrere urinen.

Hos to av tispene med pyometra (nr 4 og 6) så vi ingen økning i VP-konsentrasjonen verken før eller etter operasjonen. Disse to hundene hadde også alvorlige nyreskader. Henholdsvis tubulointerstitiell nefritt med en pyelonefritt og interstitiell nefritt (kun nyremarg i

preparatet). Manglende konsentreringsevne kunne kanskje forklares av nyreskaden i seg selv, men dårlig nyrefunksjon skulle ikke forklare en lav VP-sekresjon. Hvis de lave VP-verdiene forklares av at hundene drikker mye er det nærliggende å vurdere om sensitiviteten i tørstsenteret er endret, men dette er lite undersøkt. Denne forklaringen kan synes logisk ut fra at også tisper med pyometra som har lavt endotoksinnivå og heller ingen gramnegative bakterier tilstede også har PU/PD.

Undersøkelser indikerer at stimulering av reseptorer i oropharynx fører til initial hemming av vasopressinsekresjon og en midlertidig opphevelse av tørstfølelsen.^{6,14,16,18,19} Plasma vasopressinkonsentrasjonen synker seks minutter etter drikking.²⁰

Den patofysiologiske mekanismen bak PU/PD hos tisper med pyometra er ikke kjent.

Undersøkelser viser at polyuri kan påføres normale tisper eksperimentelt ved å injisere *E. coli* toksin over en lengre periode.²⁶ Åsheims undersøkelser viste at *E. coli*-toksin fører til en økning i renal blodgjennomstrømning som igjen fører til en reduksjon av hypertonsiteten i nyremargen og dermed påvirker evnen til å konsentrere urin. Nedsatt evne til å konsentrere urin kan forklares ved mangel på normalt økende natriumnivå ved nyrepapillen. Langvarig PU/PD forårsaker en renal medullær natrium"wash-out". Videre ødelegges nyrenes evne til å konservere vann. Som et resultat blir urinen progressivt fortynnet. Isosten urin (spesifikk vekt 1008-1012) eller hyposten urin (<1008) er vanlig hos hunder med pyometra. Prerenal azotemi kan også være tilstede dersom hundene er dehydrerte.¹²

Nyere svenske undersøkelser har vist at hunder med pyometra generelt ikke har forøket endotoksinnivå i blodet.³

Toksemi fører til nedsatt absorpsjon av natrium og klorid i Henles sløyfe. Den reduserte medullære hypertonsiteten ødelegger tubulus sin evne til å absorbere fritt vann. *E.coli*- toksin har trolig en spesifikk evne til å forårsake nedsatt sensitivitet i tubulus' VP-reseptorer (sekundær nefrogen diabetes insipidus). Resultatet blir videre nedsatt evne til å konsentrere urin: Polyuri med påfølgende polydipsi.^{4,7}

Ifølge Hardy kan en fortykkelse av basalmembranen på alle nivåer av nefronet være med på å forklare den reduserte evnen til å konsentrere urin som vi ser hos de fleste hundene med pyometra.⁷

For liten sekresjon av VP kan føre til polyuri, men histokjemisk bestemmelse av neurosekretorisk materiale fra hypothalamus-neurohypofyse systemet har gitt motstridene resultater.^{17,23,25} Åsheim viste i en undersøkelse at administrering av VP til dehydrerte tisper med pyometra ikke korrigerer den reduserte evnen til å konsentrere urin. Den endelige konklusjonen hans ble at polyurien som oppstår ved pyometra skyldes andre forandringer enn for dårlig utskillelse fra hypothalamus-neurohypofyse systemet.^{24,27} Vår undersøkelse viser at både tisper med pyometra og normale tisper i samme aldersgruppe responderer på syntetisk VP. Det er vist at forandringer i konsentreringsevnen hos normale hunder blir affisert selv ved svært små mengder VP. Dette ble demonstrert på hunder med eksperimentell diabetes insipidus som ble tilført VP intravenøst. Disse hadde målbar antidiuretisk effekt.⁸

