

Aus der Zentrumsabteilung für Chemische Analytik
und Endokrinologie im Zentrum für Lebensmittelwissenschaften
der Tierärztlichen Hochschule Hannover

**Die Rolle des freien Thyroxins in der Diagnostik von
Schilddrüsenerkrankungen bei der Katze**

INAUGURAL - DISSERTATION

Zur Erlangung des Grades
einer Doktorin der Veterinärmedizin
(Dr. med. vet.)
durch die Tierärztliche Hochschule Hannover

Vorgelegt von
Ilka Jacobs
aus Aachen

Hannover 2002

Wissenschaftliche Betreuung: Univ.-Prof. Dr. H.-O. Hoppen

1. Gutachter: Univ.-Prof. Dr. Hoppen
2. Gutachter: Apl.-Prof. Dr. Mischke

Tag der mündlichen Prüfung: 05.Juni.2002

meiner Familie

3. Material und Methoden.....	25
3.1. Tiere.....	25
3.2. Versuchsplan.....	28
3.3. Endokrinologische Untersuchungen.....	29
3.3.1. Chemilumineszenz-Immunoassay.....	29
3.3.2. Gleichgewichtsdialyse.....	30
3.4. Statistische Methoden.....	32
4. Ergebnisse.....	33
4.1. Vergleich der FT ₄ -Messmethoden.....	33
4.2. Referenzbereiche der TT ₄ - und FT ₄ -Konzentrationen.....	35
4.3. Vergleich der TT ₄ - und FT ₄ -Konzentrationen.....	36
5. Diskussion.....	43
5.1. Vergleich der FT ₄ -Messmethoden.....	43
5.2. Referenzbereiche für FT ₄	45
5.3. Vergleich der FT ₄ -Werte.....	46
6. Zusammenfassung.....	51
7. Summary.....	53
8. Tabellenanhang.....	70

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Struktur von Thyroxin.....	2
Abbildung 2: Lineare Regressionsbeziehung zwischen der Gesamtthyroxinkonzentration und der mit Gleichgewichtsdialyse gemessenen Konzentration an freiem Thyroxin in der Gesamtheit von 96 Seren von 88 Katzen	33
Abbildung 3: Lineare Regressionsbeziehung zwischen der Gesamtthyroxinkonzentration und der mit Chemilumineszenz gemessenen Konzentration an freiem Thyroxin in der Gesamtheit von 131 Seren von 115 Katzen	34
Abbildung 4: Lineare Regressionsbeziehung zwischen der mit Chemilumineszenz und mit Gleichgewichtsdialyse gemessenen Serumkonzentration an freiem Thyroxin in der Gesamtheit von 96 Seren von 88 Katzen.....	34
Abbildung 5: Gesamtthyroxinkonzentrationen klinisch gesunder Katzen, hyperthyreoter Katzen mit und ohne erhöhte Gesamtthyroxinkonzentrationen, von Katzen unter Thyreostatikatherapie und unter anderen Erkrankungen leiden Katzen.....	36
Abbildung 6: Mit Gleichgewichtsdialyse bestimmte Konzentration des freien Thyroxins klinisch gesunder Katzen, hyperthyreoter Katzen mit und ohne erhöhte Gesamtthyroxinkonzentrationen, von Katzen unter Thyreostatikatherapie und unter anderen Erkrankungen leidenden Katzen.....	37

Abbildung 7: Mit dem Chemilumineszenz-Immunoassay bestimmte Konzentrationen des freien Thyroxins klinisch gesunder Katzen, hyperthyreoter Katzen mit und ohne erhöhte Gesamtthyroxinkonzentrationen, von Katzen unter Thyreostatikatherapie und unter anderen Erkrankungen leidenden Katzen.....	38
--	----

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Referenzbereiche von freiem Thyroxin bei der Katze aus der Literatur: Messung mit direkter Gleichgewichtsdialyse bzw. Chemilumineszenzassay	7
Tabelle 2: Nachweiskriterien des Chemilumineszenz-Immunoassays, der für die Bestimmung der Konzentrationen von Gesamtthyroxin und freiem Thyroxin verwendet wurde.....	30
Tabelle 3: Nachweiskriterien des verwendeten Hormonassays zur Bestimmung der Serumkonzentration an freiem Thyroxin	31
Tabelle 4: Spezifität des Thyroxin-Antiserums.....	31
Tabelle 5: Mittelwerte der Gesamtthyroxinkonzentration und der Konzentration des mit Gleichgewichtsdialyse und Chemilumineszenz gemessenen freien Thyroxins unter zwei- und über zweijähriger klinisch gesunder Katzen.....	35
Tabelle 6: Referenzbereiche der Serumkonzentration von Gesamtthyroxin und freiem Thyroxin bei der Katze.....	35
Tabelle 7: Korrelationskoeffizienten der Gesamtthyroxinkonzentrationen und der Konzentrationen des mit Chemilumineszenz und Gleichgewichtsdialyse gemessenen freien Thyroxins klinisch gesunder Katzen, hyperthyreoter Katzen mit und ohne erhöhte Gesamtthyroxinkonzentrationen, Katzen unter Thyreostatikatherapie und unter anderen Erkrankungen leidenden Katzen.....	39

Tabelle 8:	Einstufung von 96 Seren von 88 Katzen anhand der mit Chemilumineszenz und mit Gleichgewichtsdialyse gemessenen Konzentration an freiem Thyroxin in Prozent der Tiere, die unter, im oder über dem Referenzbereich der Serumkonzentration des freien Thyroxins bei der Katze liegen.....	40
Tabelle 9:	Verlauf der Gesamtthyroxinkonzentration und der mit Chemilumineszenz ermittelten Konzentration des freien Thyroxins nach Stimulation durch die intravenöse Injektion von 0,1 mg Thyrotropin Releasing Hormon pro Kilogramm Körpergewicht bei einer 13-jährigen hyperthyreoten Katze, deren basale Gesamtthyroxinkonzentration im Referenzbereich liegt.....	41

Tabelle A1:	Konzentrationen von Gesamtthyroxin und freiem Thyroxin in allen 131 Blutseren der Studie, die von 115 Katzen stammten.....	70
Tabelle A2:	Gesamtthyroxinkonzentration und Konzentration des mit Gleichgewichtsdialyse und/oder Chemilumineszenz-Immunoassay gemessenen freien Thyroxins klinisch gesunder Katzen.....	71
Tabelle A3:	Gesamtthyroxinkonzentration und Konzentration des mit Gleichgewichtsdialyse und/oder Chemilumineszenz-Immunoassay gemessenen freien Thyroxins von hyperthyreoten Katzen.....	72
Tabelle A4:	Gesamtthyroxinkonzentration und Konzentration des mit Gleichgewichtsdialyse und/oder Chemilumineszenz-Immunoassay gemessenen freien Thyroxins hyperthyreoseverdächtiger Katzen.....	73
Tabelle A5:	Gesamtthyroxinkonzentration und Konzentration des mit Gleichgewichtsdialyse und/oder Chemilumineszenz-Immunoassay gemessenen freien Thyroxins von mit Thyreostatika therapierten Katzen.....	74
Tabelle A6:	Gesamtthyroxinkonzentration und Konzentration des mit Gleichgewichtsdialyse und/oder Chemilumineszenz-Immunoassay gemessenen freien Thyroxins von Patienten mit anderen Grunderkrankungen.....	74
Tabelle A7:	Mittelwert, Standardabweichung, Median, Minimum und Maximum der Gesamtthyroxinkonzentrationen klinisch gesunder Katzen, hyperthyreoter Katzen mit und ohne erhöhte Gesamtthyroxinkonzentrationen, thyreostatikatherapierter Katzen und an anderen Erkrankungen leidender Katzen.....	75

- Tabelle A8: Mittelwert, Standardabweichung, Median, Minimum und Maximum der Konzentration des mit Gleichgewichtsdialyse und/oder Chemilumineszenz-Immunoassay gemessenen freien Thyroxins klinisch gesunder Katzen, hyperthyreoter Katzen mit und ohne erhöhte Gesamthyroxinkonzentrationen, mit Thyreostatika therapierter und an anderen Erkrankungen leidender Katzen..... 76
- Tabelle A9: Gesamthyroxinkonzentration und Konzentration des mit Chemilumineszenz-Immunoassay gemessenen freien Thyroxins und deren prozentuales Verhältnis zueinander bei fünf hypothyreoseverdächtigen Katzen. Bei drei der fünf Tiere wurde ein Thyrotropin releasing Hormon-Stimulationstest mit intravenöser Injektion von 0,1 mg TRH pro Kilogramm Körpergewicht und Blut-entnahme vor und vier Stunden nach der Injektion durch-geführt..... 76

Abkürzungsverzeichnis

ALT	Alanintransaminase
AP	Alkalische Phosphatase
AST	Aspartattransaminase
cAMP	Cyclisches Adenosinmonophosphat
Chem	Chemilumineszenz-Immunoassay
Dia	Gleichgewichtsdialyse
EDTA	Ethylendiamintetraacetat
EKG	Elektrokardiogramm
EKH	Europäisch Kurzhaar
FT ₃	Freies Triiodthyronin
FT ₄	Freies Thyroxin
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
HKT	Hämatokrit
k	Kastriert
KGW	Körpergewicht
m	Männlich
NTI	Nichtthyroidale Erkrankung (nonthyroidal illness)
RIA	Radioimmunoassay
T ₃	Triiodthyronin
T ₄	Thyroxin
TRH	Thyrotropin releasing hormone
TSH	Thyrotropin
TT ₃	Gesamttriiodthyronin
TT ₄	Gesamtthyroxin
V.a.	Verdacht auf
w	Weiblich

1. Einleitung

Die Hyperthyreose gilt heute als die häufigste Endokrinopathie der Katze, obwohl erst 1979 die erste wissenschaftliche Veröffentlichung von PETERSON et al. über diese Erkrankung erschien. Die Diagnose erfolgt in der Routine aufgrund der klinischen Symptomatik in Verbindung mit einer erhöhten Konzentration von Gesamtthyroxin (TT_4) im Blut. Problematisch ist die Diagnose bei Patienten, die den klinischen Verdacht auf eine Hyperthyreose aufweisen, deren TT_4 -Werte jedoch im Referenzbereich liegen oder nur dezent erhöht sind.

Eine Möglichkeit der weiterführenden Diagnostik ist die Messung des freien Thyroxins (FT_4), welches neben dem freien Triiodthyronin (FT_3) die für die Zellen verfügbare Fraktion des Hormons darstellt. Die Gleichgewichtsdialyse ist eine allgemein anerkannte Meßmethode für FT_4 . Da sie auch sehr zeit- und kostenintensiv ist und die Verwendung radioaktiver Substanzen erfordert, wird nach zuverlässigen und gleichzeitig praktikableren FT_4 -Bestimmungsmethoden gesucht.

Im Vergleich zur Hyperthyreose ist die Hypothyreose eine sehr seltene Endokrinopathie bei der Katze. Die Rolle des FT_4 ist daher in der Diagnostik feliner Hypothyreosen noch nicht geklärt.

Diese Studie wurde mit der folgenden Zielsetzung durchgeführt:

- * Validierung einer automatisierten FT_4 -Bestimmungsmethode (Chemilumineszenz-Immunoassay) für felines Blutserum,
- * Beurteilung der Aussagekraft von FT_4 in der felinen Schilddrüsendiagnostik,
- * Erarbeiten der Beeinflussung des TT_4 und FT_4 durch andere Erkrankungen und
- * Ermittlung eines Referenzbereiches für FT_4 .

2. Schrifttum

2.1. Thyroxin

2.1.1. Struktur, Biosynthese, Sekretion und Wirkung

Struktur

Das Schilddrüsenhormon Thyroxin stammt von der Aminosäure Tyrosin ab. Durch Iodierung bestimmter Tyrosinreste an dem Protein Thyreoglobulin entsteht 3, 5, 3', 5'-Tetraiodthyronin, welches auch Thyroxin (T_4) genannt wird (Abb. 1).

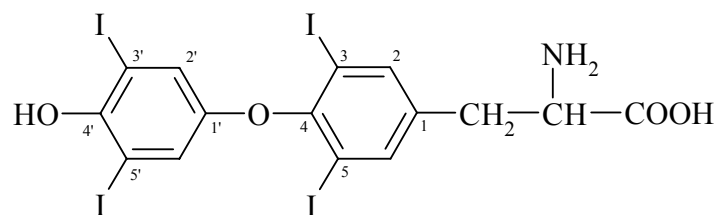


Abbildung 1: Struktur von Thyroxin

Biosynthese

Thyroxin wird ausschließlich in den Schilddrüsenepithelzellen (Thyreozyten) synthetisiert (THODAY et al. 1996). Die Aufnahme des dazu benötigten Iodes erfolgt über die Nahrung. Der minimale tägliche Iodbedarf liegt nach HAYS et al. (1992) für eine Katze bei 100 µg, nach THODAY (1996) bei 150-400 µg. Im Gastrointestinaltrakt wird Iodid absorbiert und gelangt mit dem Blut zur Schilddrüse, wo es aktiv in die Thyreozyten transportiert und durch eine Peroxidase oxidiert wird (PETERSON et al. 1994b). In der folgenden Iodierung wird dieses Iod an Thyrosinreste von Thyreoglobulin, ein großes Glykoprotein (660 kDa) aus zwei Untereinheiten, angelagert. So entstehen an diesem Mono- und Diiodthyrosylreste. Es folgt eine Kopplungsreaktion, deren genauer Mechanismus noch nicht bekannt ist, in der die oben genannte Peroxidase jedoch eine Rolle spielt. In dieser Reaktion werden je zwei Moleküle Diiodthyrosin zu Thyroxin (T_4) oder, in wesentlich geringerem Umfang, ein mono- mit einem diiodierten Thyrosylrest zu Triiodthyronin (T_3) kondensiert (PETERSON et al. 1994b). Das iodierter

Thyreoglobulin wird nun durch Exozytose in das extrazellulär im Follikellumen gelegene Kolloid abgegeben und dient hier als Speicher für die Schilddrüsenhormone. T_3 wird zu 80-90% in den peripheren Körperzellen durch Deiodierung von T_4 synthetisiert, indem eine Monodeiodinase ein Thyroxinmolekül in 5'-Stellung abspaltet. Durch Deiodierung in 5-Stellung entsteht reverses Triiodthyronin (rT_3), welches hormonell inaktiv ist und vermehrt bei schweren Erkrankungen gebildet wird. Eine weitere Möglichkeit im Metabolismus der Schilddrüsenhormone ist die Konjugation zu Glukuroniden und Sulfaten mit anschließender Ausscheidung über die Galle und den Urin (FELDMAN u. NELSON 1996).

Sekretion

Bei Stimulation durch TSH werden Granula des Kolloids durch Endozytose wieder in die Thyreozyten aufgenommen. Die entstehenden Vesikel verschmelzen nun mit Lysosomen. Auf der Wanderung der so entstandenen Phagolysosomen zum basalen Teil der Zelle, wird das Thyreoglobulin in ihnen durch lysosomale Proteasen hydrolysiert und so T_4 , T_3 , Mono- und Diiodthyrosin freigesetzt. Während Mono- und Diiodthyrosin deiodiert werden und das abgespaltene Iod in der erneuten Biosynthese wiederverwertet wird, gelangen T_4 und T_3 (deutlich mehr T_4 als T_3), wahrscheinlich per Diffusion, in das Blut. Hier wird ein Großteil (>99%) an Transportproteine gebunden und dient als Hormonspeicher für das Gewebe (PETERSON et al. 1994). Die restlichen <1% liegen im Blut als freies Thyroxin (FT_4) vor und sind für die Zellen verfügbar (FELDMAN u. NELSON 1996). Als Transportproteine sind bei der Katze in erster Linie Präalbumin (Transthyretin, TBPA) und Albumin von Bedeutung und das thyroxinbindende Globulin (TBG) scheint im Gegensatz zum Menschen und zum Hund keine Rolle zu spielen (FERGUSON 1995, LARSSON 1985). HAYS et al. (1988) demonstrieren im felines Serum eine geringere Proteinbindung von T_4 und T_3 als bei Menschen und begründen damit die niedrigeren T_4 -Konzentrationen bei Katzen im Vergleich zum Menschen.

Wirkung

Die Schilddrüsenhormone gelangen über das Blut zu ihren Zielzellen, wo sie nur in ihrer freien Form wirken können. T_3 ist drei- bis fünfmal wirksamer als T_4 (HUTCHISON 1996). Nach Durchtritt der hydrophoben Schilddrüsenhormone durch die Zellmembran (durch Diffusion oder von Carriern vermittelt) und (meist) Deiodierung von T_4 zu T_3 im Zytosol, erfolgt die Bindung an einen nukleären Rezeptor, welcher als Regulator der Transkription fungiert. Durch Translation der hierdurch induzierten Messenger-Ribonukleinsäure (mRNA) werden spezifische Proteine synthetisiert, die dann die eigentliche Hormonwirkung hervorrufen.

Die Schilddrüsenhormone steigern den Stoffwechsel, den Sauerstoffverbrauch und die Proteinsynthese (KRAFT 1996). Sie beeinflussen viele metabolische Prozesse, nahezu alle Enzym- und Hormonsysteme und sind in der Fetalphase sehr wichtig für eine ungestörte Skelett- und ZNS-Entwicklung. Sie stimulieren die Kalorigenese, die Protein- und Enzymsynthese und den Kohlenhydrat- und Lipidstoffwechsel (LARSEN u. INGBAR 1992). Sie haben auch einen sympathomimetischen Effekt, vor allem auf die über β -Rezeptoren vermittelten Wirkungen (z.B. positiv chrono- und inotrop) und stimulieren in den somatotropen Hypophysenzellen spezifisch die Transkription der mRNA für die Somatotropinsynthese. Der Knochenstoffwechsel wird ebenfalls gesteigert (ARCHER u. TAYLOR 1996).

Die beschriebenen Effekte können bei einem Überangebot an Schilddrüsenhormonen zu katabolen Vorgängen führen (PETERSON et al. 1994).

2.1.2. Regulation der Schilddrüsenfunktion

Physiologischerweise wird die FT_4 -Konzentration über ein komplexes und sensitives System, das den Hypothalamus, die Hypophyse und die Schilddrüse umfasst, konstant gehalten. Drei bedeutungsvolle Regulationsebenen sind die neuroendokrine Steuerung der Hypothalamus-Hypophysen-Schilddrüsenachse, der extrathyroidale Metabolismus der Schilddrüsenhormone und die Iodaufnahme sowie der Iodhaushalt (Autoregulation der Schilddrüse).

Peptiderge Neurone des Hypothalamus sezernieren TRH, welches über die hypophysären Portalgefäße zur Adenohypophyse gelangt und dort die Sekretion und Freisetzung von TSH bewirkt (HUTCHISON 1996). TSH stellt den wichtigsten Faktor in

der Regulation der Schilddrüsenfunktion dar (PETERSON et al. 1994b). Es steigert die Blutversorgung, stimuliert alle Schritte der Biosynthese und Sekretion von Schilddrüsenhormonen sowie die Aufnahme von Iod und beeinflusst auch Wachstum und Metabolismus des follikulären Epithels (VOIGT 1994). Es interagiert mit den Oberflächenrezeptoren der Schilddrüsenfollikelzellen, wodurch das cyclische Adenosinmonophosphat (cAMP)-System aktiviert, und Iodid vermehrt aktiv in die Zelle transportiert wird (PETERSON et al. 1994).

FT₄ und freies Triiodthyronin (FT₃) im Plasma wirken über einen negativen Feedbackmechanismus hemmend auf die Hypophyse (HUTCHISON 1996). Nach FERGUSON (1995) beruht dieser Feedbackmechanismus in erster Linie oder sogar ausschließlich auf T₃, welches durch Deiodierung von T₄ in der Hypophyse selbst gebildet wird. In den TSH-sezernierenden Zellen der Hypophyse blockiert T₃ nach Bindung an seinen nukleären Rezeptor zum einen die TSH-Synthese und zum anderen die Synthese von TRH-Rezeptoren. In vielen Organen und Geweben des Organismus existieren spezifische Deiodase-Isoenzym-Systeme, welche die Aktivierung und Inaktivierung der Schilddrüsenhormone in der Körperperipherie regulieren (VOIGT 1994). Eine übermäßige Iodzufuhr hemmt die Schilddrüsenfunktion über eine reduzierte Bindung von Iodid an Thyreoglobulin, was auch als "Wolff-Chaikoff-Effekt" bezeichnet wird. Eine weitere Möglichkeit der intrathyroidalen Regulation ist ein Sensitivitätsverlust der Schilddrüse gegenüber TSH und eine direkte Veränderung des Verhältnisses von sezerniertem T₃ zu T₄ in Abhängigkeit zum Iodangebot.

2.1.3. Konzentrationsbestimmung

2.1.3.1. Blutentnahme und -versand

Die Blutentnahme kann zu jeder Tageszeit stattfinden, da die TT₄-Serumkonzentration bei Katzen keine Abhängigkeit von der Tageszeit zeigt (PETERSON et al. 1987a). Thyroxin ist ein relativ stabiles Hormon. Nach REIMERS et al. (1982) wird die Gesamtthyroxinkonzentration caninen Blutes weder durch den Kontakt mit Blutzellen noch durch längere Lagerung nach Zentrifugation, Hämolyse oder wiederholtes Auftauen und wieder Einfrieren verändert. FT₄ hingegen zeigt eine signifikante Interferenz mit einer Hämolyse (LUCENA et al. 1998). Canines Serum kann ungekühlt

in einem Plastikgefäß zum Zweck der TT_4 - und FT_4 -Bestimmung verschickt werden, falls die Messung binnen 5 Tagen erfolgt, da die Konzentration in diesem Zeitraum bei 4-37°C konstant bleibt. In Glasröhrchen hingegen ist bei 37°C ein deutlicher Anstieg der FT_4 -Konzentration zu verzeichnen (BEHREND et al. 1998). FT_4 bleibt sowohl in Glas- als auch in Plastikröhrchen bei einer Lagertemperatur von -20°C konstant. Eine Aufbewahrung von Serum, heparinisiertem Plasma und Ethylendiamintetraacetat-(EDTA)-Plasma bei Raumtemperatur bis zu acht Tagen ist möglich (FELDMAN u. NELSON 1996).

2.1.3.2. Nachweismethoden

Die Gleichgewichtsdialyse, bei der FT_4 von Serumproteinen und gebundenem T_4 mit einer semipermeablen Membran getrennt wird, gilt als der "goldene Standard" zur FT_4 -Bestimmung (PARADIS u. PAGÉ 1996). Mit dem proteinfreien Dialysat wird dann ein kompetitiver RIA durchgeführt, in welchem radioaktiv markiertes T_4 mit dem T_4 aus dem Serum um spezifische Bindungsstellen konkurriert. Die anschließend gemessene Radioaktivität verhält sich umgekehrt proportional zur FT_4 -Konzentration im Ausgangsserum (NELSON u. TOMEI 1988). Vor der Dialyse sollte eine Verdünnung des Serums vermieden werden, da dadurch FT_4 im Serum von an nichthyroidalen Erkrankungen (NTI) leidenden Menschen vermindert werden kann (NELSON u. WEISS 1985).

Ältere Dialysemethoden (Gleichgewichtstracerdialyse) geben radioaktiv markiertes T_4 zu Beginn der Dialyse hinzu. Beim Menschen zeigt diese Methode allerdings im Gegensatz zu der Gleichgewichtsdialyse eine signifikante Abhängigkeit von den Konzentrationen des TT_4 und der thyroxinbindenden Globuline (TBG) (NELSON et al. 1992).

