

JULIA VENEMA

Cobalamin- und Folsäurekonzentrationen
hyperthyreoter Katzen vor und
nach Radiojodbehandlung



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.

Die rechtliche Verantwortung für den gesamten Inhalt dieses Buches liegt ausschließlich bei dem Autor dieses Werkes.

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 2017

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 2017

© 2017 by VVB LAUFERSWEILER VERLAG, Giessen
Printed in Germany



édition linguistique
VVB LAUFERSWEILER VERLAG

STAUFBENBERGRING 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)
und Institut für Veterinär-Physiologie und -Biochemie
Fachbereich Veterinärmedizin
der Justus-Liebig-Universität Gießen
Betreuer: Prof. Dr. R. Neiger und Prof. Dr. M. Diener

Cobalamin- und Folsäurekonzentrationen hyperthyreoter Katzen vor und nach Radiojodbehandlung

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

eingereicht von

Julia Venema
Tierärztin aus Harscheid

Gießen 2017

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

Dekan:

Prof. Dr. Dr. h.c. Martin Kramer

Gutachter:

Prof. Dr. Martin Diener

Prof. Dr. Reto Neiger

Prof. Dr. Kerstin Fey

Tag der Disputation: 18.07.2017

Meiner Familie

Inhaltsverzeichnis

1 Einleitung	- 1 -
2 Literaturübersicht	- 2 -
2.1 Die Schilddrüse	- 2 -
2.1.1 Hypothalamus-Hypophysen-Schilddrüsen-Achse	- 2 -
2.1.2 Physiologie der Schilddrüse	- 2 -
2.2 Die feline Hyperthyreose.....	- 4 -
2.2.1 Geschichte	- 4 -
2.2.2 Präsentation der hyperthyreoten Katze	- 5 -
2.2.2.1 Signalement	- 5 -
2.2.2.2 Anamnese.....	- 6 -
2.2.2.3 Klinische Untersuchung.....	- 8 -
2.2.3 Laborveränderungen im Rahmen einer feline Hyperthyreose	- 11 -
2.2.3.1 Blutbild	- 11 -
2.2.3.2 Klinische Chemie.....	- 11 -
2.2.4 Diagnostik der feline Hyperthyreose	- 14 -
2.2.4.1 Schilddrüsenhormone	- 14 -
2.2.4.2 Laborveränderungen: Schilddrüsenfunktionstests.....	- 17 -
2.2.4.3 Szintigraphie	- 18 -
2.2.5 Therapie.....	- 20 -
2.2.5.1 Radiojodbehandlung	- 20 -
2.2.5.2 Thyreoidektomie.....	- 22 -
2.2.5.3 Medikamentelle Therapie	- 23 -
2.2.5.4 Alimentäre Therapie: jodreduzierte Diät.....	- 25 -
2.3 Cobalamin und Folsäure.....	- 27 -

Inhaltsverzeichnis

2.3.1 Cobalamin	- 27 -
2.3.1.1 Cobalamin Physiologie.....	- 27 -
2.3.1.2 Cobalamin Pathologie.....	- 28 -
2.3.1.3 Therapie einer Hypocobalaminämie.....	- 35 -
2.3.1.4 Cobalamin als Darmfunktionsparameter	- 36 -
2.3.2 Folsäure	- 38 -
2.3.2.1 Folsäure Physiologie.....	- 38 -
2.3.2.2 Folsäure Pathologie	- 40 -
2.3.2.3 Therapie eines Folsäuremangels.....	- 43 -
2.3.2.4 Folsäure als Darmfunktionsparameter.....	- 43 -
2.3.3 Cobalamin und Folsäure bei Menschen mit Schilddrüsenerkrankungen..	- 44 -
2.3.4 Cobalamin und Folsäure bei hyperthyreoten Katzen.....	- 46 -
3 Eigene Untersuchungen	- 53 -
3.1 Material und Methoden	- 53 -
3.1.1 Studiendesign	- 53 -
3.1.2 Erhobene Daten und durchgeführte Untersuchungen	- 53 -
3.1.2.1 Anamnese der Katzen und Besitzerfragebogen.....	- 53 -
3.1.2.2 Voruntersuchungen.....	- 56 -
3.1.2.3 Blutproben	- 56 -
3.1.2.4 Messungen von T ₄ -, Cobalamin- und Folsäurekonzentrationen	- 57 -
3.1.2.5 Szintigraphie der Schilddrüse und Behandlung mit I-131.....	- 58 -
3.1.3 Ausschlusskriterien	- 59 -
3.1.4 Statistische Auswertungen	- 60 -
3.2 Ergebnisse.....	- 60 -

Inhaltsverzeichnis

3.2.1 Signalement.....	- 60 -
3.2.2 Szintigraphie	- 61 -
3.2.3 Radiojodbehandlung	- 61 -
3.2.4 Klinische Symptomatik initial und nach der Therapie.....	- 61 -
3.2.5 Blutuntersuchungen.....	- 62 -
3.2.5.1 Ausgewählte Parameter der Hämatologie	- 62 -
3.2.5.2 Verläufe der Thyroxinkonzentrationen	- 63 -
3.2.5.3 Verläufe der Cobalaminkonzentrationen.....	- 65 -
3.2.5.4 Verläufe der Folsäurekonzentrationen.....	- 68 -
3.2.6 Verläufe von fBMI und Gewicht	- 73 -
4. Diskussion.....	- 77 -
4.1 Signalement und Symptome.....	- 77 -
4.1.1 Signalement.....	- 77 -
4.1.1.1 Rasseverteilung.....	- 77 -
4.1.1.2 Alters- und Geschlechtsstruktur	- 77 -
4.1.1.3 Body Condition Score und Gewicht	- 78 -
4.1.2 Symptome	- 79 -
4.2 Szintigraphie.....	- 80 -
4.3 Laborveränderungen.....	- 83 -
4.3.1 Hämatologische Veränderungen bei hyperthyreoten Katzen	- 83 -
4.3.2 Thyroxinkonzentrationen im hyperthyreoten Zustand und im Verlauf nach der Radiojodbehandlung	- 84 -
4.4 Cobalamin- und Folsäurekonzentrationen im hyperthyreoten Zustand und im Verlauf nach der Radiojodbehandlung.....	- 85 -
4.4.1 Cobalaminkonzentrationen	- 85 -

Inhaltsverzeichnis

4.4.2 Folsäurekonzentrationen	- 91 -
4.4.3 Schlussfolgerungen aus den von uns erhobenen Daten zu Cobalamin- und Folsäurekonzentrationen hyperthyreoter Katzen im Vergleich zu Hypothesen aus der veterinärmedizinischen Literatur	- 95 -
4.5 Schwächen der Studie.....	- 98 -
5 Zusammenfassung.....	- 100 -
6 Summary	- 102 -
7 Literaturverzeichnis	- 104 -

Abkürzungsverzeichnis

Im Rahmen der Arbeit verwendete Abkürzungen:

AAFCO	Association of American Feed Controls Officials
ALT	Alaninaminotransferase
AP	Alkalische Phosphatase
AST	Aspartataminotransferase
ATP	Adenosintriphosphat
CLIA	Chemilumineszenz Assay
DHF	Dihydrofolsäure
DIT	Dijodtyrosin
ECLIA	Elektrochemilumineszenz Assay
EPI	Exokrine Pankreasinsuffizienz
fBMI	Feline Body Mass Index
FIGLU	Formiminglutaminsäure
FOLR α	Folatrezeptor α
FOLR β	Folatrezeptor β
fT ₃	Freies T ₃
fT ₄	Freies T ₄
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
HoloTC II	Holotranscobalamin II
Hyc	Homozystein
I-131	Radioaktives Jodisotop 131
IBD	Inflammatory Bowel Disease
IF	Intrinsic Factor
LIM	Leg Index Measurement
MBq	Mega Becquerel
mCi	Millicurie
MCV	Mean corpuscular volume
MIT	Monojodtyrosin

Abkürzungsverzeichnis

MMA	Methylmalonsäure
PCFT	Protonengekoppelter Folattransporter
PCV	Packed cell volume
PD	Polydipsie
PTH	Parathormon
PU	Polyurie
RBC	Red blood cell
RFC	Reduced Folate Carrier
ROI	Region of interest
rT ₃	Reverses T ₃
T ₃	Trijodthyronin
T ₄	Thyroxin
TBG	Thyroxin-bindendes Globulin
Tc-99m	Technetium-99m
Tg	Thyreoglobulin
THF	Tetrahydrofolsäure
TLI	Trypsin-like Immunoreactivity
TPO	Thyreoidea-Peroxidase
TRE	Thyroid-Hormone-Response-Elements
TRH	Thyreotropin-Releasing-Hormone
TS ratio	Thyroid to salivary ratio
TSH	Thyreoidea-stimulierendes-Hormon
TTR	Transthyretin

1 Einleitung

Die Hyperthyreose ist die häufigste Endokrinopathie der älteren und geriatrischen Katze.

Das klinische Bild ist vielfältig und umfasst Symptome wie Gewichtsverlust, Polyphagie, Polyurie, Polydipsie, Wesensveränderungen und häufig auch gastrointestinale Symptome wie Erbrechen und Durchfall.

Die Bestimmung von Cobalamin- und Folsäurekonzentrationen aus dem Serum dient als Routinelaborparameter in der Diagnostik chronischer gastrointestinaler Erkrankungen zur Evaluation der Absorptionsfähigkeit des Dünndarms.

Cobalamin (Vitamin B₁₂) und Folsäure (Vitamin B₉) sind wasserlösliche essentielle Vitamine, welche ausschließlich über den Dünndarm in den Körper aufgenommen werden. Die Absorption beider Vitamine aus der Nahrung ist ein komplizierter rezeptormedierter Prozess mit zahlreichen Zwischenschritten. Während Cobalamin ausschließlich im Ileum aufgenommen wird, wird Folsäure ausschließlich im Duodenum und proximalen Jejunum absorbiert. Die Serumkonzentrationen beider Vitamine können bei entzündlichen oder infiltrativen Erkrankungen des Dünndarms oder einer exokrinen Pankreasinsuffizienz (ausschließlich Cobalamin) erniedrigt sein.

Ziel dieser Studie war es, die Serumkonzentrationen der gastrointestinalen Biomarker Cobalamin und Folsäure bei hyperthyreoten Katzen zu ermitteln und in Relation zu der jeweiligen klinischen Symptomatik sowie der Thyroxinkonzentrationen zu setzen.

Weiterhin sollte untersucht werden, ob eine Wiederherstellung des euthyreoten Status durch eine Behandlung mit radioaktivem Jod einen Effekt auf die Cobalamin- und Folsäurekonzentrationen sowie das klinische Bild der Katzen hatte.

2 Literaturübersicht

2.1 Die Schilddrüse

2.1.1 Hypothalamus-Hypophysen-Schilddrüsen-Achse

Die Hypothalamus-Hypophysen-Schilddrüsen-Achse ist ein klassischer Regelkreis. So veranlasst das durch den Hypothalamus synthetisierte und gespeicherte Peptidhormon TRH (Thyreotropin-Releasing-Hormon), welches über das lokale Portalsystem zu den thyreotropen Zellen des Hypophysenvorderlappens transportiert wird, die Synthese und Freisetzung von TSH (Thyreotrope-stimulierendes Hormon oder Thyreotropin) aus diesem. Das Zielorgan von TSH ist die Schilddrüse. Eine Kopplung von TSH an die TSH-Rezeptoren der Schilddrüse bewirkt eine erhöhte Aktivität des Natrium-Jodid-Symporters der Thyreozyten, reguliert sämtliche Syntheseschritte der Schilddrüsenhormone und führt letztendlich zu einer Freisetzung der Schilddrüsenhormone in die Zirkulation. Die zirkulierenden Schilddrüsenhormone wirken schließlich als negativer Feedbackmechanismus hemmend auf die beiden übergeordneten Zentren Hypothalamus und Hypophyse.⁹⁶

2.1.2 Physiologie der Schilddrüse

Die funktionelle Einheit der Schilddrüse ist der Follikel. Dieser wird durch ein einschichtiges Epithel, die Thyreozyten, gebildet und umschließt das Kolloid, eine gelatineartige Substanz. Die eigentliche Hormonsynthese findet im Raum zwischen Thyreozyten und Kolloid statt. Das Kolloid fungiert als Speicher für den Thyreoglobulin-Hormon-Komplex, so dass kurzzeitige Schwankungen der Jodaufnahme keinen negativen Einfluss auf die zirkulierenden Hormonkonzentrationen haben.²⁶⁶ Die Höhe des Epithels spiegelt den funktionellen

Literaturübersicht

Zustand der Schilddrüse wider.⁶⁸ Jeder Follikel ist von einem dichten Kapillar- und Lymphgefäßnetz umgeben.¹⁵⁶

Jod, ein essentielles Spurenelement, wird intestinal resorbiert und von der Schilddrüse aufgenommen. Jod hat einen direkten Einfluss auf die Perfusion der Schilddrüse. So kommt es bei Mangelzuständen zu einer stärkeren Perfusion, während diese in Zeiten der ausreichenden Jodkonzentration gedrosselt wird.⁹⁶

Als essentieller Bestandteil der Schilddrüsenhormone wird Jod über einen aktiven Natrium-Jod-Symporter entgegen eines Konzentrationsgefälles in die Thyreozyten aufgenommen und zur apikalen Membran transportiert. Dort wird es oxidiert und über das Transmembranprotein Pendrin ins Follikellumen abgegeben. Thyreoglobulin (Tg) wird aus Thyrosinmolekülen im endoplasmatischen Retikulum der Thyreozyten gebildet, am Golgi-Apparat glykolyisiert und über Exozytose ebenfalls ins Follikellumen abgegeben. Beim Übertritt in das Follikellumen erfolgt die Jodierung der Tyrosinanteile des Thyreoglobulins. Diese Reaktion wird durch das Enzym Thyreoidea-Peroxidase (TPO) katalysiert und hat die Entstehung der Hormonvorstufen Mono- (MIT) und Dijodtyrosin (DIT) zur Folge.

Innerhalb des Glykoproteins entstehen, ebenfalls katalysiert durch TPO, Thyroxin (T₄) und Trijodthyronin (T₃). T₄ wird durch die oxidative Kopplung zweier DIT-Moleküle, T₃ durch die Verbindung eines MIT- und eines DIT-Moleküls gebildet.

T₃ und T₄ werden an Thyreoglobulin gebunden und im Follikellumen gespeichert. Kolloidvesikel werden über Pinozytose wieder in die Thyreozyten aufgenommen. Dort werden durch Hydrolyse des Thyreoglobulins MIT, DIT, T₃ und T₄ freigesetzt.

Bedingt durch den Einfluss von TSH kommt es schließlich zur Ausschüttung von T₃ und T₄ aus den Thyreozyten in die Zirkulation, wo die Hormone fast ausschließlich an Plasmaproteine gebunden zu ihren Zielorganen zirkulieren. Als Schilddrüsenhormon-bindende Plasmaproteine fungieren hauptsächlich das Thyroxin-bindende Globulin (TBG), Transthyretin (TTR) und Albumin. Das Verhältnis von T₄ zu T₃ im Blut liegt bei 20:1. Die biologisch aktivere Form ist aufgrund der schwächeren Bindung an die Plasmaproteine und des besseren Eindringungsvermögens in die Zielzellen T₃.¹⁰⁴

Durch die Dejodierung von T₄ durch die Selendeiodasen D1 und D2 entsteht der größte Anteil des T₃ im Blut und in den Zielzellen. Selendeiodase D1 findet sich vor allem in der Leber, der Niere und der Schilddrüse, während Selendeiodase D2 vor allem im Skelettmuskel, dem Herz, dem zentralen Nervensystem und ebenfalls in der Schilddrüse aktiv ist. Eine weitere Selendeiodase, das Enzym D3, deiodiert T₄ zu der inaktiven Form Reverses T₃ (rT₃).⁹⁶ rT₃ wird vermehrt bei schweren systemischen Erkrankungen gebildet.⁸⁹

Der, mit unter 0,5 % der Gesamthormonmenge, geringe Anteil von ungebundenen Hormonen wird freies T₃ (fT₃) und entsprechend freies T₄ (fT₄) genannt und steht den Zielzellen zur Verfügung.

An der Zielzelle angelangt diffundiert fT₃ in diese und wird an nukleäre Rezeptoren gebunden. Der Hormon-Rezeptor-Komplex bindet an spezifische DNS Segmente (Thyroid-Hormone-Response-Elements; TRE) und stimuliert dort die Transkription dieser Segmente.⁹¹ Nahezu alle Stoffwechselfvorgänge werden durch die Wirkung der Schilddrüsenhormone beeinflusst.

2.2 Die feline Hyperthyreose

2.2.1 Geschichte

Die ersten Fallberichte, die das Krankheitsbild der Hyperthyreose bei der Katze beschrieben, stammten aus dem Jahr 1979 und 1980.^{103,172}

Zuvor gab es ausschließlich Arbeiten aus der Pathologie, die sich mit Schilddrüsenerkrankungen bei der Katze beschäftigt haben. In einer retrospektiven Arbeit wurden bei 3 von 3000 seziierten Katzen Adenome der Schilddrüse gefunden.¹⁰⁶ Im Jahr 1958 wurden 5 Adenome und 2 Karzinome bei der pathologisch-histologischen Untersuchung von 54 Katzen gefunden. Von diesen 54 Katzen wiesen insgesamt 35 Tiere Anomalitäten der Schilddrüse auf.⁴¹ 1964 wurden 75 geriatrische Katzen einer Sektion unterzogen. Alle Katzen stammten aus einer Region in England und bei keinem der Tiere wurde klinisch eine Schilddrüsenerkrankung vermutet. 23

der 75 untersuchten Schilddrüsen waren adenomatös, 3 nodulär und eine karzinomatös verändert.¹²⁹ In einer weiteren retrospektiven Arbeit aus dem Jahr 1976 wurden die Sektionen von 3562 Katzen zwischen den Jahren 1949 bis 1973 ausgewertet.¹²³ Insgesamt wurden bei 52 Katzen Tumoren der Schilddrüse diagnostiziert (47 Adenome und 5 Karzinome). Während klinisch bei keinem der Tiere der Verdacht auf das Vorliegen einer Schilddrüsenerkrankung bestand, waren 5 der Adenome so groß, dass sie auch am lebenden Tier aufgefallen sein sollten. Bei zwei der an einem Karzinom der Schilddrüse erkrankten Katzen konnten Metastasen in die Lymphknoten festgestellt werden, die die Todesursache darstellten. Im Nachhinein ergab die Sektion Hinweise darauf, dass ein abnormaler Hormonstatus vorlag. Die Autoren der Studie schlossen aus ihren Untersuchungen, dass Schilddrüsenerkrankungen bei der älteren Katze häufig vorkommen, wohingegen maligne Neoplasien seltener auftreten als benigne Veränderungen.¹²³

Seit der Veröffentlichung der beiden ersten klinischen Fallberichte aus den Jahren 1979 und 1980 wurden mehr und mehr Katzen als hyperthyreot erkannt, so dass die feline Hyperthyreose mittlerweile die häufigste endokrinologische Erkrankung der älteren Katze darstellt.

2.2.2 Präsentation der hyperthyreoten Katze

2.2.2.1 Signalement

Das durchschnittliche Alter bei der Diagnosestellung hyperthyreoter Katzen liegt zwischen zwölf und dreizehn Jahren. Wenngleich es wenige Fallberichte über junge Katzenpatienten mit Hyperthyreose gibt,^{84,145} sind nur unter 5 % der Katzen jünger als zehn Jahre.^{35,68,180,236} Somit ist die feline Hyperthyreose eine Erkrankung der mittelalten bis alten Katze.

Es konnte weder eine Geschlechts-, noch eine Rasseprädisposition festgestellt werden,¹⁴² wenngleich Siam- und Himalaya-Katzen sowie andere reinrassige Katzen ein geringeres Risiko haben an einer Hyperthyreose zu erkranken.¹¹⁴

2.2.2.2 Anamnese

Da Schilddrüsenhormone alle Organsysteme und viele Regelmechanismen des Körpers beeinflussen,¹⁵⁶ stellen sich klinische Symptome sehr variabel dar. Weiterhin ist die Ausprägung von Krankheitssymptomen von der Dauer der Erkrankung, dem Vermögen der erkrankten Katze sich an den hyperthyreoten Zustand zu adaptieren und vom Vorhandensein anderer Begleiterkrankungen abhängig.¹⁸⁰ Der Verlauf der Erkrankung ist progressiv, oft zeigen die Tiere zu Beginn nur milde Symptome, die durch den Besitzer als zunehmende Alterungsanzeichen des Tieres interpretiert werden, bevor ein Tierarzt aufgesucht wird.¹⁴²

Eines der am häufigsten beschriebenen Symptome ist ein mehr oder minder stark ausgeprägter Gewichtsverlust, der sich bis zu kachektischen Ernährungszuständen steigern kann. So leiden je nach herangezogener Quelle zwischen 80 % und weit über 90 % der Katzen an Gewichtsverlust.^{35,145,180,236}

Auch Wesensveränderungen, am häufigsten (31 % bis 76 %) im Sinne einer allgemeinen Unruhe, bis hin zu Hyperaktivität und gesteigerter Aggressivität werden beobachtet.^{35,112,180,236} Bei schweren Fällen kann sich eine Stresssituation auch ohne andere Grunderkrankungen bis hin zum Kollaps des Tieres oder mitunter schwerer Dyspnoe steigern, was sich dadurch erklären lässt, dass die zirkulierenden Schilddrüsenhormone einen erhöhten Sympathikotonus generieren und einen direkten Einfluss auf das adrenerge System ausüben.²³⁶ Gelegentlich wird eine hyperthyreote Stoffwechsellage als Ursache für ein generalisiertes oder fokales Anfallsgeschehen beschrieben.¹¹² Nur etwa 10 % der hyperthyreoten Katzen zeigen eine herabgesetzte Aktivität und Apathie. Diese Katzen sind oftmals schwerer erkrankt und leiden häufig unter anderen - mitunter schweren - Begleiterkrankungen wie Nierenerkrankungen, Neoplasien oder fortgeschrittenen Herzerkrankungen.¹⁴²

Literaturübersicht

Etwa 25 %³⁵ der Katzen zeigen eine mehr oder weniger stark ausgeprägte Muskelschwäche beziehungsweise Muskelatrophie, welche sich klinisch für die Besitzer als verminderte Sprungkraft oder eine Maulatmung nach körperlicher Anstrengung äußern kann.^{68,112,142} Der pathophysiologische Mechanismus ist nicht geklärt, es ist aber davon auszugehen, dass der bereits erwähnte Gewichtsverlust sowie Elektrolytimbalancen (insbesondere eine Hypokaliämie) eine Rolle bei der Entstehung der Muskelschwäche spielen.^{154,180,180}

Auch Veränderungen des Haarkleides und der Krallen treten auf. So zeigen betroffene Katzen zum Teil ein exzessives Putzverhalten, was sich in Hautläsionen und Alopezien äußern kann. Andere Katzen wiederum pflegen sich weniger, was zu einem struppigen stumpfen Haarkleid führt.^{180,236}

Zahlreiche Katzen leiden unter Polyurie und Polydipsie (PU/PD). Als Pathomechanismen für die Polyurie werden ein erhöhter renaler Blutfluss mit daraus resultierender Erhöhung der glomerulären Filtrationsrate (GFR), eine Verminderung des renalen Konzentrationsgradienten sowie Elektrolytverschiebungen diskutiert. Weiterhin sind einige der Katzen auch primär polydipsisch aufgrund einer direkten Wirkung der vermehrt in der Zirkulation befindlichen Schilddrüsenhormone.¹⁴² Da es sich bei hyperthyreoten Katzen in der Regel um mittelalte bis geriatrische Tiere handelt kommen gehäuft auch primäre Nierenerkrankungen als Ursache für die PU/PD vor. Allerdings begünstigt ein hyperthyreoter Zustand auch die Entwicklung einer Nierenerkrankung. So kommt es durch die bei einigen Katzen bestehende systemische Hypertension nachfolgend zu einer glomerulären Hypertension, welche eine glomeruläre Sklerose nach sich zieht, was zur Progression einer bereits bestehenden Nierenerkrankung beziehungsweise zur Entwicklung einer Nierenerkrankung führen kann.⁵⁶

Circa 50 % der hyperthyreoten Katzen fallen durch eine zum Teil stark ausgeprägte Polyphagie auf,³⁵ während bis zu 20 % der betroffenen Katzen wechselnden Appetit

haben, wobei sich bei diesen Katzen in der Regel kurze Phasen der Inappetenz bis Anorexie mit längeren Phasen der Polyphagie abwechseln. Warum einige Katzen diesen wechselnden Appetit zeigen ist unklar,¹⁸⁰ die Polyphagie erklärt sich jedoch durch den erhöhten Kalorienbedarf hyperthyreoter Individuen.

Weitere häufig auftretende gastrointestinale Symptome der felines Hyperthyreose sind Erbrechen und seltener Durchfälle.^{35,68,142,180,236}

Neben einer direkten Reizung der Chemorezeptortriggersonne durch die Schilddrüsenhormone führt auch ein rasches Schlingen verhältnismäßig großer Futtermengen zu Erbrechen.^{68,142}

Die Pathomechanismen, die zum Auftreten des Durchfalles führen, sind bei Katzen im Gegensatz zum Menschen zum Teil noch unklar. Nachgewiesen wurde auch bei Katzen eine beschleunigte oroäkale Transitzeit bei hyperthyreoten im Vergleich zu euthyreoten Katzen.^{166,209} Angenommen wird, dass weiterhin auch eine erhöhte Aufnahme von Nahrungsfetten und eine reversible Reduktion der exokrinen Pankreasfunktion das Auftreten von Durchfällen begünstigt.¹⁴²

Symptome des Respirationstraktes wie Hecheln, Tachypnoe und Dyspnoe treten vor allem bei hyperthyreoten Katzen mit gleichzeitiger Herzerkrankung auf.

Insgesamt sind die Prävalenzen für Anzeichen einer Erkrankung des Respirationstraktes in den letzten Jahren gesunken.^{35,68,180,236} Als mögliche Pathomechanismen werden neben einer Schwäche der Atemmuskulatur ein erhöhter Atemwegswiderstand, ein erhöhter Atemantrieb und bei wenigen Katzen eine Kompression der Trachea durch die vergrößerte Schilddrüse diskutiert.²³⁶

2.2.2.3 Klinische Untersuchung

In der klinischen Untersuchung präsentieren sich hyperthyreote Katzen ebenso variabel wie die bereits beschriebene Anamnese vermuten lässt. Je nach aufgetretenen

Literaturübersicht

Leitsymptomen überwiegen klinisch Veränderungen des einen oder anderen Organsystems, einige Katzen stellen sich auch klinisch unauffällig dar.

Bei jeder älteren Katze sollte eine klinische vollständige Untersuchung auch die eingehende Palpation der Schilddrüsenregion beinhalten. Die feline Schilddrüse besteht aus zwei separaten Schilddrüsenlappen, die über einen ein bis zwei Millimeter schmalen Isthmus miteinander verbunden sind, welche unmittelbar unter dem Schildknorpel des Kehlkopfes gelegen sind und sich über die ersten sieben bis zehn Trachealspangen ventrolateral der Trachea erstrecken.¹⁵⁶ Da die Schilddrüse nur locker im Bindegewebe befestigt ist, kann es bei einer Vergrößerung zu einem Absinken des Organs entlang der Trachea bis in das kraniale Mediastinum kommen, so dass ein negativer Tastbefund eine vergrößerte Schilddrüse in keinem Fall ausschließen kann.¹⁴²

Bei euthyreoten Katzen ist eine Palpation der Schilddrüse ebenfalls möglich, gelingt aber weniger häufig als hyperthyreoten Katzen. So konnten in einer Arbeit aus dem Jahr 2002 bei 78 von 132 untersuchten euthyreoten Katzen eine vergrößerte Schilddrüse ertastet werden. Dies war bei 22 von 23 untersuchten hyperthyreoten Katzen ebenfalls möglich. Insgesamt betrachtet war die Größe der Schilddrüsen der hyperthyreoten größer als die der euthyreoten Katzen. Zu beachten ist, dass die Größe der Schilddrüse euthyreoter Katzen mit steigendem Alter zunimmt. Dieser Umstand lässt vermuten, dass es im Alter zu nicht-funktionellen strukturellen Veränderungen der feline Schilddrüsenstruktur kommt.³²

Mit steigender Größe der Schilddrüse erhöht sich auch die Wahrscheinlichkeit, dass das Tier an einer Hyperthyreose leidet, sofern gleichzeitig mit einer Hyperthyreose vereinbare Symptome beschrieben werden.³²

Katzen mit euthyreotem Hormonstatus und klinisch palpabler Schilddrüse sind verdächtig für die spätere Entwicklung einer Hyperthyreose, so dass bei diesen Katzen regelmäßige Kontrolluntersuchungen angezeigt sind.^{88,159,160} Weitere Studien besagen, dass die Schilddrüse bei über 86 % der untersuchten hyperthyreoten Katzen tastbar ist.³⁵ Diese Prozentzahl steigert sich auf über 95 % je erfahrener die untersuchende Person und je weiter fortgeschritten die Erkrankung der untersuchten Katze ist.²³⁶

Literaturübersicht

Hyperthyreote Katzen zeigen häufig Zeichen einer Herzerkrankung. Klinische Befunde können Tachykardien (48 %), systolische Herznebengeräusche (41 %), Galopprrhythmen (12 %), prominente Herzspitzenstöße und seltener Arrhythmien sein.^{145,180,236}

Die feline Hyperthyreose ist häufig assoziiert mit einer Form der hypertrophen Kardiomyopathie, welche in einem Herzversagen resultieren kann, ohne dass eine myokardiale Grundursache zu Grunde liegt.¹²⁸ Seltener tritt eine Form der dilatativen Kardiomyopathie auf, die klinisch mit schweren Zeichen eines Herzversagens einhergeht.¹⁰⁹ Ursachen der kardialen Veränderungen liegen zum einen an der direkten Wirkung der Schilddrüsenhormone auf den Herzmuskel und sind zum anderen durch einen erniedrigten Parasympathikotonus begründet.^{68,128} Am Herzen wirken Schilddrüsenhormone positiv chronotrop, dies konnte in zwei Arbeiten an Rattenzellkulturen und Rattenherzen nachgewiesen werden.^{117,231}

In einer Studie aus dem Jahr 1990 litten 87 % der untersuchten Katzen an einer Hypertension. Laut den Autoren der Studie sind rein durch die Hyperthyreose generierte Hypertensionen in der Regel allerdings nicht schwerwiegend, sondern eher gering- bis mittelgradig und oftmals nach Wiederherstellung eines euthyreoten Status reversibel.¹¹⁸ Lediglich 9 % bis 19 % der untersuchten hyperthyreoten Katzen litten in aktuelleren Studien an einer Hypertension,^{226,233} so dass eine Hyperthyreose als Ursache einer systemischen Hypertonie wesentlich seltener vorkommt als ursprünglich angenommen.²³² Eine Arbeit, in welcher der Blutdruck euthyreoter und hyperthyreoter Katzen mittels Dopplermethode untersucht wurde ergab, dass eine Hypertension (> 160 mmHg) bei 44,6 % der euthyreoten und 44,5 % der hyperthyreoten Katzen vorlag.¹³⁵ Eine andere Studie besagte, dass es durch eine Hyperthyreose oftmals zu milden Erhöhungen des Blutdrucks kommt, im Falle einer zusätzlich vorliegenden Nierenerkrankung aber auch schwere Hypertensionen beobachtet werden können.⁶¹ Interessanterweise werden kaum Veränderungen der Retina bedingt durch eine Hypertension (Netzhautablösung, Blutungen in die Netzhaut, Retinaödeme) beobachtet.^{133,248}

2.2.3 Laborveränderungen im Rahmen einer feline Hyperthyreose

2.2.3.1 Blutbild

Veränderungen des Blutbildes treten häufig auf, sind aber in der Regel ohne klinische Relevanz für die betroffene Katze. Eine Studie mit großer Patientenzahl fand in absteigender Häufigkeit eine Erhöhung des packed cell volumes (PCV) (47 %), ein erhöhtes mean corpuscular volume (MCV) (44 %), eine Erhöhung des red blood cell (RBC) count (21 %) und erhöhte Hämoglobinkonzentrationen (17 %).¹⁸⁰ Ähnliche Prävalenzen veränderter hämatologischer Parameter wurden auch in einer anderen Arbeit erhoben.³⁵ Der Grund für die Veränderungen des roten Blutbildes wird in einer erhöhten Erythropoetinproduktion, welche aus dem erhöhten Sauerstoffbedarf hyperthyreoter Katzen resultiert, gesehen. Gleichzeitig kommt es durch eine Schilddrüsenhormon-induzierte erhöhte β -adrenerge Stimulation zu einer verstärkten Knochenmarksaktivität.¹⁴²

Nur in wenigen Fällen kommt es zu Anämien, dies ist eher bei schwerer erkrankten Katzen der Fall. Mögliche Gründe sind neben einem Eisen- oder Nährstoffmangel eine zunehmende Knochenmarkerschöpfung.²³⁶

Trotz normaler Thrombozytenzahlen weisen hyperthyreote Katzen eine signifikant höhere mittlere Plättchengröße als gesunde Katzen auf.²³⁰

Auch Abweichungen der Leukozyten werden häufig beobachtet, sind aber unspezifisch und reflektieren eine Stressantwort des Körpers. Diese geht üblicherweise mit einer Leukozytose, Neutrophilie, Lymphopenie und Eosinopenie einher.^{35,68,180,236} Einige Katzen zeigen anstelle dessen jedoch Lymphozytosen und Eosinophilien.²³⁶

2.2.3.2 Klinische Chemie

Die häufigsten Abweichungen in der klinischen Chemie stellen erhöhte Serumkonzentrationen der Leberenzymaktivitäten dar. So zeigen über 90 % der hyperthyreoten Katzen zumindest eine Erhöhung einer Leberenzymaktivität, wobei der

Literaturübersicht

Grad der Erhöhung mit gering- bis hochgradig variabel ist.^{35,67,68,180,236} Im Jahr 2009 wurden folgende Prävalenzen erhöhter Leberenzymaktivitäten bei hyperthyreoten Katzen veröffentlicht: Alaninaminotransferase (ALT) = 79,8 %, Aspartataminotransferase (AST) = 35,9 %, alkalische Phosphatase (AP) = 31,9 %.⁶⁷ Studien belegten, dass die AP-Konzentration signifikant mit der T₄-Konzentration korreliert war und dass die AP nach Wiederherstellung einer Euthyreose wieder in den Referenzbereich absank.^{26,73} Bei hyperthyreoten Katzen sind also bei erhöhten Leberenzymaktivitäten nicht prinzipiell weiterführende diagnostische Maßnahmen hinsichtlich einer Hepatopathie notwendig. Solche sollten allerdings bei nur geringgradigen Erhöhungen der Schilddrüsenhormonkonzentrationen und gleichzeitiger hochgradiger Erhöhung einzelner oder mehrerer Leberenzymaktivitäten erwogen werden. Der Gallensäurestimulationstest als Leberfunktionstest ist bei hyperthyreoten Katzen üblicherweise unauffällig.²⁶ Erhöhungen der AP sind wenig leberspezifisch, da es ein Isoenzym gibt, welches aus dem Knochen stammt.^{9,73,105} Dieses Isoenzym zeigt jedoch nur eine schwache Korrelation zu T₄-Konzentrationen.^{9,73}

Eine Hyperphosphatämie konnte bei 36 % bis 43 % der hyperthyreoten Katzen beobachtet werden.^{9,14} Eine Hyperphosphatämie in Kombination mit den häufig erhöhten AP-Aktivitäten lassen die Vermutung zu, dass hyperthyreote Katzen einen erhöhten Knochenstoffwechsel im Vergleich zu gesunden Katzen haben. Diese Vermutung konnte in einer Arbeit, in welcher erhöhte Osteocalcinkonzentrationen als Parameter einer erhöhten Osteoblastenaktivität im Serum hyperthyreoter Katzen gemessen wurden, nachgewiesen werden.⁹

Im Gegensatz zu hyperthyreoten Menschen, die häufig an einer Hyperkalzämie leiden, zeigen bis zu 50 % der hyperthyreoten Katzen eine Hypokalzämie (ionisiertes Kalzium).^{9,14,105} Untersuchungen des Parathormons (PTH) bei hyperthyreoten Katzen bewies bei 77 % der untersuchten Katzen einen Hyperparathyreoidismus.¹⁴ Die Hyperphosphatämie verläuft in der Regel ohne klinische Relevanz. Es existiert einen

Literaturübersicht

Fallbericht einer hyperthyreoten Katze, welche Kalzifizierungen der Pfoten zeigte. Nach erfolgreicher Behandlung mit dem radioaktiven Jodisotop 131 (I-131) erholte sich diese Katze vollständig.⁵³

In älteren Studien waren 20 % der hyperthyreoten Katzen azotämisch.³⁵ In der Katzenpopulation einer aktuelleren Arbeit aus Deutschland waren es 33 %.¹³⁵ Zu beachten ist allerdings, dass Messungen von Kreatinin und Harnstoff im hyperthyreoten Zustand nicht alle Katzen mit Nierenerkrankungen erfassen können. Dies ist dem Umstand geschuldet, dass hyperthyreote Katzen im Vergleich zu euthyreoten Kontrollgruppen signifikant niedrigere Kreatininkonzentrationen aufweisen.^{14,135} Gründe hierfür sind ein Verlust an Muskelmasse und eine verringerte Kreatininbildung. Weiterhin haben Schilddrüsenhormone eine direkte diuretische Wirkung und erhöhen den renalen Blutfluss.⁸⁷

Das spezifische Gewicht des Urins ist bei hyperthyreoten Katzen ebenfalls niedriger als bei gesunden Kontrollkatzen. Es wurden Werte zwischen 1,009 und 1,050 kg/l gemessen, so dass ein erniedrigtes spezifisches Gewicht des Urins nicht unbedingt hinweisend auf eine primäre Nierenerkrankung sein muss. Die Höhe des spezifischen Gewichtes korreliert nicht mit der glomerulären Filtrationsrate.^{2,24,57} Der Pathomechanismus stellt eine eingeschränkte renale Konzentrationsfähigkeit bei hyperthyreoten Katzen dar.^{14,35,180}

Veränderungen der klinischen Chemie wie Hypokaliämien¹⁵⁴ und Hyperglykämien^{35,180} werden ebenfalls selten beobachtet.

