

**Mattias Aurell**, professor emeritus, njurmedicinska kliniken, Sahlgrenska Universitetssjukhuset, Göteborg

**Bo Frennby**, med dr, överläkare, röntgenavdelningen, Universitetssjukhuset MAS, Malmö

**Gunnar Sterner**, docent, överläkare, kliniken för njurmedicin och transplantation, Universitetssjukhuset MAS, Malmö

**Rune Sixt**, med dr, överläkare, avdelningen för klinisk fysiologi, Drottning Silvias barn- och ungdomssjukhus, Göteborg

**Anders Christensson**, docent, överläkare, kliniken för njurmedicin och transplantation, Universitetssjukhuset MAS, Malmö

## Glomerulär filtration – främsta måttet på njurfunktion

■ Adekvat bestämning av njurfunktionen är av avgörande betydelse för att upptäcka tidig njursjukdom. Den 7 september 2001 hölls i Malmö ett endagsmöte för att belysa modern njurfunktionsbestämning med ledande experter inom olika områden i Sverige som föreläsare. Huvudinriktningen var att beskriva metoder för att beräkna glomerulusfiltrationen, men mötet kom också att innefatta njurfunktionsbestämning i ett vidare begrepp, med mätning av koncentrationsförmåga, njurbloppflöde och isotopdiagnostik.

Här presenteras ett första sammandrag av de program-punkter som berör bestämning av glomerulär filtrationshastighet. I nästa nummer av Läkartidningen följer en andra del, som tar upp övrig njurfunktionsdiagnostik.

### ■ Glomerulär filtration: bakgrund och mätprinciper

Njurarna arbetar egentligen på ett rätt märkligt sätt. Först filtreras plasmavolymen på bortåt 200 liter per dygn, dvs hela plasmavolymen omsätts 75–80 gånger, och sedan tas alltihop upp igen i njurtubuli sänar som på den liter urin som till slut når omvärlden! Mätning av glomerulär filtrationshastighet (GFR, »glomerular filtration rate») som det initiala steget i urinbildningen är därför vårt främsta mått på njurarnas funktion.

Njurarnas arbetssätt började klarna först mot mitten av 1800-talet. Tidigare trodde man att de fungerade närmast som spott- och svettkörtlar och att variationer i blodflödet styrde urinproduktionen. Men den tyske fysiologen Ludwig föreslog 1843 att glomerulusfiltrationen är en passiv process som drivs av det hydrostatiska trycket i glomeruluskapillären. Den åsikten kompletterades i början av 1900-talet med hypotesen om den aktiva tubulusfunktionen av den amerikanske fysiologen Cushny.

Ludwig–Cushny-hypotesen för njurarnas funktion visade sig senare i allt väsentligt riktig. Ultrafiltrationen visades experimentellt i mitten av 1920-talet, och då myntades också uttrycket renalt clearance för mätning av njurarnas utsöndringsfunktion av olika substanser.

**Clearancemätning.** Den danske zoofysiologen Paul Rehberg blev 1926 först med att mäta GFR med clearanceteknik [1]. Han insåg att en fritt ultrafiltrabel substans som inte reabsor-

### SAMMANFATTAT

Mätning av glomerulär filtrationshastighet, som det initiala steget i urinbildning, är det främsta måttet på njurarnas funktion.

Filtrationshastigheten kan bestämmas enligt två clearancetekniker: dels renalt clearance, dels plasma-clearance. För att beräkna renalt clearance krävs såväl urin- som plasmaprov, beräkning av plasma-clearance kräver endast plasmaprov.

Även vid låg njurfunktion är det möjligt att beräkna filtrationshastigheten med hjälp av enbart plasmaprov.

Filtrationsbestämning på barn kan göras med god precision med en förenklad metod baserad på två blodprov. Det är då möjligt att använda samma venväg för injektion och blodprovstagning.

Serumnivån av cystatin C korrelerar bättre med njurfunktionen (dvs filtrationshastigheten) än plasmanivån av kreatinin. Automatiserade metoder att mäta serumcystatin C tycks lovande och bör i första hand kunna ersätta en del clearanceundersökningar samt öka chansen att tidigare upptäcka nedsatt njurfunktion.

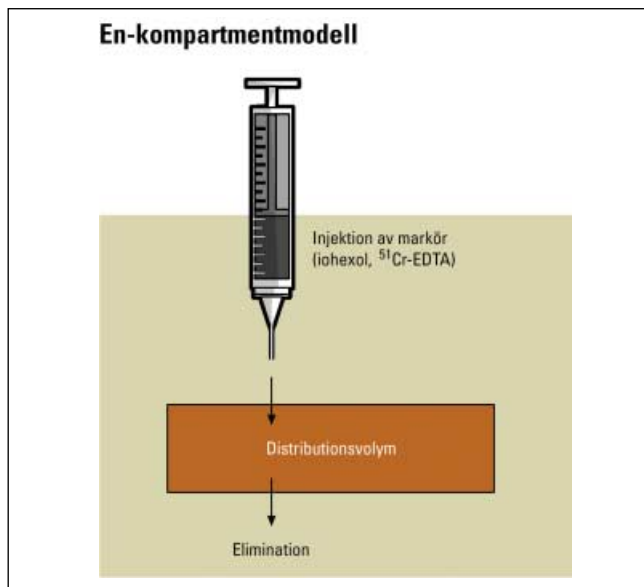
beras, utsöndras eller metaboliseras i njurtubuli och som inte i sig påverkar funktionen kan användas för mätning av glomerulusfiltrationen, eftersom den då förekommer i samma mängd i Bowmans kapselrum som i den slutliga urinen. GFR i ml/min kan därför mätas enligt formeln:

$$GFR \times P_x = U_x \times V, \text{ som ger } GFR = U_x \times V / P_x$$

$P_x$  är plasmakoncentration och  $U_x$  urinkoncentrationen av indikatorn  $x$  i mg/ml, och  $V$  är urinflödet i ml/minut. ▶

**ANNONS**

**ANNONS**



**Figur 1.** Fördelning av kontrastmedel enligt en modell med ett kompartiment.

Rehberg använde för sin del exogent tillfört kreatinin, som då ansågs vara en »filtrationsindikator« men som vi idag vet inte uppfyller kraven på grund av tubulär sekretion. Kreatinin ersattes också snart av inulin, som lanserades av den moderna njurfysiologins fader Homer Smith under 1930-talet. Som ungefärligt mått på njurfunktionen har plasmakreatinin behållit och befäst sin ställning alltsedan 1930-talet. Eftersom plasmakoncentrationen är omvänt proportionell mot clearancefunktionen (se formeln ovan) är dock plasmakreatinin framför allt en okänslig markör för lätta funktionsstörningar.

