

Wertigkeit von TSH und Schilddrüsenszintigraphie in der Diagnostik der feline Hyperthyreose

Andrea Mathes



INAUGURAL-DISSERTATION zur Erlangung des Grades eines **Dr. med. vet.**
beim Fachbereich Veterinärmedizin der Justus-Liebig-Universität Gießen



édition scientifique
VVB LAUFERSWEILER VERLAG

Das Werk ist in allen seinen Teilen urheberrechtlich geschützt.

Jede Verwertung ist ohne schriftliche Zustimmung des Autors oder des Verlages unzulässig. Das gilt insbesondere für Vervielfältigungen, Übersetzungen, Mikroverfilmungen und die Einspeicherung in und Verarbeitung durch elektronische Systeme.

1. Auflage 2011

All rights reserved. No part of this publication may be reproduced, stored in a retrieval system, or transmitted, in any form or by any means, electronic, mechanical, photocopying, recording, or otherwise, without the prior written permission of the Author or the Publishers.

1st Edition 2011

© 2011 by VVB LAUFERSWEILER VERLAG, Giessen
Printed in Germany



édition scientifique
VVB LAUFERSWEILER VERLAG

STAUFENBERGRING 15, D-35396 GIESSEN
Tel: 0641-5599888 Fax: 0641-5599890
email: redaktion@doktorverlag.de

www.doktorverlag.de

Aus dem Klinikum Veterinärmedizin

Klinik für Kleintiere
(Innere Medizin und Chirurgie)
Fachbereich Veterinärmedizin
der Justus-Liebig-Universität Gießen
Betreuer: Prof. Dr. R. Neiger

**Wertigkeit von TSH und
Schilddrüsenszintigraphie in der Diagnostik
der feline Hyperthyreose**

INAUGURAL-DISSERTATION
zur Erlangung des Grades
Dr. med. vet.
beim Fachbereich Veterinärmedizin
der Justus-Liebig-Universität Gießen

Eingereicht von
Andrea Monika Mathes geb. Heenen
Tierärztin aus Tönisvorst

Gießen 2011

Mit Genehmigung des Fachbereichs Veterinärmedizin
der Justus-Liebig-Universität Gießen

Dekan: Prof. Dr. Dr. h.c. M. Kramer

Gutachter/in Prof. Dr. R. Neiger

Prof. Dr. M. Diener

Tag der Disputation: 22.11.2011

Meiner Familie

Ich erkläre: Ich habe die vorgelegte Dissertation selbständig und ohne unerlaubte fremde Hilfe und nur mit den Hilfen angefertigt, die ich in der Dissertation angegeben habe. Alle Textstellen, die wörtlich oder sinngemäß aus veröffentlichten oder nicht veröffentlichten Schriften entnommen sind, und alle Angaben, die auf mündlichen Auskünften beruhen, sind als solche kenntlich gemacht. Bei den von mir durchgeführten und in der Dissertation erwähnten Untersuchungen habe ich die Grundsätze guter wissenschaftlicher Praxis, wie sie in der „Satzung der Justus-Liebig-Universität Gießen zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis“ niedergelegt sind, eingehalten.

Andrea Monika Mathes

1	EINLEITUNG.....	2
2	LITERATURÜBERSICHT	4
2.1	Physiologie der Schilddrüse.....	4
2.2	TSH	5
2.2.1	Struktur TSH.....	5
2.2.2	TSH-Ausschüttung	5
2.2.3	TSH-Rezeptor Schilddrüse.....	6
2.2.4	TSH-Bestimmung	7
2.2.5	TSH Mensch und Hund	8
2.3	Schilddrüsenhormone	10
2.3.1	Hyperthyreose	11
2.3.2	Geschichte	12
2.3.3	Ätiopathologie.....	13
2.3.4	Signalement und Anamnese	18
2.3.5	Klinische Untersuchung.....	21
2.3.6	Blutdruck	23
2.3.7	Labor	23
2.4	Diagnostische Tests	25
2.4.1	TRH-Suppressionstest	26
2.4.2	T3-Suppressionstest.....	26
2.4.3	TSH-Stimulationstest.....	27
2.5	Bildgebende Verfahren	28
2.5.1	Szintigraphie.....	28
2.5.2	Sonographie	30
2.5.3	Computertomographie, Magnetresonanztomographie	30
2.6	Therapie	31
2.6.1	Radiojodtherapie	31
2.6.2	Medikamentöse Therapie	33
2.6.3	Thyreoidektomie.....	35
2.6.4	Ethanolablation.....	36
2.6.5	Hitzeablation.....	36

3	EIGENE UNTERSUCHUNGEN.....	37
3.1	Material und Methoden	37
3.1.1	Patientengut	37
3.1.2	Untersuchungen	38
3.1.3	Szintigraphie.....	38
3.1.4	Hormonbestimmungen	40
3.1.5	Auswertung	40
3.1.6	Statistische Auswertung	41
3.2	Ergebnisse.....	43
3.2.1	Signalement, Symptome, Blutdruck.....	43
3.2.1.1	Signalement	43
3.2.1.2	Symptome	45
3.2.1.3	Blutdruck	45
3.2.2	Labor	46
3.2.2.1	Harnstoff- und Kreatininkonzentration	46
3.2.3	Diagnostik.....	47
3.2.3.1	Schilddrüsenszintigraphie.....	47
3.2.3.2	Basale TSH-Konzentration	47
3.2.3.3	Funktionelle Sensitivität von TSH	52
3.2.4	Radiojodtherapie und Verlauf der Hormonkonzentrationen nach Therapie	53
3.2.4.1	Radiojodtherapie	53
3.2.4.2	Verlauf TSH und fT4.....	53
4	DISKUSSION	57
4.1	Signalement, Symptome, Blutdruck.....	58
4.1.1	Signalement	58
4.1.1.1	Rasseverteilung.....	58
4.1.1.2	Alters- und Geschlechtsstruktur	58
4.1.2	Symptome	59
4.1.3	Blutdruck	60
4.2	Labor	61

4.3	TSH	62
4.3.1	TSH-Bestimmung	62
4.3.2	Funktionelle Sensitivität von TSH	64
4.3.3	TSH als Früherkennungsparameter	64
4.3.4	TSH – Diagnostischer Nutzen	65
4.4	ft4 und TSH – Verlauf nach Radiojodtherapie	66
4.5	Hohe TSH-Level nach Radiojodtherapie	68
4.6	Schilddrüsenszintigraphie	68
4.7	Schwächen der Studie	70
5	ZUSAMMENFASSUNG	73
6	SUMMARY	75
7	LITERATURVERZEICHNIS	76

Im Rahmen der Arbeit verwendete Abkürzungen:

ALT	Alanin-Aminotransferase
AP	Alkalische Phosphatase
cAMP	cyclo-Adenosin-Monophosphat
CLA	Chemoluminescent-Assay
CT	Computertomographie
CV	Variationskoeffizient
EGF	Epidermal growth factor
EKH	Europäisch Kurzhaar
ELH	Europäisch Langhaar
ft3	freies Trijodthyronin
ft4	freies Thyroxin
GDP	Guanosin-Diphosphat
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
GTP	Guanosin-Triphosphat
G-Protein	Guanosin-Triphosphat-bindendes Protein
Gi	inhibierendes G-Protein
Gs	stimulierendes G-Protein
IGF-I	Insulin-like growth factor I
mCi	Millicurie
MBq	Megabequerel
MRT	Magnetresonanztomographie
NTI	Non-thyroidal illness
PCV	Packed cell volume
PDGF	Platelet derived growth factor
PU/PD	Polyurie/Polydipsie
rh-TSH	Rekombinantes humanes TSH
ROI	Region of interest
T3	Trijodthyronin
T4	Thyroxin
TG-ROC	Two-graph receiver operating characteristic
TPO	Thyreoidea-Peroxidase
TRH	Thyreotropine releasing hormone
TSH	Thyreostimulierendes Hormon bzw. Thyreotropin
TS-ratio	Thyroid-to-salivary-ratio

1 Einleitung

Die feline Hyperthyreose ist die häufigste endokrinologische Erkrankung der älteren Katze. Die Diagnosestellung erfolgt im Regelfall anhand typischer vorberichtlicher und klinischer Auffälligkeiten und der Bestimmung des freien und/ oder gebundenen Schilddrüsenhormons Thyroxin (T4) im Serum. In Fällen grenzwertiger Schilddrüsenwerte können dynamische Schilddrüsentests wie ein Thyreotropin-Releasing-Hormon (TRH)-Stimulationstest oder ein T3-Suppressionstest durchgeführt werden. Weiterhin kann die Diagnostik durch bildgebende Verfahren wie die Schilddrüsenszintigraphie oder Sonographie ergänzt werden.

Die Bestimmung des Thyreoidea-stimulierenden Hormons (TSH oder Thyreotropin) im Serum gilt in der Humanmedizin seit der Einführung der TSH-Assays der dritten Generation als entscheidender diagnostischer Parameter zum Nachweis oder Ausschluß einer Schilddrüsenüberfunktion. Im Gegensatz zu den freien und gebundenen Schilddrüsenhormonen unterliegt TSH keinen tageszeitlichen Schwankungen und nur selten dem Einfluß extrathyreoidaler Erkrankungen. Des Weiteren erlaubt die TSH-Bestimmung im Serum eine frühere Diagnosestellung als die Bestimmung der freien und gebundenen Hormone. Eine endogen subklinische Hyperthyreose kann anhand eines supprimierten TSH festgestellt werden.

Ein labordiagnostischer Test zur Bestimmung von felinem TSH stand lange nicht zur Verfügung. Mittels des humanem Chemilumineszenzassays ACS:180 der Firma Bayer kann jedoch seit einigen Jahren eine zuverlässige TSH-Bestimmung erfolgen.

Ziele dieser Arbeit waren, die Genauigkeit der TSH-Bestimmung im Serum zur Diagnose der feline Hyperthyreose und den Verlauf von TSH nach erfolgreicher Radiojodtherapie zu untersuchen.

Einleitung

Da aktuelle Studien zur feline Hyperthyreose mit höheren Fallzahlen vor allem für den europäischen Raum kaum vorliegen, sollten zudem in einer retrospektiven Auswertung Daten zu Signalement, Klinik und Therapieerfolg bei Katzen mit Hyperthyreose mit aktueller Literatur verglichen werden. Des Weiteren sollten szintigraphische Befunde hyperthyreoter Katzen erhoben und verglichen werden.

2 Literaturübersicht

2.1 Physiologie der Schilddrüse

Die Schilddrüse produziert die Hormone Thyroxin (T4), Trijodthyronin (T3) und Calcitonin. Die Schilddrüsenzellen (Thyreozyten) bilden runde Follikel (Bläschen, ca. 200 µm Durchmesser) und besitzen Rezeptoren für TSH. Im Follikellumen befindet sich das Kolloid, eine gelatineartige Substanz. Jodid wird aktiv gegen ein Konzentrationsgefälle durch den Natrium-Jodid-Symporter aus der Blutbahn in die Thyreozyten transportiert und anschließend zur apikalen Zellwand befördert, oxidiert, in organische Jodverbindungen eingebaut und schließlich ins Kolloid abgegeben. Im endoplasmatischen Retikulum der Schilddrüsenzellen wird Thyreoglobulin gebildet. Am Golgi-Apparat wird eine Kohlenhydratkomponente hinzugefügt und dann über Vesikel und Exozytose ins Kolloid abgegeben. Beim Übertritt erfolgt die Jodierung der Tyrosinanteile des Apo-Thyreoglobulins durch die Thyreoidperoxidase (TPO) und es entstehen die Zwischenprodukte Mono- und Dijodtyrosin. Wiederum durch die TPO katalysiert entstehen im Kolloid die Moleküle T4 und T3 innerhalb des Glykoproteins, das hiermit zum fertigen Thyreoglobulin wird. T4 entsteht durch Verbindung zweier Moleküle Dijodtyrosin und T3 durch Verbindung von einem Molekül Monojodtyrosin mit einem Dijodtyrosin. T4 und T3 werden im Follikellumen an Thyreoglobulin gebunden gespeichert. Durch Pinozytose gelangt Thyreoglobulin wieder in die Thyreozyten, wo durch Hydrolyse des Thyreoglobulins T3, T4, Mono- und Dijodtyrosin freigesetzt werden. Nach Stimulation des Thyreozyten durch TSH werden T3 und T4 von der Zelle sezerniert. Das Verhältnis von T4:T3 im Blut liegt bei 50:1. Im Plasma ist der größte Teil der Schilddrüsenhormone an Protein gebunden. Da T3 nur locker an seine Plasmaproteine gebunden ist und zudem leichter in Zellen eindringen kann, ist es biologisch deutlich wirksamer als T4. T3 entsteht zum größten Teil im Blut durch die Dejodierung von T4.

Der geringe Anteil an T3 und T4 im Blut, der nicht an Plasmaproteine gebunden ist, wird freies T4 (fT4) und freies T3 (fT3) genannt. Reverse T3 ist ein weiteres

Dejodiniierungsprodukt von T4 und biologisch nicht wirksam.¹ Es wird bei schweren Krankheitszuständen anstelle von T3 gebildet.² Die Speicherkapazität für Jod ist so groß, dass der Organismus monatelang ohne Jodzufuhr auskommen kann, bevor die Produktion von Schilddrüsenhormonen schließlich beeinträchtigt wird.³

Die Regulation der Schilddrüsenhormonkonzentration geschieht über das von der Adenohypophyse sezernierte TSH. Dessen Freisetzung wird wiederum durch das vom Hypothalamus produzierte TRH (Thyreotropin-Releasinghormon) stimuliert. Die Sekretion von TSH wird durch ein negatives Feedback von hohen Konzentrationen von T3 und T4 im Blut auf die Hypophyse gehemmt.³

2.2 TSH

2.2.1 Struktur TSH

TSH ist, wie auch das chorion-gonadotrope, das follikelstimulierende und das luteotrope Hormon, ein Mitglied der Familie der Glykoproteine. Diese Hormone sind strukturell verwandte Heterodimere mit einer gemeinsamen Glykoprotein-alpha-Untereinheit, die nicht-kovalent mit einer unterschiedlichen beta-Untereinheit verbunden ist. Die beta-Untereinheit gewährt die immunologische und biologische Spezifität dieser Hormone. Die alpha- und beta-Untereinheit wird jeweils von einem Einzel-Gen codiert.⁴

2.2.2 TSH-Ausschüttung

Hypothalamische Neurone produzieren das Thyreotropin-Releasing-Hormon (TRH). Es wird in das portale Gefäßsystem ausgeschüttet und gelangt an die TRH-rezeptiven TSH-produzierenden Zellen der Hypophyse und stimuliert so die Ausschüttung von TSH.³

2.2.3 TSH-Rezeptor Schilddrüse

Die Interaktion von TSH mit dem TSH-Rezeptor auf der Oberfläche der Schilddrüsenzellen resultiert in der Aktivierung eines rezeptorgekoppelten G-Proteins.⁵ Dies erfolgt durch die Bindung von TSH an die β -Untereinheit des TSH-Rezeptors. Die Bindung verursacht eine Konformationsänderung, bei der sich die extrazelluläre Domäne zu den extrazellulären Schleifen hin ausrichtet. Die gesamte Konformitätsänderung aller Bereiche des TSH-Rezeptors ermöglicht die Kopplung und Aktivierung eines G-Proteins, das die α -Untereinheit eines Gs (stimulierendes G-Protein) enthalten kann. Diese rezeptorgekoppelten G-Proteine bestehen aus α -, β - und γ -Untereinheiten, die bei Aktivierung des gekoppelten Rezeptors eigene Signaleinheiten bilden. Die stimulierenden (Gs)- und die inhibierenden G-Proteine (Gi) kontrollieren die intrazelluläre cAMP-Konzentration (cAMP=cyclo-Adenosin-Monophosphat). Gs bewirken eine Stimulation der Adenylatzyklase und erhöhen die cAMP-Konzentration; Gi hemmen die Adenylatzyklase und erniedrigen somit die cAMP-Konzentration in der Schilddrüsenzelle.⁵ Dieser Mechanismus wird durch die Rezeptorbindung von TSH ausgelöst, die am G-Protein einen Austausch von GDP (Guanosin-Diphosphat) gegen GTP (Guanosin-Triphosphat) aktiviert. Nach der Bindung von GTP an den Rezeptor dissoziiert die α -Untereinheit von der β - γ -Untereinheit ab. Die nun freigewordene α -Untereinheit aktiviert eine Adenylatzyklase. Ein wichtiger Verstärkungsmechanismus ist die Bindung von GTP über einen Zeitraum von mehreren Sekunden. Während der GTP-Bindung bleibt die Adenylatzyklase aktiviert. Die Adenylatzyklase bildet mehrfach cAMP, das als Botenstoff im weiteren Verlauf eine Proteinkinase aktiviert, welche nun mehrere Enzyme phosphoryliert. Durch die Aktivierung und Deaktivierung der Enzyme kommt es zu einer Neuregulation der Zellfunktion und zur Hormonsynthese.⁶

2.2.4 TSH-Bestimmung

Leider liegt zurzeit kein spezifischer Test zur Bestimmung von feline TSH vor. Aus diesem Grund untersuchten Graham et al.⁷ Seren hyperthyreoter Katzen mit einem caninen TSH-Assay.⁷ Mit diesem Immunoradiometrie-Assay konnte eine diagnostische Sensitivität von ungefähr 70% gefunden werden. Untersucht wurde TSH im Serum von Katzen unter Therapie mit Methimazol. Von diesen Katzen mit einem T4 unterhalb des Referenzbereiches hatten 70% ein messbar hohes TSH mit einem oberen Referenzbereich von 0,32 ng/ml.⁷

Puille et al.⁸ untersuchten die TSH-Konzentrationen im Serum von 59 klinisch euthyreoten und zehn hyperthyreoten Katzen mit einem Chemilumineszenz-Assay (CLA) für humanes Serum. Die Resultate unterschieden sich signifikant ($p < 0,001$) zwischen Patienten- und Kontrollgruppe. Die Validität der Ergebnisse wurde anhand der Intraassaypräzision von Mehrfachbestimmung an gepoolten Seren von 27 Katzen kontrolliert. Der Variationskoeffizient lag bei 2,7%. Zusätzlich wurde die Intraassaypräzision von TSH durch Mehrfachbestimmungen an Seren von fünf Katzen in unterschiedlicher Stoffwechsellage kontrolliert; es fand sich ein Variationskoeffizient von $4,3 \pm 1,5\%$. Somit konnte gezeigt werden, dass eine Bestimmung von TSH bei Katzen mit einem anti-humanen CLA zuverlässig möglich ist.⁸

In einer weiteren Studie wurde ebenfalls der humane CLA verwendet. Die Seren 12 euthyreoter und 22 hyperthyreoter Katzen wurden untersucht. Die TSH-Messungen wurden bei den hyperthyreoten Katzen 14 bis 28 Tage nach Therapiebeginn mit Carbimazol oder Radiojodtherapie wiederholt. Es konnte eine 100%-ige Sensitivität für die Diagnose der feline Hyperthyreose festgestellt werden, allerdings zeigte sich zwei bis vier Wochen nach Therapie trotz signifikantem Abfall der T4-Konzentration keine signifikante Änderung der TSH-Konzentration.⁹

Rayalam et al.^{4;10} konnten kürzlich felines TSH klonen, sequenzieren und rekombinantes felines TSH exprimieren. Sie konnten zeigen, dass rekombinantes TSH durch Antikörper, die gegen hypophysäres TSH generiert wurden,

immunologisch erkannt wird. Dies bestätigt, dass das rekombinante Glykoprotein zur Standardisierung und Verbesserung klinischer Messungen von TSH und auch zur Herstellung Katzen-spezifischer Immunoreagenzien genutzt werden kann.^{4;10}

2.2.5 TSH Mensch und Hund

Da sich die TSH-Spiegel in Reaktion auf Änderungen der T4- oder T3-Konzentrationen dynamisch anpassen, ist die Bestimmung, ob TSH supprimiert oder erhöht ist, ein vernünftiger Ansatz zur Einschätzung der Schilddrüsenfunktion. Mit seltenen Ausnahmen schließt ein normales TSH primäre Schilddrüsenfunktionsstörungen aus. Diese Vorgehensweise beruht auf der Verwendung von Immunassays zur TSH-Bestimmung, die empfindlich genug sind, um zwischen der unteren Grenze des Referenzbereiches und supprimierten Werten, wie sie bei der Hyperthyreose vorkommen, zu unterscheiden. Extrem empfindliche Assays (4. Generation) können TSH noch unterhalb von 0,004 mU/l nachweisen, aber für praktische Zwecke sind Assays mit einer unteren Nachweisgrenze von 0,1 mU/l ausreichend.¹¹

Jede akute, schwere Erkrankung kann die zirkulierenden TSH- und Schilddrüsenhormonspiegel ohne zugrunde liegende Schilddrüsenerkrankung verändern, was zu Fehldeutungen dieser Werte führen kann. Die Hauptursache für diese hormonellen Veränderungen ist die Freisetzung von Zytokinen.¹¹ Wenn kein sehr schwerwiegender Verdacht auf eine Schilddrüsenerkrankung besteht, sollte die Routinebestimmung der Schilddrüsenfunktionsparameter bei akut erkrankten Patienten vermieden werden. Die TSH-Werte können von unter 0,1 bis über 20 mU/l reichen. Diese Veränderungen kehren sich nach Erholung wieder um, was das Fehlen einer zugrunde liegenden Schilddrüsenerkrankung bestätigt. Ein Anstieg des Kortisols oder die Gabe von Glukokortikoiden kann eine Erklärung für die herabgesetzten TSH-Spiegel sein. Allerdings bleiben die genauen Mechanismen, die dem subnormalen TSH bei 10 Prozent der kranken Patienten und dem erhöhten TSH bei fünf Prozent zu Grunde liegen, unklar.¹¹

Bei Hunden mit Hyperadrenokortizismus konnte nach erfolgreicher Therapie mit Trilostan, aus der eine Normalisierung der Kortisolspiegel resultierte, ein signifikanter Anstieg der TSH-Konzentration verzeichnet werden.¹²

In einer Studie von Witherspoon¹³ wurde bei allen eingehenden Laborproben über einen 6-monatigen Zeitraum (24.000 Proben) eine TSH-Bestimmung mit einem 2.Generations-Assay durchgeführt.¹³ 3% der Patienten zeigten ein subnormales TSH unter 0,1 mU/l. Diese Patienten hatten entweder eine Hyperthyreose, erhielten exogene Schilddrüsenhormone oder waren anderweitig schwerwiegend erkrankt („Non Thyroidal Illness“ = NTI). Gleiches kann auch beim Hund gesehen werden.¹⁴ Mittels TSH-Assays der 3.Generation (Detektionslimit 0,01 mU/l) konnten hyperthyreote Patienten von NTI-Patienten unterschieden werden. Hyperthyreote Patienten zeigten dabei ein nicht-detektierbares TSH unter 0,01 mU/l, Patienten mit anderweitiger schwerwiegender Erkrankung ein subnormales, detektierbares TSH. Alle NTI-Patienten zeigten weder vor Erkrankungsbeginn noch nach Genesung eine Hyperthyreose. Es konnte gezeigt werden, dass die sensitiven Tests der 3.Generation zur Diagnose einer Hyperthyreose genutzt werden können, auch um hyperthyreote von anderweitig schwerwiegend erkrankten Patienten zu unterscheiden.¹³

Die subklinische Hyperthyreose wird definiert als ein TSH-Level unterhalb des Referenzbereiches bei normalen Schilddrüsenhormonen. Eine Studie verglich mit einem 3.Generation-TSH-Assay die TSH-Werte basal und nach TRH-Test bei subklinisch hyperthyreoten und offenkundig hyperthyreoten Patienten.¹⁵ Es konnte nach Stimulation ein linearer Anstieg des TSH nach Stimulation in Bezug zum basalen TSH festgestellt werden. Somit wurde gezeigt, dass eine TSH-Bestimmung mit einem 3.Generations-TSH-Assay beim Menschen sicher eine subklinische Hyperthyreose detektiert und die Durchführung eines TRH-Tests nicht notwendig ist.¹⁵

Anhand der Höhe der TSH-Suppression können zudem die verschiedenen Arten der humanen Hyperthyreose (akute/ subakute/ stumme Thyreoiditis, Morbus Basedow, toxisches Adenom) unterschieden werden.¹⁶

Das toxische Adenom zeigt hierbei dieselbe Pathophysiologie wie das die feline Hyperthyreose verursachende autonome Adenom der Katze. Die Patienten mit toxischem Adenom zeigten suprimierte TSH-Werte unter 0,011 mU/l (Normbereich: 0,5 bis 5,0 mU/l; 3.Generation-Chemilumineszenzassay, analytische Sensitivität 0,0016 mU/l).¹⁶

2.3 Schilddrüsenhormone

Die Konzentrationen der Schilddrüsenhormone Thyroxin (T4) und Trijodthyronin (T3) werden in der Veterinärmedizin gewöhnlich zur Messung der Schilddrüsenfunktion bestimmt. Die Gesamtkonzentration schließt die proteingebundene Fraktion (mehr als 99% der Gesamtkonzentration) und die freie, ungebundene Fraktion ein. Obwohl die Serumkonzentrationen von T3 und T4 auch ohne veränderte Schilddrüsenfunktion Abweichungen zeigen können, hat sich die Messung von T4 zur Identifikation von Katzen mit Hyperthyreose bewährt. Die Messung von T4 ist hierbei verlässlicher als die Messung von T3.^{17,18} In einer Studie von Peterson et al.¹⁹ lagen die Serum-T4-Konzentrationen bei 91% hyperthyreoter Katzen über dem Referenzbereich. Serum-T3-Konzentrationen lagen nur bei 67% der Katzen mit Hyperthyreose oberhalb des Referenzbereiches.¹⁹ Der T4-Spiegel kann beispielsweise tageszeitlichen Schwankungen unterliegen, die bei ungünstigem Messzeitpunkt einen Messwert im Normbereich ergeben.¹⁸ Ebenso können extrathyreoidale Erkrankungen (bzw. NTI) die T4-Konzentration beeinflussen. In einer Studie mit 98 euthyreoten, anderweitig schwer erkrankten Katzen hatte eine Katze eine T4-Konzentration oberhalb des Referenzbereiches, 21 Katzen Konzentrationen unterhalb des Referenzbereiches und bei 76 Tieren lagen die Werte im Referenzbereich.²⁰ In einer weiteren Studie, in die 221 euthyreote anderweitig kranke Katzen eingeschlossen wurden, hatten 38% der Tiere eine erniedrigte Konzentration an T4.¹⁹ Diese Studien zeigen, dass extrathyreoidale Erkrankungen zu einer Erniedrigung der T4-Konzentration führen können. In einer Studie von McLoughlin²¹ zeigten von 110 hyperthyreoten Katzen 14 Tiere T4-Konzentrationen im Normbereich. 10 dieser Tiere hatten zum Messzeitpunkt eine zusätzliche Erkrankung.

