



**University of
Zurich**^{UZH}

**Zurich Open Repository and
Archive**

University of Zurich
Main Library
Strickhofstrasse 39
CH-8057 Zurich
www.zora.uzh.ch

Year: 2016

Pankreatitisiagnostik – Neue Tests, alles einfacher?

Kook, Peter H

Posted at the Zurich Open Repository and Archive, University of Zurich

ZORA URL: <https://doi.org/10.5167/uzh-124161>

Conference or Workshop Item

Originally published at:

Kook, Peter H (2016). Pankreatitisiagnostik – Neue Tests, alles einfacher? In: 4. Schweizerische Tierärztetage, Lausanne, 11 May 2016 - 13 May 2016.

Pankreatitisdiagnostik – Neue Tests, alles einfacher ?

PD Dr med vet Peter Hendrik Kook, Diplomate ACVIM&ECVIM, Klinik für Kleintiermedizin, Vetsuisse-Fakultät, Universität Zürich, Schweiz

Lipasemessung bei der Katze

Basierend auf histopathologischen Untersuchungen wird vermutet, dass die Pankreatitis eine häufige Erkrankung bei der Katze ist.¹ Daten zur Prävalenz liegen allerdings nicht vor und klinische Beschreibungen sind auffallend selten in den letzten 30 Jahren. Da sowohl klinische und bildgebende Befunde, als auch Resultate der Routinelabordiagnostik variabel sein können, wird die Erkrankung oft als diagnostische Herausforderung empfunden.² Grundsätzlich ist anzuerkennen, dass es sehr schwierig ist saubere Studien zur Sensitivität und Spezifität diagnostischer Tests für die Diagnose Pankreatitis zu machen, da es keinen idealen Goldstandard gibt, mit dem die Laborresultate verglichen werden können. Die Klinik ist oft unspezifisch (Anorexie, Apathie), die pankreatischen ultrasonographischen Befunde stimmen oft nicht mit den Lipaseresultaten im Serum überein^{3,4}. Sehr wahrscheinlich weil darstellbare Befunde bereits abgeheilte, aktuell irrelevante Läsionen reflektieren; weil es altersabhängige Veränderungen in der Parenchymstruktur des Pankreas gibt; weil es bei akuten milden Fällen (mit erhöhten Lipasen im Blut) noch keine darstellbaren Läsionen gibt; oder weil ganz einfach nicht das gesamte Pankreas ultrasonographisch darstellbar ist und fokale Entzündungen möglich sind. Der oft angeführte Goldstandard Histopathologie ist in den überwiegenden Fällen nicht vertretbar und praktikabel. Dazu wird es problematisch wenn nicht das gesamte Pankreas histologisch untersucht wird, da es fokale Entzündungsherde geben kann.⁵

Bis vor kurzem wurde unisono postuliert, dass die Bestimmung der katalytischen Lipaseaktivität im Serum aufgrund schlechter Sensitivität und Spezifität unbrauchbar zur Diagnose der felines Pankreatitis sei.⁶⁻⁸ Die Evidenz für diese vermeintlich schlechte Performance katalytischer Testverfahren ist allerdings äusserst dünn und basiert auf nur ganz wenigen Fällen.⁹⁻¹² Zudem wurde die Methodik der Lipasebestimmung in der entsprechenden Literatur entweder gar nicht angegeben^{11,12} oder es handelte sich um den sog. 1,2-Diglycerid-Lipase Assay¹³ (einfach zu erkennen an dem Referenzbereich im 100er U/L Bereich). Zur Bestimmung der Lipaseaktivität existieren aber verschiedene Messmethoden. Seit 2001 ist ein katalytisches Testverfahren auf dem Markt, das den 1,2-o-Dilauryl-Rac-Glycero-3-Glutarat-(6'-Methylresorufin) Ester (kurz DGGR) als enzymatisches Substrat zur kolorimetrischen Bestimmung der Serumlipaseaktivität enthält.¹⁴ Dieses Substrat DGGR wird von der Serumlipase aufgespalten und es entsteht ein instabiler Dicarbonsäureester, der wiederum im alkalischen Milieu spontan zu Glutarsäure und Methylresorufin hydrolysiert wird. Die Produktion dieses blau-violetten Chromophor Methylresorufin ist direkt proportional zur Lipaseaktivität der untersuchten Serumprobe. Zur Optimierung der pankreatischen Lipaseaktivität sind dem Test Gallosalze, Co-Lipasen und Kalziumionen beigemischt.¹⁴ Wir konnten jüngst zeigen, dass der Test auch bei der Katze hochpräzise und linear arbeitet.¹⁵ Interessanterweise korreliert der von kommerziellen Veterinärlaboren benutzte 1,2-Diglycerid-Lipase Assay bei der Katze nur sehr schlecht mit dem neueren DGGR-Lipase Assay ($r=0.25$).¹⁶ Der allgegenwärtige Gebrauch dieses 1,2-Diglycerid-Lipase Assays ist sehr wahrscheinlich der eigentliche Grund für die generell schlechte Wahrnehmung der katalytischen Lipasebestimmung.