Tubulær immunkompleksskade er en annen foreslått mekanisme bak PU/PD ved pyometra. Når lipoid ble injisert inn i nyret ble det bundet i nyret og forårsaket pyelonefritt og interstitiell nefritt.²² Når leverens kapasitet til å ta opp immunkompleks overstiges, vil bakterielle komponenter plutselig få en sjanse til å komme i kontakt med tubulære celler og affisere deres evne til å konsentrere urin. I en undersøkelse gjort av Sandholm og

medarbeidere, fant de at *E. coli* antigen var festet til tubuliepitel under utviklingen av pyometra.¹⁵

Økende blodvolum kan føre til strekk av forkammerne i hjertet og dermed økt frigivelse av ANP (atrialt natriuretisk peptid). Dette kan resultere i PU/PD fordi ANP hemmer vannpermeabiliteten til vasopressin i samlerørene i nyrene. Videre hemmer ANP basal og natriumklorid stimulert frigivelse av vasopressin.^{10,11,13,21}

Hundene med pyometra i denne undersøkelsen klarte å konsentrere urin som respons på DDAVP, men de nådde ikke opp i urinosmolalitetsnivåer tilsvarende kontrollhundene. Selv om det kan finnes andre forklaringer, f. eks. en tendens til renal medulær "wash-out" med dårlig gradient til konsentreringen, forstyrrelser i tørstsenteret eller effekter mediert via ANP, er våre resultater overensstemmende med en hypotese om en nedregulering av sensitiviteten til VP - reseptorer i nyrene hos hunder med pyometra. Ytterligere undersøkelser er nødvendige for å klargjøre spørsmålet.

Referanser

1. Biewenga WJ, Rijnberk A, Mol JA. Osmoregulation of systemic vasopressin release during long-term glucocorticoid excess: A study in dogs with hyperadrenocorticism. *Acta endocrinologica* 1991;124:583-588
2. Børresen B. Pyometra in the dog - a pathophysiological investigation IV. Functional derangement of extra-genital organs. *Nordic Veterinary Medicine* 1980; 32:255-268
3. Fransson B, Lagerstedt AS, Hellmen E, Jonsson P. Bakteriologiske funn, blodkjemisk profil og plasma endotoksin nivåer i bitches med pyometra eller andre uterine sykdommer. *Zentralblatt Veterinärmedizin A* 1997;44:417-426
4. Gilbert RO. Diagnosis and Treatment of Pyometra in Bitches and Queens. *The Compendium Small Animal* 1992; 14:777-784
5. Golob P, O'Connor WJ, Potts DJ. Post-prandial drinking by dogs. *The Quarterly journal of experimental physiology*. 1977; 62:275-285
6. Greelen G, Keil LC, Kravik SE, et al. Inhibition of plasma vasopressin after drinking in dehydrated humans. *American journal of physiology*. 1984; 247:968-971
7. Hardy RM, Osborne CA. Canine pyometra: Pathophysiology, diagnosis and treatment of uterine and extra-uterine lesions. *Journal of the American Animal Hospital Association* 1974;10:245-268
8. Hare K, Meville EV, Chambers GH, Hare RS. The assay of antidiuretic material in blood and urine. *Endocrinology* 1945:323-334
9. Heiene R, Moe L, Mølmen G. Enzymuria and the relationship between urinary enzyme excretion and other indices of renal function in 55 dogs with pyometra. *A Thesis for the degree of Doctor Scientiarum of Norwegian college of Veterinary Medicine* 1995;artikkel5:1-21.
10. Iitake K, Share L, Crofton JT, et al. Central atrial natriuretic factor reduces vasopressin secretion in the rat. *Endocrinology* 1986; 119:438-440
11. Lee J, Malvin RL, Claybaugh JR, et al. Atrial natriuretic factor inhibits vasopressin secretion in conscious sheep. *Proceeding of Society of Experimental Biology and Medicine* 1987. 1985;185:272-276
12. Nelson RW, Feldman EC. Pyometra. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice* 1986;16:561-576