Bei Menschen und Hunden zeigt ein automatisierter Chemilumineszenzassay eine sehr gute Korrelation mit der Gleichgewichtsdialyse (BEAMAN et al. 1989, PARADIS et al. 1996). Bei Katzen steht das mit dem gleichen Assay gemessene FT_4 in linearer Abhängigkeit zu der Gleichgewichtsdialyse. Obwohl die mittels Chemilumineszenzassay ermittelten Werte generell niedriger liegen als die der Gleichgewichtsdialyse, stellt dieser eine geeignete Methode zur FT_4 -Bestimmung bei der Katze dar (PARADIS u. PAGÉ 1996). Direkte Radioimmunoassays, ohne vorherige Trennung des freien vom

gebundenen Thyroxin, die markierte T₄-Analoge verwenden („analoge RIAs“), werden sowohl in praktischer als auch in theoretischer Hinsicht kritisiert (PARADIS u. PAGÉ 1996, FERGUSON 1995). Fünf von MONTGOMERY et al. (1991) an Hundeseren getestete analoge RIAs erwiesen sich als weniger zuverlässig als die Gleichgewichtsdialyse. Der oben genannte Chemilumineszenzassay ist laut BEAMAN et al. (1989) trotz der Verwendung markierter T₄-Analoge zuverlässig.

2.1.3.3. Referenzwerte

Die FT₄-Referenzwerte für die Katze variieren in verschiedenen Studien in Abhängigkeit von den verwendeten Nachweisverfahren. In Tabelle 1 werden nur Werte aufgeführt, die mittels direkter Gleichgewichtsdialyse oder eines Chemilumineszenz-assays ermittelt wurden.

Tabelle 1: Referenzbereiche von freiem Thyroxin (FT₄) bei der Katze aus der Literatur (ng/dl): Messung mit direkter Gleichgewichtsdialyse (A) bzw. Chemilumineszenzassay (B)

Autor (Publikationsjahr)	Messmethode für FT₄	FT₄
PARADIS und PAGÉ (1996)	B	1,25 - 2,34
MOONEY et al. (1996a)	A	0,63 - 3,22
PETERSON et al. (2001)	A	1,24 - 3,96

2.2. Schilddrüsenerkrankungen der Katze

2.2.1. Hyperthyreose

Die Hyperthyreose ist durch eine exzessive endogene Thyroxin- und Triiodthyroninproduktion gekennzeichnet (GRAHAM et al. 1999). Sie wurde zuerst von PETERSON et al. (1979) beschrieben und stellt heute die häufigste Endokrinopathie der Katze dar (GERBER 1994). In einer Studie von PETERSON (2000) sind Katzen zwischen vier und 22 Jahren betroffen, wobei nur 5% dieser Tiere jünger als 10 Jahre sind. Es existiert keine Geschlechtsprädisposition (THODAY u. MOONEY 1992,

BROUSSARD 1995). Nach KASS et al. (1999) und BRUYETTE (2001) sind Siam- und Himalayakatzen seltener betroffen als andere Rassen.

2.2.1.1. Ätiologie

Die Hyperthyreose wird meist durch eine primäre Schilddrüsenerkrankung hervorgerufen, allerdings sind vereinzelt auch hypothalamische oder hypophysäre Dysfunktionen als Ursache denkbar (FELDMAN u. NELSON 1996). Im Großteil der Fälle handelt es sich um gutartige Veränderungen (adenomatöse Hyperplasien oder Adenome) der Schilddrüse mit autonomer T₃- und T₄-Sekretion (PETERSON 2000). In etwa 30% der Fälle erstreckt sich diese Sekretionsstörung auf einen Schilddrüsenlappen, in 70% sind beide Schilddrüsenlappen betroffen (KINTZER und PETERSON 1991). Bei den unilateralen Veränderungen ist der kontralaterale Schilddrüsenlappen meist komplett supprimiert (THODAY u. MOONEY 1992). Schilddrüsenkarzinome, die beim Hund mit >95% die Hauptursache einer Hyperthyreose darstellen, werden nur bei ein- bis zwei Prozent der betroffenen Katzen beobachtet (GERBER et al. 1994). Letztlich ist die Ätiologie der Hyperthyreose der Katze noch nicht vollständig geklärt. Es werden zirkulierende (z.B. Immunoglobuline), nutritive und umgebungsabhängige Faktoren diskutiert (MERCHANT U. TABOADA 1997). Nach KASS et al. (1999) erhöht sich das Risiko der Erkrankung zwei- bis dreifach bei der Fütterung von Dosenfutter gegenüber Trockenfutter und dreifach bei der Verwendung von Katzenstreu. Auch die Geschmacksrichtung des Dosenfutters kann in Verbindung mit der Erkrankung gebracht werden (MARTIN et al. 2000). FERGUSON und PETERSON (1990) nennen als mögliche nutritive und umgebungsabhängige Faktoren verschiedene strumigene Substanzen, wovon die meisten via Glukoronidierung metabolisiert werden. Dieser Prozess läuft bei Katzen bemerkenswert langsam ab und fördert eine Akkumulation dieser Substanzen. TRIBE (1991) vermutet eventuelle Zusammenhänge mit den weitverbreitet durchgeführten Kastrationen und Impfungen, modernen Anästhetika, oder sogar auch mit dem Reaktorunfall in Chernobyl im April 1986.

In einer Xenotransplantationsstudie, in der adenomatöses felines Schilddrüsengewebe in nackte Mäuse transplantiert wird, demonstrieren GERBER et al. (1994) die Unabhängigkeit des Spendergewebes von zirkulierenden Faktoren. Das transplantierte

Gewebe bleibt in den Mäusen hyperfunktionell und proliferiert weiter, das Serum hyperthyreoter Katzen hingegen kann weder die Radioiodaufnahme adenomatöser noch unveränderter feliner Schilddrüsengewebestransplantate weiter steigern.

Auf molekularer Ebene ist eine enge Assoziation des Onkogens c-ras mit den follikulär hyperplastisch/adenomatös veränderten Bereichen von Schilddrüsen hyperthyreoter Katzen beschrieben worden. Mutationen dieses Onkogens könnten eine Rolle in der Ätiopathogenese der felinen Hyperthyreose spielen (MERRYMAN et al. 1999). Hyperthyreote Katzen exprimieren weniger G Protein, welches cAMP hemmt. Dies führt zu einer gesteigerten Sekretion von Schilddrüsenhormonen (HAMMER et al. 2000). Mutationen im Bereich des Kodons 480-640 des TSH-Rezeptorgen (TSHR) scheinen keine Rolle zu spielen (PEARCE et al. 1997).

Thyroidea stimulierende Immunoglobuline (TSI) stellen im Gegensatz zur Graves' Disease (= Morbus Basedow) des Menschen, bei der Katze offenbar nicht die Ursache der Erkrankung dar (PETERSON et al. 1987b). BROWN et al. (1992) messen erhöhte Titer von "Thyroid growth Immunoglobulin G" (TGlgG) bei hyperthyreoten Katzen, für die sie einen positiven Effekt auf das Wachstum, aber nicht auf die Aktivität einer Ratten-Schilddrüsenzelllinie (FRTL-5) nachweisen. Nach KENNEDY und THODAY (1984) finden sich bei fast 34,5% der hyperthyreoten Katzen Schilddrüsenauto-antikörper.

2.2.1.2. Klinische, röntgenologische, elektrokardiographische und labortechnische Befunde

a.) Klinische Befunde

Heutzutage zeigen die betroffenen Tiere aufgrund der frühzeitigen Diagnosestellung meist mildere Symptome als noch vor 10-15 Jahren (BROUSSARD 1995). In der Regel entwickelt sich die klinische Symptomatik langsam progressiv (KRAFT 1996). Die Symptome sind unspezifisch und ähneln denen anderer Erkrankungen oder Syndrome, die häufig bei älteren Katzen auftreten (PARADIS u. PAGÉ 1996). Dazu zählen Diabetes mellitus, Niereninsuffizienz, Herzerkrankungen, Hepatopathien, Maldigestion und Malabsorption (BROUSSARD et al. 1995). THODAY und MOONEY (1992) finden bei nahezu allen Tieren palpierbares Schilddrüsengewebe.

PADGETT et al. (1998) nennen als verbreitete klinische Symptome der Hyperthyreose:

- * Gewichtsverlust,
- * Polyphagie,
- * Hyperaktivität,
- * Tachykardie,
- * Polyurie,
- * Polydipsie,
- * Vomitus und
- * Herzgeräusche.

Ferner beschreiben THODAY und MOONEY (1992) intermittierende Durchfälle bei 50% der Patienten (teils mit Steatorrhoe) und weniger häufig respiratorische Störungen sowie Haut- und Fellveränderungen (meist lokale oder regionale asymmetrische Alopezien, Schuppen, verfilztes Haarkleid). Seltener beobachten die Autoren Lethargie, Anorexie und Ventroflexion des Halses, einen ängstlichen Gesichtsausdruck, Wärmeintoleranz und die Tatsache, dass viele Katzen auffallend nervös und aggressiv sind und dem Untersucher hyperaktiv erscheinen. Diese Hyperaktivität wird häufig von den Besitzern nicht als krankhaft eingestuft, eher sogar positiv bewertet, da sie die Aktivität ihrer meist älteren Tiere als Zeichen von Vitalität bewerten .

Bei den meisten hyperthyreoten Patienten liegen parallel Herzerkrankungen vor, die klinisch jedoch oft nicht im Vordergrund stehen. Neben den oben genannten Symptomen dieser Erkrankungen sind auch Arrhythmien mit Galopprrhythmus und unvollständigen Herzkontraktionen beschrieben.

b.) Röntgenologische und elektrokardiographische Befunde

Kardiomegalie verschiedenen Ausmaßes, Pleuralergüsse und Lungenödeme werden beobachtet (FELDMAN und NELSON 1996). Die häufigsten Auffälligkeiten im Elektrokardiogramm (EKG) sind eine Tachykardie und eine vergrößerte Amplitude der R-Welle (BROUSSARD 1995). In den letzten 10 Jahren zeigen die kardiovaskulären Manifestationen eine abnehmende Tendenz (FOX et al. 1999).

c.) Labortechnische Befunde

In >90% der Seren hyperthyreoter Katzen ist mindestens eines der Enzyme Alanintransaminase (ALT), alkalische Phosphatase (AP) oder Aspartattransaminase (AST) erhöht (BROUSSARD et al. 1995). THODAY und MOONEY (1992) führen an, dass häufig die Laktatdehydrogenase (LDH) erhöht ist.

Die alkalische Phosphataseaktivität ist nach FOSTER und THODAY (2000) in über der Hälfte der Fälle erhöht und stammt im Gegensatz zu gesunden Katzen meist nicht nur von der Leber sondern auch vom Knochen ab. Aus diesem Grund sollte die Schilddrüsenfunktion bei älteren Katzen mit erhöhter AP stets überprüft werden (BRUYETTE 2001). 77% der hyperthyreoten Katzen weisen nach BARBER et al. (1996) innerhalb des Referenzbereiches signifikant niedrigere ionisierte Kalzium- und Kreatininkonzentrationen und signifikant höhere Phosphatkonzentrationen als gesunde Tiere auf, was die Autoren auf einen Hyperparathyreoidismus zurückführen.

Die katabole Stoffwechsellage der hyperthyreoten Katzen führt zu einem erhöhten Proteinumsatz (GRAHAM et al. 1999). Dieser bedingt eine signifikant erniedrigte Serumfruktosaminkonzentration und sollte bei der Diabeteskontrolle bedacht werden, sofern die Hyperthyreose nicht mindestens seit sechs Wochen behandelt wird (REUSCH u. TOMSA 1999).

In 40-50% der Fälle ist der Hämatokrit (HKT) und das mittlere Erythrozytenvolumen (MCV) erhöht (BROUSSARD 1995). Veränderungen im weißen Blutbild hält MOONEY (2001) für häufig, aber unspezifisch (Leukozytose, Neutrophilie, Lympho- und Eosinophilie). Die gelegentlich beobachtete Eosinophilie und Lymphozytose begründet der Autor mit einem relativen Abfall des Cortisolspiegels aufgrund der erhöhten T₄-Serumkonzentration.

2.2.1.3. Diagnostik

Alle im Folgenden aufgeführten diagnostischen Parameter (a. bis c.) und dynamischen Tests (d. bis f.) sollten in Kombination mit der klinischen Symptomatik interpretiert werden.

a.) TT₄

Die Messung der Gesamthyroxinkonzentration im Serum nimmt auch heute noch einen wichtigen Stellenwert in der Routine der Hyperthyreosedagnostik bei der Katze ein (MOONEY 2001). Klinische Symptome in Verbindung mit deutlich erhöhten TT₄-Serumkonzentrationen gelten als beweisend für das Vorliegen einer Hyperthyreose. Grundsätzlich ist die Diagnose einer Hyperthyreose recht einfach zu stellen, da TT₄ in den meisten Fällen erhöht ist (PARADIS u. PAGÉ 1996). In zwei Veröffentlichungen von PETERSON et al. (1990 und 1994a) führen die Messung von niedrigen TT₄-Werten zum Ausschluß einer Hyperthyreose. TOMSA et al. (2001) hingegen zeigen, dass 36% der schwerkranken und aufgrund von einer histologisch festgestellten Proliferation von Schilddrüsenepithelzellen hyperthyreoseverdächtigen Katzen TT₄-Werte im unteren Normbereich aufweisen.

In der bislang größten Studie von PETERSON et al. (2001) mit 917 aufgrund der klinischen Symptome, tastbarer Schilddrüsenumfangvermehrungen, hoher TT₄-Serumkonzentrationen und dem Erfolg einer Thyreoektomie oder einer Thyreostatikatherapie als hyperthyreot eingestuften Katzen liegen die TT₄-Werte von 10% der Tiere im oberen Referenzbereich oder leicht darüber. Die TT₄-Werte der verbleibenden 90% sind deutlich erhöht. Die teilweise physiologischen TT₄-Werte können verschiedene Gründe haben:

- **Fluktuation:** Der TT₄-Blutspiegel fluktuiert und bei einer milden Hyperthyreose können die Werte daher in und aus dem Referenzbereich schwanken, wobei diese Schwankungen über Tage gemessen wesentlich größer sind als über Stunden (PETERSON et al. 1987a). Eine wiederholte Messung sollte demnach nicht am gleichen Tag, sondern frühestens eine Woche später vorgenommen werden (GRAVES u. PETERSON 1994). KRAFT (1996) empfiehlt eine erneute Messung nach ein bis zwei Monaten.
- **Nichtthyroidale Erkrankung (NTI):** Eine parallel vorliegende nichtthyroidale Erkrankung kann den TT₄-Wert erniedrigen. Hier sind z.B. Diabetes mellitus, Hepatopathien, kongestive Herz-, entzündliche Darm-, Nieren-, Lungenerkrankungen und Neoplasien zu nennen (PETERSON u. GAMBLE 1990). Bei stark erhöhten TT₄-Ausgangswerten ist dieser Sachverhalt jedoch nicht relevant (MCLOUGHLIN 1993).

Die zu einer Verminderung der Schilddrüsenhormone führenden Mechanismen sind noch ungeklärt und es scheinen mehrere Faktoren in das Geschehen involviert zu sein. Je schwerer die Erkrankung ist, desto gravierender sind die hormonellen Veränderungen. Es bleibt fraglich, ob TT_4 bei NTIs wirklich erniedrigt ist, oder ob die verschiedenen Messmethoden es nicht richtig erfassen können. In der humanmedizinischen Literatur finden sich folgende Erklärungsansätze für die erniedrigten Schilddrüsenhormonkonzentrationen bei unter NTI leidenden Personen, die zur Zeit kontrovers diskutiert werden (DE GROOT 1998):

- * Eine veränderte Deiodaseaktivität (in erster Linie in der Leber) vermindert die Bildung von T_3 aus T_4 und erhöht die Bildung von inaktivem rT_3 .
 - * Die zelluläre Aufnahme der Schilddrüsenhormone ist herabgesetzt.
 - * Zirkulierende Inhibitoren vermindern die Bindung von T_4 und eventuell auch T_3 an Serumproteine. Nach BRENDT und HERSHMAN (1986) hingegen führt eine intravenöse T_4 -Substitution bei Patienten mit NTI zu normalen T_4 -Konzentrationen im Serum, was diese Vermutung in Frage stellt.
 - * Ein wichtiger Punkt scheint eine verminderte TRH und TSH-Ausschüttung aus Hypothalamus und Hypophyse zu sein, was vermutlich durch eine stressinduzierte erhöhte Freisetzung von Zytokinen und Glukokortikoiden bedingt ist. Die niedrige TSH-Ausschüttung wird ausserdem auf eine gleichbleibende Deiodierung von T_4 zu T_3 in der Hypophyse selber und /oder den Einfluss anderer T_4 -Metaboliten auf die Kontrolle der Hypophysenfunktion zurückgeführt.
-
- TT_4 -senkende Medikamente: Vielfach wird angenommen, dass bei der Katze ähnliche Verhältnisse wie beim Menschen oder beim Hund vorliegen. Zu den T_4 -senkenden Medikamenten werden hier unter anderem
 - * Diphenylhydantoin,
 - * Phenobarbital,
 - * Phenylbutazon,
 - * o,p'DDD,
 - * Glukokortikoide,
 - * Salizylate,
 - * Androgene,

- * Diazepam,
 - * Heparin,
 - * Imidazole,
 - * Penizillin,
 - * Primidon,
 - * Phenothiazine und
 - * Amiodaron,
- zu den TT_4 -erhöhenden
- * Fluorouracil,
 - * Halothan,
 - * Narkoseantagonisten,
 - * Amiodaron,
 - * Insulin und
 - * Thiazide

gezählt (FELDMAN u. NELSON 1996). Es gibt zur Zeit allerdings noch kaum wissenschaftliche Studien zu diesem Thema bei der Katze. Prednisolon führt bei Katzen innerhalb von 24 Stunden zu einem nicht nennenswerten Abfall der TT_4 -Konzentration (PETERSON u. FERGUSON 1989). Ob die TT_4 -Konzentrationen bei der Katze altersabhängig ist, wird derzeit kontrovers diskutiert. SKINNER (1998) beschreibt einen signifikanten Abfall der TT_4 -Konzentration mit zunehmenden Alter. Nach PETERSON und GAMBLE (1990) existiert keine Altersabhängigkeit. THODAY et al. (1984) hingegen verzeichnen einen Abfall der TT_4 -Konzentrationen bis zum fünften Lebensjahr und danach wieder einen leichten Anstieg.

Bei verdächtiger Klinik und grenzwertigen TT_4 -Werten gibt es neben der wiederholten Messung mehrere Möglichkeiten für die weitere diagnostischen Vorgehensweise:

b.) FT_4

Ein Vorteil der FT_4 - gegenüber der TT_4 -Messung ist nach PETERSON (2000) eine bessere Repräsentation des Schilddrüsenstatus, da nur FT_4 für die Zellen verfügbar ist. Zum anderen wird eine geringere Beeinflussung des FT_4 durch NTI und durch Medikamente angenommen, welche die TT_4 -Konzentrationen über veränderte

Proteingehalte oder -bindungseigenschaften erniedrigen können. Da die Schilddrüsenfunktion jedoch (wie in 2.1.2. beschrieben) aufgrund des freien Anteils der Schilddrüsenhormone von der Hypophyse reguliert wird, wird dieser Anteil konstant gehalten (PETERSON et al. 2001). Des Weiteren kann durch die FT₄-Messung zwischen einer Hyperthyreose und einer euthyreoten Hyperthyroxinämie (beim Menschen z.B. bei familiärer dyalbuminämischer Hyperalbuminämie) unterschieden werden. Bei einer Hyperthyreose sind die Regulationsmechanismen zur Aufrechterhaltung einer konstanten FT₄-Konzentration im Serum gestört, während bei einer Hyperthyroxinämie zwar erhöhte TT₄-Konzentrationen gefunden werden, die Regulationsmechanismen jedoch eine normale FT₄-Konzentration erhalten (NELSON u. TOMEI 1988). Im Gegensatz zu TT₄ hat weder das Alter noch das Geschlecht einen Einfluß auf FT₄ (SKINNER 1998, PARADIS 1996).

Mit einem direkten Radioimmunoassay (RIA) gemessen, hat FT₄ die gleiche Aussagekraft wie TT₄ (FERGUSON et al. 1989) oder allenfalls einen geringen Vorteil (GRAVES u. PETERSON 1990). Demgegenüber ist es ein brauchbarer Parameter in der Diagnostik der felines Hyperthyreose, wenn es mittels Gleichgewichtsdialyse gemessen wird, da es wesentlich mehr Tiere als hyperthyreot erkennt als TT₄. Insbesondere bei den hyperthyreoten Tieren, deren TT₄-Konzentrationen im Referenzbereich liegen oder nur leicht erhöht sind, sind die FT₄-Konzentrationen in 93% dieser Fälle deutlich erhöht, wohingegen jedoch auch bis zu 12% der an NTI leidenden Patienten erhöhte FT₄-Konzentrationen aufweisen, während TT₄ im Referenzbereich liegt oder erniedrigt ist (PETERSON et al. 2001, MOONEY et al. 1996a). Beim Hund messen Yu et al. (1998) während akuten Erkrankungen vorübergehend erhöhte FT₄-Werte. Es wird vermutet, dass eine verminderte Proteinbindung, wie sie bei nicht-thyroidalen Erkrankungen auftritt, zu vorübergehend erhöhten FT₄-Werten führt, bis die Hypophyse mit einer verminderten TSH-Ausschüttung reagiert (PANCIERA 2001).

c.) T₃

Mehrere Studien zeigen, dass auch wenn die TT₄-Serumkonzentration erhöht ist, bei einem signifikanten Anteil der hyperthyreoten Katzen Gesamtriiodthyronin (TT₃) im Referenzbereich liegt (THODAY u. MOONEY 1992, BROUSSARD u. PETERSON 1995). Von den von PETERSON et al. (2001) in der jüngsten Studie untersuchten 917 hyperthyreoten Katzen weisen 20 % der Tiere mit erhöhten TT₄-Werten TT₃-Werte im

Referenzbereich auf. Bei den aufgrund grenzwertiger TT_4 -Werte als mild hyperthyreot eingestuften 205 Tieren sind es sogar 80%.

d.) T_3 -Suppressionstest

In diesem Test wird Liothyronin (synthetisches Triiodthyronin) oral verabreicht, welches über den in 2.1.2. beschriebenen negativen Feedbackmechanismus die TSH-Ausschüttung aus der Hypophyse hemmt und somit die endogene T_3 - und T_4 -Ausschüttung bei nicht hyperthyreoten Tieren deutlich reduziert (PETERSON 2000). Bei PETERSON et al. (1990) liegen bei 77 hyperthyreoten Katzen nach der Verabreichung von Liothyronin (3x täglich 25 μ g, insgesamt 7 Dosen) die gemessenen T_4 -Konzentrationen signifikant höher und der prozentuale Abfall von TT_4 ist signifikant niedriger als bei euthyreoten Katzen. Aufgrund dieser Ergebnisse scheint der T_3 -Suppressionstest ein geeignetes Hilfsmittel in der Diagnose milder Hyperthyreosen zu sein. Wichtige Nachteile dieses Verfahrens sind die Abhängigkeit von der Zuverlässigkeit und den Fähigkeiten des Patientenbesitzers das Liothyronin entsprechend zu verabreichen, die Bereitschaft der Katze die Tablette zu schlucken und die langen Testdauer, als Vorteile gelten eine gute Verträglichkeit und ein geringer Kostenaufwand (MOONEY 2001).

e.) TSH-Test

In diesem Verfahren wird TSH exogen zugeführt und damit die Schilddrüse stimuliert. Im Falle einer Hyperthyreose geht man davon aus, dass die Stimulation deutlich niedriger ausfällt als bei gesunden Katzen oder sogar ganz ausfällt (PETERSON 2000). In einer Studie von MOONEY (1996b) erweist sich dieser Test jedoch als nur bedingt geeignet zur Diagnose milder Hyperthyreosen bei der Katze. 7,5% der hyperthyreoten Katzen zeigen eine gleichstarke Stimulation wie Tiere aus der gesunden Kontrollgruppe. Die TT_4 -Basalwerte dieser 7,5% liegen im Normbereich. Das für den Test benötigte bovine TSH ist sehr teuer und schwer erhältlich.

f.) TRH-Test

Im TRH-Test wird TRH zur Stimulation der Schilddrüse eingesetzt. PETERSON et al. (1994) verabreichen 0,1 mg/kg KGW i.v. und betrachten einen TT_4 -Anstieg von <50% nach 4 Stunden bei einem im oberen Normbereich liegenden oder leicht erhöhten TT_4 -

Basalwert als diagnostisch für eine Hyperthyreose, während gesunde Katzen und solche mit nichtthyroidalen Erkrankungen einen TT_4 -Anstieg von $>60\%$ zeigen. Der Autor räumt ein, dass die oft starken Nebenwirkungen wie Salivation, unkontrollierte Defäkation, Tachypnoe und Vomitus, die jedoch in der Regel nach Ablauf des Testes ebenfalls abklingen, einen Nachteil dieser Methode darstellen. Demgegenüber stellt er den Vorteil der kurzen Testdauer heraus. Die Nebenwirkungen führen BELESLIN et al. (1987) und HOLTMAN et al. (1986) zum einen auf cholinerge und katecholaminerge Effekte des TRH und zum anderen auf eine direkte Neurotransmitterwirkung des TRH durch Bindungsstellen im Zentralnervensystem zurück. Für die Testdauer ist eine stationäre Aufnahme des Tieres für erforderlich, um den Besitzern den Anblick dieser Effekte zu ersparen (GRAVES u. PETERSON 1994). TOMSA et al. (2001) zeigen in einer jüngeren Studie, dass aufgrund des TRH-Stimulationstestes nicht sicher zwischen schwerkranken hyperthyreoseverdächtigen Katzen mit einer konkurrierenden nichtthyroidalen Erkrankung und schwerkranken Katzen ohne Beteiligung der Schilddrüsen unterschieden werden kann. PUILLE et al. (2000) bewerten einen Chemilumineszenzassay aufgrund des Vergleiches von 59 Seren gesunder und 10 Seren hyperthyreoter Katzen als einen zuverlässigen Assay zur Messung von felinem TSH, was jedoch aufgrund der geringen Anzahl der Tiere als kritisch anzusehen ist. TOMSA et al. (2001) nach steht für die Messung von felinem TSH bis heute noch kein etablierter Assay zur Verfügung.