Rehbergs viktigaste insats var naturligtvis den principiella diskussionen. Alla typer av clearancemätningar kan härledas ur den enkla clearanceformeln. Det vi behöver veta i olika kombinationer är tillförd eller utsöndrad mängd av indikatorn och koncentrationen av den i plasma och urin. Tekniken kan användas såväl vid kontinuerlig infusion av indikatorn som efter engångsinjektion (single-injection). Allt beror på indikatorns kvalitet som filtrationsmarkör.

I Sverige idag används nästan uteslutande ett kontrastmedel, iohexol, som mäts med HPLC-teknik (högtrycksvätskekromatografi) eller det isotopmärkta kromsaltet av etylen-diamintetraättiksyra, <sup>51</sup>Cr-EDTA. Nya markörer lanseras ganska ofta; just nu provas cystatin-C, men den har ännu inte slagit igenom fullt ut.

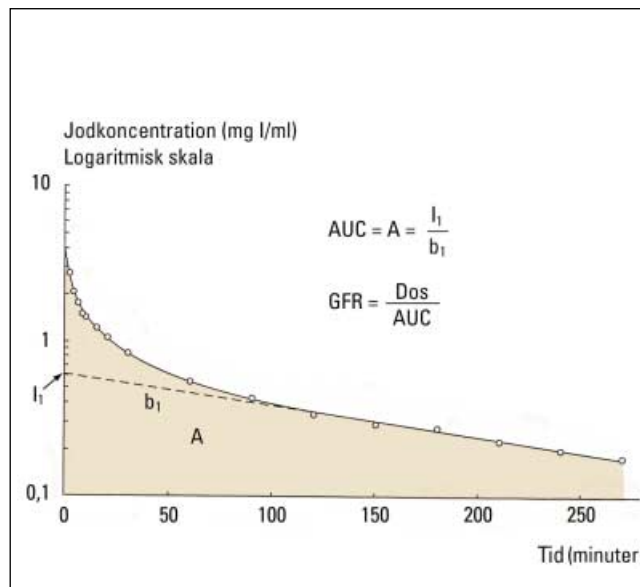
**Dynamiska mätningar.** Med nuklearmedicinens intåg under 1950-talet kom också möjligheten att göra dynamiska studier på ett mycket precist sätt. Då insåg nämligen Bertil Nosselin i Malmö [2] att njurclearance efter engångsinjektion kunde ses som ett specialfall av bestämning av hjärtminutvolym med modern indikatorspädningsteknik, som beräknas enligt formeln:

$$\text{cardiac output} = \text{tillförd mängd/ytan under kurvan}$$

GFR efter engångsinjektion av en filtrationsmarkör kan därför helt enkelt beräknas som:

$$\text{GFR} = \text{tillförd dos/ytan under plasmaförsvinnandekurvan}$$

Tillförd dos av indikatorn är där givetvis känd, och ytan under koncentrationskurvan i plasma låter sig lätt beräknas, van-



**Figur 2.** Plasmakoncentration av iohexol som en funktion av tiden (ett kompartiment).

ligen med bestämning av 3–4 plasmaprov 3–4 timmar efter indikatorinjektionen. En praktisk applikation har angivits av Bröchner-Mortensen [3]. Också de idag populära »enpunkts-clearance« härleds ur den generella clearanceformeln.

**Om framtiden.** Självklart skall emellertid behovet av GFR-bestämning ses mot bakgrund av annan njurfunktionsbestämning som introducerats under senare tid. Den ger inte alltid en absolut bestämning men väl en mycket tillförlitlig bedömning av funktionsgraden, framför allt isotoprenografi med gammakamera och ultraljudsundersökningar.

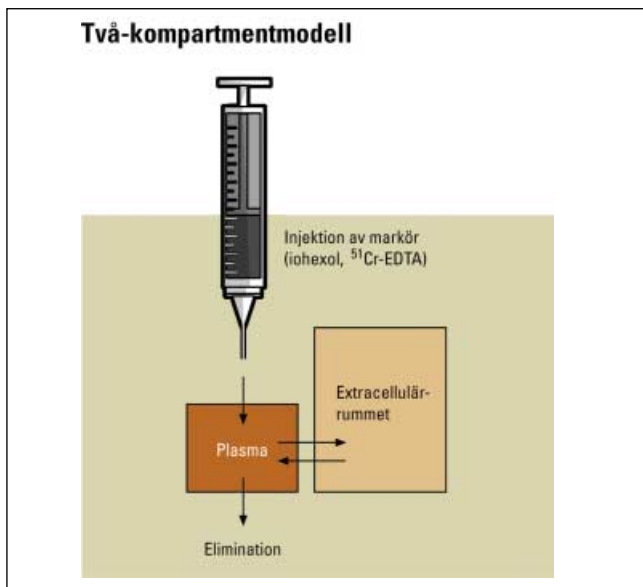
Ju mer intresserad man blir av njurarnas funktion, desto mer inser man att olika metoder belyser olika fasetter av funktionen. Därför blir det ofta, åtminstone för njurmedicinarens del, nödvändigt att genomföra undersökningar med flera metoder för att adekvat belysa njurarnas funktion. Det är verkligen stimulerande att njurfunktionsdiagnostiken gjort så betydande framsteg under de senaste åren.

Mätning i absoluta tal av GFR är dock, och kommer säkert att förbli, det enskilt viktigaste måttet på njurfunktion. Med GFR-bestämning är det möjligt att följa och mäta grad av njursjukdom samt effekt av terapi och andra åtgärder som kan såväl förbättra som försämra njurfunktionen. Tyvärr är GFR-bestämning ett underutnyttjat funktionsmått, eftersom det anses både dyrt och besvärligt, vilket är felaktigt i båda fallen!