Nach Behandlung der anderen Erkrankung ergaben die Messungen der T4-Konzentrationen Werte oberhalb des Normbereiches.

Nur die freie Fraktion der Schilddrüsenhormone hat die Fähigkeit zum Übertritt in die Zellen und stellt die aktive Form der Hormone dar. Die T4-Konzentration kann durch Veränderungen im Proteinmetabolismus, in der Hormonbindung zu den Plasma-Transportproteinen, dem Transport in die Zelle und durch die intrazelluläre Bindung beeinflusst sein.

Die Bestimmung des freien Thyroxins (fT4) umgeht die oben genannten Einflüsse. In einer Studie mit 26 hyperthyreoten Katzen zeigten 96% eine fT4-Konzentration oberhalb des Referenzbereiches.²² In einer weiteren Studie wurden zusammengenommen 319 euthyreote Katzen mit NTI untersucht. Nur eine dieser Katzen hatte einen T4-Wert grenzwertig oberhalb des Normbereiches, die fT4-Werte lagen allerdings bei 25 Katzen (8%) oberhalb des Referenzbereiches. Weiterhin zeigten 91% der hyperthyreoten Katzen eine Erhöhung des T4 und 98,5% eine Erhöhung des fT4. Die Bestimmung von fT4 zur Diagnose der Hyperthyreose ist sensitiver als die Bestimmung von T4. Der Nachteil der fT4-Bestimmung ist die geringere Spezifität (93,5%).¹⁹ Die fT4-Bestimmung ist nur zuverlässig, wenn sie mittels Equilibrium-Dialyseverfahren bestimmt wird. Die Durchführung der Dialyse-Methode ist allerdings Spezial-Laboren vorenthalten, es handelt sich hierbei um eine sehr aufwendige und kostspielige Laborbestimmung.

2.3.1 Hyperthyreose

Die Hyperthyreose ist eine multisystemische, durch eine gesteigerte Produktion und Sekretion von Schilddrüsenhormonen hervorgerufene, Erkrankung, die mittlerweile als wichtigste endokrine Störung bei der älteren Katze gilt.²³ Bei anderen Tierarten wird sie selten gesehen, dabei noch am häufigsten bei Hunden und Kühen.²⁴

2.3.2 Geschichte

Die feline Hyperthyreose wurde erstmals 1979 als klinische Erkrankung der Katze beschrieben.²⁵ 1933 berichtete Bourgeois, dass in der Gegend um Bern (Schweiz), einem Gebiet, in dem Jodmangel-Strumata beim Menschen endemisch sind, bei 2,2% der unter 8 Monate alten Katzen, bei 3,6% der Katzen zwischen 8 Monaten und 8 Jahren und bei 8,8% der über 8-jährigen Katzen Schilddrüsenadenome gefunden wurden.²⁶ In pathologischen Untersuchungen konnten rückblickend im Jahr 1927 von Huquenin unter 3000 seziierten Katzen drei Katzen mit Schilddrüsenadenom gefunden werden.²⁷ 1958 wurden von Clark und Meier fünf Adenome und zwei Karzinome nach pathologischer Untersuchung von 54 Katzen gefunden.²⁷ 1964 beschrieb Lucke nach pathologischer Untersuchung 54 geriatrischer Katzen, die alle aus einer Gegend in England stammten und klinisch unauffällig waren, Adenome bei 23 Katzen, noduläre Hyperplasie bei drei und das Vorliegen eines Schilddrüsenkarzinoms bei einer Katze.²⁸

In den Niederlanden wurden 1976 retrospektiv die Sektionen von Katzen zwischen den Jahren 1949 bis 1973 ausgewertet. Es fanden sich 47 Schilddrüsenadenome und fünf Karzinome. Fünf dieser Adenome waren so groß, dass sie klinisch aufgefallen sein müssten und bei zwei Katzen lagen Karzinome mit Metastasen in den Lymphknoten vor, die die Todesursache darstellten. Bei retrospektiver Betrachtung konnten diverse Anzeichen gefunden werden, die auf einen veränderten Hormonstatus zurückzuführen waren.²⁹ Zusammenfassend stellte man fest, dass Veränderungen der Schilddrüse gewöhnlich benigne Tumore und selten Karzinome darstellen und dass diese Veränderungen hauptsächlich bei älteren Tieren in Erscheinung treten.²⁷

Am Animal Medical Centre New York wurden im Zeitraum von 1970 bis 1984 Sektionen an 7000 Katzen durchgeführt. Vor 1977 traten Veränderungen der Schilddrüse bei 1,9 Katzen pro Jahr auf, nach 1977 bei 2% aller untersuchten Katzen.^{23;30} Seit der Publikation des klinischen Erscheinungsbildes der feline Hyperthyreose 1979 und 1980 wurden mehr und mehr Tiere als erkrankt erkannt. Mittlerweile ist die Schilddrüsenüberfunktion die häufigste endokrinologische Erkrankung der älteren Katze.²³

2.3.3 Ätiopathologie

In einer Studie von Kennedy wurde untersucht, ob analog zum Morbus Basedow des Menschen, Autoantikörper eine Rolle in der felines Hyperthyreose spielen. Von 29 Katzen hatten 34% Schilddrüsen-Autoantikörper und 14% antinukleäre Antikörper.³¹

In weiteren Untersuchungen konnte jedoch gezeigt werden, dass hohe Mengen zirkulierender Antikörper keine Auswirkungen auf die Induktion einer Hyperthyreose haben. Hierfür wurden funktionierende Schilddrüsenzellen von Ratten mit IgG-Extrakt aus dem Serum hyperthyreoter Katzen inkubiert. Die spezifischen Autoantikörper beim Morbus Basedow stimulieren die Hormonsekretion durch die Aktivierung von cAMP in kultivierten Schilddrüsenzellen. Nach Inkubation der Zellen mit Autoantikörpern aus Katzenserum konnte kein cAMP-Anstieg gemessen werden.³² Zirkulierende Antikörper haben also keine Auswirkungen auf die Entwicklung einer Hyperthyreose bei Katzen. Allerdings muss berücksichtigt werden, dass dieser Versuch mit Rattenzellen durchgeführt wurde.

Obwohl zirkulierende Antikörper für die Entwicklung der felines Hyperthyreose keine Rolle zu spielen scheinen, werden hohe Titer bei hyperthyreoten Katzen gemessen.³³ Ihre Rolle in der Pathogenese der felines Hyperthyreose ist weitestgehend unklar.

Peter et al.³⁴ transplantierte Gewebe von Schilddrüsenadenomen hyperthyreoter Katzen in athymische Nacktmäuse. Dort entwickelte sich Gewebe, welches histologisch dem Schilddrüsenadenom der Spenderkatze entsprach. Das transplantierte Gewebe zeigte ebenfalls eine Überfunktion (basierend auf erhöhter Aufnahme von Jod-131 und Jod-125) und weiteres Wachstum (basierend auf Inkorporation von ³H-Thymidin in das adenomatöse Gewebe). Gerber et al.³⁵ konnte zeigen, dass die Gabe von Serum hyperthyreoter Katzen keine erhöhte Aufnahme von radioaktivem Jod bewirkt. Diese Studie zeigt, dass zirkulierende stimulierende Faktoren keinen Einfluss auf die Pathogenese der felines Hyperthyreose haben.³⁵

Nguyen et al.³⁶ klonen den felines TSH-Rezeptor und testeten, ob unter Zugabe von Katzenserum oder gereinigtem Katzen-IgG eine Aktivitätssteigerung des Rezeptors stattfindet.

Mit feline Antikörpern konnte keine Aktivitätssteigerung gemessen werden, bei Inkubation mit humanen Antikörpern hingegen ließ sich ein Anstieg der cAMP-Konzentration und somit der Rezeptoraktivität in den geklonten feline TSH-Rezeptor-exprimierenden Zellen messen.³⁶

Es wurden verschiedene Studien durchgeführt, um einen potentiellen Risikofaktor für die Entstehung der feline Hyperthyreose zu finden. Man fand heraus, dass Siam- und Himalaya-Katzen und andere reinrassige Katzen ein geringeres Risiko haben, an einer Schilddrüsenüberfunktion zu erkranken.^{37;38} In drei Studien konnte eine Geschlechtsprädisposition für weibliche Katzen gefunden werden.^{37;39;40}

Schilddrüsenabnormalitäten können bei anderen Spezies durch Chemikalien (zum Beispiel Pestizide, Herbizide) in der Umwelt ausgelöst werden. Die regelmäßige Exposition mit Antiparasitika zeigte ein erhöhtes Erkrankungsrisiko bei Katzen für eine Hyperthyreose, allerdings konnte kein spezifisches Antiparasitikum oder ein bestimmter Inhaltsstoff identifiziert werden.³⁷ Ein Zusammenhang zwischen dem Gebrauch von Katzenstreu und der Entwicklung einer Hyperthyreose wurde ebenfalls vermutet. In Katzenstreu könnten Chemikalien enthalten sein, die einen Effekt auf die Schilddrüse haben. Es könnte allerdings sein, dass das gehäufte Auftreten bei diesen Katzen mit der Tatsache zusammenhängt, dass diese Katzen längere Lebenszeiten aufweisen, von ihren Besitzern genauer beobachtet und Krankheiten eher erkannt werden.³⁸

Wachstumsfaktoren wie der Insulin-like-growth-factor I (IGF-I), der Epidermal-growth faktor (EGF), der Platelet-derived-growth factor (PDGF) und wachstumstimulierende Immunglobuline könnten in die Entstehung von Schilddrüsenüberfunktionen involviert sein. Für EGF konnte eine positive Wachstumswirkung auf die Schilddrüsenzellen bei der Katze nachgewiesen werden (in Primärkulturen von normalen und adenomatösen Schilddrüsenzellen und in Zelllinien). TSH konnte nicht als Stimulans für die Proliferation der feline Schilddrüsenzelle bestätigt werden.³⁵

Epidemiologische Studien zeigten, dass die Verfütterung von Dosenfutter zu einem erhöhten Risiko für eine Schilddrüsenüberfunktion führt.^{37;38;40}

Aufgrund dieser Erkenntnis vermuteten mehrere Autoren, dass der Jodgehalt im Futter mit der Entwicklung einer Hyperthyreose in Zusammenhang stehen könnte. Man fand in den USA und Neuseeland heraus, dass der Jodgehalt in einigen Futtern stark erniedrigt und in anderen Futtern stark erhöht war. Dies führte zur Vermutung, dass Katzen, die verschiedene Dosenfutter und damit stark schwankende Jodgehalte aufnehmen, eher eine Hyperthyreose entwickeln werden.⁴¹ Tartellin et al.⁴² und Kyle et al.⁴³ konnten zwar einen Zusammenhang zwischen der Menge an diätetisch aufgenommenem Jod und der Menge der zirkulierenden Schilddrüsenhormone feststellen, ein Hinweis, dass dieses eine Auswirkung auf die Entwicklung einer Hyperthyreose hat, fand sich jedoch nicht.^{42;43}

Gerber et al.³⁵ konnten zeigen, dass das Wachstum bei drei von fünf Schilddrüsenzelllinien durch Jod inhibiert wurde. Jod hat somit einen modulierenden Effekt auf die Wachstumsfaktoren der Schilddrüse. Diese sind bei Menschen mit nodulärer Struma erniedrigt. Die Anzahl der Schilddrüsenrezeptoren für den EGF, welcher ein potenter Wachstumsfaktor für die Schilddrüse ist, ist bei Vorliegen von Jod erniedrigt.³⁵

Andere Substanzen im Futter (zum Beispiel Phthalate) oder in der Umwelt (zum Beispiel Resorcinol, Polyphenole, Isoflavone, polychlorierte Biphenyle) könnten bei der Entwicklung einer Hyperthyreose aufgrund der reduzierten Glucuronidierungsfähigkeit des Stoffwechsels der Katze eine größere Rolle spielen als bei anderen Spezies.³⁸ Zum Beispiel wurde Bisphenol A, ein Weichmacher der zur Abdichtung von Dosen verwendet wird, in 15 Dosenfuttern gefunden. Dieser Stoff ist ein möglicher Schilddrüsenrezeptor-Antagonist und könnte die TSH-Sekretion erhöhen. Ebenfalls in Katzenfutter enthalten sind Isoflavone, welche die Aktivität der 5-Dejodinase hemmen. Dieses Enzym konvertiert das Schilddrüsenhormon T4 in die aktive Form T3. In einem Fütterungsversuch hatten Katzen, die mit Isoflavonen gefüttert wurden, erhöhte T4- und fT4-Konzentrationen, die T3-Konzentration war unverändert.³⁵

Man hat in humanmedizinischen Studien zur multinodulären Schilddrüsenautonomie verschiedene molekularbiologische und genetische Ursachen gefunden.

In funktionierenden Schilddrüsenzellen führt die Bindung von TSH an den TSH-Rezeptor der Schilddrüsenzelle zu einer Aktivierung von rezeptorgebundenen G-Proteinen, welche wiederum die Aktivität der Adenylatcyclase kontrollieren und somit den cAMP-Spiegel in der Zelle bestimmen. Es gibt stimulierende G-Proteine (Gs) und inhibierende G-Proteine (Gi). Ist das Gleichgewicht zugunsten der stimulierenden G-Proteine verschoben, sei es durch Überproduktion dieser oder Unterproduktion der inhibierenden G-Proteine, so kommt es zu einer Überproduktion von cAMP. Dies könnte potentiell in einem verstärkten Wachstum der Zelle und überschießender Hormonproduktion resultieren.

Mutationen des TSH-Rezeptors oder der G-Proteine können ebenfalls zu einer Autonomie führen. Veränderungen des Gens, das die α -Untereinheit des stimulierenden G-Proteins kodiert, führen zur Exprimierung veränderter G-Proteine, die nicht mehr durch regulatorische Proteine gehemmt werden können. Mutationen des TSH-Rezeptors sind ebenfalls beschrieben. Hierbei ist der Rezeptor auch ohne Ligandenbindung aktiv, was zu einer G-Protein-Aktivierung und einer unkontrollierten cAMP-Erhöhung in der Zelle führt.²³

Ward et al.⁵ konnten feststellen, dass im Schilddrüsengewebe hyperthyreoter Katzen die Expression einer Untereinheit der inhibitorischen G-Proteine erniedrigt war. Es wurde demzufolge postuliert, dass daraus eine Überaktivität der stimulierenden G-Proteine resultiert, so dass die cAMP-Konzentration in den Zellen steigt und unreguliertes Zellwachstum mit exzessiver Hormonproduktion entsteht. Die Konzentration der Adenylatzyklase und die Aktivität der stimulierenden G-Proteine wurden nicht untersucht.

Watson et al.⁴⁴ verglichen Mutationen auf dem TSH-Rezeptor-Gen bei hypertyreoten Katzen mit denen hyperthyreoter Menschen. Sie fanden in 134 hyperplastischen/adenomatösen Knoten von insgesamt 50 hyperthyreoten Katzen 11 verschiedene Mutationen, darunter eine stumme und zehn sinnverändernde (missense) Mutationen, von denen wiederum neun somatische Mutationen waren. 28 der Katzen hatten mindestens eine sinnverändernde Mutation.

41 Katzen hatten mehr als einen Knoten, 14 der Tiere hatten Knoten mit verschiedenen Mutationen. Fünf der Mutationen wurden kürzlich auch bei Menschen mit Hyperthyreose gefunden.

Hammer et al.⁴⁵ fanden heraus, dass die Expression stimulierender G-Proteine bei acht hyperthyreoten Katzen im Vergleich zu gesunden Katzen unverändert war, die Expression inhibierender G-Proteine war jedoch erniedrigt.⁴⁵ Weiterhin konnten Peterson et al.²³ die Untergruppe des bei hyperthyreoten Katzen verminderten inhibierenden G-Proteins identifizieren. G-Proteine bestehen aus einer α -, β - und γ -Untereinheit, die bei Aktivierung verschiedene Signaleinheiten bilden. Die Familie der G_i -Proteine besteht aus den drei Subtypen G_{i1} , G_{i2} und G_{i3} . Mittels Western-Immunoblots mit Antikörpern gegen die α -Untereinheit von G_{i1} , G_{i2} und G_{i3} fand man heraus, dass im Vergleich zu gleichaltrigen euthyreoten Katzen die Expression der α -Untereinheit von G_{i2} vermindert war. Peterson postuliert, dass es hierdurch zu einem Ungleichgewicht zwischen stimulierenden und inhibierenden G-Proteinen und damit zu einer Überaktivität von stimulierenden G-Proteinen kommt. Dies könnte in einer übermäßigen cAMP-Produktion resultieren.²³ Die Tatsache, dass nur ein Subtyp der G-Proteine (α -Untereinheit von G_{i2}) betroffen ist, legt den Verdacht nahe, dass bestimmte Faktoren (zum Beispiel aus der Umwelt oder dem Futter) diese Veränderung auslösen.⁵

Bei humanen Patienten mit knotenförmiger Struma kann die Substitution von Jod eine Überfunktion induzieren (der sogenannte Jod-Basedow-Effekt). Dieser Effekt wurde auch bei klinisch gesunden Personen in jodübersättigten Gegenden gefunden. Charakteristisch für diese jodinduzierte Überfunktion ist ihr transienter Verlauf. Dies erklärt allerdings nicht die unaufhörliche und progressive Natur der feline Hyperthyreose.³⁵

2.3.4 Signalement und Anamnese

Das Alter von Katzen mit Hyperthyreose liegt zwischen 4 und 22 Jahren mit einem Mittel knapp unter 13 Jahren.⁴⁶ Es liegen wenige Berichte von Tieren unter vier Jahren vor.^{27;47} Weniger als 5% der Tiere sind jünger als 5 Jahre.

Siam- und Himalaya-Katzen sowie andere reinrassige Katzen haben ein geringeres Risiko, an einer Schilddrüsenüberfunktion zu erkranken.^{37;38} In drei Studien konnte eine Geschlechtsprädisposition für weibliche Katzen gefunden werden.^{37;39;40} In einer Studie waren vermehrt männliche Katzen vertreten.¹⁷

Da die klinischen Anzeichen einer Hyperthyreose progressiv erscheinen, wird bei vielen Tieren die Diagnose Hyperthyreose oft erst mehr als ein halbes Jahr nach Auftreten der ersten klinischen Symptome gestellt.

Schilddrüsenhormone beeinflussen alle Organsysteme, aus diesem Grund können die Symptome sehr vielseitig sein. Bei einigen Tieren deuten die Symptome auf die Dysfunktion mehrerer Organsysteme hin, bei anderen Tieren scheint, von den Symptomen ausgehend, nur ein Organsystem betroffen zu sein. Die Symptome werden außerdem von der Erkrankungsdauer und dem Vorliegen anderer Erkrankungen beeinflusst.²⁷

Das häufigste Symptom ist der für den Besitzer sichtbare Gewichtsverlust der Katze (83 bis 98% der Patienten).^{17;27;39;48;49} Dieser zieht sich meist über eine Periode von mehreren Monaten hin und kann sich bis zu starker Abmagerung ausweiten.

Viele Besitzer (49 bis 81%) berichten über das Auftreten von Polyphagie;¹⁷ über das Auftreten von Inappetenz oder Anorexie jedoch nur 7 bis 25%.^{17;27;39;48;49} Andere Tiere zeigen wechselnde Phasen von gesteigertem und vermindertem Appetit. Polyphagie tritt aufgrund des erhöhten Stoffwechsels bei hyperthyreother Stoffwechsellage auf. Katzen mit Inappetenz oder Anorexie haben meist eine polyphagische Phase von mehreren Monaten hinter sich und zeigen diese Inappetenz oder Anorexie häufig wegen starkem Gewichtsverlust, Muskelatrophie und Schwäche.

Naheliegende Ursachen für Inappetenz sind aber auch Begleit- oder Folgeerkrankungen wie Arrhythmien oder kongestives Herzversagen. Neoplasien, Nierenerkrankungen und andere extrathyroidale Erkrankungen können ebenfalls eine Rolle spielen. Der verminderte Appetit ist häufig eine Komponente im Verlauf der Erkrankung.²⁷

16 bis 71% der Katzen mit Hyperthyreose zeigen Polydipsie und Polyurie (PU/PD).^{17;27;39;48;49} Eine Ursache kann entweder eine Nierenerkrankung oder ein Verlust der Konzentrationsfähigkeit der Niere sein. Der Verlust der Konzentrationsfähigkeit der Niere kann durch den bei hyperthyreoter Stoffwechsellage gesteigerten renalen Blutfluss und die erhöhte glomeruläre Filtrationsrate (GFR) verursacht sein.^{50;51} Die Erhöhung der GFR kann bei Katzen mit einer Nierenerkrankung zu scheinbar normalen Laborwerte führen, sodass bei normalen Nierenwerten und gleichzeitigem Vorliegen einer Hyperthyreose keine Aussage über die Nierenfunktion gemacht werden kann. Verschiedene Studien haben die GFR und Serumkonzentrationen von Harnstoff und Kreatinin bei Katzen mit Hyperthyreose vor und nach verschiedenen Therapien untersucht.⁵⁰⁻⁵³ Es wurde übereinstimmend festgestellt, dass hyperthyreote Katzen eine höhere GFR haben als gesunde Katzen und dass die GFR der Katzen posttherapeutisch signifikant sinkt.⁵⁰⁻⁵³ Entsprechend konnte posttherapeutisch ein Anstieg der Harnstoff- und Kreatininkonzentration festgestellt werden. Im Einzelnen konnten zum Beispiel Graves et al.⁵¹ bei hyperthyreoten Katzen eine höhere GFR als bei gesunden Katzen feststellen. Sechs Wochen nach Thyreoidektomie sank die GFR der Katzen signifikant. Weiterhin konnte posttherapeutisch ein Anstieg der Harnstoff- und Kreatininkonzentration verzeichnet werden. Boag et al.⁵³ fanden eine erhöhte GFR vor und eine Erniedrigung der GFR nach Radiojodtherapie. Auch in dieser Studie war ein posttherapeutischer Anstieg der Serumkonzentrationen von Harnstoff und Kreatinin zu verzeichnen. Becker et al.⁵⁰ konnten zeigen, dass bei hyperthyreoten Tieren eine Erhöhung und nach Methimazoltherapie eine Erniedrigung der GFR vorliegt.

Im Gegensatz zu der Studie von Graves und Boag konnte hier allerdings keine Veränderung der Harnstoff- und Kreatininkonzentration vor und nach Therapie gefunden werden. Adams et al.⁵² untersuchten die GFR zehn gesunder Katzen vor und nach Thyroxingabe. Nach Thyroxingabe war ein Anstieg der GFR sowie eine Erniedrigung der Harnstoff- und Kreatininkonzentration im Serum zu verzeichnen.

Die Differenzierung zwischen einer PU/PD, hervorgerufen durch eine kompensierte Nierenerkrankung, und einer durch eine erhöhte GFR verursachten PU/PD stellt eine diagnostische Herausforderung dar und kann nur durch die Bestimmung der GFR unterschieden werden.

