

Aus der  
Klinik für Fische und Reptilien  
der Tierärztlichen Fakultät der Ludwig-Maximilians-Universität München

Vorstand: Univ.-Prof. Dr. Dr. habil. R. W. Hoffmann

**Schilddrüsenparameter bei häufig in der tierärztlichen Praxis vorgestellten  
Landschildkrötenspezies**

Inaugural-Dissertation  
Zur Erlangung der tiermedizinischen Doktorwürde  
der Tierärztlichen Fakultät der Ludwig-Maximilians-Universität  
München

von

Ilina Bühler

aus

Stuttgart

München 2006

Gedruckt mit Genehmigung der Tierärztlichen Fakultät der  
Ludwig-Maximilians-Universität München

Dekan: Univ.-Prof. Dr. E. P. Märtlbauer  
Referent: Univ.-Prof. Dr. R. Hoffmann  
Korreferent: Univ.-Prof. Dr.R. Korbel

Tag der Promotion: 28. Juli 2006

# Inhaltsverzeichnis

Abbildungsverzeichnis.....	VII
Tabellenverzeichnis.....	VIII
1 Einleitung.....	1
2 Literatur.....	2
2.1 Anatomie der Schilddrüse.....	2
2.1.1 Makroskopische Anatomie.....	2
2.1.2 Histologie und Zytologie.....	3
2.1.2.1 Allgemeines.....	3
2.1.2.2 Follikel.....	3
2.1.2.2.1 Follikel und deren Beeinflussung durch Jahreszeit und Lebensalter.....	4
2.1.2.3 Spezielle histologische Strukturen in der Schilddrüse.....	6
2.1.2.3.1 Insulinrezeptoren.....	6
2.1.2.3.2 C-Zellen.....	6
2.1.2.3.3 mRNA für Proopiomelanocortin.....	6
2.1.2.4 Reparaturmechanismen der Schilddrüse.....	7
2.1.2.5 Hypophysenvorderlappen.....	7
2.1.2.6 Rezeptoren für Schilddrüsenhormone.....	7
2.2 Physiologie der Schilddrüse.....	8
2.2.1 Allgemeines.....	8
2.2.1.1 Biosynthese der Schilddrüsenhormone.....	8
2.2.2 Messmethoden.....	10
2.2.2.1 Bestimmung der Schilddrüsenaktivität.....	10
2.2.2.2 Bestimmung morphometrischer Daten der Schilddrüse.....	10
2.2.3 Zellphysiologie und Jodstoffwechsel.....	11
2.2.4 Exogene Einflussfaktoren auf die Schilddrüsenphysiologie wie Jahreszeit, Temperatur, Ernährung, Licht und andere Einflüsse.....	13
2.2.4.1 Saisonale Einflüsse.....	13
2.2.4.2 Temperatur- und Nahrungseinflüsse.....	15
2.2.4.2.1 Nahrungs- und Kälteeinfluss.....	15
2.2.4.2.2 Wärme- und Lichteinfluss.....	17
2.2.4.3 Andere Einflüsse.....	19
2.2.5 Endogene Einflussfaktoren auf die Schilddrüsenphysiologie.....	20
2.2.5.1 Hormone des Hypothalamus, v. a. TRH.....	20
2.2.5.2 Hormone der Hypophyse, v. a. TSH.....	21
2.2.5.3 Inhibition.....	24
2.2.5.4 Hormonelle Interaktionen.....	24
2.2.6 Arzneimittelwirkungen.....	25
2.2.6.1 Wechselwirkungen von therapeutisch eingesetzten Pharmaka.....	25
2.2.6.2 Antithyroidal wirksame Pharmaka.....	27
2.2.7 Schilddrüsenhormone.....	28
2.2.7.1 Allgemeines.....	28
2.2.7.2 Freies T3 (fT3) und freies T4 (fT4).....	30
2.2.7.3 Reverses T3 (rT3).....	31
2.2.7.4 Trijodthyronin (T3) und Thyroxin (T4).....	31

2.2.7.5	Referenzwerte.....	33
2.2.7.6	Interpretationen von Schilddrüsenhormonwerten .....	37
2.2.8	Transportproteine der Schilddrüse .....	37
2.2.8.1	Transportproteine der Schilddrüse bei Schildkröten.....	37
2.2.8.1.1	Die Proteine unter molekularbiologischen Gesichtspunkten .....	37
2.2.8.1.2	Plasmaproteine allgemein .....	38
2.2.8.1.3	Transthyretin .....	38
2.2.8.1.4	Albumin .....	40
2.2.8.1.5	Thyroxin bindendes Protein .....	40
2.2.8.2	Transportproteine der Schilddrüse beim Menschen.....	41
2.2.8.3	Transportproteine im tierartlichen Vergleich.....	42
2.3	Erkrankungen der Schilddrüse .....	42
2.3.1	Struma .....	42
2.3.2	Fremdkörper im Bereich der Schilddrüse .....	43
2.3.3	Thyreoiditiden .....	44
2.3.4	Autoimmunbedingte Schilddrüsenenerkrankungen.....	44
2.3.5	Syndrom der Schilddrüsenhormonresistenz.....	44
2.3.6	Folgen von Schilddrüsendysfunktionen.....	45
2.3.6.1	Hypothyreose .....	45
2.3.6.2	Hyperthyreose .....	46
2.3.6.3	Euthyroide Hyperthyroxinämie.....	47
2.3.6.4	Euthyroid Sick Syndrome .....	47
2.3.7	Diagnostik .....	48
2.3.7.1	Euthyreose.....	48
2.3.7.2	Hypothyreose .....	48
2.3.7.3	Hyperthyreose .....	49
2.4	Therapiemöglichkeiten bei Schilddrüsenenerkrankungen .....	49
2.4.1	Therapie der Hyperthyreose beim Säuger.....	49
2.4.2	Therapie der Hyperthyreose bei Reptilien .....	50
2.5	Ultraschall .....	50
2.5.1	Allgemeines.....	50
2.5.2	Sonographische Untersuchung der Schilddrüse von Schildkröten .....	51
2.5.2.1	Lagerung der Schildkröten für die sonographische Untersuchung.....	51
2.5.2.2	Ankopplungsmöglichkeit zur sonographischen Untersuchung der Schilddrüse.....	52
2.5.2.3	Sonographische Darstellung der Schilddrüse.....	52
3	Eigene Untersuchungen.....	53
3.1	Material und Methode .....	53
3.1.1	Tiere .....	53
3.1.1.1	Herkunft und klinische Untersuchung der Tiere .....	53
3.1.1.2	Auswahl der Tiergruppen.....	53
3.1.1.2.1	Gesunde Tiere .....	53
3.1.1.2.2	Kranke Tiere.....	54
3.1.1.2.2.1	Leicht kranke Tiere .....	54
3.1.1.2.2.2	Schwer kranke Tiere.....	54
3.1.1.2.3	Tiere mit Allopurinolmedikation .....	54
3.1.1.3	Zusammensetzung der Tiergruppen.....	55
3.1.1.3.1	Geschlecht .....	56
3.1.1.3.2	Alter .....	56
3.1.1.3.3	Gewicht .....	57
3.1.1.3.4	Zeitpunkt der Untersuchungen (Jahreszeit).....	58

3.1.1.3.5	Art der Unterbringung .....	60
3.1.2	Messung der Schilddrüsenhormone: Trijodthyronin (T3), Freies Trijodthyronin (fT3), Thyroxin (T4) und Freies Thyroxin (fT4) .....	61
3.1.2.1	Probengewinnung und Aufbereitung .....	61
3.1.2.2	Testbeschreibung .....	61
3.1.2.2.1	Thyroxinbestimmung .....	62
3.1.2.2.2	Bestimmung von fT3, T3 und fT4 .....	62
3.1.3	Sonographische Messung der Schilddrüse .....	63
3.1.3.1	Technische Daten .....	63
3.1.3.2	Vorgehensweise .....	63
3.1.4	Statistische Auswertung .....	65
3.1.5	Beurteilungskriterien .....	66
4	Ergebnisse .....	67
4.1	Schilddrüsenhormonkonzentrationen bei gesunden Schildkröten .....	67
4.1.1	Gesunde Griechische Landschildkröten ( <i>Testudo hermanni</i> ) .....	67
4.1.2	Gesunde Maurische Landschildkröten ( <i>Testudo graeca</i> ) .....	68
4.1.3	Gesunde Russische Landschildkröten ( <i>Agrionemys horsfieldii</i> ) .....	69
4.1.4	Gesunde Breitrandschildkröten ( <i>Testudo marginata</i> ) .....	70
4.1.5	Gesunde Pantherschildkröte ( <i>Geochelone pardalis</i> ) .....	71
4.1.6	Gesunde Köhlerschildkröten ( <i>Geochelone carbonaria</i> ) .....	71
4.1.7	Gesunde Glattrandgelenkschildkröte ( <i>Kynixis belliana</i> ) .....	72
4.1.8	Gesunde Rotwangenschmuckschildkröte ( <i>Trachemys scripta elegans</i> ) .....	72
4.1.9	Schilddrüsenhormonkonzentrationen von <i>Testudo graeca</i> , <i>Testudo marginata</i> ; <i>Agrionemys horsfieldii</i> .....	73
4.1.10	Schilddrüsenhormonkonzentrationen bei gesunden Landschildkröten ( <i>Testudo hermanni</i> , <i>Testudo graeca</i> , <i>Testudo marginata</i> , <i>Agrionemys horsfieldii</i> , <i>Geochelone pardalis</i> , <i>Geochelone carbonaria</i> , <i>Kynixis belliana</i> ) .....	74
4.1.10.1	Untersuchungen zum Einfluss der Jahreszeit auf Schilddrüsenhormonkonzentrationen bei gesunden Landschildkröten ( <i>Testudo hermanni</i> , <i>Testudo graeca</i> , <i>Testudo marginata</i> , <i>Agrionemys horsfieldii</i> , <i>Geochelone pardalis</i> , <i>Geochelone carbonaria</i> , <i>Kynixis belliana</i> ) .....	75
4.1.10.2	Untersuchungen zum Einfluss des Alters auf Schilddrüsenhormonkonzentrationen bei gesunden Landschildkröten ( <i>Testudo hermanni</i> , <i>Testudo graeca</i> , <i>Testudo marginata</i> , <i>Agrionemys horsfieldii</i> , <i>Geochelone pardalis</i> , <i>Geochelone carbonaria</i> , <i>Kynixis belliana</i> ) .....	76
4.1.10.3	Untersuchungen zum Einfluss des Geschlechts auf Schilddrüsenhormonkonzentrationen bei gesunden Landschildkröten ( <i>Testudo hermanni</i> , <i>Testudo graeca</i> , <i>Testudo marginata</i> , <i>Agrionemys horsfieldii</i> , <i>Geochelone pardalis</i> , <i>Geochelone carbonaria</i> , <i>Kynixis belliana</i> ) .....	76
4.2	Referenzbereiche .....	76
4.2.1	Referenzbereiche für Griechische Landschildkröten ( <i>Testudo hermanni</i> ) .....	76
4.2.2	Referenzbereiche für <i>Testudo graeca</i> , <i>Testudo marginata</i> , <i>Agrionemys horsfieldii</i> .....	77
4.3	Schilddrüsenhormonkonzentrationen in Abhängigkeit vom Gesundheitsstatus bei Schildkröten .....	77
4.3.1	Schilddrüsenhormonkonzentrationen in Abhängigkeit vom Gesundheitsstatus bei Griechischen Landschildkröten ( <i>Testudo hermanni</i> ) .....	77
4.3.1.1	fT3-Konzentrationen > 15,1 pmol/l bei Griechischen Landschildkröten ( <i>Testudo hermanni</i> ) .....	79
4.3.2	Schilddrüsenhormonkonzentrationen in Abhängigkeit vom Gesundheitsstatus bei <i>Testudo graeca</i> , <i>Testudo marginata</i> , <i>Agrionemys horsfieldii</i> .....	80