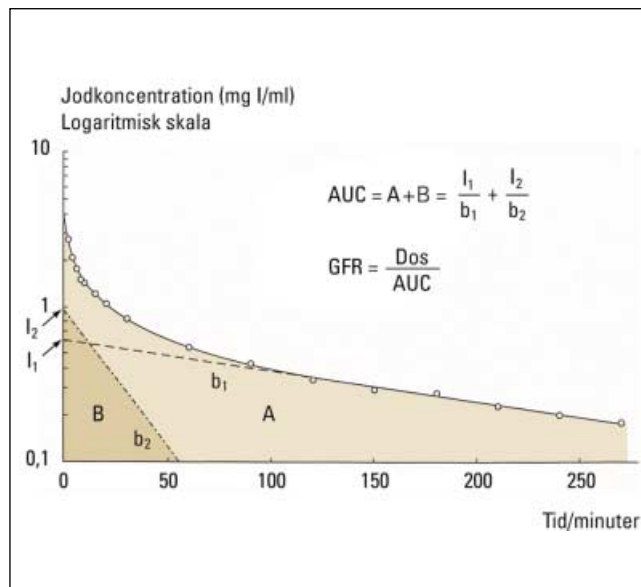
## II GFR-bestämning vid låg njurfunktion

GFR kan bestämmas enligt två olika clearancetekniker: dels renalt clearance, dels plasmaclearance. För beräkning av renalt clearance krävs såväl urin- som plasmaprov, medan beräkning av plasmaclearance endast kräver plasmaprov. På senare år har renalt clearance mer och mer ersatts av plasmaclearance, vilket för såväl patient som personal är mer praktiskt att handha, eftersom man undviker urinsamling. Plasmaclearance tenderar emellertid att överskatta renalt clearance, särskilt vid låga GFR (<30 ml/minut/1,73 m<sup>2</sup> kroppsyta) då provtagningen skett i intervallet 3–4 timmar.

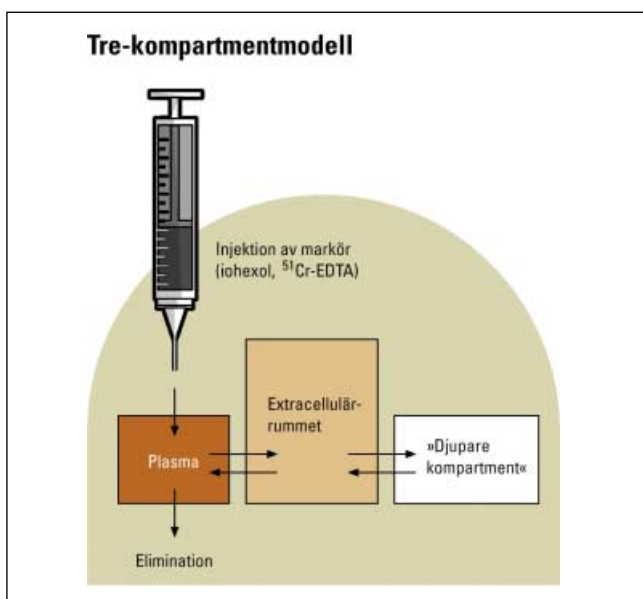
De faktorer som i huvudsak bidrar till denna överskattning är dels val av matematisk metod för att beräkna plasmaclearance (en-kompartiment- eller fler-kompartimentmodell), dels val av tidpunkt för plasmaprovtagningen (tidiga eller sena prov) samt extrarenalt clearance (avhandlas separat nedan).



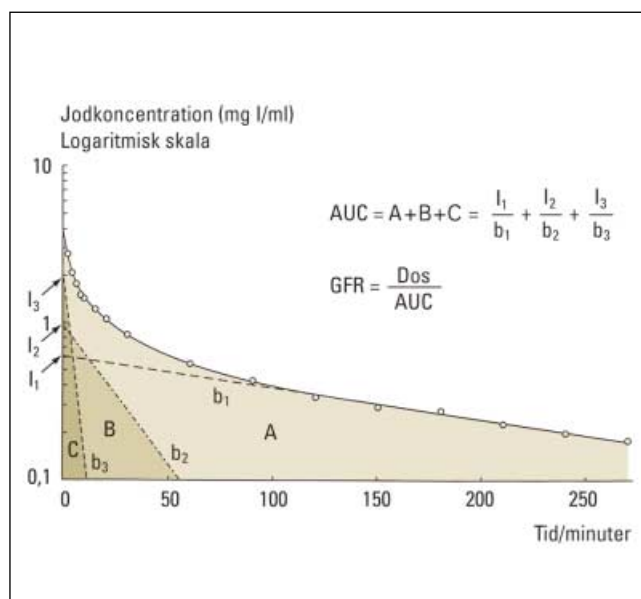
**Figur 3.** Fördelning av kontrastmedel enligt en modell med två kompartiment.



**Figur 4.** Plasmakoncentrationen av iodohexol baserad på två exponentiella funktioner (två kompartiment).



**Figur 5.** Fördelning av kontrastmedel enligt modell med tre tänkta kompartiment.



**Figur 6.** Plasmakoncentrationen av iodohexol baserad på tre exponentiella funktioner (tre kompartiment).

Plasmaclearance beräknas genom att dividera totalt injicerad mängd markör med arean under plasmaförsvinnandekurvan (AUC). Om man förutsätter att all markör injiceras har noggrannheten i beräkningen av arean under kurvan störst betydelse för noggrannheten av plasmaclearancevärdet.

**En-, två- eller tre-kompartimentmodell.** Vid beräkning av plasmaclearance kan arean under plasmaförsvinnandekurvan räknas ut enligt en-, två- eller tre-kompartimentmodell. En en-kompartimentmodell förutsätter en momentan blandning och jämn fördelning av markören i kroppen. Markören injiceras i ett kompartiment och utsöndras från ett kompartiment utan att kommunicera med andra rum (Figur 1). En-kompartimentmodellen beskrivs matematiskt med en exponentialfunktion då koncentrationen av markören plottas mot tiden (Figur 2).