Weitere häufige Symptome sind Verhaltensveränderungen wie Hyperaktivität (31 – 76%)^{17;39;48}, Rastlosigkeit, Aggressivität und erhöhte Stressanfälligkeit.²⁷ Wenige der Katzen zeigen sogar Muskelzittern (18%)⁴⁸ oder Anfälle (7%)⁵⁴. Herabgesetzte Aktivität oder Lethargie zeigen dagegen nur ca. 10% der Katzen, dies zumeist bei fortgeschrittenem Krankheitsverlauf. Die erhöhte Konzentration der zirkulierenden Schilddrüsenhormone hat vermutlich einen direkten Effekt auf das adrenerge System.³⁹

Viele Tiere zeigen gastrointestinale Symptome wie Diarrhö, Massenstuhl oder Erbrechen (30 bis 55%).^{17;39;48} Erbrechen könnte ein Resultat der direkten Stimulation der Chemorezeptortriggerzone durch die zirkulierenden Schilddrüsenhormone sein. Schnelle und erhöhte Futteraufnahme und die daraus resultierende Magenüberdehnung könnte ebenfalls ein Grund für chronisches Erbrechen sein.²⁷ Die Ursache für Diarrhö ist zumeist eine Hypermotilität des Magen-Darm-Traktes mit verkürzter Magenentleerungszeit und verkürzten Darmpassagezeiten.^{55;56} Malabsorption mit Fettstühlen ist bei humanen Patienten ein häufiges Symptom, bei hyperthyreoten Katzen aber eher selten. Erhöhte Fettaufnahme aufgrund von Polyphagie kann ebenfalls zu Fettstuhl führen.⁵⁵

In über 30% der Fälle berichten die Besitzer von Haarausfall, stumpfem Fell, fehlendem oder aber exzessivem Putzverhalten mit daraus resultierender Alopezie.³⁹

Eine typische „endokrinologische“ bilateralsymmetrische Alopezie ist selten zu sehen. Exzessives Putzverhalten könnte eine Folge der Hitzeintoleranz hyperthyreoter Individuen sein.²⁷

Hecheln und Dyspnoe treten meist in Stresssituationen oder nach kurzem Spielen auf. Ursächlich kann zum Beispiel eine Herzerkrankung sein. Außerdem kann bei hyperthyreoten Tieren eine Schwäche der Atemmuskulatur in Kombination mit erhöhter Kohlendioxidproduktion, welche durch den hypermetabolischen Status hervorgerufen wird, zu den beschriebenen Symptomen führen.⁵⁷

Seltenere Symptome sind Schwäche (10%), Hitzeintoleranz oder das Aufsuchen kühler Plätze (5%), Hämaturie (2%) und Ventroflexion des Halses (<1%, meist bedingt durch muskuläre Schwäche oder Hypokaliämie).²⁷

2.3.5 Klinische Untersuchung

Bei einer gesunden Katze liegt die Schilddrüse unterhalb des Schildknorpels und zieht bis zur ersten Trachealspange. Sie liegt ventral und beidseits der Trachea. Die unveränderte Schilddrüse ist oft nur schwer palpierbar. Laut älteren Studien kann bei 90% der hyperthyreoten Katzen eine vergrößerte und somit palpable Schilddrüse gefunden werden.^{39;48} Da die Schilddrüse nur lose mit der Trachea verbunden ist, kann sie aufgrund des erhöhten Gewichtes bei Vergrößerung entlang des Halses Brustwärts sinken oder gar ins kraniale Mediastinum wandern. Dies kann bei klinisch auffälligen Katzen zu einem negativen Palpationsbefund führen. Die palpable Schilddrüse ist beweglich, liegt subkutan und „schlüpft“ unter dem Finger weg. In einer Studie von Norsworthy et al.⁵⁸ konnte bei Untersuchung von 23 hyperthyreoten Katzen bei 96% der Katzen eine palpable Schilddrüse festgestellt werden. Allerdings konnten in dieser Studie auch bei 59% der 132 untersuchten euthyreoten Katzen eine, wenn auch im Vergleich zu den hyperthyreoten Katzen kleinere, palpable Schilddrüse gefunden werden. In einer weiteren Studie konnten Norsworthy et al.⁵⁹ die histologischen Veränderungen der palpablen Schilddrüsen 20 euthyreoter Katzen zeigen.

13 Katzen zeigten typische Veränderungen, wie sie bei einer Hyperthyreose (Schilddrüsenadenom und/oder adenomatöse Hyperplasie) gefunden werden, bei vier Katzen fanden sich nicht-proliferative Veränderungen (Zysten, zystische Follikel). Neun der Katzen hatten eine Thyreoditis und bei zwei Katzen konnten Abnormalitäten der Nebenschilddrüsen gefunden werden. Boretti et al.⁶⁰ konnten zeigen, dass bei steigender Schilddrüsengröße und gleichzeitigen klinischen Symptomen die Wahrscheinlichkeit des Vorliegens einer Hyperthyreose steigt. Sie konnten allerdings wie Norsworthy ebenfalls bei euthyreoten Katzen (76,4 % von 144 Katzen) eine Schilddrüse palpieren. Außerdem konnten sie feststellen, dass die Schilddrüsen bei älteren euthyreoten Katzen größer waren als bei jüngeren Katzen. Dies könnte ein Hinweis auf nichtfunktionelle Umstrukturierungen der Schilddrüse in zunehmendem Alter sein.⁶⁰

Die palpable Schilddrüse ist also nicht pathognomisch für eine Schilddrüsenüberfunktion¹⁸. Dennoch sollte man klinisch unauffällige Tiere mit gut palpabler Schilddrüse überwachen, denn sie sind verdächtig für die Entwicklung einer Hyperthyreose.^{61;62}

Viele hyperthyreote Katzen haben klinische Hinweise auf eine Herzerkrankung. Häufig zu finden sind Tachykardien (48%), systolische Herzgeräusche (41%) und Galopprrhythmus (12%). Weniger häufig sind Arrhythmien wie AV-Blöcke oder kongestives Herzversagen.²⁷

Systolische Herzgeräusche, meist Grad I bis III (von VI möglichen), werden älteren Berichten zufolge häufig durch eine Mitral- und Trikuspidalinsuffizienz verursacht. Mittels Farb-Doppler-Echokardiographie wird mittlerweile häufig die Ursache für ein Herzgeräusch in einer Obstruktion des linken oder rechten Ausflusstraktes gesehen.⁶³

Eine Ursache für die Herzerkrankungen ist der positiv-chronotrope Effekt der Schilddrüsenhormone. Der Parasympathikotonus ist herabgesetzt. An Zellkulturen von Ratten konnte gezeigt werden, dass die Schilddrüsenhormone direkt die Sinusknotenfrequenz heraufsetzen.⁶⁴ Ein positiv chronotroper Effekt konnte auch an isolierten, denervierten Rattenherzen nachgewiesen werden.⁶⁵

Der Effekt von Schilddrüsenhormonen und Sympathomimetika ähnelt sich. Daraus entstand die Theorie, dass die Schilddrüsenhormone einen direkten Effekt auf das sympathikoadrenerge System haben. Allerdings ist der Katecholamingehalt in Serum und Urin in hyperthyreoten Individuen nicht erhöht.⁶⁶ Man konnte in transgenen Mäusen, die im Myokard das Gen für die humane Typ-2-Jodthyronin-Dejodinase exprimieren, bezogen auf das kardiale Gewebe, Anzeichen einer milden Hyperthyreose finden. Die Konzentration der zirkulierenden Schilddrüsenhormone war normal. Die Kardiomyozyten dieser transgenen Mäuse wiesen eine erhöhte β -adrenerge Antwort auf.⁶⁷

2.3.6 Blutdruck

Hypertonie wurde früher als häufiger Befund bei Katzen mit Hyperthyreose beschrieben. Eine gering- bis mittelgradige Erhöhung des Blutdruckes konnte 1990 von Kobayashi et al.⁶⁸ bei 87% der hyperthyreoten Katzen gefunden werden. In einer kürzlich erschienenen Studie fand man bei Messung des Blutdruckes mittels Dopplermethode in einer ruhigen Umgebung jedoch nur bei 19% der Katzen einen Blutdruck oberhalb von 160 mmHg.⁶⁹ In einer weiteren Studie wurde nur bei neun von 100 Katzen bei Diagnosestellung eine Hypertonie festgestellt.⁷⁰ Laut diesen Untersuchungen scheint eine Hypertonie bei hyperthyreoten Katzen weitaus weniger häufig vorzukommen, als bisher angenommen.^{69;71}

2.3.7 Labor

Die Veränderungen des zellulären Blutbildes sind meist ohne klinische Bedeutung. 39% der Katzen zeigen eine Erythrozytose, 27% einen erhöhten MCV, 19% eine Leukozytose, 22% eine Lymphopenie und 13% eine Eosinopenie.²⁷

40-50% der Katzen zeigen eine geringe Erhöhung des PCV (packed cell volume).¹⁷

Die Erythrozytose könnte durch eine direkte Wirkung der Schilddrüsenhormone über β -Rezeptoren auf die erythroiden Vorläuferzellen des Knochenmarkes verursacht sein. Schilddrüsenhormone können außerdem die Produktion von Erythropoetin anregen.²⁷

Durch eine Erhöhung der Bildungsrate und eine Verkürzung der Reifungszeit der Erythrozyten entstehen so zirkulierende makrozytäre Erythrozyten.⁷² Dies würde erklären, warum viele Katzen einen erhöhten PCV, aber normale Erythrozytenzahlen und Hämoglobinkonzentrationen haben. Das Differentialblutbild zeigt entweder ein typisches Stressblutbild mit Leukozytose, Neutrophilie und Lymphopenie oder eine Eosinophilie mit oder ohne Lymphozytose.³⁹ Sullivan et al.⁷³ konnten bei der Untersuchung einer Gruppe hyperthyreoter Katzen eine signifikant höhere Thrombozytengröße im Vergleich zu gesunden Katzen feststellen; die Anzahl der Thrombozyten war normal.

Abweichungen der Serumkonzentration der Leberenzyme sind die häufigsten Laborveränderungen bei Katzen mit Hyperthyreose. 79,8 bis 85% der Katzen weisen eine erhöhte Alaninaminotransferase (ALT) auf, 31,9 bis 62% eine erhöhte alkalische Phosphatase (AP) und mehr als 90% der Katzen zeigen zumindest bei einem dieser Enzyme Erhöhungen der Serumkonzentration.^{27;46} Die meisten dieser Veränderungen sind gering- bis mittelgradig. In Einzelfällen können auch hochgradige Erhöhungen gefunden werden, ohne dass ein primäres Leberproblem vorliegt. Insofern eine hyperthyreote Katze mit hohen Leberenzymkonzentrationen nicht andere Zeichen einer schweren Erkrankung zeigt, ist es vertretbar, zunächst eine Therapie mit Thyreostatika einzuleiten und bei ausbleibender Besserung weitere Diagnostik (Sonographie, Leberbiopsie) durchzuführen. Der vermutlich wichtigste Grund für eine Veränderung der Leberenzymkonzentration ist eine Leberhypoxie.⁷⁴ Die Konzentrationen der Leberenzyme normalisieren sich nach Therapie der Hyperthyreose meist wieder.⁷⁵

Eine Erhöhung der AP kann auch durch die Erhöhung der Serumaktivität des knochenspezifischen AP-Isoenzyms verursacht werden. Katzen mit Hyperthyreose haben einen veränderten Knochenmetabolismus mit erhöhter Aktivität der Osteoblasten und Osteoklasten.^{76;77} In einer Studie von Horney et al.⁷⁸ war bei 36 Katzen die Aktivität der knochenspezifische AP erhöht, bei 44% war der Osteokalzinspiegel und bei 35% der Phosphorspiegel erhöht. Die Konzentration des Gesamtkalziums lag bei allen Katzen im Normbereich, aber 50% hatten eine erniedrigte Konzentration des ionisierten Kalziums.

In einer Studie von Barber et al.⁷⁹ zeigten 30 Katzen mit Hyperthyreose eine Erniedrigung des ionisierten Kalziums und der Plasma-Kreatinin-Konzentration. Diese Katzen hatten erhöhte Phosphor- und Parathormonkonzentrationen. Hyperparathyreoidismus trat bei 77% der hyperthyreoten Katzen mit bis zu 19-fach erhöhten Werten auf.⁷⁹ In einer weiteren Studie zeigten acht von 29 hyperthyreoten Katzen erhöhte Parathormonkonzentration.⁸⁰

Schilddrüsenhormone haben eine diuretische Wirkung und erhöhen den renalen Blutfluss.⁵¹ GFR und tubuläre Resorptions- und Sekretionskapazität können bei hyperthyreoter Stoffwechsellage erhöht oder erniedrigt sein.⁵⁰⁻⁵² Vor der Therapie ist anhand blutchemischer Parameter nicht zu unterscheiden, welche Katzen einen erhöhten bzw. einen erniedrigten renalen Blutfluss haben. Einziges klinisches Zeichen ist gewöhnlich die Polyurie, wobei die Höhe des spezifischen Gewichtes des Urins nicht mit der GFR korreliert.^{50;52;81} 26% der Katzen mit Schilddrüsenüberfunktion zeigen bei Diagnosestellung eine gering- bis hochgradige Harnstofferrhöhung, 28% eine Kreatininerhöhung.²⁷

2.4 Diagnostische Tests

Die Diagnose einer Hyperthyreose erfolgt in der Regel mittels Bestimmung der Serumkonzentration von Thyroxin. Falsch hohe Werte sind extrem selten, so dass die Bestimmung von Gesamtthyroxin zur Diagnose einer Hyperthyreose eine Spezifität von beinahe 100 % aufweist.¹⁹ Bedingt durch andere Erkrankungen, welche die T4-Konzentration erniedrigen können oder andere Einflüsse, sind falsch negative Befunde ab und zu möglich und es wird von einer Sensitivität von ca. 90 % berichtet.^{8;19}

Die Bestimmung der freien T4-Fraktion mittels Equilibrium-Dialyse-Methode kann zwar die Sensitivität etwas verbessern (98,5 %), es werden aber vermehrt euthyreote Katzen mit falsch hohen fT4-Werten mit einer publizierten Spezifität von 93,7 % gefunden.¹⁹ Die Bestimmung anderer Schilddrüsenhormone (T3, fT3, rT3) hat sich zur Diagnose der feline Hyperthyreose nicht bewährt.

Tiere, die klinische Anzeichen einer Hyperthyreose zeigen, aber keine erhöhten Serumaktivitäten der Schilddrüsenhormonkonzentrationen aufweisen, können anhand verschiedener diagnostischer Tests untersucht werden.

2.4.1 TRH-Suppressionstest

Katzen mit Hyperthyreose zeigen eine verminderte Antwort auf eine Stimulation mit TRH. Ein Anstieg der T4-Konzentration um weniger als 50% entspricht einer milden Hyperthyreose. Ein Anstieg um mehr als 60% deutet auf das Vorliegen einer Euthyreose hin. Ein Ergebnis zwischen 50 und 60% ist fragwürdig.⁸² Eine andere Studie bezweifelt jedoch, dass der TRH-Suppressionstest zur Differenzierung zwischen hyperthyreoten und schwer kranken euthyreoten Katzen brauchbar ist.⁸³ Nebenwirkungen kurz nach TRH-Gabe sind häufig, es treten Erbrechen, Salivation, Tachypnoe und Defäkation auf. Normalerweise verschwinden diese innerhalb weniger Stunden.⁸⁴

2.4.2 T3-Suppressionstest

Der T3-Suppressionstest beruht auf der Fähigkeit von exogen verabreichtem T3 über den negativen Feedback die T4-Produktion der Schilddrüse zu senken. Bei hyperthyreoter Stoffwechsellage sollte bereits eine Supprimierung der TSH-Sekretion vorliegen, so dass ein weiterer negativer Feedback nach T3-Applikation nicht stattfindet und die T4-Konzentration im Serum unverändert bleibt.⁸⁴ Daher sind die T4-Konzentrationen im Serum hyperthyreoter Katzen nach T3-Applikation deutlich höher als bei euthyreoten Katzen. Obwohl der Test zur Diagnose einer Hyperthyreose geeignet ist, schlagen die meisten Autoren vor, ihn zur Sicherung einer Euthyreose und zum Ausschluss einer Hyperthyreose zu nutzen.

Die Durchführung dieses Tests führt im Gegensatz zum TRH-Test selten zu Nebenwirkungen, allerdings ist er zeitaufwändig und hängt stark von der Compliance des Besitzers und von der gastrointestinalen Resorption des T3 ab.⁸⁴ Für die korrekte Durchführung des Testes werden initial die basalen Konzentrationen von T3 und T4 bestimmt.

Anschließend werden ab dem nächsten Morgen alle acht Stunden 25 µg T3 (Liothyronin) oral verabreicht. Am Morgen des dritten Tages sollte zwei bis vier Stunden nach der siebten und letzten Dosis eine erneute Bestimmung der Serumkonzentrationen von T3 und T4 durchgeführt werden. Gesunde Katzen zeigen eine starke Reduktion der T4-Konzentration. Katzen mit Hyperthyreose zeigen nur eine minimale oder gar keine Reduktion des T4-Levels. Die Bestimmung der T3-Konzentration dient zur Überprüfung der erfolgreichen Verabreichung des T3.²⁷

2.4.3 TSH-Stimulationstest

Der TSH-Stimulationstest wird als Referenzkriterium zur Untersuchung der Schilddrüsenreservefunktion betrachtet und klassischerweise zur Diagnose einer Hypothyreose herangezogen. In älterer Literatur wird dieser Test auch zur Untersuchung der Hyperthyreose vorgestellt, wobei zu beachten ist, dass ein Stimulationstest grundsätzlich nur eingeschränkt geeignet ist, um eine Überfunktion eines endokrinen Organs zu bestätigen. Neuere Studien zeigen, dass hyperthyreote Katzen mit T4-Konzentration im Normbereich eine von gesunden Katzen nicht zu unterscheidende Reaktion aufwiesen.^{84,85} Nachteile dieses Testes sind der Zeitaufwand sowie die hohen Kosten. Das für den Test verwendete bovine TSH steht in reiner Formulierung nicht mehr zur Verfügung. Das chemische Produkt, das nach wie vor erhältlich ist, sollte, auch wenn es deutlich billiger ist, nicht eingesetzt werden, da es außer bovinem TSH noch andere Proteine enthält, nicht endotoxinfrei ist und somit zu unerwünschten Nebenwirkungen führen kann.⁸⁶ In aktuellen Untersuchungen zeigt sich, dass die Durchführung des TSH-Stimulationstests mit rekombinantem humanen TSH (rhTSH) möglich ist.⁸⁷⁻⁸⁹ Wenn ein TSH-Stimulationstest durchgeführt werden soll, sollte daher ausschließlich rhTSH eingesetzt werden.

In einer kürzlich durchgeführten Studie wurde die Eignung des TSH-Stimulationstestes mit rhTSH zur Diagnose der felines Hyperthyreose untersucht und es konnten signifikante Unterschiede in einer Gruppe hyperthyreoter Katzen im Vergleich zu gesunden Katzen gefunden werden.⁹⁰

2.5 Bildgebende Verfahren

2.5.1 Szintigraphie

Eine Schilddrüsenszintigraphie erleichtert bei Tieren mit typischen Symptomen, aber grenzwertigen Laborwerten, oder bei Tieren ohne palpable Schilddrüse die Diagnosestellung und die Suche nach der Lokalisation der abnormen Schilddrüsenanteile. Auch ektopes Schilddrüsengewebe oder Metastasen können hierbei diagnostiziert werden und eine genauere Prognosestellung ermöglichen.⁹¹ Vor Durchführung einer Radiojodtherapie wird die Schilddrüsenszintigraphie zur Sicherung der Autonomie der Schilddrüse, sowie zur Bemessung der zu verabreichenden Strahlendosis und zur Erkennung von Tieren mit für ein Schilddrüsenkarzinom verdächtigen Befunden herangezogen.⁹¹ Auch zur Kontrolle des Therapieerfolges und zur Suche nach verbliebenem Schilddrüsengewebe nach Thyreoidektomie kann eine Szintigraphie mit Perchnetat oder Jod-Isotopen durchgeführt werden.

Perchnetat verhält sich ähnlich wie Jod und wird aktiv von der Schilddrüse aufgenommen und gespeichert, aber nicht in die Schilddrüsenhormone eingebaut. Es zeigt aufgrund seiner fehlenden β - und niedrigen γ -Emission eine ideale Charakteristik für die Bilddarstellung. Eine weitere wichtige Eigenschaft stellt die niedrige Halbwertszeit von 6,01 Stunden und das somit niedrige Kontaminationspotential dar.⁹¹ Die vorherige Gabe von Thyreostatika kann durch erhöhte TSH-Konzentrationen zu einer vermehrten Aufnahme von Perchnetat in die Schilddrüse führen.⁹² Fischetti et al.⁹³ konnten bei der Szintigraphie von Katzen vor und nach Methimazol-Therapie allerdings keinen signifikanten Unterschied finden.

Da die Anreicherung von Perchnetat kompetitiv zu Jod ist, wird diese bei vorheriger Zufuhr von Schilddrüsenhormonen oder Jodkontrastmittel vermindert. Andere Isotope zur Szintigraphiedurchführung sind Jod-131 oder Jod-123. Da die Jod-Isotope eine Halbwertszeit von mehreren Tagen aufweisen, sowie β - und eine relativ hohe γ -Strahlung emittieren, sind sie für die Diagnostik weniger geeignet.

Die Durchführung einer Schilddrüsenszintigraphie erfolgt meist in Sedation. Pertechnetat in einer Dosis von 37 bis 148 MBq (1-4 mCi) wird intravenös verabreicht und die erste Aufnahme nach einer Wartezeit von 20-60 Minuten mit einer Gammakamera unter Verwendung eines Low-energy-Kollimators durchgeführt.⁹⁴ Eine Anreicherung sollte sich in den Speicheldrüsen sowie der Magenschleimhaut finden. Das Weichteilgewebe stellt sich als Silhouette des Patienten dar. Weiterhin sichtbar werden Anreicherungen im Bereich des Herzens und des Mediastinums, da sich dort ein großer Blutpool befindet. Die hyperthyreoten Anteile der Schilddrüse stellen sich durch vermehrte fokale Anreicherung des radioaktiven Stoffes, als sogenannte „heiße Knoten“ dar. Verglichen wird die Aktivitätsaufnahme in der Schilddrüse mit der in den Speicheldrüsen. Bei euthyreoter Stoffwechsellage sollte die Anreicherung in den Schilddrüsen der der Speicheldrüsen entsprechen. Im Falle einer bilateralen Überfunktion stellen sich beide Anteile der Schilddrüse als „heiße Knoten“ dar. Sie können in Größe und Anreicherung unterschiedlich sein. Bei Vorliegen einer unilateralen Schilddrüsenüberfunktion ist der kontralaterale Schilddrüsenlappen nicht sichtbar, denn die Anteile der Schilddrüse, die durch die hyperthyreote Stoffwechsellage supprimiert sind, reichern kein Pertechnetat an. Das Vorhandensein multipler Mehranreicherungen im Halsbereich, retrosternal, mediastinal oder Anreicherungen in der Lunge können Hinweise auf das Vorliegen ektopen Schilddrüsengewebes oder eines malignen Prozesses geben.⁹¹ Die quantitative Analyse der Szintigraphie kann über die Berechnung der prozentualen Pertechnetataufnahme der Schilddrüse, der Aufnahme von Jod-131 in die Schilddrüse oder mittels Bemessung der so genannten „thyroid-to-salivary ratio“ (TS-ratio) erfolgen. Die Berechnung der TS-ratio ist die einfachste Methode und korreliert am besten mit der T4-Konzentration.⁹⁵ Es werden in der jeweiligen Computersoftware um jeweils jeden Schilddrüsenlappen und um jede Speicheldrüse eine „region of interest“ (ROI) gezeichnet. Die TS-ratio wird durch Division der Counts der Schilddrüse (beide Lappen summiert) und der Counts der Speicheldrüse (ebenfalls beide summiert) geteilt. Die normale TS-ratio liegt bei 0,48 bis 1,66⁹⁶ bzw. bei 0,87 (Range 0,6 bis 1,03)⁹⁷.

2.5.2 Sonographie

Die Sonographie der Schilddrüse stellt nach auffälligen Palpations- und Laborbefunden eine weiterführende Untersuchung dar und bietet die Möglichkeit, Feinnadelpunktionen durchzuführen. Man verwendet hierzu hochauflösende Linearschallköpfe mit mindestens 7,5 MHz, besser mit 10 bis 13 MHz, die eine kleine Auflagefläche besitzen. Zur Beurteilung der Schilddrüse benötigt man mindestens einen Längsschnitt sowie mehrere Querschnitte. Benigne und maligne Zubildungen lassen sich mittels sonographischer Untersuchung nicht eindeutig voneinander abgrenzen, jedoch können Hinweise bezüglich des Aufbaus, der Art und der Ausdehnung in das umliegende Gewebe gefunden werden.⁹⁸ Adenomatöse Veränderungen führen oftmals zu einem rundlichen Querschnitt und lobuliert aufgeworfenen Rändern, sind im Vergleich zur unveränderten Schilddrüse hypoechogener und enthalten zumeist eine oder mehrere Zysten. In den meisten Fällen ist der gesamte, häufig deutlich vergrößerte Schilddrüsenlappen betroffen und wirkt heterogen. Ein Hinweis auf unilaterale, adenomatös bedingte hormonelle Veränderungen kann das Fehlen der sonographischen Darstellbarkeit des kontralateralen Schilddrüsenlappens sein, der oft reaktiv atrophiert.⁹⁸

2.5.3 Computertomographie, Magnetresonanztomographie

Schnittbildverfahren wie CT oder MRT können ebenfalls zur Untersuchung der Schilddrüsendimensionen eingesetzt werden. Aktuell gibt es jedoch nur Normwerte kleiner mittels CT untersuchter Patientengruppen.⁹⁹

2.6 Therapie

2.6.1 Radiojodtherapie

Das für die Radiojodtherapie verwendete radioaktive Jod-131 weist das gleiche physiologische Verhalten wie physiologisches „kaltes“ Jod auf und wird von den stoffwechselaktiven Anteilen der Schilddrüse aufgenommen. Dort zerfällt es und zerstört das umliegende Gewebe. Supprimiertes, stoffwechsellinaktives Gewebe nimmt kein Jod auf und bleibt erhalten. Eine orale, subkutane oder intravenöse Gabe ist möglich.^{96;100-102} In einer retrospektiven Studie allerdings waren Katzen, die eine orale Jodapplikation erhalten hatten, unter den Tieren, die nicht nach einmaliger Therapie euthyret wurden, überrepräsentiert.¹⁰³ Vor einer Radiojodtherapie sollten Thyreostatika für 7-10 Tage abgesetzt werden, um eine maximale Jodaufnahme in die Schilddrüse zu sichern. Ein rebound-Effekt kann nach Abbruch einer Thiamazol-Therapie die Aufnahme des radioaktiven Jods erleichtern.⁹² Einige Autoren verwenden fixe Dosen an Jod-131 (zum Beispiel 111 MBq) für die Therapie.¹⁰⁰ Andere verwenden sehr hohe fixe Dosen (370 bis 1110MBq), allerdings ist hierbei das Risiko für die Entstehung einer Hypothyreose sehr hoch, so dass die meisten Autoren den Einsatz dieser hohen Dosen nur für die Therapie maligner Befunde empfehlen.^{91;100;101} Eine Anpassung der radioaktiven Dosis kann auf Basis der Höhe der Schilddrüsenhormonkonzentrationen, der klinischen Symptome und der Größe der palpablen Schilddrüse erfolgen. Hierbei werden die Befunde nach einer Skala eingeteilt und Dosen zwischen 37 bis 222 MBq verabreicht.^{104;105} Wird eine szintigraphische Sicherung der Schilddrüsenautonomie durchgeführt, kann entweder eine modifizierte „fixed-dose“-Methode angewandt werden, bei der die Dosis anhand der subjektiven Größe der Schilddrüse in der Szintigraphie festgelegt wird¹⁰³, oder anhand der Ausmessung des Schilddrüsenvolumens eine Dosisberechnung erfolgen. Hierbei werden die Anreicherungen (Maßeinheit: Counts/Pixel) in der Schilddrüse durch Zeichnung von einer ROI um die Schilddrüse mit der Anreicherung in den Speicheldrüsen verglichen (TS-ratio, Norm 0,48 bis 1,66⁹⁶ oder 0,87⁹⁷).