Laut MOONEY et al. (2001) sollen die genannten dynamischen diagnostischen Tests für Tiere vorbehalten bleiben, bei denen auch nach wiederholter TT_4 - und FT_4 -Messung der klinische Verdacht auf eine Hyperthyreose nicht bestätigt werden kann.

g.) Szintigraphie

Für die Szintigraphie eignet sich besonders Pertechnetat ($^{99m}TcO_4$), da es wie Iod in die Follikelzellen transportiert wird, aber im Gegensatz zu radioaktiv markiertem Iod (^{123}I oder ^{131}I) nicht in die Thyrosylgruppen des Thyreoglobulins inkorporiert wird (FELDMAN u. NELSON 1996). Außerdem kann mit der Aufzeichnung bereits 20 Minuten nach der Injektion begonnen werden (PETERSON 2000). Andere epitheliale Strukturen, wie die Speicheldrüsen und die Magenschleimhaut, können das Pertechnetat ebenfalls konzentrieren (NAP et al. 1994). Mit diesem Verfahren können nach PETERSON et al.

(1984) folgende Fragen geklärt werden:

- * Sind einer oder beide Schilddrüsenlappen betroffen?
- * Wie ist die Position der veränderten Schilddrüsenanteile?
- * Ist ektopisches Schilddrüsengewebe beteiligt?
- * Liegen (im Falle eines Karzinoms) Metastasen vor?

Die größte Bedeutung dieses Verfahrens ist also in der Beurteilung der Größe und Lokalisation der Schilddrüse zu sehen (GRAVES u. PETERSON 1994). SMITH et al. (1996) schreiben dem Perchnetatscan allerdings eine größere diagnostische Aussagekraft als der FT₄-Serumkonzentration in Bezug auf okkulte Hyperthyreosen zu.

2.2.1.4. Therapie

a.) Thyreoektomie

Da die Hyperthyreose eine multisystemische Erkrankung ist, weisen PETERSON et al. (1994) auf das erhöhte Narkoserisiko hin und empfehlen, die betroffenen Tiere vor dem Eingriff medikamentös zu behandeln. Die Thyreoektomie ist eine effektive Therapiemethode, birgt jedoch diverse Gefahren (MERCHANT u. TABOADA 1997). Eine der größten Komplikationen einer beidseitigen Thyreoektomie ist eine postoperative Hypokalzämie aufgrund einer versehentlichen Entfernung der Nebenschilddrüsen bzw. einer Unterbrechung ihrer Gefäßversorgung. Dieser Zustand normalisiert sich in vielen Fällen binnen Wochen bis Monaten wieder, aber einige Tiere benötigen eine längere bzw. lebenslange Substitution von Kalzium und Vitamin-D (PADGETT et al. 1998). Sollte die Nebenschilddrüse versehentlich mit entfernt worden sein, so empfehlen die Autoren sie sofort in einen naheliegenden Muskelbauch zu reimplantieren in der Hoffnung, dass eine Revaskularisation eintritt. Andere mögliche postoperative Komplikationen sind das Horner Syndrom, eine Paralyse des Kehlkopfes mit Stimmveränderungen und eine Hypothyreose (BIRCHARD 1984). WELCHES et al. (1989) finden bei thyreoektomierten Katzen auch ohne Thyroxinsubstitution keine Anzeichen einer Hypothyreose.

b.) Thyreostatika

MOONEY (2001) sieht nahezu alle hyperthyreoten Katzen als potentielle Kandidaten für die chronische medikamentöse Therapie, mit Ausnahme der Tiere mit einem funktionell aktiven Schilddrüsenkarzinom. Die Vorteile dieser Methode sieht er in der reversiblen Wirkung, der Vermeidung einer Operation und Hospitalisation und den geringen Kosten. Demgegenüber stellt er die Notwendigkeit der täglichen oralen Verabreichung des Medikamentes, wozu Besitzer und Katze bereit sein müssen, und die Gefahr des Auftretens von Nebenwirkungen. Er hält die Anwendung von Thyreostatika auch vor Thyreoektomien für angezeigt, um die Gefahr metabolischer und kardialer Komplikationen während der Narkose zu verringern.

Durch die medikamentöse Behandlung kann auch abgeklärt werden, wie sich eine häufig parallel vorliegende Nierenerkrankung entwickelt, wenn der hyperthyreote Status normalisiert ist, da sich beide Erkrankungen gegenseitig beeinflussen. Eine Hyperthyreose kann eine leichte Niereninsuffizienz maskieren, indem sie die glomeruläre Filtrationsrate (GFR) durch den systemischen Bluthochdruck erhöht (ADAMS et al. 1997). Auf der anderen Seite kann andauernder intraglomerulärer Bluthochdruck bei einer Dysfunktion der Autoregulation der Niere auch zu einer Sklerose der Glomeruli mit resultierender Niereninsuffizienz führen (PETERSON 2000). Wird die Hyperthyreose nun behandelt und somit die GFR gesenkt, so besteht die Gefahr einer Azotämie oder gar einer Urämie (BECKER et al. 2000, DIBARTOLA 1996). In diesen Fällen ist eine reversible Therapie von Vorteil.

b₁.) Thioharnstoffderivate hemmen die thyreoidale Peroxidase und blockieren so die Synthese der Schilddrüsenhormone. Dies erfolgt durch eine Verhinderung der Oxidation des Iodid nach Aufnahme in den Thyreozyten und damit Hemmung der Iodierung sowie durch eine Hemmung der Kopplung von mono- und diiodiertem Thyronin zu T₃ und T₄.

* Thioimidazole: Thiamazol (synonym: Methimazol), Carbimazol

Aufgrund einer Studie beurteilen PETERSON et al. (1988) Methimazol in einer Dosierung von 10-15 mg pro Tier und Tag als ein relativ sicheres Thyreostatikum bei der Katze, wenn auch gelegentlich klinische, hämatologische und/oder immunologische Nebenwirkungen beobachtet werden, die jedoch nur in wenigen Fällen eine Unterbrechung oder einen Abbruch der Therapie verlangen. Die Therapie

sollte in den ersten drei Monaten mit Hilfe von verschiedenen Laborparametern (rotes und weißes Blutbild mit Thrombozytenzählung, Blutchemie, Urinanalyse, TT_4 -Werte) alle zwei Wochen kontrolliert werden, da mögliche Nebenwirkungen und Unverträglichkeiten meist innerhalb der ersten 12 Wochen auftreten (FELDMAN u. NELSON 1996). RANDOLPH (2000) hält durch Methimazol ausgelöste Koagulopathien bei Katzen für ausgesprochen selten, falls sie überhaupt auftreten. Zur weiteren Kontrolle reichen in der Regel TT_4 -Bestimmungen in drei- bis sechsmonatigen Abständen aus (PETERSON et al. 1994). Die Patienten zeigen schnell eine klinische Besserung und die TT_4 -Werte liegen nach zwei bis drei Wochen im Normbereich oder sogar darunter, wobei die Tiere keine Anzeichen einer Hypothyreose erkennen lassen (MOONEY 2001). Vermutlich bleibt trotz der niedrigen TT_4 -Werte die klinische Euthyreose durch normwertige TT_3 -Werte erhalten (MOONEY et al. 1992). Mit Gleichgewichtsdialyse gemessenes FT_4 bleibt nach FERGUSON et al. (1989) unter Methimazoltherapie sogar häufig erhöht. Carbimazol ist ein Derivat von Methimazol und wird nach oraler Aufnahme zu diesem konvertiert (PETERSON u. AUCOIN 1993). Im Unterschied zu Methimazol schmeckt es jedoch nicht bitter und hat dadurch wahrscheinlich eine bessere Akzeptanz (MOONEY 2001), muss allerdings etwas höher dosiert werden (10mg Carbimazol sollen dabei 6,1 mg Methimazol entsprechen). Der Autor empfiehlt die tägliche Gabe von 10-15 mg Methimazol pro Tier auf zwei bis drei Dosen zu verteilen und von Carbimazol 15 mg pro Katze ebenfalls auf drei Dosen verteilt. Die Carbimazoldosis kann nach Normalisierung der TT_4 -Serumkonzentrationen auf 2 Dosen pro Tag verteilt werden (MOONEY et al. 1992).

* Thiourazile: Propylthiouracil

Propylthiouracil ist aufgrund seiner schweren hämatologischen Nebenwirkungen als Therapeutikum bei der Katze nicht zu empfehlen (PETERSON et al. 1984, AUCOIN 1985).

* Iodate

MURRAY u. PETERSON (1997) dokumentieren einen zufriedenstellenden Therapieerfolg in zwei Dritteln der mit Iodate, einem iodhaltigen Kontrastmittel, behandelten hyperthyreoten Katzen. Iodate hemmt die 5'-Monodeiodinase

(PETERSON 2000). Dieses Medikament könnte bei Katzen, die weder Methimazol noch Carbimazol vertragen, Anwendung finden.

Thyreostatika blockieren zwar die Schilddrüsenhormonsekretion, aber nicht das Tumorwachstum (PETERSON 2000). Daher kann im Laufe der Zeit eine höhere Dosierung oder sogar eine andere Art der Therapie benötigt werden.

b₂.) β-Adrenolytika wirken zwar nicht auf die Schilddrüse selber, verringern aber viele der neuromuskulären und kardiovaskulären Effekte, wie Tachykardie, Hypertension und Übererregbarkeit (PETERSON et al. 1993).

Propranolol ist ein nichtselektiver β-Blocker, welcher auch vor einer Radioiodtherapie eingesetzt werden könnte. Die Dosis sollte gering sein, da die Hyperthyreose die Pharmakokinetik beeinflusst (MOONEY 2001). Nach PETERSON (2000) ist Propranolol bei Katzen mit Asthma oder kongestiven Herzerkrankungen kontraindiziert. In diesen Fällen kann Atenolol, ein selektiver β₁-Blocker, versucht werden.

c.) Radioiodtherapie

Nach MOONEY (2001) ist diese Methode zur Zeit die sicherste, einfachste und effektivste Art der Therapie der feline Hyperthyreose. Radioaktiv markiertes Iod (¹³¹I) wird, nach subkutaner Injektion, aktiv in die Thyreozyten aufgenommen und konzentriert. So kann es das aktivste Gewebe (das veränderte Gewebe) zerstören und die Nebenschilddrüsen und atrophisches, gesundes Schilddrüsengewebe wird geschont. Das ideale Ziel ist es, eine Euthyreose mit einer einmaligen ¹³¹I-Injektion zu erreichen, ohne eine Hypothyreose zu induzieren. Nebenwirkungen gibt es kaum (SLATER 1994). Das Tier muss allerdings für Tage bis Wochen hospitalisiert werden und man benötigt eine Umgangsgenehmigung für ¹³¹I (MOONEY 2001).

2.2.2. Hypothyreose

Bei der Hypothyreose handelt es sich um eine Erkrankung, die durch einen Mangel an Schilddrüsenhormonen in Folge unzureichender Produktion von T₄ und T₃ entsteht. Es existieren nur sehr wenige wissenschaftliche Veröffentlichungen zu dieser Thematik bei der Katze. Eine natürlich erworbene, primäre Hypothyreose ist bei der Katze, im Gegensatz zum Hund, ausgesprochen selten. Sekundäre und tertiäre Hypothyreosen werden gar nicht dokumentiert (FELDMAN u. NELSON 1996).

2.2.2.1. Ätiologie

BRUYETTE (2001) hält eine iatrogene Hypothyreose in Folge einer Thyreoektomie oder einer Radioiodtherapie für wesentlich häufiger als eine spontane Erkrankung. Nach PETERSON et al. (1995) entwickeln weniger als fünf Prozent der mit einer Radioiodtherapie behandelten Tiere zwei bis vier Monate nach der Behandlung klinische Symptome einer Hypothyreose. Auch werden kongenitale Defekte der Iodierung beschrieben, hinter welchen JONES et al. (1992) und SJOLLEMA et al. (1991) einen Defekt der Iodperoxidase vermuten und die autosomal rezessiv vererbt werden. Diese Defekte können, z.B. bei Japanischen Stummelschwanzkatzen, angezchtet sein (TANASE et al. 1991) oder natürlich auftreten (ARNOLD et al. 1983, SJOLLEMA et al. 1991, JONES et al. 1992). Neben diesen Defekten kommt ferner eine lymphozytäre Thyreoiditis als Ursache einer Hypothyreose in Frage (SCHUMM-DRAEGER et al. 1996, RAND et al. 1993).

2.2.2.2. Klinische, röntgenologische und labortechnische Befunde

a.) adulte Katzen

Die häufigsten klinischen Symptome bei adulten hypothyreoten Katzen nennen FELDMAN und NELSON (1996)

- * Lethargie,
- * Inappetenz,
- * Obesitas und
- * Seborrhoea sicca.

Den bis jetzt einzigen gut dokumentierten Fall einer spontanen Hypothyreose bei einer adulten Katze beschreiben RAND et al. (1993). In diesem Bericht ist eine fünf Jahre alte, kastrierte Katze der Rasse Europäisch Kurzhaar (EKH) betroffen, die vorberichtlich seit einem Jahr eine fortschreitende Apathie und in der klinischen Untersuchung neben den oben genannten Symptomen

- * ein faciales Myxödem,
- * ein schlecht nachwachsendes, trockenes und leicht zu epilierendes Fell,
- * milde, schnarchende Atemgeräusche und
- * eine geringgradige Hypothermie zeigt.

b.) Katzenwelpen mit kongenitaler Hypothyreose

Von kongenitaler Hypothyreose betroffene Katzenwelpen erscheinen zunächst normal, bleiben jedoch im Alter von sechs bis acht Wochen im Wachstum zurück und entwickeln in den folgenden Monaten typische Symptome von Kretinismus wie

- * unproportionalen Zwergwuchs,
- * Lethargie,
- * mentale Retardierung,
- * verzögerten Zahnwechsel,
- * Hypothermie,
- * Bradykardie,
- * persistierendes Welpenfell und
- * Konstipation (FELDMAN und NELSON 1996) .

Derartige Veränderungen können im Laufe der Zeit noch sehr schwach ausgeprägt sein und die Fertilität kann uneingeschränkt bleiben (JONES et al. 1992). Typische röntgenologische Befunde bei jungen Tieren sind Konstipation und ein unausgereiftes Skelettsystem mit teilweise komplett fehlenden epiphysealen Ossifikationszentren (ARNOLD et al. 1991).

2.2.2.3. Diagnose

Da die meisten der häufig gemessenen niedrigen TT_4 -Werte adulter Katzen auf den suppressiven Effekten einer NTI oder TT_4 -senkender Medikamente beruhen (PETERSON 1996), sollte die Diagnose nicht allein auf niedrigen TT_4 -Werten basieren. Ausnahmen bilden hier Tiere nach Therapie einer Hyperthyreose und Patienten mit kongenitalen Hypothyreosen, sofern die Klinik und die Untersuchungsergebnisse die Diagnose unterstützen (FELDMAN u. NELSON 1996). Falls nötig, sollte ein TRH-Stimulationstest durchgeführt werden. Bei gesunden Katzen lassen sich die TT_4 - und FT_4 -Konzentrationen dabei in gleichem Maße stimulieren (SPARKES et al. 1991).

FT_4 wird zur Routinediagnostik der feline Hypothyreose nicht herangezogen (FELDMANN u. NELSON 1996). Die FT_4 -Basalwerte aller 11 hypothyreoten Abyssinier in der Studie von JONES et al. (1992) liegen im unteren Normbereich oder darunter.

2.2.2.4. Therapie

Die Therapie besteht in der exogenen Thyroxinzufuhr. Katzen benötigen deutlich mehr Thyroxin als Menschen. Ein möglicher Grund hierfür ist die bei Katzen acht- bis zehnmals höhere metabolische Clearance (BROOME et al. 1987). Die tägliche Dosis beträgt 0,05-0,1 mg L-Thyroxin pro Katze (SCOTT-MONCRIFF u. GUPTILL-YORAN 2000). Eine frühzeitige Thyroxinbehandlung kann bei Katzen mit lymphozytärer Thyreoditis ein Fortschreiten der Erkrankung verhindern (SCHUMM-DRAEGER et al. 1996). Schwer betroffene, unbehandelte Welpen sterben meist vor der 16. Lebenswoche (TANASE et al. 1991).

3. Material und Methoden

3.1 Tiere

In dieser Studie wurden 98 Katzen verschiedener Rassen und unterschiedlichen Geschlechtes im Alter von sechs Monaten bis 20 Jahren aufgrund ihres Vorberichtes und der klinischen Symptomatik in Verbindung mit den TT₄-Serumkonzentrationen (Abb. 5, Tab. A2 bis 6 im Anhang) ausgewählt und in fünf Gruppen eingeteilt.

Gruppe 1: Die 26 klinisch gesunden Katzen dieser Kontrollgruppe wurden in der Kleintierpraxis Dres. Hämmerling in Düsseldorf zur Kastration oder zur Impfung vorgestellt und eine Allgemeinuntersuchung erbrachte keine besonderen Befunde. Die Tiere waren zwischen fünf Monate und 14 Jahre alt und gehörten den Rassen Europäisch Kurzhaar (EKH) (n=16), Perser (n=5), Somali (n=1), Türkisch Van (n=1) und Siammix (n=1) an. Die Hälfte der 26 Tiere war weiblich. Zwei der 13 Katzen und drei der 13 Kater waren kastriert (Tab. A2 im Anhang).

Gruppe 2: Bei den 20 Katzen dieser Gruppe bestätigen deutlich erhöhte TT₄-Konzentrationen ($\geq 5,0$ µg/dl) den klinischen Verdacht auf das Vorliegen einer Hyperthyreose (Abb. 5, Tab. A3 im Anhang). Die Patienten waren zwischen acht und 19 Jahre alt und gehörten den Rassen EKH (n=18), Perser (n=1) und Persermix (n=1) an. Neun der 20 Katzen waren weiblichen Geschlechtes. Sieben der neun Katzen und acht der 11 Kater waren kastriert (Tab. A3 im Anhang). Zum Zeitpunkt der Blutentnahme wurden die Tiere nicht therapiert.

Gruppe 3: Zu dieser Gruppe zählten 23 Patienten, deren klinische Symptome auf eine Hyperthyreose hindeuteten, deren TT₄-Werte die Verdachtsdiagnose jedoch nicht sicher bestätigen konnten, da sie im oberen Normbereich lagen oder nur leicht erhöht waren ($\geq 3,4$ µg/dl und $< 5,0$ µg/dl) (Abb. 5, Tab. A4 im Anhang). Die Patienten gehörten den Rassen EKH (n=22) und Kartäuser (n=1) an und waren zwischen sechs und 19 Jahre alt. Acht der 23 Tiere waren weiblich. Alle acht Katzen und 13 der 15 Kater

waren kastriert (Tab. A4 im Anhang). Da nur bei neun dieser 23 hyperthyreoseverdächtigen Patienten ein Therapieansatz bzw. eine weiterführende Diagnostik eingeleitet wurde, konnte bei den übrigen Tieren leider keine eindeutige Diagnose gestellt werden. Aus diesem Grund wurden sie in die statistische Auswertung nicht weiter einbezogen.

Die Bestätigung des Verdachtes auf eine Hyperthyreose erfolgte bei sieben der neun Patienten über eine deutliche klinische Besserung unter Thiamazoltherapie und bei einem über einen TRH-Stimulationstest (Tab. 13, Tab. A4 im Anhang). Diese sieben Katzen wurden in Gruppe 3a zusammengefasst.

Eine der neun Katzen litt zusätzlich unter einer Niereninsuffizienz und besserte sich nicht unter Thiamazol. Das Tier starb drei Wochen nach Beginn der Therapie. Die letzte der neun Katzen wurde fünf Monate nach Beginn der Thiamazoltherapie euthanasiert.

Gruppe 4: In Gruppe 4 waren 13 aufgrund einer Hyperthyreose mit Thyreostatika therapierte Katzen (Tab. A5 im Anhang). Fünf dieser Tiere waren auch in mit einer früheren Serumprobe bei den hyperthyreoten Katzen mit erhöhten TT_4 -Konzentrationen (Gruppe 2) vertreten. Die Patienten waren zwischen drei und 19 Jahre alt und gehörten den Rassen EKH (n=12) und Perser (n=1) an. Sechs der 13 Tiere waren weiblich. Eine der sechs Katzen und sechs der 10 Kater waren kastriert (Tab. A5 im Anhang). Die Tiere wurden zum Zeitpunkt der Blutentnahme mit Thiamazol oder Carbimazol behandelt. Sechs Katzen (46%) zeigten ein gutes, fünf (39%) ein mittelgradig gestörtes und zwei (15%) ein schlechtes Allgemeinbefinden (Tab. A5 im Anhang).

Gruppe 5: In dieser wurden 21 Katzen, die an anderen Grunderkrankungen litten zusammengefasst (Tab. A6 im Anhang). Die Tiere waren fünf Monate bis 20 Jahre alt und gehörten den Rassen EKH (n=13), Perser (n=3), Kartäuser (n=3), Maine Coon (n=1) und Abessinier (n=1) an. Sechs der 21 Tiere waren weiblich. Drei der sechs Katzen und 12 der 15 Kater waren kastriert (Tab. A6 im Anhang).

Zu den Erkrankungen dieser Tiere zählten Nierenerkrankungen (n=7), Hepatopathien, Diabetes mellitus oder Karzinome (jeweils n=2), Peritonitis, Pankraserkrankung, Verdacht auf (V.a.) Katzenpocken, V.a. Lymphom und Atemwegsinfekt

(jeweils $n=1$) und drei Tiere mit einem sehr schlechten Allgemeinbefinden, deren Grunderkrankung nicht diagnostiziert werden konnte und eine Hyperthyreose nicht auszuschließen war, obwohl die TT_4 -Werte zwischen 1,0 und 2,6 $\mu\text{g/dl}$ lagen. Bei einem Kater mit einem Atemwegsinfekt wurde nach seiner Genesung (einen Monat später) die TT_4 - und FT_4 -Konzentration kontrolliert.