Två-kompartimentmodellen bygger på antagandet att kroppen kan indelas i ett centralt kompartiment (plasma) och

ett perifert kompartiment (extracellulärrummet) (Figur 3). Den injicerade markören kan förflytta sig mellan plasma och extracellulärrummet. Elimineringen sker endast från plasma. Denna modell beskrivs matematiskt som summan av två exponentialfunktioner med olika eliminationshastighetskonstanter ( $b_1$ ,  $b_2$ ) och intercept ( $I_1$ ,  $I_2$ ) (Figur 4).

Vid en tre-kompartimentmodell kan den intravenöst injicerade markören kommunicera inte bara med extracellulärrummet, utan även med djupare »kompartiment«. Elimineringen av markören sker endast från plasma (Figur 5). Matematiskt beskrivs tre-kompartimentmodellen som summan av tre exponentialfunktioner med olika eliminationshastighetskonstanter ( $b_1$ ,  $b_2$ ,  $b_3$ ) och intercept ( $I_1$ ,  $I_2$ ,  $I_3$ ) (Figur 6).

Då man vid beräkningen av plasmaclearance ( $Cl = \text{injicerad dos}/AUC$ ) går från en ren en-kompartimentmodell mot en tre-kompartimentmodell kommer en allt större del av arean under kurvan att ingå i beräkningen och därmed minska över-

skattningen i förhållande till renalt clearance. Förutsättningen för att på ett korrekt sätt beräkna arean under kurvan enligt en tre-kompartimentmodell är emellertid att man tar ett flertal plasmavprov under den tidiga, snabba fasen av plasmaförsvinnandekurvan. Detta är ur klinisk synvinkel opraktiskt. Bröchner-Mortensen introducerade en formel för beräkning av clearance. Denna bygger på en en-kompartimentmodell, men genom tillägg av korrektion för den första delen av plasmaförsvinnandekurvan viktas mot en tre-kompartimentmodell.

Denna korrektion har sin största betydelse vid höga clearancevärden ( $>50$  ml/minut/ $1,73$  m<sup>2</sup>), medan den vid låga clearancevärden ( $<20$  ml/min/ $1,73$  m<sup>2</sup>) är så liten att den i praktiken inte har något inflytande på clearancevärdet. Detta har även konstaterats i samband med experimentella studier där GFR-mätning på gris utförts [4]. Vid beräkningen av arean under kurvan enligt en en-kompartimentmodell hos djur med normal GFR bortser man från 15 procent av arean i förhållande till beräkning enligt en tre-kompartimentmodell. Hos anuriska djur uppgick den negligerade delen av arean under kurvan endast till 0,6 procent. Vid låga GFR spelar således den första delen av arean under kurvan en relativt liten roll i förhållande till totalarean.

**Noggrannhet i beräkning.** Den senare delen av plasmaförsvinnandekurvan har emellertid stor betydelse för noggrannheten i beräkningen av plasmaclearancevärdet hos denna kategori av patienter (GFR  $< 30$  ml/minut/ $1,73$  m<sup>2</sup>). Om plasmavtagningen begränsas till mellan 3 och 4 timmar kommer man att underskatta arean under kurvan och därmed få en kraftig överskattning av plasmaclearancevärdet. För att undvika detta bör plasmavtagningen förlängas med sjunkande njurfunktion hos patienten. Följande riktigheter kan användas: Vid GFR  $> 50$  ml/minut/ $1,73$  m<sup>2</sup> kan plasmavtagningen avslutas 4 timmar efter injektion av markören, medan den bör förlängas till 7 timmar vid GFR mellan 20 och 50 ml/minut/ $1,73$  m<sup>2</sup>. Vid GFR  $< 20$  ml/minut/ $1,73$  m<sup>2</sup> bör plasmavtagning tas så sent som 24 timmar efter markörinjektionen.

Studier från bl a Universitetssjukhuset MAS i Malmö på njurinsufficianta patienter visar betydelsen av sena plasmavprov för att minska överskattningen av plasmaclearance i förhållande till renalt clearance [5, 6].

**Röntgenkontrast som GFR-markör.** Sedan mitten av 1980-talet har röntgenkontrastmedel, framför allt iohexol, alltmer kommit att användas som GFR-markör [7]. Införandet av röntgenkontrastmedel som GFR-markör har inte varit okontroversiellt, eftersom kontrastmedel som ges i doser nödvändiga för diagnostik potentiellt kan vara nefrotoxiska.

Iohexol som används i samband med GFR-mätning kräver emellertid betydligt lägre doser än vid röntgendiagnostik. Vid koncentrationsbestämning med röntgenfluorescens teknik används i regel en iohexoldos på 10–30 ml (300 mg I/ml) där den lägre dosen är tillräcklig för patienter med låg GFR. Vid koncentrationsbestämning med HPLC används i regel en dos av endast 5 ml iohexol (300 mg I/ml).

I två studier användes 10 ml iohexol (300 mg I/ml) för GFR-bestämning hos njurinsufficianta patienter utan att man fann några tecken till nefrotoxicitet i form av förhöjda njurtoxicitetsparametrar tagna upp till 4 respektive 2 dygn efter markörinjektion [5, 6].

## II Extrarenalt clearance – en faktor att räkna med

Ämnen som kan användas för att bestämma glomerulusfiltrationen, t ex jodkontrastmedel, kelater (EDTA, DTPA) och inulin, kännetecknas av att de till helt övervägande delen utsöndras via glomerulär filtration utan tubulär sekretion eller absorption. En liten fraktion av GFR-markörerna utsöndras

emellertid alltid via andra organ än njurarna, s k extrarenal utsöndring. Om GFR bestäms som plasmaclearance kommer man därför att få ett något högre värde än om GFR bestäms som renalt clearance. Skillnaden mellan de bägge sätten att beräkna clearance är liktydigt med extrarenalt clearance, dvs:

$$\text{Extrarenalt clearance} = \text{plasmaclearance} - \text{renalt clearance}$$

Det är känt att jodkontrastmedel, t ex iohexol, kan utsöndras via gallvägar, men elimination kan sannolikt också ske via gastrointestinala slemhinnor, svett, tårar och saliv. Med undantag av utsöndringen via gallan kan den extrarenala utsöndringen i olika organ inte mätas direkt, utan totalt extrarenalt clearance kan endast uppskattas enligt metoden ovan.