Weiterhin kann die Anreicherung in der Schilddrüse mit der Anreicherung des Hintergrundes verglichen werden (thyroid-to-background ratio). Die normale thyroid-to-background ratio liegt bei 2,76 (Range 1,7 bis 4,4).⁹⁷ Werte über diesen Normwerten zeigen Gewebe in Überfunktion. Anhand der TS-ratio kann eine Dosisberechnung erfolgen, allerdings werden die Dosen bei Vorliegen sehr großer Anreicherungen unterschätzt.¹⁰³

Bei Vorliegen benignen Befunde werden Erfolgsraten von annähernd 90% bezogen auf das Vorliegen einer euthyreoten Stoffwechsellage nach Durchführung einer Radiojodtherapie beschrieben.^{96;106} Nach Radiojodtherapie von 524 Katzen, denen subkutan Jod-131 nach Schwere der klinischen Symptome, Höhe der Schilddrüsenhormonkonzentration und Größe der palpablen Knoten verabreicht wurde, erreichten 94,2% eine Euthyreose und eine mittlere Überlebenszeit von zwei Jahren.²² In einer Studie von Puille et al.¹⁰⁷ waren 97 von 105 hyperthyreoten Katzen nach einmaliger intravenöser Verabreichung euthyreot, drei Tiere benötigten eine zweite Radiojodtherapie. Milner et al.¹⁰⁸ verglichen die Überlebenszeiten hyperthyreoter Katzen und teilten sie in drei Gruppen ein: Katzen nach Radiojodtherapie (55 Tiere), Katzen nach Methimazol-Therapie (47 Tiere) und Katzen nach Radiojodtherapie und vorangegangener Methimazoltherapie (65 Tiere). Die Überlebenszeit der Tiere, die nur medikamentös therapiert wurden, war mit zwei Jahren am kürzesten. Die Gruppe nach Radiojodtherapie zeigte eine Überlebenszeit von vier Jahren. Katzen, die zunächst mit Methimazol und anschließend mit Radiojodtherapie therapiert wurden, hatten die längste Überlebenszeit mit 5,3 Jahren. In einer weiteren Studie zeigten nach Radiojodtherapie von 83 Katzen 72 Tiere eine Euthyreose.⁴⁹

Die Nebenwirkungen der Radiojodtherapie sind, wie bei jeder Therapie der Hyperthyreose, die Demaskierung einer chronischen Nierenerkrankung, selten Durchfall oder Erbrechen und das Auftreten einer Hypothyreose. Diese kann temporär oder dauerhaft auftreten und mit oder ohne klinische Symptomatik einhergehen. Peterson beschreibt ein Auftreten der Hypothyreose nach Therapie mit einer Häufigkeit von 5%, wobei deutlich weniger Tiere zusätzlich eine klinische Symptomatik zeigen.¹⁰⁶

Unter den 83 von Dijn et al.⁴⁹ beschriebenen Tieren wurden vier Tiere (3,3%) hypothyreot, zwei der Tiere zeigten eine entsprechende Symptomatik.⁴⁹

2.6.2 Medikamentöse Therapie

Die medikamentöse Therapie mit Thiamazol (Synonym: Methimazol) oder Carbimazol (Prodrug von Thiamazol, in Deutschland für die Katze nicht zugelassen) ist eine lebenslange Dauertherapie.

Thiamazol blockiert die Schilddrüsenhormonsynthese über die Inhibierung der Thyroidea-Peroxidase.¹⁰⁹ Die Thyroidea-Peroxidase oxidiert Jodid zu Jod, inkorporiert Jod in Tyreoglobulin und verbindet Tyrosinreste, um T4 und T3 zu bilden. Thiamazol blockiert nicht die Freisetzung der Schilddrüsenhormone aus der Schilddrüse. Aus diesem Grunde sind die Schilddrüsenhormonkonzentrationen nach Therapiebeginn etwa zwei bis vier Wochen lang weiterhin erhöht. Die Wachstum der Schilddrüse wird durch Thiamazol nicht verringert.¹⁰⁹

Die thyreostatische Wirkung ist reversibel. Dies bringt Vorteile gegenüber der Radiojodtherapie oder der Thyreoidektomie. Da unter normalen Schilddrüsenwerten die GFR im Vergleich zur hyperthyreoten Stoffwechsellaage sinkt, haben viele Katzen eine verminderte Nierenfunktion nach erfolgreicher Therapie der Schilddrüsenüberfunktion.^{51;81} Eine Behandlung mit einem Thyreostatikum, ist bei Tieren, bei denen eine Radiojodtherapie oder Thyreoidektomie durchgeführt werden soll, sinnvoll, um die Entwicklung der Nierenfunktion zu überprüfen. Bessert sich die Nierenfunktion unter medikamentöser Therapie, kann eine endgültige Therapie der Hyperthyreose angestrebt werden. Bei Verschlechterung der Nierenfunktion sollte die thyreostatische Therapie soweit herabgesetzt werden, dass die Symptome der Hyperthyreose gemindert und die Nierenfunktion verbessert werden.¹⁰⁹

Die normale Dosierung zu Beginn der Therapie beträgt 2,5 mg pro Katze zweimal täglich bei oraler Gabe. Eine höhere Dosierung von bis zu 15 mg zweimal täglich ist bei stark erhöhten Schilddrüsenhormonkonzentrationen notwendig, sollte aber nicht initial bei milder bis moderater Hyperthyreose verabreicht werden, da die Gefahr der Entstehung einer Hypothyreose sowie, durch den starken Abfall der Schilddrüsenhormonkonzentrationen, die Gefahr einer renalen Dekompensation besteht. Thiamazol kann in den meisten Fällen die Schilddrüsenwerte normalisieren. Der Effekt ist dosisabhängig. Bei Katzen, die keine Nebenwirkungen entwickeln, ist die Effektivität bei oraler Applikation größer als 90%.¹¹⁰

In einer Studie mit 40 hyperthyreoten Katzen wurde durch die Gabe von 2,5 mg Thiamazol pro Tier p.o. alle zwölf Stunden bei 87 % der Katzen innerhalb von vier Wochen eine Euthyreose erreicht; bei einer Gabe von 5 mg Thiamazol pro Tier alle 24 Stunden zeigten nur 54 % nach zwei Wochen normale Schilddrüsenwerte.¹¹¹ Ein Verabreichungsintervall von mehr als 24 Stunden ist ineffektiv, da bereits 48 Stunden nach Absetzen der Therapie die Schilddrüsenhormonkonzentrationen den prätherapeutischen Spiegel erreichen.¹¹²

Bei transdermaler Applikation von Thiamazol in Salbenform (2,5 mg Thiamazol pro Tier zweimal täglich in die Ohrmuschel eingerieben) konnte in einer Studie bei 14 von 21 Katzen nach vier Wochen eine Euthyreose erreicht werden.¹¹⁰ Bei höherer Dosierung (5 mg Thiamazol alle 12 Stunden) konnte bereits nach 14 Tagen ein signifikanter Abfall der Schilddrüsenhormonkonzentration festgestellt werden.¹¹³

Eine weitere Applikationsform stellt die subkutane Injektion von Thiamazol in gleicher Dosierung wie bei oraler Applikation dar. Hierbei kann wie bei transdermaler Applikation eine schlechte Compliance seitens der Katze umgangen werden.¹¹⁴

Nebenwirkungen treten bei 10 bis 18% der mit Thiamazol behandelten Katzen auf.^{100;112} Nahezu alle Nebenwirkungen verschwinden nach Absetzen des Thiamazols.¹⁰⁹ Etwa 10% der Katzen zeigen gastrointestinale Nebenwirkungen wie Anorexie, Durchfall oder Erbrechen. Bei transdermaler oder subkutaner Applikation sind weniger gastrointestinale Nebenwirkungen zu erwarten. Neutropenie oder Thrombopenie können bei 3 bis 9% der Katzen auftreten, selten auch eine aplastische Anämie.^{110;112} 2 bis 3% entwickeln Hautveränderungen mit Pruritus, selten mit generalisiertem Erythem. Erhöhungen der Alkalischen Phosphatase (AP), der Alanin-Amino-Transferase (ALT) oder des Bilirubins sind bei 2% der Katzen zu finden, in Leberbiopsien sind Nekrosen und Degeneration nachweisbar.

15 bis 20% der Katzen entwickeln eine Azotämie.^{51;52} Bei diesen Tieren kann durch eine Einstellung der Schilddrüsenhormonkonzentrationen im oberen Normbereich versucht werden, die Niereninsuffizienz im kompensierten Stadium zu halten.

Die mittleren Überlebenszeiten bei Therapie mit Thiamazol liegen bei zwei Jahren (1 bis 3,9).¹⁰⁸

2.6.3 Thyreoidektomie

Die chirurgische Thyreoidektomie ist eine kurative Maßnahme. Allerdings lässt der Zustand der Katze oft keine Allgemeinanästhesie zu und es können postoperative Komplikationen (Hypothyreose, Larynxparalyse, Stimmveränderungen, Horner-Syndrom) entstehen.¹⁰⁰

Wichtig ist die Entscheidung, ob eine unilaterale oder bilaterale Thyreoidektomie durchgeführt wird. In 70 bis 79 % der Fälle sind beide Schilddrüsenlappen verändert, auch wenn häufig ein Lappen makroskopisch unverändert erscheint.^{27;93;103;108} Ektopes Schilddrüsengewebe wird präoperativ häufig nicht erkannt und führt zum Rezidiv. Aus diesem Grund sollte vor der Operation eine Schilddrüsenszintigraphie durchgeführt werden. Wenn keine Schilddrüsenszintigraphie durchgeführt werden kann, sollte mittels Sonographie versucht werden, die Lage, Größe und Textur der Schilddrüse zu beurteilen. Bei bilateraler Thyreoidektomie muss bei klinischen Symptomen einer Hypothyreose eine lebenslange Schilddrüsenhormonsubstitution begonnen werden. Des Weiteren müssen die Nebenschilddrüsen erhalten bleiben, um die Entstehung einer Hypokalzämie zu verhindern. Die Entstehung einer Hypokalzämie ist die häufigste postoperative Komplikation, sie tritt innerhalb der ersten fünf Tage nach Thyreoidektomie auf. Je nach Operationstechnik entstehen Hypokalzämien in 5 bis 83 % der Fälle.¹¹⁵ Somit sollten diese Tiere engmaschig kontrolliert und gegebenenfalls mit Kalzium und/oder Vitamin-D behandelt werden.^{100;116;117}

2.6.4 Ethanolablation

Die perkutane Applikation von 96%igem Ethanol in die Schilddrüse verursacht eine Nekrose des Schilddrüsengewebes. Die Injektion sollte unter Ultraschallkontrolle direkt in das Schilddrüsengewebe erfolgen. Einzelinjektion bei unilateralem bzw. zeitlich versetzte Injektionen bei bilateralem Adenom führen zur Euthyreose. Bei dieser Behandlungsmethode treten häufig Nebenwirkungen wie transiente Dysphonie, Horner-Syndrom und Larynxparalyse auf.^{118;119} Unter den wenigen publizierten Fällen kommen Rezidive recht häufig vor, daher ist diese Therapiemethode nur bedingt zu empfehlen.

2.6.5 Hitzeablation

Mittels eines unter Ultraschallkontrolle in die Schilddrüse platzierten Katheters wird das Schilddrüsengewebe mehrere Male 10 bis 15 Sekunden lang mit Radiofrequenzeinheiten von 10 W erhitzt, bis sonographisch Blasen sichtbar werden. Bei zehn von 14 Katzen konnte eine Euthyreose erreicht werden, vier der 14 Katzen zeigten eine deutliche Besserung der Schilddrüsenwerte, aber keine Euthyreose. Nebenwirkungen sind auch bei dieser Methode Larynxparalyse und Horner-Syndrom.¹²⁰

3 Eigene Untersuchungen

3.1 Material und Methoden

3.1.1 Patientengut

Alle Katzen, welche im Zeitraum vom 1. Januar 2003 bis 30. Mai 2008 in der Klinik für Kleintiere der Justus-Liebig-Universität Gießen mit Verdacht auf oder zur Therapie einer Hyperthyreose vorstellig wurden, sind in diese Studie eingeflossen. Als verdächtig für eine Hyperthyreose galten Tiere mit einem oder mehreren der folgenden Vorstellungsgründe oder klinischen Auffälligkeiten.

Vorstellungsgründe:

Polyurie/ Polydipsie

Gewichtsverlust bei normaler/ erhöhter Futteraufnahme

Verhaltensveränderungen

Vomitus

Diarrhoe

Hautveränderungen

Anorexie/ Inappetenz

Klinische Auffälligkeiten:

Palpabler Knoten im Bereich der Schilddrüsenloge

Exsikkose

Abmagerung

Kardiologischer Befund

3.1.2 Untersuchungen

Bei allen Katzen wurde eine klinische Untersuchung durchgeführt. Für alle Katzen lagen eine Hämatologie mit Differentialblutbild sowie eine blutchemische Untersuchung vor (zum Teil vom überweisenden Tierarzt).

Zur Bestätigung oder zum Ausschluss einer Hyperthyreose wurden freies T4 und TSH im Serum bestimmt. Bei diesen Blutuntersuchungen handelte es sich um klinisch notwendige und routinemäßig durchgeführte Blutentnahmen.

Meist erfolgte eine Messung des systolischen Blutdrucks mittels Dopplermethode. Anhand des Doppler-Signals, welches mittels einer Doppler-Ultraschall-Sonde (Doppler Flow Detector, Model 811-B, Parks Medical Electronics, Aloha, Oregon, USA) generiert wurde, sowie einer 2-3cm breiten Druckmanschette und eines Manometers wurde der systolische Blutdruck ermittelt. Hierfür wurde bei der sitzenden oder auf der Seite liegenden Katze nach Scheren und Auftragen von Ultraschallgel durch die linke oder rechte Arteria ulnaris an der plantaren Fläche zwischen Karpal- und Sohlenballen ein Doppler-Signal erzeugt. Beim sitzenden Tier wurde die Gliedmaße mit der Manschette auf Herzhöhe angehoben. Der Druck der auf mittlerer Höhe der Tibia angebrachten Manschette wurde nach Verstummen des Dopplersignals noch um 20-40 mmHg erhöht und anschließend langsam reduziert. Das erneute Erklingen des Dopplersignals zeigt die Höhe des systolischen Blutdrucks an. Die Messung wurde fünfmal wiederholt und anschließend der Mittelwert gebildet. Lag die Streuung der Einzelwerte über 10 mmHg, wurden so viele Messungen durchgeführt, bis die Einzelwerte eine Streuung von weniger als 10 mmHg aufwiesen. Als normal wurde ein Blutdruck von 120 bis 160 mmHg angenommen.¹²¹

3.1.3 Szintigraphie

Zur Diagnosesicherung einer Hyperthyreose wurde eine Schilddrüsenszintigraphie durchgeführt. Die Katzen wurden für eine Dauer von zirka 20 Minuten mit 5 mg/kg Ketamin (Ketavet ® Pfizer, Berlin) und 0,5 mg/kg Diazepam (Diazepam-ratiopharm®, Ratiopharm GmbH, Ulm) intravenös anästhesiert.

40 MBq Tc99m-Perchnetat (bezogen über die Klinik für Nuklearmedizin, Universitätsklinikum Gießen und Marburg, Klinikstraße 33, 35392 Gießen) wurde intravenös injiziert und 10-20 Minuten danach wurde eine quantitative Schilddrüsenszintigraphie mittels einer Kleinfeldkamera (Gamma Diagnost Tomo der Firma Siemens LEM) mit hochauflösendem Niedrigenergiekollimator mit angeschlossenen Computersystem (Siemens ICON, Softwareversion 7.5) wie in Kapitel 2.6.1 beschrieben angefertigt.⁹⁴ Die Aufnahmedauer betrug fünf Minuten pro Aufnahme. Es wurde zunächst eine Aufnahme in laterolateraler und dann in dorsoventraler Position erstellt. Die Aktivität in der Schilddrüse wurde im Vergleich zur Aktivitätsaufnahme der Speicheldrüsen beurteilt.⁹⁵⁻⁹⁷ Bei Katzen mit Hyperthyreose wurde im Anschluss an die Szintigraphie eine Radiojodtherapie begonnen.

Anhand der szintigraphischen Befunde wurden die Katzen durch eine subjektive Befundung in drei Gruppen eingeteilt. In Gruppe 1 wurden Katzen, die im Vergleich zur Anreicherung in den Speicheldrüsen eine geringgradige Mehranreicherung in der Schilddrüse zeigten, eingeteilt. Katzen in dieser Gruppe erhielten eine Jod-131-Dosis von weniger als 222 MBq (< 6 mCi). Katzen mit deutlicher Mehranreicherung in der Schilddrüse (Gruppe 2) erhielten Dosen zwischen 222 bis 257 MBq (6 bis 7 mCi Jod-131). Katzen, bei denen inhomogen verteilte Mehranreicherungen, Mehranreicherungen in den Lymphknoten oder zusätzliche Mehranreicherungen in der Lunge und somit der Verdacht auf das Vorliegen eines Schilddrüsenkarzinoms vorlagen, erhielten Dosen über 257 MBq (> 7 mCi) und wurden einer dritten Gruppe zugeordnet. Katzen, die in der Schilddrüsenszintigraphie Anzeichen eines Schilddrüsenkarzinoms mit insgesamt nur moderater Mehranreicherung zeigten, wurden mit einer Dosis von 222 bis 259 MBq Jod-131 therapiert und somit der Gruppe 2 zugeordnet.

Anschließend wurden die Katzen gemäss der Richtlinie „Strahlenschutz in der Tierheilkunde“ für 6-21 Tage isoliert gehalten. Kontrollen der Hämatologie, Blutchemie und der Serumkonzentrationen der Schilddrüsenhormone und des TSH wurde 6 bis 16 Tage nach Beginn der Radiojodtherapie in unserer Klinik durchgeführt. Weitere Schilddrüsenwertbestimmungen erfolgten in haustierärztlicher Betreuung durch Zusendung der Blutproben in die Klinik für Kleintiere.

Empfohlen wurden Kontrollen 6 Wochen und 3 Monate nach Therapie sowie anschließend halbjährliche Kontrollen. Diese erfolgten nicht bei allen therapierten Katzen.

3.1.4 Hormonbestimmungen

Alle Hormonkonzentrationen wurden mittels automatisierter Chemilumineszenzimmunoassays auf einem ACS:180 der Firma Bayer Vital (jetzt: Firma Siemens, Fernwald, Deutschland) ermittelt.

Zur Bestimmung von freiem T4 wurde ein kompetitiver Immunoassay unter Verwendung Acridiniumester markierter Tracer verwendet. Die solide Phase (paramagnetisch) besteht aus polyklonalem anti-T4 (Kaninchen). Die analytische Sensitivität liegt bei 1,3 pmol/l. Als Referenzbereich wurden die von Puille et al.⁸ für diese Meßmethode ermittelten Laborwerte verwandt (Norm: 7,7 bis 24,8 pmol/l). Die von Puille et al.⁸ für diesen Test ermittelte Intraassaypräzision (an gepooltem Serum von 27 euthyreoten Katzen wurden an 10 Tagen Wiederholungsbestimmungen der Laborparameter vorgenommen) liegt bei 4,8%.

Die TSH-Konzentrationen im Serum wurden in einem Sandwichimmunoassay mit Antikörpern gegen humanes Thyreotropin gemessen. Die solide Phase (paramagnetisch) besteht aus polyklonalem anti-humanem TSH (Schaf).

3.1.5 Auswertung

Alle Katzen wurden nach Vorbericht und klinischen Auffälligkeiten sowie Höhe der fT4-Konzentrationen im Serum in zwei Gruppen eingeteilt (Hyperthyreote und Euthyreote Katzen). Diese Einteilung wurde ohne Kenntnis des TSH-Wertes der jeweiligen Patienten vorgenommen.

Als hyperthyreot galten alle Katzen, die eine Erhöhung der fT4-Konzentration über 24,8 pmol/l aufwiesen. Ein Tier wies eine fT4-Konzentration von nur 18 pmol/l auf, zeigte allerdings einen positiven szintigraphischen Befund und wurde aufgrund dessen als hyperthyreot eingestuft.

Eine andere Katze mit einer fT4-Konzentration von nur 22 pmol/l wurde ebenfalls als hyperthyreot eingestuft, da diese Katze eine palpabel vergrößerte Schilddrüse sowie eine Hypertonie und typische kardiale Veränderungen aufwies.

Alle übrigen Katzen mit einer fT4-Konzentration unter 24,8 pmol/l wurden in die Gruppe der euthyreoten Tiere eingeteilt. Vier Katzen mit einer fT4-Konzentration von 25 bis 28 pmol/l wurden aufgrund fehlender klinischer Symptome ebenfalls der Gruppe der euthyreoten Katzen zugeordnet.

Zur Ermittlung der funktionellen Sensitivität wurde der Variationskoeffizient (CV) mittels zehnfacher TSH-Bestimmung in drei Seren ermittelt. Anschließend wurde bei einem Variationskoeffizient von 20% die funktionelle Sensitivität von TSH ermittelt.

3.1.6 Statistische Auswertung

Anhand der beiden genannten Gruppen wurde mittels der Two-graph receiver operating characteristic (TG-ROC) (Medcalc Statistical Software, Version 9.0.1.1 for Windows ® 1993-2006) die Eignung der TSH-Bestimmung mit dem humanen Chemilumineszenzassay zur Diagnose der felines Hyperthyreose überprüft. Es wurden für diese TSH-Bestimmung obere und untere Referenzbereiche und die entsprechenden Sensitivitäten und Spezifitäten festgelegt.

Da unterschiedliche Kontrollzeitpunkte vorlagen, wurde mittels nicht-parametrischer Regression bzw. des nicht-parametrischen Glättungsverfahrens mit Hilfe der Spline-Glättung aus der Statistiksoftware R (Free Software Foundations's GNU projekt, <http://www.r-project.org>) die Entwicklung der Konzentrationen von fT4 und TSH nach Radiojodtherapie in Gruppe 2 der mit Radiojodtherapie behandelten Tiere untersucht. Es wurde hierbei wegen des nicht-linearen Verlaufs der Rangkorrelationskoeffizient nach Spearman verwendet. Die Gruppen 1 und 3 der mit Radiojod behandelten Tiere wurden aufgrund der zu niedrigen Fallzahlen von diesen Untersuchungen ausgeschlossen.

Es wurden außerdem zwischen beiden Gruppen unter Verwendung des Statistik-Programmes SPSS for Windows (IBM® SPSS® Statistics, Chicago Illinois) Signalement, Vorstellungsgründe, klinische Auffälligkeiten, Harnstoff- und Kreatininkonzentration mittels Chi-Quadrat oder Mann-Whitney-U-Test oder T-Test (je nachdem, ob die Daten normalverteilt waren) verglichen.

3.2 Ergebnisse

3.2.1 Signalement, Symptome, Blutdruck

3.2.1.1 Signalement

Unter den 422 vorgestellten Katzen fanden sich 13 verschiedene Rassen, wobei sowohl bei hyperthyreoten als auch euthyreoten Katzen die Rasse Europäisch Kurzhaar (EKH) mit Abstand am häufigsten vorkamen (Tab.1). Anhand des Chi-Quadrat-Testes ($p=0,239$) konnte kein Unterschied in der Rasseverteilung beider Gruppen gefunden werden.

Das durchschnittliche Alter der hyperthyreoten Katzen war mit 12,8 Jahren (Standardabweichung $\pm 2,6$ Jahre) signifikant höher ($p < 0,001$) als das der euthyreoten Katzen mit 11,5 Jahren ($\pm 3,9$). Von allen Katzen in der Studie waren nur 20 nicht kastriert. Hyperthyreote Katzen waren signifikant häufiger weiblich ($p=0,015$) als euthyreote Katzen (Tab.2).

Tab.1: Rasseverteilung

Rasse	Euthyreose	Hyperthyreose
Birma	3	0
British Shorthair	4	2
EKH	179	170
ELH	0	1
Karthäuser	4	2
Maine Coon	5	4
Mandarin	0	1
Mischlinge	7	4
Norwegische Waldkatze	3	5
Orientalisch Kurzhaar	1	0
Perser	13	3
Ragdoll	0	1
Russisch Blau	1	0
Siam	6	3

Tab.2: Geschlechterverteilung

Geschlecht	Euthyreose	Hyperthyreose
Weiblich	10	3
Weiblich kastriert	85	102
Männlich	4	3
Männlich kastriert	127	88

3.2.1.2 Symptome

Katzen mit Hyperthyreose zeigten signifikant häufiger ($p < 0,001$) Gewichtsverlust, Verhaltensveränderungen und Inappetenz als Katzen in der Gruppe ohne Hyperthyreose. Das Auftreten von Polyurie/Polydipsie, Erbrechen und Hautveränderungen war innerhalb der beiden Gruppen nicht signifikant unterschiedlich (Tab.3).