4.3.2.1	ft3-Konzentrationen > 10,24 pmol/l in Bezug zum Gesundheitsstatus bei <i>Testudo graeca</i> , <i>Testudo marginata</i> , <i>Agrionemys horsfieldii</i> .....	82
4.3.3	Schilddrüsenhormonkonzentrationen in Abhängigkeit vom Gesundheitsstatus bei Wasserschildkröten ( <i>Trachemys scripta elegans</i> , <i>Emys orbicularis</i> , <i>Pseudemys concinna</i> ).....	83
4.3.4	Häufigkeiten von Todesfällen bei schwer kranken Tieren.....	85
4.3.5	ft4-Konzentrationen unterhalb der Nachweisgrenze in Bezug zum Gesundheitsstatus bei europäischen und russischen Landschildkröten ( <i>Testudo hermanni</i> , <i>Testudo graeca</i> , <i>Testudo marginata</i> , <i>Agrionemys horsfieldii</i> ).....	85
4.3.6	T4-Konzentrationen ≤ 8 nmol/l in Bezug zum Gesundheitsstatus bei europäischen und russischen Landschildkröten ( <i>Testudo hermanni</i> , <i>Testudo graeca</i> , <i>Testudo marginata</i> , <i>Agrionemys horsfieldii</i> ) .....	86
4.3.7	Abhängigkeiten von labordiagnostisch ermittelten Nierenparametern und Schilddrüsenhormonkonzentrationen bei Landschildkröten.....	86
4.4	Morphometrische Untersuchungen der Schilddrüsen bei Schildkröten ( <i>Testudo hermanni</i> , <i>Testudo graeca</i> , <i>Testudo marginata</i> , <i>Agrionemys horsfieldii</i> , <i>Indotestudo elongata</i> , <i>Geochelone pardalis</i> , <i>Geochelone carbonaria</i> , <i>Geochelone denticulata</i> , <i>Kynixis belliana</i> , <i>Trachemys scripta elegans</i> , <i>Emys orbicularis</i> , <i>Pseudemys concinna</i> ).....	87
4.4.1	Schilddrüsengröße bei gesunden Schildkröten ( <i>Testudo hermanni</i> , <i>Testudo graeca</i> , <i>Testudo marginata</i> , <i>Agrionemys horsfieldii</i> , <i>Geochelone pardalis</i> , <i>Geochelone carbonaria</i> , <i>Trachemys scripta elegans</i> ).....	89
4.4.2	Schilddrüsengröße bei leicht kranken Schildkröten ( <i>Testudo hermanni</i> , <i>Testudo graeca</i> , <i>Agrionemys horsfieldii</i> , <i>Trachemys spp.</i> ).....	90
4.4.3	Schilddrüsengröße bei schwer kranken Schildkröten ( <i>Testudo hermanni</i> , <i>Testudo graeca</i> , <i>Testudo marginata</i> , <i>Agrionemys horsfieldii</i> , <i>Indotestudo elongata</i> , <i>Geochelone carbonaria</i> , <i>Trachemys scripta elegans</i> , <i>Emys orbicularis</i> ).....	91
4.4.4	Schilddrüsengröße bei Schildkröten mit Allopurinolmedikation ( <i>Testudo hermanni</i> , <i>Testudo graeca</i> , <i>Agrionemys horsfieldii</i> ) .....	92
4.4.5	Die relative Schilddrüsengröße bei Schildkröten.....	93
4.4.5.1	Die relative Schilddrüsengröße bei gesunden Schildkröten ( <i>Testudo hermanni</i> , <i>Testudo graeca</i> , <i>Agrionemys horsfieldii</i> , <i>Testudo marginata</i> , <i>Indotestudo elongata</i> , <i>Geochelone pardalis</i> , <i>Emys orbicularis</i> , <i>Trachemys scripta elegans</i> , <i>Geochelone carbonaria</i> ) .....	94
4.4.5.2	Die relative Schilddrüsengröße bei leicht kranken Schildkröten ( <i>Testudo hermanni</i> , <i>Testudo graeca</i> , <i>Agrionemys horsfieldii</i> , <i>Testudo marginata</i> , <i>Trachemys scripta elegans</i> , <i>Trachemys spp</i> ) .....	95
4.4.5.3	Die relative Schilddrüsengröße bei schwer kranken Schildkröten ( <i>Testudo hermanni</i> , <i>Testudo graeca</i> , <i>Agrionemys horsfieldii</i> , <i>Testudo marginata</i> , <i>Trachemys scripta elegans</i> , <i>Trachemys spp</i> , <i>Indotestudo elongata</i> , <i>Geochelone pardalis</i> , <i>Emys orbicularis</i> , <i>Geochelone carbonaria</i> , <i>Pseudemys concinna</i> , <i>Geochelone denticulata</i> ).....	96
4.4.5.4	Die relative Schilddrüsengröße bei Schildkröten mit Allopurinolmedikation ( <i>Testudo hermanni</i> , <i>Testudo graeca</i> , <i>Agrionemys horsfieldii</i> , <i>Testudo marginata</i> ).....	97
4.4.6	Vergleich der relativen Schilddrüsengröße mit dem Gesundheitsstatus bei Griechischen Landschildkröten ( <i>Testudo hermanni</i> ) .....	98
4.4.7	Vergleich der relativen Schilddrüsengröße mit den Schilddrüsenhormonkonzentrationen bei Griechischen Landschildkröten ( <i>Testudo hermanni</i> ) .....	100
4.5	Tiere mit sonographisch unauffälliger Schilddrüse und unauffälligen Schilddrüsenhormonwerten.....	100

4.6	Tiere mit sonographisch vergrößerter Schilddrüse .....	100
5	Diskussion .....	103
5.1	Schilddrüsenhormonkonzentrationen bei gesunden Schildkröten .....	103
5.1.1	Gesunde Landschildkröten .....	103
5.1.2	Gesunde Rotwangenschmuckschildkröte ( <i>Trachemys scripta elegans</i> ) .....	105
5.1.2.1	Untersuchungen zum Einfluss der Jahreszeit auf Schilddrüsenhormonkonzentrationen bei gesunden Landschildkröten ( <i>Testudo hermanni</i> , <i>Testudo graeca</i> , <i>Testudo marginata</i> , <i>Agrionemys horsfieldii</i> , <i>Geochelone pardalis</i> , <i>Geochelone carbonaria</i> , <i>Kynixis belliana</i> ) .....	106
5.1.2.2	Untersuchungen zum Einfluss des Alters auf Schilddrüsenhormonkonzentrationen bei gesunden Landschildkröten ( <i>Testudo hermanni</i> , <i>Testudo graeca</i> , <i>Testudo marginata</i> , <i>Agrionemys horsfieldii</i> , <i>Geochelone pardalis</i> , <i>Geochelone carbonaria</i> , <i>Kynixis belliana</i> ) .....	107
5.1.2.3	Untersuchungen zum Einfluss des Geschlechts auf Schilddrüsenhormonkonzentrationen bei gesunden Landschildkröten ( <i>Testudo hermanni</i> , <i>Testudo graeca</i> , <i>Testudo marginata</i> , <i>Agrionemys horsfieldii</i> , <i>Geochelone pardalis</i> , <i>Geochelone carbonaria</i> , <i>Kynixis belliana</i> ) .....	108
5.1.3	Vergleich von Schilddrüsenhormonkonzentrationen .....	108
5.2	Referenzbereiche .....	112
5.3	Schilddrüsenhormonkonzentrationen in Abhängigkeit zum Gesundheitsstatus bei Schildkröten .....	112
5.3.1	Prognostische Relevanz erhöhter fT3-Werte bei <i>Testudo hermanni</i> (fT3>15,1 pmol/l) und <i>Testudo graeca</i> , <i>Testudo marginata</i> , <i>Agrionemys horsfieldii</i> (fT3>10,24 pmol/l) .....	113
5.3.2	Häufigkeiten von Todesfällen bei schwer kranken Tieren .....	114
5.3.3	fT4-Konzentrationen unterhalb der Nachweisgrenze und T4 ≤ 8 nmol/l in Bezug zum Gesundheitsstatus bei Schildkröten .....	114
5.3.4	Abhängigkeiten von labordiagnostisch ermittelten Nierenparametern und Schilddrüsenhormonkonzentrationen bei Landschildkröten .....	115
5.4	Morphometrische Untersuchungen der Schilddrüsen bei Schildkröten ( <i>Testudo hermanni</i> , <i>Testudo graeca</i> , <i>Testudo marginata</i> , <i>Agrionemys horsfieldii</i> , <i>Indotestudo elongata</i> , <i>Geochelone pardalis</i> , <i>Geochelone carbonaria</i> , <i>Geochelone denticulata</i> , <i>Kynixis belliana</i> , <i>Trachemys scripta elegans</i> , <i>Emys orbicularis</i> , <i>Pseudemys concinna</i> ) .....	115
5.4.1	Schilddrüsengröße bei Schildkröten .....	116
5.4.2	Die relative Schilddrüsengröße bei Schildkröten .....	116
5.4.2.1	Vergleich der relativen Schilddrüsengröße mit dem Gesundheitsstatus bei Griechischen Landschildkröten ( <i>Testudo hermanni</i> ) .....	117
5.4.2.2	Vergleich der relativen Schilddrüsengröße mit den Schilddrüsenhormonkonzentrationen bei Griechischen Landschildkröten ( <i>Testudo hermanni</i> ) .....	117
5.4.3	Tiere mit sonographisch unauffälliger Schilddrüse und unauffälligen Schilddrüsenhormonwerten .....	118
5.5	Tiere mit sonographisch vergrößerter Schilddrüse .....	118
5.6	Zusammenfassende Betrachtung .....	119
6	Zusammenfassung .....	120
7	Summary .....	122