I en speciell situation, nämligen vid avsaknad av njurfunktion, är värdet för plasmaclearance identiskt med extrarenalt clearance. Om man tillför t ex röntgenkontrastmedel till patienter utan urinproduktion faller plasmakoncentrationen av ämnet långsamt under flera dagar. Huruvida extrarenal utsöndring och clearance ändras när njurfunktionen försämras har varit oklart. Extrarenalt clearance utgör under alla omständigheter procentuellt sett en större del av ett lågt clearance och kan därför spela roll vid GFR-bestämning vid nedsatt njurfunktion.

I experimentella undersökningar på nefrektomerad gris har vi visat att extrarenal utsöndring inte skiljer sig åt mellan de tre mest använda GFR-markörerna: inulin, EDTA och iohexol [8]. I fortsatta studier på gris, både nefrektomerade och djur med normal njurfunktion, fann vi att extrarenalt clearance av iohexol, till skillnad från extrarenalt utsöndrad mängd av kontrastmedlet, inte ökade hos de djur som saknade njurfunktion jämfört med dem med normal njurfunktion [9].

**Kronisk njursvikt.** Tidigare ansågs att bestämning av GFR vid låg njurfunktion krävde urinsamling för beräkning av clearance på grund av osäkerheten med den extrarenala komponenten. Nu vet vi att extrarenalt clearance inte ökar när njurfunktionen faller, och plasmaclearance är en bra och praktisk GFR-bestämningsmetod även vid låg njurfunktion [4]. Dessutom innebär renalt clearance med urinsamling en annan osäkerhet, nämligen urinsamlingen i sig.

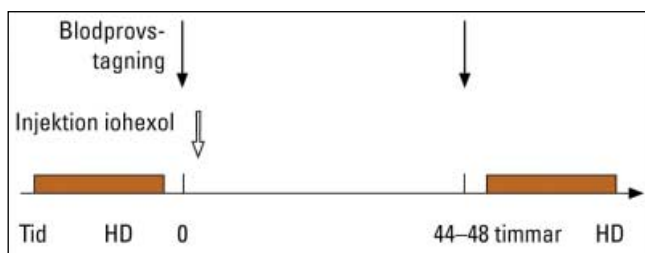
God överensstämmelse har påvisats mellan renalt clearance och plasmaclearance för iohexol vid undersökning av patienter med kraftigt reducerad njurfunktion [5, 10]. Utnyttjande av enbart ett plasmavprov för bestämning av plasmaclearance, s k enpunktsclearance, korrelerar bra med såväl flerpunktsclearance som renalt clearance vid låg njurfunktion [5]. I Sverige har användningen av röntgenkontrastmedel för GFR-bestämning ökat och utgör sannolikt den vanligast använda metoden. I princip är dock iohexol, kelater och inulin likvärdiga som GFR-markörer.

**Dialysbehandling.** Patienter som genomgår hemodialys två till tre gånger per vecka har under en inledningsfas kvar urinproduktion, vilken benämns restnjurfunktion. Den är väsentlig från flera synpunkter, inte minst för att den bidrar till att mindre dialysbehandling behöver ges under ett inledningsskede.

Efter några månader brukar njurarnas restfunktion minska, och patienten kräver mer dialystid. Det är under denna period viktigt att kunna mäta restfunktionen. Figur 7 visar att njurfunktion hos dialyspatienter kan beräknas genom att en GFR-markör ges omedelbart efter avslutad dialys, och plasmakoncentrationen följs med ett eller flera prov fram till nästa dialysbehandling [11]. Korrigering bör göras för den ansamling av vätska som sker mellan dialyserna och som späder ut markören och som kan påverka clearanceberäkningen. Om pati-

**ANNONS**

**ANNONS**



**Figur 7.** Bestämning av restnjurfunktionen med hjälp av röntgenkontrastclearance mellan två hemodialyser (HD). Injektion av iohexolol görs efter avslutad dialys, och provtagning sker omedelbart före nästa dialysbehandling.

enten helt saknar egen urinproduktion, en situation som in-  
finns hos flertalet patienter efter något eller några år i dia-  
lysis, blir clearance mellan två dialyser liktydigt med den extra-  
renala utsöndringen av GFR-markören.

Under hemodialysbehandling avlägsnas GFR-markörerna  
mycket effektivt över dialysmembranet, och njurfunktionen  
kan då inte uppskattas. Hos patienter utan njurfunktion har  
extrarenalt clearance av inulin och iohexolol uppmätts till 2–2,5  
ml/minut/1,73 m<sup>2</sup> kroppsyta [5, 11]. Hos patienter i hemodia-  
lysis som har restfunktion kan således kvarvarande njurfunk-  
tion uppskattas genom att subtrahera 2,5 ml/minut/1,73 m<sup>2</sup>  
från det uppmätta clearancervärdet mellan dialyserna.

## II Mätning av glomerulusfiltration på barn

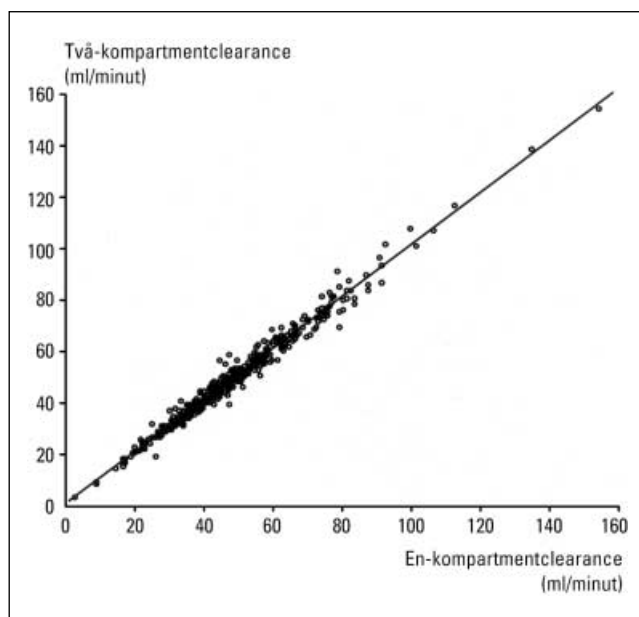
Hos barn, som hos vuxna, ger kännedom om den glomerulä-  
ra filtrationen en god uppfattning om njurarnas tillstånd. GFR  
kan värderas indirekt genom bestämning av exempelvis se-  
rumkreatinin eller mätas direkt med olika clearancemetoder.