Fruktosaminkonzentrationen sind bei hyperthyreoten Katzen im Vergleich zu gesunden Katzen signifikant niedriger. Circa 50 % der hyperthyreoten Katzen weisen eine Fruktosaminkonzentration unterhalb des Referenzbereiches auf. Dies muss bei der Beurteilung in der Diagnostik eines Diabetes mellitus bei gleichzeitiger Erkrankung der Katze an einer Hyperthyreose bedacht werden. Die Ursache ist ein erhöhter Proteinmetabolismus.^{85,193}

2.2.4 Diagnostik der feline Hyperthyreose

2.2.4.1 Schilddrüsenhormone

Da sowohl die Anamnese und die klinische Untersuchung als auch die Routinelaborparameter nur Hinweise auf eine Hyperthyreose, aber keine sichere Diagnosestellung ermöglichen können, ist es zur Diagnosestellung unerlässlich die Schilddrüsenhormonkonzentrationen zu ermitteln.

Wie bereits erwähnt stellt T₄ das Hauptsekretionsprodukt der Schilddrüse dar, wenngleich T₃ biologisch aktiver ist. Weiterhin liegt die Hauptfraktion der Schilddrüsenhormone (> 99 %) im Plasma gebunden an Proteine vor, der aktive ungebundene (= freie) Teil macht also nur unter 1 % aus.¹⁴²

T₃- und T₄-Konzentrationen sind stark miteinander korreliert, dennoch stellt in der Diagnostik der feline Hyperthyreose die Bestimmung der Serumkonzentrationen von T₄ das Mittel der Wahl dar.^{180,236} Etwa ein Drittel der Katzen mit erhöhten T₄-Konzentrationen wiesen T₃-Konzentrationen im Referenzbereich auf.^{35,182} Ein möglicher Grund hierfür liegt in einer gestörten Dejodierung von T₄ zu T₃ bei dem Vorliegen anderer schwerer extrathyroidaler Erkrankungen.

Bis zu 10 % aller hyperthyreoten Katzen und bis zu 40% der nur mäßig hyperthyreoten Katzen zeigten T₄-Konzentrationen im mittlern bis oberen Referenzbereich.^{35,182} Dies liegt auch daran, dass Schilddrüsenhormone Schwankungen unterliegen. Bei nur geringgradig ausgeprägter Erkrankung können diese Schwankungen dazu führen, dass zu manchen Zeitpunkten Hormonkonzentrationen im Referenzbereich gemessen werden können. Bei starken Erhöhungen über dem Referenzbereich haben diese Schwankungen jedoch kaum diagnostische Relevanz.^{33,177}

Dies verdeutlicht, dass eine Hyperthyreose nicht anhand eines einzelnen Wertes im Referenzbereich ausgeschlossen werden darf. Nachmessungen bei fraglichen Ergebnissen werden innerhalb von einer bis zwei Wochen empfohlen.^{142,177}

Nicht-thyroidale Erkrankungen üben einen supprimierenden Einfluss auf Schilddrüsenhormone aus. Der Grad der Supprimierung hängt weniger von der Art als

Literaturübersicht

vielmehr von der Schwere der Erkrankung ab. Interessanterweise kann so die T₄-Konzentration bei euthyreoten Katzen als prognostischer Faktor genutzt werden.^{143,176,182} Bei nur mäßig erhöhten Schilddrüsenwerten kann also eine nicht-thyroidale Erkrankung zu einem Absinken der Schilddrüsenhormonwerte in den Referenzbereich führen.^{176,236}

In einer Studie wurden 917 hyperthyreote Katzen untersucht. Bei 17 von 80 Katzen, welche als geringgradig hyperthyreot klassifiziert wurden, fielen T₄-Konzentrationen im mittleren bis oberen Referenzbereich auf. Nur wenige dieser Katzen hatten T₄-Konzentrationen unterhalb des Referenzbereiches. Diese Katzen waren jedoch so schwer an anderen extrathyroidalen Erkrankungen erkrankt, dass die Hyperthyreose bei ihnen eher nebensächlich war. Die T₄-Konzentrationen stiegen nach erfolgreicher Behandlung der anderen Krankheiten an.¹⁸²

Die Messung des freien T₄ stellt in der Humanmedizin einen übergeordneten Test in der Diagnostik der Hyperthyreose dar. Gründe hierfür sind, dass das fT₄ weniger durch extrathyroidale Erkrankungen beeinflusst wird als das T₄ und somit ein genaueres Bild des Schilddrüsenstatus des Patienten liefert. Dieser Umstand liegt darin begründet, dass im Falle einer anderen schweren Erkrankung die Proteinfraction, an die die gebundene Fraktion des tT₄ gebunden wird, ebenfalls erniedrigt ist.²¹³ In der bereits erwähnten Arbeit zeigten 903 (98,5 %) der 917 untersuchten hyperthyreoten Katzen ein erhöhtes fT₄ während nur 837 (91,3 %) Katzen ein erhöhtes T₄ hatten. Bei allen Katzen mit erhöhten T₄ Werten wurden auch erhöhte fT₄ Werte gemessen.¹⁸² Von 205 Katzen, die als geringgradig hyperthyreot klassifizierten wurden, zeigten 125 (61 %) eine Erhöhung des T₄, während 191 von ihnen eine Erhöhung des fT₄ aufwiesen. Diese Zahlen spiegeln den Hauptnutzen des fT₄ in der Diagnostik wider. Es muss jedoch bedacht werden, dass eine verlässliche Messung des fT₄ nur mittels Äquilibriumdialyse möglich ist und dieses Verfahren nur wenigen Speziallabors vorenthalten ist, was es kostspielig macht. Dieser Umstand und die Tatsache, dass eine Bestimmung des fT₄ nur wenig Mehrnutzen hinsichtlich der Spezifität bringt, führen dazu, dass eine Bestimmung des T₄ in der Diagnostik der felines Hyperthyreose Mittel

Literaturübersicht

der Wahl bleibt.¹⁴² Weiterhin ergaben andere Studien, dass es bei einigen extrathyroidalen Erkrankungen zu erniedrigten Spezifitäten des fT₄ kommen kann. So haben zwischen 6 % und 20 % anderweitig erkrankter euthyreoter Katzen erhöhte fT₄-Konzentrationen. Die T₄-Konzentrationen dieser Katzen lagen unterhalb beziehungsweise im unteren Referenzbereich.^{143,182,254} Diese Daten verdeutlichen, dass eine einzelne fT₄ Messung in der Diagnostik der Hyperthyreose vorsichtig zu interpretieren ist. Besser sollte fT₄ gemeinsam mit T₄ interpretiert werden. So sind T₄-Konzentrationen im oberen Referenzbereich oder darüber und erhöhte fT₄-Konzentrationen vereinbar mit einer Hyperthyreose, während bei T₄-Konzentrationen im unteren Referenzbereich und erhöhten fT₄-Konzentrationen eine extrathyroidale Erkrankung wahrscheinlicher ist.¹⁴²

Messungen der TSH-Konzentration aus dem Serum werden in der Humanmedizin als Screeningtest zur Evaluation der Schilddrüsenfunktion eingesetzt.²¹³ Da derzeit kein kommerzieller Assay für Katzen verfügbar ist, arbeiteten mehrere Studien mit caninen und humanen Assays.

Das feline TSH ist zu 96 % mit dem caninen und zu 69 % beziehungsweise 88 % mit der humanen Alpha und Betauntereinheit des TSHs homolog.¹⁹⁰ Die meisten hyperthyreoten Katzen liegen bei Messungen mit diesen Assays unter der Nachweisgrenze.^{150,250} Eine Arbeit, in welcher TSH Messungen mittels caninem Assay an 20 hyperthyreoten Katzen mit Nierenerkrankung und 20 euthyreoten Katzen mit Nierenerkrankung durchgeführt wurden, ergab, dass alle hyperthyreoten Katzen und zwei euthyreote Katzen Messwerte unterhalb der Nachweisgrenze hatten.²⁵⁴ Daraus wurde der Schluss gezogen, dass eine TSH-Messung nicht sensitiv genug ist um eine sichere Diagnose zu stellen. Wenn die Katze jedoch messbare Konzentrationen hat, so kann eine Hyperthyreose mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden. Eine andere Studie ergab, dass euthyreote Katzen mit TSH-Konzentrationen unter der Nachweisgrenze eher histopathologische Veränderungen der Schilddrüse zeigten als euthyreote Katzen mit messbaren TSH-Konzentrationen.²⁵⁵ Eine Bestimmung der TSH-Konzentration wurde in einer Arbeit bei 59 euthyreoten und 10 hyperthyreoten

Katzen vorgenommen. Aufgrund signifikant unterschiedlicher Werte zwischen beiden Gruppen war eine Messung mittels humanem Assay zuverlässig möglich.¹⁸⁴ Dies bestätigt eine andere Arbeit, in welcher bei eu- und hyperthyreoten Katzen TSH-Messungen mit humanem Assay durchgeführt wurden.¹³⁵

2.2.4.2 Laborveränderungen: Schilddrüsenfunktionstests

Die Durchführung eines Schilddrüsenfunktionstests empfiehlt sich bei symptomatischen Katzen, die wiederholt T₄-Konzentrationen im Referenzbereich aufweisen sofern eine fT₄-Messung nicht möglich ist oder keine hilfreichen Informationen liefert.²¹³

Der TSH-Stimulationstest basiert auf Änderungen der Serum-T₄-Konzentration vor und nach Administration von TSH.¹⁸⁰ Jedoch sind die erhobenen Werte gerade bei Katzen mit zweifelhaften T₄ Ergebnissen kaum oder gar nicht von euthyreoten Katzen zu unterscheiden, was den diagnostischen Nutzen dieses Tests neben den hohen Kosten limitiert.¹⁴⁷

Beim TRH-Stimulationstest nutzt man die wiederholte Messung von T₄ vor und nach der Injektion von TRH. Bei allen Gruppen (euthyreot, hyperthyreot und Katzen mit extrathyroidalen Erkrankungen) konnte ein signifikanter Anstieg der T₄-Konzentration nach der Administration von TRH gemessen werden. Hyperthyreote Katzen zeigten jedoch einen weniger stark ausgeprägten prozentualen Anstieg der T₄-Konzentrationen als euthyreote Katzen.¹⁷⁵ Leider ist auch bei diesem Test die diagnostische Aussagekraft begrenzt, da die Schwierigkeit darin besteht zwischen euthyroiden Katzen mit anderen Erkrankungen und hyperthyreoten Katzen mit zusätzlicher schwerer extrathyroidaler Erkrankung zu unterscheiden.²³⁸ Weiterhin ist TRH nicht überall uneingeschränkt verfügbar und es werden häufig Nebenwirkungen beobachtet.

Diese umfassen neben Erbrechen und spontanem Kotabsatz Hypersalivationen und Tachypnoe.²¹³

Als Funktionstest der ersten Wahl wird derzeit der T₃-Suppressionstest angesehen.¹⁴² Bei diesem wird mehrfach über drei Tage T₃ oral verabreicht. Dieses führt bei euthyreoten Katzen durch ein negatives Feedback zu einer verminderten Produktion und Ausschüttung von T₄ aus der Schilddrüse. Bei hyperthyreoten Katzen ist der Abfall in der T₄-Konzentration weniger stark ausgeprägt, da diese autonom T₄ produzieren.^{178,192} Hilfreich ist dieser Test jedoch eher zum Ausschluss einer Hyperthyreose und zur Bestätigung eines euthyreoten Hormonstatus.¹⁷⁸ Nebenwirkungen werden bei dieser Methode nicht beobachtet, jedoch braucht es wegen der häufigen Tablettengaben eine gute Besitzer- und Patientencompliance.

2.2.4.3 Szintigraphie

Die Szintigraphie als bildgebendes Verfahren der Wahl in der Diagnostik der feline Hyperthyreose macht sich zu Nutze, dass hyperthyreote Katzen eine gesteigerte Aufnahme von radioaktivem Jod (I-131 oder I-123) und Pertechnetat (Tc-99m) in die Schilddrüse zeigen. Zwar ist eine Szintigraphie nicht bei jeder hyperthyreoten Katze von Nöten, jedoch kann sie gerade bei zweifelhaften Befunden der gemessenen T₄-Konzentrationen wertvolle Hinweise auf eine Hyperthyreose liefern. Weiterhin liegt ihr diagnostischer Nutzen vor allem in der Erkennung von ektopem Schilddrüsengewebe oder Metastasen.¹¹⁵

Der Vorteil von Tc-99m gegenüber den Jodisotopen liegt vor allem darin, dass Tc-99m zwar in die Schilddrüse aufgenommen und hier angereichert, aber weder an Thyreoglobulin gebunden noch gespeichert wird. Dies bedeutet zusammen mit der schnelleren Aufnahme von Tc-99m, der deutlich kürzeren Halbwertszeit und einem geringeren Kontaminationspotential (Tc-99m gibt keine β - und weniger γ -Strahlung ab als Jodisotope) eine bessere klinische Verwendbarkeit.¹¹⁵ Üblicherweise werden die

Literaturübersicht

ersten szintigraphischen Aufnahmen 20 bis 60 Minuten nach der intravenösen Administration von Tc-99m (zwischen 1 mCi und 4 mCi) mit einer Gammakamera aufgenommen.¹⁸⁵ Auf den Aufnahmen sollte bei jeder Katze eine Anreicherung in den Speicheldrüsen und der Magenschleimhaut zu verzeichnen sein. Weiterhin gibt es aufgrund des großen Blutpools in diesem Bereich eine Anreicherung am Herzen und dem Mediastinum. Das umliegende Weichteilgewebe stellt sich als Silhouette der Katze dar. Die hyperthyreoten Anteile der Schilddrüse stellen sich als vermehrte Anreicherungen, sogenannte heiße Knoten, dar. Je stärker die Anreicherung in der Schilddrüse ist, desto abgeschwächer wird das restliche Gewebe dargestellt. Hinweise auf ein malignes Geschehen oder ektopes Schilddrüsengewebe liefern multiple Mehranreicherungen im Halsbereich, retrosternal oder in der Lunge.¹¹⁵ Die prozentualen Werte der Tc-99m Aufnahme in das Schilddrüsengewebe sind bei hyperthyreoten signifikant höher als bei euthyreoten Katzen und korrelieren mit den T₄-Konzentrationen.^{50,148,152,219} Die prozentuale Aufnahme von Tc-99m wird nur selten zur Diagnostik herangezogen, da es einer exakten Bestimmung der verabreichten Tc-99m Dosis und einer Korrektur der Hintergrundaktivität bedarf. Als praktikablere und ebenfalls genaue Alternative wird eine Berechnung der thyroid to salivary ratio (TS ratio) verwendet. Diese liefert sehr gute Korrelationen zu den gemessenen T₄-Konzentrationen.⁵⁰ Hierzu zeichnet man regions of interests (ROIs) sowohl um beide Schilddrüsenlappen als auch um die Speicheldrüsen und dividiert diese. Bei gesunden Katzen sollte die TS ratio zwischen 0,48 und 1,66⁶⁶ oder einem Mittel von 0,87²³ liegen. Zu beachten ist, dass es durch eine, der Szintigraphie vorangegangene, Therapie mit Thyreostatika zu einer erhöhten Aufnahme von Tc-99m in die Schilddrüse kommen kann. Dies liegt in einer, durch die thyreostatische Therapie bedingten, erhöhten TSH-Konzentration im Serum begründet.¹⁵⁷ In einer Studie konnte jedoch im Vergleich von Szintigraphien bei Katzen vor und nach einer Methimazol-Therapie keine signifikanten Unterschiede festgestellt werden.⁶⁹ Da die Aufnahme von Tc-99m in die Schilddrüse kompetitiv zur Jodaufnahme ist, sollten vor einer geplanten Szintigraphie weder Schilddrüsenhormone noch Jodkontrastmittel verwendet werden, da die Aufnahme von Tc-99m sonst vermindert sein kann.

2.2.5 Therapie

In der Therapie der feline Hyperthyreose gibt es verschiedene Strategien. Grundsätzlich muss zwischen kurativen Therapieformen wie der Radiojodbehandlung und der chirurgischen Thyroidektomie sowie der pharmakologischen Hemmung der Hormonsynthese und -freisetzung unterschieden werden. Eine solche kann auch mit speziellen Futtermitteln mit reduziertem Jodgehalt erreicht werden. Während die beiden erstgenannten Behandlungsformen Heilung in einem großen Prozentsatz versprechen, stellen die letztgenannten Therapieansätze keine Aussicht auf vollständige Heilung dar.¹⁴²

2.2.5.1 Radiojodbehandlung

Die Radiojodbehandlung stellt als Goldstandard in der Therapie der feline Hyperthyreose gleichzeitig die sicherste, einfachste und effektivste Therapiemethode dar. I-131 wird aktiv in die hormonell aktiven Anteile der Schilddrüse aufgenommen und bewirkt über einen β - und γ - Zerfall eine Zerstörung des autonomen Schilddrüsengewebes. Da β -Partikel circa 80 % der Zerstörung bewirken und diese maximal zwei Millimeter weit um den Aufnahmeort wirken, kommt es nicht zu einer Verletzung benachbarter Strukturen wie den Nebenschilddrüsen oder dem atrophischen hormonell inaktiven gesunden Schilddrüsengewebe.¹⁴² Das Ziel der Radiojodbehandlung stellt somit eine Wiederherstellung des euthyreoten Status der Katze dar.

Da mit steigenden I-131 Dosen neben dem Risiko für die Entwicklung einer Hypothyreose der Katze auch das Kontaminationspotential für das Personal steigt, ist es das Ziel mit möglichst niedrigen I-131 Dosen zu arbeiten.

Verschiedene Arbeiten haben sich mit Methoden zur Dosisfindung beschäftigt.^{34,40,90,110,134,137,138,141,171,244} Am praktikabelsten und genauesten hat sich ein Scoring-System herausgestellt, welches individuelle Faktoren wie die Größe der

Literaturübersicht

Schilddrüse, die Stärke der klinischen Symptome und die Höhe der Schilddrüsenhormonkonzentrationen mit einbezieht. Die verwendeten I-131 Dosen liegen zwischen 1 mCi und 6 mCi.^{110,141,171} Sollte eine Szintigraphie mit Tc-99m vorangegangen sein, kann die Dosis auch anhand der TS ratio bestimmt werden.⁷² Zu beachten ist jedoch bei dieser Methode, dass es bei sehr starken Mehranreicherungen zu Dosisunterschätzungen kommen kann.

Die Verabreichung von I-131 kann sowohl oral als auch parenteral (intravenös oder subkutan) erfolgen. Es hat sich herausgestellt, dass die subkutane Verabreichung sowohl was die Dosis als auch was die Wirksamkeit betrifft vergleichbar mit der intravenösen Applikation ist.^{141,171,235} Die orale Verabreichung hingegen macht höhere Dosen notwendig und erhöht somit das Kontaminationsrisiko.^{72,116,134}

Über 90 % der einmalig mit I-131 behandelten Katzen werden euthyreot.^{66,168,186} Eine Studie aus dem Jahr 2005 ergab, dass circa 30 % der behandelten Katzen über drei Monate nach der Therapie hypothyreot wurden, was mit dem überwiegenden Anteil bilateral betroffener Schilddrüsen zusammen hängen kann.¹⁶¹ Nur sehr wenige Katzen, die nach der Therapie an einer Hypothyreose litten, zeigten jedoch eine entsprechende klinische Symptomatik und mussten medikamentell behandelt werden.^{141,171} Dies mag auch an einer mit der Zeit einsetzenden Reaktivierung atrophischen oder ektopen Schilddrüsengewebes zusammenhängen.

Verschiedene Studien untersuchten die Überlebenszeiten von Katzen nach Radiojodbehandlungen.^{46,139,139,171,220}

Eine Studie aus dem Jahr 1995, in die 524 Katzen eingingen, gab eine mediane Überlebenszeit von 24 Monaten (Range: 2 Wochen bis 7 Jahre) an.¹⁷¹ Nach einem Jahr lebten noch 89 % der behandelten Katzen, nach zwei Jahren 72 %, nach drei Jahren 52 % und nach vier Jahren noch 34 % der Katzen. In einer anderen Studie wurden ebenfalls die Überlebenszeiten nach verschiedenen Therapieformen untersucht. Neben einer Katzensgruppe, die ausschließlich mit I-131 behandelt wurde, gab es eine Gruppe

mit Katzen, die ausschließlich eine medikamentelle Therapie mit Methimazol und eine Gruppe, die sowohl Methimazol als auch eine nachfolgende Radiojodbehandlung erhielt. Die kürzeste mediane Überlebenszeit mit etwa zwei Jahren hatten die ausschließlich mit Methimazol behandelten Katzen. Die mediane Überlebenszeit für Katzen nach einer Radiojodbehandlung lag bei circa vier Jahren. Am längsten überlebten mit 5,3 Jahren die Katzen, die eine Kombinationstherapie aus Methimazol und einer Radiojodbehandlung erhielten.¹³⁹

Die häufigsten Gründe für ein Versterben waren in allen Arbeiten Nierenerkrankungen sowie maligne Erkrankungen.^{139,171,220}

Wichtig ist, wie bereits erwähnt, dass eine medikamentelle Vortherapie sieben bis zehn Tage vor der Radiojodbehandlung abgesetzt wird, um eine maximale Aufnahme von I-131 in die Schilddrüse zu gewährleisten.¹⁵⁷

2.2.5.2 Thyreoidektomie

Wie die Radiojodbehandlung verspricht auch die Thyreoidektomie eine Heilung der feline Hyperthyreose. Im Gegensatz zu der Radiojodbehandlung kommt es jedoch weitaus häufiger zu, teils schweren, unerwünschten Komplikationen. Diese resultieren zum einen aus der notwendigen Allgemeinanästhesie der oft schwer erkrankten Katzen und zum anderen aus einem erhöhten Rezidivrisiko und der Gefahr der Entfernung oder Verletzung der Nebenschilddrüsen mit daraus resultierendem Hypoparathyroidismus. Weitere beschriebene Komplikationen ergeben sich aus den umliegenden Strukturen und Geweben. So werden neben dem Auftreten eines Horner-Syndroms, Larynxparalysen und Stimmveränderungen sowie bei der bilateralen Thyreoidektomie Hypothyreosen beschrieben.^{28,151}

Obwohl bei über 70 % der erkrankten Katzen beide Schilddrüsenlappen betroffen sind, erscheint makroskopisch und palpatorisch in etwa 15 % der Fälle nur ein Schilddrüsenlappen verändert zu sein.^{69,72,139,145} Dieser Umstand und das Vorkommen von ektopem Schilddrüsengewebe führen dazu, dass vor einer operativen Entfernung

der Schilddrüse eine Szintigraphie empfohlen wird, um die Rezidivhäufigkeit zu senken.^{97,170} Ist eine szintigraphische Untersuchung nicht möglich, sollte eine Sonographie der Schilddrüse durchgeführt werden.²⁶⁵

Bei erfolgreicher Therapie kommt es wenige Wochen bis Monate nach der Thyreoidektomie zu einer Normalisierung der Schilddrüsenhormonkonzentrationen.¹⁴² Eine Substitutionstherapie mit Thyroxin im Falle einer aus der Operation resultierenden Hypothyreose ist nur dann notwendig, wenn die betroffene Katze klinische Symptome einer Hypothyreose zeigt. Auch eine vorübergehende Hypothyreose wird beschrieben, da das verbliebene atrophische oder ektope Schilddrüsengewebe nach einer gewissen Zeit wieder beginnt Hormone zu produzieren.

2.2.5.3 Medikamentelle Therapie

Methimazol (Handelsname „Felimazole“, MSD Animal Health GmbH, Schwabenheim an der Selz, Deutschland) - auch Thiamazol genannt - und Carbimazol (Handelsname: Vidalta, MSD Animal Health GmbH, Schwabenheim an der Selz, Deutschland) gehören zur Gruppe der Thioimidazole und sind als Thyreostatika für die Katze zugelassen. Ihre Wirkung basiert auf einer Hemmung des Enzyms TPO, welches zahlreiche Prozesse katalysiert. So oxidiert es Jodid zu Jod, bindet Jod in Thyreoglobulinmoleküle ein und verbindet Thyrosinreste zu T₃ und T₄. Da die Jodaufnahme und die Hormonfreisetzung von bereits vorhandenen Schilddrüsenhormonen weitestgehend unbeeinflusst bleibt, ist mit einer Dauer von zwei bis vier Wochen bis zum messbaren Eintritt der Wirkung zu rechnen.^{142,146,157,181,240}

Carbimazol ist eine Vorstufe von Methimazol und wird, wenn es oral verabreicht wird, rasch zu diesem umgebaut.¹⁶⁹ Beide Wirkstoffe zeichnet eine gute orale Bioverfügbarkeit aus.^{74,242} Die Plasmahalbwertszeit von Methimazol ist mit etwa vier bis sechs Stunden^{242,243} deutlich kürzer als die von Carbimazol mit circa neun

Literaturübersicht

Stunden.⁷⁵ Wegen der kurzen Halbwertszeit wird bei Methimazol eine zweimalige Gabe am Tag empfohlen, aufgrund der gleichmäßigen Plasmakonzentration über 24 Stunden bei einer oralen Verabreichung ist Carbimazol als einmal täglich zu verabreichendes Medikament zugelassen.⁷⁴

Eine Studie, in welcher 40 hyperthyreote Katzen mit Methimazol behandelt wurden, ergab, dass von den Katzen, die mit einer Dosis von 2,5 mg alle 12 Stunden behandelt wurden, nach zwei Wochen 87 % euthyreot waren. Die zweite Gruppe, welche mit einer Dosis von einmal täglich 5 mg behandelt wurde, sprach signifikant schlechter an. Aus dieser Gruppe waren lediglich 54 % der Katzen nach zwei Wochen euthyreot. Dieser Unterschied war jedoch bei einer Therapiekontrolle nach vier Wochen nicht mehr signifikant. Die Arbeit verdeutlichte, dass individuelle Dosisanpassungen notwendig sind und zeigte auf, dass einige Katzen mit einer einmal täglichen Gabe ausreichend behandelt werden konnten.²⁴¹ Bei einer einmal täglichen Gabe von 10 bis 15 mg Carbimazol pro Katze (Dosierung je nach Schwere der Symptomatik) waren nach drei Wochen 70 % der Katzen und nach acht Wochen 75 % der Katzen euthyreot.¹⁹⁷

Sollte eine orale Verabreichung nicht möglich sein, kann Methimazol umformuliert werden und als Salbe auf die unbehaarte Innenseite der Pinna aufgetragen werden.¹⁰² Die transdermale Applikation ist bei gleichen Dosen wie die orale Verabreichung wirksam, benötigt allerdings mehr Zeit zur Wiederherstellung einer Euthyreose. Potentielle gastrointestinale Nebenwirkungen von Methimazol traten bei der transdermalen Applikation seltener auf, zum Teil wurden aber Hautrötungen an der Applikationsstelle beobachtet.^{124,208}

Unbedingt zu beachten ist, dass beide Thyreostatika keine Hemmung auf ein Fortschreiten der Erkrankung oder ein Wachstum des Strumas ausüben, so dass es üblicherweise zu einer schrittweisen Erhöhung der Medikamentendosen oder aber sogar zu ausbleibenden Wirkungen kommen kann.¹⁴² Zudem steigt mit der Dauer der

Erkrankung, auch wenn diese medikamentell unterdrückt wird, das Risiko einer malignen Entartung der Schilddrüse.¹⁷⁴

Unerwünschte Arzneimittelwirkungen treten in der Regel innerhalb von drei Monaten nach Therapiebeginn auf und werden insgesamt häufiger bei der Anwendung von Methimazol als bei der Verwendung von Carbimazol beobachtet.^{146,181}

Vorübergehendes Erbrechen tritt bei etwa 10 bis 15 % der behandelten Katzen auf. Wenige Katzen zeigen Haut- und Haarkleidveränderungen durch Automutilation insbesondere in der Kopf- und Nackenregion. In diesem Fall muss das Thyreostatikum abgesetzt werden und gegebenenfalls eine Glukokortikoidtherapie begonnen werden. Circa 15 % der mit Methimazol und 5 % der mit Carbimazol behandelten Katzen zeigen milde hämatologische Veränderungen wie eine Eosinophilie, Lymphozytose und Leukopenie. Diese Veränderungen sind in der Regel so geringgradig ausgeprägt, dass sie keine klinische Relevanz haben und dementsprechend kein Absetzen des Medikamentes erfordern. Bei unter 5 % der Katzen sind die hämatologischen Nebenwirkungen jedoch schwerwiegend. So wurden neben Thrombozytopenien auch Agranulozytosen und immunmedierte hämolytische Anämien beschrieben. Wie bei jeder anderen Therapieform der felines Hyperthyreose kann es auch bei der medikamentellen Therapie nach Erreichen eines euthyreoten Status zur Entwicklung einer Azotämie kommen.

2.2.5.4 Alimentäre Therapie: jodreduzierte Diät

Hill's Pet Nutrition (Topeka, Kansas, USA) brachte vor wenigen Jahren mit „Hill's prescription diet y/d feline“ eine jodreduzierte Diät auf den Markt. Der Jodgehalt dieses Futters ist etwa zehnfach niedriger als in herkömmlichem Katzenfutter. Da zur Synthese der Schilddrüsenhormone Jod benötigt wird, verspricht die ausschließliche Fütterung dieser Diät eine Reduktion der Schilddrüsenwerte innerhalb weniger Wochen. Bei gesunden Katzen hatte die ausschließliche Fütterung einer jodreduzierten

Literaturübersicht

Diät keine negativen Auswirkungen auf die untersuchten Katzen.²⁵⁹ In einer Studie bestehend aus 225 hyperthyreoten Katzen wurde eine etwa gleich große Gruppe, welche bereits thyreostatisch vorbehandelt war, mit einer nicht vorbehandelten Gruppe hyperthyreoter Katzen verglichen. In beiden Gruppen fiel die T₄-Konzentration vier und acht Wochen nach Beginn der Fütterung signifikant ab. Acht Wochen nach Studienbeginn waren circa 75 % der Katzen beider Gruppen euthyreot. Gründe für ein nicht Ansprechen auf die Fütterung lagen laut den Autoren vor allem in mangelnder Patienten- oder Besitzercompliance. Eine medikamentelle Vorbehandlung stellt laut dieser Arbeit kein Hindernis für eine alimentäre Therapie dar.²⁴⁷

Eine weitere Studie untersuchte 33 hyperthyreote Katzen über zwölf Wochen. Die erste Gruppe bestehend aus 18 Katzen erhielt eine jodreduzierte Diät (Jodgehalt zehnfach niedriger als in der Kontrolldiät), die Kontrollgruppe von 15 Katzen ein kommerzielles Alleinfuttermittel. Die Katzen wurden vor Beginn der Studie und nach jeweils drei, sechs und zwölf Wochen untersucht (klinische Untersuchung, Körpergewicht, Messung des spezifischen Gewichts des Urins, Blutuntersuchungen: T₄, fT₄, T₃, Harnstoff, Kreatinin, AP, ALT, AST). Während in der Kontrollgruppe keine signifikanten Änderungen der T₄-Konzentration verzeichnet werden konnten, stellte sich in der jodreduzierten Studiengruppe eine signifikante Erniedrigung der T₄-Konzentration bei allen Katzen ein. Neben T₄ sanken auch fT₄-, T₃- sowie die Kreatinin- und die ALT-Konzentrationen signifikant. Die übrigen gemessenen Parameter zeigten keine Veränderung. Die signifikanteste Veränderung der T₄-Konzentration (absinken um 43 %) konnte nach drei Wochen beobachtet werden. Von den insgesamt 12 Katzen aus der Gruppe, welche mit der jodreduzierten Diät gefüttert wurden, die die Studie abschlossen, waren 5 Katzen bereits in der dritten Woche euthyreot, eine weitere wurde in der zwölften Woche euthyreot.⁷⁶

2.3 Cobalamin und Folsäure

2.3.1 Cobalamin

2.3.1.1 Cobalamin Physiologie

Cobalamin ist ein essentielles wasserlösliches Vitamin und fungiert im Organismus als Kofaktor zahlreicher biochemischer Reaktionen. Die Aufnahme von Cobalamin ist ein sehr komplexer Vorgang.²²⁷ Nach der Freisetzung von Cobalamin aus proteinreicher Nahrung im Magen durch die Protease Pepsin bindet das Glykoprotein Haptocorrin (Synonyme: Transcobalamin I, R-Protein) an Cobalamin und bildet mit ihm einen säureresistenten Komplex.⁶⁵ Im Duodenum wird dieser Haptocorrin-Cobalamin-Komplex durch die Protease Trypsin gespalten und das freie Cobalamin nunmehr an den Intrinsic Factor (IF) gebunden. Dieser wird bei Säugetieren zu unterschiedlichen Anteilen im Magen und dem Pankreas^{17,18,82,158,215,228} und bei der Katze ausschließlich im Pankreas^{77,217} gebildet. Die Affinität von Cobalamin zu Haptocorrin und IF ist abhängig vom pH Wert. So besteht eine starke Affinität von Cobalamin zu Haptocorrin bei sauren pH Werten, wie im Magen, und zu IF in neutralem Milieu, wie im Duodenum.³ Der Cobalamin-IF-Komplex passiert den Darm bis ins terminale Ileum, wo er sich an Cubilin (Synonym: Intrinsic Factor-Cobalamin-Rezeptor) bindet und über eine rezeptorvermittelte Endozytose in die Enterozyten des Ileums aufgenommen wird.^{7,78,121} Intrazellulär fusioniert das Endosom mit dem Lysosom, IF wird abgebaut und Cobalamin wird im Zytoplasma der Enterozyten an Transcobalamin II gebunden. Der entstandene Transcobalamin II-Cobalamin-Komplex (Synonym: Holotranscobalamin II, HoloTC II) wird schließlich über den Adenosintriphosphat (ATP) abhängigen Transporter ABCC1 (Synonym: Multidrugresistance Protein 1) an der basolateralen Membran ausgeschleust und geht ins Pfortaderblut über.^{25,93,126} In der Zirkulation liegt Cobalamin bei Hund und Katze an Transcobalamin II gebunden vor.^{126,264} Beim Menschen sind circa 20 % des in der Zirkulation befindlichen Cobalamins an Transcobalamin II und der Rest inklusive unvollständigen Vitamin B₁₂ Derivaten an Haptocorrin gebunden.^{94,211}

Die Zielzellen des Organismus verfügen über Rezeptoren (TC II–Rezeptor), welche HoloTC II über eine rezeptorvermittelte Endozytose ins Zytoplasma aufnehmen.¹⁸⁹ Im Zytoplasma und den Mitochondrien der Zielzellen entstehen dann über zahlreiche enzymatische Reaktionen die aktiven Kofaktoren des Cobalamins Methylcobalamin und 5' Adenosylmethionin.⁸² Diese fungieren als Kofaktoren der Enzyme Methylmalonyl-CoA-Mutase, einer Isomerase und der Methioninsynthase, einer Methyltransferase.⁴ Die Methylmalonyl-CoA-Mutase isomerisiert Methylmalonyl-CoA zu Succinyl-CoA, welches in den Zitratzyklus eintritt. Die Methioninsynthase wiederum katalysiert den Transfer einer Methylgruppe auf S-Adenosyl-Homozystein, welches in der Folge zu S-Adenosylmethionin und dann zu Methionin wird.¹³ Zielorgane und somit Hauptspeicherorte sind in absteigender Reihenfolge Hepatozyten, Myozyten und Nierenzellen. Über den enterohepatischen Kreislauf wird ebenfalls Cobalamin in die Galle sezerniert und im Ileum erneut rückresorbiert, so dass dieser als dynamischer Speicher gilt.^{158,264} Das zirkulierende Cobalamin wird gebunden an Transcobalamine glomerulär filtriert und rezeptormediiert in den proximalen Nierentubuli rückresorbiert.¹⁴⁰ Ein Verlust über den Urin kommt bei der gesunden Niere nur dann zustande, wenn die Serumcobalaminkonzentration stark erhöht ist,²⁹ so dass auch der renale Kreislauf als funktioneller Cobalaminspeicher zu sehen ist.