8	Literaturverzeichnis.....	124
	Danksagung .....	138
	C.V. ....	140

## Abbildungsverzeichnis

Abbildung 2-1: Arterien einer Schildkröte, Familie Testudinae (Goslow, 2004).....	3
Abbildung 3-1: 7,5 MHz Schallkopf.....	63
Abbildung 3-2: Lage des Schallkopfes bei einer Griechischen Landschildkröte ( <i>Testudo hermanni</i> ) .....	64
Abbildung 3-3: Sonographische Darstellung der Schilddrüse bei einer Griechischen Landschildkröte ( <i>Testudo hermanni</i> ) .....	64
Abbildung 3-4: Wichtige Strukturen aus Abbildung 3-3 .....	65
Abbildung 4-1: fT3-Konzentrationen (pmol/l) in Abhängigkeit vom Gesundheitsstatus bei Griechischen Landschildkröten ( <i>Testudo hermanni</i> ) .....	79
Abbildung 4-2: fT3-Konzentrationen (pmol/l) in Abhängigkeit vom Gesundheitsstatus bei <i>Testudo graeca</i> , <i>Testudo marginata</i> , <i>Agrionemys horsfieldii</i> .....	82
Abbildung 4-3: Schilddrüse einer weiblichen Maurischen Landschildkröte ( <i>Testudo graeca</i> ) im Durchmesser 4,3 mm bei einer Körpermasse von 1300 g .....	88
Abbildung 4-4: Schilddrüse einer männlichen Griechischen Landschildkröte ( <i>Testudo hermanni</i> ) im Durchmesser 9,5 mm bei einer Körpermasse von 770g.....	88
Abbildung 4-5: Schilddrüse einer männlichen Griechischen Landschildkröte ( <i>Testudo hermanni</i> ) im Durchmesser 16,3 mm bei einer Körpermasse von 820 g.....	89
Abbildung 4-6: Abhängigkeit der Schilddrüsengröße von der Körpermasse .....	94
Abbildung 4-7 Tiere mit vergrößerter Schilddrüse im Vergleich zu Krankheitsgruppen in %: .....	99
Abbildung 4-8: Hochgradige Vergrößerung der Schilddrüse bei einer Griechischen Landschildkröte ( <i>Testudo hermanni</i> ) .....	102
Abbildung 4-9: Blutflussmessung der Schilddrüse bei der Griechischen Landschildkröte ( <i>Testudo hermanni</i> ) aus Abbildung 4-9 .....	102

## Tabellenverzeichnis

Tabelle 2-1: Übersicht Referenzwerte.....	36
Tabelle 3-1: Untersuchte Spezies, Anzahl der Tiere mit besonderer Berücksichtigung des Gesundheitsstatus .....	55
Tabelle 3-2: Verteilung des Geschlechts bei europäischen und russischen Landschildkröten ( <i>Testudo hermanni</i> , <i>Testudo graeca</i> , <i>Testudo marginata</i> , <i>Agrionemys horsfieldii</i> ) .....	56
Tabelle 3-3: Altersverteilung bei europäischen und russischen Landschildkröten ( <i>Testudo hermanni</i> , <i>Testudo graeca</i> , <i>Testudo marginata</i> , <i>Agrionemys horsfieldii</i> ).....	57
Tabelle 3-4 : Verteilung der Körpermasse in g in Bezug zur Spezies und zum Alter der Tiere.. .....	58
Tabelle 3-5: Anzahl der Tiere der einzelnen Spezies in den verschiedenen Jahreszeiten .....	59
Tabelle 3-6: Anzahl der Tiere der einzelnen Spezies in Bezug auf die Unterbringungsart .....	60
Tabelle 4-1 Schilddrüsenhormonkonzentrationen bei gesunden Griechischen Landschildkröten ( <i>Testudo hermanni</i> ) .....	68
Tabelle 4-2: Schilddrüsenhormonkonzentration bei gesunden Maurischen Landschildkröten ( <i>Testudo graeca</i> ) .....	69
Tabelle 4-3: Schilddrüsenhormonkonzentrationen bei gesunden Russischen Landschildkröten ( <i>Agrionemys horsfieldii</i> ).....	70
Tabelle 4-4: Schilddrüsenhormonkonzentrationen bei gesunden Breitrandschildkröten ( <i>Testudo marginata</i> ).....	71
Tabelle 4-5: Schilddrüsenhormonkonzentration für eine gesunde Pantherschildkröte ( <i>Geochelone pardalis</i> ).....	71
Tabelle 4-6: Schilddrüsenhormonkonzentrationen bei gesunden Köhlerschildkröten ( <i>Geochelone carbonaria</i> ) .....	72
Tabelle 4-7: Schilddrüsenhormonkonzentration bei einer Glattrandgelenkschildkröte ( <i>Kynixis belliana</i> ) .....	72
Tabelle 4-8: Schilddrüsenhormonkonzentrationen bei gesunden Rotwangenschmuckschildkröten ( <i>Trachemys scripta elegans</i> ) .....	73
Tabelle 4-9: Schilddrüsenhormonkonzentrationen bei gesunden europäischen und russischen Landschildkröten ( <i>Testudo graeca</i> , <i>Testudo marginata</i> , <i>Agrionemys horsfieldii</i> ) .....	73
Tabelle 4-10: Schilddrüsenhormonkonzentrationen bei gesunden Landschildkröten ( <i>Testudo hermanni</i> , <i>Testudo graeca</i> , <i>Testudo marginata</i> , <i>Agrionemys horsfieldii</i> , <i>Geochelone pardalis</i> , <i>Geochelone carbonaria</i> , <i>Kynixis belliana</i> ).....	74
Tabelle 4-11: Untersuchung zum Einfluss der Jahreszeit auf Schilddrüsenhormonkonzentrationen bei Landschildkröten ( <i>Testudo hermanni</i> , <i>Testudo graeca</i> , <i>Testudo marginata</i> , <i>Agrionemys horsfieldii</i> , <i>Geochelone pardalis</i> , <i>Geochelone carbonaria</i> , <i>Kynixis belliana</i> ).....	75
Tabelle 4-12: Referenzbereiche für Griechische Landschildkröten ( <i>Testudo hermanni</i> ) .....	77
Tabelle 4-13: Referenzbereiche für <i>Testudo graeca</i> , <i>Testudo marginata</i> , <i>Agrionemys horsfieldii</i> .....	77
Tabelle 4-14: Schilddrüsenhormonkonzentrationen in Abhängigkeit vom Gesundheitsstatus bei Griechischen Landschildkröten ( <i>Testudo hermanni</i> ) .....	78
Tabelle 4-15: fT3-Konzentrationen > 15,1 pmol/l in Bezug zum Gesundheitsstatus bei Griechischen Landschildkröten ( <i>Testudo hermanni</i> ) .....	80

Tabelle 4-16: Schilddrüsenhormonkonzentrationen in Abhängigkeit vom Gesundheitsstatus bei <i>Testudo graeca</i> , <i>Testudo marginata</i> , <i>Agrionemys horsfieldii</i> .....	81
Tabelle 4-17: fT3-Konzentrationen > 10,24 pmol/l in Bezug zum Gesundheitsstatus bei europäischen und russischen Landschildkröten ( <i>Testudo graeca</i> , <i>Testudo marginata</i> , <i>Agrionemys horsfieldii</i> ) .....	83
Tabelle 4-18: Schilddrüsenhormonkonzentrationen in Abhängigkeit zum Gesundheitsstatus bei Wasserschildkröten ( <i>Trachemys scripta elegans</i> , <i>Emys orbicularis</i> , <i>Pseudemys concinna</i> ) .....	84
Tabelle 4-19: fT4-Konzentrationen unterhalb der Nachweisgrenze in Bezug zum Gesundheitsstatus bei europäischen und russischen Landschildkröten ( <i>Testudo hermanni</i> , <i>Testudo graeca</i> , <i>Testudo marginata</i> , <i>Agrionemys horsfieldii</i> ).....	85
Tabelle 4-20: T4-Konzentrationen ≤ 8 nmol/l in Bezug zum Gesundheitsstatus bei europäischen und russischen Landschildkröten ( <i>Testudo hermanni</i> , <i>Testudo graeca</i> , <i>Testudo marginata</i> , <i>Agrionemys horsfieldii</i> ).....	86
Tabelle 4-21: Schilddrüsendurchmesser in mm bei gesunden Schildkröten ( <i>Testudo hermanni</i> , <i>Testudo graeca</i> , <i>Testudo marginata</i> , <i>Agrionemys horsfieldii</i> , <i>Geochelone pardalis</i> , <i>Geochelone carbonaria</i> , <i>Trachemys scripta elegans</i> ) .....	90
Tabelle 4-22: Schilddrüsendurchmesser in mm bei leicht kranken Schildkröten ( <i>Testudo hermanni</i> , <i>Testudo graeca</i> , <i>Agrionemys horsfieldii</i> , <i>Trachemys spp</i> ).....	91
Tabelle 4-23: Schilddrüsendurchmesser in mm bei schwer kranken Schildkröten ( <i>Testudo hermanni</i> , <i>Testudo graeca</i> , <i>Testudo marginata</i> , <i>Agrionemys horsfieldii</i> , <i>Indotestudo elongata</i> , <i>Geochelone carbonaria</i> , <i>Trachemys scripta elegans</i> , <i>Emys orbicularis</i> ) .....	92
Tabelle 4-24: Schilddrüsendurchmesser in mm bei schwer kranken Schildkröten ( <i>Testudo hermanni</i> , <i>Testudo graeca</i> , <i>Agrionemys horsfieldii</i> ).....	93
Tabelle 4-25: Die relative Schilddrüsengröße in mm/kg KM bei gesunden Schildkröten ( <i>Testudo hermanni</i> , <i>Testudo graeca</i> , <i>Agrionemys horsfieldii</i> , <i>Testudo marginata</i> , <i>Geochelone pardalis</i> , <i>Geochelone carbonaria</i> ) .....	95
Tabelle 4-26: Die relative Schilddrüsengröße in mm/kg KM bei leicht kranken Schildkröten ( <i>Testudo hermanni</i> , <i>Testudo graeca</i> , <i>Agrionemys horsfieldii</i> , <i>Trachemys spp</i> ): .	96
Tabelle 4-27: Die relative Schilddrüsengröße in mm/kg KM bei schwer kranken Schildkröten ( <i>Testudo hermanni</i> , <i>Testudo graeca</i> , <i>Agrionemys horsfieldii</i> , <i>Testudo marginata</i> , <i>Trachemys scripta elegans</i> , <i>Geochelone pardalis</i> , <i>Emys orbicularis</i> ).....	97
Tabelle 4-28: Die relative Schilddrüsengröße in mm/kg KM bei Allopurinol Schildkröten ( <i>Testudo hermanni</i> , <i>Testudo graeca</i> , <i>Agrionemys horsfieldii</i> ).....	98
Tabelle 4-29: Relative Schilddrüsengröße in Bezug zum Gesundheitsstatus bei Griechischen Landschildkröten ( <i>Testudo hermanni</i> ) .....	99
Tabelle 5-1 Vergleich von Literaturangaben mit eigenen Werten in Klammern.....	111

# 1 Einleitung

Reptilien als Heimtiere erfreuen sich zunehmender Beliebtheit. Mit der ständig wachsenden Anzahl der Tiere und Tierarten wird die Tiermedizin vor immer neue Herausforderungen gestellt. So werden durch zahlreiche Forscher die verschiedensten Aspekte beleuchtet: Zum einen wird das Wissen um die klimatischen und sozialen Bedürfnisse der Tiere ständig erweitert, zum anderen steigt das Spektrum der bei Reptilien bekannten Krankheiten durch die Zunahme der Reptilienpatienten in der täglichen Praxis mit immer ausgefeilterer Diagnostik und Therapie.