Fünf dieser Katzen waren mit zu verschiedenen Zeitpunkten entnommenen Serumproben sowohl in der Gruppe der hyperthyreoten Katzen mit einer TT_4 -Konzentration deutlich über dem Referenzbereich (Gruppe 2) als auch bei den aufgrund einer Hyperthyreose mit Thyreostatika therapierten Katzen (Gruppe 4) vertreten.

Es gingen fünf weitere Katzen mit klinischem Verdacht auf eine Hypothyreose in diese Studie ein, die jedoch in keine der fünf Gruppen eingeteilt wurden. Für die klinische Studie ergibt sich somit eine Gesamtzahl von 103 Katzen.

72 der 103 Katzen stammten aus der Kleintierpraxis Dres. Hämmerling in Düsseldorf. Die Seren der restlichen 31 Patienten wurden aus dem Untersuchungsgut des endokrinologischen Einsendelabors der Zentrumsabteilung für Chemische Analytik und Endokrinologie im Zentrum für Lebensmittelwissenschaften der Tierärztlichen Hochschule Hannover ausgewählt.

Zum Vergleich der beiden Methoden zur Erfassung der FT_4 -Serumkonzentration wurden 12 weitere Katzen und die Messungen eines felinen Serumpools, der als Kontrollserum verwendet wurde mit einbezogen. Des Weiteren wurde bei vier der 103 Katzen der klinischen Studie ein TRH-Test und bei einem Tier ein Kontrolluntersuchung durchgeführt. Daraus ergibt sich eine Gesamtheit von 88 Katzen und 96 Seren, die zum Methodenvergleich herangezogen wurden.

3.2. Versuchsplan

Der Versuchszeitraum erstreckte sich von Januar 2000 bis April 2001.

Die Seren wurden in Plastikröhrchen auf dem Postweg verschickt und nach Eingang ins Labor bis zur Messung bei -22°C aufbewahrt.

In den Seren der 26 klinisch gesunden Katzen (Gruppe 1) wurden TT_4 und FT_4 mittels eines automatisierten Chemilumineszenz-Immunoassays und bei 22 der 26 Katzen zusätzlich mittels Gleichgewichtsdialyse bestimmt.

In den Seren der 72 Tiere der übrigen Gruppen (Gruppe 2 bis 4) wurde bei allen TT_4 und FT_4 mit dem automatisierten Assay und FT_4 bei 54 dieser 72 Tiere zusätzlich mit Gleichgewichtsdialyse bestimmt.

In den Seren der fünf hypothyreoseverdächtigen Katzen wurden die TT_4 - und FT_4 -Konzentration ausschließlich mit dem Chemilumineszenzassay bestimmt. Bei drei von diesen fünf Tieren wurde von den behandelnden Tierärzten ein TRH-Stimulationstest durchgeführt. Nach der Entnahme der Blutprobe für den Basalwert erhielten diese Tiere $0,1 \text{ mg/kg}$ Körpergewicht (KGW) TRH intravenös (TRH-Injektionslösung[®], Ferring-Arzneimittel, Kiel). Eine weitere Blutprobe wurde vier Stunden nach der TRH-Applikation entnommen (SCOTT-MONCRIRFF u. GUPTILL-YORAN 2000).

In den Seren der 12 zum Methodenvergleich zusätzlich einbezogenen Katzen wurde die Konzentration an TT_4 mittels Chemilumineszenzmessung und die FT_4 -Serumkonzentration sowohl mit der Chemilumineszenzmessung als auch mit Gleichgewichtsdialyse bestimmt. Hier gingen auch die Seren der oben genannten TRH-Tests und die Kontrolluntersuchung des Maine Coonkaters aus Gruppe 5 mit ein.

3.3. Endokrinologische Untersuchungen

Die Chemilumineszenzmessungen der TT_4 - und FT_4 -Konzentrationen wurden in einem Analysenautomaten (IMMULITE[®], DPC Biermann, Bad Nauheim) durchgeführt. Die direkte Gleichgewichtsdialyse für FT_4 erfolgte mit einem kommerziellen Testkit (Direct equilibrium dialysis kit, Nichols Institute Diagnostics, San Juan).

Der Referenzbereich für TT_4 wurde aus dem endokrinologischen Einsendelabor der Zentrumsabteilung für analytische Chemie und Endokrinologie der Tierärztlichen Hochschule Hannover übernommen und liegt zwischen 1,1 und 4,5 $\mu\text{g/dl}$ (Tab. 6).

3.3.1. Chemilumineszenz-Immunoassay

Es handelte sich hierbei um einen kompetitiven und analogen Festphasen-Chemilumineszenz-Immunoassay, der für die Humanmedizin entwickelt wurde. Zur Kontrolle wurden bei jeder Messung Aliquote eines felineen Serumpools mitgemessen.

Testprinzip: Zunächst konkurrierte das FT_4 des Patientenserums mit einem ligand-markierten spezifischen T_4 -Analogon um Bindungsstellen von an Polystyrol gebundenen spezifischen monoklonalen T_4 -Antikörpern der Maus. Auf eine 30-minütige Inkubation bei 37°C folgte die Entfernung ungebundenen T_4 -Analogons mittels einer Zentrifugal-Waschtechnik. Dann wurde ein phosphatasemarkierter Anti-ligand zugegeben, welcher ebenfalls 30 Minuten bei 37°C inkubiert wurde, um sich an die gebundenen, markierten T_4 -Analoge zu binden. Nach der Entfernung ungebundener Komponenten wurde zugegebenes Chemilumineszenzsubstrat in der folgenden zehnminütigen Inkubation umgesetzt. Die dabei ausgelöste Lichtemission war der FT_4 -Konzentration in den Proben umgekehrt proportional. Das Gerät errechnete anhand einer kalibrierten Standardkurve die in der Probe enthaltene FT_4 -Konzentration in ng/dl . Das beschriebene Prozedere ist komplett automatisiert. Dem System waren Substanzen zugegeben, welche eine Bindung des markierten Analogons an Serum-albumin verhindern sollten. Die Affinität des verwendeten Antikörpers für T_4 war etwas geringer als die von Albumin.

Tabelle 2: Nachweiskriterien des Chemilumineszenz-Immunoassays, der für die Bestimmung der Konzentrationen von Gesamtthyroxin (TT₄) und freiem Thyroxin (FT₄) verwendet wurde (DPC BIERMANN Produktinformation 1998 und 2000)

Hormon	Katalog N ^o	untere Nachweisgrenze	obere Nachweisgrenze	Intraassay-Variationskoeffizient (%)	Interassay-Variationskoeffizient (%)
canines TT ₄ [µg/dl]	TKCT1	0,05	15,0	6,3-8,4	6,7-9,8
FT ₄ [ng/dl]	LKF41	0,15	6,0	4,1-6,8	4,4-7,8

Die Nachweisgrenzen der Messverfahren wurden von den Herstellern nach statistischen Gesichtspunkten festgelegt. Werte, die ausserhalb dieser Grenzen lagen, waren mit einem größeren Fehler behaftet. Gleiches gilt für die Gleichgewichtsdialyse (3.3.2.). Der Hersteller postulierte eine hohe Spezifität des verwendeten Antikörpers für T₄, mit einer geringen Kreuzreaktivität zu Tetraiodothyroacetat (0,013%) und wies auch darauf hin, dass zirkulierende T₄-Autoantikörper und Inhibitoren der Hormonbindung mit dem Assay interferieren können. Bei starker Variation der Albuminbindungskapazität (z.B. bei familiärer dysalbuminämischer Hyperthyroxinämie des Menschen) wurden fehlerhafte Bestimmungen beobachtet.

3.3.2. Gleichgewichtsdialyse

Zur FT₄-Bestimmung mit der direkten Gleichgewichtsdialyse wurde der Direct equilibrium dialysis kit Katalog N^o 40-2210, Nichols Institute Diagnostics, San Juan, Capistrano, Puerto Rico verwendet. Dieser Kit wurde für die Humanmedizin entwickelt und ist laut MOONEY et al. (1996) für felines Serum validiert.

Bei dieser Methode wurde das Serum-FT₄ in einem Doppelansatz vor der eigentlichen Messung in einer Dialysekammer („Nelson Dialysis Cell“) ohne vorherigen Verdünnungsschritt von dem gebundenen T₄ und Serumproteinen getrennt (Inkubation: 16-18 Stunden bei 37±0,5°C). Zu diesem Zeitpunkt konnte das Prozedere unterbrochen werden und das Dialysat in der Dialysezelle mit Parafilm verschlossen bis zu 10 Tagen bei 2-8°C aufbewahrt werden. Das Dialysat wurde dann in ein mit spezifischen Antikörpern beschichtetes Polystyrenröhrchen gegeben und radioaktiv markiertes T₄ zugegeben. Während der folgenden Inkubation (drei Stunden bei 37±0,5°C) konkurrierten das T₄ in jedem Dialysat und in den Standards mit markiertem T₄ um die

Bindungsstellen. Die anschließend gemessene Radioaktivität verhielt sich umgekehrt proportional zu der FT₄-Konzentration im Serum. Anhand der Standard-kurve konnte die FT₄-Konzentration quantifiziert werden. Es wurden zwei Kontrollseren mitgemessen, welche dem Testkit beigegeben waren. Die FT₄-Konzentrationen dieser Kontrollseren lagen im vorgegebenen Bereich von 1,0-2,3 ng/dl bzw. 3,5-6,5 ng/dl.

Tabelle 3: Nachweiskriterien des verwendeten Hormonassays zur Bestimmung der Serumkonzentration an freiem Thyroxin (FT₄) (Nichols Institute Diagnostics 1996)

Hormon	Katalog N ^o	untere Nachweisgrenze [ng/dl]	obere Nachweisgrenze [ng/dl]	Intraassay- Variationskoeffizient (%)	Interassay- Variationskoeffizient (%)
FT ₄	40-2210	0,15	6,0	10,7-12,3	15,1-15,3

Der Hersteller postulierte eine hohe Spezifität des verwendeten Antikörpers für T₄, mit einer geringen Kreuzreaktivität zu anderen Serumkomponenten und verschiedenen Medikamenten (Tab. 4).

Tabelle 4: Spezifität des Thyroxin-(T₄-)Antiserums (Nichols Institute Diagnostics 1996)

Komponente	Zusatz [µg/dl]	Konzentration [ng/dl]	Kreuzreaktivität [%]
D-Thyronin	10	4,4	0,044
3,3',5-Triiodo-L-Thyronin (T ₃)	20	1,0	0,005
3,3',5'-Triiodo-DL-Thyronin	20	1,0	0,005
3,3',5'-Triiodo-L-Thyronin (rT ₃)	20	0,7	0,0036
3,5'-Diiiodo-L-Thyronin	20	0,2	0,001
3-Iodo-Thyronin	20	0,1	0,005
Aspirin	50	0,3	-
Sodium-Salicylat	50000	0,7	-
Phenylbutazon	7500	0,1	-
5,5-Diphenyl-hydatoin	10000	0,5	-

Einen Vorteil dieses Kits sah der Hersteller darin, dass keine Verdünnung des Serums stattfand. Nach NELSON und WEISS (1985) hat eine Verdünnung humanen Serums zwar keinen Effekt auf FT₄ bei gesunden Patienten, aber bei Patienten, die an einer NTI leiden, kann die FT₄-Konzentration auf Grund eines Affinitätsverlustes der TBG durch endogene Inhibitoren vermindert werden. Nach NELSON und TOMEI (1988) beeinflussten weder zirkulierende Autoantikörper noch abnorme Proteinbindungseigenschaften (z.B. erhöhte Affinität für T₄ von Albumin bei familiärer dysalbuminämischer Hyperthyroxinämie) die Meßergebnisse bei dieser Methode.

3.4. Statistische Methoden

Die statistische Auswertung wurde im Institut für Biometrie und Epidemiologie der Tierärztlichen Hochschule Hannover mit Hilfe des Programmes Statistical Analysis Systems (SAS) durchgeführt. Für Werte, die unterhalb der Nachweisgrenze des Assays lagen, wurde zur Berechnung 50% der Nachweisgrenze als Zahlenwert angenommen. Bei Konzentrationen oberhalb der Nachweisgrenze wurde der gemessene Wert angegeben.

Die Korrelationskoeffizienten zwischen nicht normal verteilten Stichproben wurde mit Hilfe des Rangkorrelationskoeffizienten nach Spearman bestimmt. Bei den normalverteilten Stichproben der einzelnen Gruppen fand der Produktkorrelationkoeffizient nach Pearson Anwendung. Für die deskriptive Statistik standen Box- und Whiskerplots zur Verfügung. Zum Vergleich der Gruppen untereinander wurde die einfaktorielle Varianzanalyse und der Tukeytest verwendet. Alle p-Werte $\leq 0,05$ wurden als signifikant gewertet.

4. Ergebnisse

4.1. Vergleich der FT₄-Messmethoden

Bei der Betrachtung aller Katzenserum zeigen die Werte beider Messmethoden des FT₄ eine lineare Regressionsbeziehung und eine enge Korrelation zu den gemessenen TT₄-Konzentrationen (Abb. 2 und 3, Tab. A1 im Anhang). Der Rangkorrelationskoeffizient nach Spearman (r_s) von TT₄ mit FT₄ beträgt 0,88 ($p < 0,0001$) für die FT₄-Messung mit der Gleichgewichtsdialyse und 0,95 ($p < 0,0001$) für die FT₄-Messung mit dem Chemilumineszenz-Immunoassay.

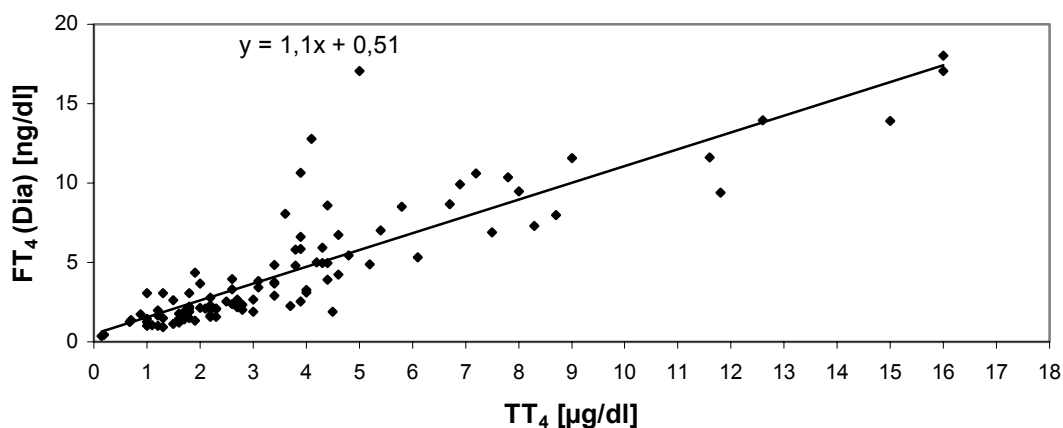


Abbildung 2: Lineare Regressionsbeziehung zwischen der Gesamtthyroxinkonzentration (TT₄) und der mit Gleichgewichtsdialyse gemessenen Konzentration an freiem Thyroxin (FT₄ (Dia)) in der Gesamtheit von 96 Seren von 88 Katzen

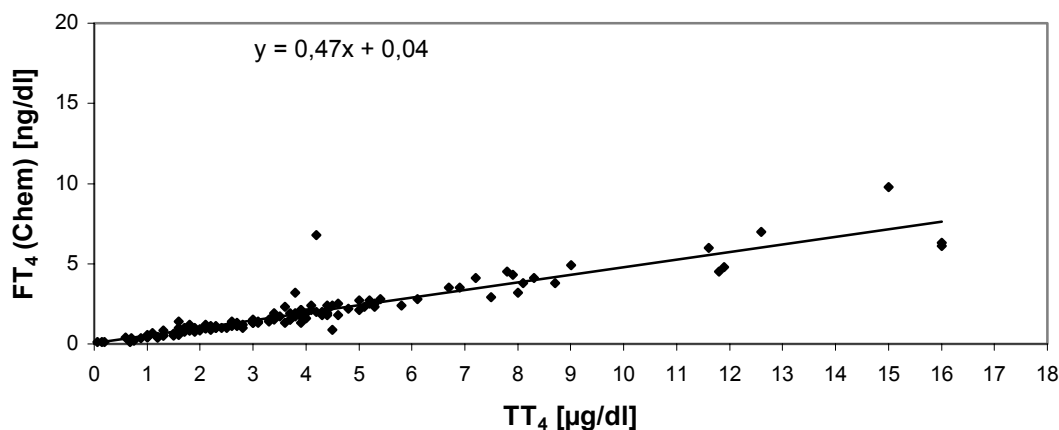


Abbildung 3: Lineare Regressionsbeziehung zwischen der Gesamtthyroxinkonzentration (TT₄) und der mit Chemilumineszenz gemessenen Konzentration an freiem Thyroxin (FT₄ (Chem)) in der Gesamtheit von 131 Seren von 115 Katzen

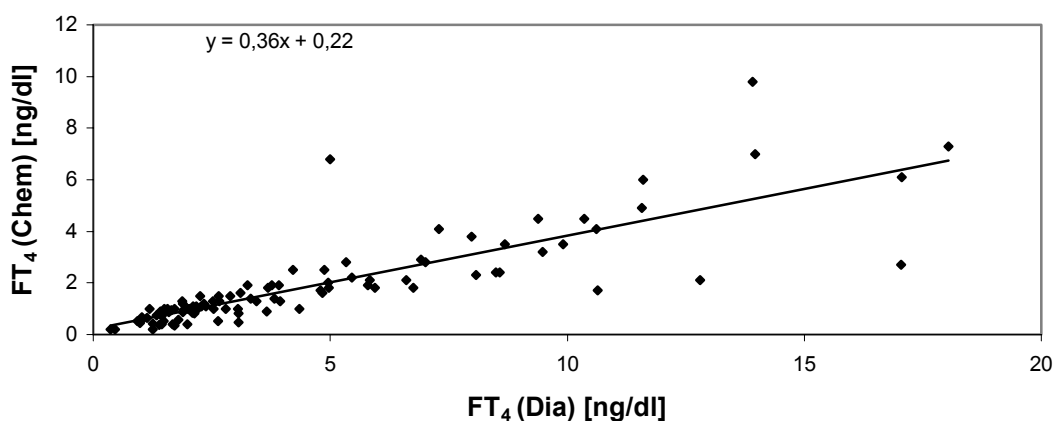


Abbildung 4: Lineare Regressionsbeziehung zwischen der mit Chemilumineszenz (Chem) und mit Gleichgewichtsdialyse (Dia) gemessenen Serumkonzentration an freiem Thyroxin (FT₄) in der Gesamtheit von 96 Seren von 88 Katzen

Die FT₄-Konzentrationen des Chemilumineszenz-Immunoassays und der Gleichgewichtsdialyse weisen eine annähernd lineare Regression mit einer engen Korrelation auf (Abb. 4). Der Rangkorrelationskoeffizient nach Spearman beträgt $r_s=0,90$ ($p<0,0001$). Der Chemilumineszenz-Immunoassay erbringt bis auf eine Ausnahme niedrigere Werte als die Gleichgewichtsdialyse (Tab. A1 im Anhang).

4.2. Referenzbereiche der TT₄- und FT₄-Konzentrationen

Die TT₄-Serumkonzentrationen der klinisch gesunden Katzen (Gruppe 1) liegen zwischen 1,2 und 3,4 µg/dl und damit im laborspezifischen Referenzbereich (Tab. 6, Tab. A2 und A7 im Anhang). Die TT₄- und FT₄-Mittelwerte der weniger als zwei Jahre alten Katzen (n=16) und der älteren Tiere (n=10) sind annähernd gleich (Tab. 5), so dass die Tiere altersunabhängig als eine Gruppe betrachtet werden.

Tabelle 5: Mittelwerte der Gesamtthyroxinkonzentration (TT₄) und der Konzentration des mit Gleichgewichtsdialyse (Dia) und Chemilumineszenz (Chem) gemessenen freien Thyroxins (FT₄) unter zwei- (n=16) und über zweijährigen (n=10) klinisch gesunden Katzen (TT₄ in µg/dl, FT₄ in ng/dl)

Alter [Jahren]	TT ₄	FT ₄ (Dia)	FT ₄ (Chem)
<2	2,14	1,89	0,99
≥2	2,06	1,88 (n=6)	0,99

Die Darstellung der einzelnen FT₄-Werte der Kontrollgruppe erfolgt in den Tabellen A2 und A8 im Anhang. Die Referenzbereiche für FT₄ werden basierend auf der 5%- und 95%-Perzentile wie folgt festgelegt (Tab. 6):

Tabelle 6: Referenzbereiche der Serumkonzentration von Gesamtthyroxin (TT₄) und freiem Thyroxin (FT₄) bei der Katze (TT₄ in µg/dl und FT₄ in ng/dl)

TT ₄	FT ₄ (Dia)	FT ₄ (Chem)
1,1 - 4,5	0,99 - 2,79	0,5 - 1,5

4.3. Vergleich der TT₄- und FT₄-Konzentrationen der verschiedenen Gruppen

Die Darstellung der TT₄- und FT₄-Serumkonzentrationen der einzelnen Gruppen erfolgt in den Abbildungen 5 bis 7 und in den Tabellen A2 bis A6 im Anhang.

Die TT₄-Mittelwerte (Abb. 5, Tab. A7 im Anhang) der klinisch gesunden Katzen (Gruppe 1) sind nicht signifikant höher als die der unter anderen Erkrankungen leidenden Katzen (Gruppe 5) ($p=0,22$), und die TT₄-Mittelwerte der hyperthyreoten Katzen mit TT₄-Konzentrationen im oder leicht über dem Referenzbereich (Gruppe 3a) liegen nicht signifikant höher als die der mit Thyreostatika therapierten Katzen (Gruppe 4) ($p=0,64$). Alle anderen Gruppen unterscheiden sich untereinander signifikant ($p<0,02$) bezüglich dieser Größe, d.h. die TT₄-Serumkonzentration der hyperthyreoten Katzen dieser Studie ist signifikant höher als die der gesunden, der thyreostatikatherapierten und der unter anderen Erkrankungen leidenden Katzen.