Ungefähr zur selben Zeit wie die DGGR-Lipase wurde in den USA ein Immunoassay zur Bestimmung der felines pankreatischen Lipase-

Immunoreaktivität entwickelt. Die frühe Methode (fPLI®) basierte auf einem mit polyklonalen Antikörpern arbeitendem Radioimmunoassay.¹⁷ Für diese mittlerweile nicht mehr angebotene Methodik liegen Daten zur Sensitivität und Spezifität bei 18 Katzen mit histologisch gesicherter Pankreatitis vor: Die Bestimmung der Serum fPLI-Konzentration hatte eine Sensitivität von 54% beim Vorliegen einer milden Pankreatitis und eine Sensitivität von 100% bei moderat bis hochgradiger Pankreatitis. Wohingegen die Spezifität zwischen 67 -100% schwankte.¹⁸ Dieser Radioimmunoassay wurde dann zu einem mit monoklonalen Antikörpern arbeitendem ELISA (Spec fPL™, auch *feline pankreasspezifische Lipase* genannt) modifiziert. Ein Kongressbeitrag zur klinischen Nutzbarkeit des Spec fPL™ aus dem Jahr 2009 verglich die Spec fPL™ mit der klinischen Diagnose Pankreatitis (basierend auf einer retrospektiven Auswertung der Krankengeschichte von 141 Katzen mit „klinischen Zeichen einer Pankreatitis“) und fand eine Sensitivität von 79% und eine Spezifität von 82%.¹⁹ Der Referenzbereich für gesunde Katzen wurde anhand von 41 Katzen bestimmt. Aufgrund dieser Daten wird die Spec fPL™ Konzentration als sensitivster und spezifischer Test in der Pankreatitidiagnostik bei der Katze beschrieben. Es bleibt allerdings unklar wieviel Gewicht die zwei die Krankengeschichten auswertenden Internisten bei der retrospektiven Betrachtung der Befunde zB auf die Ultraschallbefunde gelegt haben (Ultraschallbefunde korrelieren nur schlecht mit den Lipasewerten im Blut⁴). Es bleibt auch unklar inwieweit bei den inkludierten Katzen andere Erkrankungen ausgeschlossen wurden und wie der weitere Krankheitsverlauf der inkludierten Katzen war.¹⁹

In Zürich wird der DGGR-Lipase Assay seit 2005 in der Routinediagnostik eingesetzt und durch die Jahre entstand das klinische Gefühl, dass die deutlich kostenintensivere (>10 x so teuer) Bestimmung der Spec fPL™ keinen nennenswerten diagnostischen Vorteil mit sich brachte. Aufgrund der relativ hohen Kosten und nicht unmittelbaren Verfügbarkeit der SpecfPL™ haben wir 2012 untersucht inwiefern deren Resultate und die der DGGR-Lipase bei Katzen mit Verdacht auf Pankreatitis übereinstimmen.¹⁵ Für diese Studie wurden zwischen 2008 und 2012 alle Katzen mit Verdacht auf Pankreatitis inkludiert, bei denen in der initialen Aufarbeitung beide Lipasen aus derselben Serumprobe bestimmt wurden. Ein Verdacht auf Pankreatitis bestand bei Vorliegen von Anorexie, Lethargie, Erbrechen, oder abdominaler Schmerz und wenn diese Eintrittsbefunde nicht durch weitere Untersuchungen erklärt werden konnte. Die DGGR-Lipaseaktivität wurde auf dem Roche Cobas Integra²⁰ gemessen, der Referenzbereich (8 - 26 U/L) wurde anhand 80 klinisch gesunder Katzen ermittelt. Für die Bestimmung der Spec fPL™ Werte wurden die Proben routinemässig versandt. Die Übereinstimmung zwischen beiden Lipase-Messmethoden (verschiedene cut-offs) wurde mittels Cohen's kappa Koeffizient (κ) berechnet. Zusätzlich wurde die Korrelation zwischen beiden Messmethoden mittels Spearman-Korrelation berechnet. In derselben Arbeit wurden Sensitivität und Spezifität der Lipasen für die Diagnose Pankreatitis anhand von den Fällen berechnet, wo der „Goldstandard“ Histopathologie (Sektion oder Biopsie) innert 5 Tagen nach Lipasemessung vorlag. Insgesamt konnten 251 Katzen mit Verdacht auf Pankreatitis eingeschlossen werden. Grundsätzlich zeigten beide Messmethoden eine hohe Übereinstimmung: Bei einem DGGR-Lipase cut-off >26 U/L (> Referenzbereich) und einem SpecfPL™ cut-off >5.3 $\mu\text{g/L}$ („konsistent mit Pankreatitis“²¹) lag der Cohen's kappa Koeffizient bei 0.68 (ein κ Wert zwischen 0.61-0.8 gilt als „gute Übereinstimmung“). Die höchste Übereinstimmung ($\kappa = 0.76$) mit der Spec fPL (>5.3 $\mu\text{g/L}$) wurde bei einem DGGR-Lipase cut-off > 34 U/L gefunden. Die Spearman-Korrelationsanalyse ergab eine Wert von $r = 0.83$ (=