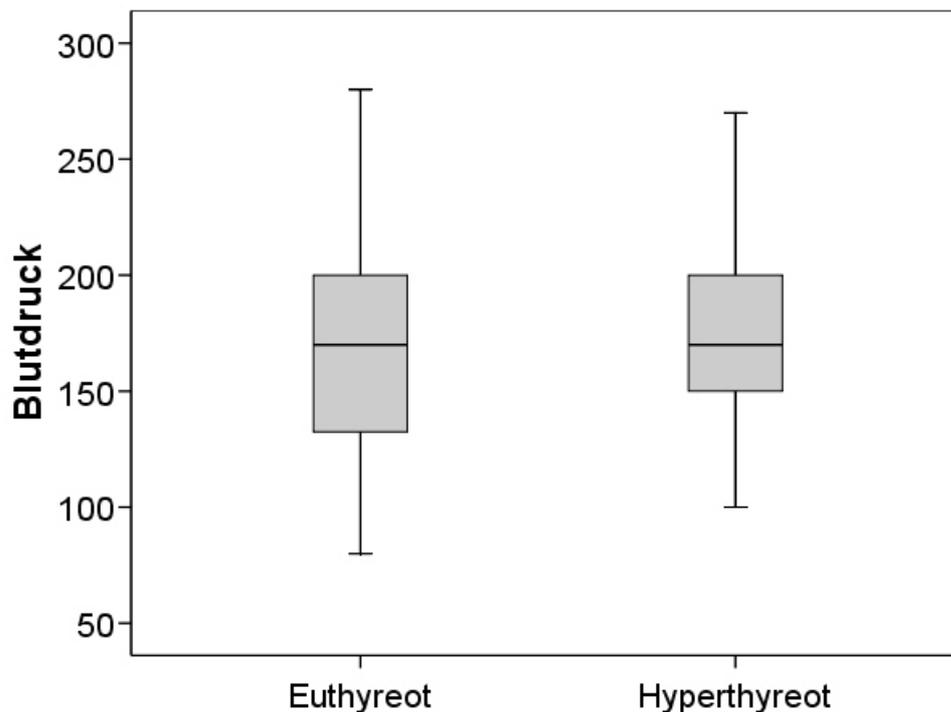
Tab.3: Symptome

Symptom	Euthyreote Katzen	Hyperthyreote Katzen
PU/PD	60	67
Gewichtsverlust	59	140
Verhaltensveränderung	18	57
Erbrechen	81	83
Durchfall	35	42
Hautveränderungen	17	22
Inappetenz	94	45

3.2.1.3 Blutdruck

Eine systolische Blutdruckmessung mittels der in Kapitel 3.1.2 beschriebenen Dopplermethode wurde bei 162 der 422 in die Studie aufgenommenen Katzen durchgeführt (Abb.1). Es fand sich kein signifikanter Unterschied in den Blutdruckwerten zwischen der Gruppe der hyperthyreoten (174 ± 38 mmHg) und der euthyreoten Katzen (171 ± 50 mmHg). Von 112 hyperthyreoten Katzen zeigten 42 (44,5%) und von 56 euthyreoten Katzen 25 (44,6%) eine Hypertonie (> 160 mmHg).

Abb.1: systolische Blutdruckmessung bei 56 euthyreoten und 112 hyperthyreoten Katzen



3.2.2 Labor

3.2.2.1 Harnstoff- und Kreatininkonzentration

Bei 172 aller untersuchten Tiere konnte eine Erhöhung der Harnstoff- und/oder der Kreatininkonzentration im Plasma gefunden werden. Unter diesen Tieren waren 108 der euthyreoten sowie 64 der hyperthyreoten Katzen. Der Unterschied zwischen beiden Gruppen war für die Kreatininkonzentration signifikant ($p < 0,001$), die euthyreoten Katzen hatten einen durchschnittlichen Kreatininwert von 238 $\mu\text{mol/l}$, die hyperthyreoten Katzen von 126 $\mu\text{mol/l}$ (Normbereich: 0 bis 168 $\mu\text{mol/l}$).

Für die Harnstoffkonzentration fand sich kein signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen ($p = 0,064$), die Durchschnittswerte lagen hier bei 19 mmol/l für die euthyreoten und bei 16 mmol/l für die hyperthyreoten Katzen (Normbereich 7,14 bis 10,7 mmol/l).

3.2.3 Diagnostik

3.2.3.1 Schilddrüsenszintigraphie

Bei 141 Katzen (33,4% aller in die Studie eingeschlossenen Katzen) wurde eine Schilddrüsenszintigraphie durchgeführt. Beurteilt wurden die Größe, Anzahl und Lage der Mehranreicherungen der Schilddrüse („heiße Knoten“). Bei 3 Tieren (2,1%) fanden sich keine Mehranreicherungen – diese Katzen wurden als euthyreot klassifiziert. Bei 119 der mittels Szintigraphie untersuchten Katzen (86,2%) fanden sich eine oder multiple Mehranreicherungen im Bereich der Schilddrüsenloge vor der Thoraxappertur, 16 Katzen (11,6%) hatten sowohl vor als auch hinter der Thoraxappertur Mehranreicherungen und 3 Katzen (2,2%) zeigten Mehranreicherungen nur hinter der Thoraxappertur, also intrathorakal gelegenes Schilddrüsengewebe.

Bei den szintigraphisch als hyperthyreot klassifizierten 138 Katzen fanden sich bei 60 Katzen (43,5%) eine unilaterale Mehranreicherung und bei 78 Katzen (56,5%) eine bilaterale Mehranreicherung. In 15 Untersuchungen (10,9%) fanden sich mehr als 2 heiße Knoten und in 9 Fällen (6,5%) stellte sich szintigraphisch der Verdacht auf das Vorliegen eines Schilddrüsenkarzinoms (bedingt durch sehr große und inhomogene Mehranreicherungen sowie Mehranreicherungen in den regionalen Lymphknoten).

3.2.3.2 Basale TSH-Konzentration

195 Katzen mit Hyperthyreose zeigten eine mittlere TSH-Konzentration von 0,0143 mU/l ($\pm 0,013$; Range: 0,01 bis 0,09). Eine Katze mit Hyperthyreose zeigte eine sehr hohe TSH-Konzentration von 0,38 mU/l. Diese Katze war verdächtig für das Vorliegen einer sekundären oder tertiären Hyperthyreose. Weitere Untersuchungen zur Differenzierung wurden leider nicht durchgeführt. Vorgestellt wurde die Katze wegen Gewichtsverlust, Erbrechen und Durchfall. Die fT4-Konzentration lag bei 30 pmol/l (Norm: 7,7 bis 24,8 pmol/l).

Die basale TSH-Konzentration der 226 Katzen ohne Hyperthyreose lag im Mittel bei 0,1159 mU/l ($\pm 0,096$; Range: 0,01 bis 0,75).

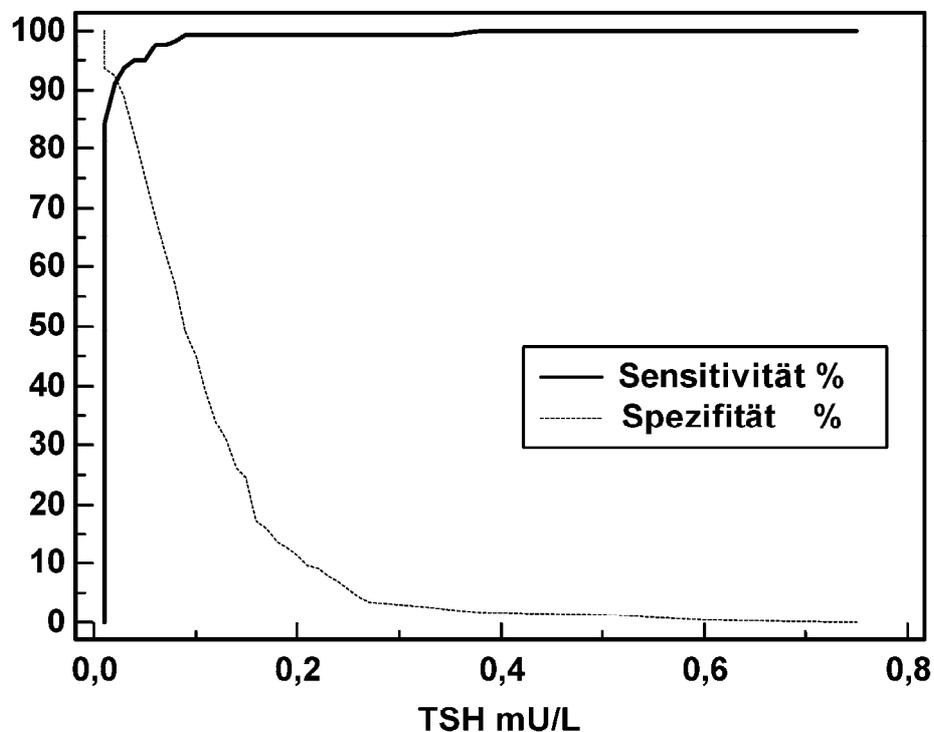
Die basale TSH-Konzentration von Katzen mit und ohne Hyperthyreose zeigte einen signifikanten Unterschied ($p < 0,001$).

Anhand der Two-graph receiver operating characteristic (TG-ROC, Abb.2) wurde für TSH zur Diagnose der feline Hyperthyreose eine untere Grenze bei $TSH \leq 0,02$ mU/l festgelegt. Die Sensitivität beträgt für $TSH \leq 0,02$ mU/l 90,8% bei einer Spezifität von 92,5%. Für $TSH \leq 0,03$ beträgt die Sensitivität 93,4% bei einer Spezifität von 88,9% und für $TSH \leq 0,04$ mU/l liegt die Sensitivität bei 95,4% bei einer Spezifität von 82,3% (siehe Tab.4.).

Tab.4.: Sensitivität und Spezifität von TSH zur Diagnose einer Hyperthyreose

	Sensitivität	Spezifität
$TSH \leq 0,02$ mU/l	90,8%	92,5%
$TSH \leq 0,03$ mU/l	93,4%	88,9%
$TSH \leq 0,04$ mU/l	95,4%	82,3%

Abb.2: Two-graph receiver operating characteristic (TG-ROC)



187 von 196 hyperthyreoten Katzen hatten einen TSH-Level von $\leq 0,04$ mU/l und vier der 196 hyperthyreoten Katzen einen TSH-Level von genau 0,04 mU/l.

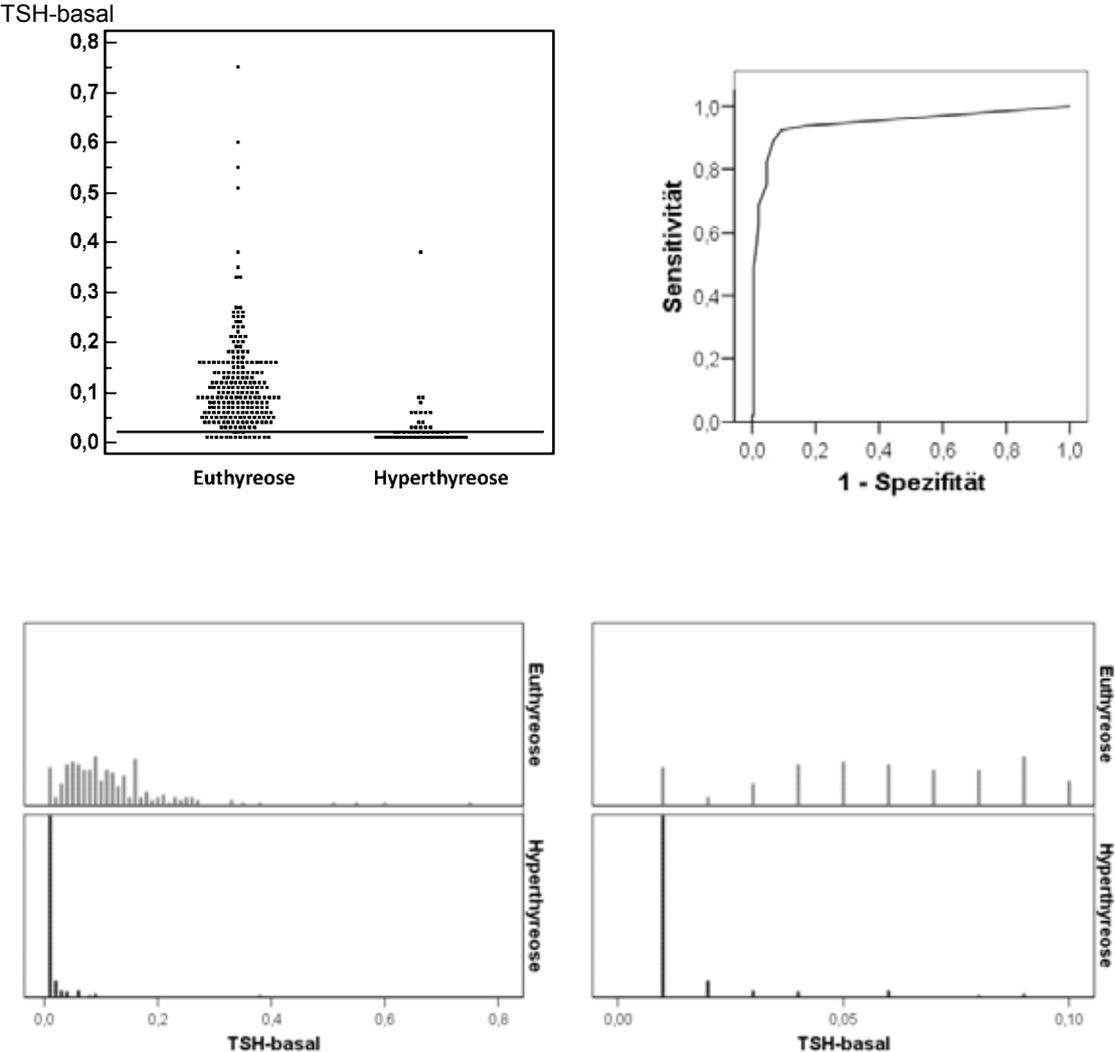
In dem Bereich zwischen 0,02 bis 0,04 mU/l TSH fanden sich 9 hyperthyreote und 23 nicht-hyperthyreote Katzen. 178 der 196 hyperthyreoten Katzen zeigten einen TSH-Spiegel von $\leq 0,02$ mU/l. Nur 17 der 226 nicht-hyperthyreoten Katzen zeigten ein TSH $\leq 0,02$ mU/l.

186 der nicht-hyperthyreoten und 9 der hyperthyreoten Katzen zeigten einen TSH-Level $> 0,04$ mU/l, wobei eine hyperthyreote Katze mit einem TSH von 0,38 mU/l vermutlich eine sekundäre oder tertiäre Hyperthyreose hatte (Tab.5, Abb. 3).

Tab.5: Anzahl der hyperthyreoten und euthyreoten Katzen in verschiedenen Bereichen der TSH-Bestimmung

	196 Hyperthyreote Katzen	226 Euthyreote Katzen
TSH $\leq 0,02$ mU/l	176	17
TSH $\leq 0,04$ mU/l	187	40
TSH 0,02-0,04 mU/l	9	23
TSH $> 0,04$ mU/l	9	186

Abb.3: Basale TSH-Konzentration (mU/l) bei 226 euthyreoten und 196 hyperthyreoten Katzen.



40 der Katzen ohne Hyperthyreose zeigten TSH-Level von 0,04 mU/l oder weniger. Eine dieser Katzen wurde szintigraphisch untersucht und zeigte eindeutig Befunde einer Euthyreose. Bei drei Katzen wurden weitere Hormonbestimmungen durchgeführt. Keine der drei Katzen entwickelte eine Hyperthyreose. Von den übrigen 36 Katzen konnte mehrere Jahre nach Vorstellung in der Klinik bei 14 Katzen ein telefonischer Kontakt zum Besitzer aufgenommen werden. Eine Katze lebte zum Zeitpunkt der Befragung noch und zeigte keine klinischen Anzeichen einer Hyperthyreose. Eine Bestimmung der Schilddrüsenhormonkonzentrationen wurde nicht durchgeführt. Die anderen 13 Katzen waren inzwischen verstorben. Keine der Katzen hatte eine klinische Hyperthyreose entwickelt. Eine Katze wurde aufgrund eines D.mellitus und zwei Katzen aufgrund einer Herzerkrankung euthanasiert. Von 20 Katzen konnte aufgrund technischer Probleme (keine telefonische Erreichbarkeit) keine Auskunft über den weiteren Verlauf erhalten werden.

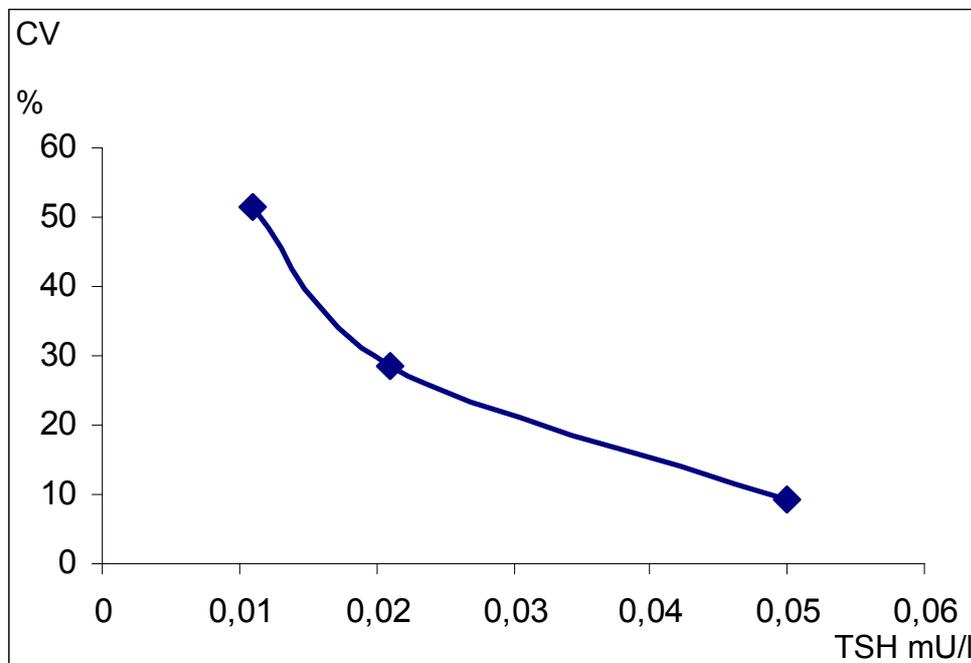
3.2.3.3 Funktionelle Sensitivität von TSH

Die funktionelle Sensitivität von TSH im Serum von Katzen wurde ermittelt mit 0,024 mU/l (Abb.4). Die ermittelten Variationskoeffizienten (CV) für TSH sind in Tab.6 dargestellt.

Tab.6: Interassay-Variationskoeffizienten von TSH (mU/l)

	Mittelwert mit Standardabweichung einer zehnfachen TSH-Bestimmung	Variationskoeffizient
Serum 1	0,011 ± 0,005676	51,6%
Serum 2	0,021 ± 0,005676	28,38%
Serum 3	0,05 ± 0,004714	9,42%

Abb.4: funktionelle Sensitivität von TSH



3.2.4 Radiojodtherapie und Verlauf der Hormonkonzentrationen nach Therapie

3.2.4.1 Radiojodtherapie

Bei 134 hyperthyreoten Katzen wurde eine Radiojodtherapie durchgeführt, davon bei 25 (18,7% der behandelten Katzen) mit < 222 MBq J-131, bei 105 (78,4%) mit 222 bis 257 MBq J-131 und bei 4 (3,0%) mit > 257 MBq J-131.

3.2.4.2 Verlauf TSH und fT4

Der Verlauf der Hormonlevel von fT4 (Abb.5) und TSH (Abb.6) nach Radiojodtherapie wurde nur in der Gruppe der mit 222 bis 257 MBq Jod-131-therapierten Katzen untersucht. Die Gruppen der mit weniger oder mehr Jod-131-therapierten Katzen wies mit 25 und 4 Katzen eine zu geringe Anzahl an Patienten auf. Da die Untersuchungszeitpunkte von fT4 und TSH nach Radiojodtherapie variierten, musste aufgrund des damit nicht-linearen Verlaufs eine Auswertung mittels nicht-parametrischer Regression durchgeführt werden. Die Veränderungen von TSH und fT4 im Zeitraum nach Radiojodtherapie (Rangkorrelationskoeffizient nach Spearman) waren signifikant ($p < 0,0001$).

Der Abfall der fT4 Konzentration erfolgte vor dem Anstieg der TSH-Konzentration.

Bei 100 der 105 aus der Gruppe der mit 222 bis 257 MBq Jod-131-therapierten Katzen wurden Verlaufskontrollen der fT4-Konzentration durchgeführt. 6 bis 16 Tage nach Radiojodtherapie zeigten alle Katzen einen Abfall der fT4-Konzentration. Bei 47 der 100 untersuchten Katzen befand sich zu diesem Kontrollzeitpunkt der fT4-Wert bereits im Normbereich, also unter 24,8 pmol/l.

5 Katzen erreichten während eines Zeitraumes von 17 bis 42 Tagen den Normbereich, 10 Katzen nach mehr als 42 Tagen.

Bei 38 Katzen wurden die Kontrolluntersuchungen aufgrund mangelnder Compliance seitens der Besitzer vor Erreichen des Normbereiches abgebrochen. Bei 34 Katzen war dies bereits nach der ersten Kontrolluntersuchung nach 6 bis 16 Tagen der Fall.

Eine Kontrolluntersuchung der TSH-Konzentration fand bei 95 der 105 therapierten Katzen statt. Die Veränderungen der TSH-Konzentration sind im Gegensatz zur fT4-Konzentration erst über einen deutlich längeren Zeitraum erkennbar. So zeigen 14 der 95 nachuntersuchten Katzen zum Kontrollzeitpunkt 6 bis 16 Tage nach Radiojodtherapie eine TSH-Konzentration von $> 0,02$ mU/l. Erstaunlicherweise zeigten acht der Katzen mit einer TSH-Konzentration $> 0,02$ mU/l leicht erhöhte fT4-Werte. Drei dieser Katzen zeigten allerdings bereits vor Radiojodtherapie eine TSH-Konzentration von $>0,02$ mU/l.

Elf Katzen zeigten eine Normalisierung der TSH-Konzentration während eines Zeitraumes von 17 bis 42 Tagen. Alle Katzen hatten zum Untersuchungszeitpunkt normale fT4-Konzentration. Eine dieser Katzen zeigte bereits vor Radiojodtherapie eine normale TSH-Konzentration.

Weitere 21 Katzen zeigten erst nach einem Zeitraum von 43 Tagen nach Radiojodtherapie eine Normalisierung der TSH-Konzentrationen, alle Katzen hatten zu diesem Zeitpunkt ebenfalls eine fT4-Konzentration im Normbereich.

Bei 49 Katzen wurden die Verlaufskontrollen vor Erreichen der TSH-Normalwerte abgebrochen. Bei 43 Katzen war dies der Fall 6 bis 16 Tage nach Radiojodtherapie (nach der ersten Kontrolluntersuchung), bei zwei Katzen wurde die letzte Kontrolluntersuchung zwischen 17 und 42 Tagen und bei vier Katzen nach 42 Tagen nach Radiojodtherapie durchgeführt.