2.3.1.2 Cobalamin Pathologie

Aufgrund des geschilderten Aufnahmemechanismus von Cobalamin aus der Nahrung in den Organismus ist es verständlich, dass eine Vielzahl von Erkrankungen Hypocobalaminämien zur Folge haben können.

In kommerziellen Alleinfuttermitteln für Hunde und Katzen ist Cobalamin in ausreichenden Mengen vorhanden, so dass eine Hypocobalaminämie nur sehr

Literaturübersicht

unwahrscheinlich diätetische Ursachen hat.²²⁸ Der Gehalt von Cobalamin in Futtermitteln sollte für Katzen 20 µg/kg betragen.²⁰⁷

Hauptmechanismen einer verringerten Cobalaminaufnahme sind angeborene Störungen der Rezeptorfunktion, Resorptionsstörungen des Ileums und ein erhöhter Verbrauch von Cobalamin durch das Microbiom des Dünndarms. Clostridien und Bacteroides sind dazu in der Lage an IF gebundenes Cobalamin aufzunehmen und zu verwerten.⁸³ Theoretisch ist es also möglich, dass es im Falle einer bakteriellen Überwucherung des Dünndarms - wenngleich diese bei der Katze ohnehin sehr selten ist - durch eine Konkurrenz des Microbioms mit dem Wirt um Cobalamin zu Hypocobalaminämien kommen kann. Eine Hypocobalaminämie sekundär zu einer Dysbakterie ist allerdings bisher in der veterinärmedizinischen Literatur nicht beschrieben worden.¹⁹⁸ Da Erkrankungen des Ileums zu einer verminderten Expression des Cubilins führen ist die Resorptionsfähigkeit des Ileums in diesem Fall mehr oder weniger stark eingeschränkt. Hinzu kommt, dass die Halbwertszeit von Cobalamin von Katzen mit gastrointestinalen Erkrankungen im Vergleich zu gesunden Katzen signifikant erniedrigt ist.²¹⁷

Beim Hund ist die Bedeutung von Cobalamin in der Diagnostik gastrointestinaler Erkrankungen schon längere Zeit bekannt. So wurden Hypocobalaminämien unter anderem bei exokriner Pankreasinsuffizienz (EPI), schweren Darmerkrankungen oder einer Dysbakterie beschrieben.^{16,19-21,218} Es wurden Prävalenzen von 6 % bis 73 % für das Vorliegen einer Hypocobalaminämie bei Hunden mit chronischen gastrointestinalen Erkrankungen beschrieben.^{5,47,81}

Bis vor kurzem wurde angenommen, dass eine exokrine Pankreasinsuffizienz bei der Katze immer erniedrigte Serumcobalaminkonzentrationen nach sich zieht.^{120,165,237,258} Eine aktuelle Arbeit, welche 119 Katzen, die an EPI erkrankt waren, untersuchte, ergab, dass 92 Katzen (77%) eine Hypocobalaminämie hatten.²⁶⁷ Dennoch sollte eine EPI, wenngleich diese Erkrankung bei der Katze eher selten auftritt, als

Literaturübersicht

Differentialdiagnose einer Hypocobalaminämie bedacht und bei klinischem Verdacht ausgeschlossen werden.

In einer im Jahr 2011 veröffentlichten Arbeit zur Hypocobalaminämie bei Katzen wurden über einen Zeitraum von zwei Jahren 80 Katzen mit gastrointestinaler Symptomatik untersucht. Bei 49 der 80 untersuchten Serumproben konnten erniedrigte Cobalaminkonzentrationen gefunden werden. Symptome, aufgrund derer die Katzen beim Tierarzt vorstellig wurden, waren in absteigender Reihenfolge Gewichtsverlust, Diarrhoe, Anorexie, Erbrechen, Abmagerung und Lethargie. Andere Symptome wie beispielsweise ikterische Schleimhäute oder eine Polyphagie traten bedeutend seltener auf. Die Katzen, die eine Hypocobalaminämie aufwiesen waren mittelalt oder alt (medianes Alter = $11,25 \pm 4,2$ Jahre). Von diesen 49 Katzen wurden bei 22 Katzen weiterführende Untersuchungen (unter anderem: Sonographie, Endoskopie, Biopsien des Magen-Darm-Traktes oder des Pankreas, Messungen der TLI, Hämatologie) durchgeführt, um eine Diagnose stellen zu können. Die Katzen litten unter unterschiedlichen Erkrankungen; häufig waren die Katzen sogar an mehreren Erkrankungen gleichzeitig erkrankt, was die Eingrenzung der Ursache für die Hypocobalaminämie erschwerte. Krankheiten, unter denen die Katzen litten, waren sowohl neoplastischer (Lymphom, Gallenblasenkarzinom), als auch entzündlicher Natur (Inflammatory Bowel Disease (IBD), Pankreatitis, Cholangiohepatitis). Zwei der Katzen litten außerdem an einer exokrinen Pankreasinsuffizienz. Weiterhin untersuchte die Arbeit an vier gesunden und zwei erkrankten Katzen die Halbwertszeit von parenteral verabreichtem Cobalamin. Während die Halbwertszeit bei den gesunden Katzen 12,75 Tage betrug zeigten die erkrankten Tiere eine wesentlich kürzere Halbwertszeit von nur 5 Tagen.²¹⁷ Die Ursache für den erheblich beschleunigten Cobalaminstoffwechsel der Katze im Vergleich zum Menschen - beim Menschen beträgt die Halbwertszeit in etwa ein Jahr und klinische Symptome einer Hypocobalaminämie stellen sich erst Jahre nach Beginn der Malabsorption des Vitamins ein²¹⁰ - sehen die Autoren der Arbeit in der Tatsache begründet, dass die Katze im Vergleich zum Menschen kein Haptocorrin im Plasma hat,¹²⁶ so dass für den

Literaturübersicht

Cobalamintransport in der Zirkulation ausschließlich Transcobalamin II zur Verfügung steht.²⁶⁴

Andere Autoren fanden bei 17 von 103 untersuchten kranken Katzen erniedrigte Serumcobalaminkonzentrationen. Von den 103 untersuchten Katzen waren 59 Katzen an gastrointestinalen Krankheiten erkrankt, 30 Katzen litten an einer Pankreatitis und 13 Katzen hatten Erkrankungen anderer Organsysteme. Die Studie gab keine Häufigkeiten für eine Hypocobalaminämie bei den unterschiedlichen Krankheitskomplexen an.¹⁹¹

Eine Arbeit aus dem Jahr 2012, in der 261 Katzen mit gastrointestinalen Erkrankungen untersucht wurden, ergab, dass 108 Katzen eine Hypocobalaminämie aufwiesen.

Auffällig war, dass Katzen mit Erbrechen und Durchfall häufiger an einer Hypocobalaminämie litten als Katzen, die andere Symptome zeigten. Weiterhin fiel auf, dass Katzen, die an gastrointestinalen Lymphomen litten, signifikant niedrigere Cobalaminkonzentrationen im Serum aufwiesen als Katzen, die an anderen Erkrankungen litten.¹¹⁹

Eine aktuelle Arbeit aus dem Jahr 2015 untersuchte Cobalaminkonzentrationen von insgesamt 751 Serumproben von Katzen, die gastrointestinale Symptome aufwiesen. Von den untersuchten 751 Katzen zeigten 270 niedrig normale Cobalaminkonzentrationen oder Hypocobalaminämien. Bei 207 der 270 Katzen mit auffälligen Cobalaminkonzentrationen wurde eine ultrasonographische Untersuchung des Abdomens angefertigt. Bei 75 Katzen konnte durch weiterführende Diagnostik (unter anderem: histopathologische Untersuchungen von Darmbiopsien) eine Diagnose gestellt werden. Niedrig normale oder erniedrigte Serumcobalaminkonzentrationen fanden sich sowohl bei entzündlichen, infektiösen und neoplastischen Darmerkrankungen als auch bei histopathologischen Normalbefunden. Die Cobalaminkonzentrationen waren signifikant niedriger bei an gastrointestinalen Lymphomen und IBD erkrankten Katzen. Eine wichtige Schlussfolgerung aus dieser Studie ist, dass circa ein Drittel der untersuchten Katzen mit niedrig normalen oder erniedrigten Cobalaminkonzentrationen normale Sonographiebefunde hatten, die meisten Katzen jedoch histopathologische Veränderungen aufwiesen, so dass eine

Literaturübersicht

primäre Magen-Darm-Erkrankung nicht anhand eines normalen Sonographiebefundes und eines niedrig normalen Serumcobalaminspiegels ausgeschlossen werden darf.¹¹³

Weiterhin konnte gezeigt werden, dass Alter einen inversen Einfluss auf Cobalaminkonzentrationen bei gesunden Katzen hat.¹⁶⁷

Klinische Symptome einer Hypocobalaminämie sind durch eine reduzierte Nucleinsäuresynthese im Organismus begründet. Diese betrifft bei erwachsenen Tieren vor allem schnell teilende Gewebe wie das hämatopoetische System oder das Darmepithel.

Beim Menschen ist ein Cobalaminmangel mit Veränderungen der gastrointestinalen Schleimhautpermeabilität, der gastrointestinalen Resorptionsfunktion und des histopathologischen Erscheinungsbildes assoziiert,²⁶⁰ welche sich unter einer parenteralen Cobalaminsubstitution wieder normalisieren.¹⁰ Beobachtungen bei unseren kleinen Haussäugetieren legen nahe, dass Tiere mit gastrointestinalen Symptomen und Hypocobalaminämien oftmals weniger gut auf eine Therapie ansprechen, wenn sie nicht gleichzeitig mit Cobalamin behandelt werden.¹⁹⁸

Symptome einer Hypocobalaminämie treten - im Gegensatz zum Menschen, bei dem eine Hypocobalaminämie sich oftmals schleichend über einen langen Zeitraum aufgrund inadäquater Cobalaminaufnahme durch falsche Ernährung entwickelt - bei Hund und Katze oftmals in den Hintergrund, da in der Regel die klinischen Symptome der für die Hypocobalaminämie verantwortlichen Grunderkrankung schwerwiegender sind.¹⁹⁸

Infolge des Cobalaminmangels kommt es zu einer reduzierten Aktivität der von Cobalamin abhängigen Enzyme Methioninsynthase und Methylmalonyl-CoA-Mutase. Dies führt zu einer Akkumulation von Substraten oder Produkten aus alternativ eingeschlagenen Stoffwechselwegen.¹⁹⁸

Eine Hyperhomozysteinämie ist in der Humanmedizin als Risikofaktor für die Entstehung einer Arteriosklerose bekannt.²²¹ In der Veterinärmedizin hingegen hat

eine Hyperhomozysteinämie bisher keine klinische Relevanz.^{136,199,200} Eine Arbeit aus dem Jahr 2000 untersuchte Cobalamin und Homozysteinkonzentrationen aus den Seren gesunder Katzen und Katzen mit Kardiomyopathien und arterieller Thrombembolie. Es wurde festgestellt, dass die erkrankten Katzen signifikant niedrigere Cobalaminkonzentrationen hatten, einen Unterschied in der Homozysteinkonzentration konnte jedoch zwischen den beiden untersuchten Gruppen nicht festgestellt werden.¹³⁶

Auch eine andere Arbeit hatte zum Ergebnis, dass im Gegensatz zum Menschen eine Hyperhomozysteinämie als Konsequenz einer, zum Teil hochgradigen, Hypocobalaminämie bei Katzen untypisch ist. Als Ursache hierfür wurde vermutet, dass die Katze im Gegensatz zum Menschen genügend Methionin über die Nahrung aufnimmt.¹⁹⁹

Eine erniedrigte Aktivität der Methylmalonyl-CoA-Mutase führt zu einer gesteigerten Akkumulation von Methylmalonyl-CoA, welches nach Rückkopplungsmechanismen zum Abbau einiger Aminosäuren führt. Dies resultiert in einer gesteigerten Produktion von Methylmalonsäure (MMA), welche vor allem über die Nieren in den Urin ausgeschieden wird.

Beim Menschen wurden im Rahmen einer ausgeprägten Hypocobalaminämie üblicherweise eine Methylmalonazidurie und Methylmalonazidämie festgestellt.⁹⁹ Hohe Serumspiegel von Methylmalonsäure wurden auch beim Hund^{27,30,199} und bei der Katze beobachtet. Die MMA Konzentrationen können bei betroffene Katzen bis zu fünfzigfach höher als der obere Referenzbereich sein.¹⁹⁸ Erhöhte Serum-MMA Konzentrationen traten bei 68 % aller hypocobalaminämischen Katzen auf.²⁰¹

Das Imerslund-Grässbeck-Syndrom des Menschen ist eine seltene genetische Erkrankung, bei der es durch eine Mutation der Gene, die für den Cobalamin-IF-Rezeptor kodieren, zu Störungen der Cobalaminresorption kommt. Betroffene Menschen zeigen eine Hypocobalaminämie, Hyperhomozysteinämie, Anämien, geringgradige Proteinurien, neurologische Störungen bedingt durch Demyelinisierung, Demenz und Entwicklungsstörungen.^{38,111,246} Die Proteinurie erklärt sich dadurch, dass

Literaturübersicht

Cubilin in der Niere spezielle Proteine aus dem glomerulären Filtrat rückresorbiert. Sämtliche klinischen Symptome und Laborveränderungen mit Ausnahme der Proteinurie verschwinden mit Cobalaminadministration.⁸⁶

Auch bei Riesenschnauzern,⁷⁸ Border Collies,^{22,131,149} Shar Peis,³⁰ Beagles^{60,71,79} und Australian Shepherds⁹⁸ sind genetische Erkrankungen, welche den Cobalamin-IF-Rezeptor im Ileum betreffen, bekannt, welcher bei jungen Hunden zu einer Hypocobalaminämie führte. Betroffene Hunde zeigten als klinische Symptome Inappetenz, Anämien, Kümern, Leukopenien, Anämien und eine Methylmalonazidurie. Diese Hunde sprachen ebenfalls hervorragend auf eine parenterale Verabreichung von Cobalamin an. Bei der Katze gibt es bislang nur einen Fallbericht über eine nicht näher identifizierte angeborene Störung der Cobalaminaufnahme.²⁴⁵ Der neun Monate alte Kater litt ähnlich wie Menschen und Hunde an Lethargie, Anorexie, zeigte Entwicklungsstörungen und war kälteintolerant. Labordiagnostisch wies er neben einer Hypocobalaminämie eine Anämie, eine Hypoglykämie, eine Hyperammonämie, eine Methylmalonazidurie und eine Methylmalonämie auf. Er wurde euthanasiert.²⁴⁵

Neurologische Manifestationen einer Hypocobalaminämie wurden bisher nur selten bei Katzen beschrieben. Im Jahr 2003 wurde ein Fallbericht über eine Katze mit degenerativer Myelopathie infolge hochgradig erniedrigter Folsäure- und Cobalaminkonzentrationen veröffentlicht. Anamnestisch litt der neunjährige kastrierte Kater seit langem unter einer chronischen Pankreatitis und zeigte klinisch eine progressive spinale Ataxie.²⁰⁶ Im Jahr 2012 wurde über eine über eine achtjährige weiblich kastrierte Britisch Kurzhaarkatze, die eine hypocobalaminämische Enzephalopathie mit Veränderungen in der magnetresonanztomographischen Untersuchung hatte, berichtet. Sowohl die klinischen Symptome als auch die magnetresonanztomographischen Veränderungen bildeten sich innerhalb von acht Wochen nach Beginn einer Cobalaminsupplementation zurück.²¹⁴

Hämatologische Folgen einer Hypocobalaminämie beim Menschen stellen vor allem eine aregenerative Anämie mit makrozytären Erythrozyten, Neutropenien und hypersegmentierte neutrophile Granulozyten dar.^{126,229}

Bei der Katze sind solche Veränderungen bisher noch nicht im Zusammenhang mit einer Hypocobalaminämie beschrieben worden, jedoch zeigten in einer Arbeit von den 22 mittels einer hämatologischen Blutuntersuchung untersuchten hypocobalaminämischen Katzen 6 Katzen eine Makrozytose, welche bei keiner der Katzen durch eine Hyperthyreose, eine Infektion mit dem feline Leukosevirus (FeLV) oder Regenerationsprozessen hervorgerufen wurde.²¹⁷

2.3.1.3 Therapie einer Hypocobalaminämie

Da eine Hypocobalaminämie neben den klinischen Symptomen und den labordiagnostischen Veränderungen, die durch eine Hypocobalaminämie hervorgerufen werden, bei zahlreichen Krankheitsbildern einen negativen Einfluss auf die Überlebenszeit oder das Ansprechen auf eine ursächliche Therapie hat,^{5,16,44,200} ist es sinnvoll sie zu behandeln.

Mitarbeiter des Gastrointestinal Laboratory der Texas A&M University (College Station, Texas, USA) erarbeiteten ein Therapieschema für hypocobalaminämische Hunde und Katzen. Die Dosierung von Cyanocobalamin erfolgt bei Hunden gewichtsabhängig; bei Katzen sollte unabhängig vom Gewicht eine Dosis von 250 µg verabreicht werden.²⁰⁰ Die Arbeitsgruppe empfiehlt Cyanocobalamin subkutan über sechs Wochen alle sieben Tage zu verabreichen. Die nächste Injektion erfolgt dann nach dreißig Tagen. Wiederum dreißig Tage nach der letzten Injektion erfolgt eine Kontrollmessung von Cobalamin aus dem Serum. Bei Tieren, deren Aufnahmemechanismus von Cobalamin wiederhergestellt ist sollte der ermittelte Cobalaminwert oberhalb des Referenzbereichs liegen. Bei diesen Tieren ist eine weitere Supplementierung von Cobalamin zunächst nicht notwendig. Bei einem erneuten Auftreten möglicher Symptome einer Hypocobalaminämie sollen diese Tiere

jedoch reevaluiert und wenn nötig wieder behandelt werden. Tiere, deren Kontrollwert im Referenzbereich liegt, sollten alle dreißig Tage mit Cyanocobalamin behandelt werden. Bei Tieren, deren Kontrollwert weiterhin unterhalb des Referenzbereichs liegt, sollten alle sieben bis vierzehn Tage Injektionen erfolgen.²⁰⁰ Unbedingt zu beachten ist, dass ein reines Cobalaminpräparat und kein Vitamin B-Komplex Präparat verabreicht wird, da in letzteren keine adäquaten Konzentrationen an Cobalamin enthalten sind.¹⁹⁸ Bei Hunden konnte - wie auch beim Menschen - gezeigt werden, dass eine Cobalaminsubstitution, anders als bisher angenommen, auch oral vorgenommen werden kann.²³⁹

Im Falle eines Nicht-Ansprechens auf die parenterale Substitution von Cyanocobalamin kann auf Präparate mit dem Wirkstoff Hydroxocobalamin oder Adenosylcobalamin zurückgegriffen werden.¹⁹⁸

Da die Ursachen der Hypocobalaminämie und das Ansprechen auf die Therapie individuell unterschiedlich sind, ist es wichtig, das Therapieprotokoll entsprechend an den Patienten anzupassen.¹⁹⁸

2.3.1.4 Cobalamin als Darmfunktionsparameter

Da Cobalamin ausschließlich im terminalen Ileum resorbiert wird und es in Futtermitteln eine hohe Verfügbarkeit an Cobalamin gibt, ist die Messung von Cobalamin ein geeigneter Parameter zur Evaluation der Funktion des Ileums.²¹ Berichte über einen diätetisch bedingten Mangel an Serumcobalamin bei der Katze existieren bisher nicht.¹⁹⁸ Selbst Katzen, welche über ein Jahr rein vegetarisch ernährt wurden, wiesen normale Serumcobalaminkonzentrationen auf.²⁵³

Eine Messung von Cobalamin aus dem Serum erfolgt mittels Elektrochemilumineszenz Assay (ECLIA). Eine Arbeitsgruppe validierte im Jahr 2001 die Messung von Cobalamin mittels Chemilumineszenz-Assay (CLIA) bei der Katze.¹⁹⁹

Literaturübersicht

Eine erniedrigte Serumkonzentration von Cobalamin ist nicht in jedem Fall gleichbedeutend mit einem Mangel an Cobalamin auf zellulärer Ebene (= Cobalamindefizienz).¹⁹⁸ Aus diesem Grund können zusätzlich Homozystein- und MMA-Konzentrationen im Blut oder Urin gemessen werden. Eine Hyperhomozysteinämie ist in der Humanmedizin üblicherweise mit einer Hypocobalaminämie assoziiert. Jedoch ist Homozystein als Marker einer Cobalamindefizienz nicht spezifisch, da unter anderem eine verminderte Folsäureverfügbarkeit und angeborene Enzymdefekte ebenfalls in einer Hyperhomozysteinämie resultieren können.³¹ Hunde mit angeborenen Gendefekten im Cobalaminstoffwechsel zeigten ebenfalls erhöhte Homozysteinkonzentrationen im Serum.^{78,132} Eine Messung von MMA-Konzentrationen gilt in der Humanmedizin als geeigneter Marker zur Evaluation der Cobalaminverfügbarkeit auf zellulärer Ebene. Dennoch weisen erhöhte MMA-Konzentrationen in Serum und Urin ähnlich wie bei Homozystein nicht ausschließlich auf eine Hypocobalaminämie hin. Nierenerkrankungen und Dehydratationen können, ebenso wie primäre Störungen der hepatischen Methylmalonyl-CoA-Mutase Aktivität, auch ohne eine Hypocobalaminämie zu Methylmalonurie oder Methylmalonämie führen.³⁹ Bei Hunden wurde 2011 ein signifikanter linearer Bezug zwischen Cobalamin- und MMA-Konzentrationen festgestellt. So wiesen 46 % der 555 untersuchten Hunde mit Hypocobalaminämie ebenfalls erhöhte Konzentrationen von MMA auf.²⁷ Von 206 untersuchten hypocobalaminämischen Katzen wiesen 68,4 % erhöhte Serum MMA-Konzentrationen auf.²⁰¹

Mögliche Gründe für „unpassende“ Cobalamin- und MMA-Konzentrationen (niedriges MMA bei niedrigem Cobalamin; erhöhtes MMA bei unauffälligem Cobalamin), wie sie in einigen veterinärmedizinischen Arbeiten gefunden wurden,^{27,132,201} sehen die Autoren zum Beispiel darin, dass Serumcobalaminkonzentrationen zwar erniedrigt sein können, aber dass eine echte Cobalamindefizienz auf zellulärer Ebene in den Mitochondrien erst dann auftritt, wenn alle Reserven restlos verbraucht sind. Weiterhin können fehlerhafte Transportproteine, wie Transcobalamin II, trotz normaler Cobalaminkonzentrationen im Serum zu

Mangelzuständen in den Mitochondrien führen.²²² Ein weiterer Grund kann in der Tatsache bestehen, dass nicht alles im Serum gemessene Cobalamin biologisch verfügbar ist. Aus diesem Grund wurde in der Humanmedizin die Messung von Holotranscobalamin, der biologisch aktiven Form, als Frühmarker einer Cobalamindefizienz vorgeschlagen.¹⁰⁷ Bisher gibt es in der veterinärmedizinischen Literatur keine Daten bezüglich fehlerhafter Transcobalamine oder dem Gebrauch von Holotranscobalamin-Assays.¹⁹⁸

2.3.2 Folsäure

2.3.2.1 Folsäure Physiologie

Folsäure (Vitamin B₉) ist, ebenso wie Cobalamin, ein essentielles, wasserlösliches Vitamin. In der Nahrung liegt Folsäure als Folsäurepolyglutamat vor, welches in dieser Form nicht in den Organismus aufgenommen werden kann.

Die Folsäurehydrolase (Synonym: Glutamat-Carboxypeptidase II), ein Enzym des jejunalen Bürstensaums, hydrolysiert bei einem pH Optimum von 6,5

Folsäurepolyglutamat zu Folsäuremonoglutamat, indem es alle bis auf einen Glutamatrest vom Molekül abspaltet.^{51,251} Folsäuremonoglutamat wird schließlich zu geringen Anteilen passiv, durch Diffusion, und zu größeren Anteilen aktiv, über protonengekoppelte Folsäuretransporter, im Duodenum und proximalen Jejunum in die Enterozyten aufgenommen.^{95,195,228}

In den Mitochondrien der Enterozyten wird Folsäure mithilfe des Enzyms Folsäure-Reduktase in Dihydrofolsäure (DHF) und diese wiederum durch DHF-Reduktase zu Tetrahydrofolsäure (THF), der biologisch aktiven Form der Folsäure, reduziert. Beide enzymatischen Reaktionen sind NADP/H⁺-abhängig.¹⁰⁴ Weiterhin wird THF bereits in den Enterozyten methyliert und gelangt als Methyl-THF in die Zirkulation,¹⁰⁴ wo sie zu etwa zwei Drittel an Proteine wie Albumin, α -Makroglobulin und Transferrin gebunden vorliegt; der Rest zirkuliert ungebunden.⁵⁸

Literaturübersicht

In den Zielzellen wird Methyl-THF erneut zu THF umgewandelt, um sie im Amino- und Nukleinsäurestoffwechsel nutzen zu können. Dieser Schritt ist eng mit dem Cobalaminstoffwechsel verknüpft. Methyl-THF überträgt ihre Methylgruppe auf Cobalamin, wodurch sie selbst zu THF und Cobalamin zu Methylcobalamin reagiert. Methylcobalamin schließlich überträgt seinen Methylrest auf Homozystein, welches in der Folge zu Methionin wird.¹⁰⁴ Diese enzymatische Reaktion wird durch die bereits erwähnte Methioninsynthase katalysiert.¹⁰⁴ In den Zielzellen wird THF in Form von Polyglutamaten gespeichert.^{45,227} Der Umbau von THF zu Polyglutamaten erfolgt über die Polyglutamatsynthase.

Verschiedene Arten von Transportern sind im Organismus für die Folsäureaufnahme in die jeweiligen Zielzellen verantwortlich. Der Protonengekoppelte Folsäuretransporter (PCFT) hat eine hohe Affinität zu Folsäure und transportiert sie entlang eines Protonengradienten in die Zelle. Besonders stark wird PCFT auf den Enterozyten des Duodenums und proximalen Jejunums, aber auch in der Niere, der Leber, im Gehirn und der Plazenta exprimiert.^{187,188,251}

Ein weiterer Folsäuretransporter, der sogenannte Reduced Folate Carrier (RFC), transportiert Folsäure mit Hilfe eines Phosphatgradienten in die Zelle. Er hat eine starke Affinität zu Methyl-THF, aber nur geringe Affinität zu Folsäure. Exprimiert wird er in vielen Organen des Organismus, besonders stark verbreitet ist er allerdings im Gehirn.^{8,8,251}

Die Folsäurerezeptoren α und β (FOLR α ; FOLR β) nehmen Folsäure und Methyl-THF über eine rezeptorvermittelte Endozytose auf. FOLR β weist eine niedrigere Affinität zu Methyl-THF auf als FOLR α . Beide sind jedoch weniger effizient als RFC. Während FOLR α vor allem in der Niere, dem Uterus, der Plazenta und dem Plexus choroideus exprimiert wird, kommt FOLR β in großer Anzahl in den hämatopoetischen Zellen des Knochenmarks, der Plazenta, der Milz und dem Thymus vor.²⁶⁹

An Zellkulturen konnte gezeigt werden, dass die Expression der Folsäurerezeptoren an bestehende Wachstumsbedingungen angepasst wird.⁵⁹ Im Tierversuch führte eine

folsäurearme Ernährung bei Mäusen zu einer signifikant gesteigerten Expression der PCFT im Darm.^{188,205,257,257}

Das Hauptspeicherorgan für Folsäure ist die Leber; wie bei Cobalamin auch existiert ein dynamischer Speicher in Form des enterohepatischen Kreislaufs. In Speicherorganen für Folsäure wie der Leber oder den Nieren wird mittels des lysosomalen Enzyms γ -Glutamyl-Hydrolase bei einem pH Optimum von 4,5 bis 6 aus den gespeicherten Folsäurepolyglutamaten erneut Folsäuremonoglutamat produziert,^{95,212} welches schneller resorbierbar als das über die Nahrung aufgenommene Folsäurepolyglutamat ist. So ist es möglich auch zwischen den Mahlzeiten den Bedarf an Folsäure in den Zellen zu decken.²⁵¹

2.3.2.2 Folsäure Pathologie

Während ein diätetisch bedingter Mangel beim Menschen auch in westlichen Ländern häufig vorkommt,⁵⁸ enthalten kommerzielle Futtermittel für Hund und Katze ausreichende Mengen an Folsäure.²⁰²

Der Bedarf eines adulten Menschen beträgt 0,4 mg/Tag.¹² Da der Bedarf bei schwangeren und stillenden Frauen mit 0,6 mg/Tag deutlich höher liegt,¹¹ wird dieser Personengruppe eine Substitution von Folsäure empfohlen.⁴⁸

Die Empfehlung für den Gehalt an Folsäure in kommerziellen Diäten für Katzen (auch trächtige und säugende Katzen oder Welpen im Wachstum) liegt zwischen 0,75 mg/kg einer Diät¹⁵³ und 0,8 mg/kg einer Diät (Association of American Feed Controls Officials (AAFCO), 2007).

Da der Folsäure- und Cobalaminstoffwechsel eng miteinander verzahnt sind, kann es im Falle einer Hypocobalaminämie sekundär auch ohne ein echtes Folsäuredefizit zu funktionellen Folsäuremängeln (= Folsäurefalle, Mangel an THF) kommen.¹⁰⁴ Methyl-THF kann ihren Methylrest im Falle eines Cobalaminmangels nicht auf Cobalamin

Literaturübersicht

übertragen, womit überschüssige Methyl-THF Moleküle zurück ins Plasma geschleust und über den Urin ausgeschieden werden.^{58,104}

Neben alimentär bedingten Mangelzuständen sind beim Menschen zahlreiche erbliche Erkrankungen - unter anderem Mutationen der Enzyme des Folsäurestoffwechsels und der Folsäuretransportproteine - beschrieben, die eine Erniedrigung der Folsäurekonzentration zur Folge haben können.¹⁹⁶ Viele der bekannten Defekte führen erst in Kombination mit einer inadäquaten Aufnahme von Folsäure zu klinisch manifesten Krankheitsbildern.⁵⁸

Betroffene Patienten leiden unter anderem unter makrozytären Anämien, neurologischen Störungen, einer erhöhten Anfallshäufigkeit und Verhaltensstörungen, Neuralrohrdefekten und anderen angeboren Malformationen, Gefäßerkrankungen und Thrombosen sowie einer Hyperhomozysteinämie.⁵⁸ Klinisch auffällig werden diese Patienten in der Regel innerhalb des ersten Lebensjahres.¹⁹⁶ Therapien bestehen neben der Supplementation von Folsäure in der Administration von Kofaktoren alternativer Stoffwechselwege wie zum Beispiel Betain oder Pyridoxin.¹⁶²

Für den Hund und die Katze wurden bislang keine angeborenen Defekte des Folsäuremetabolismus beschrieben.

Ein Folsäuremangel ist bei Katzen und Hunden häufig durch eine andere Erkrankung bedingt. Im Jahr 2007 wurde die Prävalenz von erniedrigten Folsäurekonzentrationen an 103 Katzen, welche an Krankheiten des Verdauungsapparates litten (darunter auch Katzen, welche an Leber und Pankreas erkrankt waren), untersucht. Erniedrigte Folsäurekonzentrationen wurden bei 40 Katzen gefunden. Von diesen 40 Katzen zeigten 25 Erkrankungen des Magen-Darm-Traktes, 8 Katzen hatten eine Pankreatitis oder Cholangiohepatitis, 4 Katzen litten an mehreren Erkrankungen und bei 3 Katzen konnte keine Diagnose gestellt werden. Da bei den 15 Katzen, welche erniedrigte Folsäurekonzentrationen aufwiesen ohne an einer Erkrankung des Magendarmtraktes zu leiden, keine Biopsien aus Magen und Darm untersucht wurden, konnte eine unterliegende gastrointestinale Erkrankung nicht ausgeschlossen werden. Fünf Katzen hatten neben erniedrigten Folsäurekonzentrationen auch eine Hypocobalaminämie.