13. Obana K, Naruse M, Inagami T, et al. Atrial natriuretic faktor inhibits vasopressin secretion from rat posterior pituitary. *Biochemical and Biophysical Research Communications*. 1985;132:1088-1094
14. Salata RA, Verbalis JG, Robinson AG. Cold water stimulation of oropharyngeal reseptors in man inhibits release of vasopressin. *Journal of Clinical Endocrinology and metabolism* 1987;65:561-567
15. Sandholm M, Vasenius H, Kivistö AK. Pathogenesis of canine pyometra. *Journal of the American Veterinary Medical Association* 1975; 167:1006-1010
16. Sevelius E, Tidholm A, Thoren-Tolling K. Pyometra in the dog. *Journal of the American Animal Hospital Association* 1990; 26:33-38
17. Talanti S. Observations on pyometra in dogs, with reference to the hypothalamic-hypophyseal neurosecretory system. *American Journal of Veterinary Research* 1959;20:41-43
18. Thrasher TN, Keil LC, Ramsay DJ. Drinking, oropharyngeal signals, and inhibition of vasopressin secretion in dogs. *American journal of physiology* 1987; 253:509-515
19. Thrasher TN, Nisstral-Herrera JF, Keil LC, et al. Satiety and inhibition of vasopressin secretion after drinking in dehydrated dogs. *American journal of physiology* 1981; 240:394-401
20. van Vonderen IK, Kooistra HS, Rijnberk A. Intra- and interindividual variation in urine osmolality and urine specific gravity in healthy pet dogs of various ages. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 1997; 11:30-35
21. van Vonderen IK, Meyer HP, Kraus JS, Kooistra HS. Polyuria and polydipsia and disturbed vasopressin release in 2 dogs with secondary polycythemia. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 1997; 11:300-303
22. Westenfelder M. Experimental lipid A-induced nephritis in the dog. *Infection* 1974; 2:174-177
23. Whitney JC. Polydipsia and its relationship to pyometra. *Journal of Small Animal Practice* 1969;10:485-489
24. Åsheim Å. Renal function in dogs with pyometra 1. Studies of the hypothalamic-neurohypophyseal system. *Acta Veterinaria Scandinavica* 1963; 4:281-291
25. Åsheim Å. Renal function in dogs with pyometra 5. Sodium content of the renal medulla in relation to concentrating ability. *Acta Veterinaria Scandinavica* 1964;5:58-68
26. Åsheim Å. Patogenesis of renal damage and polydipsia in dogs with pyometra. *Journal of the American Veterinary Medical Association* 1965; 147:736-745

27. Åsheim Å. Renal function in dogs with pyometra. 2 Concentrating and diluting ability. *Acta Veterinaria Scandinavica* 1963; 4:293-306

Tabeller og figurer

Tabell 1: Anamnestic informasjon om hundene med pyometra før operasjon og om kontrollhundene.

Hund nr	Alder (År)	Gestagen (Perlutex®)	Østrogen (Mesallianse)	Uker siden løpetid (uker)	Sykdoms- varighet (uker)	Antibiotika	Polyuri/ polydipsi
Pyometra 1	9	nei	ja	4	4	ja	nei
Pyometra 2	10	nei	nei	12	8	ja	ja
Pyometra 3	9	nei	nei	17	14	nei	ja
Pyometra 4	10	nei	nei	3	1	nei	ja
Pyometra 5	10	ja	ja	2	1	nei	ja
Pyometra 6	7	nei	nei	5	5	nei	ja
Kontrollhund 1	7	nei	nei	8			
Kontrollhund 2	7	nei	ja	2			
Kontrollhund 3	8	nei	nei	16			
Kontrollhund 4	9	nei	nei	50			
Kontrollhund 5	7	nei	nei	20			
Kontrollhund 6	9	nei	nei	28			

Tabell 2: Tabellen viser hundenes allmenn status før operasjon og resultater fra prøver tatt under operasjonen.