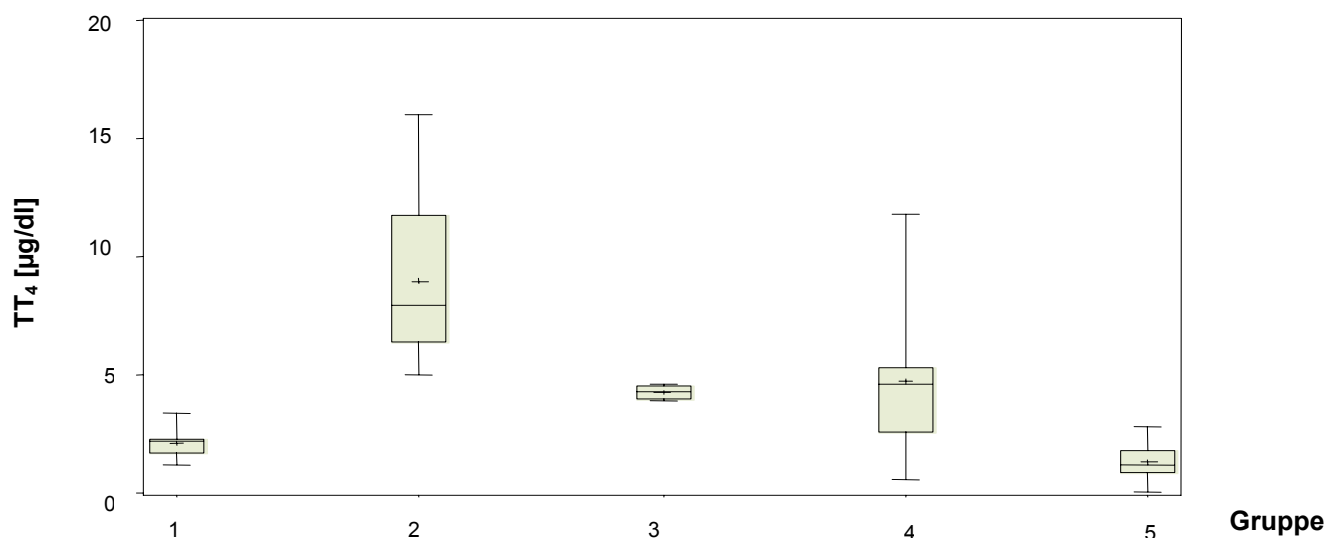


Abbildung 5: Gesamthyroxin-(TT₄-)Konzentrationen klinisch gesunder Katzen, (Gruppe 1) ($n=26$), hyperthyreoter Katzen mit (Gruppe 2) ($n=20$) und ohne erhöhte TT₄-Konzentrationen (Gruppe 3) ($n=7$), von Katzen unter Thyreostatikatherapie (Gruppe 4) ($n=13$) und unter anderen Erkrankungen leidenden Katzen (Gruppe 5) ($n=21$). Der „Kasten“ begrenzt den zwischen dem 25% und 75% Quartil liegenden Interquartilsbereich und repräsentiert die mittleren 50% der Werte. Die horizontale Linie in dem Kasten stellt den Median, das Kreuz den arithmetrischen Mittelwert dar. Die äusseren horizontalen Linien bezeichnen den maximalen und minimalen Messwert.

Die FT_4 -Mittelwerte (Abb. 6 und 7, Tab. A8 im Anhang) der klinisch gesunden Katzen (Gruppe 1) sind bei beiden Messmethoden nicht signifikant höher als die der unter anderen Erkrankungen leidenden Katzen (Gruppe 5) ($p_{(Chem)}=0,19$; $p_{(Dia)}=80$), und die FT_4 -Mittelwerte der hyperthyreoten Katzen mit TT_4 -Konzentrationen im oder leicht über dem Referenzbereich (Gruppe 3a) liegen nicht signifikant höher als die der mit Thyreostatika therapierten Katzen (Gruppe 4) ($p_{(Chem)}=0,66$; $p_{(Dia)}=0,40$). Alle anderen Gruppen unterscheiden sich untereinander signifikant bezüglich dieser Größe ($p_{(Chem)}<0,003$; $p_{(Dia)}<0,005$). Demzufolge ist die FT_4 -Serumkonzentration der hyperthyreoten Katzen dieser Studie signifikant höher als die der gesunden, der thyreostatikatherapierten und der unter anderen Erkrankungen leidenden Katzen.

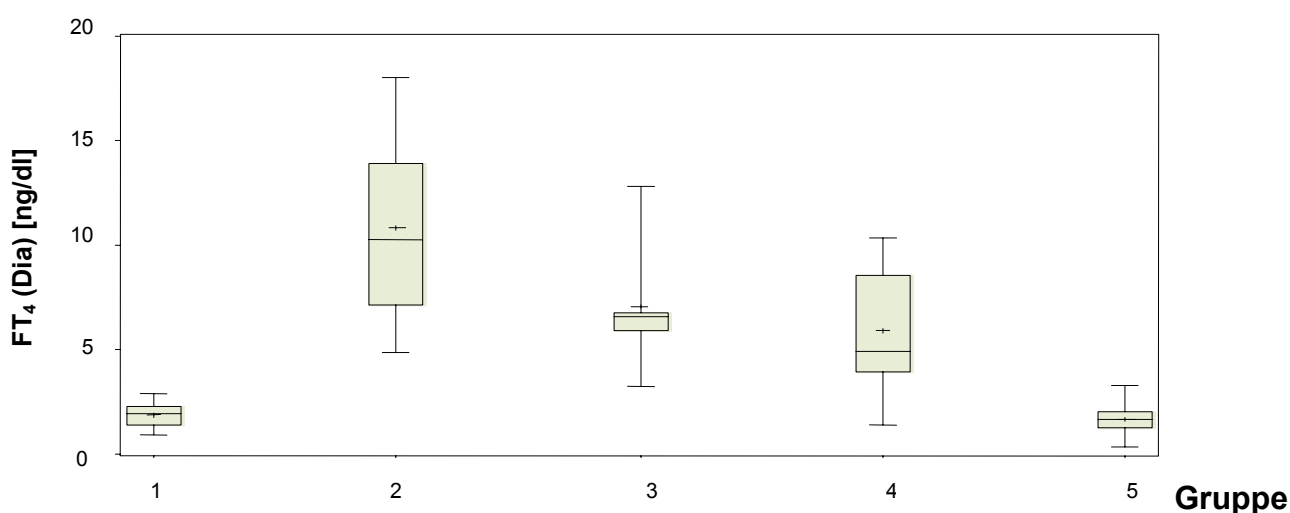


Abbildung 6: Mit Gleichgewichtsdialyse bestimmte Konzentration des freien Thyroxins (FT_4 (Dia)) klinisch gesunder Katzen (Gruppe 1) ($n=26$), hyperthyreoter Katzen mit (Gruppe 2) ($n=20$) und ohne erhöhte Gesamtthyroxin- (TT_4 -) Konzentrationen (Gruppe 3) ($n=7$), von Katzen unter Thyreostatikatherapie (Gruppe 4) ($n=13$) und unter anderen Erkrankungen leidenden Katzen (Gruppe 5) ($n=21$). Die Form der graphischen Darstellung entspricht der in Abbildung 5.

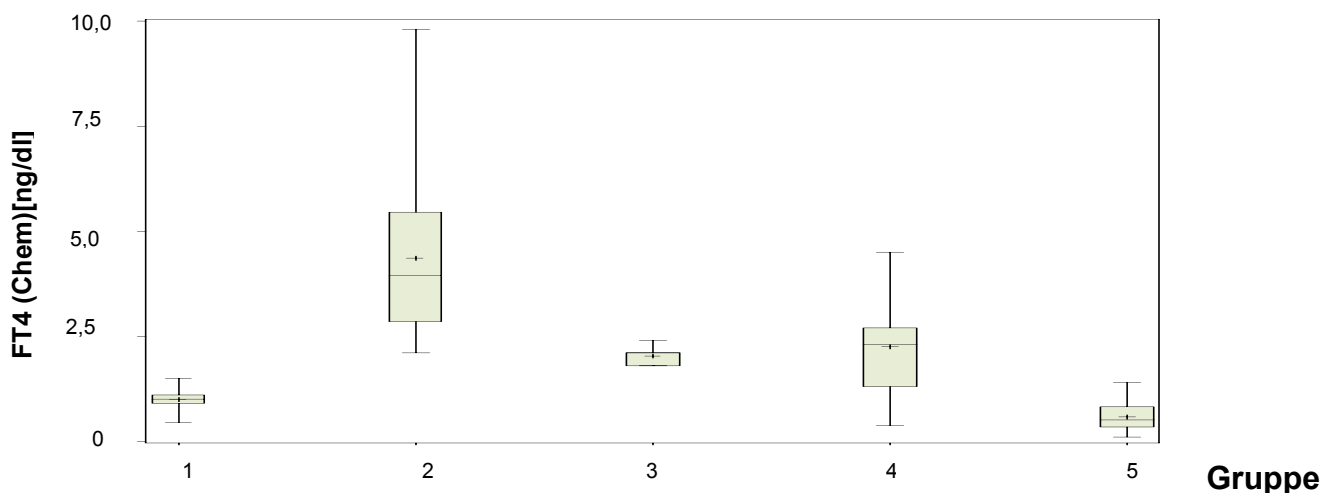


Abbildung 7: Mit dem Chemilumineszenz-Immunoassay bestimmte Konzentrationen des freien Thyroxins ($FT_4(\text{Chem})$) klinisch gesunder Katzen (Gruppe 1) ($n=26$), hyperthyreoter Katzen mit (Gruppe 2) ($n=20$) und ohne erhöhte Gesamtthyroxin- (TT_4 -) Konzentrationen (Gruppe 3) ($n=7$), von Katzen unter Thyreostatikatherapie (Gruppe 4) ($n=13$) und unter anderen Erkrankungen leidenden Katzen (Gruppe 5) ($n=21$). Die Form der graphischen Darstellung entspricht der in Abbildung 5.

In allen Gruppen ausser bei den hyperthyreoten Katzen mit TT_4 -Konzentrationen im oder nur leicht über dem Referenzbereich (Gruppe 3a) ist die Korrelation der TT_4 - und FT_4 -Werte, sowie der mit den verschiedenen Verfahren gemessenen FT_4 -Werte untereinander eng (Tab. 7).

Tabelle 7: Korrelationskoeffizienten der Gesamtthyroxin-(TT₄-)Konzentrationen und der Konzentrationen des mit Chemilumineszenz (Chem) und Gleichgewichtsdialyse (Dia) gemessenen freien Thyroxins (FT₄) klinisch gesunder Katzen (Gruppe 1) (n=26), hyperthyreoter Katzen mit (Gruppe 2) (n=20) und ohne erhöhte TT₄-Konzentrationen (Gruppe 3a) (n=7), von Katzen unter Thyreostatikatherapie (Gruppe 4) (n=13) und unter anderen Erkrankungen leidenden Katzen (Gruppe 5) (n=21).

Gruppe	Hormon	FT₄ (Dia)	FT₄ (Chem)
1	TT₄	0,87	0,83
	FT₄ (Dia)	%	0,87
2	TT₄	0,70	0,88
	FT₄ (Dia) (n=16)	%	0,61
3a	TT₄	0,02	0,03
	FT₄ (Dia) (n=5)	%	0,56
4	TT₄	0,83	0,96
	FT₄ (Dia) (n=10)	%	0,91
5	TT₄	0,74	0,91
	FT₄ (Dia) (n=17)	%	0,78

Mathematisch korrelieren die FT₄-Werte der Gruppe 3a (Tab. 8, Tab. A4 und A8 im Anhang) zwar nicht eng miteinander, aber die diagnostische Beurteilung (erhöht, erniedrigt oder im Referenzbereich) ist nach beiden Verfahren in 100% der Fälle, bei denen FT₄ mit beiden Verfahren bestimmt wurde, die gleiche. Alle sieben Patienten dieser Gruppe weisen deutlich erhöhte FT₄-Serumkonzentrationen auf, während die Konzentrationen des TT₄ nicht (n=6) oder nur sehr dezent (n=1) erhöht sind.

Tabelle 8: *Einstufung von 96 Seren von 88 Katzen anhand der mit Chemilumineszenz (Chem) und mit Gleichgewichtsdialyse (Dia) gemessenen Konzentration an freiem Thyroxin (FT₄) in Prozent der Tiere, die unter (<), im (=) oder über (>) dem Referenzbereich der FT₄-Serumkonzentration bei der Katze liegen*

		FT ₄ (DIA)		
		<	=	>
FT ₄ (Chem)	<	2 (2%)	8 (8%)	0 (0%)
	=	1 (1%)	37 (39%)	7 (7%)
	>	0 (0%)	0 (0%)	41 (43%)

Aus Tabelle 8 wird ersichtlich, dass die Messung der FT₄-Konzentration mit der Gleichgewichtsdialyse in 80 von 96 Fällen (84%) die gleiche diagnostische Einstufung erbringt wie die Chemilumineszenzmessung. Auffällig sind acht Katzen, deren FT₄-Serumkonzentrationen mit der Gleichgewichtsdialyse gemessen im Referenzbereich liegen, in der Chemilumineszenzmessung jedoch erniedrigt sind und sieben Katzen, deren FT₄-Serumkonzentrationen mit der Gleichgewichtsdialyse gemessen erhöht sind, mit der Chemilumineszenzmessung jedoch im Referenzbereich liegen. Sechs der zuerst genannten acht Katzen leiden unter anderen Grunderkrankungen (Gruppe 5), eines der acht Tiere ist klinisch gesund (Gruppe 1) und ein weiteres steht unter Thiamazoltherapie. Eine Katze, deren FT₄-Serumkonzentration mit der Gleichgewichtsdialyse gemessen erniedrigt ist, mit der Chemilumineszenzmessung jedoch im Referenzbereich liegt, ist klinisch gesund (Gruppe 1). Drei der sieben anderen auffälligen Katzen werden mit Thyreostatika therapiert (Gruppe 4) und jeweils eines der sieben Tiere ist klinisch gesund (Gruppe 1), leidet unter einer anderen Grunderkrankung (Gruppe 5) oder es handelt sich um ein Aliquot des Serumpools, welches als Kontrolle mitgemessen wurde. Bei den hyperthyreoten Katzen mit (Gruppe 2) oder ohne (Gruppe 3a) deutlich erhöhte TT₄-Konzentrationen erbrachten beide Messverfahren für FT₄ in 100% der Fälle die gleiche diagnostische Aussage. In Gruppe 3a ist allerdings eine deutliche Diskrepanz im Vergleich zur diagnostischen Aussage der TT₄-Konzentrationen auffällig. Bei allen sieben Katzen dieser Gruppe liegen die TT₄-Konzentrationen im oberen Referenzbereich oder sind nur leicht erhöht, während die FT₄-Konzentrationen erhöht sind.

In Tabelle 9 ist der Werteverlauf einer 13-jährigen hypertyreoten Katze dargestellt, welche der Gruppe der hyperthyreoten Katzen mit TT_4 -Serumkonzentrationen im Referenzbereich zugeordnet ist.

Tabelle 9: Verlauf der Gesamtthyroxinkonzentration (TT_4) und der mit Chemilumineszenz (Chem) ermittelten Konzentration des freien Thyroxins (FT_4) nach Stimulation durch die intravenöse Injektion von 0,1 mg Thyrotropin Releasing Hormone (TRH) pro Kilogramm Körpergewicht bei einer 13-jährigen hyperthyreoten Katze, deren basale TT_4 -Serumkonzentration im Referenzbereich liegt (Gruppe 3a)

Zeit [h] nach TRH-Injektion	TT_4 [$\mu\text{g/dl}$]	FT_4 (Chem) [ng/dl]
0	3,9	1,7
4	3,3	1,4

Bei dieser Katze ist die Schilddrüse durch TRH nicht stimulierbar (Tab. 9). Die TT_4 -Ausgangskonzentration liegt im oberen Normbereich und lässt sich nicht stimulieren. Die Ausgangskonzentration des FT_4 ist bereits leicht erhöht und zeigt ebenfalls keine Stimulation. Das Verhältnis von TT_4 zu FT_4 bleibt dabei nahezu unverändert (Tab. A9 im Anhang).

Die FT_4 -Konzentrationen der thyreostatikatherapierten Patienten der Gruppe 4 sind in den Tabellen A5 und A8 im Anhang dargestellt. Unabhängig von dem Allgemeinzustand der Patienten liegen die TT_4 - und FT_4 -Konzentrationen über, unter oder im Referenzbereich.

Die Darstellung der FT_4 -Werte der unter anderen Erkrankungen leidenden Katzen der Gruppe 5 erfolgt in den Tabellen A6 und A8 im Anhang. In dieser Gruppe fällt eine Diskrepanz zwischen den beiden FT_4 -Messmethoden auf. Die Anzahl der Patienten, die in der Gleichgewichtsdialyse erniedrigte FT_4 -Werte aufweisen beträgt ein Viertel von denen im Chemilumineszenzassay. In dieser Gruppe findet sich auch der einzige Fall dieser Studie in dem FT_4 in der Gleichgewichtsdialyse erhöht ist, während es im Chemilumineszenz-Immunoassay im Referenzbereich liegt.

Ein besonders interessanter Patient dieser Gruppe ist ein zweijähriger Maine Coonkater, der unter einem Atemwegsinfekt leidet. Sowohl TT_4 als auch FT_4 sind bei

diesem Tier extrem erniedrigt (TT_4 0,19 $\mu\text{g}/\text{dl}$, $FT_4(\text{Dia})$ 0,46 ng/dl , $FT_4(\text{Chem})$ <0,2 ng/ml). In einer Kontrolluntersuchung einen Monat später erscheint das Tier klinisch gesund und die TT_4 und FT_4 -Konzentrationen liegen wieder im Referenzbereich (TT_4 1,8 $\mu\text{g}/\text{dl}$, $FT_4(\text{Chem})$ 1,1 ng/dl).

Ein anderer interessanter Patient dieser Gruppe ist ein sechs Jahre alter, kastrierter Perserkater (Tab. A6 im Anhang). Die Symptomatik (hypertrophe Kardiomyopathie) ist verdächtig für eine Hyperthyreose, das Allgemeinbefinden ist schlecht (Dyspnoe, Lungenödem), aber die TT_4 -Serumkonzentration liegt im Referenzbereich (2,6 $\mu\text{g}/\text{dl}$). Im Chemilumineszenzassay weist dieser Kater eine FT_4 -Konzentration im oberen Referenzbereich (1,4 ng/dl) auf, in der Gleichgewichtsdialyse ist sie leicht erhöht (3,32 ng/dl).

Die TT_4 - und FT_4 -Konzentrationen der fünf Katzen mit dem klinischen Verdacht auf eine Hypothyreose, der sich jedoch bei keiner der fünf Katzen bestätigt, werden in Tabelle A9 im Anhang dargestellt. Die drei Tiere, bei denen ein TRH-Stimulationstest durchgeführt wurde, zeigen eine Erhöhung der TT_4 -Serumkonzentrationen nach Stimulation zwischen 80 und 143%. Die Stimulation der FT_4 -Konzentrationen, die mit dem Chemilumineszenz-Immunoassay bestimmt wurden, reicht von 73 bis 130%. Das prozentuale Verhältnis von FT_4 zu TT_4 änderte sich unter der Stimulation mit TRH kaum (Tab A9 im Anhang). Bei den zwei weiteren Katzen mit klinischem Verdacht auf eine Hypothyreose liegen sowohl die TT_4 - als auch die FT_4 -Konzentrationen im Referenzbereich.

5. Diskussion

Der Stellenwert des freien Thyroxins in der Diagnostik von Hyperthyreosen bei Katzen wird in der Literatur derzeit widersprüchlich diskutiert. Die Diagnose der feline Hyperthyreose erfolgt routinemäßig auf Grund der klinischen Symptomatik in Verbindung mit einer erhöhten Gesamthyroxinkonzentration im Serum. Problematisch ist die Diagnose bei Patienten, die den klinischen Verdacht auf eine Hyperthyreose aufweisen, deren TT_4 -Werte jedoch im oberen Referenzbereich liegen oder nur dezent erhöht sind. Da T_4 nur in seiner freien Form für die Zellen verfügbar ist, erhofft man sich - analog zu anderen Spezies (Hund, Mensch) - eine eindeutigere Aussage durch die Messung des FT_4 . Die Gleichgewichtsdialyse wird in der Literatur als Referenzmethode zur Messung von FT_4 beschrieben, ist aber zeitaufwendig, teuer und erfordert die Verwendung von radioaktiven Substanzen. Vor dem Hintergrund dieser Problematik wurde in der vorliegenden Arbeit die Bestimmung von FT_4 in feline Serum mittels eines automatisierten Chemilumineszenz-Immunoassays im Vergleich zur Referenzmethode validiert und Referenzwerte erarbeitet. Schließlich wurden die FT_4 -Konzentrationen, insbesondere bei hyperthyreoten, hyperthyreoseverdächtigen und an anderen Erkrankungen leidenden Katzen erfasst.

5.1. Vergleich der FT_4 -Messmethoden

In Übereinstimmung mit PARADIS und PAGÉ (1996) zeigen die FT_4 -Konzentrationen der Gleichgewichtsdialyse und des Chemilumineszenzassays in dieser Studie eine lineare Regression mit einer engen Korrelation ($r=0,90$). Die ermittelten Werte liegen bei der Messung durch das Verfahren der Gleichgewichtsdialyse bis auf eine Ausnahme (s.u.) generell höher. Diskussionsansätze zur Erklärung dieser Unterschiede bieten sowohl der verwendete Lumineszenzassay als auch die Gleichgewichtsdialyse. Es sollte bedacht werden, dass beide Verfahren für die Humanmedizin entwickelt wurden und somit die verwendeten Antikörper, die

Inkubationszeiten, Temperatur, für die Verhältnisse im menschlichen Körper optimiert wurden, sich die Physiologie des Menschen aber in einigen Punkten deutlich von der Physiologie der Katze unterscheidet (z.B. Bindung des T_4 an Serumproteine s. auch 2.1.1.). Die im Chemilumineszenzassay verwendeten Antikörper haben laut Herstellerangaben eine etwas geringere Affinität für T_4 als (humanes) Albumin. Dies soll verhindern, dass nicht falsch erhöhte FT_4 -Konzentrationen gemessen werden, weil der Antikörper T_4 aus der Albuminbindung löst. Bei einem 11-jährigen, kastrierten EKH-Kater mit klinischem Verdacht auf eine Hyperthyreose und einer TT_4 -Serumkonzentration im Referenzbereich (Gruppe 3), bei dem die FT_4 -Konzentration der Dialyse bei 4,99 ng/dl und die des Chemilumineszenzassay bei 6,8 ng/dl liegt, ist ein Affinitätsverlust des Albumins für T_4 als Ursache denkbar und daraus resultierend eine hohe FT_4 -Konzentration. Desweiteren sind dem Inkubationsansatz Blocker zugegeben, die eine Bindung des markierten T_4 -Analogons an Albumin verhindern sollen. Solche Blocker können endogenes T_4 bei einer verminderten Affinität des Albumins aus der Albuminbindung verdrängen und bewirken eine höhere Messung an FT_4 .

In den Abbildungen 2 bis 4 wird deutlich, dass sich die größere Streuung der Werte bei der Gleichgewichtsdialyse im Vergleich zum Chemilumineszenzassay dadurch erklärt, dass die Gleichgewichtsdialyse im Gegensatz zum Chemilumineszenzassay nicht automatisiert ist und somit größeren Schwankungen unterliegt.

Die obere Nachweisgrenze beider Assays liegt nach Herstellerangaben bei 6,0 ng/dl. Die Überschreitung dieser statistisch festgelegten Nachweisgrenze führt zu erhöhten Messfehlern und erklärt eine deutlichere Abweichung höherer Serumkonzentrationen von der eingetragenen Regressionsgeraden (Abb. 2 bis 4). Dieser größere Fehler spielt für die Diagnostik keine Rolle, da die Werte in diesem Bereich weit über der oberen Grenze des Referenzbereiches liegen und somit in jedem Falle stark erhöht sind.

5.2. Referenzbereiche für FT₄

In dieser Studie unterscheidet sich der Referenzbereich für mit Gleichgewichtsdialyse bestimmtes FT₄, von den von MOONEY et al. (1996a) und PETERSON et al. (2001) mit dem gleichen Testkit festgelegten. Die Untergrenze befindet sich mit 0,99 ng/dl zwischen der der Autoren (0,63 und 1,24 ng/dl), die Obergrenze mit 2,79 ng/ml unter den von den Autoren ermittelten Werten (3,22 und 3,96 ng/dl). In der vorliegenden Studie wurden aufgrund der geringen Anzahl der klinisch gesunden Katzen der Kontrollgruppe (Gruppe 1) zur Festlegung des Referenzbereiches nicht, wie in den Untersuchungen der Autoren, die mittleren 95%, sondern die mittleren 90% der Werte berücksichtigt. Des Weiteren wurden in allen drei Studien unterschiedliche statistische Verfahren angewandt. Ein weiterer Punkt ist der Zeitraum der von der Einstellung der Radioaktivität des Tracers vom Hersteller bis zur Durchführung des Assays vergeht. Hierzu finden sich bei den Autoren keine Angaben.