Literaturübersicht

Von diesen 5 Katzen litten 2 an Lymphomen, eine Katze hatte eine IBD und 2 weitere eine Pankreatitis. Keine der Katzen, welche eine Hypocobalaminämie oder erniedrigte Folsäurekonzentrationen aufwiesen, hatte eine makrozytäre Anämie.¹⁹¹

Als Folgen eines Folsäuremangels wurden bei Katzen unter anderem erhöhte Blutgerinnungszeiten und eine erhöhte Plasmaeisenkonzentration beschrieben.⁴⁹ Makrozytäre Anämien wurden bei Katzen selten beobachtet,¹⁹¹ wobei im Knochenmark betroffener Katzen häufiger megaloblastische Erythrozytenvorläufer vorkommen.^{234,268}

Eine Arbeit aus dem Jahr 1997, welche Boston Terrier Welpen und ihre Mütter untersuchte, konnte zeigen, dass unter einer oralen Substitution von Folsäure die Inzidenz von Gaumenspalten bei den Welpen von 17,6 % auf 4,2 % sank.⁶³

Da bei einem Folsäuremangel nur ungenügend Folsäure für die Remethylierung von Homozystein (Hyc) zu Methionin zur Verfügung steht, fällt bei einem zellulären Folsäuremangel vermehrt Hyc an, so dass eine Messung von Hyc beim Menschen aus dem Serum beziehungsweise dem Urin Aufschluss über einen zellulären Folsäuremangel geben kann.¹² Interspeziesvergleiche sollten jedoch mit Vorsicht gemacht werden, da die Katze im Vergleich zum Menschen einige metabolische und ernährungsphysiologische Besonderheiten aufweist.⁸⁰ So konnte gezeigt werden, dass die Katze und der Mensch einen unterschiedlichen Hyc-Stoffwechsel haben^{199,200} und Katzen einen anderen Bedarf an Aminosäuren haben als der Mensch.²⁷⁰

Ein weiterer Marker für einen funktionellen Folsäuremangel stellt ein Anstieg von Formiminglutaminsäure (FIGLU) im menschlichen Urin dar.¹³⁰

An einer Gruppe Katzenwelpen, welche folsäurearm ernährt wurden, konnte ein Anstieg der FIGLU-Konzentration im Urin nachvollzogen werden,²⁶⁸ so dass dieser Parameter zur Evaluation eines funktionellen Folsäuremangels bei Katzen angewandt werden kann.

Im Gegensatz zur Humanmedizin sind Ursachen und Folgen eines Folsäuremangels bei Hund und Katze bisher wenig untersucht.¹⁹¹

2.3.2.3 Therapie eines Folsäuremangels

Ein Folsäuremangel kann mittels oral zu verabreichender Medikamente oder mittels Injektionslösungen behandelt werden.¹⁸³

Die zu verabreichende Dosis hängt von der Grunderkrankung ab. Bei schwerem Folsäuremangel wird eine Dosis von 0,5 bis 2 mg pro Tier und Tag über einen Monat empfohlen.²⁶² Im Falle einer exokrinen Pankreasinsuffizienz als auslösender Ursache für den Folsäuremangel wird eine orale Verabreichung von 0,4 mg einmal täglich pro Katze empfohlen.²²³ Bei einem Folsäuremangel, welcher durch eine IBD bedingt ist, werden Dosen zwischen 0,5 und 1 mg pro Katze und Tag empfohlen, welche oral verabreicht werden sollen.¹⁸³

2.3.2.4 Folsäure als Darmfunktionsparameter

Folsäure wird, da sie ausschließlich im Duodenum und proximalen Jejunum resorbiert wird, als Parameter zur Evaluation der Darmfunktion herangezogen. So findet man bei schweren infiltrativen (zum Beispiel beim intestinalen Lymphom) oder entzündlichen Erkrankungen der entsprechenden Dünndarmabschnitte erniedrigte Folsäurekonzentrationen.²⁰²

Erhöhte Folsäurekonzentrationen wurden lange Zeit mit einer Dysbakterie und der damit verbundenen Verschiebung des Mikrobioms zugunsten folsäureproduzierender Bakterien in Verbindung gebracht.^{21,204} Andere Autoren hingegen postulierten, dass erhöhte Folsäurekonzentrationen ein schlechter diagnostischer Parameter einer Dysbakterie sind.^{81,256}

Weitere Gründe für erhöhte Folsäurekonzentrationen können in einer exokrinen Pankreasinsuffizienz,^{21,216,263} einem Anstieg des intraluminalen pH Wertes,²⁰³ einer Koprophagie oder einer Hämolyse²²⁸ liegen.

Eine Messung von Folsäure aus dem Serum erfolgt mittels Elektrochemilumineszenz Assay (ECLIA).

2.3.3 Cobalamin und Folsäure bei Menschen mit Schilddrüsenerkrankungen

Zahlreiche wissenschaftliche Arbeiten untersuchten Cobalamin- und Folsäurekonzentrationen bei Menschen mit Schilddrüsenerkrankungen (sowohl Hypo- als auch Hyperthyreose) und kamen zu unterschiedlichen Ergebnissen.

Während einige Autoren erniedrigte Folsäurekonzentrationen bei hyperthyreoten Menschen fanden^{52,70,125} verhielt es sich in anderen Arbeiten anders; hier waren die Folsäurekonzentrationen hyperthyreoter Menschen im Vergleich zu euthyreoten Kontrollgruppen, beziehungsweise den selben Patienten nach Wiederherstellung eines euthyreoten Status erhöht.^{70,163}

Mögliche Ursachen für erhöhte Folsäurekonzentrationen bei hyperthyreoten Patienten können eine erhöhte Folsäureaufnahme über die Nahrung, bedingt durch eine Polyphagie, aber auch ein reduzierter Folsäurestoffwechsel sein.⁷⁰ Außerdem ist es möglich, dass durch die erhöhte Neubildungsrate von Erythrozyten mehr junge Erythrozyten zirkulieren als bei euthyreoten Vergleichspersonen. Da diese mehr Folsäure enthalten als reifere Erythrozyten¹⁰¹ können je nach Messmethode höhere Folsäurekonzentrationen gemessen werden.⁷⁰

Bei hypothyreoten Patienten konnten ebenfalls sowohl niedrigere¹⁰⁰ als auch höhere Folsäurekonzentrationen als bei euthyreoten Individuen gemessen werden.¹⁶⁴

Literaturübersicht

Ähnlich verhielt es sich auch in den Arbeiten, die Cobalaminkonzentrationen bei schilddrüsenerkrankten Menschen untersuchten.

Menschen mit einer Hyperthyreose wiesen im Vergleich zu Menschen mit einer Hypothyreose höhere Cobalaminkonzentrationen auf.²²⁵

Andere Arbeiten fanden bei hyperthyreoten Patienten erniedrigte Cobalaminkonzentrationen.^{6,54,163} Eine Arbeit, welche eine gleiche Anzahl hyperthyreoter Frauen mit euthyreoten Frauen verglich, fand heraus, dass die hyperthyreote Gruppe im Vergleich zu der euthyreoten Gruppe niedrigere Cobalaminkonzentrationen aufwies. Die Cobalaminkonzentrationen der hyperthyreoten Frauen zeigten auch nach Wiederherstellung eines euthyreoten Status keine Veränderung.¹⁶³ In anderen Arbeiten jedoch stieg die Serumcobalaminkonzentration wieder an, sobald die betroffenen Patienten wieder euthyreot waren.^{6,92}

Erniedrigte Cobalaminkonzentrationen scheinen bei hypothyreoten Individuen im Vergleich zu euthyreoten Kontrollgruppen signifikant häufiger vorzukommen.^{6,92,164} Die erniedrigten Cobalaminkonzentrationen der hypothyreoten Gruppe sanken in einer Arbeit aus dem Jahr 2009 nach Wiederherstellung eines euthyreoten Status sogar noch weiter ab.¹⁶⁴

Andere Arbeiten wiederum konnten keine signifikanten Unterschiede zwischen Cobalamin- und Folsäurekonzentrationen euthyreoter Individuen und Patienten mit Schilddrüsenerkrankungen (sowohl Hypo- als auch Hyperthyreose) finden.^{37,62,70,127,194,225}

Eine aktuelle Arbeit aus dem Jahr 2016 verglich Prävalenzen von Hypocobalaminämien in der Literatur bei Patienten mit Schilddrüsenerkrankungen.⁴² Prävalenzen einer Hypocobalaminämie bei hypothyreoten Patienten schwankten zwischen 10 % und 40,5 %. Bei Patienten mit autoimmunen Schilddrüsenerkrankungen lagen die Prävalenzen für eine Hypocobalaminämie zwischen 6,3 % und 55,5 %.⁴²

Die unterschiedlichen Prävalenzen spiegelten laut den Autoren den jeweiligen Ernährungsstatus der Population wider, wobei es eine Assoziation zwischen dem Auftreten autoimmuner Schilddrüsenerkrankungen und der Entwicklung perniziöser Anämien und anderer Autoimmunerkrankungen gab, welche zu Malabsorptionen von Cobalamin führen können. Circa 25 % der an einer perniziösen Anämie erkrankten Patienten litten zusätzlich an einer autoimmunen Schilddrüsenerkrankung.²⁶¹

Aus diesem Grund wird eine Untersuchung von Cobalamin zum Zeitpunkt der Diagnose einer autoimmunen Schilddrüsenerkrankung und in regelmäßigen Abständen als Verlaufsuntersuchung empfohlen.⁴² Ähnliche Kontrollen empfahl auch eine andere Arbeitsgruppe. Laut ihnen entsteht eine Hypocobalaminämie bei Schilddrüsenpatienten vor allem dadurch, dass zirkulierende Antikörper sich gegen den Intrinsic Factor richten, welcher maßgeblich an der Resorption von Cobalamin beteiligt ist. Gehäuft trat dies beim Morbus Basedow auf, seltener auch bei immunbedingten Hypothyreosen.¹⁵⁵

Gründe für die unterschiedlichen Ergebnisse der Arbeiten können durch verschiedene Schweregrade und Erkrankungsdauern der Schilddrüsenpatienten, aber auch durch die Ernährung oder andere zusätzliche Erkrankungen der Patienten bedingt sein.³⁷

Insgesamt scheint eine Hypocobalaminämie bei hyperthyreoten Menschen nicht mit einem klinisch relevanten Cobalaminmangel einherzugehen.^{54,163}

2.3.4 Cobalamin und Folsäure bei hyperthyreoten Katzen

Bislang gibt es nur wenige Arbeiten, die sich mit Prävalenzen einer Hypocobalaminämie und erniedrigter Folsäurekonzentrationen bei hyperthyreoten Katzen befasst haben.

Literaturübersicht

Im Jahr 2005 veröffentlichte die Arbeitsgruppe um Steiner ihre Daten zu Prävalenzen von Serumcobalamin- und -folsäurekonzentrationen bei 13 hyperthyreoten Katzen.²²⁴ Drei der untersuchten Katzen war hypocobalaminämisch und 5 der Katzen hatten erniedrigte Folsäurekonzentrationen. Weitere 4 der 13 Katzen hatte tief normale Cobalaminkonzentrationen und 5 der untersuchten Katzen tief normale Folsäurekonzentrationen.

Insgesamt hatten 11 der 13 untersuchten Katzen entweder tief normale oder erniedrigte Folsäure- und/oder Cobalaminkonzentrationen; 6 der 13 Katzen waren hypocobalaminämisch und/oder hatten erniedrigte Folsäurekonzentrationen. Mögliche Ursachen vermuteten die Autoren der Studie in einem erhöhten Verbrauch beziehungsweise einer verminderten Aufnahme der Vitamine.²²⁴

Cook et al veröffentlichten 2011 ihre Arbeit zur Prävalenz von Hypocobalaminämien bei hyperthyreoten Katzen.⁴³ In die Studie eingeschlossen wurden 76 hyperthyreote und 100 euthyreote geriatrische Katzen.

Die Auswahl der Katzen erfolgte anhand des Alters und der T₄-Konzentration. Angaben über die Dauer der Hyperthyreose, eine aktuelle Medikation beziehungsweise medikamentelle Vorbehandlung und eventuell gleichzeitig vorliegende andere Erkrankungen lagen nicht vor. Die Kontrollgruppe wurde aus 100 Katzen gebildet, welche euthyreot waren und ein ähnliches Alter wie die hyperthyreote Studiengruppe aufwiesen. Auch bei ihnen lagen keine Daten zur Anamnese vor.

Neben den Folsäure- und Cobalaminkonzentrationen wurde bei allen hyperthyreoten Katzen, welche gleichzeitig hypocobalaminämisch waren, TLI zum Ausschluss einer EPI bestimmt. Bei einigen Katzen (15 der hypocobalaminämischen Katzen) wurde außerdem eine hämatologische Untersuchung durchgeführt. Weiterhin wurden zum Ausschluss schwerer gastrointestinaler Erkrankungen Albumin und als Marker der Nierenfunktion Kreatinin bestimmt.

Keine der hypocobalaminämischen Katzen, bei denen eine hämatologische Untersuchung durchgeführt wurde war anämisch, nur eine Katze war neutropenisch.

Literaturübersicht

Die hyperthyreoten Katzen waren signifikant häufiger hypocobalaminämisch als die geriatrische Kontrollgruppe ($P = 0,0336$) und auch die mediane Cobalaminkonzentration war bei den hyperthyreoten Katzen signifikant niedriger als bei den euthyreoten Katzen ($P = 0,004$).

Eine Hypocobalaminämie wurde bei 31 der 76 hyperthyreoten Katzen und 25 der 100 euthyreoten Katzen detektiert.

Die TLI-Konzentrationen der hypocobalaminämischen hyperthyreoten Katzen waren bei keiner Katze verdächtig für eine EPI.

Es gab eine schwach negative Korrelation zwischen den T_4 - und den Cobalaminkonzentrationen. Kategorisierte man jedoch die Katzen nach ihren Serumcobalaminwerten so gab es keinen Unterschied zwischen den medianen T_4 -Konzentrationen hypo- beziehungsweise normocobalaminämischer Katzen. Somit konnte trotz der schwach negativen Korrelation von T_4 - und Cobalaminkonzentration keine direkte Verbindung zwischen der T_4 - und Cobalaminkonzentration identifiziert werden.

Die Autoren vermuteten, dass eventuell die Dauer einer bestehenden Hyperthyreose Einfluss auf den Cobalaminstatus der Katzen haben könnte. Da es außerdem keine Angaben über eine parenterale Cobalaminsubstitution und eine Behandlung mit Thyreostatika gab, konnte auch ein medikamenteller Einfluss auf die Ergebnisse nicht ausgeschlossen werden.

Diskutiert wurden auch mögliche Gründe für die vergleichsweise hohe Prävalenz von euthyreoten hypocobalaminämischen Katzen. Einige der Katzen aus der Kontrollgruppe hatten erniedrigte T_4 -Konzentrationen. Mögliche Gründe hierfür konnten eine chronische systemische Erkrankung und eine zu hohe Dosierung von Thyreostatika sein. Beides, schwere Erkrankungen und eine vorangegangene medikamentell therapierte Hyperthyreose, könnten Ursachen für die hohen Prävalenzen einer Hypocobalaminämie in der Kontrollgruppe sein. Da beide Gruppen eine ähnliche Altersverteilung hatten, konnte das Alter der Katzen als Ursache für die unterschiedlichen Prävalenzen einer Hypocobalaminämie ausgeschlossen werden.

Literaturübersicht

Obwohl es möglich war, dass die hypocobalaminämischen hyperthyreoten Katzen zusätzlich eine entzündliche oder infiltrative Erkrankung des distalen Dünndarms hatten erschien es den Autoren der Arbeit unwahrscheinlich, dass mehr Katzen aus der hyperthyreoten verglichen mit der euthyreoten Gruppe an einer solche Erkrankung litten.

Als mögliche Ursachen für die hohe Prävalenz von Hypocobalaminämien bei hyperthyreoten Katzen wurde eine verminderte Aufnahme von Cobalamin aus der Nahrung über den Darm aufgrund einer beschleunigten oroäkalen Passagezeit bei hyperthyreoten Katzen genannt. Bewiesen ist, dass eine Hyperthyreose mit einer beschleunigten oroäkalen Passagezeit vergesellschaftet ist.¹⁶⁶ Ob eine solche bei der Katze ähnlich wie beim Menschen mit einer Malnutrition vergesellschaftet ist,⁵⁵ ist bislang nicht bekannt. Als Untermauerung dieser Hypothese wäre laut den Autoren dieser Arbeit die gleichzeitige Messung von anderen Funktionsparametern einer gestörten Darmfunktion, wie Folsäure, von Nutzen gewesen.

Eine weitere Ursache für die hohe Prävalenz von hyperthyreoten Katzen mit gleichzeitiger Hypocobalaminämie konnte laut den Autoren ein vermehrter Verlust von Cobalamin über die Nieren sein, vor allem, da hyperthyreote Katzen eine erhöhte GFR im Vergleich zu euthyreoten Katzen haben.² Ob und in welchem Umfang die GFR jedoch einen Einfluss auf die renale Ausscheidung von Cobalamin hat, ist bisher nicht bekannt. Alternativ jedoch können auch eine Nierenerkrankung oder andere Krankheiten, welche mit einem tubulären Schaden einhergehen, einen Einfluss auf die Cobalaminrückresorption nehmen. Zwischen der hyper- und der euthyreoten Gruppe gab es in dieser Studie jedoch keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der Kreatininkonzentrationen.

Als letzte mögliche Ursache für die hohe Prävalenz einer Hypocobalaminämie bei hyperthyreoten Katzen wurde ein systemisch erhöhter Bedarf an diesem Vitamin aufgrund der katabolen Stoffwechsellage der Katzen vermutet. Als Limitation der Studie gaben die Autoren neben fehlenden Anamnesen an, dass sie kein MMA als Marker eines funktionellen Cobalaminmangels gemessen hatten.⁴³

Literaturübersicht

In einer aktuellen Arbeit aus dem Jahr 2016 von Geesaman et al wurden Serumcobalamin- und -methylmalonsäurekonzentrationen hyperthyreoter Katzen zum Zeitpunkt vor und sechzig Tage nach einer erfolgreichen Radiojodbehandlung untersucht.⁸⁰

Von den 39 in die prospektive Studie eingegangenen Katzen erhielten 29 Katzen sechzig Tage nach der Radiojodbehandlung eine Kontrolluntersuchung. Die Auswahl der Katzen für die Studie erfolgte anhand ihres hyperthyreoten Status; die Katzen durften seit mindestens sieben Tagen keine Thyreostatika mehr erhalten haben und seit der letzten Behandlung mit Cobalamin sollten mindestens fünfundsechzig Tage vergangen sein. Neben Cobalamin- und MMA-Konzentrationen wurden auch TLI- und Folsäurekonzentrationen bestimmt sowie eine hämatologische und biochemische Blutuntersuchung durchgeführt. Weiterhin wurden Blutdruckmessungen und Urinuntersuchungen vorgenommen. Die Katzen wurden an beiden Zeitpunkten klinisch untersucht, außerdem wurden das aktuelle Körpergewicht und der Body Condition Score (Skala von 1 bis 9) sowie eine Kategorisierung der Kotqualität nach einem Fecal Scoring Chart, Nestle Purina (1 = sehr fester Kot bis 7 = flüssiger Kot) dokumentiert. Von jeder Katze wurde eine Anamnese, vor allem in Bezug auf Symptome einer Hyperthyreose und gastrointestinaler Erkrankungen, sowie die aktuell gefütterte Diät und verabreichten Medikamente erhoben. Das Durchschnittsalter der Katzen lag bei 13,5 Jahren, die Geschlechterverteilung war ungefähr gleich. Das Körpergewicht, der Body Condition Score und die Folsäurekonzentration zeigten einen signifikanten Anstieg sobald die Katzen euthyreot waren. Die T₄-Konzentrationen zeigten naturgemäß einen signifikanten Abfall. Die Kotqualität, der Blutdruck, sowie die Cobalamin- und MMA-Konzentrationen zeigten keine signifikanten Veränderungen zwischen beiden Untersuchungszeitpunkten.⁸⁰ Fünf der initial 39 Katzen waren hypocobalaminämisch (Prävalenz = 13 %). Vier der 5 hypocobalaminämischen Katzen wurden zur Folgeuntersuchung vorgestellt. Von diesen 4 Katzen stiegen bei 2 Katzen die Cobalaminkonzentration in den Referenzbereich an, bei den verbliebenen 2 Katzen stellte sich keine Veränderung der Cobalaminkonzentration ein.

Literaturübersicht

Keine der hypocobalaminämischen Katzen hatte eine erhöhte MMA-Konzentration. Es konnte weder eine Korrelation zwischen T₄- und Cobalaminkonzentrationen (P = 0,12) noch zwischen Serumcobalaminkonzentrationen und Body Condition Score (P = 0,54) oder Körpergewicht (P = 0,11) festgestellt werden.

Einzig zwischen der Cobalaminkonzentration und dem Fecal Score bestand eine schwach negative Korrelation (P = 0,021).

Aus den Ergebnissen ihrer Studie folgerten die Autoren, dass hyperthyreote hypocobalaminämische Katzen ähnlich wie hyperthyreote hypocobalaminämische Frauen^{54,163} keine funktionellen Hypocobalaminämien haben.

Ob die beiden, auch nach Wiederherstellung eines euthyreoten Status, hypocobalaminämischen Katzen zusätzlich an einer gastrointestinalen Erkrankung litten, wurde aufgrund des guten klinischen Allgemeinbefindens, der Gewichtszunahme und einer normalen Kotqualität nicht evaluiert. Ursachen für die unterschiedliche Prävalenz einer Hypocobalaminämie im Vergleich zu der bereits beschriebenen Studie von Cook⁴³ vermuteten Geesaman et al im unterschiedlichen Studiendesign.

Während Cook et al zwar eine größere Studienpopulation untersuchten, waren jedoch von keiner der von ihnen untersuchten Katzen anamnestische Daten verfügbar. Somit konnte eine zusätzliche gastrointestinale Erkrankung schwerlich ausgeschlossen werden.

Obwohl ein signifikanter Anstieg der Folsäurekonzentrationen nach Wiederherstellung einer Euthyreose beobachtet werden konnte, hatte initial keine der Katzen eine Erniedrigung der Folsäurekonzentration unterhalb des Referenzbereichs. Mögliche Gründe für die initial niedrigeren Folsäurekonzentrationen sahen die Autoren der Arbeit in denselben Gründen die Cook et al⁴³ für eine Hypocobalaminämie bei hyperthyreoten Katzen vermutet hatten, nämlich einer verminderten Aufnahme, eventuell bedingt durch eine beschleunigte orozäkale Transitzeit bei hyperthyreoten Katzen,¹⁶⁶ einem erhöhten renalen Verlust durch die bei hyperthyreoten Katzen erhöhte GFR^{1,2} und zuletzt aufgrund eines erhöhten Folsäurebedarfs durch die katabole Stoffwechsellage bei hyperthyreoten Katzen.

Literaturübersicht

Die Stärken ihrer Studie sahen die Autoren in dem prospektiven Studiendesign und der wohldefinierten Studiengruppe, sowie den Verlaufsmessungen im euthyreoten Zustand. Limitationen der Studie waren eine vergleichsweise kleine Studienpopulation und das Unvermögen eine zusätzliche Erkrankung des Dünndarms restlos sicher auszuschließen. Schlussfolgernd stellten die Autoren fest, dass eine Hypocobalaminämie bei hyperthyreoten Katzen ohne einen Hinweis auf eine unterliegende gastrointestinale Erkrankung weder klinisch relevant war noch einer Supplementierung von Cobalamin bedurfte. Sie empfahlen jedoch Katzen mit einer persistierenden Hypocobalaminämie hinsichtlich einer gastrointestinalen Ursache aufzuarbeiten. Der Beobachtung, dass es zu einem signifikanten Anstieg der Folsäurekonzentrationen nach einer erfolgreichen Therapie der Hyperthyreose kam, maßen die Autoren keine klinische Relevanz zu.

3 Eigene Untersuchungen

3.1 Material und Methoden

3.1.1 Studiendesign

In diese prospektive Studie eingeschlossen wurden hyperthyreote Katzen, die zwischen Oktober 2011 und November 2012 in der Klinik für Kleintiere - Innere Medizin der Justus-Liebig-Universität vorgestellt wurden, um einer Radiojodbehandlung ihrer Hyperthyreose unterzogen zu werden. Die Diagnosestellung erfolgte anhand erhöhter Serumthyroxinkonzentrationen sowie einer positiven Schilddrüsenszintigraphie mit Tc-99m. Die Probenentnahme und Datenerfassung erfolgte bei jeder Katze zum Zeitpunkt der Erstvorstellung (Initial) sowie einen (1 Monat) und drei Monate (3 Monate) nach der Behandlung mit radioaktivem Jod.

3.1.2 Erhobene Daten und durchgeführte Untersuchungen

3.1.2.1 Anamnese der Katzen und Besitzerfragebogen

Zu jedem Untersuchungszeitpunkt (Initial, 1 Monat und 3 Monate) füllten die Patientenbesitzer gemeinsam mit dem Untersucher einen Fragebogen (Abbildung 1) aus, in welchem die klinische Symptomatik der Katze erfasst wurde.

Weiterhin wurden auf diesem Fragebogen die Körpermasse in kg sowie der feline Body Mass Index (fBMI) in Prozent, als objektiver Parameter für den Ernährungszustand der Katzen, aufgenommen.

Normalgewichtige Katzen weisen einen fBMI zwischen 10 % und 30 % auf.³⁶

Der fBMI errechnet sich nach der folgenden Formel:

Eigene Untersuchungen

$$\text{feline Body Mass Index (\%)} = \frac{(\text{Thoraxumfang} - 0.7062) - \text{LIM}}{0.9156} - \text{LIM}$$

LIM (Leg Index Measurement) = Unterschenkelänge in cm (gemessen von der Mitte der Patella bis zum Sprunggelenkshöcker) ³⁶

Eigene Untersuchungen

Abbildung 1: Fragebogen

Besitzer:

Patient: Name

Easyvet-Nummer

Eingangsuntersuchung

- Leistung
 - Normal
 - Vermindert:
- Futteraufnahme
 - Normal
 - Inappetenz
 - Anorexie
 - Polyphagie
- Erbrechen
 - Nein
 - Ja:
- Kotabsatz
 - Normal
 - Diarrhoe:
 - Obstipation:
- Wasseraufnahme
 - Normal
 - Vermindert
 - Polydipsie
- Urinabsatz
 - Normal
 - Polyurie
 - Harnabsatzbeschwerden:
- Gewicht
 - kg
 - Konstant
 - Abnahme
 - Zunahme
- Feline Body Mass Index
 - LIM (cm):
 - Weitester Brustkorbumfang (cm):

*LIM = Unterschenkellänge von Mitte der Patella bis zum Sprunggelenkshöcker (Leg Index Measurement)

$$\% \text{ Körperfett} = \frac{(\text{Brustkorb}/0,706) - \text{LIM}}{0,9156} - \text{LIM}$$

0,9156

- Sonstige Beobachtungen
-

3.1.2.2 Voruntersuchungen

Jede Katze wurde initial einer kompletten klinischen Untersuchung (allgemeine klinische Untersuchung und spezielle klinische Untersuchungen der verschiedenen Organsysteme) unterzogen.

Weiterhin erfolgte bei allen Katzen eine vollständige kardiologische Abklärung. Diese beinhaltete eine Messung des systolischen Blutdruckes an einer der Vordergliedmaßen (A. mediana) mittels Dopplermethode, eine echokardiographische Untersuchung, ein Ruhe-Elektrokardiogramm und dorsoventrale und laterolaterale Röntgenaufnahmen des Thorax.

3.1.2.3 Blutproben

Venöse Blutproben wurden zum Zeitpunkt der Erstvorstellung (Initial) sowie einen (1 Monat) und drei Monate (3 Monate) nach der Behandlung mit radioaktivem Jod mit einer Kanüle (22 Gauge, Firma Klinika, Usingen, Deutschland) je nach Kooperativität der Katze aus der Vena femoralis oder der Vena cephalica antebrachii in Blutprobenröhrchen mit den Antikoagulantia Lithium-Heparin und EDTA sowie in Eppendorfgefäße ohne Antikoagulantia (Firma Sarstedt, Nümbrecht, Deutschland) entnommen.

Bei den Blutuntersuchungen handelte es sich um Routineblutuntersuchungen (Hämatologie, klinische Chemie und T₄-Konzentration zum Zeitpunkt der Erstvorstellung sowie klinische Chemie und T₄-Konzentration einen und drei Monate nach der Radiojodbehandlung) im Rahmen der Voruntersuchungen zum Ausschluss anderer Organerkrankungen und zur Beurteilung einer Narkosefähigkeit sowie zur Planung der Therapie und zur Kontrolle des Behandlungserfolges.

Zu allen Probezeitpunkten wurden, sofern noch überschüssiges Blut vorhanden war, die Cobalamin- und Folsäurekonzentrationen aus dem Serum bestimmt. Die Blutproben wurden unmittelbar nach der Blutentnahme durch Mitarbeiter des

Eigene Untersuchungen

Zentrallabors der Klinik für Kleintiere der Justus-Liebig-Universität abzentrifugiert; der Überstand wurde abpipettiert. Alle Proben wurden in einem kommerziellen veterinärmedizinischen Labor (Biocontrol, Ingelheim, Deutschland) untersucht.

3.1.2.4 Messungen von T₄-, Cobalamin- und Folsäurekonzentrationen

Thyroxin wurde mittels Chemilumineszenz Assay (CLIA) am Folgetag der Blutprobenentnahme bestimmt. Als Referenzbereich für die T₄-Konzentrationen gibt das Labor Konzentrationen zwischen 1 und 4 µg/dl an.

Die Serumproben, aus denen Folsäure und Cobalamin gemessen werden sollten, wurden unmittelbar nach der Verarbeitung bis zum Versand in das Labor lichtgeschützt bei - 80 °C aufbewahrt und gefroren in das Labor transportiert. Durch das Tiefgefrieren und den Schutz vor Lichteinfall wurden stabile Serumkonzentrationen von Cobalamin und Folsäure gewährleistet.

Hämolytische Seren wurden nicht zur Messung eingesandt, da durch eine Hämolyse falsch hohe Folsäurekonzentrationen gemessen werden können.

Die Messung von Cobalamin und Folsäure erfolgte, wenn alle Proben der jeweiligen Katze vorlagen, mittels Elektrochemilumineszenz Assay (ECLIA).

Für die Bestimmung von Cobalaminkonzentrationen mittels ECLIA gibt das Labor (Biocontrol, Ingelheim, Deutschland) einen Intra-Assay Variationskoeffizient von 1,8 bis 4,8 % an. Der Inter-Assay Variationskoeffizient liegt zwischen 2,8 % und 3,6%. Die Sensitivität des Tests liegt bei 30 pg/ml; die untere Berichtsgrenze bei 80pg/ml. Für die Messung von Folsäurekonzentrationen bestehen laut Labor ein Intra-Assay Variationskoeffizient von 1,0 bis 5,9 % sowie ein Inter-Assay Variationskoeffizient von 3,6 bis 4,2 %. Die Sensitivität beträgt 0,64 ng/ml. Die untere Berichtsgrenze liegt bei 2,0 ng/ml. Die Linearität des Tests für Folsäure ist 107,2%.

Eigene Untersuchungen

Zur Gewährleistung einer gleichbleibenden Messgenauigkeit führt das Labor ständig interne Qualitätskontrollen nach den „Richtlinien der Bundesärztekammer“ (RiliBÄK) durch und nimmt außerdem regelmäßig an externen Qualitätskontrollen bei humanmedizinischen Ringversuchen teil.

Der Referenzbereich der Serumcobalaminkonzentration bei Katzen beträgt 290 bis 1500 pg/ml; der Referenzbereich der Serumfolsäurekonzentration 9,7 bis 21,6 ng/ml.

3.1.2.5 Szintigraphie der Schilddrüse und Behandlung mit I-131

Bei allen Katzen wurde eine Schilddrüsenszintigraphie zur Verifizierung der Hyperthyreose und zur Dosisfindung von I-131 durchgeführt. 40 MBq Tc-99m (bezogen über die Klinik für Nuklearmedizin des Universitätsklinikums Gießen/Marburg, Standort Gießen, Deutschland) wurde intravenös über einen Venenzugang (Firma Klinika, Usingen, Deutschland) injiziert. Zwanzig Minuten nach der Injektion des Radiopharmakons erfolgte eine intravenöse Anästhesie mit 0,5 mg/kg Diazepam (Diazepam-ratiopharm®, Ratiopharm GmbH, Ulm, Deutschland) und 5 mg/kg Ketamin (Ketavet®, Pfizer, Berlin, Deutschland) in einer Mischspritze. Bei unzureichender Narkosetiefe wurde mit Ketamin nachdosiert, bis die gewünschte Narkosetiefe erreicht war. Die quantitativen szintigraphischen Aufnahmen wurden zwanzig Minuten nach der Injektion des Tc-99m mit einer Kleinfeldkamera (Gamma Diagnost Tomo, Siemens LEM, Erlangen, Deutschland) mit hochauflösendem Niedrigenergiekollimator mit angeschlossenem Computersystem (Siemens ICON, Softwareversion 7.5) angefertigt. Es wurden jeweils zwei Aufnahmen (Aufnahmedauer: fünf Minuten pro Aufnahme) angefertigt. Die erste war eine ventrodorsale Ganzkörperaufnahme, die zweite Aufnahme eine ventrodorsale Zoomaufnahme. Eingebildet wurde vom kaudalen Ende der Schilddrüse bis zum kranialen Ende der Speicheldrüsen.

Im Anschluss daran wurde bei den als hyperthyreot diagnostizierten Katzen die Radiojodbehandlung durchgeführt.

Eigene Untersuchungen

Die individuelle I-131-Dosis wurde anhand der Höhe der jeweiligen Serumthyroxinkonzentration, der Schwere der klinischen Symptome sowie der Aktivität von Tc-99m in der Schilddrüse im Vergleich zur Aktivitätsaufnahme in die Speicheldrüsen^{23,50,66} ermittelt. So erhielten Katzen mit einer geringgradigen Mehranreicherung in der Schilddrüse im Vergleich zu der Aufnahme in die Speicheldrüsen geringere I-131-Dosen als die Katzen, deren Szintigraphie eine stärkere Aktivitätsaufnahme der Schilddrüse im Vergleich zu der Aktivität der Speicheldrüsen aufwies. Die verabreichten Dosen lagen zwischen 2 mCi und 6 mCi I-131. I-131 (bezogen über die Firma GE Healthcare Buchler GmbH & Co. KG, Braunschweig, Deutschland) wurde intravenös verabreicht.

Der Venenzugang wurde im Anschluss daran entfernt und die Katzen entsprechend der Richtlinie „Strahlenschutz in der Tierheilkunde“ über sechs bis acht Tage isoliert gehalten. Blutkontrolluntersuchungen (Hämatologie, klinische Chemie, T₄-Konzentration) erfolgten an Tag sechs sowie vier Wochen (klinische Chemie, T₄-Konzentration) und drei Monate (klinische Chemie, T₄-Konzentration) nach der Radiojodbehandlung.

3.1.3 Ausschlusskriterien

Bei allen Katzen mussten eine vollständige Anamnese, die Körpermasse in kg, der fBMI sowie die Serumkonzentrationen von T₄, Cobalamin und Folsäure zu den Zeitpunkten der Erstvorstellung in der Klinik, sowie einen und drei Monate nach der Behandlung mit I-131 vorliegen.

Bei Fehlen einzelner genannter Parameter wurde das entsprechende Tier aus der Studie ausgeschlossen.

Weiterhin wurden Katzen, die oral oder parenteral mit Cobalamin und/oder Folsäure vorbehandelt waren, ausgeschlossen.

3.1.4 Statistische Auswertungen

Die statistische Auswertung wurde mit einer kommerziell erhältlichen Software durchgeführt („SPSS Statistics“, Version 14.0, IBM, Armonk, USA). Die Graphen wurden mit Graph Pad Prism 4 (La Jolla, Kalifornien, USA) erstellt.

Während die Daten von Gewicht und fBMI normalverteilt waren, waren die T₄-, Cobalamin- und Folsäurekonzentrationen nicht normalverteilt, so dass diese logarithmiert wurden.

Die statistische Auswertung der erhobenen Daten erfolgte mittels Varianzanalyse für Messwertwiederholungen (repeated-measures analysis of variance). Es wurden der post-hoc Test, der McNemar Test, der Chi-Quadratstest sowie die Spearman-Korrelation und der Mann-Whitney-U-Test angewandt.

Für alle Analysen wurde ein P-Wert < 0,05 als signifikant angenommen.

Die normalverteilten Daten werden im Folgenden als Mittelwert +/- Standardabweichung und die nicht normalverteilten Daten als Median und Spannweite (Range) angegeben.