Hund nr	Allmenn status	Temp (°C)	Uterus (kg)	Nyrebiopsi (histologi)	Bakteriuri	Uterus (bakteriologi)
Pyometra 1	Slapp	40,3	0,86	negativ	nei	<i>Str.canis</i>
Pyometra 2	god form	40	1,22	membr.glomerunefritt	nei	<i>Past.mult.</i>
Pyometra 3	Slapp	40,3	0,15	membr.glomerunefritt	ja	<i>E.coli</i>
Pyometra 4	Slapp		0,6	tubuloint.pyelonefritt	nei	<i>E.coli</i>
Pyometra 5	Slapp	38,8	1,2	glomerulitt, int.nefritt	ja	<i>E.coli</i>
Pyometra 6	god form	38,9	2,65	int.nefritt	nei	<i>E.coli</i>
Kontrollhund 1	god form	38,5				
kontrollhund 2	god form	38,3				
Kontrollhund 3	god form					
Kontrollhund 4	god form	38,9				
Kontrollhund 5	god form	39,2				
Kontollhund 6	god form	38,5				

Tabell 3: Tabellen viser hematokrit (HCT), totalt antall hvite blodceller (WBC) og noen blodkjemiresultater for hundene som var med i forsøket, både hundene med pyometra og kontrollhundene, ankomstdagen.

Hund nr	HCT (L/L)	WBC ($\times 10^9$ /L)	Urea (mmol/L)	Kreatinin (μ mol/L)	Albumin (g/L)	AP (U/L)	ALT (U/L)
Pyometra 1	0,32	12,4	3,8	72	30	620	14
Pyometra 2	0,26	61,6	2,1	67	71	540	36
Pyometra 3	0,35	4,3	10,4	84	23	638	29
Pyometra 4	0,24	19,2	11,7	129	10	135	18
Pyometra 5	0,46	18	2,4	62	28	62	27
Pyometra 6	0,4	27,7	5,9	145	27,7	145	58
Kontrollhund 1	0,43	9,4	5,8	87	29	77	32
Kontrollhund 2	0,5	3,8	5,5	77	32	96	73
Kontrollhund 3	0,47	13	3,4	70	31	87	34
Kontrollhund 4	0,45	7,7	4,6	78	35	159	29
Kontrollhund 5	0,43	8,1	5,8	85	32	41	46
Kontrollhund 6	0,42	5,9	5,7	58	31	81	44

Tabell 4: Differanse i areal under kurven (AUC) (mOsm/kg/h) av urinosmolalitetsskurven før og etter desmopressin administrasjon.

Hund nr	Pyometra preoperativt (mOsm/kg/h)	Pyometra postoperativt (mOsm/kg/h)	Kontrollhunder (mOsm/kg/h)
1	8982	1115	455
2	1285	7826	7111
3	-132	-1847	8237
4	2042	1995	7073
5	873	-2024	8595
6	609	1103	-1679
median	1079	1109	7092

Hunder med pyometra:

Før operasjon:

Dag -2	<ul style="list-style-type: none"> • Ankomst til klinikken • Anamnese • Klinisk undersøkelse med full blodstatus • Diagnose • Eierinformasjon om prosjektet • Urinprøver hver 2. time i 12 timer uten desmopressin. Urinosmolalitetsskurve (D1)
Dag -1	<ul style="list-style-type: none"> • Urinprøver hver 2. time i 12 timer med desmopressin. Urin osmolalitetsskurve (D2)
Dag 0	<ul style="list-style-type: none"> • Kontinuerlig infusjon med hypertont saltvann i 2 timer med blodprøve hvert 20. minutt for måling av vasopressin-konsentrasjon. Hyperton saltvanntest • Rehydrering før operasjon • Operasjon : Ovariohysterektomi • Nyrebiosi • Dyrkning fra uterus-puss • Cystosentese