Es sollte auch bedacht werden, dass die Ergebnisse von PETERSON et al. (2001) auf einer wesentlich größeren Anzahl von gesunden Katzen (n=172) basieren, als die von MOONEY et al. (n=36) und die der eigenen Untersuchung (n=26) und daher ein größeres Spektrum von Werten umfasst, was jedoch bei geeigneter statistischer Auswertung nicht als ein wesentlicher Punkt anzusehen ist.

Die Referenzwerte des in dieser Studie verwendeten Chemilumineszenz-Immunoassays liegen mit 0,5-1,5 ng/dl unter denen von PARADIS und PAGÉ (1996) ermittelten (1,25-2,34 ng/dl), was mit der Verwendung eines anderen Analysesystems zu begründen ist. In den eigenen Untersuchungen werden spezifische monoklonale T₄-Antikörper der Maus verwendet. Der Hersteller führt lediglich eine Kreuzreaktivität von 0,013% mit Tetraiodothyroacetat an. Die T₄-Antikörper in dem von den Autoren verwendeten Assay kreuzreagieren mit mehreren Substanzen in höherem Maße (D-Thyroxin >40%, L-T₃ 4,6%, D-T₃ 3,1%, Monoiodothyrosin <1,0%, 3,5-Diiodo-L-Thyronin <1,0%, rT₃ 3,4%). Diese Kreuzreaktivität könnte ein Grund für die höheren FT₄-Messwerte sein.

In Übereinstimmung mit SKINNER (1998) lassen die eigenen Untersuchungen bei der Katze keine Altersabhängigkeit der FT₄-Konzentration erkennen. SKINNER ermittelte die durchschnittlichen FT₄-Konzentrationen von zwei Messungen im Abstand von neun Wochen bei gesunden Katzen zwischen 1 und 16 Jahren. In den

eigenen Untersuchungen wurde FT₄ lediglich zwischen zwei Alterstufen (<2 und ≥2 Jahr) verglichen, die sich nicht unterschieden.

5.3. Vergleich der FT₄-Werte

Die Ergebnisse der FT₄-Messungen der hyperthyreoten Patienten (Gruppe 2) mit deutlich erhöhten TT₄-Konzentrationen entsprechen den Erwartungen. FT₄ ist mit beiden Messverfahren bei allen 20 Katzen deutlich erhöht (Gleichgewichtsdialyse >4,87 ng/dl, Chemilumineszenz-Immunoassay >2,1 ng/dl). Es gibt keine Überlappung der Werte mit dem Referenzbereich. Bezüglich dieser Patientengruppe wird die Aussage von Ferguson (1995) unterstützt, die dem FT₄ die gleiche diagnostische Aussagekraft wie dem TT₄ zuschreibt. Der verwendete Chemilumineszenzassay erweist sich, wie die Gleichgewichtsdialyse, als geeignet die hyperthyreoten Katzen dieser Gruppe sicher zu erkennen.

Alle sieben hyperthyreoseverdächtigen Katzen, bei denen der Verdacht auf eine Hyperthyreose bestätigt werden konnte, weisen in beiden Messverfahren deutlich erhöhte FT₄-Werte auf, während die TT₄-Werte im Referenzbereich liegen oder nur leicht erhöht sind. Da diese Patienten weder an einer parallel vorliegenden anderen Erkrankung litten und auch keine Therapie mit TT₄-senkenden Medikamenten erfolgte, könnten die TT₄-Messungen Hinweis auf ein frühes Stadium der Erkrankung geben. Zu diesem Zeitpunkt der Erkrankung können die TT₄-Werte in und aus dem Referenzbereich schwanken (PETERSON et al. 1987a). Eine von den letztgenannten Autoren empfohlene Wiederholungsmessung nach ein bis zwei Wochen wurde in dieser Studie nicht durchgeführt. Der signifikante Unterschied des Mittelwertes der TT₄-Serumkonzentrationen dieser Katzen, von dem der klinisch gesunden und hyperthyreoten mit deutlich erhöhtem TT₄, ist durch die Gruppen-einteilung, die anhand der TT₄-Werte in Verbindung mit der klinischen Symptomatik erfolgte, bedingt. Die FT₄-Mittelwerte unterscheiden sich in beiden Messmethoden ebenfalls signifikant von denen der klinisch gesunden und eindeutig hyperthyreoten Tieren. Demnach deutet sich an, dass mit dem hier verwendeten Chemilumineszenz-

Immunoassay gemessenes FT₄ bei hyperthyreoten Katzen, die TT₄-Werte im Referenzbereich oder nur leicht darüber aufweisen, sicherer als die alleinige TT₄-Bestimmung ist. Darüber hinaus unterstützt dieses Ergebnis die Beobachtung von PETERSON et al. (2001), dass dies auch für die FT₄-Bestimmung mit der Gleichgewichtsdialyse gilt. Dem gegenüber stehen die Ergebnisse von FERGUSON et al. (1989) und GRAVES und PETERSON (1990), die dem FT₄ einen allenfalls geringen Vorteil gegenüber der TT₄-Messung zuschreiben. Beide Studien verwendeten jedoch einen direkten RIA ohne vorherige Trennung des freien vom proteingebundenen T₄. Diese Vorgehensweise wird in der Literatur häufig kritisch betrachtet und als nicht zuverlässig beurteilt. Darüber hinaus beobachteten GRAVES und PETERSON nur gesunde Katzen und solche mit erhöhten TT₄-Konzentrationen, so dass die „Grenzfälle“, wie sie hier betrachtet werden, gar nicht vertreten waren.

Die Katze dieser Gruppe, die trotz erhöhter FT₄-Werte unter Thiamazol keine Besserung zeigte und drei Wochen nach Beginn der Thiamazoltherapie starb, litt parallel an einer Niereninsuffizienz. Wie in der Literatur von ADAMS et al. (1997) beschrieben, kann eine Hyperthyreose eine Niereninsuffizienz bis zu einem gewissen Grad durch eine Erhöhung der glomerulären Filtrationsrate kompensieren. Bei Therapie der Hyperthyreose verschlechtert sich in diesen Fällen auch die Funktion der Nieren. Da das Tier schon vor der Behandlung eine Azotämie (erhöhte Harnstoff und Creatininwerte) aufwies, ist die Verschlechterung des Zustandes mit großer Wahrscheinlichkeit auf eine Verschlechterung der Nierenfunktion zurückzuführen. Der ausbleibende Behandlungserfolg spricht demnach nicht zwingend gegen eine Hyperthyreose.

Da bei den übrigen 17 Patienten keine eindeutige Diagnose gestellt wurde, kann die Aussage des FT₄ nicht sicher beurteilt werden. Aus diesem Grund wurden diese 17 Tiere bei der statistischen Auswertung ausser Acht gelassen.

Bei 10 der 17 Patienten mit erhöhten FT₄-Konzentrationen kann aufgrund der zuvor dargestellten Ergebnisse eine Hyperthyreose vermutet werden. Bei einem der fünf Tiere mit FT₄-Konzentrationen im Referenzbereich lag eine Niereninsuffizienz vor und der Chemilumineszenz-Immunoassay (die Gleichgewichtsdialyse wurde nicht durchgeführt) erbrachte einen FT₄-Wert an der oberen Grenze des Referenzbereiches (1,5 ng/ml). Bei diesem Tier ist eine Erniedrigung der Werte durch die Niereninsuffizienz und das gestörte Allgemeinbefinden (Polydipsie) möglich. Das Tier

wurde nach drei Wochen ohne Schilddrüsentherapie euthanasiert.

Die mit Thyreostatika therapierten Tiere dieser Studie zeigen generell keinen Zusammenhang zwischen Allgemeinbefinden und TT₄- oder FT₄-Konzentration des Serums, so dass die FT₄-Bestimmung in diesen Fällen keinen Vorteil darstellt.

Bei einem Patienten wurde bei gutem Allgemeinbefinden eine stark erniedrigte TT₄-Konzentration gemessen (0,59 µg/dl). Diese Beobachtung deckt sich mit der von MOONEY (2001), dass Tiere unter Thyreostatikatherapie erniedrigte TT₄-Werte aufweisen können, ohne Anzeichen einer Hypothyreose zu zeigen. Als Erklärung vermuten MOONEY et al. (1992) die Erhaltung der klinischen Euthyreose durch normale TT₃-Konzentrationen, die in der vorliegenden Studie jedoch nicht bestimmt wurden. Die FT₄-Konzentration dieses Patienten wurde nur mit dem Chemilumineszenz-Immunoassay bestimmt und war ebenfalls erniedrigt (0,4 ng/dl). Es muß bedacht werden, dass die Beurteilung des Allgemeinbefindens subjektiv und nicht quantifizierbar ist. Unter diesem Gesichtspunkt ist das Allgemeinbefinden also kein zuverlässiger und nachvollziehbarer Parameter. Bei den mit Thyreostatika therapierten Tieren erbringt die FT₄-Messung weder mit der Gleichgewichtsdialyse noch mit dem Chemilumineszenz-Immunoassay Vorteile gegenüber der TT₄-Messung.

In der Literatur weisen Katzen mit anderen Grunderkrankungen häufig FT₄-Konzentrationen im Referenzbereich auf, auch wenn TT₄ auf Grund unter 2.2.1. beschriebenen Mechanismen erniedrigt ist. Auch in dieser Studie sind in dieser Gruppe bei 43% der Patienten die TT₄-Werte erniedrigt. Bei 71% der Tiere mit erniedrigten TT₄-Serumkonzentrationen liegt FT₄ in der Gleichgewichtsdialyse im Referenzbereich, hingegen zeigen im Chemilumineszenzassay nur 11% der Tiere unauffällige Werte, die restlichen Tiere weisen erniedrigte Werte auf. Hierfür kann zur Zeit keine Erklärung gefunden werden.

Diese Beobachtung, dass die FT₄-Serumkonzentration bei Katzen mit anderen Erkrankungen mit der Gleichgewichtsdialyse gemessen im Vergleich zur Chemilumineszenzmessung deutlich häufiger noch im Referenzbereich liegt, kann für hyperthyreote Tiere bedeutsam sein, deren TT₄-Wert durch eine parallel vorliegende Erkrankung in den Referenzbereich gesenkt ist, wie MCLOUGHLIN et al. (1993) sie beschreiben. Möglicherweise handelt es sich bei einem sechs Jahre alten, kastrierten

Perserkater dieser Gruppe um eine solches Tier. Die Symptomatik (hypertrophe Kardiomyopathie) ist verdächtig für eine Hyperthyreose, das Allgemeinbefinden ist schlecht (Dyspnoe, Lungenödem), aber die TT_4 -Konzentration liegt im Referenzbereich (2,6 $\mu\text{g}/\text{dl}$). Im Chemilumineszenzassay weist dieser Kater eine FT_4 -Konzentration im oberen Referenzbereich (1,4 ng/dl) auf, in der Gleichgewichtsdialyse ist sie leicht erhöht (3,32 ng/dl). Leider konnte nicht geklärt werden, ob der Patient nun eine Hyperthyreose hatte oder nicht. Es gibt zwei mögliche Interpretationen dieser Beobachtung: 1. Bei einer parallel zur Hyperthyreose vorliegenden Erkrankung könnte die Gleichgewichtsdialyse aussagekräftiger als der verwendete Chemilumineszenz-Immunoassay sein. 2. Der Wert der Gleichgewichtsdialyse ist fälschlich erhöht, wie es PETERSON et al. (2001) und MOONEY et al. (1996a) in bis zu 12% der Katzen beobachten.

Die Beobachtung, dass sich der Allgemeinzustand und die Schilddrüsenparameter des Maine Coonkaters mit dem Atemwegsinfekt (TT_4 0,19 $\mu\text{g}/\text{dl}$, $FT_4(\text{Dia})$ 0,46 ng/dl , $FT_4(\text{Chem})$ <0,2 ng/ml) in der Kontrolluntersuchung nach einem Monat im Normbereich befanden, steht im Gegensatz zu der Beobachtung von MOONEY et al. (1996), die ausschließlich bei schwer kranken Katzen, die im weiteren Verlauf starben oder eingeschläfert wurden, erniedrigte FT_4 -Konzentrationen fanden. Diese Ergebnisse unterstützen die Empfehlung von PETERSON (1996), die Diagnose einer Hypothyreose bei der Katze nicht allein auf niedrigen TT_4 -Werten zu begründen, da diese meist in einer anderen Erkrankung begründet liegen.

Bei den hypothyreoseverdächtigen Katzen konnte der klinische Verdacht in keinem der fünf Fälle bestätigt werden. Diese Beobachtung deckt sich mit den in der Literatur beschriebenen, dass eine Hypothyreose bei adulten Katzen sehr selten auftritt (PETERSON 2000). Im TRH-Stimulationstest zeigten drei Tiere eine gute Stimulierbarkeit der Schilddrüse, sowohl der TT_4 - (>80%) als auch der FT_4 -Konzentrationen (>73%). Wie von SPARKES et al. (1991) für gesunde Katzen beschrieben, lassen sich beide Werte annähernd in gleichem Maße stimulieren. Leider finden sich in der Literatur, wohl auf Grund der Seltenheit dieser Erkrankung, keine Angaben über das Verhältnis der Stimulierbarkeit von TT_4 zu FT_4 bei hypothyreoten Katzen.

Den Ergebnissen dieser Studie nach scheint der hier verwendete Chemilumineszenz-Immunoassay (IMMULITE[®]-DPC Biermann) zuverlässige

Ergebnisse in der FT₄-Konzentrationsbestimmung in felinem Blutserum zu erbringen. Auf Grund der Beobachtungen von PETERSON et al. (2001) und MOONEY et al. (1996a), dass die FT₄-Konzentrationen bei an nichtthyroidalen Erkrankungen leidenden Tieren in bis zu 12% der Fälle erhöht ist, sollte die Diagnose nicht allein auf erhöhten FT₄-Konzentrationen beruhen, obwohl in der eigenen Untersuchung keine erhöhten FT₄-Konzentrationen bei nicht hyperthyreoseverdächtigen Katzen ermittelt wurden. Parallel sollte immer auch eine TT₄-Bestimmung vorgenommen werden, da TT₄ im Vergleich zu FT₄ zwar weniger Tiere als hyperthyreot erkennt, aber diese mit einer größeren Sicherheit. Nach Meinung der Autorin erscheint es sinnvoll, im Verdachtsfall zunächst TT₄ zu bestimmen. Liegt dieser Wert im Referenzbereich oder nur leicht darüber, so kann aus demselben Serum FT₄ bestimmt werden. Sollte auch diese Messung keine Klärung bringen, so können diese Werte noch einmal in ein bis zwei Wochen wiederholt werden. Aufgrund des relativ hohen Kosten- und Zeitaufwandes und der Stressbelastung für die Patienten sollte erst dann auf Schilddrüsenstimulations- oder -suppressionstests zurückgegriffen werden.

Als Vorteil dieses FT₄-Messverfahrens im Vergleich zur Gleichgewichtsdialyse, der TT₄-Konzentrationsbestimmung und den dynamischen Schilddrüsentests sind

- * eine deutliche Zeit- und Kostenersparnis gegenüber der Gleichgewichtsdialyse,
 - * eine seltenere Notwendigkeit der wiederholten TT₄-Messung nach ein bis zwei Wochen, wie GRAVES und PETERSON (1994) sie anraten,
 - * die Möglichkeit FT₄ aus derselben Serumprobe wie TT₄ zu bestimmen und somit keine neue Blutprobe entnehmen und einsenden zu müssen,
 - * die Umgehung der für Katzen und Besitzer stressigen und anstrengenden Prozeduren der Schilddrüsenfunktionstests und
 - * die Vermeidung der Verwendung radioaktiver Substanzen
- zu nennen.

Zur eingehenderen Untersuchung der FT₄-Konzentrationen von hyperthyreoten Tieren mit parallel vorliegenden anderen Erkrankungen, welche TT₄ in den Referenzbereich senken, sind weitere Studien nötig.

6. Zusammenfassung

Die Hyperthyreose der Katze hat sich nach ihrer ersten Beschreibung im Jahre 1979 bis heute zur häufigsten Endokrinopathie der Katze entwickelt. In der Routinediagnostik kann der klinische Verdacht auf eine Hyperthyreose häufig durch eine deutlich erhöhte TT_4 -Konzentration im Serum bestätigt werden. In der Literatur wird derzeit kontrovers diskutiert, ob FT_4 eine größere diagnostische Aussagekraft in der Diagnostik der Hyperthyreose der Katze besitzt als TT_4 . Die Gleichgewichtsdialyse wird als „golder Standard“ für die Messung der FT_4 -Serumkonzentration beschrieben, ist jedoch zeit- und kostenintensiv und erfordert die Verwendung radioaktiver Substanzen. Die vorliegende Studie wurde daher mit der Aufgabenstellung durchgeführt

- * eine automatisierte FT_4 -Bestimmungsmethode für felines Serum zu validieren,
- * einen Referenzbereich für die FT_4 -Serumkonzentration bei Katzen zu ermitteln,
- * die diagnostische Aussagekraft der FT_4 -Serumkonzentration in der feline Schilddrüsendiagnostik zu beurteilen und
- * den Grad der Beeinflussung der TT_4 - und FT_4 -Serumkonzentration bei Katzen durch andere Erkrankungen zu ermitteln.

Zur Validierung eines Chemilumineszenz-Immunoassays für die Bestimmung der FT_4 -Konzentration in felinem Serum wurde dieser Assay mit der Gleichgewichtsdialyse als Referenzmethode verglichen. Für eine klinische Studie wurden 115 Seren von 103 Katzen aufgrund des Vorberichts, der klinischen Symptome in Verbindung mit den TT_4 -Serumkonzentrationen ausgewählt und in verschiedene Gruppen unterteilt. Bei einer Gesamtheit von 96 Seren, die 88 Katzen entnommen wurden, zeigten die beiden Verfahren eine lineare Regression mit einem Korrelationskoeffizienten von $r=0,90$. Die Werte des Chemilumineszenz-Immunoassays lagen dabei, von einer Ausnahme abgesehen, niedriger als die der Gleichgewichtsdialyse. Für beide Messmethoden wurden Referenzbereiche anhand von 26 klinisch gesunden Katzen unterschiedlichen Alters und Geschlechtes ermittelt. Diese lagen für den Chemilumineszenz-Immunoassay zwischen 0,5 und 1,5 ng/dl und für die

Gleichgewichtsdialyse zwischen 0,99 und 2,79 ng/dl. Im Vergleich der unter zwei Jahre alten Tiere mit den zwischen zwei und 14 Jahre alten Katzen konnte keine Abhängigkeit der FT₄-Konzentration vom Alter festgestellt werden. Die restlichen 77 der 103 Katzen wiesen entweder den klinischen Verdacht auf eine Hyperthyreose mit oder ohne erhöhte TT₄-Konzentrationen auf, wurden mit Thyreostatika therapiert, litten an anderen Erkrankungen oder es wurde aufgrund der klinischen Symptomatik eine Hypothyreose vermutet.

Nach dieser Studie stellt die FT₄-Serumkonzentration einen durchaus brauchbaren Parameter in der felines Hyperthyreosedagnostik und der Chemilumineszenz-Immunoassay eine zuverlässige und praktikable Alternative zur Gleichgewichtsdialyse dar. Im Vergleich zur Dialyse ist dieser Assay schneller durchführbar (zwei Stunden im Gegenansatz zu drei Tagen) und es werden keine radioaktiven Substanzen benötigt. FT₄ erkennt in Grenzfällen, in denen die Patienten klinisch hyperthyreoseverdächtig sind, jedoch keine deutlich erhöhten TT₄-Konzentrationen aufweisen, im Vergleich zum TT₄ mehr Tiere als hyperthyreot. Alle über erhöhte TT₄-Konzentrationen, einen TRH-Stimulationstest oder eine erfolgreiche Therapie bestätigt hyperthyreoten Katzen wiesen in beiden Messverfahren deutlich erhöhte FT₄-Konzentrationen auf. Der klinische Verdacht auf eine Hypothyreose konnte bei keinem der fünf untersuchten Tiere bestätigt werden

Da TT₄ und FT₄ aus derselben Serumprobe bestimmt werden können, ist die FT₄-Bestimmung in einigen Fällen in der Lage Zeitverluste, z.B. durch wiederholte Blutentnahmen bei zweifelhaftem Ergebnis, zu vermeiden. Der Einsatz von stressigen und aufwendigen Stimulations- und Suppressionstests kann weiter eingeschränkt werden.

Einschränkend muss eingeräumt werden, dass FT₄ der Literatur zufolge im Gegensatz zu TT₄ bei anderen Erkrankungen falsch erhöht sein kann, auch wenn dies in der vorliegenden Untersuchung nicht der Fall war.

7. Summary

Ilka Jacobs (2002)

The role of FT₄ in the diagnosis of feline thyroid diseases

After its first description in 1979 the hyperthyroidism has developed to be the most common endocrinopathy in cats up to the present day. In the routine diagnostic the clinical suspicion of a hyperthyroidism can often be confirmed by a substantially increased TT₄-concentration in the serum. In the literature today it is being controversially discussed, whether FT₄ has a greater diagnostic value in the diagnosis of the hyperthyroidism in cats than TT₄. The „golden standard“ of FT₄ analyses described to be the equilibrium dialysis. However this method is very expensive, time consuming and requires the use of radioactive substances. Therefore the aim of the present study was

- * to validate an automated method to measure FT₄ in feline serum,
- * to establish reference values for FT₄,
- * to estimate the diagnostic value of FT₄ in the diagnosis of feline thyroid illnesses and
- * to investigate the degree of influences of other illnesses on TT₄ and FT₄.

To validate the chemiluminescence-immunoassay for measuring the FT₄-concentration in feline serum, this assay was compared with the equilibrium dialysis. For the clinical study 115 Sera from 103 cats have been selected because of their history, their clinical symptoms in connection with their TT₄-serumconcentrations. Using a total of 96 sera from 88 cats both methods showed a linear regression with a coefficient of correlation of $r=0,90$. The values obtained with the chemiluminescence-immunoassay were lower with the exception of one case.

Reference values for both methods were calculated using 26 of the sera of clinically healthy cats of different age and sex. The chemiluminescence-immunoassay reference range was 0,5 and 1,5 ng/dl, and that of equilibrium dialysis 0,99 and 2,79

ng/dl. In our data there was no difference between two year old cats and cats between two and fourteen years of age. The remaining 77 cats were either under clinical suspicion of having hyperthyroidism with or without an increased concentration of TT_4 , were treated with thyreostatics, suffered from other illnesses or they were clinically suspected to have a hypothyroidism.

Our results suggest that FT_4 is a valuable tool for diagnosing feline hyperthyroidism, and the chemiluminescence-immunoassay appears to be a reliable and practicable alternative to the equilibrium dialysis. In comparison to the dialysis the assay is fast (two hours instead of three days) and does not use radioactive materials. In uncertain cases when patients are clinically suspected to have a hyperthyroidism but do not show increased TT_4 -concentrations, FT_4 is more likely to confirm the diagnosis. All cats which were diagnosed as hyperthyroid through increased TT_4 -concentrations, a TRH-stimulationtest, or a successful therapy, showed also substantially increased FT_4 -concentrations in the chemiluminescence-immunoassay as well as in the equilibrium dialysis. The clinical suspicion of hypothyroidism could not be confirmed in any of the examined animals.

The measuring of FT_4 could in some cases be less time consuming than repeatedly taking blood in doubtful cases, because it can be measured in the same bloodsample as the TT_4 . The use of stressful and complicated stimulation- and suppressionstests could be avoided.

However it must be mentioned that FT_4 is considered in the literature as less specific than TT_4 and can show false high values in nonthyroidal illness, even though this was not the case in this specific study.

8. Literaturverzeichnis

ADAMS W. H., G.B. DANIEL u. A. M. LEGENDRE (1997):

Investigation of the effects of hyperthyroidism on renal function in the cat.