3.2 Ergebnisse

3.2.1 Signalement

In die Studie gingen 30 Katzen ein, die die Einschlusskriterien erfüllten. Die Rasse Europäisch Kurzhaar war mit 27 Tieren deutlich überrepräsentiert. Außerdem wurden 2 Siam Katzen und eine Britisch Kurzhaarkatze in die Studie aufgenommen. Dreizehn Katzen waren männlich, 17 weiblich. Alle Katzen waren kastriert. Das mediane Alter der Tiere betrug 13,2 Jahre (Range: 10 – 17,5 Jahre).

3.2.2 Szintigraphie

Bei 21 Katzen (70 %) fanden sich eine oder mehrere Anreicherungen im Bereich der Schilddrüsenloge, 8 Tiere (27 %) hatten sowohl vor als auch hinter der Apertura thoracica eine oder multiple Mehranreicherungen, eine Katze (3 %) hatte mehrere Anreicherungen hinter der Apertura thoracica.

Über die Hälfte der Katzen (16 Katzen; 53 %) hatten eine bilaterale, 9 Katzen (30 %) eine unilaterale Mehranreicherung und 5 Katzen (17 %) wiesen mehr als zwei heiße Knoten auf.

3.2.3 Radiojodbehandlung

Die verabreichte I-131-Dosis betrug 2 mCi bei vier Katzen, 3 mCi bei fünf Katzen, 4 mCi bei drei Katzen, 5 mCi bei vier Katzen und 6 mCi bei vierzehn Katzen.

3.2.4 Klinische Symptomatik initial und nach der Therapie

Vor der Radiojodbehandlung zeigten 22 (73 %) Katzen gastrointestinale Symptome, wobei Erbrechen am häufigsten beschrieben wurde. Einen und drei Monate nach der Radiojodbehandlung konnte ein signifikantes Absinken der Anzahl an Katzen, die gastrointestinale Symptome zeigten, verzeichnet werden (siehe Tabelle 1).

Eigene Untersuchungen

Tabelle 1: Anzahl der an gastrointestinalen Symptomen leidenden Katzen (Prozentzahl der betroffenen Tiere) vor (Initial), einen Monat und drei Monate nach der Radiojodbehandlung und Signifikanzen zwischen Ausgangszeitpunkt und drei Monaten nach der Radiojodbehandlung

	Initial	1 Monat	3 Monate	Signifikanz
Gewichtsverlust	27/30 (90 %)	0/30 (0%)	0/30 (0%)	P < 0,001
Vomitus	20/30 (67 %)	2/30 (7 %)	1/30 (3 %)	P < 0,001
Polyphagie	15/30 (50 %)	1 /30 (3 %)	1/30 (3 %)	P < 0,001
Diarrhö	8/30 (27 %)	2/30 (7 %)	0/30 (0 %)	P = 0,002
Inappetenz	2/30 (7 %)	1 /30 (3 %)	0/30 (0 %)	P = 0,15

3.2.5 Blutuntersuchungen

3.2.5.1 Ausgewählte Parameter der Hämatologie

Von allen 30 Katzen, bei denen eine hämatologische Untersuchung durchgeführt wurde, hatte eine Katze (Katze 24) eine aregenerative normozytäre Anämie (Hämatokrit = 0,16 l/l; Referenzbereich = 0,24 - 0,45 l/l; Retikulozyten = $12,6 \times 10^9$; Referenzbereich = 0 - 40×10^9). Die Katze hatte ein normales Gesamteiweiß (62 g/l; Referenzbereich: 54,7 - 78 g/l) und eine mittelgradige Thrombopenie (62×10^9 /l; Referenzbereich: 180 - 550×10^9 /l), was in Kombination mit der Tatsache, dass diese Katze in einer hämatologischen Kontrolluntersuchung sechs Tage nach der Erstmessung einen normalen Hämatokrit (0,36 l/l) bei einer weiterhin mittelgradig erniedrigten Thrombozytenanzahl (76×10^9 /l) hatte, für eine akute Blutungsanämie sprach. Mit 0,37 l/l (Range: 0,16 l/l - 0,47 l/l) lag der mediane Hämatokrit unserer Katzen im Referenzbereich.

Eigene Untersuchungen

Bei keiner Katze konnten makrozytäre Erythrozyten gefunden werden. Hingegen hatten 6 der 30 Katzen mikrozytäre Erythrozyten. Insgesamt war die mediane Erythrozytengröße mit 42,65 fL (Range: 36,9 fL - 51,4 fL; Referenzbereich 40 - 55 fL) unauffällig.

Eine Katze (Katze 16) hatte eine Neutropenie ($1,79 \times 10^9/l$; Referenzbereich: $2,5 - 12,5 \times 10^9/l$). Die gleiche Katze war ebenfalls leukopenisch ($4,8 \times 10^9/l$; Referenzbereich: $6 - 18 \times 10^9/l$). Weiterhin zeigten 3 Katzen eine Leukozytose mit Neutrophilie im Sinne eines Stressleukogramms. Für die gesamte Katzenpopulation wurde eine mediane Leukozytenzahl von $11,6 \times 10^9/l$ (Range: $4,8 \times 10^9/l - 21,6 \times 10^9/l$) und eine mediane Anzahl neutrophiler Granulozyten von $8,19 \times 10^9/l$ (Range: $1,79 \times 10^9/l - 18,19 \times 10^9/l$) bestimmt.

3.2.5.2 Verläufe der Thyroxinkonzentrationen

Die Serumthyroxinkonzentrationen fielen nach der Radiojodbehandlung signifikant ab ($P < 0,001$) (siehe Tabelle 2).

Drei Monate nach der Therapie mit I-131 war eine Katze weiterhin hyperthyreot ($T_4 = 6,7 \mu\text{g/dl}$), fünf weitere Katzen waren hypothyreot (Range: $< 0,5 - 0,9 \mu\text{g/dl}$). Alle hypothyreoten Katzen und die hyperthyreote Katze waren asymptomatisch.

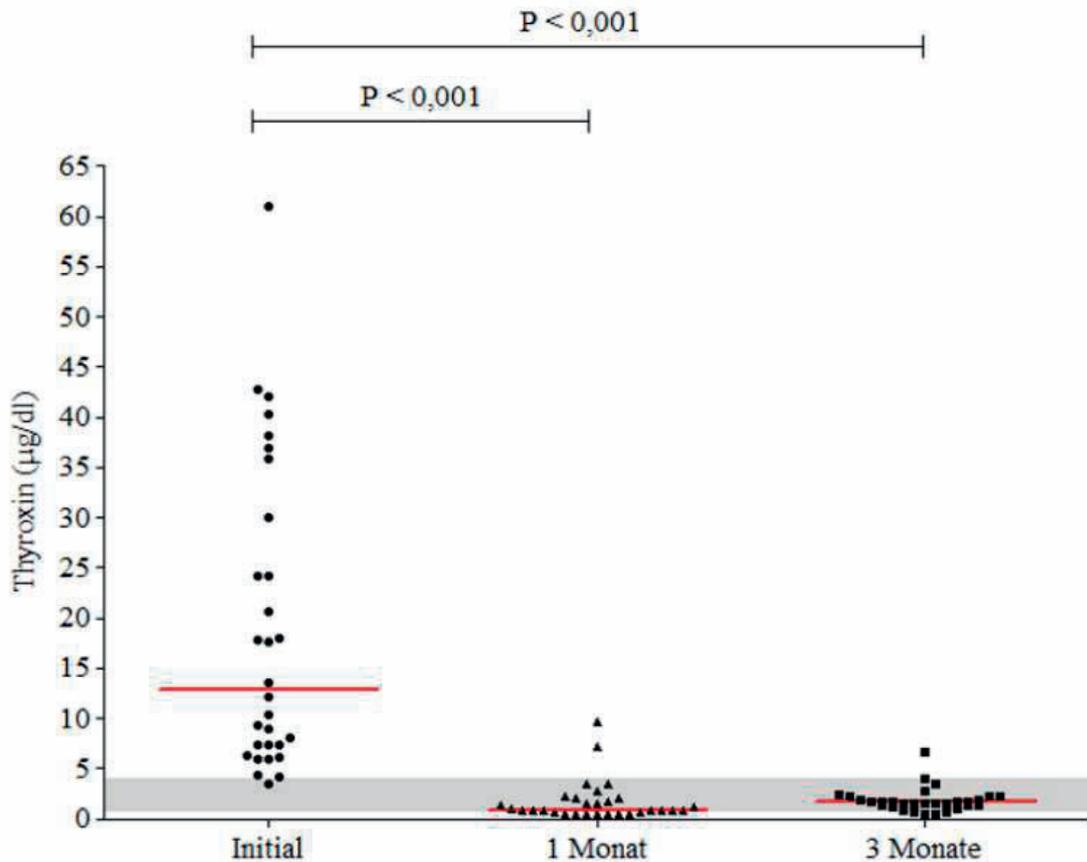
Es bestand eine schwach negative Korrelation zwischen den initialen Serumthyroxin- und Cobalaminkonzentrationen ($r = - 0,44$; $P = 0,016$) sowie den initialen Serumthyroxin- und Folsäurekonzentrationen ($r = - 0,43$; $P = 0,017$).

Eigene Untersuchungen

Tabelle 2: Serumthyroxinkonzentrationen (Median; Range) vor (Initial), einen Monat und drei Monate nach der Radiojodbehandlung

	Initial	1 Monat	3 Monate
Thyroxin (Referenzbereich: 1 - 4 µg/dl)	12,8; 3,5 - 61	0,9; < 0,5 - 9,7	1,7; < 0,5 - 6,7

Abbildung 2: Serumthyroxinkonzentrationen vor (Initial), einen und drei Monate nach der Radiojodbehandlung



grau hinterlegt: Referenzbereich

rote Linie: mediane Serumthyroxinkonzentration

3.2.5.3 Verläufe der Cobalaminkonzentrationen

Initial zeigten 6 Katzen (Einzelwerte siehe Tabelle 3) erniedrigte Cobalaminkonzentrationen (20 %). Keine der initial hypcobalaminämischen Katzen hatte gleichzeitig eine erniedrigte oder erhöhte Folsäurekonzentration. Einen und drei Monate nach der Behandlung mit I-131 halbierte sich die Anzahl der Katzen (3 Katzen; 10 %), die eine erniedrigte Serumcobalaminkonzentration hatten.

Eigene Untersuchungen

Es gab keinen signifikanten Unterschied der Serumcobalaminkonzentration zwischen Katzen mit und ohne gastrointestinaler Symptomatik ($P = 0,6$), aber jede der initial hypocobalaminämischen Katzen zeigte mindestens ein gastrointestinales Symptom. Drei Monate nach der Radiojodbehandlung konnte ein signifikanter Anstieg der Cobalaminkonzentration verzeichnet werden ($P = 0,009$).

Die drei nach der Radiojodbehandlung hypocobalaminämischen Katzen waren zum Zeitpunkt drei Monate nach der Behandlung euthyreot und keine hatte gastrointestinale Symptome.

Eine dieser drei hypocobalaminämischen Katzen (Katze 7) zeigte zwar einen Anstieg ihrer Serumcobalaminkonzentration bis zum Zeitpunkt drei Monate nach der Behandlung, blieb aber weiterhin trotz des Anstieges hypocobalaminämisch. Eine andere Katze (Katze 15) zeigte nach der Radiojodbehandlung einen weiteren Abfall der Cobalaminkonzentration.

Die Cobalaminwerte der dritten hypocobalaminämischen Katze (Katze 30) drei Monate nach der Behandlung waren zu den beiden vorangegangenen Messzeitpunkten im Referenzbereich.

Tabelle 3 führt die Cobalaminkonzentrationen der initial 6 hypocobalaminämischen Katzen und der einen Katze, welche 3 Monate nach der Radiojodbehandlung hypocobalaminämisch war, auf.

Eigene Untersuchungen

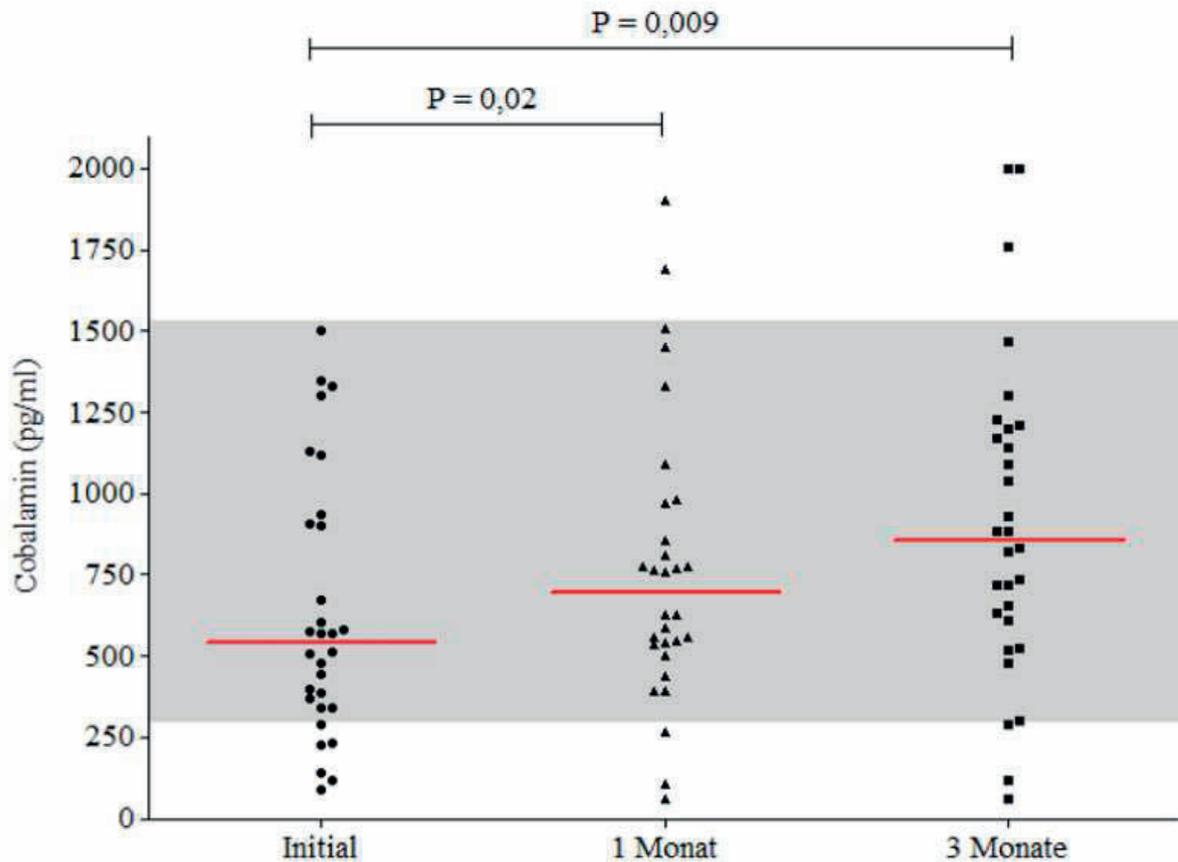
Tabelle 3: Cobalaminkonzentrationen der sechs hypocobalaminämischen Katzen und der drei Monate nach der Therapie hypocobalaminämischen Katze im zeitlichen Verlauf.

Cobalaminkonzentrationen unterhalb des Referenzbereiches (290 – 1500 pg/ml) sind fett geschrieben.

	Initial	1 Monat	3 Monate
Katze 3	288	629	1170
Katze 5	143	395	1470
Katze 7	91	60	119
Katze 15	119	108	61
Katze 20	235	266	299
Katze 29	229	548	735
Katze 30	578	759	288

Eigene Untersuchungen

Abbildung 3: Serumcobalaminkonzentrationen vor (Initial), einen und drei Monate nach der Radiojodbehandlung



grau hinterlegt: Referenzbereich

rote Linie: mediane Cobalaminkonzentration

3.2.5.4 Verläufe der Folsäurekonzentrationen

Die Serumfolsäurekonzentrationen zeigten keine signifikanten Veränderungen im zeitlichen Verlauf ($P = 0,4$).

Vor der Behandlung mit I-131 hatte eine Katze (Katze 24) eine erniedrigte Folsäurekonzentration. Die gleiche Katze hatte erniedrigte Konzentrationen einen und

Eigene Untersuchungen

drei Monate nach der Behandlung und litt zum Zeitpunkt der Erstvorstellung sowie einen Monat nach der Behandlung an Durchfall. Drei Monate nach der Behandlung war diese Katze klinisch gesund und hatte keine gastrointestinalen Symptome mehr, war jedoch weiterhin hyperthyreot ($T_4 = 6,7 \mu\text{g}/\text{dl}$). Bei dieser Katze handelte es sich um die Katze, die eine aregenerative, normozytäre Anämie zum Erstuntersuchungszeitpunkt hatte.

Drei weitere Katzen (Katzen 11, 16 und 20) hatten erniedrigte Folsäurekonzentrationen einen und/oder drei Monate nach der Therapie, jedoch zeigte keine dieser Katzen eine gastrointestinale Symptomatik. Während die Katzen 11 und 20 nach der Radiojodbehandlung zu beiden Untersuchungszeitpunkten euthyreot waren entwickelte Katze 16 drei Monate nach der Radiojodbehandlung eine asymptotische Hypothyreose.

Tabelle 4 führt die Folsäurekonzentrationen der über den gesamten Untersuchungszeitraum insgesamt vier Katzen mit erniedrigten Folsäurewerten auf.

Tabelle 4: Folsäurekonzentrationen der Katzen mit erniedrigten Serumfolsäurekonzentrationen.

Folsäurekonzentrationen unterhalb des Referenzbereiches (9,7 – 21,6 ng/ml) sind fett geschrieben.

	Initial	1 Monat	3 Monate
Katze 11	12	9,6	7,5
Katze 16	9,7	10,6	9,6
Katze 20	16,2	7,9	14,5
Katze 24	8,9	5,2	8,8

Eigene Untersuchungen

Vier Katzen wiesen zum Aufnahmezeitpunkt erhöhte Folsäurewerte auf (Katzen 8, 18, 21 und 22). Auch diese vier Katzen hatten initial gastrointestinale Symptome (Erbrechen oder Durchfall). Während sich bei zwei der vier Katzen die Folsäurekonzentrationen einen beziehungsweise drei Monate nach der Radiojodbehandlung normalisierten (Katzen 8 und 21), waren die Folsäurekonzentrationen der anderen Katzen (Katzen 18 und 22) drei Monate nach der Radiojodbehandlung weiterhin erhöht. Keine der Katzen hatte nach der Radiojodbehandlung eine gastrointestinale Symptomatik, jedoch war nur Katze 18 zu beiden Kontrolluntersuchungen euthyreot. Die Katzen 8 und 21 waren einen Monat nach der Radiojodbehandlung hypothyreot und drei Monate nach der Therapie euthyreot. Einzig Katze 22 war zu beiden Untersuchungszeitpunkten asymptomatisch hypothyreot.

Keine der Katzen, die zum Aufnahmezeitpunkt erniedrigte oder erhöhte Folsäurekonzentrationen hatten, zeigten gleichzeitig eine Hypocobalaminämie.

Tabelle 5 führt die Folsäurekonzentrationen der Katzen mit initial erhöhten Folsäurekonzentrationen auf.

Eigene Untersuchungen

Tabelle 5: Folsäurekonzentrationen der Katzen mit initial erhöhten Serumfolsäurekonzentrationen.

Folsäurekonzentrationen oberhalb des Referenzbereiches (9,7 – 21,6 ng/ml) sind fett geschrieben.

	Initial	1 Monat	3 Monate
Katze 8	24,6	15,3	13,5
Katze 18	34	25,6	27,5
Katze 21	25,4	28,3	18
Katze 22	32	19,3	38

Einen Monat nach der Radiojodbehandlung hatten vier weitere Katzen (Katzen 1, 5, 12 und 30) erhöhte Folsäurekonzentrationen. Während sich die Folsäurekonzentrationen bei zwei der Katzen (Katzen 1 und 30) drei Monate nach der Radiojodbehandlung wieder normalisierten blieben sie bei den anderen Katzen (Katzen 5 und 12) erhöht. Während die Katzen 1 und 30 zu beiden Zeitpunkten euthyreot waren, waren Katze 5 und 12 einen Monat nach der Radiojodbehandlung hypothyreot, drei Monate nach der Radiojodbehandlung jedoch euthyreot. Drei Monate nach der Radiojodbehandlung zeigten außerdem fünf weitere Katzen (Katzen 2, 7, 14, 17 und 19) erhöhte Folsäurekonzentrationen. Jede von ihnen war euthyreot. Katze 7 hatte zu allen drei Untersuchungszeitpunkten eine Hypocobalaminämie, während Katze 5 initial und Katze 30 drei Monate nach der Radiojodbehandlung erniedrigte Serumcobalaminkonzentrationen aufwies. Alle Katzen mit erhöhten Folsäurekonzentrationen zeigten initial einen Gewichtsverlust; die meisten, mit Ausnahme der Katzen 1 und 17, erbrachen oder hatten Durchfall. Bei allen Katzen außer Katze 5 verschwanden die gastrointestinalen Symptome bereits einen Monat nach der Radiojodbehandlung. Auch die Katze, die weiterhin erbrach, zeigte eine Gewichtszunahme und ein gutes Allgemeinbefinden.

Eigene Untersuchungen

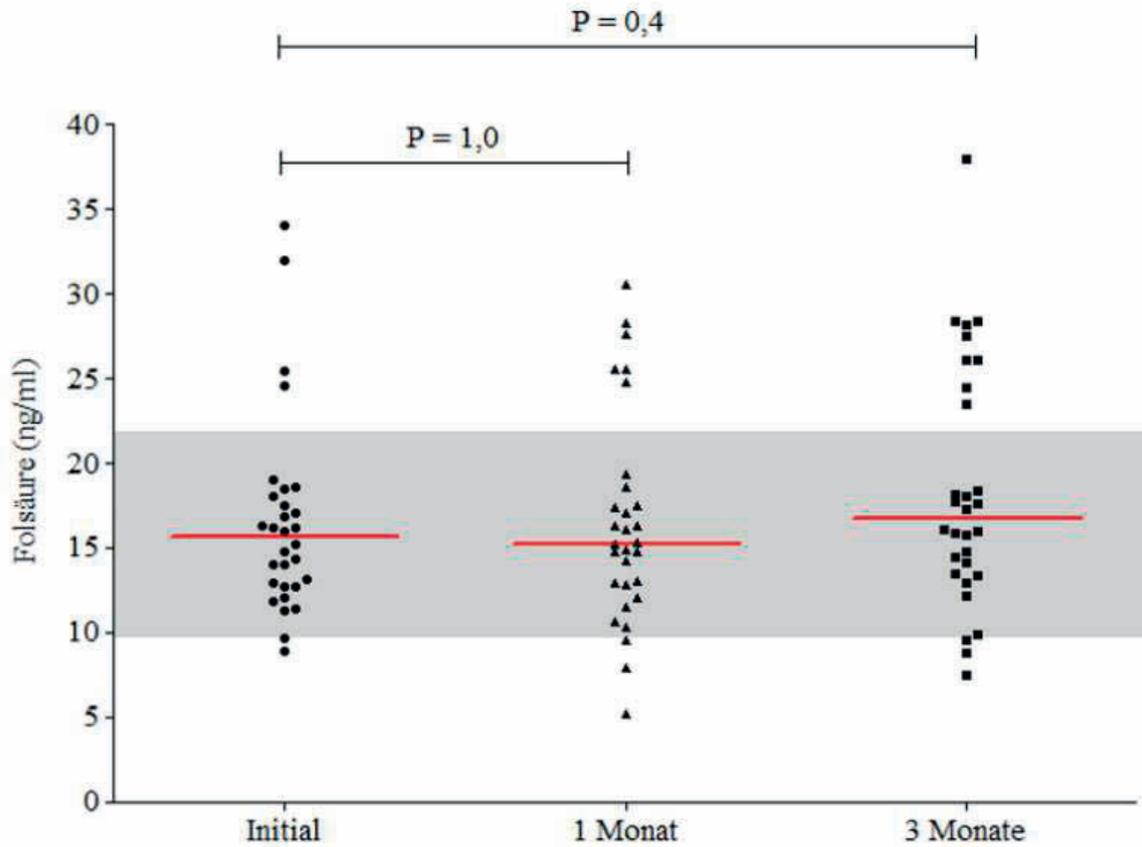
Tabelle 6 führt die Folsäurekonzentrationen der Katzen mit in den Verlaufsuntersuchungen erhöhten Folsäurekonzentrationen auf.

Tabelle 6: Folsäurekonzentrationen der Katzen mit im Verlauf erhöhten Serumfolsäurekonzentrationen.

Folsäurekonzentrationen oberhalb des Referenzbereiches (9,7 – 21,6 ng/ml) sind fett geschrieben.

	Initial	1 Monat	3 Monate
Katze 1	17,5	27,6	13,4
Katze 2	14,8	17,5	28,2
Katze 5	16,8	30,6	28,4
Katze 7	19	16,3	28,4
Katze 12	14	25,5	26,1
Katze 14	16,3	14,8	23,5
Katze 17	14	14,2	24,5
Katze 19	18,5	12,9	26,1
Katze 30	18,6	24,8	15,9

Abbildung 4: Serumfolsäurekonzentrationen vor (Initial), einen und drei Monate nach der Radiojodbehandlung



grau hinterlegt: Referenzbereich

rote Linie: mediane Folsäurekonzentration

3.2.6 Verläufe von fBMI und Gewicht

Keine der Katzen war untergewichtig zum Zeitpunkt der Erstvorstellung. Während 25 Katzen normalgewichtig waren, waren 6 Katzen gemäß fBMI übergewichtig.

Sowohl das Körpergewicht als auch der fBMI zeigten einen signifikanten Anstieg ($P < 0,01$ und $P < 0,05$) nach der Radiojodbehandlung. Auch die Anzahl übergewichtiger Katzen stieg nach der Radiojodbehandlung an. So waren einen Monat nach der

Eigene Untersuchungen

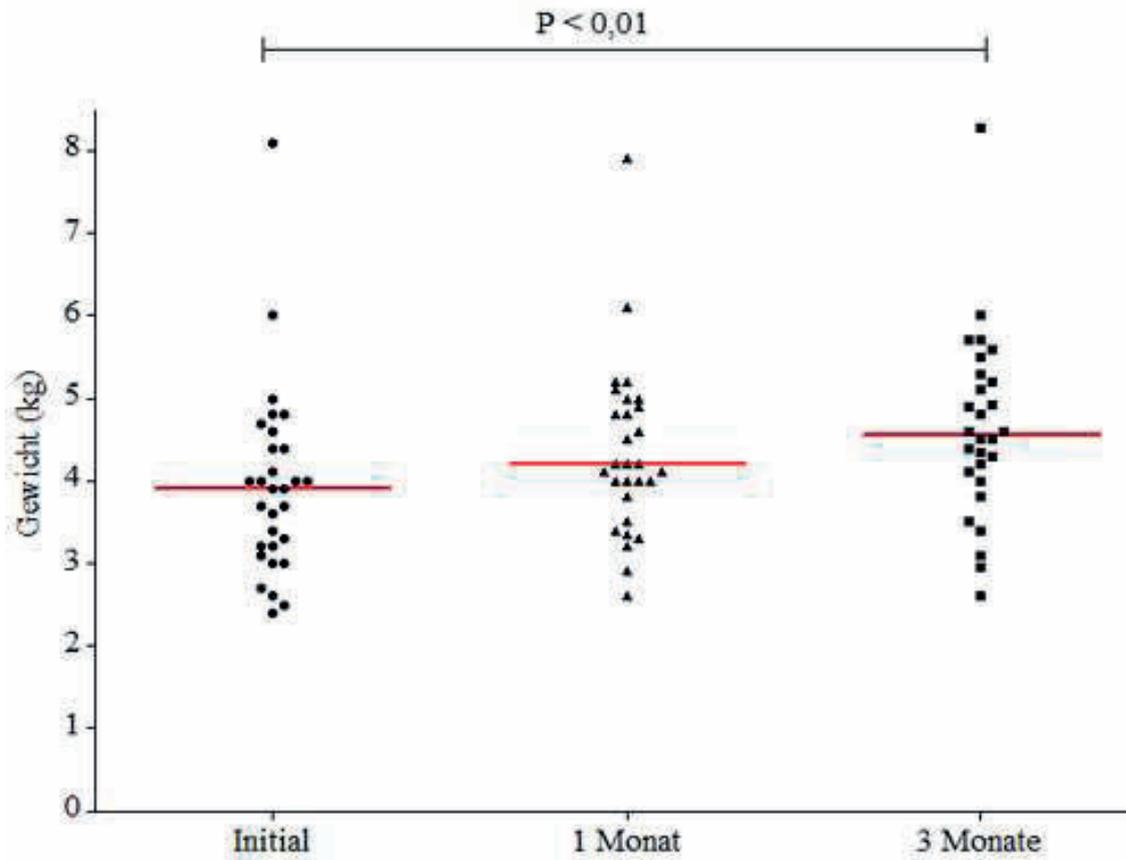
Radiojodbehandlung 8 Katzen und drei Monate nach der Radiojodbehandlung 13 Katzen übergewichtig.

Tabelle 6: Körpergewicht und fBMI vor (Initial), einen und drei Monate nach der Radiojodbehandlung (Median; Range)

	Initial	1 Monat	3 Monate
fBMI (%)	24; 12 - 43	27; 16 - 37	28; 20 - 46
Körpergewicht (kg)	3,9; 2,4 - 8,1	4,2; 2,6 - 7,9	4,5; 2,6 - 8,3

Eigene Untersuchungen

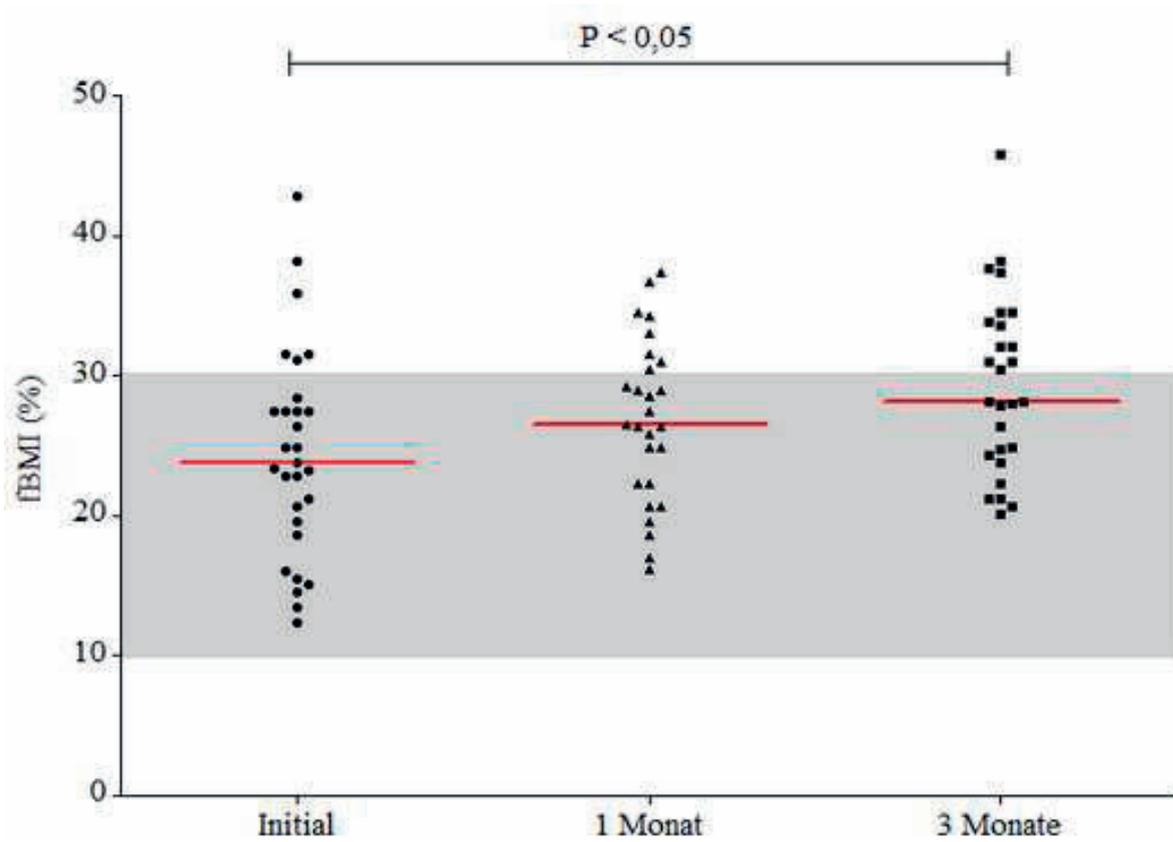
Abbildung 5: Körpergewicht (in kg) vor (Initial), einen und drei Monate nach der Radiojodbehandlung



rote Linie: medianes Körpergewicht

Eigene Untersuchungen

Abbildung 6: fBMI vor (Initial), einen und drei Monate nach der Radiojodbehandlung



grau hinterlegt: Referenzbereich

rote Linie: medianes fBMI

4. Diskussion

4.1 Signalement und Symptome

4.1.1 Signalement

4.1.1.1 Rasseverteilung

Insgesamt 27 von 30 in dieser Studie untersuchten hyperthyreoten Katzen waren Europäisch Kurzhaarkatzen. Weiterhin waren nur drei Rassekatzen in unserer Studie vertreten - zwei Siam Katzen und eine Britisch Kurzhaarkatze. Obwohl Europäisch Kurzhaarkatzen in unserer Studie klar überrepräsentiert sind, spiegelt die in der vorliegenden Studie gefundene Rasseverteilung keine Prädisposition der Europäisch Kurzhaarkatze für eine Hyperthyreose wider sondern ist vielmehr der Tatsache geschuldet, dass die Europäisch Kurzhaarkatze in Deutschland die mit 86 % am häufigsten gehaltene Katzenrasse ist.¹²² Der überwiegende Anteil an Europäisch Kurzhaarkatzen an der Studienpopulation deckt sich auch mit anderen Arbeiten.^{80,114,135,135,173,179}

Die Angabe, dass Siamesen und andere Rassekatzen seltener an einer Hyperthyreose leiden als Europäisch Kurzhaarkatzen,^{35,64,142,142,236} bestätigt unsere Arbeit.

4.1.1.2 Alters- und Geschlechtsstruktur

Mit einem medianen Alter von 13,2 Jahren deckt sich die von uns untersuchte Katzenpopulation altersgemäß mit hyperthyreoten Katzenpopulationen aus der Literatur.^{35,43,80,135,145,173,179,180,252}

Insgesamt waren 57 % der Katzen weiblich, 43 % der untersuchten Katzen waren männlich. Eine ähnliche Geschlechterverteilung findet sich auch in anderen Arbeiten.^{43,135,236,252} Dennoch kann nicht von einer Geschlechtsprädisposition für

weibliche Katzen ausgegangen werden, da es auch andere Arbeiten gibt, die mehr männliche als weibliche Katzen untersucht haben.^{35,80}

4.1.1.3 Body Condition Score und Gewicht

Keine der von uns untersuchten Katzen war zum Zeitpunkt der Erstvorstellung untergewichtig, während gemäß fBMI sogar sechs Katzen übergewichtig waren. Ähnliches beschreibt auch eine andere Arbeit.⁸⁰ Interessanterweise wurde trotz normalem oder zum Teil erhöhtem fBMI beziehungsweise Körpergewicht bei 27 von 30 Katzen ein mehr oder weniger starker Gewichtsverlust beschrieben. Vermutlich ist dies zum einen der Tatsache geschuldet, dass unsere Hauskatzen heutzutage häufiger an Adipositas leiden als noch vor einigen Jahrzehnten¹²² und ein Gewichtsverlust bei einem höheren Ausgangsgewicht weniger schnell in einer Abmagerung resultiert. Weitere Gründe dafür, dass keine unserer Katzen untergewichtig, einige Katzen jedoch übergewichtig waren, können darin liegen, dass Katzen, die einer kostspieligen Radiojodbehandlung unterzogen werden, einen hohen Stellenwert für ihre Besitzer haben und dementsprechend davon auszugehen ist, dass solche Besitzer bei ersten Krankheitssymptomen früher aufmerksam werden und früher bereit sind labordiagnostische Maßnahmen einzuleiten. Außerdem ist in den letzten Jahrzehnten sowohl bei den betreuenden Haustierärzten als auch bei Katzenbesitzern die feline Hyperthyreose als häufigste Endokrinopathie der älteren Katze mehr und mehr ins Bewusstsein gerückt, so dass eine Diagnosestellung im Vergleich zu früher zeitnäher zum Auftreten erster Symptome erfolgt. Eine frühe Diagnosestellung wird auch dadurch unterstützt, dass in kommerziellen Laboren eine Bestimmung der T₄-Konzentration bei geriatrischen Katzen routinemäßig mit Erfolg erfolgt. Ähnliche Gründe für eine, im Vergleich zu früher, schnellere Diagnosestellung führen auch andere Autoren an.^{35,142}

4.1.2 Symptome

Analog zu anderen Veröffentlichungen^{35,135,144,180,180,236} war auch bei unserer Katzenpopulation Gewichtsverlust bei 90 % der untersuchten Katzen das häufigste Symptom.