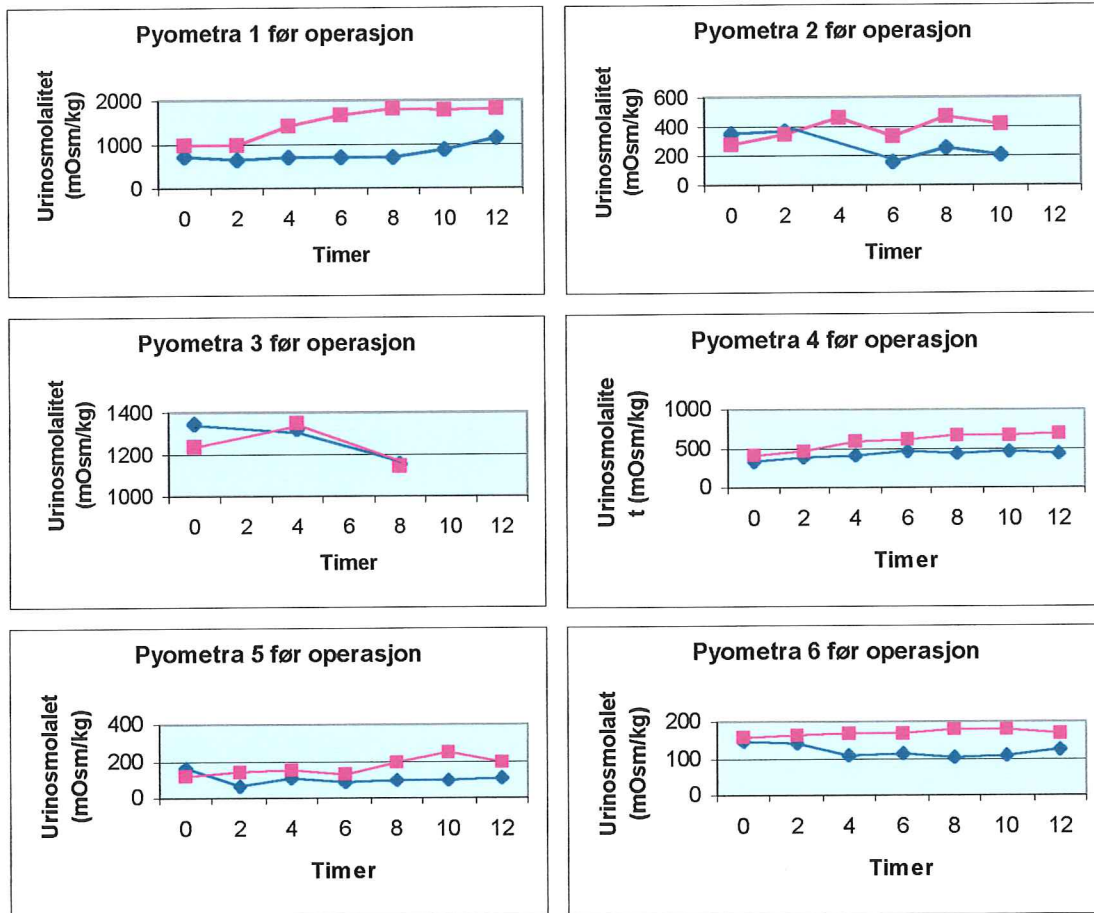
Etter operasjon:

Dag 1	<ul style="list-style-type: none"> • GFR (glomerulær filtrasjons rate): Iohexolinjeksjon, deretter blodprøver hver time i 6 timer • Hjem om ettermiddagen. Avhengig av allmentilstanden
Dag 2-10	<ul style="list-style-type: none"> • Gjennom 10 dager samles morgenurin hjemme for måling av urinosmolalitet • Eier bringer prøvene tilbake når stingene taes
Etter 1 mnd.	<ul style="list-style-type: none"> • Urinosmolalitetsskurve (D1) tatt hjemme • Urinosmolalitetsskurve (D2) tatt hjemme dagen etter • Hyperton saltvanntest

Kontrollhundene:

Dag 1	<ul style="list-style-type: none"> • Urinosmolalitetsskurve (D1) • Klinisk undersøkelse full blodstatus
Dag 2	<ul style="list-style-type: none"> • Urinosmolalitetsskurve (D2)
Dag 3	<ul style="list-style-type: none"> • Hyperton saltvanntest

Figur 1: Flytskjema for det kliniske forsøket.