Abb.5: Verlauf der fT4-Konzentration über 100 Tage nach Radiojodtherapie bei 105 Katzen

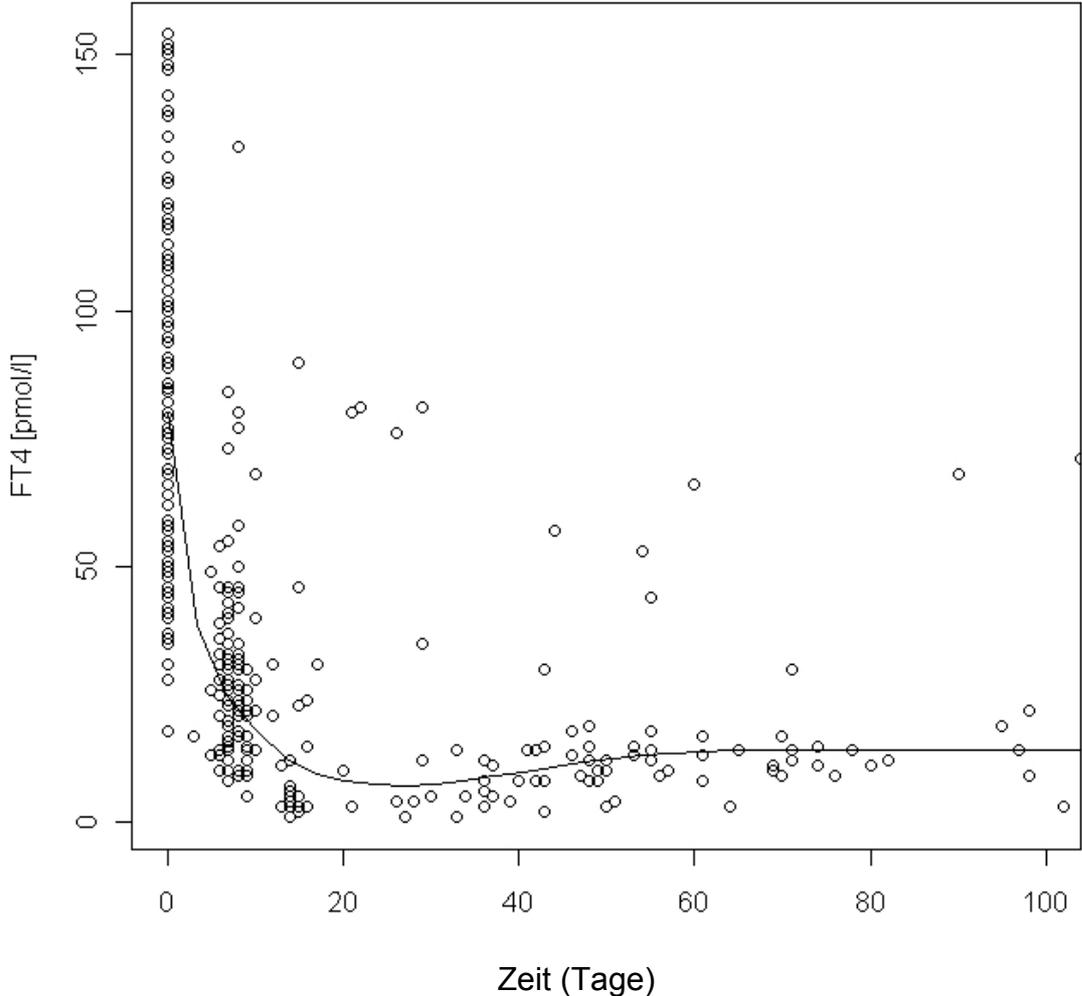
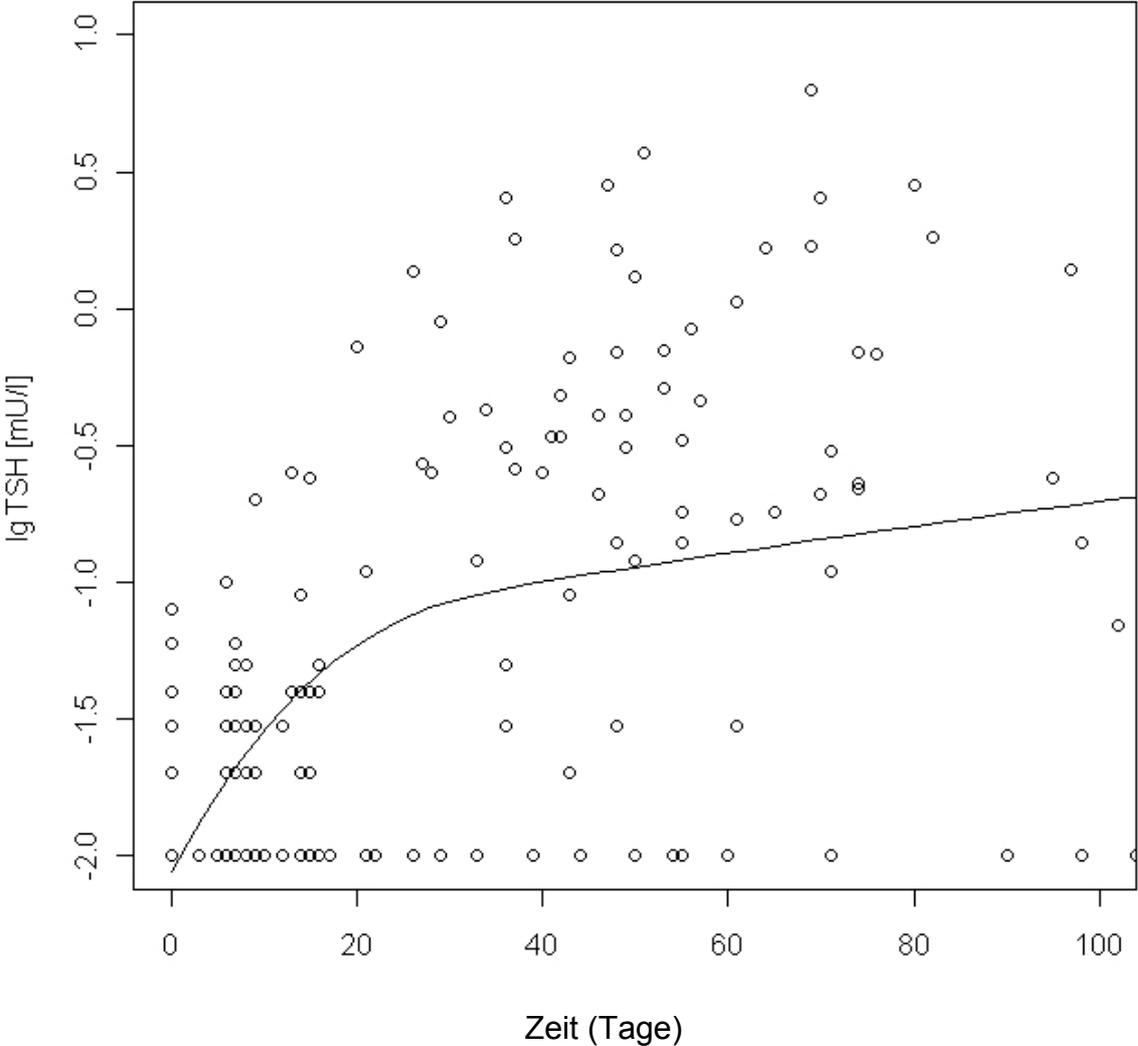


Abb.6: Logarithmischer Verlauf der TSH-Konzentration über 100 Tage nach Radiojodtherapie bei 105 Katzen



4 Diskussion

Die Radiojodtherapie gilt als Goldstandard bei der Therapie der nodulären Hyperthyreose, sowohl beim Menschen als auch bei der Katze.^{22;91;122-124} Diese Behandlung ist wenigen Zentren vorbehalten, da nebst baulichen Maßnahmen (benötigt werden abgeschirmte, nur für den Zweck der Radiojodtherapie genutzte Räumlichkeiten zur Applikation des Jod-131, zur stationären Unterbringung der therapierten Katzen und zur Sammlung der radioaktiven Abfälle) auch personelle Gegebenheiten (mindestens ein Tierarzt mit Fachkunde im Strahlenschutz auf dem Anwendungsgebiet Nuklearmedizin und/oder Strahlentherapie) und eine Vielzahl von Sicherheitsbestimmungen (zum Beispiel Zugangsbeschränkungen, Kontaminationsdetektoren) erfüllt sein müssen. In Deutschland ist die Radiojodtherapie zurzeit nur an zwei Orten (Justus-Liebig Universität Gießen, Privatpraxis in Norderstedt) möglich. Aus diesem Grund werden viele Katzen für diese Behandlung nach Gießen überwiesen. In den letzten Jahren hat sich aber gezeigt, dass durch die häufige Bestimmung von Thyroxin im Rahmen von Geriatrieblutprofilen älterer Katzen teilweise Tiere fälschlich als hyperthyreot diagnostiziert und überwiesen werden. Aus diesem Grund sollte das Patientengut aller zur weiteren Diagnostik überwiesenen Katzen hinsichtlich Signalement, anamnestischer und klinischer Befunde sowie Laborveränderungen retrospektiv im Vergleich zur Literatur ausgewertet werden. Zudem sollte der Nutzen von TSH, einem bis dato in der Veterinärmedizin zur Diagnostik der felines Hyperthyreose noch kaum benutzten Parameter, sowohl als diagnostischer Test als auch im Verlauf der Behandlung näher untersucht werden. Schlussendlich lag das Ziel der Studie darin, die szintigrafischen Befunde der hyperthyreoten Katzen im Hinblick auf Lokalisation und Verteilung der Mehranreicherungen zu beschreiben und mit der Literatur zu vergleichen.

4.1 Signalement, Symptome, Blutdruck

4.1.1 Signalement

4.1.1.1 Rasseverteilung

Die vorliegende Studie hat ergeben, dass nahezu alle Rassen an einer Hyperthyreose erkranken können, wobei die Rasse Europäisch Kurzhaar mit 87% am häufigsten vorkommt. Das relativ geringe Auftreten der Hyperthyreose bei Siamkatzen und anderen reinrassigen Katzen deckt sich mit Angaben in der Literatur.^{17;37;38} Die Ursache für das häufige Vorkommen bei der EKH scheint allerdings nicht eine Prädisposition für die Hyperthyreose zu sein. Ein Vergleich mit der Gesamtpopulation der Katzen in Deutschland zeigt, dass die Rasse EKH mit 86% zu der am häufigsten gehaltenen Katzenrasse gehört.¹²⁵

4.1.1.2 Alters- und Geschlechtsstruktur

In unserer Studie war das Alter der Katzen mit Hyperthyreose signifikant höher als das der Katzen, die keine Hyperthyreose hatten. Das Durchschnittsalter lag bei den hyperthyreoten Katzen bei 12,8 und bei den euthyreoten Katzen bei 11,5 Jahren. Die Ergebnisse anderer Forschungsgruppen bestätigen, dass die Hyperthyreose vor allem bei älteren Katzen auftritt,^{27;37;48} so lag z.B in einer Studie von Broussard et al.¹⁷ das durchschnittliche Alter bei 13,4 Jahren.

In der vorliegenden Studie waren unter den hyperthyreoten Katzen weibliche (53,6%) etwas häufiger als männliche Katzen (46,4%) vertreten. Olczak et al.³⁷ fand in seiner Studie ebenfalls mehr weibliche Katzen (61%), ebenso Thoday et al.³⁹ und Edinboro et al.⁴⁰ Broussard et al.¹⁷ hingegen berichtet von einem Vorkommen von 53,5% männlicher Katzen in seiner Studie.

Nur sechs der 196 hyperthyreoten Katzen unserer Studie waren unkastriert. Die Studien anderer Autoren belegen ebenfalls einen geringen¹⁷ oder gar keinen³⁷ Anteil kastrierter Katzen. Der Anteil kastrierter Katzen in der Gesamtpopulation beträgt 76,4% für Kater bzw. 78,5% für Kätzinnen.¹²⁵

Bei dem Anteil der nicht-kastrierten Katzen in Deutschland handelt es sich erfahrungsgemäß hauptsächlich um von ihren Besitzern wenig kontrollierte Freigängerkatzen. Es ist fraglich, ob bei so gehaltenen Katzen die Symptome einer Hyperthyreose auffallen und weitere Maßnahmen ergriffen würden.

4.1.2 Symptome

In der vorliegenden Untersuchung war Gewichtsverlust (71% der hyperthyreoten Katzen) das häufigste Symptom. Der Unterschied zur Gruppe der euthyreoten Katzen war zudem signifikant ($p < 0,001$). Verschiedene Autoren konnten ein noch häufigeres Vorkommen (83 bis 98%) des Gewichtsverlustes als häufigstes Symptom der Hyperthyreose vorfinden.^{17;27;39;48;49}

Signifikant häufiger im Vergleich zu den euthyreoten Katzen kam in unserer Untersuchung außerdem das Symptom Verhaltensveränderung ($p < 0,001$) vor, allerdings nur etwa bei einem Viertel der Katzen und nicht als eines der drei häufigsten Symptome. In Untersuchungen anderer Autoren fanden sich deutlich mehr Katzen mit Verhaltensveränderungen wie z.B. bei Broussard et al.¹⁷ mit 76%. In dieser Untersuchung traten Verhaltensveränderungen auch als eines der drei häufigsten Symptome auf.

Als zweithäufigstes Symptom trat in der vorliegenden Studie (nicht signifikant unterschiedlich zur Gruppe der Euthyreoten) Erbrechen mit einem Vorkommen von 42% auf. Peterson et al.⁴⁸ konnten in ihren Untersuchungen ebenfalls Erbrechen mit 44%⁴⁸ als zweithäufigstes Symptom finden.

Polyurie und Polydipsie (ebenfalls nicht signifikant unterschiedlich) trat als dritthäufigstes Symptom mit 34% auf. Bei Thoday et al.³⁹ trat PU/PD ebenfalls als dritthäufigstes Symptom bei 71,4% der Patienten auf.

Die außerdem untersuchten Symptome Durchfall (bei 21%) und Hautveränderungen (bei 11%) traten auch bei anderen Autoren mit einer mehr oder weniger großen Häufigkeit auf (Durchfall bei 4 bis 50,8%, Hautveränderungen bei 3 bis 36%).^{17;27;39;48;49}

Alle klinischen Symptome zeigten ein unterschiedlich gehäuftes Auftreten bei allen Autoren im Vergleich zu unseren eigenen Untersuchungen (Tab.7). Allerdings ist bei einer solchen, nicht „messbaren“ Größe auch keine genaue Übereinstimmung der Ergebnisse zu erwarten.

Tab.7: Häufige Symptome (%) bei Katzen mit Hyperthyreose aus verschiedenen Veröffentlichungen

	1983 ⁴⁸	1992 ³⁹	1995 ¹⁷	2004 ²⁷	2008 ⁴⁹	Eigene Studie
	n=131	n=126	n=202	k.A.	n=83	n=196
Gewichtsverlust	98	94,4	87	92	83	71
Erbrechen	44	30,2	55	38	5	42
Polyurie/Polydipsie	36	71,4	60	47	16	34
Verhaltensveränderung	31	55,6	76	40	27	29
Inappetenz/Apathie	7	10,3	25	14	8	23
Durchfall	15	50,8	33	39	4	21
Hautveränderungen	3	31,8	7	36	23	11

k.A.= keine Angabe

4.1.3 Blutdruck

Bei 44,5% der hyperthyreoten Katzen konnten in der vorliegenden Studie eine Hypertonie festgestellt werden. Im Vergleich zu einer älteren Studie von 1990⁶⁸, in der bei 87% der hyperthyreoten Katzen ein erhöhter Blutdruck festgestellt werden konnte, fanden wir in unserem Patientengut deutlich seltener eine Hypertonie.⁶⁸ Vergleicht man allerdings mit neueren Untersuchungen wie z.B mit Stepien et al.⁶⁹ von 2003 (19% Hypertonie) oder mit Syme et al.⁷⁰ von 2009 (9% Hypertonie), so finden wir deutlich häufiger als diese beiden Autoren eine Hypertonie.

Beide Autoren betonen allerdings, dass die Blutdruckmessung in einer ruhigen Umgebung durchgeführt wurde. Die Untersuchungsumstände zum Zeitpunkt unserer Blutdruckmessungen sind leider nicht bekannt, es ist jedoch davon auszugehen, dass viele der Tiere aufgeregter waren und nicht auf eine ruhige Atmosphäre geachtet wurde.

Auffällig ist weiterhin, dass bei den in unserer Studie untersuchten euthyreoten Katzen 44,6% eine Hypertonie zeigten, annähernd gleiches gilt für die hyperthyreoten Katzen (44,5%). Der durchschnittliche systolische Blutdruckwert lag bei den hyperthyreoten Katzen mit 174 mmHg nur wenig höher als bei den euthyreoten Katzen mit 171 mmHg. Untersucht wurde der Blutdruck von 112 der 196 hyperthyreoten Katzen und 56 der 226 euthyreoten Katzen.

4.2 Labor

Die untersuchten Laborveränderungen von Harnstoff- und Kreatinin zeigten bei 33% der hyperthyreoten Katzen eine Erhöhung einer der beiden Werte. Harnstoffhöhungen fanden wir bei 29%, eine Kreatininerhöhung nur bei 4% der hyperthyreoten Katzen. Vergleiche mit der Literatur zeigen teils unterschiedliche Ergebnisse. So findet man bei Feeney et al.⁴⁶ mit einer Kreatininerhöhung bei nur 6,5% und einer Harnstoffhöhung bei 19,4% der untersuchten Katzen die größten Übereinstimmungen mit unserer Studie. Mooney et al.²⁷ fand ähnlich wie in unserer Studie bei 26 % der hyperthyreoten Katzen eine Harnstoffhöhung. Eine Kreatininerhöhung lag mit 23% bei deutlich mehr Katzen als in unserer Studie vor (4%). Broussard et al.¹⁷ konnte in ihrer Vergleichsstudie zu Laborveränderungen bei hyperthyreoten Katzen aus den Jahren 1983 versus 1993 bei 27% (1983) bzw. 23% (1993) eine Erhöhung der Harnstoffkonzentration und bei 20% (1983) bzw. 23% (1993) der Katzen eine Erhöhung der Kreatininkonzentration finden.¹⁷ Milner fand in seiner Studie bei 14% der Katzen eine Nierenerkrankung.¹⁰⁸

Bezüglich der Harnstoffhöhung bei hyperthyreoten Katzen fanden wir in unserer Studie Übereinstimmung mit der Literatur. Wir fanden allerdings bei deutlich weniger Katzen als in anderen Studien Tiere mit Kreatininerhöhungen.

Der Umstand, dass 141 der 196 hyperthyreoten in unsere Studie aufgenommenen Katzen, zur Radiojodtherapie in unserer Klinik vorgestellt wurden und dass diese Tiere dementsprechend voruntersucht und auf Vorliegen einer Nierenerkrankung selektiert waren, könnte eine Erklärung darstellen. Auch die Katzen aus der Studie von Feeney et al.⁴⁶, bei denen wir die ähnlichsten Ergebnisse finden konnten, wurden alle zur Radiojodtherapie vorgestellt und waren somit vorab selektiert.

4.3 TSH

Ein Ziel dieser Studie war, die Genauigkeit und den diagnostischen Nutzen der TSH-Bestimmung mittels eines humanen TSH-Assays bei feliner Hyperthyreose zu untersuchen. Aus diesem Grund wurden aus klinisch für eine Hyperthyreose verdächtigen Katzen zwei Patientengruppen mit dem Unterscheidungsmerkmal Hyperthyreose gebildet und bei allen Patienten eine TSH-Bestimmung durchgeführt und die Ergebnisse dieser Gruppen miteinander verglichen.

4.3.1 TSH-Bestimmung

Im Vergleich der beiden Gruppen zeigte sich, dass ein signifikanter Unterschied in der Höhe der TSH-Konzentration besteht ($p < 0,001$). Dabei zeigte die Gruppe der hyperthyreoten Katzen eine erwartungsgemäß niedrigere TSH-Konzentration mit einem Durchschnitt von 0,0143 mU/l, als die Gruppe der euthyreoten Katzen (Durchschnitt 0,1159 mU/l). Unter Verwendung des von Puille et al.⁸ mit diesem Test ermittelten Grenzwertes für die feline Hyperthyreose von $TSH < 0,04$ mU/l, lagen 183 der 196 (93,3%) hyperthyreoten Katzen unterhalb dieses Grenzwertes. Vier der 196 hyperthyreoten Katzen (2,0%) lagen genau bei $TSH = 0,04$ mU/l. Nur 9 Katzen (4,5%) lagen oberhalb des Grenzwertes von 0,04 mU/l. Unsere Untersuchungsergebnisse können die Aussage der von Puille et al.⁸ durchgeführten Studie bestätigen: eine TSH-Bestimmung im Katzenserum mit dem humanen CLA ist zuverlässig möglich. Die Kreuzreaktivität von humanem TSH und felinem TSH ist genügend groß, um aussagekräftige Ergebnisse zu erzielen.

Auch Otero et al.⁹ fanden bei Untersuchung der Seren von 22 hyperthyreoten Katzen mit dem gleichen Assay eine 100%ige Sensitivität für die Diagnose der feline Hyperthyreose. TSH lag bei diesen Katzen im Durchschnitt bei 0 mU/l mit einem Bereich für TSH von 0 – 0,03 mU/l. Die TSH-Resultate der hyperthyreoten und der euthyreoten Katzen überlappten in den zitierten Studien einander nicht. Dies war in unserer Studie nicht der Fall, es gab sowohl euthyreote Katzen (17) mit sehr niedrigen TSH-Werten $\leq 0,02$ mU/l als auch wenige (9) hyperthyreote Katzen mit einem TSH-Wert $> 0,04$ mU/l.

Im Vergleich zur Studie von Puille et al.⁸ konnten wir in unserer Studie andere Sensitivitäten und Spezifitäten für TSH finden. Puille et al.⁸ konnte für einen Wert bei TSH = 0,04 mU/l eine Sensitivität von 90% bei einer Spezifität von 100% feststellen. In unseren eigenen Untersuchungen konnte mit 82,3% eine deutlich schlechtere Spezifität für TSH $\leq 0,04$ mU/l gefunden werden (siehe Tab.4). Bei Betrachtung der TSH-Werte $\leq 0,02$ mU/l konnte eine zufriedenstellende Spezifität von 92,5% erreicht werden. Die Sensitivität für TSH $\leq 0,02$ mU/l liegt mit 90,8% deutlich niedriger als für TSH $\leq 0,04$ mU/l (95,4%). Um möglichst hohe Sicherheiten für die Diagnose einer Hyperthyreose mittels TSH-Bestimmung zu erreichen empfehlen wir, den Bereich für TSH-Level zwischen 0,02 bis 0,04 mU/l als Graubereich für die Diagnose einer Hyperthyreose anzusehen. Hierbei können wir eine Sensitivität von 95,4% mit einer Spezifität von 92,5% für TSH zur Diagnose einer Hyperthyreose erreichen.

Die Unterschiede der im Vergleich zu den Studien von Puille et al.⁸ und Otero et al.⁹ gefundenen Sensitivitäten und Spezifitäten könnten an der deutlich höheren Fallzahl unserer Studie mit 196 hyperthyreoten und 226 euthyreoten Katzen liegen. Puille et al.⁸ untersuchten 10 hyperthyreote und 59 euthyreote Katzen, Otero et al.⁹ untersuchten 22 hyperthyreote und 12 euthyreote Katzen.

4.3.2 Funktionelle Sensitivität von TSH

Um die Präzision des TSH-Assays gerade im unteren Meßbereich zu untersuchen, wurde die funktionelle Sensitivität ermittelt. Die funktionelle Sensitivität wurde mit $TSH = 0,024 \text{ mU/l}$ festgestellt. Sie entspricht derjenigen Konzentration, welche mit einem Interassay-Variationskoeffizienten von weniger als 20% gemessen werden kann. Dies bedeutet, dass TSH-Konzentrationen oberhalb eines Wertes von $0,024 \text{ mU/l}$ weniger als 20% Abweichung zeigen und Werte unterhalb von $0,024 \text{ mU/l}$ mehr als 20% Abweichung. Konkret bedeutet dies, dass bei einer Katze, bei der ein TSH-Wert von $0,024 \text{ mU/l}$ festgestellt wurde, eine Abweichung von $\pm 0,0048 \text{ mU/l}$ in Kauf genommen werden muss. Diese Abweichung hat bei Nutzung der oben ermittelten Grenzwerte keine Auswirkungen auf die Diagnosestellung.

4.3.3 TSH als Früherkennungsparameter

In der Humanmedizin ist bekannt, dass kleine Variationen der Schilddrüsenhormonkonzentrationen hohe Veränderungen der TSH-Konzentration nach sich ziehen und die Bestimmung der TSH-Konzentration somit als frühestmöglicher Erkennungsparameter in der Diagnose der Hyperthyreose gilt.¹³ Eine Aussage darüber, ob sich die TSH-Konzentration bei Katzen wie humanes TSH als erster Parameter bei Vorliegen einer Schilddrüsenüberfunktion verändert, konnte in unserer Studie leider nicht gemacht werden. Hierfür wäre eine Langzeituntersuchung der euthyreoten Katzen mit niedrigen TSH-Werten notwendig gewesen. Leider konnten retrospektiv bei den meisten der 40 Katzen, die einen TSH-Wert im Graubereich aufwiesen, keine weiteren Untersuchungsergebnisse gefunden werden.

Die Entwicklung der TSH-Konzentration bei Vorliegen einer Hyperthyreose und gleichzeitigem Vorliegen einer nicht-thyreoidalen Erkrankung muss noch untersucht werden. Vermutlich lassen sich hierbei, analog zu den Untersuchungsergebnissen in der Humanmedizin, TSH-Konzentrationen im Graubereich, jedoch nicht unter $0,02 \text{ mU/l}$ finden.¹²⁶

4.3.4 TSH – Diagnostischer Nutzen

Wir konnten in unserer Studie für einen Graubereich für TSH von 0,02-0,04 mU/l eine Sensitivität von 95,4% bei einer Spezifität von 92,5% für die Diagnose einer Hyperthyreose finden.

Für die T4-Bestimmung zur Diagnose der felines Hyperthyreose wurden von Peterson et al.¹⁹ in einer Studie mit 1.310 Katzen, davon 917 Katzen mit Hyperthyreose, eine Sensitivität von 91,3% mit einer Spezifität von 100% gefunden. Für die fT4-Bestimmung wurde im Vergleich zur T4-Bestimmung eine signifikant ($p < 0,001$) höhere Sensitivität von 98,5% festgestellt, allerdings bei einer signifikant ($p < 0,001$) niedrigeren Spezifität von 93,7% (Tab.8).

Die T4-Bestimmung scheint aufgrund ihrer hohen Spezifität der sicherste Parameter zum Ausschluß einer Hyperthyreose zu sein. Um eine höhere Sensitivität zu erreichen, kann die fT4-Bestimmung herangezogen werden. Allerdings sollte diese mittels Equilibrium-Dialyseverfahren bestimmt werden, hierbei handelt es sich allerdings um eine kostspielige, Speziallaboren vorenthaltene Untersuchung. Um ebenfalls eine Erhöhung der Sensitivität zu erhalten, kann die TSH-Bestimmung herangezogen werden. Aufgrund ihrer geringeren Spezifität sollte diese Untersuchung immer in Kombination mit einer T4-Bestimmung durchgeführt werden.

Tab.8: Gegenüberstellung der Sensitivität und Spezifität von T4, fT4 (Dialyse) und TSH

	Sensitivität	Spezifität
T4 ¹⁹	91,3%	100%
fT4 ¹⁹	98,5%	93,7%
TSH (eigene Untersuchung)	95,4%	92,5%

Bei Vorliegen grenzwertiger T4-Ergebnisse oder bei hochgradigem Verdacht auf das Vorliegen einer Schilddrüsenüberfunktion mit normalen T4-Werten kann die TSH-Bestimmung zur weiteren Diagnostik herangezogen werden. Bei dann normalen TSH-Werten kann eine Hyperthyreose so gut wie ausgeschlossen werden.