Erbrechen trat ebenso wie in den anderen Veröffentlichungen als zweithäufigstes Symptom auf (Literatur: 30 bis 55 %), insgesamt erbrachen in der von uns untersuchten Katzengruppe jedoch mehr Katzen (n = 20; 67 %) als in den anderen Arbeiten.^{35,135,180,236}

Die Frage nach möglichen Ursachen für die erhöhte Häufigkeit von Erbrechen als Symptom einer Hyperthyreose in unserer Arbeit im Vergleich mit den Angaben aus der Literatur kann nicht sicher beantwortet werden. Es besteht jedoch die Möglichkeit, dass Katzenbesitzer unterschiedlich sensibel mit Katzen, die erbrechen, umgehen. So empfindet eventuell der eine Katzenbesitzer ein gelegentliches Erbrechen von Bezoaren, Galle oder Futter als normal, während ein anderer Katzenbesitzer dies als mögliches Symptom einer Krankheit wahrnimmt und dementsprechend in einer Anamnese erwähnt. Unsere Besitzer wurden daher nach einem gehäuften Erbrechen im Vergleich zu dem Erbrechen, welches in der Vergangenheit der Studienkatze beobachtet wurde, befragt.

Die Tatsache, dass nahezu alle von uns untersuchten Katzen einen (n = 28) beziehungsweise drei Monate (n = 29) nach Radiojodbehandlung nicht mehr erbrachen, ohne dass sie eine entsprechende Therapie oder Futterumstellung erhielten, schließt zwar ein gleichzeitiges Vorliegen einer gastrointestinalen Grunderkrankung nicht aus, macht eine solche als Ursache für die größere Häufigkeit von Erbrechen im hyperthyreoten Status unwahrscheinlicher.

Die Symptome Durchfall und Inappetenz wurden in dieser wie auch in anderen Studien beobachtet.^{35,135,180,236}

Diskussion

Tabelle 7 fasst die Ergebnisse einiger Studien im Vergleich zu den selbst erhobenen Daten bezüglich der Häufigkeit gastrointestinaler Symptome wie Gewichtsverlust, Erbrechen, Durchfall und Inappetenz zusammen.

Tabelle 7: Gastrointestinale Symptome (in %) hyperthyreoter Katzen aus verschiedenen Veröffentlichungen und eigene Daten

	1983 ¹⁸⁰	1992 ²³⁶	1995 ³⁵	2011 ¹³⁵	Eigene Daten
	n = 131	n = 126	n = 202	n = 196	n = 30
Gewichtsverlust	98	94,4	87	71	90
Erbrechen	44	30,2	55	42	67
Durchfall	15	50,8	33	21	27
Inappetenz	7	10,3	25	23	7

4.2 Szintigraphie

Unilaterale Mehranreicherungen fanden wir bei 9 (30 %) der untersuchten Katzen. Diese kommen auch in anderen Arbeiten mit 15 bis 45 % seltener vor als bilaterale Mehranreicherungen.^{69,72,97,135,139,145,173,252} Die restlichen 21 (70 %) Katzen zeigten in unserer Arbeit multiple (= zwei oder mehr) Mehranreicherungen.

Keine der in die Studie eingegangenen Katzen zeigte szintigraphische Hinweise auf das Vorliegen eines Schilddrüsenkarzinoms, definiert als Mehranreicherungen in den Lymphknoten oder der Lunge beziehungsweise große unregelmäßige Mehranreicherungen. Szintigraphische Hinweise auf ein Schilddrüsenkarzinom wurden nur bei 1,7 bis 6,5 % der untersuchten Katzen beschrieben.^{97,135,145,173} Die

Diskussion

Tatsache, dass keine unserer 30 untersuchten Katzen Hinweise auf ein Schilddrüsenkarzinom hatte unterstreicht das seltene Auftreten maligner Veränderungen der felines Schilddrüse (nur circa 1 – 3 % der hyperthyreoten Katzen)⁶⁸ und mag weiterhin zum einen an der relativ kleinen Studiengruppe und zum anderem an dem vergleichsweise kurzen Untersuchungszeitraum (Oktober 2011 bis November 2012) liegen.

Zusammenfassend sind in Tabelle 8 die Szintigraphiebefunde einiger Studien und unsere Daten aufgeführt.

Diskussion

*Tabelle 8: Szintigraphiefunde verschiedener Veröffentlichungen im Vergleich
(Angaben in %)*

	1996	2006	2009	2011	2015	2016	2016	Eigene Daten
	72	139	97	135	173	252	179	
	n = 80	n = 118	n = 120	n = 138	n = 2096	n = 100	n = 504	n = 30
Unilaterale Mehranreicherung	29	23	45	43,5	31,7	30	41,7	30
Bilaterale Mehranreicherung	71	77	Keine Angabe	56,5	62,9	70	56,3	53,3
> 2 Knoten	Keine Angabe	Keine Angabe	12	10,9	5,5	Keine Angabe	2	16,7
Verdächtig für Schilddrüsenkarzinom	Keine Angabe	Keine Angabe	4,8	6,5	1,7	Keine Angabe	Keine Angabe	0
Lage kranial der Apertura thoracica	Keine Angabe	Keine Angabe	67	86,2	Keine Angabe	Keine Angabe	Keine Angabe	70
Lage kaudal der Apertura thoracica	Keine Angabe	Keine Angabe	8	2,2	Keine Angabe	Keine Angabe	Keine Angabe	3,3
Lage kranial und kaudal der Apertura thoracica	Keine Angabe	Keine Angabe	7	11,6	Keine Angabe	Keine Angabe	Keine Angabe	26,7

4.3 Laborveränderungen

4.3.1 Hämatologische Veränderungen bei hyperthyreoten Katzen

Während bis zu 44 % der hyperthyreoten Katzen eine Makrozytose aufweisen,^{35,180} hatte keine unserer 30 hyperthyreoten Katzen eine Erhöhung des MCV. Eine Erhöhung des MCV ist beim Menschen auch häufig eine Folge einer Hypocobalaminämie.^{126,229} Ähnliches wurde bei Katzen bisher nur einmal im Zusammenhang mit einer Hypocobalaminämie berichtet.²¹⁷

Weiterhin werden makrozytäre Anämien bei Katzen selten im Zusammenhang mit erniedrigten Folsäurekonzentration beobachtet.¹⁹¹

In unserer Arbeit war eine Katze anämisch (Katze 24). Die beobachtete Anämie war jedoch normozytär und wahrscheinlich durch eine akute Blutung bedingt und stand demnach eher nicht mit der erniedrigten Serumfolsäurekonzentration dieser Katze in Zusammenhang. Auch die Tatsache, dass sich der Hämatokrit dieser Katze bereits eine Woche nach der Erstmessung normalisierte, spricht bei gleichbleibend niedrigen Folsäurekonzentrationen gegen eine Einflussnahme der erniedrigten Folsäurekonzentrationen auf die initial beobachtete Anämie.

Neben einer Makrozytose leiden betroffene hypocobalaminämische Menschen häufig an aregenerativen Anämien und Neutropenien.^{126,229} Solche hämatologischen Veränderungen wurden bei der Katze bisher noch nie beschrieben. In unserer, wie auch in einer anderen Arbeit,⁴³ war jeweils eine Katze neutropenisch. Die neutropenische Katze aus unserer Arbeit (Katze 16) war jedoch nicht hypocobalaminämisch sondern hatte initial und einen Monat nach der Radiojodbehandlung niedrig normale Folsäurekonzentrationen und drei Monate nach der Radiojodbehandlung eine geringgradig erniedrigte Folsäurekonzentration. Ob die in beiden Studien selten beobachteten Neutropenien Folge abweichender Cobalamin-beziehungsweise Folsäurekonzentrationen waren ist anhand des seltenen Auftretens fraglich und sollte wahrscheinlich eher als Zufallsbefund ohne klinische Relevanz für die betroffenen Katzen gewertet werden.

Eine Leukozytose mit Neutrophilie wurde bei drei unserer 30 Katzen detektiert. Diese stellt im Sinne einer Stressantwort des Körpers eine häufige Beobachtung bei hyperthyreoten Katzen dar.^{35,68,180,236}

4.3.2 Thyroxinkonzentrationen im hyperthyreoten Zustand und im Verlauf nach der Radiojodbehandlung

Alle bis auf eine Katze zeigten im hyperthyreoten Zustand erhöhte T₄-Konzentrationen. Bei der Katze, deren T₄-Konzentration innerhalb des Referenzbereiches lag (T₄ = 3,5 µg/dl), wurde die Diagnose einer Hyperthyreose mittels Szintigraphie und der Messung einer stark supprimierten TSH-Konzentration gestellt. Die klinischen Symptome einer Hyperthyreose verschwanden auch bei dieser Katze nach Absinken der T₄-Konzentration.

Wie erwartet^{40,64,80,135,137,142,142} sanken die T₄-Konzentrationen aller Katzen zu beiden weiteren Messzeitpunkten signifikant (P < 0,001) ab. Über 90 % der hyperthyreoten Katzen, die eine Radiojodbehandlung erhielten, werden in der Folge euthyreot.^{66,168,186} In unserer Studie waren 80 % der Katzen drei Monate nach der Radiojodbehandlung euthyreot.

Selten bleiben Katzen nach einer Radiojodbehandlung hyperthyreot.^{40,72,249} In unserer Studie war eine Katze weiterhin hyperthyreot, zeigte jedoch ebenfalls einen signifikanten Abfall der T₄-Konzentration von initial 36,9 µg/dl auf 7,2 mg/dl einen Monat nach der Radiojodbehandlung und auf 6,7 mg/dl drei Monate nach der Behandlung. Da die Höhe der initialen Thyroxinkonzentration positiv mit der im Anschluss an die Radiojodbehandlung gemessenen Thyroxinkonzentration korreliert ist,⁴⁰ ist eine weiterhin bestehende Hyperthyreose nach einer Radiojodbehandlung eher bei Katzen mit sehr hohen Ausgangskonzentrationen von T₄ zu erwarten.⁷² Eine solche

hatte auch die beschriebene weiterhin hyperthyreote Katze, welche drei Monate nach der ersten Radiojodbehandlung nochmals mit I-131 behandelt wurde und in Folge dessen euthyreot wurde.

Während einen Monat nach der Radiojodbehandlung noch 16 Katzen T₄-Konzentrationen unterhalb des Referenzbereichs aufwiesen, waren zum Zeitpunkt drei Monate nach der Radiojodbehandlung noch 5 Katzen hypothyreot. Keine der hypothyreoten Katzen zeigte klinische Symptome einer Hypothyreose, so dass bei keiner Katze eine Therapie mit L-Thyroxin eingeleitet werden musste. Unser Anteil von 17 % hypothyreoten Katzen nach der Radiojodbehandlung entspricht den Literaturangaben, die sich zwischen 5 %²⁴⁹ und 30 % bewegen.¹⁶¹ Die Tatsache, dass hypothyreote Katzen aufgrund eines Fehlens klinischer Symptome nur selten eine Administration von Schilddrüsenhormonen benötigen, ist bekannt.^{141,171,249}

4.4 Cobalamin- und Folsäurekonzentrationen im hyperthyreoten Zustand und im Verlauf nach der Radiojodbehandlung

4.4.1 Cobalaminkonzentrationen

In unserer Katzenpopulation zeigten im hyperthyreoten Zustand 6 Katzen (20 %) eine Hypocobalaminämie, was der Prävalenz (23 %) in einer Studie mit kleiner Fallzahl (n = 13 Katzen) aus dem Jahr 2005 entsprach,²²⁴ während die hyperthyreoten Katzen einer Studie mit größerer Fallzahl aus dem Jahr 2011 zu 40 % (31/76) hypocobalaminämisch waren.⁴³ Selbst die euthyreote Kontrollgruppe dieser Studie hatte eine höhere Prävalenz (25 %; 25/100) für eine Hypocobalaminämie als die von uns untersuchten hyperthyreoten Katzen.⁴³ Die aktuelle Studie aus dem Jahr 2016, welche ähnlichen Patientenzahlen (n = 39) wie unsere Arbeit umfasste und wie wir auch Kontrolluntersuchungen (von initial 39 Katzen erhielten nur 29 Katzen eine Kontrolluntersuchung nach 60 Tagen) durchführte, gab eine Prävalenz für eine Hypocobalaminämie von 13 % (5/39 Katzen) an.⁸⁰

Diskussion

Mögliche Gründe für die unterschiedlichen Prävalenzen, wenngleich die Konfidenzintervalle ebenso wie in unserer Arbeit aufgrund der geringen Fallzahlen relativ groß waren, sollen im Folgenden besprochen werden.

Angaben zur Klinik oder Anamnese der Katzen wurden außer in unserer nur in der Studie aus dem Jahr 2016 gemacht.⁸⁰ Weder in unserer noch in der anderen Studie durften innerhalb der letzten sieben Tage vor der Radiojodbehandlung eine thyreostatische Behandlung und innerhalb der letzten Monate vor der Radiojodbehandlung eine Substitution mit Cobalaminpräparaten erfolgt sein.⁸⁰ Ob die Katzen aus den älteren Arbeiten eine medikamentelle Vorbehandlung erhielten ist nicht bekannt.^{43,224}

Da die Katzen der euthyreoten Kontrollgruppe einer Studie nur anhand ihrer T₄-Konzentrationen ausgewählt wurden,⁴³ ist nicht auszuschließen, dass einige dieser Katzen im Vorfeld aufgrund einer Hyperthyreose mit Thyreostatika behandelt wurden. Dieser Umstand könnte sowohl die normalen beziehungsweise bei einigen Katzen erniedrigten T₄-Konzentrationen als auch die relativ hohe Prävalenz von hypocobalaminämischen Katzen dieser Kontrollgruppe erklären. Die Tatsache, dass einige der hypocobalaminämischen Katzen der euthyreoten Kontrollgruppe sogar erniedrigte T₄-Konzentrationen aufwiesen⁴³ kann, neben einer zu hohen Dosierung von Thyreostatika, außerdem ein Hinweis auf eine schwere systemische extrathyroidale Erkrankung dieser Katzen sein.

Gleichzeitig ist es möglich, dass eine medikamentelle Vorbehandlung mit Thyreostatika bei fast allen von uns untersuchten Katzen die Cobalaminkonzentrationen durch Herbeiführung einer Euthyreose erhöht haben könnte. Während es zu einem raschen Anstieg der T₄-Konzentration nach Absetzen von Thyreostatika kommt, ist bekannt, dass die Halbwertszeit von Cobalamin bei der Katze bei 12,75 Tagen liegt,²¹⁷ was bei einem längeren Absetzen der Thyreostatika vor der initialen Bestimmung der Cobalaminkonzentrationen eventuell zu einer höheren Prävalenz hypocobalaminämischer hyperthyreoter Katzen geführt haben könnte.

Diskussion

Auch möglich ist, dass die Gruppe der hyperthyreoten Katzen mit der höheren Prävalenz einer Hypocobalaminämie⁴³ schwerer erkrankt war beziehungsweise länger an einer Hyperthyreose gelitten hat als die von uns und den anderen Autoren untersuchten Katzen.^{80,224} Ein Hinweis darauf könnte sein, dass keine Katze aus unserer sowie der anderen Arbeit, welche Angaben zu Gewicht und Ernährungszustand gemacht hat,⁸⁰ untergewichtig war oder einen erniedrigten fBMI hatte. Aufgrund der fehlenden Angaben zu Gewicht oder fBMI kann diese Vermutung in der Arbeit mit der höheren Prävalenz jedoch nicht bestätigt oder ausgeräumt werden.⁴³

Außerdem kann, aufgrund der fehlenden anamnestischen oder klinischen Daten, eine zusätzliche schwerwiegende Darmerkrankung bei keiner der Katzen aus den beiden älteren Studien ausgeschlossen werden.^{43,43,224}

Aufgrund der fehlenden gastrointestinalen Symptome und der positiven Gewichtsentwicklung zu den Kontrollzeitpunkten ist das Vorliegen einer zusätzlichen schweren gastrointestinalen Erkrankung der von uns und einer anderen Arbeitsgruppe untersuchten Katzen unwahrscheinlich, auch wenn es weder in unserer noch in der anderen Arbeit eine weiterführende Aufarbeitung hinsichtlich gastrointestinaler Ursachen gab.⁸⁰ Ein Grund für die unterschiedlichen Ergebnisse unserer und der aktuellen Arbeit können darin bestehen, dass die untersuchten Katzen eventuell Unterschiede in der Schwere und Dauer ihrer Hyperthyreose hatten, auch wenn in keiner Arbeit untergewichtige Katzen untersucht wurden.⁸⁰

Da die Katzen beider Arbeiten ausschließlich mit kommerziellen Katzenfuttermitteln ernährt wurden,⁸⁰ ist eine alimentäre Ursache für die Hypocobalaminämien und die gefundenen Unterschiede unwahrscheinlich.

Die Häufigkeiten einer Hypocobalaminämie bei Katzen (gesunde und erkrankte) unterschiedlicher Herkunftsländer wichen teilweise stark voneinander ab.

Bei 80 Katzen aus den Vereinigten Staaten von Amerika mit Erkrankungen des Magendarmtraktes wiesen 49 (61%) eine Hypocobalaminämie auf.²¹⁷ Auch eine

andere Arbeit aus den USA untersuchte Katzen, welche an einer gastrointestinalen Symptomatik litten. Von insgesamt 751 Katzen hatten 270 (35%) Katzen erniedrigte oder niedrig normale Cobalaminkonzentrationen.¹¹³ Demgegenüber war keine der 132 Katzen mit gastrointestinalen Erkrankungen und Erkrankungen anderer Organsysteme aus Großbritannien hypocobalaminämisch.¹⁰⁸

Mögliche Gründe für die Diskrepanz der Prävalenzen sind neben den unterschiedlichen Messmethoden für Cobalamin (in den amerikanischen Arbeiten wurde ein Chemilumineszenz Assay, in der britischen Studie ein Radioimmunoassay verwendet), national unterschiedliche Diäten, ein anderer genetischer Hintergrund der Katzenpopulationen und das Unwissen über eine Vorbehandlung der Katzen mit Cobalamin.²¹⁷

Für Katzen mit Erkrankungen des Verdauungsapparates, die alle in Großbritannien lebten, wurde eine Prävalenz von 16,5 % für eine Hypocobalaminämie ermittelt.¹⁹¹

Eine Arbeit aus Australien ergab, dass von 50 klinischen gesunden Katzen keine eine Hypocobalaminämie zeigte, während von 47 kranken Katzen (keine Katze mit Erkrankung des Darms) 4 Katzen (8,5 %) eine Hypocobalaminämie hatten.¹⁵

Eine Arbeit aus der Schweiz konnte bei 108 von 261 Katzen (41%) mit Erkrankungen des Verdauungsapparates Hypocobalaminämien feststellen.¹¹⁹

Eine Arbeit, die Prävalenzen von Hypocobalaminämien bei Katzen in Deutschland untersucht hat, existiert bisher nicht, so dass nicht klar ist, in welchem Maße Katzen in Deutschland an Hypocobalaminämien leiden. Somit ist unklar, ob die zum Teil unterschiedlichen Ergebnisse durch generelle Unterschiede zwischen deutschen und amerikanischen Katzenpopulationen beeinflusst wurden.

Ältere und geriatrische Katzen (über acht Jahre) wiesen signifikant niedrigere mediane Cobalaminkonzentrationen auf als Katzen jüngeren Alters.¹⁶⁷

Ein Einfluss des Alters auf die unterschiedlichen Prävalenzen von Hypocobalaminämien in den genannten Arbeiten, die Cobalaminkonzentrationen bei hyperthyreoten Katzen untersuchten, kann man anhand eines ähnlichen medianen Alters der unterschiedlichen Studienpopulationen ausschließen.^{43,80,224}

Diskussion

Während es in unserer Studie eine schwach negative Korrelation zwischen den initialen Serumthyroxin- und Cobalaminkonzentrationen ($r = -0,44$; $P = 0,016$) gab und eine andere Arbeitsgruppe ebenfalls eine schwach negative Korrelation zwischen Thyroxin- und Cobalaminkonzentrationen ($r = -0,3281$) herausfand,⁴³ konnte in einer anderen Studie wiederum keine Korrelation zwischen Thyroxin- und Cobalaminkonzentrationen festgestellt werden.⁸⁰

Nach der Radiojodbehandlung stiegen die Cobalaminkonzentrationen der von uns untersuchten Katzen signifikant an ($P = 0,009$), während in der einzigen anderen Arbeit, die Verlaufsmessungen von Cobalamin durchgeführt hat, keine signifikante Veränderung der Cobalaminkonzentration beobachtet werden konnte.⁸⁰

Betrachtet man die hypocobalaminämischen Katzen beider Arbeiten gesondert, so zeigen in beiden Arbeiten die Hälfte der initial hypocobalaminämischen Katzen einen Anstieg der Cobalaminkonzentrationen in den Referenzbereich, wobei erwähnt werden muss, dass eine der hypocobalaminämischen Katzen aus der anderen Arbeit keine Kontrolluntersuchung nach sechzig Tagen erhielt.⁸⁰ Betrachtet man die von uns untersuchten Katzen vor und einen Monat nach der Radiojodtherapie, so war zwar ebenfalls ein signifikanter Anstieg der medianen Cobalaminkonzentration zu verzeichnen ($P = 0,02$), dieser war aber deutlich weniger ausgeprägt als im Vergleich zu dem verzeichneten Anstieg drei Monate nach der Radiojodbehandlung ($P = 0,009$). Aus diesem Grund ist nicht auszuschließen, dass sich die mediane Cobalaminkonzentration der Katzen der anderen Arbeit zu einem späteren Zeitpunkt eventuell weiter erhöht hätte.

Auch in der Humanmedizin, wo es mehr Studien gibt, welche Verlaufsmessungen von Cobalaminkonzentrationen durchgeführt haben, gibt es unterschiedliche Studienergebnisse.

So gibt es Studien, die bei den gleichen hyperthyreoten Patienten einen signifikanten Anstieg der Cobalaminkonzentrationen nach Wiederherstellung eines euthyreoten Status gemessen haben,^{6,92} während bei einer anderen Arbeit die mediane Cobalaminkonzentration von hyperthyreoten Frauen zwar signifikant niedriger war als

Diskussion

bei einer euthyreoten Kontrollgruppe, die Cobalaminkonzentration der hyperthyreoten Gruppe jedoch keine signifikante Veränderung nach einer Therapie der Hyperthyreose zeigte.¹⁶³

Aufgrund der bisher erhobenen Daten lässt sich also bisher zumindest keine sichere Aussage über die zu erwartenden Verläufe der Cobalaminkonzentrationen hyperthyreoter Katzen nach Wiederherstellung eines euthyreoten Status treffen, so dass weitere veterinärmedizinische Arbeiten zu dieser Fragestellung benötigt werden.

In der bereits erwähnten Studie wurden im Gegensatz zu unserer Arbeit zusätzlich auch MMA-Konzentrationen als Marker eines zellulären Cobalaminmangels gemessen.⁸⁰ Die Tatsache, dass keine der hypocobalaminämischen Katzen erhöhte MMA-Konzentrationen aufwies und keine der Katzen aus dieser oder unserer Studie nach der Therapie eine gastrointestinale Symptomatik hatte zeigt, dass eine Hypocobalaminämie bei hyperthyreoten Katzen vergleichbar mit den Ergebnissen aus der Humanmedizin^{54,163} vermutlich keine klinische Relevanz für die betroffenen Katzen zu haben scheint.

Tabelle 9 fasst die Prävalenzen von Hypocobalaminämien der veterinärmedizinischen Arbeiten, welche Cobalaminkonzentrationen bei hyperthyreoten Katzen gemessen haben zusammen.

Diskussion

Tabelle 9: Anzahl und Prävalenzen von Hypocobalaminämien bei hyperthyreoten Katzen und denselben Katzen nach Radiojodbehandlung.

Die Prävalenzen sind in Klammern in % angegeben.

	2005 ²²⁴	2011 ⁴³	2016 ⁸⁰	Eigene Daten
	n = 13	n = 76	n = 39, zu Kontrollen n = 29	n = 30
Hypocobalaminämie hyperthyreot	3/13 (23 %)	31/76 (40 %)	5/39 (13 %)	6/30 (20 %)
Hypocobalaminämie 1 Monat	Nicht bestimmt	Nicht bestimmt	Nicht bestimmt	3/30 (10 %)
Hypocobalaminämie 60 Tage	Nicht bestimmt	Nicht bestimmt	2/29 (7 %)	Nicht bestimmt
Hypocobalaminämie 3 Monate	Nicht bestimmt	Nicht bestimmt	Nicht bestimmt	3/30 (10 %)

4.4.2 Folsäurekonzentrationen

Initial zeigte nur eine unserer Katzen (3 %) eine erniedrigte Folsäurekonzentration.

Die gleiche Katze zeigte auch bei den Nachuntersuchungen keinen Anstieg ihrer Folsäurekonzentration in den Referenzbereich und war die einzige Katze, die weiterhin hyperthyreot blieb.

Keine der 39 hyperthyreoten Katzen einer anderen Arbeit, welche ebenfalls Verlaufsmessungen der Folsäurekonzentrationen vor und nach einer Radiojodbehandlung erhielten, hatte vor beziehungsweise zu einer Kontrolluntersuchung 60 Tage nach der Radiojodbehandlung erniedrigte Folsäurekonzentrationen.⁸⁰

Diskussion

Die Folsäurekonzentrationen hyperthyreoter Menschen sind ebenfalls oftmals unverändert.^{37,62,70,127,194,225}

Im Gegensatz zu diesen Ergebnissen stehen die Ergebnisse einer Arbeit mit einer vergleichsweise kleinen Studienpopulation von 13 hyperthyreoten Katzen von denen 5 Katzen (38 %) erniedrigte Serumfolsäurekonzentrationen hatten.²²⁴

Wie auch im Falle der abweichenden Prävalenzen hypcobalaminämischer Katzen zwischen den verschiedenen Studien muss auch hier diskutiert werden, ob die beachtlichen Unterschiede von Prävalenzen hyperthyreoter Katzen für erniedrigte Folsäurekonzentrationen zwischen den unterschiedlichen Studien an einer zusätzlichen Erkrankung des Magendarmtraktes bei der letztgenannten Studie²²⁴ liegt.

Da wie bereits erwähnt keine anamnestischen oder klinischen Daten zu diesen Katzen vorliegen und auch keine weiteren biochemischen Parameter einer gastrointestinalen Erkrankung wie Gesamteiweiß oder Albumin und Globulin gemessen wurden,²²⁴ ist das Vorliegen einer gastrointestinalen Erkrankung als Ursache für die hohe Prävalenz an Katzen mit erniedrigten Folsäurekonzentrationen zusätzlich zu der Hyperthyreose am wahrscheinlichsten.

Für die Hypothese einer zusätzlichen gastrointestinalen Erkrankung dieser Katzen spricht auch die Tatsache, dass die ermittelte Prävalenz erniedrigter Folsäurekonzentrationen dieser Arbeit der Prävalenz von Katzen, die an Erkrankungen des Verdauungsapparates litten entsprach.¹⁹¹ Von 103 Katzen, die an Erkrankungen des Verdauungsapparates litten, wiesen 40 Katzen erniedrigte Folsäurekonzentrationen auf.¹⁹¹

Eine weitere Untermauerung dieser Hypothese ist, dass wenn man die Cobalamin- und Folsäurekonzentrationen der von uns untersuchten Katzen in Kombination betrachtet, auffällt, dass keine Katze sowohl erniedrigte Serumcobalamin- als auch Serumfolsäurekonzentrationen, als Hinweis einer Malabsorption, hatte. Gleiches ergab auch eine andere Arbeit an hyperthyreoten Katzen.⁸⁰ Bei 2 der 13 hyperthyreoten Katzen der Studie mit der höheren Prävalenz erniedrigter Folsäurekonzentrationen fielen gleichzeitig sowohl eine erniedrigte Folsäure- als auch eine erniedrigte Cobalaminkonzentration auf.²²⁴

Diskussion

Es konnte gezeigt werden, dass das Alter einen inversen Einfluss auf die Höhe der Serumfolsäurekonzentration hat.¹⁶⁷ Auch wenn in der Studie, die 13 hyperthyreote Katzen untersuchte, keine Angaben zum Alter veröffentlicht wurden,²²⁴ ist nicht davon auszugehen, dass die hyperthyreoten Katzen dieser Studie deutlich älter als die Katzen aus unserer und der anderen Arbeit waren,⁸⁰ da es sich bei hyperthyreoten Katzen naturgemäß um geriatrische Katzen handelt.

Insgesamt konnten wir eine schwach negative Korrelation zwischen Thyroxin- und Folsäurekonzentrationen feststellen ($r = -0,43$; $P = 0,017$). Keine andere Arbeit gab Korrelationen zwischen Folsäure- und Thyroxinkonzentrationen an.

Während wir keine signifikanten Veränderungen der Serumfolsäurekonzentrationen im zeitlichen Verlauf nach der Radiojodbehandlung feststellen konnten, fiel in der anderen Studie, in der Verlaufsmessungen durchgeführt wurden, bei durchweg normalen Folsäurekonzentrationen dennoch ein signifikanter Anstieg der medianen Serumfolsäurekonzentration nach der Radiojodbehandlung auf.⁸⁰

Auch Patienten aus der Humanmedizin zeigten einen signifikanten Anstieg der Serumfolsäurekonzentrationen nach einer Behandlung ihrer Hyperthyreose.^{70,163}

Ob eine klinische Relevanz in dem von den Autoren der anderen veterinärmedizinischen Studie beobachteten Anstieg der medianen Serumfolsäurekonzentration liegt, ist jedoch fraglich, da dieser Studie keine Folsäurekonzentrationen außerhalb des Referenzbereiches gefunden werden konnten.⁸⁰ Tabelle 10 fasst die Prävalenzen von erniedrigten Folsäurekonzentrationen der veterinärmedizinischen Arbeiten, welche Folsäurekonzentrationen bei hyperthyreoten Katzen gemessen haben zusammen.

Diskussion

Tabelle 10: Anzahl und Prävalenzen von erniedrigten Folsäurekonzentrationen bei hyperthyreoten Katzen und denselben Katzen nach Radiojodbehandlung.

Die Prävalenzen sind in Klammern in % angegeben.

	2005 ²²⁴	2016 ⁸⁰	Eigene Daten
	n = 13	n = 39, zu Kontrollen n = 29	n = 30
Erniedrigte Folsäure- konzentration hyperthyreot	5/13 (38 %)	0/39 (0 %)	1/30 (3 %)
Erniedrigte Folsäure- konzentration 1 Monat	Nicht bestimmt	Nicht bestimmt	3/30 (10 %)
Erniedrigte Folsäure- konzentration 60 Tage	Nicht bestimmt	0/29 (0 %)	Nicht bestimmt
Erniedrigte Folsäure- konzentration 3 Monate	Nicht bestimmt	Nicht bestimmt	2/30 (7 %)

Im Gegensatz zu den anderen Arbeiten, die Folsäurekonzentrationen bei hyperthyreoten Katzen untersuchten, zeigten 4 unserer 30 (13 %) Katzen initial erhöhte Serumfolsäurekonzentrationen. In keiner der anderen Arbeiten wurden erhöhte Folsäurekonzentrationen bei hyperthyreoten Katzen beschrieben.^{80,224}

Auch in der Humanmedizin wurden bei einigen hyperthyreoten Individuen erhöhte Folsäurekonzentrationen gemessen.⁷⁰ Mögliche Ursachen sahen die Autoren dieser Studie unter anderem in einer durch die Polyphagie bedingten erhöhten Folsäureaufnahme über die Nahrung.⁷⁰

Da alle unsere Katzen kommerzielles Katzenfutter erhielten und jede zweite Katze polyphag war (15/30 Katzen) scheint diese Erklärung für unsere Katzen unwahrscheinlich zu sein. Einen weiteren Grund für erhöhte Serumfolsäurekonzentrationen vermuteten die Autoren der humanmedizinischen Arbeit in einem erniedrigten Folsäurestoffwechsel bei hyperthyreoten Patienten im Vergleich zu euthyreoten Menschen.⁷⁰

Die Tatsache, dass zum Kontrollzeitpunkt 3 Monate nach der Behandlung insgesamt 9 unserer Katzen (30 %) erhöhte Folsäurekonzentrationen aufwiesen, macht diese Hypothese als Ursache der initial erhöhten Folsäurekonzentrationen bei Katzen unwahrscheinlich.

Fraglich ist außerdem, ob eine erhöhte Folsäurekonzentration bei der Katze überhaupt von klinischer Relevanz ist.

4.4.3 Schlussfolgerungen aus den von uns erhobenen Daten zu Cobalamin- und Folsäurekonzentrationen hyperthyreoter Katzen im Vergleich zu Hypothesen aus der veterinärmedizinischen Literatur

In der Literatur wurden verschiedene Hypothesen für mögliche Ursachen einer Hypocobalaminämie beziehungsweise erniedrigter Folsäurekonzentrationen im Zusammenhang mit einer feline Hyperthyreose aufgestellt und diskutiert. Im Folgenden sollen diese nochmals aufgegriffen und anhand unserer Ergebnisse diskutiert werden.

Der Hypothese, dass die feline Hyperthyreose mit einer Malabsorption - möglicherweise bedingt durch eine beschleunigte orozäkale Transitzeit, welche für

Diskussion

hyperthyreote Katzen im Vergleich zu euthyreoten Katzen beschrieben ist¹⁶⁶ einhergeht,^{43,224} können wir anhand unserer Daten widersprechen.

Dagegen sprechen sowohl die Tatsache, dass es keinen signifikanten Folsäureanstieg trotz signifikanten Absinkens der T₄-Konzentrationen nach einer Radiojodbehandlung gab, und vor allem der Fakt, dass keine der von uns untersuchten Katzen sowohl eine Hypocobalaminämie als auch erniedrigte Folsäurekonzentrationen zeigte. Eine Malabsorption aufgrund einer beschleunigten orozäkalen Transitzeit sollte sowohl erniedrigte Cobalamin- als auch Folsäurekonzentrationen nach sich ziehen.

Möglich ist jedoch nach unseren Daten, dass es bei einigen hyperthyreoten Katzen zu strukturellen oder funktionellen Veränderungen des Ileums, als Ort der Cobalaminaufnahme aus der Nahrung, oder des Pankreas, als ausschließlichem Bildungsort des Intrinsic Factors bei der Katze, kommt. Auch andere Autoren stellten die Vermutung auf, dass die feline Hyperthyreose zu einer reversiblen Reduktion der exokrinen Pankreasfunktion führen kann,¹⁴² was unsere Hypothese unterstützt. Zum Beweis oder Ausschuss dieser Vermutung wären Biopsien des Ileums und des Pankreas betroffener hypocobalaminämischer Katzen im Verlauf hilfreich gewesen.