Figur 2: Endring i urinosmolalitet hos 6 hunder med pyometra. Prøvene ble tatt med 2 timers mellomrom. Blå kurve representerer urinosmolalitet i mOsm/kg uten behandling med desmopressin 2 dager før operasjon. Rød kurve representerer urinosmolalitet i mOsm/kg med behandling med desmopressin den påfølgende dag.

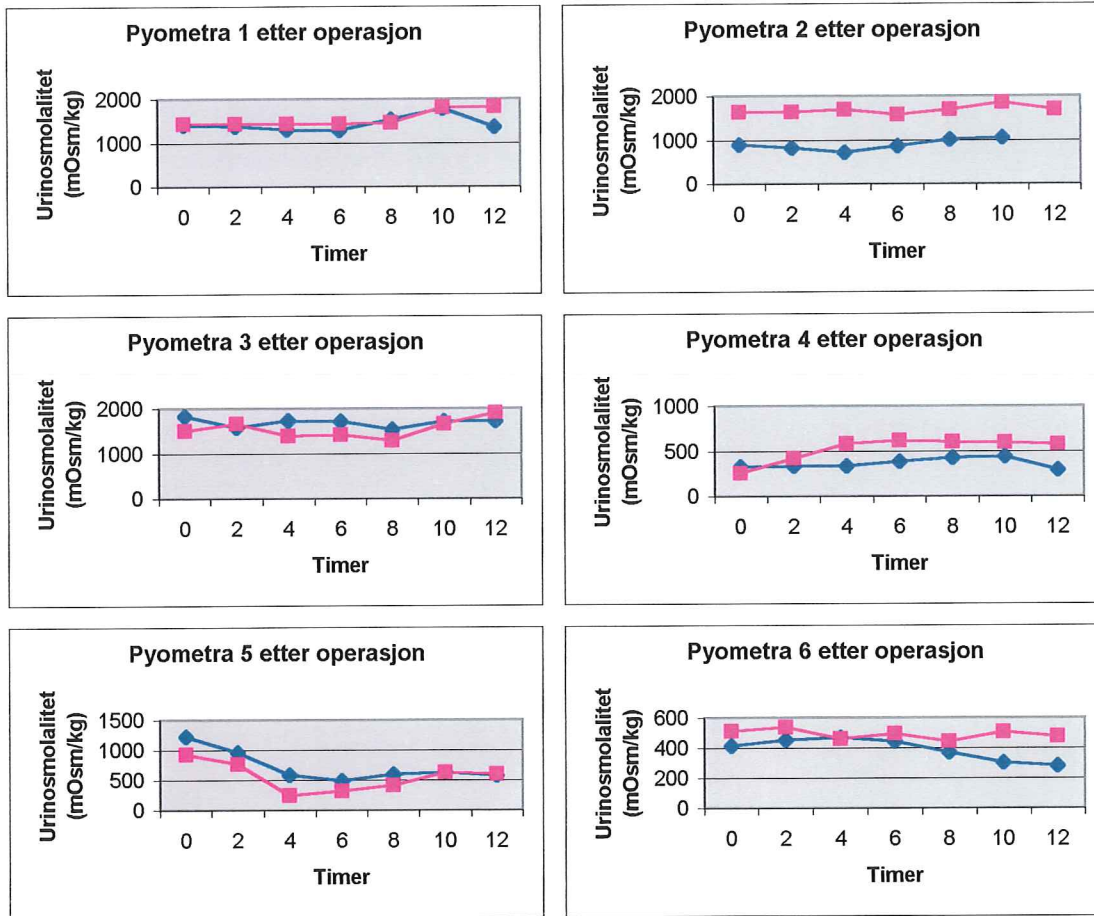


Fig 3: Endring i urinosmolalitet hos 6 hunder med pyometra en måned etter operasjon. Urinprøvene ble tatt med 2 timers mellomrom. Blå kurve representerer urinosmolalitet i mOsm/kg uten behandling med desmopressin. Rød kurve representerer urinosmolalitet i mOsm/kg med behandling med desmopressin den påfølgende dag.