Schilddrüsendiagnostik und Therapie ist beim Säuger und beim Menschen ein integraler Bestandteil der Tier- und Humanmedizin. Im Bereich der Reptilienbiologie und -medizin jedoch besteht Wissensbedarf.

Ziel der Arbeit ist es, einerseits Schilddrüsenhormon-Referenzwerte für häufig gehaltene Schildkrötenarten zu erstellen und andererseits die Schilddrüse sonographisch darzustellen. Anhand von klinisch gesunden Tieren werden Referenzwerte erstellt, der Einfluss von Alter, Haltung, Geschlecht und Jahreszeit berücksichtigt und die Schilddrüse sonographisch untersucht.

## 2 Literatur

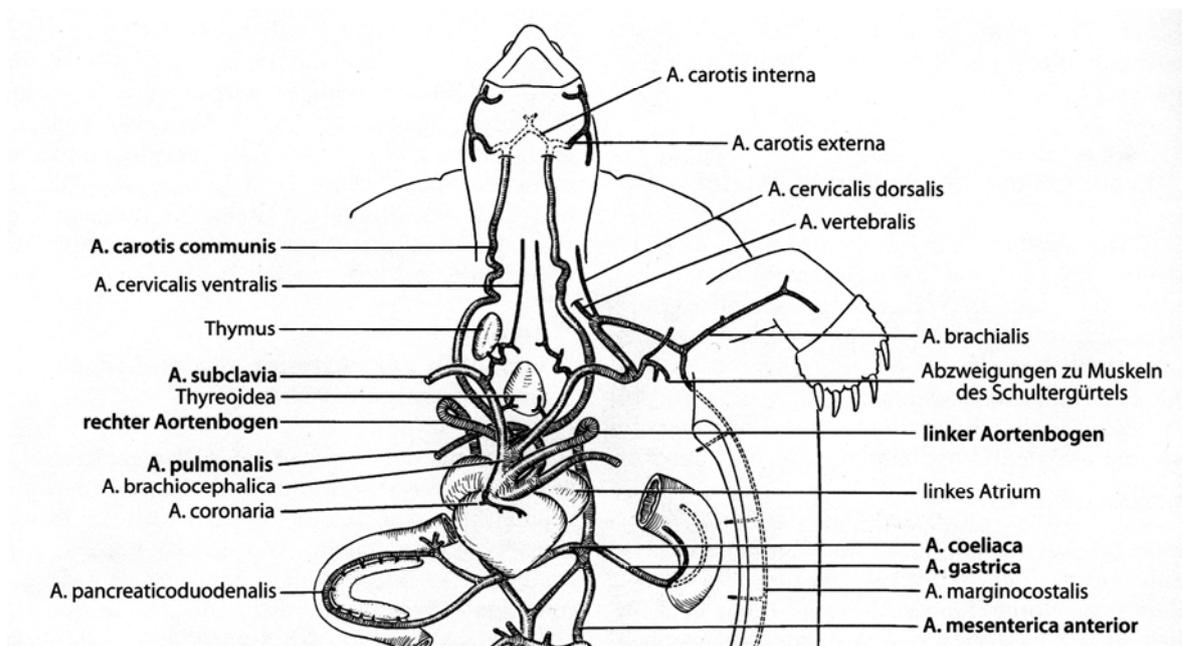
### 2.1 Anatomie der Schilddrüse

#### 2.1.1 Makroskopische Anatomie

Die Schilddrüse bei Europäischen Landschildkröten ist unpaar, kugelförmig, liegt ventral der Trachea kranial des Herzens und hat eine glatte Oberfläche (Lynn, 1940). Bei der europäischen Sumpfschildkröte, *Emys orbicularis*, weist die Schilddrüse eine diskoidale Struktur auf, liegt ventral der Bifurcatio tracheae und kranial des Herzens. (Marcu-Lapadat, 1996) Wohingegen sich die Schilddrüse bei der amerikanischen Sumpfschildkrötenspezies, *Trachemys scripta elegans*, als unpaariges kugeliges Organ kranial des Herzens darstellt (Vivian-Roels, 1969). Etwas genauer beschreibt Webster et al. (1974) die Lage der Schilddrüse allgemein bei Schildkröten: Sie liegt in der Aufzweigung der A. carotis communis, die sich an dieser Stelle in einen rechten und linken Anteil aufteilt (Webster et al., 1974).

Die Blutversorgung der Schilddrüse wird durch zwei Arterienpaare gewährleistet. Das kraniale Paar wird von Ästen der A. carotis gebildet, die eher dünn sind, variabel in Position und manchmal fehlend. Das kaudale Paar ist deutlicher ausgebildet und kurz, entspringt aus einem unbenannten Stamm direkt unterhalb seines Ursprunges aus der linken und rechten A. carotis und A. subclavia (Abbildung 1). Die Venen verbinden sich mit der V. pectoralis accessorii und entleeren sich in die Vv. subclaviae an der Verbindung von Jugular- und Axillarvenen. Ein lymphatisches Netzwerk umgibt die Oberfläche der Schilddrüse und ist verbunden mit den Lymphgefäßen des Kopfes. Innerviert wird das Organ von den Laryngealästen des N. vagus und von feinen Ästen des N. sympathicus der Kopfregion, welche die Schilddrüsenarterien in die Drüse begleiten (Lynn, 1970).

Abbildung 2-1: Arterien einer Schildkröte, Familie Testudinae (Goslow, 2004)



## 2.1.2 Histologie und Zytologie

### 2.1.2.1 Allgemeines

In ihrer histologischen Struktur ist die Schilddrüse von Reptilien und Säugetieren ähnlich. Die Schilddrüse ist immer in eine Bindegewebskapsel eingeschlossen (Marcu-Lapadat, 1996; Vivien Roels, 1969). Dieses Bindegewebe besteht vorwiegend aus kollagenen und wenigen elastischen Fasern. Verstreut können Melanophoren in der Kapsel gefunden werden. Bindegewebssepten können manchmal von der Kapsel in die Drüse ziehend nachgewiesen werden. Diese teilen die Schilddrüse in klar umschriebene Lobuli. In diesen befinden sich Follikel. Diese Follikel sind die funktionelle Einheit der Schilddrüse und werden durch ein einschichtiges Epithel gebildet. Dieses Epithel umgibt eine amorphe und visköse Masse, das Kolloid. Dieses Kolloid besteht aus Glykoproteinen, den Thyreoglobulinen, und wird von den sie umgebenden Epithelzellen - den so genannten Thyreozyten - gebildet. Die Basalmembran ist von einem Lymph- und Blutkapillarnetzwerk umgeben. (Baulieu et al., 1990; Etkin et al., 1974).

### 2.1.2.2 Follikel

Die Follikel sind von einem Netzwerk aus kollagenen Fasern umgeben. Die Größe der Follikel variiert von 50 µm bis 300 µm Durchmesser und kann bei großen Tieren einen noch größeren Durchmesser erreichen (Yamamoto, 1960).

Die kuboidalen Follikelzellen der aquatilen Zierschildkrötenspezies, *Chrysemys picta*, messen im Durchschnitt 7 – 10 µm. Bei ca. 400 g schweren Tieren weisen die Follikel eine Variationsbreite von 100 bis 600 µm Durchmesser auf (Chow, 1983; Chow et al., 1970).

#### **2.1.2.2.1 Follikel und deren Beeinflussung durch Jahreszeit und Lebensalter**

Bei Tieren aus gemäßigten Klimazonen wurden von verschiedenen Autoren jahreszeitliche Variationen in der histologischen Schilddrüsenstruktur beschrieben:

In den Sommermonaten setzt sich die Schilddrüse der europäischen Sumpfschildkröte, *Emys orbicularis*, aus mehreren sphärischen Follikeln zusammen, welche in der Größe von zentral nach peripher zunehmen. Die schmalen Follikelzwischenräume sind durchzogen von zahlreichen Kapillaren. Die Follikelwände werden durch ein hochprismatisches Epithel mit basal gelegenem Zellkern gebildet. Die Follikelwände werden als Zeichen der Resorptionsphase gewertet werden (Marcu-Lapadat, 1996).

Vivien-Roels (1969) fertigte histologische Studien über die Variation von Schilddrüsen der juvenilen amerikanischen Sumpfschildkröte, *Trachemys scripta elegans*, über den Zeitraum eines Jahres an: Sie enthält eine große Anzahl an Follikeln, die voneinander durch Bindegewebsbälkchen und Blutkapillaren getrennt sind. Jeder Follikel wird aus abgeplattetem Epithel (kubisch oder prismatisch) gebildet, wobei die Höhe des Epithels funktionell vom Aktivitätsgrad abhängt und einen zentralen Hohlraum mit mehr oder weniger Kolloid ausfüllt. Das Kolloid der Zentralräume weist eine starke Affinität zu sauren Farbstoffen auf, ebenso die Bereiche der apikalen Zellpartien. Bei den jungen Schildkröten zeigt sich häufig ein polymorpher histologischer Aspekt. Es ist zu beobachten, dass einerseits dilatierte Follikel, abgeplattetes Epithel und reichlich Kolloid vorkommen, andererseits aber auch Follikel mit reduziertem Umfang und erhöhtem Epithel (hochprismatisch) und resorptiven Bläschen mit wenig Kolloid zu finden sind. Dies ist der Grund, warum es schwierig ist, aus histologischen Gesichtspunkten heraus den funktionellen Zustand der Schilddrüse zu interpretieren. Aufgrund einer großen Anzahl von Proben war es möglich, die Varianten in Bezug auf das Epithel, die Follikelgröße und -form und das Kolloid zu beobachten.