Laut den Autoren der anderen Studien können auch ein erhöhter Bedarf an beziehungsweise ein beschleunigter Stoffwechsel von Cobalamin^{43,224} und Folsäure²²⁴ Ursachen für die erniedrigten Serumkonzentrationen beider Vitamine sein. Anhand des in unserer Studie beobachteten posttherapeutischen Anstieges der medianen Cobalaminkonzentrationen kann diese Hypothese zumindest für Cobalamin durchaus zutreffen. Allerdings muss beachtet werden, dass eine unserer Katzen erst im Verlauf nach der Radiojodbehandlung hypocobalaminämisch wurde, was diese Vermutung zumindest für diese Katze ausschließt, wenngleich auch bei dieser Katze keine weiterführende Aufarbeitung hinsichtlich einer gastrointestinalen Erkrankung durchgeführt wurde, da sie klinisch keine Auffälligkeiten zeigte. Bei einem solch signifikanten Abfall der Cobalaminkonzentration (initial: 578 pg/ml; 1 Monat: 759

Diskussion

pg/ml; 3 Monate: 288 pg/ml) wäre eine Aufarbeitung sicherlich trotz eines guten klinischen Allgemeinbefindens sinnvoll gewesen.

Die Hypothese des erhöhten Folsäurebedarfs oder eines beschleunigten Folsäurestoffwechsels bei hyperthyreoten Katzen erscheint aufgrund der größeren Anzahl von Katzen, die erhöhte Folsäurekonzentrationen aufwiesen im Vergleich zu den Katzen, die erniedrigte Folsäurekonzentrationen hatten und der Tatsache, dass wir keine signifikante Veränderung der medianen Folsäurekonzentrationen nach der Radiojodbehandlung feststellen konnten unwahrscheinlich.

Als weitere mögliche Ursache verminderter Serumkonzentrationen von Cobalamin und Folsäure wurde eine vermehrte Ausscheidung der Vitamine über den Urin bei hyperthyreoten Katzen vermutet.^{43,80}

In zahlreichen Studien konnte bewiesen werden, dass die glomeruläre Filtrationsrate bei hyperthyreoten Katzen im Vergleich zu euthyreoten Katzen erhöht ist.^{1,2,24,87} Auch Harnstoff- und Kreatininkonzentrationen als globale Marker der Nierenfunktion sind bei hyperthyreoten Katzen im Vergleich zu euthyreoten Katzen signifikant niedriger.^{14,80,135}

Auch bei unseren Katzen konnte ein Anstieg der Harnstoff- und Kreatininkonzentrationen nach der Radiojodbehandlung festgestellt werden (Daten nicht gezeigt). Daher erscheint uns diese Hypothese ebenfalls schlüssig als Ursache der signifikant niedrigeren Serumcobalaminkonzentrationen vor einer Radiojodbehandlung.

Der Schlussfolgerung einer Studie, dass eine Hypocobalaminämie bei hyperthyreoten Katzen keinen funktionellen Cobalaminmangel darstellt, der einer Substitutionstherapie bedarf,⁸⁰ stimmen wir zu, auch wenn wir keine Messungen von der MMA-Konzentrationen der hypocobalaminämischen Katzen durchgeführt haben, die diese Behauptung unterstützen würden.

4.5 Schwächen der Studie

Bei keiner der hypocobalaminämischen Katzen unserer Studie wurden weiterführende diagnostische Maßnahmen betreffend einer Erkrankung des Verdauungsapparates durchgeführt.

So wäre beispielsweise eine Messung der TLI zum sicheren Ausschluss einer exokrinen Pankreasinsuffizienz sinnvoll gewesen, da eine exokrine Pankreasinsuffizienz oftmals mit Hypocobalaminämien einhergeht, wobei der posttherapeutische Anstieg der Cobalaminkonzentration aller Katzen bis auf einer exokrine Pankreasinsuffizienz als Ursache der initial beobachteten Hypocobalaminämien bei diesen Katzen ausschließt.

Auch eine ultrasonographische Untersuchung des Abdomens wurde bei keiner unserer Katzen angefertigt. Auch wenn ultrasonographische Untersuchungen des Darms nur schlecht mit histologischen Befunden korrelieren,¹¹³ wäre dies dennoch eine nicht invasive Methode gewesen eine eventuell zusätzlich vorliegende Darmerkrankung zumindest unwahrscheinlicher zu machen.

Zum Beweis oder Ausschluss einer Veränderung des Ileums oder des Pankreas als Ursache einer Hypocobalaminämie bei hyperthyreoten Katzen wären Biopsien aus dem Ileum und des Pankreas bei allen hypocobalaminämischen Katzen zu allen drei Untersuchungszeitpunkten im Vergleich erforderlich gewesen.

Da wir die Serumproben für die Cobalamin- und Folsäuremessungen bis zum Erhalt aller Proben einer Katze bei - 80 °C lichtgeschützt aufbewahrt haben, um mögliche Messvarianzen aufgrund unterschiedlicher Untersuchungszeitpunkte im Labor auszuschließen, wäre eine Selektion der Katzen, bei welchen Biopsien aufgrund einer Hypocobalaminämie notwendig gewesen wären, erst im Nachhinein möglich gewesen. Außerdem ist es aus Aspekten des Tierschutzes nicht angezeigt asymptotische Katzen (mehrfach) einem invasiven Verfahren wie der Entnahme von Biopsien aus dem Darm und dem Pankreas zu unterziehen.

Diskussion

Die Halbwertszeit von Cobalamin beträgt bei gesunden Katzen 12,75 Tage.²¹⁷ Wenn man davon ausgeht, dass nach Absetzen von Thyreostatika die T₄-Konzentration schneller ansteigt als die Cobalaminkonzentration durch das erneute Auftreten einer Hyperthyreose absinkt wäre ein früheres Absetzen der Thyreostatika als sieben bis zehn Tage vor der Radiojodbehandlung eventuell sinnvoll gewesen, da wir so vielleicht mehr Katzen mit Hypocobalaminämien detektiert hätten. Da es sich bei dieser Arbeit um eine klinische Studie an Katzen, die als Patienten der Klinik für Kleintiere zur Therapie ihrer Hyperthyreose vorgestellt wurden, handelte stand das Wohl der Katzen für uns an erster Stelle.

Ein früheres Absetzen der Thyreostatika als für die Szintigraphie und Radiojodtherapie notwendig war¹⁵⁷ hätte unter Umständen den Allgemeinzustand der Katzen verschlechtert. Eine sinnvolle Alternative zu einem früheren Absetzen der Thyreostatika könnte die Planung einer Studie mit nicht thyreostatisch vorbehandelten Katzen sein, wobei auch in diesem Fall die Dauer und Schwere der Hyperthyreose einen Einfluss auf die Höhe der Cobalaminkonzentrationen haben sollte, was eine Vergleichbarkeit der Ergebnisse erschweren könnte.

Abschließend lässt sich kritisieren, dass wir weder MMA- noch FIGLU-Konzentrationen als Marker eines zellulären Mangels an Cobalamin oder Folsäure gemessen haben.

5 Zusammenfassung

Ziel unserer Arbeit war es die Häufigkeiten von Hypocobalaminämien und erniedrigten Folsäurekonzentrationen bei hyperthyreoten Katzen vor und die Konzentrationsverläufe von Cobalamin und Folsäure nach einer Radiojodbehandlung zu ermitteln. Die Ergebnisse sollten in Korrelation zu den Thyroxinkonzentrationen, dem Körpergewicht und dem feline Body Mass Index der Katzen gestellt und die Abhängigkeit zu den klinischen Symptomen der Katzen untersucht werden.

In unserer prospektiven Studie untersuchten wir 30 hyperthyreote Katzen vor und nach einer Behandlung mit I-131. Cobalamin-, Folsäure- und Thyroxinkonzentrationen, das Körpergewicht, der feline Body Mass Index und die klinischen Symptome wurden zum Zeitpunkt der Erstvorstellung sowie einen und drei Monate nach der Radiojodbehandlung bestimmt. Zum Zeitpunkt der Erstvorstellung wurde außerdem eine hämatologische Untersuchung angefertigt.

Die Prävalenz unserer Katzenpopulation für eine Hypocobalaminämie lag bei 20 %. Es konnte ein signifikanter Anstieg der medianen Cobalaminkonzentration im zeitlichen Verlauf ($P = 0,009$) sowie eine schwach negative Korrelation zwischen Thyroxin- und Cobalaminkonzentrationen ($r = - 0,44$; $P = 0,016$) festgestellt werden. Initial hatte eine Katze (3 %) eine erniedrigte Folsäurekonzentration, während vier weitere Katzen (13 %) erhöhte Folsäurekonzentrationen aufwiesen. Während die mediane Folsäurekonzentration keine signifikante Veränderung im zeitlichen Verlauf ($P = 0,4$) zeigte, bestand jedoch eine schwach negative Korrelation zwischen Thyroxin- und Folsäurekonzentrationen ($r = - 0,43$; $P = 0,017$).

Während anhand unserer Ergebnisse ein Einfluss der feline Hyperthyreose auf den Cobalaminhaushalt bestehen kann, erscheint ein solcher Einfluss auf den Folsäurehaushalt unwahrscheinlich. Ursachen einer Hypocobalaminämie bei

Zusammenfassung

hyperthyreoten Katzen können demnach eine strukturelle und/oder funktionelle Veränderung des Ileums oder des Pankreas, ein beschleunigter Cobalaminstoffwechsel beziehungsweise ein erhöhter Cobalaminbedarf sowie eine erhöhte renale Ausscheidung von Cobalamin sein.

Als klinische Schlussfolgerung empfehlen wir bei hyperthyreoten Katzen mit gastrointestinaler Symptomatik zunächst die Hyperthyreose zu behandeln. Bei anhaltender gastrointestinaler Symptomatik im euthyreoten Zustand sollte jedoch eine weiterführende diagnostische Aufarbeitung inklusive einer Bestimmung der Cobalaminkonzentration erfolgen.

6 Summary

Aim of our study was to evaluate prevalences of hypocobalaminaemia and decreased serum folate concentration in hyperthyroid cats before and to investigate the progress of vitamin concentrations after radioiodine therapy. The results will be correlated with thyroxine concentration, body weight and feline body mass index and its impact on clinical signs will be determined.

In this prospective study 30 hyperthyroid cats were enrolled. All cats were evaluated before, one and three months after radioiodine therapy. Cobalamin, folate and thyroxine concentrations, body weight, feline body mass index and gastrointestinal symptoms were measured each time. Haematology was performed before radioiodine therapy.

The prevalence of hypocobalaminaemia was 20 %. There was a significant increase of the median cobalamin concentration between initial examination and the examination three months after radioiodine therapy ($P = 0.009$). Furthermore we found a significant though weak negative correlation between serum thyroxine and cobalamin concentrations ($r = - 0.44$; $P = 0.016$).

Initially one cat (3 %) had a decreased folate concentration, while four cats (13 %) had elevated folate concentrations. There was no significant change in median folate concentration over the three month period ($P = 0.4$). However, a weak negative correlation between serum thyroxine and folate concentrations in hyperthyroid cats was recognized ($r = - 0.43$; $P = 0.017$).

While our study confirmed an influence of hyperthyroidism on cobalamin concentration, an influence of hyperthyroidism on folate concentration seems unlikely. Possible explanations for a decreased cobalamin concentration in hyperthyroid cats

Summary

include alterations in ileal or pancreatic function or structure, an elevated cobalamin utilisation or metabolism and an elevated renal loss of cobalamin.

As a clinical consequence of our findings we recommend to treat hyperthyroidism in cats with gastrointestinal signs first. If gastrointestinal symptoms do not resolve after restoration of a euthyroidism further diagnostic investigations including a measurement of cobalamin concentration is indicated.

7 Literaturverzeichnis

1. Adams WH, Daniel GB, Legendre AM. Investigation of the effects of hyperthyroidism on renal function in the cat. *Canadian Journal of Veterinary Research*. Updated 1993:53-56.
2. Adams WH, Daniel GB, Legendre AM, Gompf RE, Grove CA. Changes in renal function in cats following treatment of hyperthyroidism using ¹³¹I. *Veterinary Radiology & Ultrasound*. 1997;38(3):231-238.
3. Allen RH, Seetharam B, Podell E, Alpers DH. Effect of proteolytic enzymes on the binding of cobalamin to R protein and intrinsic factor. In vitro evidence that a failure to partially degrade R protein is responsible for cobalamin malabsorption in pancreatic insufficiency. *The Journal of clinical investigation*. 1978;61(1):47-54.
4. Allen RH, Stabler SP, Savage DG, Lindenbaum J. Metabolic abnormalities in cobalamin (vitamin B12) and folate deficiency. *FASEB journal: official publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology*. 1993;7(14):1344-1353.
5. Allenspach K, Wieland B, Grone A, Gaschen F. Chronic enteropathies in dogs: evaluation of risk factors for negative outcome. *Journal of Veterinary Internal Medicine*. 2007;21(4):700-708.
6. Alperin J, Haggard M, Haynie T. A Study of Vitamin B12 Requirements in a Patient With Pernicious Anemia and Thyrotoxicosis: Evidence of an Increased Need for Vitamin B12 in the Presence of Hyperthyroidism. *Journal of the American Society of Hematology*. Updated 1970:632-641.
7. Aminoff M, Carter JE, Chadwick RB, et al. Mutations in CUBN, encoding the intrinsic factor-vitamin B12 receptor, cubilin, cause hereditary megaloblastic anaemia 1. *Nature genetics*. 1999;21(3):309-313.
8. Antony AC. Folate receptors. *Annual review of nutrition*. 1996;16:501-521.

Literaturverzeichnis

9. Archer FJ, Taylor SM. Alkaline phosphatase bone isoenzyme and osteocalcin in the serum of hyperthyroid cats. *The Canadian veterinary journal. La revue veterinaire canadienne*. 1996;37(12):735-739.
10. Arvanitakis C. Functional and morphological abnormalities of the small intestinal mucosa in pernicious anemia - a prospective study. *Acta hepato-gastroenterologica*. 1978;25(4):313-318.
11. Bailey LB. New standard for dietary folate intake in pregnant women. *The American journal of clinical nutrition*. 2000;71(5):1304-7.
12. Bailey LB, Gregory J. Folate metabolism and requirements. *The Journal of nutrition*. 1999;129(4):779-782.
13. Banerjee R, Ragsdale SW. The many faces of vitamin B12: catalysis by cobalamin-dependent enzymes. *Annual review of biochemistry*. 2003;72:209-247.
14. Barber PJ, Elliott J. Study of calcium homeostasis in feline hyperthyroidism. *The Journal of small animal practice*. 1996;37(12):575-582.
15. Barron PM, Mackie JT, Evans NA, Langer N. Serum cobalamin concentrations in healthy cats and cats with non-alimentary tract illness in Australia. *Australian Veterinary Journal*. 2009;87(7):280-283.
16. Batchelor DJ, Noble PJ, Taylor RH, Cripps PJ, German AJ. Prognostic factors in canine exocrine pancreatic insufficiency: prolonged survival is likely if clinical remission is achieved. *Journal of Veterinary Internal Medicine*. 2007;21(1):54-60.
17. Batt RM, Horadagoda NU. Gastric and pancreatic intrinsic factor-mediated absorption of cobalamin in the dog. *The American journal of physiology*. 1989;257(3 Pt 1):G344-G349.
18. Batt RM, Horadagoda NU, McLean L, Morton DB, Simpson KW. Identification and characterization of a pancreatic intrinsic factor in the dog. *The American journal of physiology*. 1989;256(3 Pt 1):G517-G523.
19. Batt RM, McLean L. Comparison of the biochemical changes in the jejunal mucosa of dogs with aerobic and anaerobic bacterial overgrowth. *Gastroenterology*. 1987;93(5):986-993.

Literaturverzeichnis

20. Batt RM, McLean L, Rutgers HC, Hall EJ. Validation of a radioassay for the determination of serum folate and cobalamin concentrations in dogs. *Journal of Small Animal Practice*. 1991;32(5):221-224.
 21. Batt RM, Morgan JO. Role of serum folate and vitamin B12 concentrations in the differentiation of small intestinal abnormalities in the dog. *Research in Veterinary Science*. 1982;32(1):17-22.
 22. Battersby IA, Giger U, Hall EJ. Hyperammonaemic encephalopathy secondary to selective cobalamin deficiency in a juvenile Border collie. *The Journal of small animal practice*. 2005;46(7):339-344.
 23. 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. *Veterinary Radiology*. 1985;26(1):35-38.
 24. Becker TJ, Graves TK, Kruger JM, Braselton WE, Nachreiner RF. Effects of methimazole on renal function in cats with hyperthyroidism. *Journal of the American Animal Hospital Association*. 2000;36(3):215-223.
 25. Beedholm-Ebsen R, van de Wetering K, Hardlei T, Nexø E, Borst P, Moestrup SK. Identification of multidrug resistance protein 1 (MRP1/ABCC1) as a molecular gate for cellular export of cobalamin. *Blood*. 2010;115(8):1632-1639.
 26. Berent AC, Drobatz KJ, Ziemer L, Johnson VS, Ward CR. Liver function in cats with hyperthyroidism before and after ¹³¹I therapy. *Journal of Veterinary Internal Medicine*. 2007;21(6):1217-1223.
 27. Berghoff N, Suchodolski JS, Steiner JM. Association between serum cobalamin and methylmalonic acid concentrations in dogs. *The Veterinary Journal*. 2012;191(3):306-311.
 28. Birchard SJ, Peterson ME, Jacobson A. Surgical treatment of hyperthyroidism: Results of 85 cases. *Journal of the American Animal Hospital Association*. 1984;20(5):705-709.
 29. Birn H. The kidney in vitamin B12 and folate homeostasis: characterization of receptors for tubular uptake of vitamins and carrier proteins. *American journal of physiology. Renal physiology*. 2006;291(1):F22-F36.
-

Literaturverzeichnis

30. Bishop MA, Xenoulis PG, Berghoff N, Grutzner N, Suchodolski JS, Steiner JM. Partial characterization of cobalamin deficiency in Chinese Shar Peis. *The Veterinary Journal*. 2012;191(1):41-45.
31. Blom HJ, Smulders Y. Overview of homocysteine and folate metabolism. With special references to cardiovascular disease and neural tube defects. *Journal of Inherited Metabolic Disease*. 2011;34(1):75-81.
32. Boretti FS, Sieber-Ruckstuhl NS, Gerber B, et al. Thyroid enlargement and its relationship to clinicopathological parameters and T(4) status in suspected hyperthyroid cats. *Journal of Feline Medicine and Surgery*. 2009;11(4):286-292.
33. Broome, Feldman EC, Turrel JM. Serial determination of thyroxine concentrations in hyperthyroid cats. *Journal of the American Veterinary Medical Association*. 1988;192(1):49-51.
34. Broome, Turrel JM, Hays MT. Predictive value of tracer studies for ¹³¹I treatment in hyperthyroid cats. *American Journal of Veterinary Research*. 1988;49(2):193-197.
35. Broussard JD, Peterson ME, Fox PR. Changes in clinical and laboratory findings in cats with hyperthyroidism from 1983 to 1993. *Journal of the American Veterinary Medical Association*. 1995;206(3):302-305.
36. Butterwick R. How fat is that cat? *Journal of Feline Medicine and Surgery*. 2000;2(2):91-94.
37. Caplan RH, Davis K, Bengston B. Serum Folate and Vitamin B12 Levels in Hypothyroid and Hyperthyroid Patients. *Archives of Internal Medicine*. 1975;135(5):701-704.
38. Carmel R, Gott PS, Waters CH, et al. The frequently low cobalamin levels in dementia usually signify treatable metabolic, neurologic and electrophysiologic abnormalities. *European journal of haematology*. 1995;54(4):245-253.
39. Carmel R, Green R, Rosenblatt DS, Watkins D. Update on cobalamin, folate and homocysteine. *Hematology*. 2003;(1):62-81.

40. Chun R, Garrett LD, Sargeant J, Sherman A, Hoskinson JJ. Predictors of response to radioiodine therapy in hyperthyroid cats. *Veterinary Radiology & Ultrasound*. 2002;43(6):587-591.
41. Clark S.T, Meyer H. A clinical-pathological study of thyroid disease in the dog and cat. *Transboundary and emerging diseases*. 1958;5(1):17-32.
42. Collins AB, Pawlak R. Prevalence of vitamin B-12 deficiency among patients with thyroid dysfunction. *Asia Pacific journal of clinical nutrition*. 2016;25(2):221-226.
43. Cook AK, Suchodolski JS, Steiner JM, Robertson JE. The prevalence of hypcobalaminaemia in cats with spontaneous hyperthyroidism. *Journal of Small Animal Practice*. 2011;52(2):101-106.
44. Cook AK, Wright ZM, Suchodolski JS, Brown, Steiner JM. Prevalence and prognostic impact of hypcobalaminemia in dogs with lymphoma. *Journal of the American Veterinary Medical Association*. 2009;235(12):1437-1441.
45. Cook RJ, Blair JA. The distribution and chemical nature of radioactive folates in rat liver cells and rat liver mitochondria. *The Biochemical journal*. 1979;178(3):651-659.
46. Craig A, Zuber M, Allan GS. A Prospective Study of 66 Cases of Feline Hyperthyroidism Treated with a Fixed Dose of Intravenous ¹³¹I. *Australian Veterinary Practitioner*. 1993;23(1):2-6.
47. Craven M, Simpson JW, Ridyard AE, Chandler ML. Canine inflammatory bowel disease: retrospective analysis of diagnosis and outcome in 80 cases (1995-2002). *Journal of Small Animal Practice*. 2004;45(7):336-342.
48. Cuskelly GJ, McNulty H, Scott JM. Fortification with low amounts of folic acid makes a significant difference in folate status in young women: implications for the prevention of neural tube defects. *The American journal of clinical nutrition*. 1999;70(2):234-239.
49. Da Silva AC, Angelis RC, Pontes MA, Guerios MF. The domestic cat as a laboratory animal for experimental nutrition studies. IV. Folic acid deficiency. *The Journal of nutrition*. 1955;56(2):199-213.

Literaturverzeichnis

50. Daniel GB, Sharp DS, Nieckarz JA, Adams W. Quantitative thyroid scintigraphy as a predictor of serum thyroxin concentration in normal and hyperthyroid cats. *Veterinary Radiology & Ultrasound*. 2002;43(4):374-382.
51. Darcy-Vrillon B, Selhub J, Rosenberg IH. Analysis of sequential events in intestinal absorption of folylpolyglutamate. *The American journal of physiology*. 1988;255(3 Pt 1):G361-G366.
52. Das KC, Mukherjee M, Sarkar TK, Dash RJ, Rastogi GK. Erythropoiesis and erythropoietin in hypo- and hyperthyroidism. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 1975;40(2):211-220.
53. Declercq J, Bhatti S. Calcinosis involving multiple paws in a cat with chronic renal failure and in a cat with hyperthyroidism. *Veterinary dermatology*. 2005;16(1):74-78.
54. Demirbas B, Ozkaya M, Cakal E, et al. Plasma homocysteine levels in hyperthyroid patients. *Endocrine Journal*. 2004;51(1):121-125.
55. Densupsoontorn N, Issaragraiseel P, Thamonsiri N, Wongarn R, Jirapinyo P. Whole gastrointestinal transit time is associated with clinical severity and nutritional status of HIV-infected children. *Journal of the Medical Association of Thailand = Chotmaihet thangphaet*. 2009;92(7):914-919.
56. DiBartola S, Brown S. The kidney and hyperthyroidism. In: Bonagura JD, Kirk RW, eds. *Kirk's current veterinary therapy: Small animal practice*. 13[ed.]. Philadelphia, London: W.B. Saunders; 2000:337-339.
57. DiBartola SP, Broome, Stein BS, Nixon M. Effect of treatment of hyperthyroidism on renal function in cats. *Journal of the American Veterinary Medical Association*. 1996;208(6):875-878.
58. Donnelly JG. Folic acid. *Critical reviews in clinical laboratory sciences*. 2001;38(3):183-223.
59. Doucette MM, Stevens VL. Folate receptor function is regulated in response to different cellular growth rates in cultured mammalian cells. *The Journal of nutrition*. 2001;131(11):2819-2825.
-

Literaturverzeichnis

60. Drogemuller M, Jagannathan V, Howard J, et al. A frameshift mutation in the cubilin gene (CUBN) in Beagles with Imerslund-Grasbeck syndrome (selective cobalamin malabsorption). *Animal genetics*. 2014;45(1):148-150.
61. Elliott J, Barber PJ, Syme HM, Rawlings JM, Markwell PJ. Feline hypertension: clinical findings and response to antihypertensive treatment in 30 cases. *Journal of Small Animal Practice*. 2001;42(3):122-129.
62. Elman A, Einhorn J, Ohlagen B, Reizenstein P. Metabolic studies of folic acid in non-malignant diseases. *Acta medica Scandinavica*. 1970;187(5):347-352.
63. Elwood JM, Colquhoun TA. Observations on the prevention of cleft palate in dogs by folic acid and potential relevance to humans. *New Zealand Veterinary Journal*. 1997;45(6):254-256.
64. Ettinger SJ, Feldman EC, eds. *Textbook of veterinary internal medicine: Diseases of the dog and the cat*. 7th ed. St. Louis, Mo: Elsevier Saunders; 2010.
65. Fedosov SN, Berglund L, Fedosova NU, Nexo E, Petersen TE. Comparative analysis of cobalamin binding kinetics and ligand protection for intrinsic factor, transcobalamin, and haptocorrin. *The Journal of biological chemistry*. 2002;277(12):9989-9996.
66. Feeney DA, Anderson KL. Nuclear imaging and radiation therapy in canine and feline thyroid disease. *The Veterinary clinics of North America. Small animal practice*. 2007;37(4):799.
67. 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. *Journal of Applied Research in Veterinary Medicine, The*. 2009;9(1):40-51.
68. Feldman EC, Nelson RW. *Canine and feline endocrinology and reproduction: Feline Hyperthyroidism*. 3. ed. Philadelphia: Saunders; 1987.
69. 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. *Veterinary Radiology & Ultrasound*. 2005;46(3):267-272.

Literaturverzeichnis

70. Ford HC, Carter JM, Rendle MA. Serum and red cell folate and serum vitamin B12 levels in hyperthyroidism. *American Journal of Hematology*. 1989;31(4):233-236.
71. Fordyce HH, Callan MB, Giger U. Persistent cobalamin deficiency causing failure to thrive in a juvenile beagle. *The Journal of small animal practice*. 2000;41(9):407-410.
72. Forrest LJ, Baty CJ, Metcalf MR, Thrall DE. Feline Hyperthyroidism: Efficacy of treatment using volumetric analysis for radioiodine dose calculation. *Veterinary Radiology & Ultrasound*. 1996;37(2):141-145.
73. Foster DJ, Thoday KL. Tissue sources of serum alkaline phosphatase in 34 hyperthyroid cats: a qualitative and quantitative study. *Research in Veterinary Science*. 2000;68(1):89-94.
74. Frénais R, Burgaud S, Horspool LJ. Pharmacokinetics of controlled-release carbimazole tablets support once daily dosing in cats. *Journal of veterinary pharmacology and therapeutics*. 2008;31(3):213-219.
75. Frénais R, Rosenberg D, Burgaud S, Horspool LJI. Clinical efficacy and safety of a once-daily formulation of carbimazole in cats with hyperthyroidism. *Journal of Small Animal Practice*. 2009;50(10):510-515.
76. Fritsch DA, Allen TA, Dodd CE, Wedekind KJ, Sixcy KA. A restricted iodine food reduces circulating thyroxine concentrations in cats with hyperthyroidism. *The Journal of Applied Research in Veterinary Medicine*. 2014;12(1):24-32.
77. Fyfe J. Feline intrinsic factor (IF) is pancreatic in origin and mediates ileal cobalamin (CBL) absorption. *Journal of Veterinary Internal Medicine*. 1993;7(2):133.
78. Fyfe JC, Giger U, Hall CA, et al. Inherited selective intestinal cobalamin malabsorption and cobalamin deficiency in dogs. *Pediatric research*. 1991;29(1):24-31.
79. Fyfe JC, Hemker SL, Venta PJ, Stebbing B, Giger U. Selective intestinal cobalamin malabsorption with proteinuria (Imerslund-Grasbeck syndrome) in juvenile Beagles. *Journal of Veterinary Internal Medicine*. 2014;28(2):356-362.
-

80. Geesaman BM, Whitehouse WH, Viviano KR. Serum Cobalamin and Methylmalonic Acid Concentrations in Hyperthyroid Cats Before and After Radioiodine Treatment. *Journal of Veterinary Internal Medicine*. 2016;30(2):560-565.
81. German AJ, Day MJ, Ruaux CG, Steiner JM, Williams DA, Hall EJ. Comparison of direct and indirect tests for small intestinal bacterial overgrowth and antibiotic-responsive diarrhea in dogs. *Journal of veterinary internal medicine / American College of Veterinary Internal Medicine*. 2003;17(1):33-43.
82. Gherasim C, Lofgren M, Banerjee R. Navigating the B(12) road: assimilation, delivery, and disorders of cobalamin. *The Journal of biological chemistry*. 2013;288(19):13186-13193.
83. Giannella RA, Broitman SA, Zamcheck N. Competition between bacteria and intrinsic factor for vitamin B 12: Implications for vitamin B 12 malabsorption in intestinal bacterial overgrowth. *Gastroenterology*. 1972;62(2):255-260.
84. Gordon JM, Ehrhart EJ, Sisson DD, Jones MA. Juvenile hyperthyroidism in a cat. *Journal of the American Animal Hospital Association*. 2003;39(1):67-71.
85. Graham PA, Mooney CT, Murray M. Serum fructosamine concentrations in hyperthyroid cats. *Research in Veterinary Science*. 1999;67(2):171-175.
86. Grasbeck R. Imerslund-Grasbeck syndrome (selective vitamin B(12) malabsorption with proteinuria). *Orphanet journal of rare diseases*. 2006;1(17).
87. Graves TK, Olivier NB, Nachreiner RF, Kruger JM, Walshaw R, Stickle RL. Changes in renal function associated with treatment of hyperthyroidism in cats. *American Journal of Veterinary Research*. 1994;55(12):1745-1749.
88. Graves TK, Peterson ME. Diagnosis of occult hyperthyroidism in cats. *Problems in veterinary medicine*. 1990;2(4):683-692.
89. Griebisch C, Neiger R. Klinische Endokrinologie. In: Moritz A, ed. *Klinische Labordiagnostik in der Tiermedizin*. 7th ed.: Schattauer Verlag; 2013:365-419.
90. Guptill L, Scott-Moncrieff CR, Janovitz EB, Blevins WE, Yohn SE, DeNicola DB. Response to high-dose radioactive iodine administration in cats with thyroid

- carcinoma that had previously undergone surgery. *Journal of the American Veterinary Medical Association*. 1995;207(8):1055-1058.
91. Guyton AC, Hall JE. *Textbook of medical physiology*. 11. ed. Philadelphia, Pa.: Elsevier Saunders; 2006.
92. Gyftaki H, Kesse-Elias M, Koutras D, Pandos P, Papazoglou S, Mouloupoulos S. Serum vitamin B12 and folic acid levels in hyperthyroidism. *Nuklearmedizin*. Updated 1979:278-282.
93. Hall CA. Transcobalamins I and II as natural transport proteins of vitamin B12. *The Journal of clinical investigation*. 1975;56(5):1125-1131.
94. Hall CA. The Carriers of Native Vitamin B 12 in Normal Human Serum. *Clinical Science*. 1977;53(5):453-457.
95. Halsted CH. The intestinal absorption of dietary folates in health and disease. *Journal of the American College of Nutrition*. 1989;8(6):650-658.
96. Hämmerling R. *Praxis der endokrinologischen Krankheitsbilder bei Hund und Katze: Von der Pathophysiologie zur Therapie*: Parey; 2009.
97. Harvey AM, Hibbert A, Barrett EL, et al. Scintigraphic findings in 120 hyperthyroid cats. *Journal of Feline Medicine and Surgery*. 2009;11(2):96-106.
98. He Q, Fyfe JC, Schaffer AA, et al. Canine Imerslund-Grasbeck syndrome maps to a region orthologous to HSA14q. *Mammalian genome: official journal of the International Mammalian Genome Society*. 2003;14(11):758-764.
99. Herrmann W, Obeid R. Cobalamin Deficiency. In: Stanger O, ed. *Subcellular Biochemistry: Water Soluble Vitamins*. Vol. 56; 2012:301-322; 56.
100. Hines JD, Halsted CH, Griggs RC, Harris JW. Megaloblastic anemia secondary to folate deficiency associated with hypothyroidism. *Annals of internal medicine*. 1968;68(4):792-805.
101. Hoffbrand AV, Newcombe BFA, Mollin DL. Method of assay of red cell folate activity and the value of the assay as a test for folate deficiency. *Journal of Clinical Pathology*. 1966;19(1):17-28.
-

Literaturverzeichnis

102. Hoffmann G, Marks SL, Taboada J, Hosgood GL, Wolfsheimer KJ.
Transdermal methimazole treatment in cats with hyperthyroidism. *Journal of Feline Medicine and Surgery*. 2003;5(2):77-82.
103. Holzworth J, Theran P, Carpenter JL, Harpster NK, Todoroff RJ.
Hyperthyroidism in the cat: ten cases. *Journal of the American Veterinary Medical Association*. 1980;4(176):345-353.
104. Horn F, Moc I, Schneider N, Grillhösl C, Berghold S, Lindenmeier G.
Biochemie des Menschen: Das Lehrbuch für das Medizinstudium. 3rd ed. Stuttgart: Thieme; 2005.
105. Horney BS, Farmer AJ, Honor DJ, MacKenzie A, Burton S. Agarose gel electrophoresis of alkaline phosphatase isoenzymes in the serum of hyperthyroid cats. *Veterinary clinical pathology*. 1994;23(3):98-102.
106. Huquenin H. Report on the international conference on goiter; Bern.
107. Hvas AM, Nexø E. Holotranscobalamin - a first choice assay for diagnosing early vitamin B deficiency? *Journal of internal medicine*. 2005;257(3):289-298.
108. Ibarrola P, Blackwood L, Evans H, German AJ, Graham PA.
Hypocobalaminaemia is uncommon in cats in the United Kingdom. *Journal of Feline Medicine & Surgery*. 2005;7(6):341-348.
109. Jacobs G, Hutson C, Dougherty J, Kirmayer A. Congestive heart failure associated with hyperthyroidism in cats. *Journal of the American Veterinary Medical Association*. 1986;188(1):52-56.
110. Jones BR, Cayzer J, Dillon EA, Smidt KP. Radio-iodine treatment of hyperthyroid cats. *New Zealand Veterinary Journal*. 1991;39(2):71-74.
111. Joosten E, van den Berg A, Riezler R, et al. Metabolic evidence that deficiencies of vitamin B-12 (cobalamin), folate, and vitamin B-6 occur commonly in elderly people. *The American journal of clinical nutrition*. 1993;58(4):468-476.
112. Joseph RJ, Peterson ME. Review and comparison of neuromuscular and central nervous system manifestations of hyperthyroidism in cats and humans. *Progress in Veterinary Neurology*. 1993;3(4):114-119.