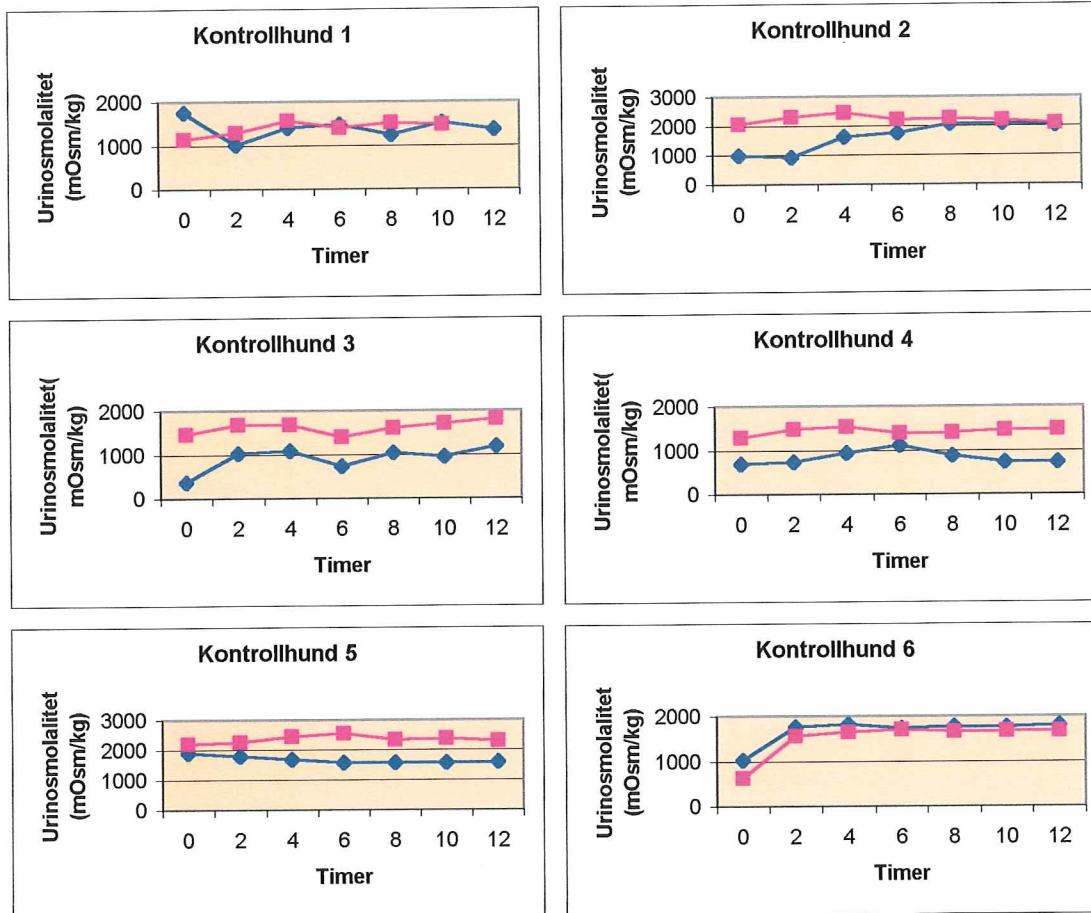


Fig 4: Endring i urinosmolalitet hos 6 kontrollhunder. Urinprøvene ble tatt med 2 timers mellomrom. Blå kurve representerer urinosmolalitet i mOsm/kg uten behandling med desmopressin. Rød kurve representerer urinosmolalitet i mOsm/kg med behandling med desmopressin den påfølgende dag.