Die Verfügbarkeit des humanen CLA ist gut. Die Kosten liegen im Bereich derer der T4-Bestimmung und bringen somit Vorteile gegenüber der zur weiteren Diagnostik herangezogenen fT4-Bestimmung.

Die TSH-Bestimmung könnte weitere Vorteile haben: es ist zu vermuten, dass TSH, wie beim Menschen, nicht von anderen schweren Erkrankungen oder tageszeitlichen Schwankungen beeinflusst wird,^{11;13} und dass geringgradige, undetektierbare T4-Erhöhungen deutliche TSH-Veränderungen nach sich ziehen. In diesen Fällen wird TSH eventuell als einziger veränderter Parameter messbar sein und den Verdacht auf das Vorliegen einer Hyperthyreose auslösen.

4.4 fT4 und TSH – Verlauf nach Radiojodtherapie

Für den Verlauf von fT4 und TSH nach Radiojodtherapie konnten signifikante Veränderungen ($P < 0,0001$) festgestellt werden. Da nach der Therapie die fT4-Konzentrationen in oder gar unter den Normbereich abfallen, ist aufgrund des Wegfallens des negativen Feedbacks der Schilddrüsenhormone auf die Hypophyse ein Anstieg der TSH-Konzentration zu erwarten.

In der vorliegenden Studie konnte wie in anderen Studien^{9;49;53;127} auch bei allen mit Radiojod therapierten Tieren ein signifikanter Abfall der fT4-Konzentration erkannt werden. Meric et al.¹²⁸ untersuchten den Abfall der T4-Konzentration nach Radiojodtherapie alle zwölf Stunden und fanden heraus, dass fünf von zehn Katzen bereits innerhalb von zwei Tagen T4-Konzentrationen im Normbereich zeigten. Bei Untersuchung von 31 Katzen über einen längeren Zeitraum zeigten alle bis auf drei Katzen einen Monat nach Therapie T4-Werte im Normbereich.¹²⁸ Auch Peterson et al.¹⁸ konnten in einer großen Patientengruppe 2-3 Monate nach Radiojodtherapie bei 511 von 524 Katzen einen Abfall der T4-Konzentration in den Normbereich beobachten. Dijn et al.⁴⁹ untersuchte bei 83 Katzen den Verlauf nach Radiojodtherapie und fand bereits 10 Tage nach Therapie bei 59 von 83 Katzen Werte im Normbereich zeigten. Im weiteren Verlauf erreichten 72 von 83 Katzen den Normbereich. 6 von 83 Katzen zeigten 10 Tage nach Therapie Werte unterhalb der Norm, bei 2 dieser Katzen normalisierten sich die T4-Konzentration im weiteren Verlauf.

Bei 2 der 4 dauerhaft hypothyreoten Katzen zeigten sich klinische Symptome, so dass diese Katzen mit L-Thyroxin behandelt werden mussten. Auch Otero et al.⁹ fanden in einigen Fällen einen so starken Abfall der T4-Konzentration, dass Schilddrüsenhormonkonzentrationen unterhalb des Normbereichs gemessen wurden. Dies konnten wir auch in unserer eigenen Studie beobachten.

Das Ansprechen auf die Radiojodtherapie in Bezug auf die T4-Konzentration ist vergleichbar mit der thyreostatischen Therapie mit Thiamazol. Trepanier et al.¹¹¹ fanden bei einmal täglicher Verabreichung der Thyreostatika bei 54% der Katzen bzw. bei zweimal täglicher Verabreichung bei 87% der Katzen eine Normalisierung der Schilddrüsenwerte nach 2 Wochen. Ebenso beschreibt Mooney et al.¹⁰⁰, dass nach einem Therapiezeitraum von 2-3 Wochen 90% der Katzen eine Euthyreose zeigten. In einer Langzeitstudie von Peterson et al.¹¹² erreichten 52 von 64 Katzen nach 0,5 bis 1 Monat eine Euthyreose.

Der Verlauf der TSH-Konzentration nach Radiojodtherapie bei Katzen wurde bisher nur in einer Studie untersucht: Otero et al.⁹ kontrollierte 2 bis 4 Wochen nach Therapie Veränderungen der TSH-Konzentration. In diesem Zeitraum war, wie in unseren eigenen Untersuchungen auch, kein signifikanter Anstieg zu finden. In den eigenen Untersuchungen war nur bei 14 von 95 untersuchten Katzen nach einem Zeitraum von 6 bis 16 Tagen ein Anstieg der TSH-Konzentration $> 0,02$ mU/l zu erkennen. Elf Katzen zeigten eine Normalisierung ($> 0,02$ mU/l) der TSH-Werte während eines Zeitraumes von 17 bis 42 Tagen nach Therapie und 21 weitere Katzen hatten erst nach 43 Tagen normale TSH-Konzentrationen.

Dieser langsame Anstieg der TSH-Konzentration zeigt, dass die Schilddrüsen-Hypophysen-Achse nur über einen langen Zeitraum reagiert. Kontrollen der TSH-Spiegel zu einem Zeitpunkt früher als sechs Wochen nach Therapie bringen keinen Nutzen, da in diesem Zeitraum ein Großteil der Katzen noch keinen Anstieg der TSH-Konzentration zeigt. Toft et al.¹²⁹ konnten diesen langsamen Verlauf auch beim Menschen zeigen. Bei sieben Patienten, die in den frühen Monaten nach Radiojodtherapie eine Hypothyreose entwickelten, konnte trotz des niedrigen T4-Levels ein normaler TSH-Spiegel gemessen werden.

Toft et al.¹²⁹ sahen darin das langsame Ansprechen der Schilddrüsen-Hypophysen-Achse, welche zuvor noch dem Einfluss hoher zirkulierender Schilddrüsenhormonkonzentrationen unterlag.

4.5 Hohe TSH-Level nach Radiojodtherapie

In unserer Studie wurde bei allen untersuchten euthyreoten Katzen eine TSH-Konzentration von < 0,75 mU/l gemessen. Einen oberen Normbereich konnten wir nicht festlegen, allerdings fanden wir bei 15 der mit Radiojod therapierten Katzen zu unterschiedlichen Zeitpunkten nach Radiojodtherapie ein Anstieg der TSH-Konzentration über einen Bereich von 0,75 mU/l. Der höchste gemessene Wert lag bei 6,61 mU/l. Zwei dieser Katzen zeigten eine vorübergehend subnormale und eine Katze eine konstant subnormale fT4-Konzentration. Alle anderen Katzen zeigten eine Euthyreose. Ein erhöhter TSH-Level bei Katzen nach Radiojodtherapie scheint also kein Indikator für das Vorliegen oder die Entwicklung einer Hypothyreose zu sein.

Diese Beobachtung deckt sich mit humanmedizinischen Langzeitstudien, bei denen die TSH-Konzentrationen 5 bis 22 Jahre nach Radiojodtherapie bestimmt wurden. Bei 38,6 bis 58% der Patienten konnten abnormal hohe TSH-Level sowohl bei euthyreoten als auch bei hypothyreoten Patienten gefunden werden.¹³⁰⁻¹³⁴ Da sich die TSH-Level über Zeiträume von mehreren Jahren nicht veränderten, wurde die Schlussfolgerung gezogen, dass erhöhte TSH-Konzentrationen nach Radiojodtherapie nicht der Indikator für die Entwicklung einer Hypothyreose sind.

4.6 Schilddrüsenszintigraphie

Die Schilddrüsenszintigraphie gilt als Goldstandard zur Ermittlung der Schilddrüsenfunktion. Tageszeitliche Hormonschwankungen oder das Vorliegen einer NTI spielen bei der Beurteilung der Schilddrüsenfunktion mittels Szintigraphie keine Rolle. Wenn die strahlenschutzrechtlichen Bestimmungen erfüllt sind, ist die Durchführung und Beurteilung der Schilddrüsenszintigraphie bei der Katze unkompliziert.

In Überfunktion befindliches Schilddrüsengewebe zeigt eine erhöhte Aufnahme von Radionukliden („heiße Knoten“) und ist in der Szintigraphie gut zu erkennen. In den durchgeführten Untersuchungen zeigte sich, dass die Szintigraphie sowohl in Fällen, in denen Labormessfehler vorgelegen haben (drei Katzen mit labordiagnostischer Hyperthyreose konnten in der Szintigraphie als gesund klassifiziert werden) als auch in Fällen, in denen keine vergrößerte Schilddrüse zu palpieren war, von Nutzen ist. Die Katzen mit nicht palpierbaren Schilddrüsenknoten zeigten eine Mehranreicherung hinter der Thoraxapertur, in diesen Fällen war aufgrund der Größe und Schwere der veränderten Schilddrüse der Knoten Brustwärts gewandert und somit für den Untersucher nicht auffindbar oder es handelte sich um ektopes Schilddrüsengewebe.

Die in unseren Untersuchungen gefundenen Befunde sind in Bezug auf Anzahl und Verteilung der heißen Knoten vergleichbar mit den Angaben in der Literatur (Tab.9). In der vorliegenden Studie zeigten 43,5% der Katzen mit szintigraphisch bestätigter Hyperthyreose eine unilaterale Mehranreicherung in der Schilddrüse. In vier Studien war mit 15 bis 29% bei deutlich weniger der untersuchten Katzen eine unilaterale Mehranreicherung zu finden.^{27;93;103;108} Nur in der Studie von Harvey et al.¹³⁵ war ein ähnlich hoher Anteil an unilateralen Schilddrüsenveränderungen zu finden (45%) wie in unserer Studie (43,5%). Bis auf die Studie von Fischetti et al.⁹³, die zudem nur über 19 Fälle berichtet, handelt es sich bei den Studien, wie in unseren Untersuchungen auch, um retrospektive Studien, die teils ähnliche Untersuchungszeiträume abdecken. Im Vergleich der Studien miteinander konnte weder ein regionaler noch zeitlicher Zusammenhang als Erklärung für die unterschiedliche Häufungen der Befunde festgestellt werden. Unbekannt ist, ob die Dauer der Erkrankung und damit der Untersuchungszeitpunkt, die Vorbehandlung mit Thiamazol oder die Höhe der Schilddrüsenhormonkonzentrationen eine Rolle spielen.

Befunde, die verdächtig für das Vorliegen eines Karzinomes waren, machten in allen diesen abgrenzenden Studien den erwartungsgemäß kleinsten Anteil aus.^{27;135} Hier fanden die Untersucher entsprechende Befunde bei 3 bis 4,8% der Katzen, in der vorliegenden Studie lag dieser Anteil mit 6,5% etwas höher.

Der Verdacht auf das Vorliegen eines Schilddrüsenkarzinomes allein aufgrund des Szintigraphiebefundes ist in einigen Fällen recht unsicher.

Leider liegt auch in der vorliegenden Studie nur bei zwei Katzen eine entsprechende, das Karzinom beweisende, histologische Untersuchung vor. Die anderen, in unserer Studie als verdächtig bezeichneten Katzen, zeigten entweder stark ausgedehnte, bis in den Thorax reichende, unregelmäßige Mehranreicherungen oder zusätzliche Mehranreicherungen in den Lymphknoten. Die genauen szintigraphischen Befunde der anderen Autoren zu den verdächtigen Katzen liegen uns leider nicht zum Vergleich vor.

Bezüglich der Lage der Mehranreicherungen sind mit der Studie von Harvey et al.¹³⁵ große Übereinstimmungen zu finden. So lagen in unserer Studie (86,2%) die meisten Mehranreicherungen im Halsbereich cranial der Thoraxappertur (Harvey et al.¹³⁵ 67%) und nur wenige caudal der Thoraxappertur (Harvey et al.¹³⁵ 8%, eigene Untersuchungen 2,2%). Einige Katzen zeigten Mehranreicherungen cranial und caudal der Thoraxappertur (Harvey et al.¹³⁵ 7%, eigene Untersuchungen 11,6%).

Das häufige Vorkommen bilateraler Veränderungen und Veränderung hinter der Thoraxappertur zeigt die Notwendigkeit einer Schilddrüsenszintigraphie zur Diagnose und Therapieplanung der felines Hyperthyreose.

4.7 Schwächen der Studie

Die Diagnosestellung der Hyperthyreose sollte im Routinefall durch die Bestimmung der T4-Konzentration im Serum erfolgen. Die T4-Bestimmung hat gegenüber der fT4-Bestimmung den Vorteil einer besseren Spezifität. Die fT4-Bestimmung gilt außerdem nur als zuverlässig, wenn diese mittels Equilibrium-Dialyse durchgeführt wird. Die Einteilung der Katzen in die Gruppen „Hyperthyreot“ und „Euthyreot“ unter Zuhilfenahme des fT4-Wertes ist aus den oben genannten Gründen ein Unsicherheitsfaktor der Studie. Die weitere Untersuchung mittels Schilddrüsenszintigraphie von immerhin 138 der 196 in die Gruppe der hyperthyreoten Katzen eingeteilten Tiere sollte diese Unsicherheit jedoch ausgleichen.

Für eine bessere Vergleichbarkeit des zeitlichen Verlaufs der Hormonkonzentrationen nach Radiojodtherapie wäre eine Kontrolluntersuchung zu standardisierten Zeitpunkten wünschenswert gewesen. Leider ließ dies die Studie aufgrund ihrer retrospektiven Natur nicht zu.

Ebenso wenig konnten Folgeuntersuchungen zu den Katzen mit grenzwertigen TSH-Werten und normalen fT4-Werten gefunden werden. In der telefonischen Nachverfolgung zeigte sich, dass die meisten der Tiere nie wieder eine Untersuchung der Schilddrüsenhormonkonzentrationen erfahren hatten und somit deren Verlauf nicht verfolgt werden konnte.

Tab.9: Szintigraphiefunde aus verschiedenen Veröffentlichungen im Vergleich (Angaben in %)

	1996 ¹⁰³	2004 ²⁷	2005 ⁹³	2006 ¹⁰⁸	2009 ¹³⁵	Eigene Untersuchung
Studienzeitraum	1986-1990	k.A.	Prospektiv 2004	1996-2003	1994-2007	2003-2008
Studienort	USA	Irland	USA	USA	England	Deutschland
Patientenanzahl	n=80	k.A.	n=19	n=118	n=120	n=141
Physiologischer Befund	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	2,1
Unilateraler Befund	29	15-20	21	23	45	43,5
Bilateraler Befund	71	>70	79	77	k.A.	56,5
mehr als 2 Knoten	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	12	10,9
Verdächtig für Schilddrüsenkarzinom	k.A.	3	k.A.	k.A.	4,8	6,5
Lage cranial der Thoraxappertur	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	67	86,2
Lage caudal der Thoraxappertur	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	8	2,2
Lage cranial und caudal der Thoraxappertur	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	7	11,6

k.A. = keine Angabe

5 Zusammenfassung

Um die Wertigkeit von TSH und Schilddrüsenszintigraphie in der Diagnostik der felines Hyperthyreose zu untersuchen, wurde bei 422 Katzen, die verdächtig für das Vorliegen einer Hyperthyreose waren, TSH-Bestimmungen mit einem humanen TSH-Assay durchgeführt und diese Ergebnisse retrospektiv ausgewertet. Bei 141 Katzen wurden zudem die Ergebnisse der Schilddrüsenszintigraphie beurteilt und bei 105 Katzen die Hormonveränderungen nach Radiojodtherapie untersucht. Des Weiteren wurden Signalement, anamnestische und klinische Befunde sowie Laborveränderungen retrospektiv im Vergleich zur aktuellen, vor allem aus dem amerikanischen Raum stammenden, Literatur ausgewertet.

Es konnte hinsichtlich der Rasseverteilung, der Alters- und Geschlechtsstruktur, der Symptome sowie der Laborveränderungen und Blutdruckmessungen eine Übereinstimmung mit den in der aktuellen Literatur veröffentlichten Daten gefunden werden.

Da drei labordiagnostisch als hyperthyreot geltende Katzen szintigraphisch als gesund klassifiziert werden konnten und bei drei weiteren Katzen Schilddrüsengewebe szintigraphisch nur caudal der Thoraxappertur und nicht in normaler Lokalisation nachgewiesen werden konnte, wurde der diagnostische Nutzen der Schilddrüsenszintigraphie zur Diagnose der felines Hyperthyreose bewiesen. Es konnten auch hier Übereinstimmungen der ermittelten Daten mit denen der Literatur gefunden werden.

Anhand einer großen, der Hyperthyreose verdächtigen, Patientenpopulation, die ohne Kenntnis über den TSH-Wert nach Symptomen und fT4-Konzentrationsbestimmung in eine hyperthyreote und eine euthyreote Gruppe eingeteilt wurde, konnte gezeigt werden, dass die TSH-Bestimmung bei der Katze mittels des humanen CLA zuverlässig möglich ist.

Die funktionelle Sensitivität dieses Testes liegt für TSH im Serum von Katzen bei 0,024 mU/l und wir konnten für einen Bereich von TSH < 0,02 mU/l und TSH >0,04 mU/l eine Sensitivität von 95,4% mit einer Spezifität von 92,5% für die Diagnose der felines Hyperthyreose finden. Den Bereich für TSH zwischen 0,02 mU/l und 0,04 mU/l sehen wir als Grauzone an.

Bei Untersuchung des Verlaufs der fT4- und TSH-Konzentration bei 105 Katzen nach Radiojodtherapie konnte eine signifikante Veränderung der fT4- und der TSH-Konzentration bei allen therapierten Katzen gefunden werden. Der Abfall der fT4-Konzentration erfolgt hierbei bereits innerhalb der ersten Woche nach Therapie, der Anstieg des supprimierten TSH-Levels in den Normbereich zeigt sich erst nach einem Zeitraum von Wochen bis Monaten nach Therapie. Es konnten, wie bei einigen Menschen nach Radiojodtherapie auch, bei 15 Katzen einige Wochen nach Therapie abnorm hohe TSH-Level bei normalen fT4-Werten gefunden werden. Keine der als euthyreot klassifizierten Katzen zeigte ein TSH-Level von über 0,75 mU/l, der höchste gemessene Wert einer Katze nach Radiojodtherapie lag bei 6,61 mU/l.

6 Summary

To analyze the usefulness of TSH and thyroid scintigraphy in the diagnosis of hyperthyroidism, serum activity of TSH was determined in 422 cats suspicious for hyperthyroidism using chemoluminescent technology (CLA) designed for human sera. The results were evaluated retrospectively. In 141 cats the scintigraphic findings and in 105 cats the hormone levels after therapy with radioiodine were also analyzed. Furthermore signalment, clinical signs and laboratory findings were retrospectively compared to current literature.

There was good agreement with the literature relative to breed, age, gender, clinical signs, laboratory findings, blood pressure and scintigraphic findings.

The usefulness of thyroid scintigraphy was demonstrated in three cats that were diagnosed with hyperthyroidism by elevated thyroxin levels but proved healthy by scintigraphy. Three other cats showed thyroid nodules only caudal to the thoracic inlet.

Furthermore the usefulness of TSH-measurement with CLA for diagnosing hyperthyroidism was established. The cats of this study were grouped in hyperthyroid and euthyroid cats according to clinical signs and fT₄-measurement without knowledge of TSH-levels. Functional sensitivity of this test for TSH in feline serum is 0,024 mU/l. We identified for a TSH < 0,02 mU/l and TSH > 0,04 mU/l a sensitivity of 95,4% and a specificity of 92,5%, respectively, for diagnosing feline hyperthyroidism. A TSH-level between 0,02 mU/l and 0,04 mU/l must be considered equivocal.

Development of fT₄- and TSH-levels after therapy with radioiodine showed significant differences in all cats. Decline of fT₄-levels happened mostly within one week after radioiodine therapy. Increase of suppressed TSH-levels needed weeks up to months. As described in human medicine, 15 cats showed some weeks after therapy abnormally high TSH-levels despite normal fT₄-concentrations. All euthyroid cats showed TSH-levels < 0,75 mU/l, the highest TSH-concentration of cats after radioiodine therapy was 6,61 mU/l.

7 Literaturverzeichnis

1. **Kraft W, Klee W, Bosted H, Heinritzi K.** Klinische Endokrinologie. In: Kraft W, Dürr U (Hrsg.), Klinische Labordiagnostik in der Tiermedizin. Schattauer Verlag 1997; 4: 220-231.
2. **Voigt K.** Hypothalamus-Hypophysen-Schilddrüsen-System: Stimulation des Stoffwechsels und des Wachstums durch Schilddrüsenhormone. In: Klink R, Silbernagel S (Hrsg.), Lehrbuch der Physiologie. Georg Thieme Verlag 1996; 1, 470-477.
3. **Wuttke W.** Schilddrüsen-System. In: Schmidt RF, Thews G (Hrsg.), Physiologie des Menschen. Springer Verlag 1997; 27: 390-392.
4. **Rayalam S, Eizenstat LD, Hoenig M, Ferguson DC.** Cloning and sequencing of feline thyrotropin (fTSH): heterodimeric and yoked constructs. Domest Anim Endocrinol 2006; 30: 203-217.
5. **Ward CR, Achenbach SE, Peterson ME, Drobatz KJ, Holt D.** Expression of inhibitory G proteins in adenomatous thyroid glands obtained from hyperthyroid cats. Am J Vet Res 2005; 66: 1478-1482.
6. **Stiens LR.** Entwicklung eines Produktionsprozesses für den rekombinanten humanen TSH-Rezeptor. Dissertation. Bielefeld 2001.
7. **Graham PA, Refsal KR, Nachreiner RF, Provencher-Bolliger AL.** The measurement of feline thyrotropin (TSH) using a commercial canine immunoradiometric assay. Rev Med Vet 2000; 151: 707.

-
8. **Puille M, Auch D, Spillmann T, Birke L, Bauer R.** Determination of TSH and free thyroid hormones in the diagnosis of feline hyperthyroidism. *Tierärztl Prax* 2000; 28: 289-294.
 9. **Otero T, Archer J, Billings H, Syme H, Neiger R.** Serum TSH in hyperthyroid cats pre and post therapy. *Proc. 12th ECVIM-CA/ESVIM Congress Munich* 2002: 173.
 10. **Rayalam S, Eizenstat LD, Davis RR, Hoenig M, Ferguson DC.** Expression and purification of feline thyrotropin (fTSH): Immunological detection and bioactivity of heterodimeric and yoked glycoproteins. *Domest Anim Endocrinol* 2006; 30: 185-202.
 11. **Jameson JL, Weetman AP, Hörmann R.** Erkrankungen der Schilddrüse. In: Dietel M, Suttorp N, Zeitz M (Hrsg.), *Harrisons Innere Medizin*. ABW Wissenschaftsverlag 2008; 17: 2747-2775.
 12. **Kenefick SJ, Neiger R.** The effect of trilostane treatment on circulating thyroid hormone concentrations in dogs with pituitary-dependant hyperadrenocorticism. *J Small Anim Pract* 2008; 49: 139-143.
 13. **Witherspoon LR.** Clinical utility of sensitive TSH measurements. *Lab Medicine* 2005; 36: 711-715.
 14. **Mooney CT, Shiel RE, Dixon RM.** Thyroid hormone abnormalities and outcome in dogs with non-thyroidal illness. *J Small Anim Pract* 2008; 49: 11-16.
 15. **Christ-Crain M, Meier C, Roth CB, Huber P, Staub JJ, Muller B.** Basal TSH levels compared with TRH-stimulated TSH levels to diagnose different degrees of TSH suppression: diagnostic and therapeutic impact of assay performance. *Eur J Clin Invest* 2002; 32: 931-937.

-
16. **Kasagi K, Kousaka T, Misaki T, Iwata M, Alam MS, Konishi J.** Comparison of serum thyrotrophin concentrations determined by a third generation assay in patients with various types of overt and subclinical thyrotoxicosis. *Clin Endocrinol* 1999; 50: 185-189.
 17. **Broussard JD, Peterson ME.** Changes in Clinical and Laboratory Findings in Cats with Hyperthyroidism from 1983 to 1993. *J Am Vet Med Assoc* 1995; 206:302-305.
 18. **Peterson ME.** Hyperthyroidism. In: Ettinger SJ, Feldman EC (Hrsg.), *Textbook of Veterinary Internal Medicine*. Elsevier LTD, Oxford 2000; 2: 1466.
 19. **Peterson ME, Melian C, Nichols R.** Measurement of serum concentrations of free thyroxine, total thyroxine, and total triiodothyronine in cats with hyperthyroidism and cats with nonthyroidal disease. *J Am Vet Med Assoc* 2001; 218: 529-536.
 20. **Mooney CT, Little CJL, Macrae AW.** Effect of illness not associated with the thyroid gland on serum total and free thyroxine concentrations in cats. *J Am Vet Med Assoc* 1996; 208: 2004.
 21. **McLaughlin MA.** Influence of systemic nonthyroidal illness on serum concentrations of thyroxine in hyperthyroid cats. *J Am Anim Hosp Assoc* 1993; 29: 227.
 22. **Peterson ME, Becker DV.** Radioiodine Treatment of 524 Cats with Hyperthyroidism. *J Am Vet Med Assoc* 1995; 207: 1422.
 23. **Peterson ME, Ward CR.** Etiopathologic findings of hyperthyroidism in cats. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 2007; 37: 633-645.
 24. **Slebodzinski A.** Schilddrüse. In: Döcke F (Hrsg.), *Veterinärmedizinische Endokrinologie*. Gustav-Fischer-Verlag 1994: 228-292.
 25. **Holzworth J, Theran P, Carpenter JL, Harpster NK, Todoroff RJ.** Hyperthyroidism in the cat: ten cases. *J Am Vet Med Assoc* 1980; 176: 345-353.