hoher bis perfekter Zusammenhang zwischen beiden Messmethoden). Die Kalkulation von Sensitivität und Spezifität im Vergleich mit dem Goldstandard Histopathologie (n = 31; 3 Biopsien, 28 Sektionen) ergab für alle Formen von Pankreatitis (akut und chronisch) eine mediokre Sensitivität für beide Messmethoden (48 % für DGGR-Lipase > 26U/L; 57% für Spec fPL™>5.3 µg/L). Die Sensitivität bei akuter Pankreatitis (n=4) war für beide Messmethoden exzellent (100%), während die Sensitivität bei der sehr viel häufigeren chronischen Pankreatitis (n=19) schlecht (37% für DGGR-Lipase > 26 U/L; 47% für Spec fPL™>5.3 µg/L) war. Die Spezifität wurde mittels 8 histologisch normaler Pankreata berechnet und lag für beide Messmethoden bei 63%.¹⁵ Bei der Betrachtung dieser ernüchternden Resultate (Sensitivität und Spezifität) sollte einiges bedacht werden: Die schlechte Spezifität kann daran liegen, dass fokale pankreatische Entzündungsherde in der Sektion oder Biopsie schlichtweg verpasst wurden. Die schlechte Sensitivität beider Tests für die Diagnose chronische Pankreatitis liegt sicherlich daran, dass viele Katzen mit chronischer Entzündung (definiert als lymphozytäre Infiltrate unterschiedlicher Schweregrade und Fibrose) keine aktive Komponente mit hoher Enzymaktivität und dementsprechend wenig bis keine azinäre Enzymfreisetzung haben. Ein zweiter Grund ist die bei der Katze sehr häufige auftretende milde Form der chronischen Pankreatitis.^{1,22} In unserer ersten Studie konnte der Aspekt des histologischen Schweregrads der Pankreatitis aufgrund der retrospektiven Probengewinnung nicht eruiert werden. Dies war der Grund für eine weiterführende prospektive Studie, in der wir DGGR-Lipase und Spec fPL™ im Serum direkt mit dem Resultat einer standardisierten histologischen Untersuchung des gesamten Pankreas verglichen haben.²² Es wurden Katzen eingeschlossen, die euthanasiert werden mussten und wo eine Serumprobe (zur Messung beider Lipasen) unmittelbar vor der Euthanasie entnommen vorhanden war. Das Pankreas wurde median innert 30 min post Euthanasie entnommen und standardisiert (alle 0.5 cm) histologisch untersucht.²² Es konnten 60 Fälle inkludiert werden, wobei histologisch 9 akute Pankreatitiden und 38 chronische Pankreatitiden diagnostiziert wurde. Unsere Resultate sind für den Kliniker enttäuschend: Die Sensitivität für alle Formen der Pankreatitis (akut und chronisch, jeder Schweregrad) lag bei 36.8 (DGGR-Lipase) und 42.1 % (Spec fPL™). Die Spezifität lag bei 100 % (DGGR-Lipase und Spec fPL™).