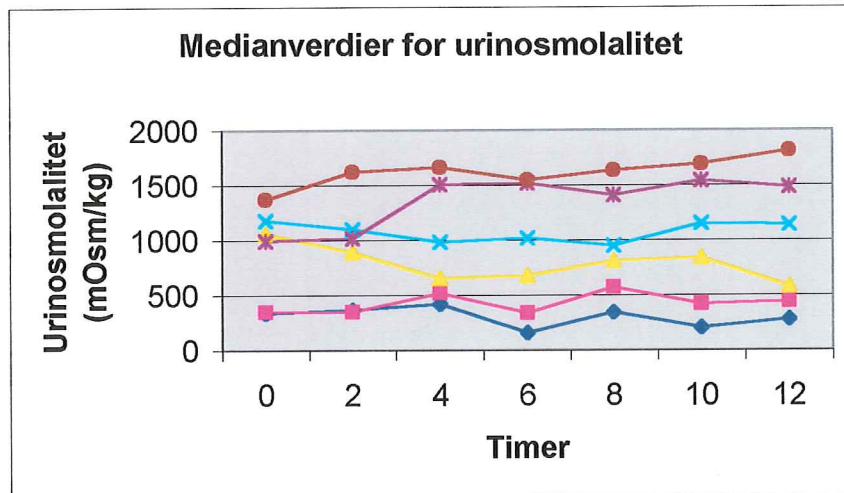


Fig 5: Medianverdier for ulike osmolalitetsskurver i mOsm/kg. Prøvene ble tatt med 2 timers mellomrom. Blå kurve representerer (D1) urinosmolalitet i mOsm/kg uten behandling med DDAVP 2 dager før operasjon hos hundene med pyometra. Rød kurve representerer (D2) urinosmolalitet i mOsm/kg med DDAVP-behandling hos hundene med pyometra. Gul kurve representerer (D3) urinosmolalitet i mOsm/kg uten behandling med DDAVP hos hundene med pyometra en måned etter operasjon. Lys blå kurve representerer (D4) urinosmolalitet i mOsm/kg med DDAVP-behandling hos hundene med pyometra en måned etter operasjon. Lilla kurve representerer urinosmolalitet i mOsm/kg uten behandling med DDAVP hos kontrollhundene. Brun kurve representerer urinosmolalitet i mOsm/kg med DDAVP-behandling hos kontrollhundene

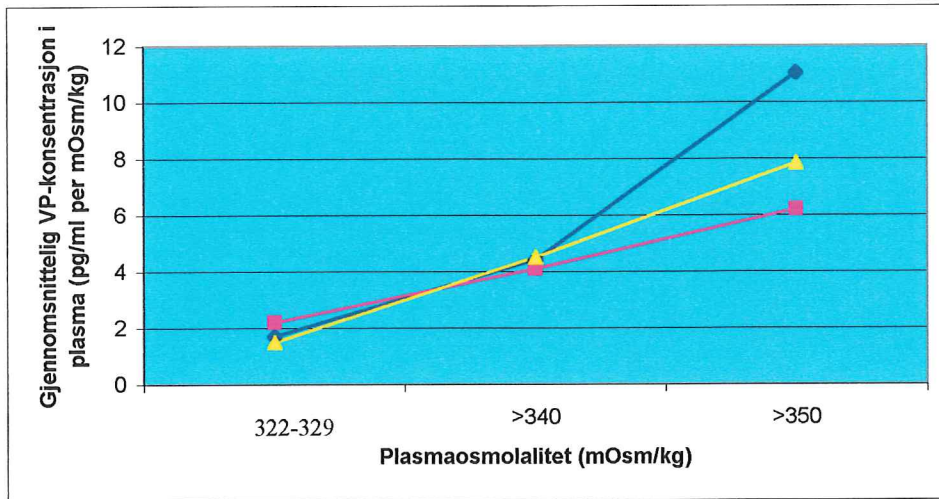


Fig 6: Gjennomsnittlig (median) basisnivå av vasopressin (VP) i plasma før infusjon og maksimal VP-konsentrasjon etter hypertont NaCl- infusjon hos seks tisper med pyometra og hos seks kontrollhunder. Infusjonen (20% NaCl) ble administrert intravenøst som kontinuerlig dråpeinfusjon. Blå kurve representerer tispene med pyometra før operasjon. Rød kurve representerer tispene med pyometra en måned etter operasjon. Gul kurve representerer kontrollhundene.