-
26. **Bourgeois, E.** Kropfstudie bei der Katze. Dissertation. Bern 1933.
 27. **Mooney CT, Peterson ME.** Feline Hyperthyroidism. In: Mooney CT, Peterson ME (Hrsg.), Manual of Canine and Feline Endocrinology. British Small Animal Veterinary Association 2004; 3: 152-218.
 28. **Lucke U.** A historical study of thyroid abnormalities in the domestic cat. J Small Anim Pract 1964; 5: 351-358.
 29. **Leav I, Schiller AL, Rijnberk A, Legg MA, der Kinderen PJ.** Adenomas and carcinomas of the canine and feline thyroid. Am J Pathol 1976; 83: 61-122.
 30. **Peterson ME, Randolph FJ.** Endocrine diseases. In: Sherding RG (Hrsg.), The Cat: Diagnosis and Clinical Management. Churchill Livingstone, New York, 1989; 2: 1095.
 31. **Kennedy RL, Thoday KL.** Autoantibodies in feline hyperthyroidism. Vet Rec 1984; 114: 575.
 32. **Peterson ME, Livingston P, Brown RS.** Lack of circulating thyroid stimulating immunoglobulins in cats with hyperthyroidism. Vet Immunol Immunopathol 1987; 16: 277-282.
 33. **Brown RS, Keating P, Livingston PG, Bullock L.** Thyroid growth immunoglobulins in feline hyperthyroidism. Thyroid 1992; 2: 125-130.
 34. **Peter HJ, Gerber H, Studer H, Becker DV, Peterson ME.** Autonomy of growth and of iodine metabolism in hyperthyroid feline goiters transplanted onto nude mice. J Clin Invest 1987; 80: 491-498.
 35. **Gerber H, Peter H, Ferguson DC, Peterson ME.** Etiopathology of feline toxic nodular goiter. Vet Clin North Am Small Anim Pract 1994; 24: 541-565.

-
36. **Nguyen LQ, Arseven OK, Gerber H, Stein BS, Jameson JL, Kopp P.** Cloning of the cat TSH receptor and evidence against an autoimmune etiology of feline hyperthyroidism. *Endocrinology* 2002; 143: 395-402.
 37. **Olczak J, Jones BR, Pfeiffer DU, Squires RA, Morris RS, Markwell PJ.** Multivariate analysis of risk factors for feline hyperthyroidism in New Zealand. *N Z Vet J* 2005; 53: 53-58.
 38. **Kass PH, Peterson ME, Levy J, James K, Becker DV, Cowgill L.** Evaluation of environmental, nutritional, and host factors in cats with hyperthyroidism. *J Vet Intern Med* 1999; 13: 323-329.
 39. **Thoday KL, Mooney CT.** Historical, clinical and laboratory features of 126 hyperthyroid cats. *Vet Rec* 1992; 131: 257-264.
 40. **Edinboro CH, Scott-Moncrieff JC, Janovitz E, Thacker HL, Glickman LT.** Epidemiologic study of relationships between consumption of commercial canned food and risk of hyperthyroidism in cats. *J Am Vet Med Assoc* 2004; 224: 879-886.
 41. **Scarlett JM.** Epidemiology of Thyroid Diseases of Dogs and Cats. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 1994; 24: 477-486.
 42. **Tarttelin MF, Johnson LA, Cooke RR, Ford HC, Feek CM.** Serum free thyroxine levels respond inversely to changes in levels of dietary iodine in the domestic cat. *N Z Vet J* 1992; 40: 66-68.
 43. **Kyle AHM, Tarttelin MF, Cooke RR, Ford HC.** Serum-Free Thyroxine Levels in Cats Maintained on Diets Relatively High Or Low in Iodine. *N Z Vet J* 1994; 42: 101-103.
 44. **Watson SG, Radford AD, Kipar A, Ibarrola P, Blackwood L.** Somatic mutations of the thyroid-stimulating hormone receptor gene in feline hyperthyroidism: parallels with human hyperthyroidism. *J Endocrinol* 2005; 186: 523-537.

-
45. **Hammer KB, Holt DE, Ward CR.** Altered expression of G proteins in thyroid gland adenomas obtained from hyperthyroid cats. *Am J Vet Res* 2000; 61: 874-879.
 46. **Feeney DA, Jessen CR, Weichselbaum RC.** Paired Pre- and Post-treatment Serum Biochemical Parameters and Thyroxine Concentrations in a Cohort of Ninety Seven Radioiodine-treated Hyperthyroid Cats. *Intern J Appl Res Vet Med* 2011; 9: 40-51.
 47. **Gordon JM, Ehrhart EJ, Sisson DD, Jones MA.** Juvenile hyperthyroidism in a cat. *J Am Anim Hosp Assoc* 2003; 39: 67-71.
 48. **Peterson ME, Kintzer PP, Cavanagh PG.** Feline hyperthyroidism: pretreatment clinical and laboratory evaluation of 131 cases. *J Am Vet Med Assoc* 1983; 183: 103-110.
 49. **Dijl IC, Hof AJ.** Treatment of feline hyperthyroidism with radioactive iodine-131. *Tijdschr Diergeneeskd* 2008; 133: 54-62.
 50. **Becker TJ, Graves TK, Kruger JM, Braselton WE, Nachreiner RF.** Effects of methimazole on renal function in cats with hyperthyroidism. *J Am Anim Hosp Assoc* 2000; 36: 215-223.
 51. **Graves TK, Olivier NB, Nachreiner RF, Kruger JM, Walshaw R, Stickle RL.** Changes in Renal-Function Associated with Treatment of Hyperthyroidism in Cats. *Am J Vet Res* 1994; 55: 1745-1749.
 52. **Adams WH, Daniel GB, Legendre AM, Gompf RE, Grove CA.** Changes in renal function in cats following treatment of hyperthyroidism using I-131. *Vet Radiol Ultrasound* 1997; 38: 231-238.
 53. **Boag AK, Neiger R, Slater L, Stevens KB, Haller M, Church DB.** Changes in the glomerular filtration rate of 27 cats with hyperthyroidism after treatment with radioactive iodine. *Vet Rec* 2007; 161: 711-715.

-
54. **Joseph RJ, Peterson, ME.** Review and comparison of neuromuscular and central nervous system manifestations of hyperthyroidism in cats and humans. *Prog Vet Neurol* 1993; 3:114.
55. **Papasouliotis K, Muir P, Gruffydd-Jones TJ, Galloway P, Smerdon T, Cripps PJ.** Decreased Orocaecal Transit Time, As Measured by the Exhalation of Hydrogen in Hyperthyroid Cats. *Res Vet Sci* 1993; 55: 115-118.
56. **Schlesinger DP, Rubin SI, Papich MG, Hamilton DL.** Use of Breath Hydrogen Measurement to Evaluate Orocaecal Transit Time in Cats Before and After Treatment for Hyperthyroidism. *Can J Vet Res* 1993; 57: 89-94.
57. **Ingbar DH.** The respiratory system in thyrotoxicosis. In: Braverman LE, Uttinger RD (Hrsg.), *The Thyroid: A Fundamental and Clinical Text*. JB Lippincott, Philadelphia 1991; 6: 744.
58. **Norsworthy GD, Adams VJ, McElhaney MR, Milios JA.** Relationship between semi-quantitative thyroid palpation and total thyroxine concentration in cats with and without hyperthyroidism. *J Feline Med Surg* 2002; 4: 139-143.
59. **Norsworthy GD, Adams VJ, McElhaney MR, Milios JA.** Palpable thyroid and parathyroid nodules in asymptomatic cats. *J Feline Med Surg* 2002; 4: 145-151.
60. **Boretti FS, Sieber-Ruckstuhl NS, Gerber B.** Thyroid enlargement and its relationship to clinicopathological parameters and T4 status in suspected hyperthyroid cats. *J Feline Med Surg* 2009; 11: 286-292.
61. **Graves TK, Peterson ME.** Diagnosis of occult hyperthyroidism in cats. *Probl Vet Med* 1990; 2: 683-692.
62. **Graves TK, Peterson ME.** Occult hyperthyroidism in cats. In: Kirk RW, Bongora JD (Hrsg.), *Current Veterinary Therapie XI*. WB Saunders 1992; 11: 334.

-
63. **Connolly DJ, Guitian J, Boswood A, Neiger R.** Serum troponin I levels in hyperthyroid cats before and after treatment with radioactive iodine. *J Feline Med Surg* 2005; 7: 289-300.
64. **Sun ZQ, Ojamaa K, Nakamura TY, Artman M, Klein I, Coetzee WA.** Thyroid hormone increases pacemaker activity in rat neonatal atrial myocytes. *J Mol Cell Cardiol* 2001; 33: 811-824.
65. **Klein I, Hong C.** Effects of thyroid hormone on cardiac size and myosin content of the heterotopically transplanted rat heart. *J Clin Invest* 1986; 77: 1694-1698.
66. **Coulombe P, Dussault JH, Walker P.** Catecholamine metabolism in thyroid disease. II. Norepinephrine secretion rate in hyperthyroidism and hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 1977; 44: 1185-1189.
67. **Carvalho-Bianco SD, Kim BW, Zhang JX.** Chronic cardiac-specific thyrotoxicosis increases myocardial beta-adrenergic responsiveness. *Mol Endocrinol* 2004; 18: 1840-1849.
68. **Kobayashi DL, Peterson ME, Graves TK, Lesser M, Nichols CE.** Hypertension in cats with chronic renal failure or hyperthyroidism. *J Vet Intern Med.* 1990; 4: 58-62.
69. **Stepien RL, Rapoport GS, Henik RA.** Effect of measurement method on blood pressure findings in cats before and after therapy for hyperthyroidism. *J Vet Intern Med* 2003; 17:754.
70. **Syme HM, Elliot J.** The prevalence of hypertension in hyperthyroid cats at diagnosis and following treatment. *J Vet Intern Med* 2003;17:754-755.
71. **Syme HM.** Cardiovascular and renal manifestations of hyperthyroidism. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 2007; 37: 723-43.
72. **Peschle C.** Erythropoiesis. *Annu Rev Med* 1980; 31: 303-314.

-
73. **Sullivan P, Gompf R, Schmeitzel L, Clift R, Cottrell M, McDonald TP.** Altered platelet indices in dogs with hypothyroidism and cats with hyperthyroidism. *Am J Vet Res* 1993; 54: 2004..
74. **Biscoveanu M, Hasinski S.** Abnormal results of liver function tests in patients with Graves' disease. *Endocr Pract* 2000; 6: 367-369.
75. **Mooney CT.** Carbimazole therapy of feline hyperthyroidism. *J Small Anim Pract* 1992; 33: 228.
76. **Duda RJ, Jr., O'Brien JF, Katzmann JA, Peterson JM, Mann KG, Riggs BL.** Concurrent assays of circulating bone Gla-protein and bone alkaline phosphatase: effects of sex, age, and metabolic bone disease. *J Clin Endocrinol Metab* 1988; 66: 951-957.
77. **Archer FJ, Taylor SM.** Alkaline phosphatase bone isoenzyme and osteocalcin in the serum of hyperthyroid cats. *Can Vet J* 1996; 37: 735-739.
78. **Horney BS, Farmer AJ, Honor DJ, MacKenzie A, Burton S.** Agarose gel electrophoresis of alkaline phosphatase isoenzymes in the serum of hyperthyroid cats. *Vet Clin Pathol* 1994; 23: 98-102.
79. **Barber PJ, Elliott J.** Study of calcium homeostasis in feline hyperthyroidism. *J Small Anim Pract* 1996; 37: 575-582.
80. **Schenck PA.** Calcium homeostasis in thyroid disease in dogs and cats. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 2007; 37: 693-708.
81. **DiBartola SP, Broome MR, Stein BS, Nixon M.** Effect of treatment of hyperthyroidism on renal function in cats. *J Am Vet Med Assoc* 1996; 208: 875.
82. **Peterson ME, Broussard JD, Gamble DA.** Use of the thyrotropin releasing hormone stimulation test to diagnose mild hyperthyroidism in cats. *J Vet Intern Med* 1994; 8: 279-286.

-
83. **Tomsa K, Glaus TM, Kaci GM, Pospischil A, Reusch CE.** Thyrotropin-releasing hormone stimulation test to assess thyroid function in severely sick cats. *J Vet Intern Med* 2001; 15: 89-93.
84. **Shiel RE, Mooney CT.** Testing for hyperthyroidism in cats. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 2007; 37: 671-91.
85. **Mooney CT, Thoday KL, Doxey DL.** Serum thyroxine and triiodothyronine responses of hyperthyroid cats to thyrotropin. *Am J Vet Res* 1996; 57: 987-991.
86. **Hasler A, Rohner K.** Serious adverse-effects after TSH stimulation in dogs. *Schweizer Archiv für Tierheilkunde* 1992; 134: 423-427.
87. **Stegeman JR, Graham PA, Hauptman JG.** Use of recombinant human thyroid-stimulating hormone for thyrotropin-stimulation testing of euthyroid cats. *Am J Vet Res* 2003; 64: 149-152.
88. **van Hoek IM, Peremans K, Vandermeulen E, Duchateau L, Gommeren K, Daminet S.** Effect of recombinant human thyroid stimulating hormone on serum thyroxin and thyroid scintigraphy in euthyroid cats. *J Feline Med Surg* 2009; 11: 309-314.
89. **van Hoek IMI, Daminet S, Vandermeulen E, Dobbeleir A, Duchateau L, Peremans K.** Recombinant human thyrotropin administration enhances thyroid uptake of radioactive iodine in hyperthyroid cats. *J Vet Intern Med* 2008; 22: 1340-1344.
90. **Müller J, Neiger R.** TSH Stimulation test with recombinant human TSH (rh-TSH) for the diagnosis of feline hyperthyroidism. *ECVIM congress 2011 (Abstract)*.
91. **Kintzer PP, Peterson ME.** Nuclear medicine of the thyroid gland. Scintigraphy and radioiodine therapy. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 1994; 24: 587-605.

-
92. **Nieckarz JA, Daniel GB.** The effect of methimazole on thyroid uptake of pertechnetate and radioiodine in normal cats. *Vet Radiol Ultrasound* 2001; 42: 448-457.
93. **Fischetti AJ, Drost WT, DiBartola SP, Chew DJ, Schenck PA, Meadows C.** Effects of methimazole on thyroid gland uptake of ^{99m}Tc-pertechnetate in 19 hyperthyroid cats. *Vet Radiol Ultrasound* 2005; 46: 267-272.
94. **Puille M, Knietsch M, Spillmann T, Grunbaum EG, Bauer R.** Radioiodine treatment of feline hyperthyroidism in Germany. *Nuklearmedizin* 2002; 41: 245-251.
95. **Daniel GB, Sharp DS, Nieckarz JA, Adams W.** Quantitative thyroid scintigraphy as a predictor of serum thyroxin concentration in normal and hyperthyroid cats. *Vet Radiol Ultrasound* 2002; 43: 374-382.
96. **Feeney DA, Anderson KL.** Nuclear imaging and radiation therapy in canine and feline thyroid disease. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 2007; 37: 799-821.
97. **Beck KA, Hornof WJ, Feldman EC.** The normal feline thyroid: technetium pertechnetate imaging and determination of thyroid to salivary gland radioactivity ratios in 10 normal cats. *Vet Radiol Ultrasound* 1985; 26:35-38.
98. **Wisner ER, Nyland TG.** Ultrasonography of the thyroid and parathyroid glands. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 1998; 28: 973-991.
99. **Drost WT, Mattoon JS, Weisbrode SE.** Use of helical computed tomography for measurement of thyroid glands in clinically normal cats. *Am J Vet Res* 2006; 67: 467-471.
100. **Mooney CT.** Feline hyperthyroidism - Diagnostics and therapeutics. *Vet ClinNorth Am Small Anim Prac* 2001; 31: 963-983.
101. **van Hoek IM, Peremans K, Waelbers T, Vandermeulen E, Daminet S.** Non-surgical treatment of feline hyperthyroidism: options and considerations. *Vlaams Diergeneeskundig Tijdschrift* 2007; 76: 69-80.

-
102. **Behrend EN.** Medical therapy of feline hyperthyroidism. Compendium on Continuing Education for the Practicing Veterinarian 1999; 21: 235-+.
103. **Forrest LJ, Baty CJ, Metcalf MR, Thrall DE.** Feline hyperthyroidism: Efficacy of treatment using volumetric analysis for radioiodine dose calculation. Vet Radiol Ultrasound 1996; 37: 141-145.
104. **Nykamp SG, Dykes NL, Zarfoss MK, Scarlett JM.** Association of the risk of development of hypothyroidism after iodine 131 treatment with the pretreatment pattern of sodium pertechnetate Tc 99m uptake in the thyroid gland in cats with hyperthyroidism: 165 cases (1990-2002). J Am Vet Med Assoc 2005; 226: 1671-1675.
105. **Mooney CT.** Radioactive Iodine Therapy for Feline Hyperthyroidism Efficacy and Administration Routes. J Small Anim Pract 1994; 35: 289-294.
106. **Peterson ME.** Radioiodine treatment of hyperthyroidism. Clin Tech Small Anim Pract 2006; 21: 34-39.
107. **Puille N, Puille M, Neiger R.** Radioiodine treatment of feline hyperthyroidism: 105 cases. Tierärztl Prax 2007; 35: 447-451.
108. **Milner RJ, Channell CD, Levy JK, Schaer M.** Survival times for cats with hyperthyroidism treated with iodine 131, methimazole, or both: 167 cases (1996-2003). J Am Vet Med Assoc 2006; 228: 559-563.
109. **Trepanier LA.** Pharmacologic management of feline hyperthyroidism. Vet Clin North Am Small Anim Pract 2007; 37: 775-788.
110. **Sartor LL, Trepanier LA, Kroll MM, Rodan I, Challoner L.** Efficacy and safety of transdermal methimazole in the treatment of cats with hyperthyroidism. J Vet Intern Med 2004; 18: 651-655.

-
111. **Trepanier LA, Hoffman SB, Kroll M, Rodan I, Challoner L.** Efficacy and safety of once versus twice daily administration of methimazole in cats with hyperthyroidism. *J Am Vet Med Assoc* 2003; 222: 954-958.
112. **Peterson ME, Kintzer PP, Hurvitz AI.** Methimazole treatment of 262 cats with hyperthyroidism. *J Vet Intern Med* 1988; 2: 150-157.
113. **Lecuyer M, Prini S, Dunn ME, Douce MY.** Clinical efficacy and safety of transdermal methimazole in the treatment of feline hyperthyroidism. *Can Vet J* 2006; 47: 131-135.
114. **Sassnau R.** Methimazole injection, an alternative way in the treatment of feline hyperthyroidism. *Tierärztl Prax* 1999; 27: 131-135.
115. **Flanders JA, Harvey HJ, Erb HN.** Feline thyroidectomy: a comparison of postoperative hypocalcemia associated with three different surgical techniques. *Vet Surg* 1988; 17: 59.
116. **Radlinsky MG.** Thyroid surgery in dogs and cats. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 2007; 37: 789-798.
117. **Naan EC, Kirpensteijn J, Kooistra HS, Peeters ME.** Results of thyroidectomy in 101 cats with hyperthyroidism. *Vet Surg* 2006; 35: 287-293.
118. **Goldstein RE, Long C, Swift NC.** Percutaneous ethanol injection for treatment of unilateral hyperplastic thyroid nodules in cats. *J Am Vet Med Assoc.* 2001; 218: 1298-1302.
119. **Wells AL, Long CD, Hornof WJ.** Use of percutaneous ethanol injection for treatment of bilateral hyperplastic thyroid nodules in cats. *J Am Vet Med Assoc.* 2001; 218: 1293-1297.
120. **Mallery KF, Pollard RE, Nelson RW, Hornof WJ, Feldman EC.** Percutaneous ultrasound-guided radiofrequency heat ablation for treatment of hyperthyroidism in cats. *JAm Vet Med Assoc* 2003; 223: 1602-1607.

-
121. **Bodey AR, Sansom J.** Epidemiological study of blood pressure in domestic cats. *J.Small Anim Pract* 1998; 39: 567-573.
122. **Nygaard B, Hegedus L, Nielsen KG, Ulriksen P, Hansen JM.** Long-term effect of radioactive iodine on thyroid function and size in patients with solitary autonomously functioning toxic thyroid nodules. *Clin.Endocrinol* 1999; 50: 197-202.
123. **Nygaard B, Hegedus L, Ulriksen P, Nielsen KG, Hansen JM.** Radioiodine therapy for multinodular toxic goiter. *Arch Intern Med* 1999; 159: 1364-1368.
124. **Slater MR, Komkov A, Robinson LE, Hightower D.** Long-Term Follow-Up of Hyperthyroid Cats Treated with I-131. *Vet Radiol Ultrasound* 1994; 35: 204-209.
125. **Kraft W, Danckert D.** Development of a cat population. Part 1: Part of cats in veterinary practice, sex, breed, and age development - a comparison of the years 1967 and 1997. *Tierärztl Prax* 1999; 27: 194-197.
126. **Goichot B, Sapin R, Schlienger JL.** Subclinical hyperthyroidism: considerations in defining the lower limit of the thyrotropin reference interval. *Clin Chem* 2009; 55: 420-424.
127. **Chun R, Garrett LD, Sargeant J, Sherman A, Hoskinson JJ.** Predictors of response to radioiodine therapy in hyperthyroid cats. *Vet Radiol Ultrasound* 2002; 43: 587-591.
128. **Meric SM, Hawkins EC, Washabau RJ, Turrel JM, Feldman EC.** Serum thyroxine concentrations after radioactive iodine therapy in cats with hyperthyroidism. *J Am Vet Med Assoc* 1986; 188: 1038-1040.
129. **Toft AD, Irvine WJ, Hunter WM, Ratcliffe JG, Seth J.** Anomalous plasma TSH levels in patients developing hypothyroidism in the early months after I-131 therapy for thyrotoxicosis. *J Clin Endocrinol Metab* 1974; 39: 607-609.

-
130. **Toft AD, Irvine WJ, Hunter WM, Seth J.** Plasma TSH and serum T-4 levels in long-term follow-up of patients treated with ¹³¹I for thyrotoxicosis. *Br Med J* 1974; 3: 152-153.
131. **Saito S, Sakurada T, Yamamoto M.** Long-term results of radioiodine (¹³¹I) treatment in 331 patients with Graves' disease. *Nippon Naika Gakkai Zasshi* 1979; 68: 724-732.
132. **Slingerland DW, Hershman JM, Dell ES, Burrows BA.** Thyrotropin and PBI in radioiodine treated hyperthyroid patients. *J Clin Endocrinol Metab* 1972; 35: 912-917.
133. **Tunbridge WM, Harsoulis P, Goolden AW.** Thyroid function in patients treated with radioactive iodine for thyrotoxicosis. *Br Med J* 1974; 3: 89-92.
134. **Toft AD, Hunter WM, Barnes EW, Seth J, Irvine WJ.** Raised plasma-thyroid-stimulating-hormone levels in thyrotoxic patients treated with iodine-131. *Lancet* 1973; 2: 644-645.
135. **Harvey AM, Hibbert A, Barrett EL.** Scintigraphic findings in 120 hyperthyroid cats. *J Feline Med Surg* 2009; 11: 96-106.

Danksagung

Ich möchte mich an dieser Stelle bei all Jenen bedanken, die zum Gelingen der Arbeit beigetragen haben.

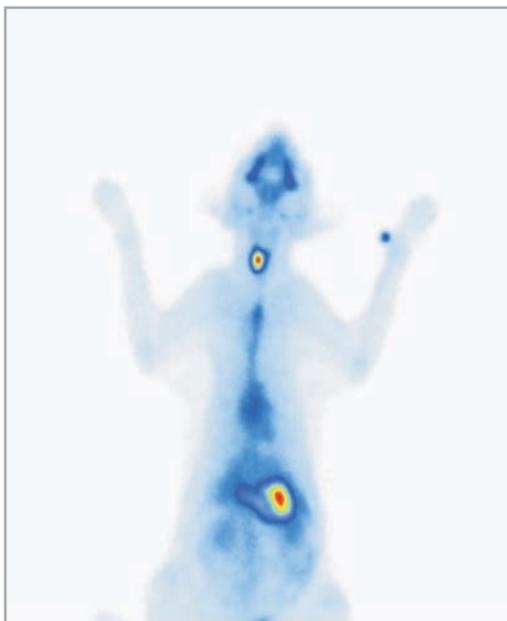
Zunächst möchte ich mich bei Herrn Prof. Dr. Reto Neiger für die Überlassung des interessanten Promotionsthemas sowie seiner kompetenten fachlichen Beratung bei der Durchführung der vorliegenden Arbeit bedanken.

Mein Dank gilt außerdem Frau Nicole Puille und Herrn Dr. Max Puille, die zum einen die meisten der in dieser Arbeit retrospektiv untersuchten Patienten betreuten, mir die Ergebnisse der TSH-Bestimmungen überließen und mich zum anderen in das Gebiet der Schilddrüsenszintigraphie und Radiojodtherapie einarbeiteten.

Weiterhin möchte ich mich bei Herrn Dr. rer. nat. K. Failing und Herrn A. Schaubmar vom Institut für Biomathematik für die Erstellung der Statistik sowie bei Herrn Prof. Dr. N. Katz vom Institut für Klinische Chemie und Pathobiochemie des Universitätsklinikums Gießen und Marburg für die Analyse der Schilddrüsenhormonkonzentrationen bedanken.

Insbesondere möchte ich mich bei meinen Eltern bedanken, die mir durch Ihre finanzielle Unterstützung das Studium der Veterinärmedizin ermöglicht haben.

Besonderer Dank gilt auch meinem Mann Uwe, der mich bei der Fertigstellung dieser Arbeit unterstützt hat.



édition scientifique
VVB LAUFERSWEILER VERLAG

VVB LAUFERSWEILER VERLAG
STAUFBENGRING 15
D-35396 GIESSEN

Tel: 0641-5599888 Fax: -5599890
redaktion@doktorverlag.de
www.doktorverlag.de

ISBN: 978-3-8359-5852-4



9 783835 195852 4