Wenn milde lymphozytäre Infiltrate (0-10% lymphozytäre Infiltration pro untersuchtem Schnitt) als klinisch nicht relevant resp. „Normalbefund“ gerechnet wurden, dann lag die Sensitivität und Spezifität der Spec fPL™ bei 61.1 % und 69%. Die Sensitivität und Spezifität der DGGR-Lipase lag bei 66.7 % und 78.6%.

Verglichen mit dem Goldstandard Histologie scheint die DGGR-Lipase im Vergleich zum Spec fPL™ also mindestens gleichwertig, besonders unter Berücksichtigung des hohen Kostenunterschieds zwischen beiden Tests. In Zürich verwenden wir daher nur noch die DGGR-Lipase. Der Kostenunterschied erlaubt vor allem eine engmaschige Kontrolle bei stationären Patienten. Die schwierige Frage welcher Test denn nun klinisch nützlicher ist, kann leider mit der Histopathologie nicht sicher beantwortet werden, da unklar bleibt welche histologischen Befunde welche klinische Relevanz haben. Idealerweise würde beide Lipasen mit einem standardisierten klinischen Pankreatitis-Score verglichen (wobei dieser streng genommen zuerst validiert werden müsste).

Zusammenfassend zeigen unsere Resultate eine hohe Übereinstimmung beider Messmethoden. Während die seltenere akute Pankreatitis diagnostisch wenig problematisch scheint, bleibt die Diagnose der häufigeren chronischen Pankreatitis weiterhin schwierig. Es soll noch erwähnt werden, dass andere

Gruppen den diagnostischen Nutzen der DGGR-Lipase bei der Katze ebenfalls untersucht haben: Abrams-Ogg et al. von der Universität Guelph in Kanada kamen 2013 prinzipiell zu sehr ähnlichen Ergebnissen bei ihrem Vergleich der DGGR-Lipase (Referenzbereich 12-32 U/L; ebenfalls Roche Cobas) mit der SpecfPL™.²³ In Wien haben Schwendenwein et al. bereits 2012 sehr ähnliche Resultate bei ihrem Vergleich DGGR-Lipase (Zürcher Referenzbereich 8-26 U/L) versus Spec fPL™ gefunden.²⁴

Lipasemessung beim Hund

Die pankreasspezifische Lipase (Spec cPL™) wird momentan als sensitivster und spezifischer Test für die Diagnose Pankreatitis beim Hund gehandelt. Wobei je nach Studiendesign und gewählten diagnostischen Kriterien, unterschiedliche Sensitivitäten (z.B. 21% für histologisch milde (und klinisch wahrscheinlich nicht relevante) Pankreatitiden, bis zu 78% bei hochgradigen Pankreatitiden) publiziert wurden.²⁵ Auch zur Spezifität existieren unterschiedliche Daten, wobei Konsens herrscht, dass die Spec cPL hochspezifisch (98%) ist, wenn histologische Kriterien angelegt werden.²⁵

Basierend auf den oben genannten Ergebnissen bei der Katze haben wir 2013 ebenfalls die Lipaseresultate (DGGR-Lipase versus Spec cPL™) bei 142 Hunden mit Verdacht auf Pankreatitis untersucht.²⁶ Die DGGR-Lipase war bereits 2005 für den Gebrauch beim Hund validiert worden,²⁷ unsere Daten zeigten ebenfalls eine hohe Präzision und exzellente Linearität im untersuchten Messbereich.²⁶ Unser Referenzbereich liegt aktuell bei 24-108 U/L. Analog zur Interpretation des Spec cPL Assay (< 200 µg/L keine Pankreatitis; 200 - 400 µg/L Graubereich, Pankreatitis wahrscheinlich; > 400 µg/L diagnostisch für Pankreatitis²¹) hatten wir einen sog. „Graubereich“ (108-216 U/L) für die DGGR-Lipase kreiert, und die Resultate dementsprechend mittels Cohen's kappa Koeffizient (κ) berechnet. Der Vergleich DGGR-Lipase (>108, >216 U/L) mit Spec cPL (>200 µg/L) hatte κ Werte von 0.79 and 0.70. Der Vergleich DGGR-Lipase (>108, >216 U/L) mit Spec cPL (>400 µg/L) hatte κ Werte von 0.55 und 0.80 (κ Werte zwischen 0.61-0.8 gelten als gute Übereinstimmung). Die Spearman-Korrelationsanalyse ergab eine Wert von $r = 0.9$ (= nahezu perfekter Zusammenhang zwischen beiden Messmethoden). Auch beim Hund haben die beiden Gruppen aus Kanada²⁸ und Österreich²⁴ beim Hund sehr ähnliche Resultate gezeigt. Der Referenzbereich für die DGGR-Lipase (25-353 U/L) lag in der Arbeit Kanada höher als in Zürich (24-108 U/L). Dies veranschaulicht, dass jedes Labor seine eigenen Normalbereiche erstellen muss. In die Untersuchung wurden 177 Hunde mit Verdacht auf Pankreatitis eingeschlossen.²⁸ Die Schlussfolgerung war, dass die Bestimmung der Spec cPL™ ohne diagnostischen Vorteil bleibt, wenn die DGGR-Lipase < oder > dem Referenzbereich liegt. DGGR-Lipase Werte < 52 U/L schlossen eine Spec cPL™ > 200 µg/L aus; DGGR-Lipase < 113 U/L schlossen eine Spec cPL™ > 400 µg/L aus. Auch die Werte von Hunden mit Wiederholungsmessungen (n=25) folgten immer alle demselben Trend (entweder hoch oder runter).²⁸