Im Verlauf des Herbstes und Winters (Oktober bis Februar) sind histologisch verschiedene Variationen sichtbar, übereinstimmend jedoch fehlt in allen Follikeln das Kolloid. Im Einzelnen liegen dilatierte Follikel mit kubischem Epithel benachbart mit Follikeln, deren Umfang sehr stark reduziert und deren etwas gestrecktes Epithel mit noch zahlreichen resorptiven Vakuolen durchsetzt ist. Wenn die Schilddrüse nicht den typischen Aspekt einer ruhenden Drüse zeigt, sind die Anzeichen für eine Stimulation schwach, ebenso wie

die intrathyreoidale Vaskularisation gering ist. Die histologischen Bilder zeigen eine funktionelle Ruhephase und korrespondieren mit einer Phase schwacher Sekretion. Im März zeigen sich Anzeichen einer Stimulation, die Follikel werden polymorph, die interfollikulären Räume werden von Blutkapillaren durchdrungen, die follikulären Zellen sind höher, Kolloid ist im Vergleich zum Winter mehr vorhanden und man beobachtet zahlreiche Vakuolen im Kolloid. Diese Modifikationen setzen sich während des gesamten Frühlings fort und erreichen im Juni/Juli ihren Höhepunkt. Das Epithel ist sehr erhaben, das intrazelluläre Kolloid ist fast nicht existent, das zentrale Lumen findet sich reduziert. Die Vaskularisation zwischen den Follikeln ist bedeutend. Dieser Zustand der Aktivität hält an bis in den September. Es erscheint also, dass bei der jungen Schildkröte die Schilddrüse ein Anzeichen funktioneller Ruhe während Herbst/Winter zeigt, der eine Periode intensiver Aktivität im Frühling/Sommer folgt.

Allgemeiner formuliert Semple (1975) dieses Phänomen: Generell zeigen Reptilien im Winterschlaf histologische Zeichen einer reduzierten Schilddrüsenaktivität, welche mit einer geringen metabolischen Rate korrelieren. Z. B. sind die sekretorischen Zellen bei amerikanischen Sumpfschildkröten, *Graptemys geographica*, im Sommer säulenförmig hoch und im Winter cuboidal und niedrig, wohingegen das Kolloid in den Follikeln im Sommer reduziert und im Winter reichlich ist. Die Jodidaufnahme ist im Winter bei den untersuchten Tieren reduziert.

Unterstützt wird diese Aussage von Frye (1991), der zahlreiche Follikel auf einer einfachen Schicht aus kuboidal bis schuppenartigen Zellen liegend vorfand; gefüllt sind die Follikel mit einem homogenen, azidophilen eiweißreichen Kolloid. Metabolische Veränderungen zeigen sich in Höhe und zytologischen Veränderungen des Follikelepithels. Tiere aus gemäßigten Klimazonen mit saisonalen Zyklen zeigen im Bereich des Epithels entsprechende Veränderungen: Die Drüse ist während der Hibernation weniger aktiv und die kuboidale Oberfläche des azinösen Epithels wird gewöhnlich mehr säulenförmig. Parafollikuläre Zellen sind in interfollikuläre Bindegewebssepten eingelagert.

Einen weiteren Einflussfaktor stellen Alter und Reproduktionsphase dar: So ist die Follikelepithelhöhe bei adulten Tieren der aquatilen Weichschildkröte, *Lissemys punctata punctata*, niedriger als bei juvenilen Tiere. Bei graviden Tieren ist sie sogar signifikant niedriger im Vergleich zu nichtgraviden Tieren. Bezüglich Größe und Follikelform besteht jedoch kein Unterschied zwischen graviden und nichtgraviden Tieren (Cupta et al., 1984). Im Gegensatz dazu wurden bei semiarid lebenden westlichen Zaunleguanen,

*Sceoloporus occidentalis*, sowohl bei adulten als auch bei juvenilen, geschlechtsunspezifisch saisonale Veränderungen im Bereich des Schilddrüsenepithels nachgewiesen. Dabei zeigten sich die geringste Epithelhöhe im Winter (Dezember bis Februar) und die größte Epithelhöhe im Sommer (Juni/Juli), jedoch werden keine signifikanten Abhängigkeiten von Alter und Reproduktionsphase beschrieben (Wilhoft, 1958).

Im Gegensatz zu obigen Autoren stellten Hulbert et al. (1988) fest, dass eine histologische Analyse der Schilddrüse keine Korrelation zwischen histologischen Strukturen und im Blutplasma gemessenen Hormonwerten zeigt.

### **2.1.2.3 Spezielle histologische Strukturen in der Schilddrüse**

#### **2.1.2.3.1 Insulinrezeptoren**

Bei In-vitro-Versuchen an Schilddrüsen von adulten weiblichen amerikanischen Sumpfschildkröten, *Chrysemys dorsalis*, konnte bewiesen werden, dass an den Microsomen der Schilddrüse spezifische Rezeptoren für Insulin vorhanden sind. Eine Bindung des Hormons an den Rezeptor ist abhängig von Zeit, Temperatur und microsomal Proteinkonzentration bei einem pH-Optimum von 8,0. Die Bindungsstellen an den Microsomen sind ähnlich den Rezeptoren von Insulinzielgeweben (Turyn et al., 1986). Einen weiteren Beweis für die Existenz spezifischer Insulinrezeptoren lieferte ein In-vitro-Versuch, bei dem die Glucose- und die Aminosäureaufnahme bei mit bovinem Insulin inkubiertem Schilddrüsenewebe gesteigert werden konnte (Machado et al., 1990).

#### **2.1.2.3.2 C-Zellen**

Bei Reptilien sind interfollikuläre C-Zellen der Schilddrüse zum Teil direkt, zum Teil über Feedbackmechanismen an der Synthese von Vitamin D3 beteiligt (Fry et al., 1979).

#### **2.1.2.3.3 mRNA für Proopiomelanocortin**

Shen et al (2002) wiesen bei der aquatilen chinesischen Weichschildkröte, *Peludiscus sinensis*, nach, dass mRNA für Proopiomelanocortin, einem Vorläufer von  $\beta$ -Endorphin, Melanotropin und Corticotropin, in der Schilddrüse exprimiert wird.

#### **2.1.2.4 Reparaturmechanismen der Schilddrüse**

Das Schilddrüsengewebe ist mit einem regenerativen Potential ausgestattet: Nach einer partiellen Schilddrüsenresektion bei der terrestrischen russischen Steppenschilddrüse, *Agrionemys horsfieldii*, konnte ein intensiver Reparaturprozess an der Organoberfläche beobachtet werden. Dieser wurde gewährleistet durch eine parenchymale Proliferation der Thyreozyten aus zerstörten Follikeln. Während der Hibernation sistierte die Heilung. Der funktionstüchtige Teil der Drüse reagierte auf die Resektion mit Hypertrophie und Hyperplasie der Thyreozyten und mit einer Zunahme von kleinen Follikeln (Glumova et al., 1978).

#### **2.1.2.5 Hypophysenvorderlappen**

In einer histologischen Untersuchung des Hypophysenvorderlappens (HVL) von der aquatil lebenden chinesischen Weichschildkröte, *Trionyx sinensis*, konnte gezeigt werden, dass basophile Typ B1 Zellen bezüglich Zellgröße und Granulainhalt mit der Höhe des Schilddrüsenepithels korrelieren. Auch hier können ähnlich den

Schilddrüsenepithelveränderungen von Schildkröten aus gemäßigten Zonen vier morphologische Phasen der genannten basophilen Zellen unterschieden werden:

Phase 1: In den Monaten März bis Juni finden ein Größenwachstum der Zellen und eine Akkumulation von Granula in diesen Zellen statt.

Phase 2: Im Juli und August zeigen sich Degranulation und Vakuolenbildung als Folge einer starken Sekretion.

Phase 3: Von August bis November fallen eine reduzierte Zellgröße und das Fehlen von Granula auf.

Phase 4: Zwischen Dezember und Februar kommt es zu einem geringen Zellwachstum und wenig Granula werden sichtbar (Yip et al., 1976).

#### **2.1.2.6 Rezeptoren für Schilddrüsenhormone**

Rezeptoren für T3 und T4 wurden in der Klasse Amphibia bei Kaulquappen in Leber, Schwanz und beim amerikanischen Leopardfrosch *Rana pipiens* im Gehirn nachgewiesen (Eales, 1984).

Wong et al. (1987) konnten bei Vertretern der Klasse Reptilia in einem In-vitro-Versuch beweisen, dass an Erythrozytenzellkernen der aquatilen chinesischen Weichschildkröte, *Trionyx sinensis*, der chinesischen Rattenschlange, *Ptyas korros* und der asiatischen Echse,

*Gekko gecko*, Rezeptoren für T3 vorhanden sind. Hierbei ist die Bindungsaffinität bei den Schildkröten geringer als bei Echsen und Schlangen. Außerdem wurden T3-Rezeptoren bei der in Mittelamerika vorkommenden Echse, *Anolis carolensis*, in der Leber nachgewiesen.

Bei Ratten als Vertreter der Klasse Mammalia konnten Expressionsorte für Schilddrüsenhormonrezeptoren im Bereich des Gehirns v. a. im Hypophysenvorderlappen, in Teilen des paraventriculären hypothalamischen Kernes, reichlich in der Kleinhirnrinde, dem Hippocampus und dem Bulbus olfactorius gefunden werden (Sakurai et al., 1993).

## **2.2 Physiologie der Schilddrüse**

### **2.2.1 Allgemeines**

#### **2.2.1.1 Biosynthese der Schilddrüsenhormone**

Das hervorstechende Merkmal der Schilddrüse ist die Fähigkeit, Jod aus dem Blutkreislauf zu konzentrieren. Dieses Jod in Form von Jodid wird über die Nahrung oder umgebendes Wasser temperaturabhängig aufgenommen, enteral resorbiert und in den Zellen der Schilddrüsenfollikel konzentriert (Denver et al., 1991; Hulbert et al., 1988). In diesen Follikeln wird das Jodid durch das membrangebundene Enzym Thyroxidperoxidase oxidiert (Denver et al., 1991). Das Enzym Thyroxidperoxidase gilt als Schlüsselenzym zur Bildung der lipophilen Schilddrüsenhormone, die aufgrund ihrer lipophilen Eigenschaft in Zellmembranen akkumulieren. Die Expression dieses Hämoproteines ist gewebsspezifisch, wirkt restriktiv auf die Schilddrüsenfollikelzellen und wird positiv kontrolliert durch thyroid stimulating hormone (Thyrotropin) (TSH) (Abramowicz, 1993; Prapunpoj, 2002).

In einem weiteren Schritt der Biosynthese wird nun das Jodid organisch in Form von Monojodtyrosin (MIT) und Dijodtyrosin (DIT) an Thyreoglobulin (TG) gebunden. (Baulieu et al., 1990.) Die Synthese von MIT und DIT kann innerhalb kurzer Zeit bewerkstelligt werden: Bei einem In-vitro-Versuch an den Schilddrüsen von der chinesischen Dreikielschildkröte, *Chinemys reevesii*, einer in gemäßigten Zonen vorkommenden aquatilen Schildkrötenspezies, konnten Chiu et al. (1975) zeigen, dass MIT und DIT innerhalb von 12 Stunden synthetisiert werden kann.