Can. J. Vet. Res. 61, 53-56

ARCHER, F. J., u. S. M. TAYLOR (1996):

Alkaline phosphatase bone isoenzyme and osteocalcin in the serum of hyperthyroid cats.

Can. Vet. J. 37, 735-739

ARNOLD, U., M. OPITZ, I. GROSSER, R. BADER u. J. E. EIGENMANN (1983):

Goitrous hypothyroidism and dwarfism in a kitten.

J. Am. Anim. Hosp. Assoc. 20, 753-758

AUCOIN, D. P., M. E. PETERSON, A. I. HURVITZ, D. E. DRAYER, R. G. LAHITA, F.

W. QUIMBY u. M. M. REIDENBERG (1985):

Propylthiouracil-induced immune-mediated disease in the cat.

J. Pharmacol. Exp. Ther. 234, 13-18

BARBER, P. J., u. J. ELLIOTT (1996):

Study of calcium homeostasis in feline hyperthyroidism.

J. Small. Anim. Pract. 37, 575-582

BEAMAN, J., J. S. WOODHEAD, K. LIEWENDAHL u. H. MAHONEN (1989):

The evaluation of a chemiluminescent assay for free thyroxine by comparison with equilibrium dialysis in clinical samples.

Clin. Chim. Acta. 186, 83-89

BECKER, T. J., T. K. GRAVES, J. M. KRÜGER, W. E. BRASELTON u. R. F. NACHREINER (2000):

Effects of methimazole on renal function in cats with hyperthyroidism.

J. Am. Anim. Hosp. Assoc. 36, 215-223

BEHREND, E. N., R. J. KEMPPAINEN u. D. W. YOUNG (1998):

Effect of storage conditions on cortisol, total thyroxine and free thyroxine concentrations in serum and plasma of dogs.

J. Am. Vet. Med. Assoc. 212, 1564-1568

BELESLIN, D. B. , D. JOVANOVIC-MICIC, R. SAMARDZIC u. B. TERZIC (1987):

Studies of thyrotropin-releasing hormone (TRH)-induced defecation in cats.

Pharmacol. Biochem. Behav. 26, 639-641

BELESLIN, D. B., D. JOVANOVIC-MICIC u. N. TOMIC-BELESLIN (1987):

Nature of salivation produced by thyrotropin-releasing hormone (TRH).

Brain Res. Bull. 18, 463-465

BRENT, G. A., u. J. M. HERSHMAN (1986):

Thyroxine therapy in patients with severe nonthyroidal illnesses and lower serum thyroxine concentration.

J. Clin. Endocrinol. Metabol. 63, 1-8

BIRCHARD, S. J., M. E. PETERSON u. A. JACOBSON (1984):

Surgical treatment of feline hyperthyroidism: results of 85 cases.

J. Am. Anim. Hosp. Assoc. 20, 13

BROOME, M. R., M. T. HAYS u. J. M. TURREL (1987):

Peripheral metabolism of thyroid hormones and iodide in healthy and hyperthyroid cats.

Am. J. Vet. Res. 48, 1286-1289

BROUSSARD, J. D., M. E. PETERSON u. P. R. FOX (1995):

Changes in clinical and laboratory findings in cats with hyperthyroidism from 1983 to 1993.

J. Am. Vet. Med. Assoc. 206, 302-305

BROWN, R. S., P. KEATING, P.G. LIVINGSTON u. L. BULLOCK (1992):

Thyroid growth immunoglobulins in feline hyperthyroidism.

Thyroid 2, 125-30

BRUYETTE, D. S. (2001):

Feline endocrinology update.

Vet. Clin. North Am. Small Anim. Pract. 31, 1063-1081

DE GROOT, L. J. (1998) :

Dangerous dogmas in medicine : the nonthyroidal illness Syndrome.

J. Clin. Endocrinol. Metabol. 84, 151-164

DIBARTOLA, S. P., M. R. BROOME, B. S. STEIN u. M. NIXON (1996):

Effect of treatment of hyperthyroidism on renal function in cats.

J. Am. Vet. Med. Assoc. 208, 875-878

DPC BIERMANN (1998 und 2000):

Produktübersicht.

Diagnostic Produkt Corporation, Los Angeles

FELDMAN, E. C., u. R. W. NELSON (1996):

The thyroid gland.

in: Canine and feline endocrinology and reproduction

2. Aufl., Verlag W.B. Saunders, Philadelphia

FERGUSON, D. C. (1995):

Free thyroid hormone measurements in the diagnosis of thyroid disease.

In: Kirk's current veterinary therapy XII

Verlag W.B. Saunders, Philadelphia

FERGUSON, D. C., u. M. E. PETERSON (1990):

In search of a cause of feline hyperthyroidism.

Proc 8th ACVIM forum 1990, 765

FERGUSON, D. C., M. E. PETERSON u. R. F. NACHREINER (1989):

Serum free and total iodotyronine concentrations in normal cats and cats with hyperthyroidism.

J. Vet. Intern. Med. 3, 121_

FOSTER, D. J., u. K. L. THODAY (2000):

Tissue sources of serum alkaline phosphatase in 34 hyperthyroid cats: a qualitative and quantitative study.

Res. Vet. Sci. 68, 89-94

FOX, P. R., M. E. PETERSON u. J. D. BROUSSARD (1999):

Electrocardiographic and radiographic changes in cats with hyperthyroidism: comparison of populations evaluated during 1992-1993 vs. 1979-1982.

J. Am. Anim. Hosp. Assoc. 35, 27-31

GERBER, H., H. J. PETER, D. C. FERGUSON u. M. E. PETERSON (1994):

Etiopathology of feline toxic nodular goiter.

Vet. Clin. North Am. Small Anim. Pract. 3, 541-565

GRAHAM, P. A., C. T. MOONEY u. M. MURRAY (1999):

Serum fructosamine concentrations in hyperthyroid cats.

Res. Vet. Sci. 67, 171-175

GRAVES, T. K., u. M. E. PETERSON (1990):

Diagnosis of occult hyperthyroidism in cats.

Problems in Vet. Med. 2, 683-692

GRAVES, T. K., u. M. E. PETERSON (1994):

Diagnostic tests for feline hyperthyroidism.

Vet. Clin. North Am. Small Anim. Pract. 24, 567-576

HAMMER, K. B., D. E. HOLT u. C. R. WARD (2000):

Altered expression of G proteins in thyroid gland adenomas obtained from hyperthyroid cats.

Am. J. Res. 61, 874-879

HAYS, M. T., L. HSU u. S. KOHATSU (1992):

Transport of the thyroid hormones across the feline gut wall.

Thyroid 2, 45-56

HAYS, M. T., J. M. TURREL u. M. R. BROOME (1988):

Assessing degree of hyperthyroidism in cats.

J. Am. Vet. Med. Assoc. 192, 7

HOLTMAN, J. R., A. L. BULLER, P. HAMOSH u. R. A. GILLIS (1986):

Central respiratory stimulation produced by thyrotropin-releasing hormone in the cat.

Peptides 7, 207-212

HUTCHISON, M. (1996):

Kompendium der Endokrinologie – Hund und Katze.

Schlütersche Verlagsanstalt, Hannover

JONES, B. R., T. J. GRUFFYDD-JONES, A. H. SPARKES u. V. M. LUCKE (1992):

Preliminary studies on congenital hypothyroidism in a family of Abyssinian cats.

Vet. Rec. 131, 145-148

KASS, P. H., M. E. PETERSON, J. LEVY, D. V. BECKER u. L. D. COWGILL (1999):
Evaluation of environmental, nutritional and host factors in cats with
hyperthyroidism.

J. Vet. Intern. Med. 13, 323-329

KENNEDY R. L., u. K. L. THODAY (1988):

Autoantibodies in feline hyperthyroidism.

Res. Vet. Sci. 45, 300-306

KINTZER, P. P., u. M. E. PETERSON (1991):

Thyroid scintigraphy in small animals.

Semin. Vet. Med. Surg. (Small Anim.) 6, 131-139

KRAFT, W. (1996):

Schilddrüse.

in: W. Kraft u. U. M. Dürr: Katzenkrankheiten - Klinik und Therapie

4. Aufl. Verlag M. & H. Schaper, Alfeld-Hannover

LARSEN, P. R., u. S. H. INGBAR (1992):

The thyroid gland.

in: J. D. Wilson u. D. W. Foster: Williams textbook of endocrinology

8. Aufl., Verlag W.B. Saunders, Philadelphia

LARSSON, M., T. PETTERSSON u. A. CARLSTROM (1985):

Thyroid hormone binding in serum of 15 vertebrate species: isolation of thyroxine-
binding globulin and prealbumin analogs.

Gen. Comp. Endocrinol. 58, 360-375

LUCENA, R., P. MORENO, A. PEREZ-RICO u. P. J. GINEL (1998):

Effects of hemolysis, lipaemia and bilirubinaemia on an enzyme linked
immunosorbent assay for cortisol and free thyroxine in serum samples from dogs.

Vet. J. 156, 127-131

MARTIN, K. M., M. A. ROSSING, L. M. RYLAND, R. F. DIGIACOMO u. W. A. FREITAG (2000):

Evaluation of dietary and environmental risk factors for hyperthyroidism in cats.
J. Am. Med. Assoc. 217, 853-856

MCLOUGHLIN, M. A., S. P. BARTOLA, S. J. BIRCHARD u. D. G. DAY (1993):
Influence of systemic nonthyroidal illness on serum concentration of thyroxine in hyperthyroid cats.

J. Am. Anim. Hosp. Assoc. 29, 227-234

MERCHANT, S. R., u. J. TABOADA (1997):

Endocrinopathies – thyroid and adrenal disorders.

Vet. Clin. North Am. Small Anim. Pract. 27, 1285-1303

MERRYMAN, J. I., E. L. BUCKLES, G. BOWERS u. N. R. NEILSEN (1999):

Overexpression of c-rAS in hyperplasia and adenomas of the feline thyroid gland: an immunohistochemical analysis of 34 cases.

Vet. Pathol. 36, 117-124

MONTGOMERY, T., R. NELSON u. D. C. FERGUSON (1991):

Comparison of five analog RIAs for free thyroxine in dogs.

J. Vet. Intern. Med. 5, 128

MOONEY, C. T. (2001):

Feline hyperthyroidism: Diagnostics and therapeutics.

Vet. Clin. North Am. Small Anim. Pract. 31, 963-983

MOONEY, C. T., C. J. L. LITTLE u. A. W. MACRAE (1996a):

Effect of illness not associated with the thyroid gland on serum total and free thyroxine concentration in cats.

J. Am. Vet. Med. Assoc. 208, 2004-2008

MOONEY, C. T., K. L. THODAY u. D. L. DOXEY (1992):

Carbimazol therapy of feline hyperthyroidism.

J. Small Anim. Pract. 33, 228-235

MOONEY, C. T., K. L. THODAY u. D. L. DOXEY (1996b):

Serum thyroxine and triiodothyronine responses of hyperthyroid cats to thyrotropin.

Am. J. Vet. Res. 57, 987-991

MURRAY, L. A., u. M. E. PETERSON (1997):

Iodate treatment of hyperthyroidism in cats.

J. Am. Med. Assoc. 211, 63-67

NAP, A. M., Y. W. POLLAK, W. E. VAN DEN BROM u. A. RIJNBERK (1994):

Quantitative aspects of thyroid scintigraphy with pertechnetate ($^{99m}\text{TcO}_4^-$) in cats.

J. Vet. Intern. Med. 8, 302-303

NELSON, J. C., u. R. T. TOMEI (1988):

Direct determination of free thyroxine in undiluted serum by equilibrium

Dialysis/Radioimmunoassay.

Clin. Chem. 34, 1737-1744

NELSON, J. C., u. R. M. WEISS (1985):

The effect of serum dilution on free thyroxine (T₄) concentrations in the low T₄ syndrome of nonthyroidal illness.

J. Clin. Endocrinol. Metab. 61, 239-246

NELSON, J. C., R. B. WILCOX u. M. R. PANDIAN (1992):

Dependence of free thyroxine estimates obtained with equilibrium tracer dialysis on the concentration of thyroxine-binding globulin.

Clin. Chem. 38, 1294-1300

NICHOLS INSTITUTE DIAGNOSTICS (1994):

Produktübersicht.

San Juan Capistrano, Californien

PADGETT, S. L., K. M. TOBIAS, C. W. LEATHERS u. K. J. WARDROP (1998):

Efficacy of parathyroid gland autotransplantation in maintaining serum calcium concentrations after bilateral thyroparathyroidectomy in cats.

J. Am. Anim. Hosp. Assoc. 34, 219-224

PANCIERA, D. L. (2001):

Editorial: Thyroid function tests - what do they really tell us.

Vet. Intern. Med. 15, 86-88

PARADIS, M., u. N. PAGÉ (1996):

Serum free thyroxine concentrations measured by chemiluminescence in hyperthyroid and euthyroid cats.

J. Am. Anim. Hosp. Assoc. 32, 489-494

PARADIS, M., N. PAGÉ, N. LARIVIÈRE u. M. FONTAINE (1996):

Serum-free thyroxine concentrations, measured by chemiluminescence assay before and after thyrotropin administration in healthy dogs, and euthyroid dogs with dermopathies.

Can. Vet. J. 37, 289-294

PEARCE, S. H., D. J. FOSTER, H. IMRIE, N. MYERSCOUGH, G. J. BECKETT, K. L. THODAY u. P. KENDALL-TAYLOR (1997):

Mutational analysis of the thyrotropin receptor gene in sporadic and familial feline thyroxicosis.

Thyroid 7, 923-927

PETERSON, M. E. (2000):

Hyperthyroidism.

in: S. J. Ettinger u. E. C. Feldman: Textbook of veterinary internal medicine
5. Aufl., 2. Bd.

Verlag W.B. Saunders, Philadelphia

PETERSON, M. E., u. D. P. AUCOIN (1993):

Comparison of the disposition of carbimazole and methimazole in clinically normal cats.

Res. Vet. Sci. 54, 351-355

PETERSON, M. E., u. D. V. BECKER (1995):

Radioiodine treatment of 524 cats with hyperthyroidism.

J. Am. Vet. Med. Assoc. 207, 1422

PETERSON, M. E., J. D. BROUSSARD u. D. A. GAMBLE (1994a):

Use of the thyrotropin releasing hormone stimulation test to diagnose mild hyperthyroidism in cats.

J. Vet. Int. Med. 8, 279-286

PETERSON, M. E., u. D. C. FERGUSON (1989):

Effect of glucocorticoids on thyroid function in normal cats and cats with hyperthyroidism.

J. Vet. Intern. Med. 3, 123

PETERSON, M. E., u. D. A. GAMBLE (1990):

Effect of nonthyroidal illness on serum thyroxine concentrations in cats: 494 cases.

J. Am. Vet. Med. Assoc. 197, 1203-1208

PETERSON, M. E., T. K. GRAVES u. I. CAVANAGH (1987a):

Serum thyroid hormone concentrations fluctuate in cats with hyperthyroidism.

J. Vet. Int. Med. 1, 142-146

PETERSON, M. E., T. K. GRAVES u. D. A. GAMBLE (1990):

Triiodothyronine (T3) suppression test: An aid in the diagnosis of mild hyperthyroidism in cats.

J. Vet. Intern. Med. 4, 233-238

PETERSON, M. E., A. I. HURVITZ, M. S. LEIB, P. G. CAVANAGH u. R. E. DUTTON (1984):

Propylthiouracil-associated hemolytic anemia, thrombocytopenia and antinuclear antibodies in cats with hyperthyroidism.

J. Am. Vet. Assoc. 184, 806-808

PETERSON, M.E., J. G. JOHNSON, L. K. ANDREWS et al. (1979):

Spontaneous hyperthyroidism in the cat.

Proc. Am. College Vet. Intern. Med., 108

PETERSON, M. E., P. P. KINTZER u. A. I. HURVITZ (1988):

Methimazole treatment of 262 cats with hyperthyroidism.

J. Vet. Int. Med. 2, 150-157

PETERSON, M. E., P. LIVINGSTON u. R. S. BROWN (1987b):

Lack of circulating thyroid stimulating immunoglobulins in cats with hyperthyroidism.

Vet. Immunol. Immunopathol. 16, 277-282

PETERSON, M. E., C. MELIAN u. R. NICOLS (2001):

Measurement of serum concentrations of free thyroxine, total thyroxine, and total triiodothyronine in cats with hyperthyroidism and cats with nonthyroidal disease.

J. Am. Vet. Med. Assoc. 218, 529-536

PETERSON, M. E., J. F. RANDOLPH u. C. T. MOONEY (1994b):

The endocrine system.

in: R. G. Sherding: The cat - Diseases and clinical management

2. Aufl., Bd. 2

Verlag Churchill Livingstone, New York, Edinburgh, London, Madrid, Melbourne,
Tokyo

PUILLE, M., D. AUCH, T. SPILLMANN, L. BIRKE u. R. BAUER (2000):

Bestimmung von TSH und freien Schilddrüsenhormonen in der
Hyperthyreosedagnostik der Katze.

Tierärztliche Praxis Kleintiere 28, 289-294

RAND, J. S., J. Levine, S. J. BEST u. W. PARKER (1993):

Spontaneous adult-onset hypothyroidism in a cat.

J. Vet. Intern. Med. 7, 272-276

RANDOLPH, J. F., J. DEMARCO, S. A. CENTER et al. (2000):

Prothrombin, activated partial thromboplastin, and proteins induced by vitamin K
absence or antagonists clotting times in 20 hyperthyroid cats before and after
methimazole treatment.

J. Vet. Intern. Med. 14, 56-59

REIMERS, T. J., J. P. MCCANN, R. G. COWAN u. P. W. CONCANNON (1982):

Effects of storage, hemolysis, and freezing and thawing on concentrations of
thyroxine, cortisol and insulin in blood samples.

Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 170, 509

REUSCH, C. E., u. K. TOMSA (1999):

Serum fructosamine concentration in cats with overt hyperthyroidism.

J. Am. Vet. Med. Assoc. 215, 1297-1301

SCHUMM-DRAEGER, P. M., F. LANGER, G. CASPAR, K. RIPPEGATHER, G. HERRMANN, H. P. FORTMEYER, K. H. USADEL u. K. HUBNER (1996):
Spontaneous Hashimoto-like thyroiditis in cats.
Verh. Dtsch. Ges. Pathol. 80, 297-301

SCOTT-MONCRIEFF, J. C. R., u. L. GUPTILL-YORAN (2000):
Hypothyroidism.
in: S. J. Ettinger u. E. C. Feldman: Textbook of veterinary internal medicine
5. Aufl., 2. Bd.
Verlag W.B. Saunders, Philadelphia

SJOMELLA, B. E., M. T. DEN HARTOG, J. J. M. DE VIJLDER, J. E. VAN DIJK u. A. RIJNBERK (1991):
Congenital hypothyroidism in two cats due to defective organification: data suggesting loosely anchored thyroperoxidase.
Acta endocrinol. 125, 435-440

SKINNER, N. D. (1998):
Thyroid hormone levels in cats: colony average and the decrease with age.
J. Nutr. 128, 2636S-2638S

SLATER, M. R., A. KOMKOV, L. E. ROBINSON et al. (1994):
Long-term follow-up of hyperthyroid cats treated with iodine-131.
Vet. Radiol. Ultrasound 35, 125

SMITH, T. A., D. S. BRUYETTE, J. J. HOSKINSON u. C. KUNZE (1996):
Total thyroxine, free thyroxine, pertechnetat scan, and T₃ suppression test results in cats with occult hyperthyroidism.
J. Vet. Intern. Med. 10, 185

SPARKES, A. H., etal. (1991):

Thyroid function in cats: Assasment by the TRH response test and the thyrotropin stimulation test.

J. Small Anim. Pract. 32, 59

TANASE, H., K. KUDO, H. HORIKOSHI, H. MIZUSHIMA, T. OKAZAKI u. E. OGATA (1991):

Inherited primary hypothyroidism with thyrotropin resistance in Japanese cats.

J. Endocrinol. 129, 245-251

THODAY, K. L. (1996):

Schilddrüse.

in: M. HUTCHISON: Kompendium der Endokrinologie, Hund und Katze

Verlagsanstalten Schlütersche, Hannover

THODAY, K. L., u. C. T. MOONEY (1992):

Historical, clinical and laboratory features of 126 hyperthyroid cats.

Vet. Rec. 131, 257-264

TOMSA, K., T. M. GLAUS, A. POSPISCHIL u. C. E. REUSCH (2001):

Thyrotropin-releasing hormone stimulation test to assess thyroid function in severely ill cats.

J. Vet. Intern. Med. 15, 89-93

TRIBE, G. W. (1991):

Hyperthyroidism in cats.

Vet. Rec. 129, 252

VOIGT, K. (1994)

Endokrines System.

in: R. KLINKE u. S. SILBERNAGEL: Lehrbuch der Physiologie

Verlag Georg Thieme, Stuttgart

WELCHES, C. D., T. D. SCAVELLI, D. T. MATTHIESEN u. M. E. PETERSON
(1989):

Occurrence of problems after three techniques of bilateral thyroidectomy in cats.
Vet. Surgery 18, 392-396

YU, A. A., R. J. KEMPPAINEN, J. M. MACDONALD (1998):

Effect of endotoxin on hormonal responses to thyrotropin and thyrotropin-releasing
hormone in dogs.

Am. J. Vet. Res. 59, 186-191

Tabelle A1: Konzentrationen von Gesamtthyroxin (TT₄) und freiem Thyroxin (FT₄) in allen 131 Blutseren der Studie, die von 115 Katzen stammten. In 96 Seren wurde FT₄ mittels Gleichgewichtsdialyse (Dia) und in allen 131 Seren FT₄ und TT₄ mittels Chemilumineszenz (Chem) gemessen (TT₄ in µg/dl, FT₄ in ng/dl). Liegt keine Messung vor, so wird dies durch (***) symbolisiert.