**Speciella hänsyn vid undersökning av barn.** GFR-bestämning  
omfattar injektion av filtrationsmarkör och blodprovstag-  
ning, moment som av barn i alla åldrar upplevs som obehag-  
liga. För att minska obehaget vid stick används därför sedan  
länge vid Drottning Silvias barn- och ungdomssjukhus en lo-  
kalbedövande kräm som appliceras någon timme före sticket.  
Antalet stick kan reduceras genom att samma venväg används  
för både injektion av markör och blodprovstagning. Risken  
för kontaminering av blodproven minskas genom att markör-  
injektion görs via venkateterns »skorsten«, medan blodprov-  
stagning sker via kateterns bakre port.

**Metoder för filtrationsbestämning.** På vuxenlaboratorierna i  
landet används ofta en förenklad en-kompartimentmetod för  
att värdera ytan under plasmakurvan baserad på 3–4 blodprov  
3–4 timmar efter injektion [3]. Detta leder till en systematisk  
undervärdering av ytan under plasmakurvan och sålunda en  
överbvärdering av clearance. Denna korrigeras genom att in-  
föra en kvadratisk korrektion, vars effekt beror på clearanceni-  
vån. Hos vuxna med clearancenivån 100–140 ml/minut/1,73  
m<sup>2</sup> räknas clearance genom korrektion ner 10–15 procent.

Hos små barn som helt normalt har clearance på 10 ml/mi-  
nut skulle korrektionseffekten bli endast ca 1 procent, vilket  
leder till en signifikant överbvärdering av filtrationen. *Obser-  
vera därför att den beräkningsalgoritm som används för vux-  
na inte får användas till barn då den ger en överskattning av  
GFR – särskilt hos små barn.*

Vid avdelningen för klinisk fysiologi vid Drottning Silvi-  
as barn- och ungdomssjukhus används sedan 1975 en två-  
kompartimentmetod baserad på 5 blodprov tagna mellan 5 och  
120 minuter efter injektion av markör [12]. Vid förväntat  
sänkt GFR (<50 ml/minut/1,73 m<sup>2</sup>) förlängs provtagningen  
upp till 240 minuter efter injektion. Vid kraftigt sänkt filtra-



**Figur 8.** Relationen hos barn mellan en-kompartimentclearance (baserat på två blodprov 90 och 210 minuter efter injektion) och två-kompartimentclearance (baserat på fem blodprov 5, 15, 60, 90 och 120 minuter efter injektion).  $Y = 0,99X + 2,52$ ;  $r = 0,99$ .

tion (<20 ml/minut/1,73 m<sup>2</sup>) kan det vara av värde att ta ett  
prov också efter 24 timmar.

Under årens lopp har ytterligare förenklade metoder pre-  
senterats där man i första hand dragit ned på antalet blodprov.  
Sålunda finns metoder beskrivna där endast ett blodprov  
krävs för GFR-bestämning. Generellt sett är flerpunktsmeto-  
der något mer reproducerbara än fåpunktsmetoder.

**Rekommenderade metoder för barn.** I nyligen publicerade rikt-  
linjer [13] rekommenderas metoder baserade på två, alterna-  
tivt ett, blodprov för användning på barn. Metoden baserad på  
två blodprov visar utomordentligt god överensstämmelse med  
vår standardmetod baserad på fem blodprov (Figur 8). Meto-  
den med ett prov måste dock användas med försiktighet, ef-  
tersom den ger för höga värden på större barn med sänkt GFR.

**Val av markör.** Någon praktisk klinisk skillnad vid bestämning  
av GFR ses ej mellan markörerna <sup>51</sup>Cr-EDTA, <sup>99m</sup>Tc-DTPA  
och iohexol, och valet kan styras av lokal tillgänglighet. Den  
strålbekastning som individen utsätts för vid filtrationsmät-  
ning med <sup>51</sup>Cr-EDTA respektive <sup>99m</sup>Tc-DTPA är mycket låg.

**Indikationer för GFR-mätning.** Bland indikationerna kan näm-  
nas gradering och uppföljning av glomerulära sjukdomar,  
pyelonefritisk njurskada och preoperativ värdering. Inom on-  
kologi behövs GFR-bestämning för planering och uppfölj-  
ning av behandling med nefrotoxiska kemoterapeutika.

**»Referensvärden«.** För njurfriska barn mellan 2 och 17 års äl-  
der ligger GFR vid 110 ml/minut/1,73 m<sup>2</sup> (SD = 12 ml/mi-  
nut/1,73 m<sup>2</sup>). För barn under 2 års ålder gäller riktvärden en-  
ligt Tabell I.

## II Serumcystatin C – känslig endogen GFR-markör

Plasmakreatinin har under många år utgjort hörnpelaren för  
bedömning av glomerulär filtrationshastighet. Metoden är  
snabb och billig samt uppvisar låg intraindividuell variation.  
Plasmakreatinin har dock ett flertal nackdelar som gör analy-  
sen mindre lämplig som GFR-markör. Plasmakreatinin är be-

**Tabell I.** Referensvärden för glomerulär filtrationshastighet. (Värden för vuxna enligt Granerus och Aurell [14].)

Ålder	Clearance (ml/minut/1,73 m <sup>2</sup> ) (medel ± 2 SD)
Nyfödd	28
1 månad	58
3 månader	72
6 månader	84
12 månader	97
2–17 år	110 (86–134)
Vuxna	
<50 år	105 (80–125)
51–65 år	85 (60–110)
66–75 år	70 (50–90)

roende av patientens vikt, muskelmassa, kön och födointag, och kreatinin har en tubulär sekretion. En av de viktigaste nackdelarna med plasmakreatinin är dess låga känslighet att detektera tidiga och måttliga njurfunktionsnedsättningar.