Bei Schlangen fehlt physiologischerweise das Enzym Iodothyrosindejodinase, weshalb hier höhere Konzentrationen von MIT und DIT als bei anderen Reptilien gemessen werden (Eales, 1984).

Eine weitere Jodierung führt zu Trijodthyronin (T<sub>3</sub>), reversem T<sub>3</sub> (rT<sub>3</sub>) und Thyroxin (T<sub>4</sub>), welche weiterhin an Thyreoglobulin gebunden sind. Anschließend wird das Thyreoglobulin exokrin in das Follikellumen sezerniert und dort im Kolloid gespeichert. Eine endokrine Sekretion wird durch den Mechanismus der Mikro- und Makropinozytose aus dem Follikellumen in die Epithelzelle gewährleistet. Hier erfolgt eine durch TSH gesteuerte Proteolyse in Lysosomen mit dem Resultat von freien jodierten Aminosäuren; T<sub>3</sub>/T<sub>4</sub> wird ins Blut sezerniert (Baulieu et al., 1990).

Die Biosynthese von Thyreoglobulin findet wahrscheinlich in den Follikelzellen statt. Durch Hydrolyse kann jederzeit wieder MIT, DIT, T<sub>3</sub> und T<sub>4</sub> gebildet werden (Denver et al., 1991).

Über den Blutkreislauf gelangen Schilddrüsenhormone in alle Gewebe des Tierkörpers. Das am meisten im Blut nachgewiesene Schilddrüsenhormon liegt in Form von T<sub>4</sub> vor und ist an Plasmaprotein gebunden, T<sub>3</sub> entsteht bei den meisten Vertebraten durch Dejodination aus T<sub>4</sub> im Zielgewebe und in der Leber (Kohel et al., 2001). Das hierfür benötigte Enzym 5'-Monodejodinase (5'MD) wurde bei der amerikanischen Sumpfschildkröte, *Trachemys scripta*, nachgewiesen und katalysiert den Schilddrüsenhormonmetabolismus in peripheren Geweben. Dieses Enzym ist vor allem in Leber und Niere mit einer hohen Affinität für T<sub>4</sub>, einer geringen Cofaktor-Abhängigkeit, einem pH-Optimum von 6,0 und 8,5 und bei einer Temperatur zwischen 28 °C und 37 °C aktiv. Besonders hervorzuheben ist eine 100fach höhere Enzymaktivität in der Niere im Vergleich zur Leber, die bisher bei keinem anderen Vertebraten nachweisbar war. Das Enzym katalysiert eine Dejodination am äußeren Ring des Schilddrüsenhormons, so dass aus T<sub>4</sub> im peripheren Gewebe T<sub>3</sub> entsteht. 80% des Plasma T<sub>3</sub> entstehen durch diesen Mechanismus (Hugenberger, Licht, 1999).

Metabolite wie freies MIT und DIT unterliegen einer Dejodierung im Kolloid. Abgespaltenes Jodid kann wieder über den Blutkreislauf verteilt, erneut von den Schilddrüsenzellen aufgenommen oder via Niere eliminiert werden. Die Geschwindigkeit der einzelnen Schritte hängt von den Umweltfaktoren und den physiologischen Konditionen der Lebewesen ab. Die hormonelle Regulation der Schilddrüse besteht in

einem Feedback-Mechanismus zwischen HVL und Schilddrüse mit dem Ziel der Aufrechterhaltung eines konstanten Hormonspiegels (W. Gardener Lynn, 1970).

## **2.2.2 Messmethoden**

### **2.2.2.1 Bestimmung der Schilddrüsenaktivität**

Einige der häufigsten Messmethoden zur Bestimmung der Schilddrüsenaktivität ist die Bestimmung der Menge an aufgenommenem Jodid, die Verstoffwechslungsrate und die Inkorporationsrate von Jodid in die vielfältigen Hormone. Solche Messungen werden vor allem durch radioisotopische Techniken und chromatographische Analysen geleistet (Gardener Lynn, 1970; Licht et al., 1989, 1990; Kühn, 1991). Beachtenswert hierbei ist jedoch, dass bei einer Injektion von radioaktiv markiertem Jod oft weniger als 10% der injizierten Dosis in die Schilddrüse aufgenommen wird (Etkin et al., 1974).

### **2.2.2.2 Bestimmung morphometrischer Daten der Schilddrüse**

Die Masse der Schilddrüsen bei adulten amerikanischen Sumpfschildkröten, *Chrysemys picta*, korreliert nicht mit der Körpermasse der Tiere. Im Mittel betrug die Schilddrüsenmasse  $64,9 \pm 4,7$  mg bei einer Körpermasse von  $387 \pm 11,9$  g (Chow et al., 1970). Dies steht im Widerspruch zu den folgenden Autoren.

Ein tierartlicher Vergleich von Schilddrüsen der aquatilen chinesischen Dreikielschildkröte, *Chinemys reevesii*, der Echse, *Gekko gekko*, und der asiatischen Kupferkopfnatter, *Elaphe radiata*, zeigte jedoch, dass die Aktivität der Drüse bei Schildkröten am geringsten und die relative Schilddrüsenmasse (entspricht der Schilddrüsenmasse im mg/100g Körpermasse) bei allen Spezies aber sehr ähnlich ist (Chiu et al., 1975).

Selbst innerhalb einer Art ist die absolute Masse der Schilddrüse bei adulten Tieren höher als bei juvenilen. Die relative Schilddrüsenmasse ist bei juvenilen wie adulten Tieren weitgehend identisch. Dies ergab eine Untersuchung an Schilddrüsen der aquatilen Weichschildkröte, *Lissemys punctata punctata* (Cuapta et al., 1984).

### 2.2.3 Zellphysiologie und Jodstoffwechsel

Das Jodid wird über einen aktiven Pumpmechanismus von der Basalmembran in die Follikelzelle befördert. Hierbei spielen verschiedene Faktoren eine Rolle. In diesem Zusammenhang wurden physiologische Daten bei aquatilen Zierschildkröten der Spezies *Chrysemys picta* erhoben: In der Extrazellulärflüssigkeit herrschen bei 24 °C ein pH von 7,66, eine  $\text{HCO}_3^-$ -Konzentration von 33,1 mmol/l, ein  $\text{pCO}_2$  von 33,6 mmHg, in den Schilddrüsenfollikelzellen herrschen ein pH von 7,26, eine  $\text{HCO}_3^-$ -Konzentration von 14,3 mmol/l. Im Kolloid können ein pH von 7,32, eine  $\text{HCO}_3^-$ -Konzentration von 16,5 mmol/l gemessen werden (Chow et al., 1982).

Eine integrale Rolle bei der Regulation des Jodtransportes durch die Schilddrüsenzellmembran spielt die Carboanhydrase (CA): Die CA-Aktivität verhält sich umgekehrt proportional ( $r = 0,993$ ) zur Schilddrüsenfähigkeit, Jod über die Plasmakonzentration zu konzentrieren. Dabei ist die CA nur in der Zytosolfraction der Schilddrüse nachweisbar. Eine Hemmung der CA bewirkt bei Schildkröten einen Anstieg der Jodkonzentration, des pH und eine Verminderung der  $\text{HCO}_3^-$ -Konzentration im Follikellumen. In den Follikelzellen sinkt die Jodkonzentration um 36%, die  $\text{HCO}_3^-$ -Konzentration um 82%, der pH sinkt von 7,2 auf 6,43 und die  $\text{Cl}^-$  Konzentration steigt um 69%. Damit führt eine Hemmung der CA-Aktivität zu einer Senkung der  $\text{HCO}_3^-$  Konzentration und des pH in den Follikelzellen und erlaubt damit einen gesteigerten Jodtransport in die luminale Flüssigkeit (Chow et al., 1984).

Weiterhin wurden Wasser- und Elektrolytinhalt, Zell-pH, Membranpotential und die  $^{125}\text{J}$ -Aufnahme in vitro bei Schilddrüsenfollikelzellen von *Chrysemys picta* bestimmt. Die Elektrolytkonzentrationen für  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$  und  $\text{Cl}^-$  beliefen sich auf 59,2 mmol/l, 119,0 mmol/l und 50,9 mmol/l Zellflüssigkeit. Eine Zugabe von TSH in die Zellkultur steigert die  $\text{K}^+$  und  $\text{Cl}^-$ -Konzentration, die  $\text{Na}^+$ -Konzentration hingegen sinkt in den betroffenen Zellen. Der Wasserinhalt wird mit 81,6 g/100 g Zellen angegeben; der Proteingehalt beläuft sich auf 8,7 g/100 g Zellen. Der ZellpH liegt bei 6,91. TSH und cAMP depolarisieren die Zellmembran,  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$  und  $\text{Cl}^-$  verteilen sich nicht gemäß ihrem elektrochemischen Gradienten über die Zellmembran, sondern  $\text{Na}^+$  wird aktiv aus den Zellen,  $\text{K}^+$  und  $\text{Cl}^-$  aktiv in die Zellen transportiert (Chow et al., 1985).

In weiteren In-vitro-Versuchen konnten Chow et al. (1984, 1986) bei *Chrysemys picta* und amerikanischen Sumpfschildkröten, *Pseudemys floridana*, die Vorgänge innerhalb der

Schilddrüsenzellen weitgehend offen legen: Der aktive Ionenaustausch ( $\text{HCO}_3^-$ ,  $\text{Cl}^-$ ,  $\text{J}^-$ ) findet über Ionenkanäle statt. Dabei wandern  $\text{Cl}^-$ -Ionen aktiv aus der Schilddrüsenfollikelzelle ins Lumen, im Gegenzug wandert  $\text{HCO}_3^-$  vom Lumen in die Zelle;  $\text{J}^-$  Ionen konkurrieren mit den  $\text{HCO}_3^-$ -Ionen. Die Jodidaufnahme über die Basalmembran in die Zelle geschieht über einen  $\text{Na}^+\text{J}^-$ Cotransport und wird durch TSH gesteigert (Steigerung des  $\text{Na}^+$ -Transportmechanismus bewirkt eine gesteigerte Jodidaufnahme). Verantwortlich für die Hauptakkumulation von Jodid in die Schilddrüse ist erstens dieser  $\text{Na}^+\text{J}^-$ Kotransport. Dieses  $\text{Na}^+\text{J}^-$ -Kotransportsystem ist verbunden mit einer  $\text{Na}^+\text{K}^+$ -Pumpe, wobei der aktive Jodtransport nicht immer mit der  $\text{Na}^+\text{K}^+$ ATPase-Aktivität korreliert. Zweitens wirkt Perchlorat hemmend auf eine Jodaufnahme und drittens existieren Transportprozesse, die unabhängig von obigem System funktionieren.