Rasse	Sex	Alter	TT ₄	FT ₄ (Dia)	FT ₄ (Chem)	Rasse	Sex	Alter	TT ₄	FT ₄ (Dia)	FT ₄ (Chem)
EKH	m,k	15	0,06	***	0,10	Kartäuser	w,k	8	2,10	2,08	0,97
EKH	m,k	7	0,14	0,36	0,1	EKH	w	1	2,20	1,65	0,94
Maine Coon	m	2	0,19	0,46	0,10	EKH	w,k	15	2,20	***	0,99
EKH	m,k	14	0,59	***	0,4	EKH	m	1	2,20	2,00	1,00
EKH	m,k	12	0,68	1,26	0,10	Türk. Van	m	5	2,20	1,59	0,87
EKH	m,k	9	0,70	1,39	0,37	EKH	m	5 Mon	2,20	2,28	1,10
EKH	w	16	0,75	***	0,20	EKH	w	1,5	2,20	2,79	1,00
Kartäuser	w	5 Mon	0,88	1,72	0,3	EKH	w	1	2,30	2,06	1,00
Perser	w,k	9	1,00	1,25	0,43	EKH	m	1	2,30	1,56	1,00
Abessinier	m,k	16	1,00	1,45	0,39	Perser	m	5	2,30	2,10	1,10
EKH	m	15	1,00	1,01	0,54	Perser	m,k	9	2,40	***	1,00
Kartäusermix	m,k	8	1,10	1,03	0,68	EKH	w	3	2,50	2,54	1,0
EKH	m	1	1,20	0,99	0,45	EKH	m,k	15	2,60	3,95	1,3
EKH	m,k	16	1,20	1,99	0,39	Perser	m,k	6	2,60	3,32	1,4
Perser	w,k	13	1,20	1,67	0,40	EKH	w,k	15	2,60	2,38	1,10
Perser	m	9 Mon	1,30	0,93	0,51	Perser	m,k	8	2,70	2,66	1,30
EKH	m,k	9	1,30	1,49	0,51	EKH	w	1	2,70	2,17	1,10
EKH	m	11	1,30	3,06	0,82	Kartäuser	m,k	11	2,80	2,03	1,00
EKH	w	***	1,50	2,64	0,51	EKH	w	1	2,80	2,34	1,20
Somali	m	1	1,50	1,13	0,65	***	***	***	3,00	***	1,3
EKH	m	1	1,60	1,19	0,98	EKH	w	6 Mon	3,00	2,65	1,50
EKH	m,k	15	1,60	1,79	0,57	EKH	m,k	13	3,00	1,88	1,30
EKH	m,k	5	1,60	***	1,40	***	***	***	3,10	3,82	1,40
EKH	w,k	11	1,60	1,45	0,72	EKH	m	17	3,10	3,44	1,30
Siammix	m	1	1,70	1,90	0,93	***	***	***	3,30	***	1,5
EKH	m,k	10	1,70	***	0,75	EKH	w,k	13	3,30	***	1,4
Perser	w	12	1,70	1,42	0,90	EKH	w	1	3,40	2,89	1,50
EKH	w	1,5	1,70	1,72	1,00	Perser	m	4	3,40	4,84	1,6
EKH	w,k	10	1,70	***	0,94	EKH	m,k	14	3,40	3,68	1,80
EKH	m,k	14	1,80	***	0,84	EKH	m,k	14	3,40	3,77	1,90
EKH	w	2	1,80	2,2	1,00	***	***	***	3,50	***	1,7
EKH	w,k	12	1,80	2,09	0,84	EKH	m,k	10	3,60	***	1,3
Maine Coon	m	2	1,80	***	1,10	EKH	w,k	15	3,60	8,08	2,30
EKH	w,k	9	1,80	1,89	1,20	EKH	m,k	12	3,70	2,26	1,50
EKH	m,k	13	1,80	1,50	1,00	EKH	m,k	16	3,70	***	1,90
Maine Coon	w	4	1,90	1,34	0,75	EKH	m,k	11	3,70	***	1,5
EKH	m,k	14	1,90	4,35	1,00	***	***	***	3,80	4,79	1,70
EKH	w	20	2,00	2,13	0,82	Perser	m	4	3,80	5,8	1,9
EKH	m,k	7	2,10	***	1,00	EKH	m,k	5	3,80	***	3,20
Perser	m	4	2,10	***	1,10	EKH	w,k	16	3,90	5,84	2,10
Maine Coon	m,k	5	2,10	***	1,20	Brit. KH	m,k	14	3,90	2,53	1,30
EKH	w,k	2	2,10	***	1,00	EKH	m,k	14	3,90	10,64	1,70

EKH	m,k	16	3,90	6,61	2,10	EKH	m,k	3	5,30	***	2,30
EKH	w,k	13	3,90	***	1,7	EKH	m,k	11	5,30	***	2,50
***	***	***	4,00	3,10	1,60	EKH	m,k	9	5,40	7,01	2,80
EKH	w,k	16	4,00	3,25	1,90	EKH	m,k	9	5,80	8,5	2,4
EKH	w,k	15	4,10	***	2,4	EKH	w,k	10	6,10	5,33	2,80
EKH	m,k	13	4,10	12,80	2,10	EKH	w,k	10	6,70	8,68	3,5
EKH	w,k	12	4,20	***	2,00	EKH	m,k	15	6,90	9,91	3,50
EKH	m,k	11	4,20	4,99	6,80	EKH	w,k	14	7,20	10,62	4,1
EKH	w,k	10	4,30	4,96	2,00	EKH	w,k	13	7,50	6,91	2,90
EKH	w,k	13	4,30	5,94	1,80	Perser	m,k	13	7,80	10,36	4,5
EKH	w,k	19	4,40	4,97	1,80	EKH	w	11	7,90	***	4,30
EKH	w,k	13	4,40	8,58	2,4	EKH	m,k	17	8,00	9,48	3,20
EKH	m,k	11	4,40	3,92	1,9	EKH	m,k	14	8,10	***	3,8
EKH	w,k	13	4,40	***	2,1	EKH	m,k	13	8,30	7,29	4,10
EKH	m	10	4,50	1,89	0,87	EKH	w,k	14	8,70	7,98	3,80
EKH	m,k	15	4,50	***	2,40	Persermix	m,k	13	9,00	11,58	4,90
EKH	m	14	4,60	6,75	1,80	EKH	m	11	11,60	11,6	6,0
EKH	w,k	13	4,60	4,22	2,50	EKH	w,k	14	11,80	9,39	4,50
EKH	w	18	4,80	5,45	2,20	EKH	w,k	10	11,90	***	4,80
EKH	m,k	8	5,00	17,04	2,70	EKH	w,k	13	12,60	13,97	7,0
EKH	m,k	15	5,00	***	2,10	Perser	m,k	13	15,00	13,91	9,8
EKH	w,k	2	5,10	***	2,30	EKH	w,k	19	16,00	17,06	6,10
EKH	m	15	5,20	4,87	2,5	EKH	w,k	15	16,00	18,04	6,3
EKH	w,k	***	5,20	***	2,7						

*Tabelle A2: Gesamthyroxin-(TT₄)-Konzentration und Konzentration des mit Gleichgewichtsdialyse (Dia) und/oder Chemilumineszenz-Immunoassay (Chem) gemessenen freien Thyroxins (FT₄) der klinisch gesunden Katzen (Gruppe1) (n=26) (TT₄ in µg/dl, FT₄ in ng/dl). Liegt keine Messung vor, so wird dies durch (***) symbolisiert.*

Rasse	Sex	Alter	Symptome	TT ₄	FT ₄ (Dia)	FT ₄ (Chem)
EKH	m	1	Kastration	1,20	0,99	0,45
Perser	m	9 Mon	Kastration	1,30	0,93	0,51
Somali	m	1	Kastration	1,50	1,13	0,65
EKH	m	1	Kastration	1,60	1,19	0,98
Perser	w	12	Impfung	1,70	1,42	0,90
Siammix	m	1	Kastration	1,70	1,90	0,93
EKH	w,k	10	Impfung	1,70	***	0,94
EKH	w	1	Kastration	1,70	1,72	1,00
EKH	m,k	14	Impfung	1,80	***	0,84
EKH	w	2	Kastration	1,80	2,20	1,00
Maine Coon	w	4	Kastration	1,90	1,34	0,75
Maine Coon	m,k	5	Impfung	2,10	***	1,20
Türk. Van	m	5	Kastration	2,20	1,59	0,87
EKH	w	1	Kastration	2,20	1,65	0,94
EKH	m	1	Kastration	2,20	2,00	1,00
EKH	w	1	Kastration	2,20	2,79	1,00

EKH	m	5 Mon	Kastration	2,20	2,28	1,10
EKH	m	1	Kastration	2,30	1,56	1,00
EKH	w	1	Kastration	2,30	2,06	1,00
Perser	m	5	Kastration	2,30	2,10	1,10
Perser	m,k	9	Impfung	2,40	***	1,00
EKH	w	1	Kastration	2,70	2,17	1,10
Perser	w,k	8	Impfung	2,70	2,66	1,30
EKH	w	1	Kastration	2,80	2,34	1,20
EKH	w	6 Mon	Kastration	3,00	2,65	1,50
EKH	w	1	Kastration	3,40	2,89	1,50

*Tabelle A3: Gesamthyroxin-(TT₄)-Konzentration und Konzentration des mit Gleichgewichtsdialyse (Dia) und/oder Chemilumineszenz-Immunoassay (Chem) gemessenen freien Thyroxins (FT₄) der hyperthyreoten Katzen (Gruppe 2) (n=20) (TT₄ in µg/dl, FT₄ in ng/dl). Liegt keine Messung vor, so wird dies durch (***) symbolisiert.*

Rasse	Sex	Alter	Symptome	TT4	FT4 (Dia)	FT4 (Chem)
EKH	m,k	8	Kachexie bei gutem Appetit	5,0	17,04	2,7
EKH	m,k	15	Adipositas, Vomitus, ALT + AP erhöht	5,0	***	2,1
EKH	m	15	Schilddrüsenumfangsvermehrung unilateral, deutl. Gewichtsabnahme	5,2	4,87	2,5
EKH	m,k	9	Diarrhoe, ALT erhöht	5,4	7,01	2,8
EKH	w,k	10	Inappetenz, Vomitus, Adynamie, Schilddrüsenumfangsvermehrung unilateral, hypertrophe Kardiomyopathie	6,1	5,33	2,8
EKH	w,k	10	V.a. Hyperthyreose	6,7	8,68	3,5
EKH	m,k	15	V.a. Hyperthyreose	6,9	9,91	3,5
EKH	w,k	14	V.a. Hyperthyreose	7,2	10,62	4,1
EKH	w,k	13	V.a. Hyperthyreose	7,5	6,91	2,9
EKH	w	11	kältesuchend, weint viel, Tonsillen verdickt	7,9	***	4,3
EKH	m,k	17	V.a. Hyperthyreose	8,0	9,48	3,2
EKH	m,k	14	hyperaggressiv, ALT erhöht	8,1	***	3,8
EKH	m,k	13	frißt schlecht, geringgradig dehydriert, Eosinophilie, ALT+ AP erhöht	8,3	7,29	4,1
Persermix	m,k	13	schlechtes AB, Herz groß, Lunge verdichtet, Nierenbeckenverkalkung	9,0	11,58	4,9
EKH	m	11	V.a. Hyperthyreose	11,6	11,60	6,0
EKH	w,k	10	Gewichtsabnahme, ALT + AP erhöht	11,9	***	4,8
EKH	w,k	13	Gewichtsverlust bei guter Futteraufnahme, gesteigerte Aktivität, struppiges stumpfes Fell	12,6	13,97	7,0
Perser	m,k	13	Gewichtsverlust, abdominale Atmung	15,0	13,91	9,8
EKH	w,k	19	V.a. Hyperthyreose	16,0	17,06	6,1
EKH	w,k	15	V.a. Hyperthyreose	16,0	18,04	6,3

Tabelle A4: Gesamtthyroxin-(TT₄-)Konzentration und Konzentration des mit Gleichgewichtsdialyse (Dia) und/oder Chemilumineszenz-Immunoassay (Chem) gemessenen freien Thyroxins (FT₄) der hyperthyreoseverdächtigen Katzen (Gruppe 3) (n=23) (TT₄ in µg/dl, FT₄ in ng/dl). Liegt keine Messung vor, so wird dies durch (***) symbolisiert. Die fettgedruckten Daten stellen beschreiben die bestätigt hyperthyreoten Katzen der Gruppe 3a (n=7).

Rasse	Alter	Sex	Symptome	weiterer Verlauf	TT ₄	FT ₄ (Dia)	FT ₄ (Chem)
EKH	14	m,k	immer ängstlicher, schreit nachts	Homöopathie bevorzugt	3,4	3,70	1,8
EKH	10	m,k	Vomitus	ohne Schilddrüsentherapie 1 Monat später Euthanasie	3,6	***	1,3
EKH	15	w,k	Polyphagie, Diarrhoe	ohne Schilddrüsentherapie, 2 Wochen später Euthanasie	3,6	8,10	2,3
EKH	12	m,k	mager	ohne Schilddrüsentherapie 3 Monate später gestorben	3,7	2,30	1,5
EKH	11	m,k	mager, PD, Niereninsuff.	ohne Schilddrüsentherapie 3 Wochen später Euthanasie	3,7	***	1,5
EKH	6	m,k	mager, dünnes Fell, aggressiv	ohne Therapie 1 Monat später Euthanasie	3,7	***	1,9
Kartäuser	14	m,k	Enteritis, Lymphozytose	Thiamazol, Euthanasie nach 5 Monaten	3,9	2,53	1,3
EKH	14	m,k	Anorexie, Tachykardie, Ascites (eiweißhaltig), Leukozytose	ohne Schilddrüsentherapie 2 Tage später gestorben	3,9	10,60	1,7
EKH	16	w,k	mager, frisst schlecht, Harnstoff erhöht	Thiamazol, 3 Wochen später gestorben	3,9	5,80	2,1
EKH	16	m,k	mager	Besserung unter Thiamazol	3,9	6,60	2,1
EKH	16	w,k	Gewichtsverlust bei gutem Appetit, Netzhautablösung	Besserung unter Thiamazol	4,0	3,30	1,9
EKH	13	m,k	mager, struppiges Fell	Besserung unter Thiamazol	4,1	12,80	2,1
EKH	15	w,k	Husten, Galopprrhythmus	ACE-Hemmer, in Gießen abnorm hohes TSH gemessen, Besitzer will keine Szintigraphie und keine Therapie	4,1	***	2,4
EKH	12	w,k	V.a. Hyperthyreose	nicht bekannt	4,2	***	2,0
EKH	11	m,k	röchelnde Atemgeräusche	nicht bekannt	4,2	5,00	6,8
EKH	15	m,k	mager	Besserung unter Thiamazol	4,3	5,90	1,8
EKH	10	w,k	V.a. Hyperthyreose	nicht bekannt	4,3	5,00	2,0
EKH	19	w,k	V.a. Hyperthyreose	ohne Schilddrüsentherapie Euthanasie 3 Monate später	4,4	4,97	1,8
EKH	11	m,k	V.a. Hyperthyreose	ohne Schilddrüsentherapie 7 Monate später gestorben	4,4	3,90	1,9
EKH	13	w,k	Vomitus, Apathie	über TRH-Test Hyperthyreose bestätigt	4,4	***	2,1
EKH	10	m	Gewichtsverlust bei gutem Appetit, Erbrechen, Diarrhoe	ohne Schilddrüsentherapie 1 Woche später Euthanasie	4,5	1,90	0,9
EKH	15	m,k	V.a. Hyperthyreose	Besserung unter Thiamazol	4,5	***	2,4
EKH	14	m	Gewichtsverlust bei gutem Appetit	Besserung unter Thiamazol	4,6	6,75	1,8

Tabelle A5: Gesamthyroxin-(TT₄-)Konzentration und Konzentration des mit Gleichgewichtsdialyse (Dia) und/oder Chemilumineszenz-Immunoassay (Chem) gemessenen freien Thyroxins (FT₄) der mit Thyreostatika therapierten Katzen (Gruppe 4) (n=13) (TT₄ in µg/dl, FT₄ in ng/dl). Liegt keine Messung vor, so wird dies durch (***) symbolisiert.

Rasse	Sex	Alter	Therapie	Allgemeinbefinden	TT ₄	FT ₄ (Dia)	FT ₄ (Chem)
EKH	m,k	14	Thiamazol	Gut	0,59	***	0,40
EKH	m,k	14	Thiamazol	Gut	1,90	4,35	1,00
EKH	m,k	15	Carbimazol	Gut	2,60	3,95	1,30
EKH	w,k	13	Thiamazol	Gut	4,50	4,22	2,50
Perser	m,k	13	Carbimazol	Gut	7,80	10,36	4,50
EKH	w,k	14	Thiamazol	Gut	8,70	7,98	3,80
EKH	m	17	Thiamazol	mittelgradig gestört	3,10	3,44	1,30
EKH	w,k	13	Carbimazol	mittelgradig gestört	4,40	8,58	2,40
EKH	w	18	Thiamazol	mittelgradig gestört	4,80	5,45	2,20
EKH	w,k	15	Thiamazol	mittelgradig gestört	5,20	***	2,70
EKH	m,k	3	Carbimazol	mittelgradig gestört	5,30	***	2,30
EKH	m,k	9	Thiamazol	Schlecht	0,70	1,39	0,37
EKH	w,k	14	Thiamazol	Schlecht	11,80	9,39	4,50

Tabelle A6: Gesamthyroxin-(TT₄-)Konzentration und Konzentration des mit Gleichgewichtsdialyse (Dia) und/oder Chemilumineszenz-Immunoassay (Chem) gemessenen freien Thyroxins (FT₄) der Patienten mit anderen Grunderkrankungen (Gruppe 5) (n=21) (TT₄ in µg/dl, FT₄ in ng/dl). Liegt keine Messung vor, so wird dies durch (***) symbolisiert.

Sex	Alter	Rasse	Symptome	TT ₄	FT ₄ (Dia)	FT ₄ (Chem)
m,k	15	EKH	V. a. Katzenpocken, sehr schlechtes AB, Euthanasie	0,06	***	0,10
m,k	7	EKH	Apathie, Hyperglykämie, Leberwerte extrem erhöht, Ikterus Patho: Pankrease-Inselzellamyloidose	0,14	0,36	0,10
m	2	Maine Coon	Atemwegsinfekt, 1 Monat später gesund (TT ₄ : 1,8 µg/dl und FT ₄ (Chem):1,1 ng/dl)	0,19	0,46	0,10
m,k	12	EKH	Peritonitis, Fip-Verdacht	0,68	1,26	0,10
w	16	EKH	Patho: Adenokarzinom Lunge	0,75	***	0,20
w	5 Mon	Kartäuser	ZNS-Symptome, Ammoniak erhöht, extrahepatischer Shunt	0,88	1,72	0,34
w,k	9	Perser	V.a. Lymphom, Euthanasie im Mai	1,00	1,25	0,43
m,k	16	Abessinier	Nierentumor	1,00	1,45	0,39
m	15	EKH	Niereninsuffizienz, Hst 387, Crea 4,4	1,00	1,01	0,54
m,k	16	EKH	Kachexie, Anorexie, hgr dehydriert +	1,20	1,99	0,39
w,k	13	Perser	Hepatitis (Anorexie, Serum gelb)	1,20	1,67	0,40
m,k	9	EKH	chron. Niereninsuffizienz, Hst 296, Crea 3,6	1,30	1,49	0,51
m	11	EKH	bricht seit 1 Wo, Karzinom im Bauchraum	1,30	3,06	0,82

m,k	15	EKH	chron. Niereninsuffizienz	1,60	1,79	0,57
m,k	9	EKH	Diabetes mellitus	1,70	***	0,75
m,k	13	EKH	Diabetes mellitus	1,80	1,50	1,00
w	20	EKH	Anorexie	2,00	2,13	0,82
w,k	8	Kartäuser	chron. Niereninsuffizienz	2,10	2,08	0,97
m,k	10	EKH	V.a. Nierenbeckenkarzinom	2,40	***	1,20
m,k	6	Perser	Dyspnoe, Lungenödem, hypertrophe Kardiomyopathie	2,60	3,32	1,40
m,k	11	Kartäuser	chron. Niereninsuffizienz	2,80	2,03	1,00

Tabelle A7: Mittelwert, Standardabweichung, Median, Minimum und Maximum der Gesamtthyroxin-(TT₄)-Konzentrationen klinisch gesunder Katzen (Gruppe 1) (n=26), hyperthyreoter Katzen mit (Gruppe 2) (n=20) und ohne erhöhte TT₄-Konzentrationen (Gruppe 3a) (n=7), von mit Thyreostatika therapierten Katzen (Gruppe 4) (n=13) und an anderen Erkrankungen leidenden Katzen (Gruppe 5) (n=21) (TT₄ in µg/dl).

Gruppe \ TT₄	Mittelwert	SD	Median	Minimum	Maximum
1	2,1	0,5	2,2	1,2	3,4
2	8,9	3,6	7,9	5,0	16,0
3a	4,3	0,3	4,3	3,9	4,6
4	4,7	3,2	4,5	0,9	11,8
5	1,3	0,8	1,2	0,1	2,8

Tabelle A8: Mittelwert, Standardabweichung, Median, Minimum und Maximum der Konzentration des mit Gleichgewichtsdialyse (Dia) und/oder Chemilumineszenz-Immunoassay (Chem) gemessenen freien Thyroxins (FT_4) der klinisch gesunden Katzen (Gruppe 1) ($n=26$), der hyperthyreoten Katzen mit (Gruppe 2) ($n=20$) und ohne erhöhte Gesamtthyroxin- (TT_4 -) Konzentrationen (Gruppe 3) ($n=7$), den mit Thyreostatika therapierten Katzen (Gruppe 4) ($n=13$) und den an anderen Erkrankungen leidenden Katzen (Gruppe 5) ($n=21$) (FT_4 in $\mu\text{g/dl}$).

Gruppe		Parameter	Mittelwert	SD	Median	Minimum	Maximum
		FT_4					
1	n=22	Dia	1,89	0,59	1,95	0,93	2,89
	n=26	Chem	0,99	0,24	1,00	0,45	1,50
2	n=16	Dia	10,83	4,21	10,27	4,87	18,04
	n=20	Chem	4,36	1,89	3,95	2,1	2,8
3a	n=5	Dia	7,07	3,50	6,61	3,25	12,80
	n=7	Chem	2,03	0,21	2,10	1,80	2,40
4	n=11	Dia	5,91	2,97	4,90	1,39	10,36
	n=13	Chem	2,25	1,39	2,30	0,37	4,50
5	n=17	Dia	1,68	0,76	1,67	0,36	3,32
	n=21	Chem	0,58	0,38	0,51	0,10	1,40

Tabelle A9: Gesamtthyroxin- (TT_4 -) Konzentration und Konzentration des mit Chemilumineszenz-Immunoassay (Chem) gemessenen freien Thyroxins (FT_4) und deren prozentuales Verhältnis zueinander bei fünf hypothyreoseverdächtigen Katzen. Bei drei der fünf Tiere wurde ein Thyrotropin releasing hormone- (TRH-) Stimulationstest mit intravenöser Injektion von 0,1 mg TRH pro Kilogramm Körpergewicht und Blutentnahme vor und vier Stunden (h) nach der TRH-Injektion durchgeführt (TT_4 in $\mu\text{g/dl}$, FT_4 in ng/dl).

Rasse	Sex	Alter	TRH-Test	TT_4	FT_4 (Chem)	Anteil FT_4 an TT_4
Perser	m	4	0	2,1	1,1	52%
			+4h	3,8	1,9	50%
EKH	w,k	2	0	2,1	1,0	48%
			+4h	5,1	2,3	45%
EKH	m,k	5	0	1,6	1,4	88%
			+4h	3,8	3,2	84%
EKH	m,k	7	-	2,1	1,0	
EKH	w	3	-	2,5	1,0	

Danksagung

Ich bedanke mich bei Herrn Prof. Dr. H.-O. Hoppen für die Überlassung des Themas und die Unterstützung bei der Fertigstellung der Arbeit.

Ein besonderes Dankeschön auch gilt Frau Dr. M. Bartels für die Anregung dieser Studie, das Sammeln der Proben, die Überlassung der Patienteninformationen und für ihr herzliches und offenes Wesen.

Herzlich bedanken möchte ich mich bei den Mitarbeitern der Abteilung Endokrinologie für das nette Arbeitsklima und (besonders bei Frau H. Niederstucke) für die fachliche Hilfe und das offene Ohr für die „kleinen Freuden des Alltags“.

Mein besonderer Dank gilt meinen Eltern für ihre Unterstützung während des Studiums und der Anfertigung der Doktorarbeit.

Ein großes Dankeschön an Herrn Dr. M. Beyerbach und Frau B. Wandt vom Institut für Biometrie und Epidemiologie für ihre „Hilfe in der Not“.

Ferner danke ich den Mitarbeitern der Praxis Dres. Hämmerling – insbesondere Frau Berns – für die Hilfe im Kampf mit den Karteikarten.

Ein riesiges Dankeschön gilt meinen Freundinnen Tine für die hemmungslose Anwendung ihrer orthographischen Entfesselungskünste und ihr Verständnis in meinen „Die-Welt-ist-ja-sooo-schlecht Phasen“; Claudia, für ihre unglaublichen Karten; Annett für ihre Anregungen und die konstruktive Kritik; Sonja, Beate und Moni fürs Mutmachen und meiner „kleinen“ Schwester Nina für meinen täglichen „Chacka, Du-schaffst-das-Anruf“.

Schließlich möchte ich meinem Freund Karsten für die Geduld und Überredungskünste, die es brauchte mich und die Technik des 21. Jahrhunderts ein paar 1000 Meilen anzunähern („steter Tropfen höhlt den Stein“) und für die moralische Unterstützung danken.