**Cystatin C.** På mitten av 1980-talet kunde Anders Grubb visa att serumnivån av cystatin C korrelerar med glomerulär filtration [15]. Cystatin C är en proteasinhämmare tillhörande cystatin-superfamiljen. Molekylvikten är 13 343 Da, och den produceras av alla kärnförande celler i kroppen med konstant hastighet.

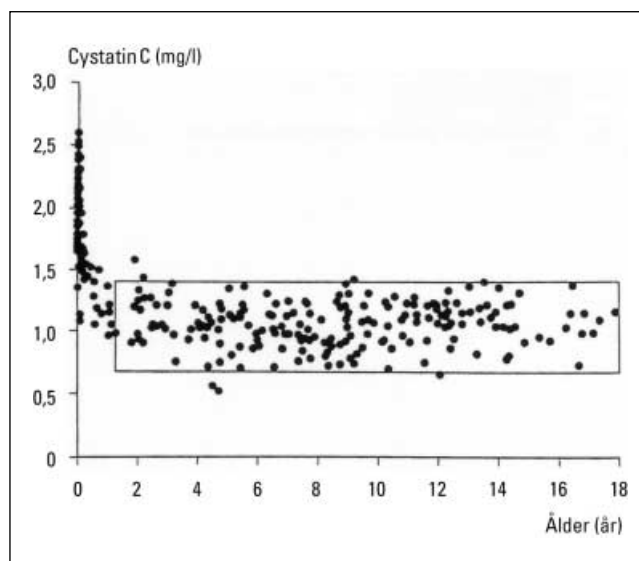
Cystatin C uppfyller flera av de krav vi har på en endogen filtrationsmarkör: stabil produktion, stabil serumnivå som ej påverkas av sjukdomar, ingen proteinbindning, enbart elimination via glomerulär filtration. Däremot kataboliseras filtrerat cystatin C i proximala tubulusceller och återförs till cirkulationen som aminosyror och peptider men ej som intakt molekyl, och utsöndringen i urinen är noll.

Serumcystatin C påverkas ej av vikt, muskelmassa, kön eller födointag och är behäftat med få interferenser. Oberoendet av vikt och muskelmassa har gjort metoden speciellt intressant inom barnmedicin. Förutom nedsatt njurfunktion påverkas inte serumhalten av andra sjukdomsprocesser, inklusive inflammatoriska tillstånd.

**Mätmetod.** Cystatin C kan bestämmas med automatiserad partikelförstärkt turbidimetri eller nefelometri. Två kommersiella metoder finns på marknaden, från Dade Behring (Dade Behring, Marburg, Tyskland) respektive Dako (Dako A/S, Glostrup, Danmark). Båda är snabba; svar kan erhållas inom 15 minuter [16]. De första metoderna var utsatta för interferens från kylmikroner, vilket kunde förhindras genom centrifugering. Problemet har till största delen eliminerats i den nefelometriska metoden. Vidare har interferens från reumafaktor beskrivits. Variationskoefficient (CV) har rapporterats från 1,1 till 6,2 procent över serumkoncentration 0,97–6,36 mg/l för både turbidimetriska och nefelometriska metoder [16].

Serumcystatin C uppvisar god stabilitet in vitro, och provet kan förvaras två dagar i rumstemperatur, en vecka vid 4°C eller minst en månad vid –20°C utan att resultatet påverkas.

**Korrelation mellan cystatin C och andra GFR-markörer.** Ett 15-tal studier har genomförts med jämförelse av plasmakreatinin och serumcystatin C mot referensmetoder där exogen markör använts för clearancebestämning. Ett beräkningssätt är att bestämma korrelationskoefficient för reciprokt värde för plasmakreatinin respektive serumcystatin C mot GFR be-



**Figur 9.** Nivåer av serumcystatin C vid olika åldrar. Skuggat område markerar referensvärde hos barn över 1 års ålder [17]. Motsvarande figur för plasmakreatinin visar en linjär stegring från 1 år upp till 18 år. (Springer-Verlag, Heidelberg, har givit tillstånd att publicera figuren.)

stämt med clearance. Dessa 15 studier visar att reciprokt värde för serumcystatin C uppvisar bättre korrelation med clearance än plasmakreatinin i alla studier utom två (referenser kan erhållas från en av författarna, Anders Christensson).

**Diagnostisk tillförlitlighet.** Ett flertal studier finns publicerade där diagnostisk tillförlitlighet studerats. De flesta av dessa studier visar att serumcystatin C har högre sensitivitet och specificitet än plasmakreatinin att upptäcka reducerad njurfunktion mätt med clearancemetodik [16]. Dessa fynd är av värde för att bedöma en metods lämplighet för screening.

**Referensnivåer.** Redan efter några veckors ålder uppvisar barn en stabil och konstant nivå av serumcystatin C (Figur 9), vilken består ända upp till 50-årsåldern [17]. De högre serumnivåerna första veckorna postnalt betingas av omognaden av den nyföddes njurar. Efter 50 år ses stigande nivåer. Referensnivån för barn och vuxna upp till 50 år är 0,71–1,20 mg/l och för vuxna över 50 års ålder 0,84–1,55 mg/l [18]. Det föreligger ingen skillnad mellan män och kvinnor.

**Lätt till måttligt nedsatt njurfunktion.** Förutom ovanstående fördelar har serumcystatin C visats ha större känslighet att upptäcka tidiga nedsättningar av GFR än plasmakreatinin [16, 19]. Vid begynnande filtrationsnedsättning stiger serumkoncentrationen av cystatin C tidigare än plasmakreatinin. Ett flertal studier har visat samma resultat.

**Klinisk tillämpning.** Fortfarande är erfarenheterna relativt begränsade av serumcystatin C. Ett flertal studier har dock presenterats med patienter med olika njursjukdomar. Dessa studier har visat mycket god korrelation mellan GFR och serumcystatin C. Tre studier av njurtransplanterade patienter visar att serumcystatin C uppvisar bättre korrelation med GFR än plasmakreatinin.