Die Beziehung zwischen pH-Regulation und Jodtransport wurde in einem In-vitro-Versuch an Schilddrüsen von *Chrysemys picta* und der amerikanischen Sumpfschildkröte, *Trachemys scripta*, von Chow et al. (1990) erforscht. Der normale pH-Wert des Schilddrüsenorgans beträgt 7,25. Im Blut hingegen wurde ein Wert von 7,66 gemessen. Die Konstanz des Schilddrüsen-pH-Wertes wird im alkalischen Milieu durch den Austausch von internen  $\text{HCO}_3^-$  mit externen  $\text{Cl}^-$  und im sauren Milieu durch den Austausch von internen  $\text{H}^+$  mit externen  $\text{Na}^+$  gewährleistet. Der Jodid-Transport ist Natriumionen-abhängig. Außerdem dient er in Zusammenarbeit mit dem Austausch von  $\text{Na}^+\text{-H}^+$ -Ionen und dem  $\text{Na}^+\text{-HCO}_3^-$ -Ko-Transport als Verfahren des pH-Regulationssystems zur Erhaltung der Akkumulation von Jodid. Dieser Mechanismus führt dann zum Anstieg des pH innerhalb der Schilddrüsenfollikel. Ist der pH-Wert höher als normal, arbeitet der natriumabhängige Transport zusammen mit dem  $\text{Cl}^-\text{-HCO}_3^-$ -Austausch zur Steigerung der Akkumulation von Jodid und bewirkt gleichzeitig einen Abfall des pH-Wertes in der Schilddrüse.

Bei der aquatilen Glattrückenschlangenhalschildkröte, *Chelodina longicollis*, findet eine Aufnahme von Jodid bereits bei 20-22 °C statt, eine Jodidabgabe und damit vermutlich eine Hormonausschüttung jedoch erst bei 30-32 °C. Die Aufnahme von radioaktiv markiertem Jod erreicht ihr Maximum oft erst nach mehreren Tagen bzw. Wochen; außerdem beweist eine aktive Aufnahme von Jodid nicht, dass Schilddrüsenhormonproduktion und Exkretion aktiv sind (Hulbert et al., 1988).

Bei Säugetieren werden Synthese und Sekretion von Schilddrüsenhormonen nicht nur durch TSH, sondern auch durch die Jodidkonzentration im Blut reguliert. Dieser

Mechanismus wird auch als Autoregulation der Schilddrüse bezeichnet. Bei geringer Jodkonzentration im Plasma werden die Aufnahmen von Jod im Magen-Darm-Trakt und die Hormonsynthese auch dann stimuliert, wenn TSH fehlt (Ranz, 2000). Dagegen werden bei hoher Jodkonzentration im Plasma die Produktion von T3 und T4 sowie die proteolytische Freisetzung dieser Hormone aus Thyreoglobulin gehemmt (Baulieu et al., 1990).

Liegen extrem hohe Jodidkonzentrationen im Plasma vor, so werden die Jodaufnahme in die Schilddrüse, die Synthese sowie die Ausschüttung der Schilddrüsenhormone zur Vermeidung einer hyperthyreoten Stoffwechselsituation vorübergehend gestoppt (Wolff-Chaikoff-Effekt). Diese Blockade der Schilddrüse zeigt sich nur vorübergehend, da nach wiederholter Verabreichung hoher Joddosen bei Ratten der hemmende Effekt verschwand und die Jodaufnahme der Schilddrüse wieder anstieg, die so genannte Escape-Reaktion des Wolff-Chaikoff-Effekts (Ranz, 2000).

## **2.2.4 Exogene Einflussfaktoren auf die Schilddrüsenphysiologie wie Jahreszeit, Temperatur, Ernährung, Licht und andere Einflüsse**

### **2.2.4.1 Saisonale Einflüsse**

Allgemein liefern verschiedene Autoren Hinweise, dass bei Schildkröten aus gemäßigten Klimazonen eine jahreszeitabhängige Aktivität der Schilddrüse besteht. So konnte Semple (1975) erstens mit Hilfe einer radioisotopischen Methode zeigen, dass bei der amerikanischen Sumpfschildkröte, *Graptemys geographica*, unter natürlichen Bedingungen die Aufnahme von Jodid in die Schilddrüse im Winter am geringsten ist und im Frühling bis zum Sommer hin ansteigt. Post-mortem-Untersuchungen an diesen Tieren zeigten, dass die Jodidaufnahme mit der Schilddrüsenaktivität – gemessen an histologischen Parametern - korreliert.

Vivien-Roels (1969) bemerkte zweitens bei der amerikanischen Sumpfschildkröte, *Trachemys scripta elegans*, ebenfalls eine jahreszeitliche Variation der Schilddrüsenhormone und ihrer Vorläufer. T3 und T4 steigt signifikant zu Beginn des Frühlings im März und bleibt auf einem hohen Level bis zum Juli. Parallel dazu sinkt der prozentuale Anteil von MIT und DIT, wohingegen dieser im Winter erhöht ist. Sie stellt damit einen Zusammenhang her zwischen funktionellen und morphologischen Gesichtspunkten: Das histologische Bild der erhöhten Aktivität korreliert mit einer vermehrten Hormonproduktion und -sekretion.

In einer Feldpopulation der amerikanischen Sumpfschildkröte, *Chrysemys picta*, wurden drittens die Plasmawerte von Testosteron, T4, FSH und LH gemessen. Die ersten drei Hormone zeigten eine gewisse Saisonalität, LH blieb unauffällig. T4 zeigte im Sommer einen einzigen Peak nach einem graduellen Anstieg im Frühling. Dieser T4 Peak korreliert mit einem Tiefpunkt der Testosteronwerte. Allgemein wurden, übereinstimmend mit den vorherigen Autoren, die geringsten Hormonkonzentrationen unmittelbar im Anschluss an die Hibernation gemessen (Licht, 1985). Ob ein Zusammenhang zwischen physiologischen Verhaltensweisen wie Eiablage und Paarungsaktivitäten zu den gemessenen Hormonschwankungen besteht, wurde nicht beschrieben.

Diese Ergebnisse stehen zum Teil in einem Widerspruch zu Untersuchungen bei der semiariden Landschildkröte, *Gopherus agassizii*, die einem charakteristischen saisonalen Wechsel in Bezug auf Schilddrüsenhormonwerte unterliegen. In allen Proben über den gesamten Untersuchungszeitraum war der T3-Wert unter 0,1 ng/ml. Der T4-Wert aber zeigte geschlechtsabhängige Zyklen, war während des Winterschlafes auf dem Tiefpunkt und stieg in der Aufwachphase an. Weibliche Tiere zeigten einen Peak im frühen Frühling ca. zwei Wochen nach Beenden der Hibernation. Reproduktionsaktive Böcke hingegen zeigten zwei Peaks: einen im Frühling und einen im Spätsommer. Der T4-Anstieg im Frühling korrelierte signifikant mit vermehrter Futteraufnahme, Follikelreifung und vermehrter Lokomotion, der Peak im Herbst bei männlichen Tieren hängt vermutlich mit einer gesteigerten Reproduktionsaktivität und Revierkämpfen zusammen, da gleichzeitig ein signifikant hoher Testosteronspiegel gemessen wurde. Es besteht jedoch keine Korrelation zwischen T4- und Testosteronwert (Kohel et al., 2001).

Ebenso sind bei der marinen Schildkrötenspezies *Lepidochelys kempi* solche charakteristische Schwankungen während eines Jahres bekannt. Männliche adulte Tiere zeigen einen signifikanten Anstieg von T4 und Testosteron im Serum in den Monaten Februar und März mit gleichzeitigem Auftreten von Paarungsaktivitäten und einem signifikanten Abfall von Serumtestosteron während der Eiablagezeit im Mai. Weibliche adulte Tiere weisen einen signifikanten Anstieg von T4 im Dezember während der Vitellogenese auf. Ein zweiter Anstieg der Tyroxinkonzentration fällt mit den Paarungsaktivitäten im März zusammen (Rostal et al., 1997).

Im Gegensatz dazu stehen Beobachtungen von Licht et al. (1985) bei Meeresschildkröten der Spezies *Chelonia mydas*, bei der T4-Konzentrationen über den Zeitraum von einem Jahr regelmäßig gemessen wurden. Die Tiere befanden sich in Gefangenschaft, die

Wassertemperaturunterschiede waren mit 1-3 °C sehr gering. Es zeigte sich, dass die gemessenen T4 Konzentrationen über das gesamte Jahr fast uniform waren. Die ermittelten Konzentrationen zeigten keine Abhängigkeit von Paarungsaktivitäten und parallel ermittelten, sich zyklisch verändernden Testosteronwerten (Licht et al., 1984). Bei einer anderen Meeresschildkröte, *Caretta caretta*, jedoch ist nach Wibbels et al. (1986) eine Erhöhung der Thyroxinkonzentration unmittelbar vor ihrer Wanderung messbar.

## **2.2.4.2 Temperatur- und Nahrungseinflüsse**

### **2.2.4.2.1 Nahrungs- und Kälteeinfluss**

Es gibt einen überwältigenden Beweis, dass die T4- und T3-Produktion direkt mit der Energieaufnahme bei bestimmten Säugetierspezies korreliert, im Speziellen mit der Kohlenhydrataufnahme. Die Antworten sind schnell und zeigen eine kontinuierliche Stoffwechselregulation in Relation zur kalorischen Verfügbarkeit. Die adaptive Natur dieser Antwort ist deutlich. So verhindert 2-Desoxyglucose die Dejodination von T4 bei humanen Fibroblasten de Leber in vitro. Weiterhin wird bei Ratten die Leberdejodinase durch Vitamin C- und E-Mangel gesteigert. Bei Kaninchen jedoch ist kein Einfluss der Ernährung auf die Menge und Art der Schilddrüsenhormone bekannt. Bei Vögeln führen Hungerperioden für wenige Stunden oder Tage zu einem bescheidenen Anstieg von Plasma T4 und einem Absinken von T3. Bei Enten hingegen findet ein Anstieg von T3, nicht jedoch von T4 statt. Bei Küken wiederum sind keine Veränderungen zwischen gefütterten und hungernden Tieren messbar. Während der Anfütterung ist dann aber ein Anstieg von T3 und T4 zu verzeichnen. Ein hungerndes Huhn zeigt eine reduzierte Leberdejodinase. Iatrogen verabreichte Glucose i.p. führt zu einem Anstieg von T3. Bei Enten existiert eine starke Korrelation zwischen Plasma T3 und Blutglucosewert. Ein andauernder Mangel an essentiellen Aminosäuren führt zu einem Absinken von T3. Allgemein ist die Konversion von T4 zu T3 von der Energiebalance bei den Vögeln beeinflusst.