Zuletzt sollte noch auf eine wichtige Differentialdiagnose bei Hunden mit typischer Klinik einer akuten Pankreatitis (akutes Erbrechen, Abdominalschmerz, Anorexie) und Nachweis einer erhöhten Spec cPL™ (entweder im SNAP® cPL™ Test oder Spec cPL™) hingewiesen werden: Patienten mit gastrointestinalen Fremdkörpern haben sehr häufig hohe Spec cPL™ Werte (vermutlich aufgrund veränderter splanchnischer und damit pankreatischer Perfusion / pankreatischer Ischämie) und können somit klinisch schwierig von einer akuten Pankreatitis zu differenzieren sein.²⁹ Da es fatal wäre diese Patienten „symptomatisch“ mit

Schmerzmitteln und Flüssigkeit zu behandeln und den ursächlichen Fremdkörper zu verpassen, sollte im Zweifelsfall ein Fremdkörper immer bildgebend ausgeschlossen werden.

Referenzen

1. De Cock HEV, Forman MA, Farver TB, Marks SL. Prevalence and histopathologic characteristics of pancreatitis in cats. *Vet Pathol* 2007;44:39–49
2. Bazelle J, Watson P. Pancreatitis in cats: is it acute, is it chronic, is it significant? *J Feline Med Surg*. 2014;16(5):395-406
3. Kook PH, Kohler N, Hartnack S, Riond B, Reusch CE. Agreement of serum Spec cPL with the 1,2-o-dilauryl-rac-glycero glutaric acid-(6'-methylresorufin) ester (DGGR) lipase assay and with pancreatic ultrasonography in dogs with suspected pancreatitis. *J Vet Intern Med*. 2014;28(3):863-70
4. Oppliger S, Hartnack S, Reusch CE, Kook PH. Agreement of serum feline pancreas-specific lipase and colorimetric lipase assays with pancreatic ultrasonographic findings in cats with suspicion of pancreatitis: 161 cases (2008-2012). *J Am Vet Med Assoc*. 2014;244(9):1060-5
5. Newman S, Steiner J, Woosley K, et al. Localization of pancreatic inflammation and necrosis in dogs. *J Vet Intern Med* 2004;18:488–493.
6. Steiner JM. Diagnosis of pancreatitis. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 2003;33:1181–1195.
7. Washabau RJ. Feline pancreatic disease. In: Ettinger SJ, Feldman EC, eds. *Textbook of Veterinary Internal Seventh Edition*. St Louis, MO: Elsevier Saunders; 2010:1704–1709.
8. Williams DA. Feline exocrine pancreatic disease. In: Bonagura JD, Twedt DC, eds. *Kirk's Current Veterinary Therapy XIV*. Philadelphia, PA: W.B. Saunders; 2009:538–543.
9. Duffell S. Some aspects of pancreatic disease in the cat. *J Small Anim Pract* 1975;16:365–374.
10. Kitchell B, Strombeck D, Cullen J, Harrold D. Clinical and pathologic changes in experimentally induced acute pancreatitis in cats. *Am J Vet Res* 1986;47:1170–1173.
11. Hill RC, Van Winkle TJ. Acute necrotizing pancreatitis and acute suppurative pancreatitis in the cat. *J Vet Intern Med* 1993;7:25–33.
12. Parent C, Washabau RJ, Williams DA, et al. Serum trypsin-like immunoreactivity, amylase and lipase in the diagnosis of feline acute pancreatitis. *J Vet Intern Med* 1995; 9, 194 (abstract)
13. Sigma serum lipase kit, Sigma-Aldrich Corporation, St. Louis, MO, USA