En nyligen presenterad studie visar att serumcystatin C är en bättre markör för nedsatt njurfunktion än plasmakreatinin hos äldre patienter, och speciellt hos dem med lätt nedsatt njurfunktion.

Framtida klinisk användning kan bli: 1) tidig upptäckt av nedsatt njurfunktion, 2) kontroll av progress till kronisk



njurinsufficiens, 3) kontroll av njurtransplanterade patienter, 4) bestämning av njurfunktion hos barn. Huruvida serumcystatin C kan ersätta plasmakreatinin får vidare metodutveckling och framtida studier visa.

\*

Mattias Aurell har skrivit avsnittet om mätprinciper och bakgrund, Bo Frennby om GFR-bestämning vid låg njurfunktion, Gunnar Sterner om extrarenalt clearance, Rune Sixt om mätning på barn och Anders Christensson om serumcystatin C.

## Referenser

1. Rehberg PB. The rate of filtration and reabsorption in the human kidney. *Biochem J* 1926;20:447-60.
2. Nosslin B. Determination of clearance and distribution volume with single injection technique. *Acta Med Scand* 1965; Suppl 442:97-101.
3. Bröchner-Mortensen J. A simple method for the determination of glomerular filtration rate. *Scand J Clin Lab Invest* 1972;30:271-4.
4. Frennby B. Use of iohexol clearance to determine the glomerular filtration rate. A comparison between different clearance techniques in man and animal [dissertation]. *Scand J Urol Nephrol* 1997;31 (Suppl 182):1-61.
5. Frennby B, Sterner G, Almén T, Hagstam KE, Hultberg B, Jacobsson L. The use of iohexol clearance to determine GFR in patients with severe chronic renal failure – a comparison between different clearance techniques. *Clin Nephrol* 1995;43:35-46.
6. Sterner G, Frennby B, Hultberg B, Almén T. Iohexol clearance for GFR-determination in renal failure – single or multiple plasma sampling? *Nephrol Dial Transpl* 1996;11:521-5.
7. Krutzén E, Bäck SE, Nilsson-Ehle I, Nilsson-Ehle P. Plasma clearance of a new contrast agent, iohexol; a method for the assessment of glomerular filtration rate. *J Lab Clin Med* 1984;104:955-61.
8. Frennby B, Sterner G, Almén T, Chai CM, Jönsson BA, Månsson S. Extrarenal plasma clearance of iohexol, chromium-51-ethylenediaminetetraacetic acid, and inulin in anephric pigs. *Acad Radiol* 1996;3:145-53.
9. Van Westen D, Almén T, Chai CM, Frennby B, Månsson S, Sterner G. Biliary and total extrarenal clearance of inulin and iohexol in pigs. *Nephron* 2002;91(2):300-7.
10. Brown SCW, O'Reilly PH. The estimate of glomerular filtration rate during urography. Acceptability of a non-ionic contrast medium as a marker of renal function. *Invest Radiol* 1992;27:774-8.
11. Sterner G, Frennby B, Månsson S, Ohlsson A, Prütz KG, Almén T. Assessing residual renal function and efficiency of hemodialysis – an application for urographic contrast media. *Nephron* 2000;85:324-33.
12. Bröchner-Mortensen J, Haahr J, Christoffersen J. A simple method for accurate assessment of glomerular filtration rate in children. *Scand J Clin Lab Invest* 1974;33:139-43
13. Piepsz A, Colarinha P, Gordon I, Hahn K, Olivier P, Sixt R, et al. Paediatric Committee of the European Association of Nuclear Medicine. Guidelines for glomerular filtration rate determination in children. *Eur J Nucl Med* 2001;28:31-6.
14. Granerus G, Aurell M. Reference values for <sup>51</sup>Cr-EDTA clearance as a measure of glomerular filtration rate. *Scand J Clin Lab Invest* 1981;41:611-6.
15. Simonsen O, Grubb A, Thysell H. The blood serum concentration of cystatin C (gamma trace) as a measure of the glomerular filtration rate. *Scand J Clin Lab Invest* 1985;45:97-101.
16. Newman D, Thakkar H, Edwards R, Wilkie M, White T, Grubb A, et al. Serum cystatin C measured by automated immunoassay: a more sensitive marker of changes in GFR than serum creatinine. *Kidney Int* 1995;47:312-8.
17. Bökenkamp A, Domanetzi M, Zinck R, Schumann G, Brodehl J. Reference values for cystatin C serum concentrations in children. *Pediatr Nephrol* 1998;12:125-9.
18. Norlund L, Fex G, Lanke J, von Schenk H, Nilsson JE, Leksell H, et al. Reference intervals for the glomerular filtration rate and cell-proliferation markers: serum cystatin C and (2-microglobulin/cystatin C ratio. *Scand J Clin Lab Invest* 1997;57:463-70.
19. Herget-Rosenthal S, Trabold S, Pietruck F, Holtmann M, Philipp T, Kribben A. Cystatin C: Efficacy as screening test for reduced glomerular filtration rate. *Am J Nephrol* 2000;20:97-102.

# Särtryck

## Läkartidningen

**B**oken "Mannen bakom syndromet" har fått en efterföljare: "Kvinnorna och männen bakom syndromen" med 70 artiklar som publicerats i Läkartidningen under 1990–1996. Den tar upp namn som Asperger, Bichat, Fanconi och Waldenström. Här finns också män "bakom metoden", exempelvis Doppler och Röntgen.

Denna nya bok omfattar 248 sidor och är rikt illustrerad, även med färgbilder. Därtill finns en sammanställning (i förminskat utförande) av de uppskattade tidningsomslag som hör till serien.

Priset är 210 kronor

## Kvinnorna och männen bakom syndromen



Beställer härmed.....ex av boken

.....namn

.....adress

.....postnummer

.....postadress

Insändes till Läkartidningen  
Box 5603  
114 86 Stockholm

Faxnummer: 08-20 74 35

www.lakartidningen.se  
under särtryck, böcker