Literaturverzeichnis

113. Jugan MC, August JR. Serum cobalamin concentrations and small intestinal ultrasound changes in 75 cats with clinical signs of gastrointestinal disease: a retrospective study. *Journal of Feline Medicine and Surgery*. 2017;19(1):48-56.
114. Kass PH, Peterson ME, Levy J, James K, Becker DV, Cowgill LD. Evaluation of environmental, nutritional, and host factors in cats with hyperthyroidism. *Journal of Veterinary Internal Medicine*. 1999;13(4):323-329.
115. Kintzer PP, Peterson ME. Nuclear medicine of the thyroid gland. Scintigraphy and radioiodine therapy. *The Veterinary clinics of North America. Small animal practice*. 1994;24(3):587-605.
116. Klausner J, Johnston G, Feeney D. Results of Radioactive Iodine Therapy in 23 Cats with Hyperthyroidism. *Minnesota Journal of Veterinary Medicine*. 1987;27:28-32.
117. Klein I, Hong C. Effects of thyroid hormone on cardiac size and myosin content of the heterotopically transplanted rat heart. *The Journal of clinical investigation*. 1986;77(5):1694-1698.
118. Kobayashi DL, Peterson ME, Graves TK, Lesser M, Nichols CE. Hypertension in cats with chronic renal failure or hyperthyroidism. *Journal of Veterinary Internal Medicine*. 1990;4(2):58-62.
119. Kook PH, Lutz S, Sewell AC, Bigler B, Reusch CE. Evaluation of serum cobalamin concentration in cats with clinical signs of gastrointestinal disease. *Schweizer Archiv fur Tierheilkunde*. 2012;154(11):479-486.
120. Kook PH, Zerbe P, Reusch CE. Exocrine pancreatic insufficiency in the cat. *Schweizer Archiv fur Tierheilkunde*. 2011;153(1):19-25.
121. Kozyraki R, Kristiansen M, Silahtaroglu A, et al. The human intrinsic factor-vitamin B12 receptor, cubilin: molecular characterization and chromosomal mapping of the gene to 10p within the autosomal recessive megaloblastic anemia (MGA1) region. *Blood*. 1998;91(10):3593-3600.
122. 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. *Tierärztliche Praxis Kleintiere*. 1999;27(3):194-197.

Literaturverzeichnis

123. Leav I, Schiller L, Rijnberk A, Legg MA, der Kinderen PJ. Adenomas and carcinomas of the canine and feline thyroid. *American Journal of Pathology*. 1976;83(1):61-122.
124. Lecuyer M, Prini S, Dunn ME, Doucet MY. Clinical efficacy and safety of transdermal methimazole in the treatment of feline hyperthyroidism. *The Canadian veterinary journal. La revue veterinaire canadienne*. 2006;47(2):131-135.
125. Lindenbaum J, Klipstein FA. Folic acid clearances and basal serum folate levels in patients with thyroid disease. *Journal of Clinical Pathology*. 1964;17(6):666-670.
126. Linnell JC, Collings L, Down MC, England JM. Distribution of endogenous cobalamin between the transcobalamins in various mammals. *Clinical Science*. 1979;57(2):139-144.
127. Lippi G, Montagnana M, Targher G, Salvagno GL, Guidi GC. Prevalence of folic Acid and vitamin B12 deficiencies in patients with thyroid disorders. *The American journal of the medical sciences*. 2008;336(1):50-52.
128. Liu SK, Peterson ME, Fox PR. Hypertrophic cardiomyopathy and hyperthyroidism in the cat. *Journal of the American Veterinary Medical Association*. 1984;185(1):52-57.
129. Lucke VM. A histological study of thyroid abnormalities in the domestic cat. *Journal of Small Animal Practice*. 1964;5(4):351-358.
130. Luhby AL, Cooperman JM, Teller DN. Urinary excretion of formiminoglutamic acid: application in diagnosis of clinical folic acid deficiency. *The American journal of clinical nutrition*. 1959;7:397-406.
131. Lutz S, Sewell AC, Bigler B, Riond B, Reusch CE, Kook PH. Serum cobalamin, urine methylmalonic acid, and plasma total homocysteine concentrations in Border Collies and dogs of other breeds. *American Journal of Veterinary Research*. 2012;73(8):1194-1199.
132. Lutz S, Sewell AC, Reusch CE, Kook PH. Clinical and laboratory findings in border collies with presumed hereditary juvenile cobalamin deficiency. *Journal of the American Animal Hospital Association*. 2013;49(3):197-203.

Literaturverzeichnis

133. Maggio F, DeFrancesco TC, Atkins CE, Pizzirani S, Gilger BC, Davidson MG. Ocular lesions associated with systemic hypertension in cats: 69 cases (1985-1998). *Journal of the American Veterinary Medical Association*. 2000;217(5):695-702.
134. Malik R, Lamb WA, Church DB. Treatment of feline hyperthyroidism using orally administered radioiodine: a study of 40 consecutive cases. *Australian Veterinary Journal*. 1993;70(6):218-219.
135. Mathes AM. *Wertigkeit von TSH und Schilddrüsenszintigraphie in der Diagnostik der feline Hyperthyreose*. [Justus-Liebig-Universität, Fachbereich Veterinär-Medizin, Dissertationsschrift Gießen, 2011]. Gießen: Laufersweiler; 2011.
136. McMichael MA, Freeman LM, Selhub J, et al. Plasma homocysteine, B vitamins, and amino acid concentrations in cats with cardiomyopathy and arterial thromboembolism. *Journal of Veterinary Internal Medicine*. 2000;14(5):507-512.
137. Meric SM, Hawkins EC, Washabau RJ, Turrel JM, Feldman EC. Serum thyroxine concentrations after radioactive iodine therapy in cats with hyperthyroidism. *Journal of the American Veterinary Medical Association*. 1986;188(9):1038-1040.
138. Meric SM, Rubin SI. Serum thyroxine concentrations following fixed-dose radioactive iodine treatment in hyperthyroid cats: 62 cases (1986-1989). *Journal of the American Veterinary Medical Association*. 1990;197(5):621-623.
139. 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). *Journal of the American Veterinary Medical Association*. 2006;228(4):559-563.
140. Moestrup SK, Birn H, Fischer PB, et al. Megalin-mediated endocytosis of transcobalamin-vitamin-B12 complexes suggests a role of the receptor in vitamin-B12 homeostasis. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 1996;93(16):8612-8617.
141. Mooney CT. Radioactive iodine therapy for feline hyperthyroidism: Efficacy and administration routes. *Journal of Small Animal Practice*. 1994;35(6):289-294.
-

Literaturverzeichnis

142. Mooney CT. Feline Hyperthyroidism. In: Ettinger SJ, Feldman EC, eds. *Textbook of veterinary internal medicine: Diseases of the dog and the cat*. Vol. 2. 7th ed. St. Louis, Mo: Elsevier Saunders; 2010:1761-1778.
143. Mooney CT, Little CJ, Macrae AW. Effect of illness not associated with the thyroid gland on serum total and free thyroxine concentrations in cats. *Journal of the American Veterinary Medical Association*. 1996;208(12):2004-2008.
144. Mooney CT, Peterson M, Peterson ME, eds. *BSAVA Manual of Canine and Feline Endocrinology*. 3rd ed. Gloucester: British Small Animal Veterinary Association; 2004.
145. Mooney CT, Peterson ME. Feline Hyperthyroidism. In: Mooney CT, Peterson M, Peterson ME, eds. *BSAVA Manual of Canine and Feline Endocrinology*. 3rd ed. Gloucester: British Small Animal Veterinary Association; 2004:152-218.
146. Mooney CT, Thoday KL, Doxey DL. Carbimazole therapy of feline hyperthyroidism. *Journal of Small Animal Practice*. 1992;33(5):228-235.
147. Mooney CT, Thoday KL, Doxey DL. Serum thyroxine and triiodothyronine responses of hyperthyroid cats to thyrotropin. *American Journal of Veterinary Research*. 1996;57(7):987-991.
148. Mooney CT, Thoday KL, Nicoll JJ, Doxey DL. Qualitative and quantitative thyroid imaging in feline hyperthyroidism using technetium-99m as pertechnetate. *Veterinary Radiology & Ultrasound*. 1992;33(5):313-320.
149. Morgan LW, McConnell J. Cobalamin deficiency associated with erythroblastic anemia and methylmalonic aciduria in a border collie. *Journal of the American Animal Hospital Association*. 1999;35(5):392-395.
150. Müller J, Neiger R. TSH stimulation test with recombinanthuman TSH (rhTSH) for the diagnosis of feline hyperthyroidism. *ECVIM congress (abstract)*. 2011.
151. Naan EC, Kirpensteijn J, Kooistra HS, Peeters ME. Results of thyroidectomy in 101 cats with hyperthyroidism. *Veterinary surgery*. 2006;35(3):287-293.
152. Nap AM, Pollak YW, van den Brom WE, Rijnberk A. Quantitative aspects of thyroid scintigraphy with pertechnetate ($^{99m}\text{TcO}_4^-$) in cats. *Journal of Veterinary Internal Medicine*. 1994;8(4):302-303.

Literaturverzeichnis

153. National Research Council, Division on Earth and Life Studies, Board on Agriculture and Natural Resources, Committee on Animal Nutrition, Subcommittee on Dog and Cat Nutrition. *Nutrient Requirements of Dogs and Cats: Folic Acid*. Washington, D.C.: National Academies Press; 2003.
154. Nemzek JA, Kruger JM, Walshaw R, Hauptman JG. Acute onset of hypokalemia and muscular weakness in four hyperthyroid cats. *Journal of the American Veterinary Medical Association*. 1994;205(1):65-68.
155. Ness-Abramof R, Nabriski DA, Braverman LE, et al. Prevalence and evaluation of B12 deficiency in patients with autoimmune thyroid disease. *The American journal of the medical sciences*. 2006;332(3):119-122.
156. Nickel R, Schummer A, Seiferle E, Böhme G. *Nervensystem, Sinnesorgane, endokrine Drüsen*. 4., unveränd. Aufl. Stuttgart: Parey; 2004. Lehrbuch der Anatomie der Haustiere; / Richard Nickel; August Schummer; Eugen Seiferle ; Bd. 4.
157. Nieckarz JA, Daniel GB. The effect of methimazole on thyroid uptake of pertechnetate and radioiodine in normal cats. *Veterinary Radiology & Ultrasound*. 2001;42(5):448-457.
158. Nielsen MJ, Rasmussen MR, Andersen CBF, Nexø E, Moestrup SK. Vitamin B12 transport from food to the body's cells--a sophisticated, multistep pathway. *Nature reviews. Gastroenterology & hepatology*. 2012;9(6):345-354.
159. Norsworthy G. Palpable thyroid and parathyroid nodules in asymptomatic cats. *Journal of Feline Medicine & Surgery*. 2002;4(3):145-151.
160. Norsworthy G. Relationship between semi-quantitative thyroid palpation and total thyroxine concentration in cats with and without hyperthyroidism. *Journal of Feline Medicine & Surgery*. 2002;4(3):139-143.
161. 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). *Journal of the American Veterinary Medical Association*. 2005;226(10):1671-1675.

Literaturverzeichnis

162. Ogier de Baulny H, Gérard M, Saudubray JM, Zittoun J. Remethylation defects: Guidelines for clinical diagnosis and treatment. *European Journal of Pediatrics*. 1998;157(S2):77-83.
163. Orzechowska-Pawilojc A, Siekierska-Hellmann M, Syrenicz A, Sworczak K. Homocysteine, folate, and cobalamin levels in hyperthyroid women before and after treatment. *Endokrynologia Polska*. 2009;60(6):443-448.
164. Orzechowska-Pawilojc A, Sworczak K, Lewczuk A, Babinska A. Homocysteine, Folate and Cobalamin Levels in Hypothyroid Women before and after Treatment. *Endocrine Journal*. 2007;54(3):471-476.
165. Packer RA, Cohn LA, Wohlstadter DR, et al. D-lactic acidosis secondary to exocrine pancreatic insufficiency in a cat. *Journal of Veterinary Internal Medicine*. 2005;19(1):106-110.
166. Papasouliotis K, Muir P, Gruffydd-Jones TJ, Galloway P, Smerdon T, Cripps PJ. Decreased oro-caecal transit time, as measured by the exhalation of hydrogen, in hyperthyroid cats. *Research in Veterinary Science*. 1993;55(1):115-118.
167. Parnell NK, Moore GE, Suchodolski JS, Steiner JM. Influence of age on serum cobalamin and folate concentrations in healthy cats. *Journal of Veterinary Internal Medicine*. 2008;22(3):809.
168. Peterson M. Radioiodine Treatment of Hyperthyroidism. *Clinical Techniques in Small Animal Practice*. 2006;21(1):34-39.
169. Peterson ME, Aucoin DP. Comparison of the disposition of carbimazole and methimazole in clinically normal cats. *Research in Veterinary Science*. 1993;54(3):351-355.
170. Peterson ME, Becker DV. Radionuclide thyroid imaging in 135 cats with hyperthyroidism. *Veterinary Radiology & Ultrasound*. 1984;25(1):23-27.
171. Peterson ME, Becker DV. Radioiodine treatment of 524 cats with hyperthyroidism. *Journal of the American Veterinary Medical Association*. 1995;207(11):1422-1428.

Literaturverzeichnis

172. Peterson ME, Becker DV, Hurley JR, Ferguson DC. Spontaneous feline hyperthyroidism (abstract). In: *Program of the 62nd Annual Meeting of the Endocrine society*:203.
173. Peterson ME, Broome MR. Thyroid scintigraphy findings in 2096 cats with hyperthyroidism. *Veterinary Radiology & Ultrasound*. 2015;56(1):84-95.
174. Peterson ME, Broome MR, Rishniw M. Prevalence and degree of thyroid pathology in hyperthyroid cats increases with disease duration: a cross-sectional analysis of 2096 cats referred for radioiodine therapy. *Journal of Feline Medicine and Surgery*. 2016;18(2):92-103.
175. Peterson ME, Broussard JD, Gamble DA. Use of the thyrotropin releasing hormone stimulation test to diagnose mild hyperthyroidism in cats. *Journal of Veterinary Internal Medicine*. 1994;8(4):279-286.
176. Peterson ME, Gamble DA. Effect of nonthyroidal illness on serum thyroxine concentrations in cats: 494 cases (1988). *Journal of the American Veterinary Medical Association*. 1990;197(9):1203-1208.
177. Peterson ME, Graves TK, Cavanagh I. Serum thyroid hormone concentrations fluctuate in cats with hyperthyroidism. *Journal of Veterinary Internal Medicine*. 1987;1(3):142-146.
178. Peterson ME, Graves TK, Gamble DA. Triiodothyronine (T3) suppression test. An aid in the diagnosis of mild hyperthyroidism in cats. *Journal of Veterinary Internal Medicine*. 1990;4(5):233-238.
179. Peterson ME, Guterl JN, Rishniw M, Broome MR. Evaluation of quantitative thyroid scintigraphy for diagnosis and staging of disease severity in cats with hyperthyroidism: comparison of the percent thyroidal uptake of pertechnetate to thyroid-to-salivary ratio and thyroid-to-background ratios. *Veterinary radiology & ultrasound : the official journal of the American College of Veterinary Radiology and the International Veterinary Radiology Association*. 2016;57(4):427-440.
180. Peterson ME, Kintzer PP, Cavanagh PG, et al. Feline hyperthyroidism: pretreatment clinical and laboratory evaluation of 131 cases. *Journal of the American Veterinary Medical Association*. 1983;183(1):103-110.
-

Literaturverzeichnis

181. Peterson ME, Kintzer PP, Hurvitz AI. Methimazole treatment of 262 cats with hyperthyroidism. *Journal of Veterinary Internal Medicine*. 1988;2(3):150-157.
182. 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. *Journal of the American Veterinary Medical Association*. 2001;218(4):529-536.
183. Plumb DC. *Plumb's veterinary drug handbook*. 7th ed. Stockholm, Wis., Ames, Iowa: PharmaVet; Distributed by Wiley; 2011.
184. Puille M, Auch D, Spillmann T, Birke L, Bauer R. Determination of TSH and free thyroid hormones in the diagnosis of feline hyperthyroidism. *Tierärztliche Praxis Kleintiere*. 2000;28(5):289-294.
185. Puille M, Knietsch M, Spillmann T, Grünbaum EG, Bauer R. Radioiodine treatment of feline hyperthyroidism in Germany. *Nuklearmedizin*. 2002;41(6):245-251.
186. Puille N, Puille M, Neiger R. Radioiodine treatment of feline hyperthyroidism: 105 cases. *Tierärztliche Praxis Kleintiere*. Updated 2007:447-451.
187. Qiu A, Jansen M, Sakaris A, et al. Identification of an intestinal folate transporter and the molecular basis for hereditary folate malabsorption. *Cell Metabolism*. 2006;127(5):917-928.
188. Qiu A, Min SH, Jansen M, et al. Rodent intestinal folate transporters (SLC46A1): secondary structure, functional properties, and response to dietary folate restriction. *American journal of physiology. Cell physiology*. 2007;293(5):C1669-C1678.
189. Quadros EV, Nakayama Y, Sequeira JM. The protein and the gene encoding the receptor for the cellular uptake of transcobalamin-bound cobalamin. *Blood*. 2009;113(1):186-192.
190. Rayalam S, Eizenstat LD, Hoenig M, Ferguson DC. Cloning and sequencing of feline thyrotropin (fTSH): heterodimeric and yoked constructs. *Domestic animal endocrinology*. 2006;30(3):203-217.

Literaturverzeichnis

191. Reed N, Gunnmoore D, Simpson K. Cobalamin, folate and inorganic phosphate abnormalities in ill cats. *Journal of Feline Medicine & Surgery*. 2007;9(4):278-288.
192. Refsal KR, Nachreiner RF, Stein BE, Currigan CE, Zendel AN, Thacker EL. Use of the triiodothyronine suppression test for diagnosis of hyperthyroidism in ill cats that have serum concentration of iodothyronines within normal range. *Journal of the American Veterinary Medical Association*. 1991;199(11):1594-1601.
193. Reusch CE, Tomsa K. Serum fructosamine concentration in cats with overt hyperthyroidism. *Journal of the American Veterinary Medical Association*. 1999;215(9):1297-1300.
194. Rigas AN, Wilson EA, Montgomery DA. Folic acid metabolism in thyroid disease. *Irish journal of medical science*. 1968;7(6):255-261.
195. Rosenberg IH. Absorption and malabsorption of folates. *Clinics in haematology*. 1976;5(3):589-618.
196. Rosenblatt DS, Fowler B. Disorders of Cobalamin and Folate Transport and Metabolism. In: Fernandes J, Saudubray J, van den Berghe G, eds. *Inborn Metabolic Diseases*. 1. Aufl. s.l.: Springer-Verlag; 2006:341-356.
197. Rosenburg D, Frénais R, Fornel-Thibaud PD. Use of a controlled-release formulation of carbimazole for the treatment of feline hyperthyroidism. *Proceedings of the British Small Animal Veterinary Association Annual Congress*. 2008:488.
198. Ruaux CG. Cobalamin in companion animals: diagnostic marker, deficiency states and therapeutic implications. *The Veterinary Journal*. 2013;196(2):145-152.
199. Ruaux CG, Steiner JM, Williams DA. Metabolism of amino acids in cats with severe cobalamin deficiency. *American Journal of Veterinary Research*. 2001;62(12):1852-1858.
200. Ruaux CG, Steiner JM, Williams DA. Early Biochemical and Clinical Responses to Cobalamin Supplementation in Cats with Signs of Gastrointestinal Disease and Severe Hypocobalaminemia. *Journal of Veterinary Internal Medicine*. 2005;19(2):155-160.

Literaturverzeichnis

201. Ruaux CG, Steiner JM, Williams DA. Relationships between Low Serum Cobalamin Concentrations and Methlymalonic Acidemia in Cats. *Journal of Veterinary Internal Medicine*. 2009;23(3):472-475.
202. Ruhnke I, Steiner JM. Labordiagnostische Verfahren zur Diagnose gastrointestinaler Erkrankungen beim Hund. *Kleintierpraxis*. 2010;55(5):262-278.
203. Russell RM, Dhar GJ, Dutta SK, Rosenberg IH. Influence of intraluminal pH on folate absorption: studies in control subjects and in patients with pancreatic insufficiency. *The Journal of laboratory and clinical medicine*. 1979;93(3):428-436.
204. Rutgers HC, Batt RM, Elwood CM, Lamport AI. Bacterial overgrowth in dogs with chronic intestinal disease. *Journal of the American Veterinary Medical Association*. 1995;206(2):187-193.
205. Said HM, Chatterjee N, Haq RU, et al. Adaptive regulation of intestinal folate uptake: effect of dietary folate deficiency. *American journal of physiology. Cell physiology*. 2000;279(6):C1889-C1895.
206. Salvadori C, Cantile C, de Ambrogi G, Arispici M. Degenerative Myelopathy Associated with Cobalamin Deficiency in a Cat. *Journal of Veterinary Medicine Series A*. 2003;50(6):292-296.
207. Sanderson SL. The Merck veterinary manual: Nutritional Requirements and Related Diseases of Small Animals.
<https://www.merckvetmanual.com/management-and-nutrition/nutrition-small-animals/nutritional-requirements-and-related-diseases-of-small-animals>. Accessed February 19, 2017.
208. Sartor LL, Trepanier LA, Kroll MM, Rodan I, Challoner L. Efficacy and safety of transdermal methimazole in the treatment of cats with hyperthyroidism. *Journal of Veterinary Internal Medicine*. 2004;18(5):651-655.
209. Schlesinger DP, Rubin SI, Papich MG, Hamilton DL. Use of breath hydrogen measurement to evaluate orocecal transit time in cats before and after treatment for hyperthyroidism. *Canadian Journal of Veterinary Research*. 1993;57(2):89-94.
-

Literaturverzeichnis

210. Schlosser LL, Deshpande P, Schilling RF. Biologic turnover rate of cyanocobalamin (vitamin B12) in human liver. *A.M.A. archives of internal medicine*. 1958;101(2):306-309.
211. Seetharam B, Yammani RR. Cobalamin transport proteins and their cell-surface receptors. *Expert reviews in molecular medicine*. 2003;5(18):1-18.
212. Shafizadeh TB, Halsted CH. Gamma-Glutamyl hydrolase, not glutamate carboxypeptidase II, hydrolyzes dietary folate in rat small intestine. *The Journal of nutrition*. 2007;137(5):1149-1153.
213. Shiel RE, Mooney CT. Testing for hyperthyroidism in cats. *The Veterinary clinics of North America. Small animal practice*. 2007;37(4):671-691.
214. Simpson K, Battersby I, Lowrie M. Suspected acquired hypcobalaminaemic encephalopathy in a cat: resolution of encephalopathic signs and MRI lesions subsequent to cobalamin supplementation. *Journal of Feline Medicine and Surgery*. 2012;14(5):350-355.
215. Simpson KW, Alpers DH, de Wille J, Swanson P, Farmer S, Sherding RG. Cellular localization and hormonal regulation of pancreatic intrinsic factor secretion in dogs. *The American journal of physiology*. 1993;265(1):G178-G188.
216. Simpson KW, Batt RM, Jones D, Morton DB. Effects of exocrine pancreatic insufficiency and replacement therapy on the bacterial flora of the duodenum in dogs. *American Journal of Veterinary Research*. 1990;51(2):203-206.
217. Simpson KW, Fyfe J, Cornetta A, et al. Subnormal concentrations of serum cobalamin (vitamin B12) in cats with gastrointestinal disease. *Journal of Veterinary Internal Medicine*. 2001;15(1):26-32.
218. Simpson KW, Morton DB, Batt RM. Effect of exocrine pancreatic insufficiency on cobalamin absorption in dogs. *American Journal of Veterinary Research*. 1989;50(8):1233-1236.
219. Sjollem BE, Pollak YW, van den Brom WE, Rijnberk A. Thyroidal radioiodine uptake in hyperthyroid cats. *The Veterinary quarterly*. 1989;11(3):165-170.
-

Literaturverzeichnis

220. Slater MR, Geller S, Rogers K. Long-term health and predictors of survival for hyperthyroid cats treated with iodine 131. *Journal of Veterinary Internal Medicine*. 2001;15(1):47-51.
221. Smulders YM, Blom HJ. The homocysteine controversy. *Journal of Inherited Metabolic Disease*. 2011;34(1):93-99.
222. Solomon LR. Disorders of cobalamin (vitamin B12) metabolism: emerging concepts in pathophysiology, diagnosis and treatment. *Blood reviews*. 2007;21(3):113-130.
223. Steiner J, Williams D. Feline Exocrine Pancreatic Disease. In: Ettinger SJ, Feldman EC, eds. *Textbook of veterinary internal medicine: Diseases of the dog and the cat*. 7th ed. St. Louis, Mo: Elsevier Saunders; 2010:1489-1495.
224. Steiner JM, Peterson MA, Ruaux CG, Ryburn S, Williams DA. Serum cobalamin and folate concentrations in cats with hyperthyroidism. *Conference Proceedings. American College of Veterinary Internal Medicine*. 2005:474-475.
225. Stella G, Spada RS, Calabrese S, et al. Association of thyroid dysfunction with vitamin B12, folate and plasma homocysteine levels in the elderly: a population-based study in Sicily. *Clinical chemistry and laboratory medicine*. 2007;45(2):143-147.
226. Stepien RL, Rapoport GS, Henik RA. Effect of Measurement Method on Blood Pressure Findings in Cats before and after Therapy for Hyperthyroidism. *Journal of Veterinary Internal Medicine*. 2003;17:754.
227. Stupperich E, Nexø E. Effect of the cobalt-N coordination on the cobamide recognition by the human vitamin B12 binding proteins intrinsic factor, transcobalamin and haptocorrin. *European journal of biochemistry*. 1991;199(2):299-303.
228. Suchodolski JS, Steiner JM. Laboratory Assessment of Gastrointestinal Function. *Clinical Techniques in Small Animal Practice*. 2003:203-210.
229. Sullivan LW. Vitamin B12 metabolism and megaloblastic anemia. *Seminars in hematology*. 1970;7(1):6-22.
-

Literaturverzeichnis

230. Sullivan P, Gompf R, Schmeitzel L, Clift R, Cottrell M, McDonald TP. Altered platelet indices in dogs with hypothyroidism and cats with hyperthyroidism. *American Journal of Veterinary Research*. 1993;54(12):2004-2009.
231. Sun ZQ, Ojamaa K, Nakamura TY, Artman M, Klein I, Coetzee WA. Thyroid hormone increases pacemaker activity in rat neonatal atrial myocytes. *Journal of molecular and cellular cardiology*. 2001;33(4):811-824.
232. Syme HM. Cardiovascular and Renal Manifestations of Hyperthyroidism. *The Thyroid*. 2007;37(4):723-743.
233. Syme HM, Elliot J. The prevalence of hypertension in hyperthyroid cats at diagnosis and following treatment. *Journal of Veterinary Internal Medicine*. 2003;17:754-755.
234. Thenen SW, Rasmussen KM. Megaloblastic erythropoiesis and tissue depletion of folic acid in the cat. *American Journal of Veterinary Research*. 1978;39(7):1205-1207.
235. Theon AP, van Vechten MK, Feldman E. Prospective randomized comparison of intravenous versus subcutaneous administration of radioiodine for treatment of hyperthyroidism in cats. *American Journal of Veterinary Research*. 1994;55(12):1734-1738.
236. Thoday KL, Mooney CT. Historical, clinical and laboratory features of 126 hyperthyroid cats. *The Veterinary record*. 1992;131(12):257-264.
237. Thompson KA, Parnell NK, Hohenhaus AE, Moore GE, Rondeau MP. Feline exocrine pancreatic insufficiency: 16 cases (1992-2007). *Journal of Feline Medicine and Surgery*. 2009;11(12):935-940.
238. Tomsa K, Glaus TM, Kael GM, Pospischil A, Reusch CE. Thyrotropin-releasing hormone stimulation test to assess thyroid function in severely sick cats. *Journal of Veterinary Internal Medicine*. 2001;15(2):89-93.
239. Toresson L, Steiner JM, Suchodolski JS, Spillmann T. Oral Cobalamin Supplementation in Dogs with Chronic Enteropathies and Hypocobalaminemia. *Journal of Veterinary Internal Medicine*. 2016;30(1):101-107.
-

Literatuurverzeichnis

240. Trepanier LA. Pharmacologic Management of Feline Hyperthyroidism. *The Thyroid*. 2007;37(4):775-788.
241. 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. *Journal of the American Veterinary Medical Association*. 2003;222(7):954-958.
242. Trepanier LA, Peterson ME, Aucoin DP. Pharmacokinetics of intravenous and oral methimazole following single- and multiple-dose administration in normal cats. *Journal of veterinary pharmacology and therapeutics*. 1991;14(4):367-373.
243. Trepanier LA, Peterson ME, Aucoin DP. Pharmacokinetics of methimazole in normal cats and cats with hyperthyroidism. *Research in Veterinary Science*. 1991;50(1):69-74.
244. Turrel JM, Feldman EC, Hays M, Hornof WJ. Radioactive iodine therapy in cats with hyperthyroidism. *Journal of the American Veterinary Medical Association*. 1984;184(5):554-559.
245. Vaden SL, Wood PA, Ledley FD, Cornwell PE, Miller RT, Page R. Cobalamin deficiency associated with methylmalonic acidemia in a cat. *Journal of the American Veterinary Medical Association*. 1992;200(8):1101-1103.
246. van Asselt DZ, Pasman JW, van Lier HJ, et al. Cobalamin supplementation improves cognitive and cerebral function in older, cobalamin-deficient persons. *The journals of gerontology. Series A, Biological sciences and medical sciences*. 2001;56(12):M775-M779.
247. van der Kooij M, Becvarova I, Meyer HP, Teske E, Kooistra HS. Effects of an iodine-restricted food on client-owned cats with hyperthyroidism. *Journal of Feline Medicine and Surgery*. 2014;16(6):491-498.
248. van der Woerd A, Peterson ME. Prevalence of ocular abnormalities in cats with hyperthyroidism. *Journal of Veterinary Internal Medicine*. 2000;14(2):202-203.
249. van Dijk IC, Hof AJ. De behandeling van feliene hyperthyreoidie met radioactief jodium-131. *Tijdschrift voor diergeneeskunde*. 2008;133(2):54-62.
-

250. van Hoek I, Daminet S, Vandermeulen E, Dobbeleir A, Duchateau L, Peremans K. Recombinant Human Thyrotropin Administration Enhances Thyroid Uptake of Radioactive Iodine in Hyperthyroid Cats. *Journal of Veterinary Internal Medicine*. 2008;22(6):1340-1344.
251. Visentin M, Diop-Bove N, Zhao R, Goldman ID. The intestinal absorption of folates. *Annual review of physiology*. 2014;76:251-274.
252. Volckaert V, Vandermeulen E, Duchateau L, Saunders JH, Peremans K. Inter- and intraobserver variability of (semi-)quantitative parameters commonly used in feline thyroid scintigraphy. *Research in Veterinary Science*. 2016;105:87-91.
253. Wakefield LA, Shofer FS, Michel KE. Evaluation of cats fed vegetarian diets and attitudes of their caregivers. *Journal of the American Veterinary Medical Association*. 2006;229(1):70-73.
254. Wakeling J, Moore K, Elliott J, Syme H. Diagnosis of hyperthyroidism in cats with mild chronic kidney disease. *The Journal of small animal practice*. 2008;49(6):287-294.
255. Wakeling J, Smith K, Scase T, Kirkby R, Elliott J, Syme H. Subclinical hyperthyroidism in cats: a spontaneous model of subclinical toxic nodular goiter in humans? *Thyroid: official journal of the American Thyroid Association*. 2007;17(12):1201-1209.
256. Walkley HM, Neiger R. Accuracy of three non-invasive tests to diagnose small intestinal bacterial overgrowth in dogs (Abstract). *Journal of Small Animal Practice*. 2000;41:478.
257. Wani NA, Thakur S, Kaur J. Mechanism of intestinal folate transport during folate deficiency in rodent model. *The Indian journal of medical research*. 2012;136(5):758-765.
258. Watanabe T, Hoshi K, Zhang C, Ishida Y, Sakata I. Hyperammonaemia due to cobalamin malabsorption in a cat with exocrine pancreatic insufficiency. *Journal of Feline Medicine and Surgery*. 2012;14(12):942-945.

259. Wedekind KJ, Blumer ME, Huntington CE, Spate V, Morris JS. The feline iodine requirement is lower than the 2006 NRC recommended allowance. *Journal of animal physiology and animal nutrition*. 2010;94(4):527-539.
260. Whitehead R. The interpretation and significance of morphological abnormalities in jejunal biopsies. *Journal of Clinical Pathology*. 1971;5:108-124.
261. Wickramasinghe SN. Diagnosis of megaloblastic anaemias. *Blood reviews*. 2006;20(6):299-318.
262. Williams D. Cobalamin and Folate, Serum. In: Tilley LP, Smith FW, eds. *The 5-minute Veterinary Consult: Canine and Feline*. 4th ed.: Blackwell Publishing; 2007:254-255.
263. Williams DA, Batt RM, McLean L. Bacterial overgrowth in the duodenum of dogs with exocrine pancreatic insufficiency. *Journal of the American Veterinary Medical Association*. 1987;191(2):201-206.
264. Willigan DA, Cronkite EP, Meyer LM, Noto SL. Biliary Excretion of Co60 Labeled Vitamin B12 in Dogs. *Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine*. Society for Experimental Biology and Medicine. 1958;99(1):81-84.
265. Wisner ER, Théon AP, Nyland TG, Hornof WJ. Ultrasonographic examination of the thyroid gland of hyperthyroid cats: comparison to 99mTcO₄ scintigraphy. *Veterinary Radiology & Ultrasound*. 1994;35(1):53-58.
266. Wuttke W. Schilddrüsensystem. In: Schmidt RF, Thews G, eds. *Physiologie des Menschen*. 27th ed.: Springer Verlag; 1997:390-392.
267. Xenoulis PG, Zoran DL, Fosgate GT, Suchodolski JS, Steiner JM. Feline Exocrine Pancreatic Insufficiency: A Retrospective Study of 150 Cases. *Journal of Veterinary Internal Medicine*. 2016;30(6):1790-1797.
268. Yu S, Morris JG. Folate requirement of growing kittens to prevent elevated formiminoglutamic acid excretion following histidine loading. *The Journal of nutrition*. 1998;128(12):2606-2608.

Literaturverzeichnis

269. Zhao R, Matherly LH, Goldman ID. Membrane transporters and folate homeostasis: intestinal absorption and transport into systemic compartments and tissues. *Expert reviews in molecular medicine*. 2009;11:e4.
270. Zoran DL. The carnivore connection to nutrition in cats. *Journal of the American Veterinary Medical Association*. 2002;221(11):1559-1567.

Erklärung

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.

Danksagung

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

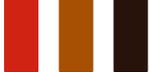
Mein besonderer Dank gilt Prof. Dr. Reto Neiger. Neben der Zuteilung des interessanten Promotionsthemas stand er mir jederzeit kompetent mit Rat und Tat zur Seite und konnte mich stets motivieren, wenn es mir an Inspiration fehlte.

Weiterhin danke ich Prof. Dr. Martin Diener, der sich kurzerhand dazu bereit erklärt hat als erster Betreuer meiner Dissertation zu fungieren.

Sabrina Mohrs und allen anderen Mitarbeitern der Klinik für Kleintiere - Innere Medizin, die mich bei der Betreuung der Katzen und dem Sammeln der Proben unterstützt haben, sowie den Mitarbeitern des Zentrallabors der Klinik für Kleintiere, die sich verantwortungsvoll um die Aufarbeitung und die Aufbewahrung der Proben gekümmert haben, danke ich ebenfalls.

Insbesondere möchte ich mich bei meiner Familie und meinen Freunden bedanken. Allen voran sind meine Eltern, Hermann-Josef und Christine Sicken und meine Großeltern zu erwähnen, ohne deren Rückhalt weder mein Studium der Veterinärmedizin noch das Verfassen dieser Arbeit möglich gewesen wäre.

Ein ganz besonderer Dank gilt auch meinem Mann Daniel, der mich jederzeit - insbesondere aber auch im Rahmen der Fertigstellung dieser Arbeit - unterstützt und motiviert hat.



édition scientifique
VVB LAUFERSWEILER VERLAG

VVB LAUFERSWEILER VERLAG
STAUFENBERGRING 15
D-35396 GIESSEN

Tel: 0641-5599888 Fax: -5599890

ISBN: 978-3-8359-6605-5