14. Panteghini M, Bonora R, Pagani F. Measurement of pancreatic lipase activity in serum by a kinetic colorimetric assay using a new chromogenic substrate. *Ann Clin Biochem* 2001;38:365–370.
15. Oppliger S1, Hartnack S, Riond B, Reusch CE, Kook PH. Agreement of the serum Spec fPL™ and 1,2-o-dilauryl-rac-glycero-3-glutaric acid-(6'-methylresorufin) ester lipase assay for the determination of serum lipase in cats with suspicion of pancreatitis. *J Vet Intern Med*. 2013;27(5):1077-82.
16. Papasouliotis K, Dodkin S, Murphy K, Sladen A. Comparison of measurements of 18 analytes in canine and feline blood samples using the in-practice Falcor 350 and the reference KoneLab 30i analysers. *J Small Anim Pract* 2008;49:494–501.
17. Steiner JM, Wilson BG, Williams DA. Development and analytical validation of a radioimmunoassay for the measurement of feline pancreatic lipase immunoreactivity in serum. *Can J Vet Res* 2004;68:309–314.
18. Forman MA, Marks SL, De Cock HEV, et al. Evaluation of serum feline pancreatic lipase immunoreactivity and helical computed tomography versus conventional testing for the diagnosis of feline pancreatitis. *J Vet Intern Med* 2004;18:807–815.
19. Forman MA, Shiroma J, Armstrong PJ, Robertson JE, Buch J, (2009). Evaluation of Feline Pancreas-Specific Lipase (Spec fPL) for the Diagnosis of Feline Pancreatitis. *J Vet Intern Med* 2009; 23: 733–734 (abstract)
20. Lipase colorimetric for Roche Cobas Integra 800, Roche Diagnostics
21. <http://vetmed.tamu.edu/gilab/service/assays/pli>
22. Oppliger S, Hilbe M, Hartnack S, Zini E, Reusch CE, Kook PH. Comparison of Serum Spec fPL™ and 1,2-o-Dilauryl-Rac-Glycero-3-Glutaric Acid-(6'-Methylresorufin) Ester Assay in 60 Cats Using Standardized Assessment of Pancreatic Histology. *J Vet Intern Med*. 2016. doi: 10.1111/jvim.13924
23. Abrams-Ogg A, Ruotsalo K, Kocmarek H, et al. Total serum lipase activity for the antemortem diagnosis of feline pancreatitis. *Proceedings ACVIM Forum 2013 Seattle, WA, S. 609 / J Vet Intern Med* 2013;27:609 (abstract)
24. Schwendenwein I, Hooijberg E, Rütgen B, et al. Laboratory tests for the diagnosis of acute pancreatitis in dogs and cats - serum lipase activity revisited. S.59-59. – *Proceedings ECVCP 2012; JUL 3-7, 2012; Ljubljana, Slovenien.*
25. Xenoulis PG, Steiner JM. Canine and feline pancreatic lipase immunoreactivity. *Vet Clin Pathol*. 2012;41(3):312-24.
26. Kook PH, Kohler N, Hartnack S, Riond B, Reusch CE. Agreement of serum Spec cPL with the 1,2-o-dilauryl-rac-glycero glutaric acid-(6'-methylresorufin) ester (DGGR) lipase assay and with pancreatic ultrasonography in dogs with suspected pancreatitis. *J Vet Intern Med*. 2014;28(3):863-70.

27. Graca R, Messick J, McCullough S, et al. Validation and diagnostic efficacy of a lipase assay using the substrate 1,2-o-dilauryl-rac-glycero-3-glutaric acid-(6'-methylresorufin) ester for the diagnosis of acute pancreatitis in dogs. *Vet Clin Pathol* 2005;34:39–43.

28. Abrams-Ogg A, Ruotsalo K, Kocmarek H, et al. Correlation of serum catalytic lipase activity and pancreatic lipase immunoreactivity in clinically abnormal dogs with and without ultrasonographic evidence of pancreatitis. *Proceedings ACVIM Forum 2014, Nashville, TN, S. 1045-46 / J Vet Intern Med 2014; 28: 1045-46 (abstract)*

29. Trehy MR; Batchelor D; Noble PJ et al. Serum Pancreas-Specific Lipase Concentrations in Dogs with Upper Gastrointestinal Foreign Bodies. *Proceedings, 23rd ECVIM-CA Congress, 2013 (abstract)*