Untersuchungen an Fischen (Salmoniden) als Vertreter der ektothermen Tiere zeigten, dass bei ihnen Nahrungsentzug mit einer Verringerung des Plasma T4-Wertes, mit einer verringerten Antwort auf bovines TSH, einer verminderten Verstoffwechslung des T4 und einer verringerten Produktion von T4 einhergeht. Ein chronischer Nahrungsmangel geht mit einer geringeren Verstoffwechslung von T3 einher. Die Konversion von T4 zu T3 wird innerhalb von 3 Tagen gestoppt durch eine Hemmung der Dejodinase vor allem in der Leber. Die Rezeptor T3-Empfindlichkeit sinkt binnen 3 Tagen, so dass allgemein gesagt

werden kann, dass Hungern einen peripheren Hypothyreoidismus durch Sinken der T3-Produktion und Abnahme der T3-Rezeptoren verursacht. Werden die Tiere mittels einer highprotein und highcaloric Diät angefüttert, ist eine vermehrte Konversion von T4 zu T3 zu verzeichnen. Weiteren Einfluss auf die Schilddrüsenhormone haben besonders die Nahrungskomponenten Kohlenhydrate, Fett, Pantothenensäure, Vitamin D und Vitamin C. Auch hier findet eine Schilddrüsenreaktion binnen Stunden statt. Tageszeitliche Schwankungen von T3 und T4 ist nur bei den Tieren messbar, die lediglich einmal täglich gefüttert werden, im Kontrast zu Tieren, die 3-4mal täglich gefüttert wurden. Fische, die über mehrere Wochen in totaler Dunkelheit gehalten wurden, zeigen wenige Stunden nach Lichtexposition einen T4-Anstieg, ein T3-Peak erfolgt dann wiederum nach mehreren Stunden. Allgemein liegt der Effekt von Nahrung in einer Steigerung der T4-Verfügbarkeit und einer gesteigerten T3-Produktion. Über einen längeren Zeitraum korreliert T3 mit dem kalorischen Nahrungsangebot. Weiterhin steigern ein adäquater Ernährungszustand und ein adäquater Testosteronlevel die Dejodination; eine Substitution mit T4 führt hingegen zu einem Absinken der Dejodinationsrate (Eales, 1984, 1988).

Unter histologischen Gesichtspunkten scheint bei Reptilien die Größe der Follikel mit der Futteraufnahme zu korrelieren: Bei der amerikanischen Sumpfschildkröte, *Trachemys scripta elegans*, sind bei sistierender Futteraufnahme die Follikel geringgradig kleiner als die der Kontrolltiere (McKibben et al., 1978).

Einen Beweis für den Einfluss von niedrigen Temperaturen neben den Nahrungseinflüssen auf die Schilddrüsenhormonproduktion wurden durch Versuche bei Mensch und Säugetier erbracht: Werden Mammaliavertreter (Mensch und Schwein) kurzfristig Kälte ausgesetzt, kommt es über eine TSH-Ausschüttung zu einer Stimulation der Schilddrüse mit der Folge einer vermehrten T4-Freisetzung. Bei lang andauernder Kälteexposition führt nur eine gleichzeitig gesteigerte Futteraufnahme zu einer Fortdauer der gesteigerten Schilddrüsenaktivität. Dabei ist eine deutliche Zunahme von T3 im Plasma innerhalb einer Stunde nach Futteraufnahme zu verzeichnen. Die Zunahme von T4 im Plasma ist weniger deutlich. Ein weiterer beeinflussender Faktor stellt die Art des Futtermittels dar. So sind Saccharose und Glukose potente Stimulatoren, was sich in einer Erhöhung des Plasma T3-Wertes niederschlägt. I.V. Infusionen mit Glukose dagegen zeigen keinen nennenswerten Effekt. Allgemein führt eine kalorisch reiche Futteraufnahme ca. eine Stunde postprandial zu einem Anstieg von fT3, T3 und T4. Beim Menschen führt Überernährung zu einem erhöhten Plasma T3, Fasten oder Unterernährung sind assoziiert mit reduzierten TSH und

T3. Im Stadium einer Unterernährung findet außerdem eine reduzierte Deiodination von T4 in der Leber statt.

Bei Ratten kommt es sogar zu einem Verfall von T3-Rezeptoren nach Futterabstinenz, allerdings muss der Zeitrahmen der Futterabstinenz mehrere Tage betragen. Verantwortlich für diesen Mechanismus ist Glucagon, welches als Gegenspieler des Insulins in Zeiten des Hungerns vermehrt freigesetzt wird.

Eine kühle Umgebungstemperatur bewirkt beim Schwein eine reduzierte Gewebeantwort auf T3 aufgrund einer reduzierten maximalen Bindungskapazität. (Dauncey, 1990)

In der Klasse Reptilia scheinen andere Einflussfaktoren auf die Schilddrüsenhormonproduktion zu wirken. So führt bei einer amerikanischen Sumpfschildkröte, *Chrysemis picta*, eine verlängerte Kälteexposition nicht zu einer Reduktion des zirkulierenden Serumthyroxines; ob Veränderungen während des Winterschlafes vorhanden sind, ist noch nicht geklärt (Mason, 1977).

Unterstützend stellten Marques et al. (1985) fest, dass bei einer anderen amerikanischen Sumpfschildkröte, *Chrysemys dorsalis*, die Schilddrüse bei einer Temperatur von 6 °C biologisch aktiv ist.

Vertiefend fand Licht (1990) in In-vitro-Versuchen mit Schilddrüsen der amerikanischen Sumpfschildkröte, *Trachemys scripta*, heraus, dass stimulierende Hormone wie TSH und T4 bei niederen Temperaturen um 5 °C zwar ihre Rezeptoren besetzen, ihre Wirkung entfalten sie allerdings erst bei steigenden Temperaturen.

Eine Erhöhung der Temperatur geht jedoch nicht linear mit einer Erhöhung des T4-Wertes einher (Licht et al., 1989).

#### **2.2.4.2.2 Wärme- und Lichteinfluss**

Konstant hohe Körpertemperaturen haben bei Reptilien schädliche Auswirkungen auf die Schilddrüsen- und Testikularaktivität: Konstante Licht- und Temperaturexpositionen (24 Stunden Licht, 27 °C Umgebungstemperatur) führen zu einem reduzierten Plasma T4-Gehalt. Nach 16 Wochen konstanter Licht- und Temperaturexposition kann T4 nicht mehr gemessen werden. Ebenso sind die Werte für TSH unterhalb der Nachweisgrenze gesunken. Histologisch sind diese Auswirkungen durch Untergang des funktionellen Follikel epithels gekennzeichnet (Murphy und Collins, 1980).

Bei der terrestrischen russischen Steppenschildkröte, *Agrionemys horsfieldii*, führt eine 24stündige Lichtexposition zu einem Sistieren der Schilddrüsenaktivität (Denver et al., 1991). Temperaturen außerhalb des optimalen Bereiches (zwischen 23 °C und 33 °C) führt bei *Agrionemys horsfieldii* zu einem Anstieg von T3 und T4 im Serum (Balletto et al., 1979). Eine Haltung mit variierenden Umweltbedingungen insbesondere des Tag-Nacht-Rhythmus führt zu steigenden Plasma T4- und TSH-Werten (Denver et al., 1991). Ähnliche Versuche mit amerikanischen Sumpfschildkrötenspezies führten ebenfalls zu dem Ergebnis, dass Umweltfaktoren (vor allem Temperatur) die Schilddrüsenhormonproduktion beeinflussen. Hierbei sind die T4-Werte unter variablen Bedingungen höher als unter konstanten, aber auch der Einfluss von Licht ist deutlich, da Schildkröten, kontinuierlich über 5 Tage beleuchtet, mit einer Schilddrüseninaktivität von 35 Tagen reagieren (Licht et al., 1990).

Ein tierartlicher Vergleich mit Echsen an Hand des semiariden Amerikanischen Zaunleguanes, *Sceloporus occidentalis*, zeigt, dass auch hier eine konstante Haltung bei ihrer Vorzugstemperatur über die Dauer von 13 Wochen zu einer vermehrten Sterblichkeit, vermehrter Häutung und histologisch zu einem erhöhten Schilddrüsenepithel bei allen Tieren führt. Diese Auswirkungen können revidiert werden, indem eine tägliche Nachtabenkung in der Haltung berücksichtigt wird. Zusammenfassend bedingt eine Hyperthyreose eine erhöhte Mortalität und bei dieser Echsenpezies ist die Hyperthyreose abhängig von der Umgebungstemperatur und nicht von der Photoperiode (Wilhoft, 1958).

Um einen thermischen Einfluss auf Schilddrüsen von Schlüpflingen zu ermitteln, führten O'Steen und Janzen (1999) T4-Messungen bei Schlüpflingen der aquatilen Schnappschildkröte, *Chelydra serpentina*, durch. Dabei stellten sie fest, dass eine negative Korrelation zwischen T4-Konzentration und Eitemperatur besteht. Die gemessenen Konzentrationen sind bei 30,5 °C um 44% geringer als bei 21,5 °C. Generell weisen weiblichen Schlüpflinge höhere Konzentrationen auf. Bei Applikation von T3 auf die Eischale bei einer Temperatur von 24,5 °C geht die metabolische Rate um 144% nach oben mit der Folge, dass sich die Inkubationszeit und die Schlüpflingsmasse verringern. Dabei wird kein Einfluss auf das Geschlecht sichtbar. Umgebungstemperaturen von 15 °C und 31 °C besitzen bei Schlüpflingen der amerikanischen Sumpfschildkröte, *Pseudemys floridana*, der terrestrischen Carolinadosenschildkröten, *Terrapene carolina*, der aquatilen Glattrückenschlangenhalschildkröte, *Chelodina longicollis*, und der aquatilen Sumpfschildkröte, *Chrysemys picta*, keinen Einfluss auf die Höhe der T4-Konzentration.

Dies steht im Gegensatz zu Schlüpflingen, bei denen eine Korrelation zwischen Schilddrüsenhormonkonzentrationen und Umgebungstemperatur besteht.

So führt bei *Chelodina longicollis* weder eine Thyroidektomie noch Thyroxininjektionen bei Temperaturen von 20-22 °C zu Veränderungen im Stoffwechsel, jedoch bei Temperaturen von 30-32 °C führt eine Thyroidektomie zu einer signifikanten Reduktion des Stoffwechsels, der durch Thyroxininjektionen wieder gesteigert werden kann (Hulbert et al., 1988).

### **2.2.4.3 Andere Einflüsse**

Bei der amerikanischen Sumpfschildkröte, *Trachemys scripta*, führen tägliche Injektionen von physiologischer Kochsalzlösung zu einer sinkenden Schilddrüsenaktivität. Licht et al. (1990) führen dieses Phänomen auf entstandenen negativen Stress zurück. Sie führen jedoch nicht aus, ob der Stress durch Handling oder durch die Injektion (Schmerzreiz, Fremdstanz im Tierkörper) verursacht wird.

Glumova et al. (1980) untersuchten die Auswirkung von anabolen Steroiden bei der ariden russischen Steppenschildkröte, *Agriemys horsfieldii*, in Bezug auf die morphofunktionale Wiederherstellung der Schilddrüse. Eine Verabreichung von Nanolon bewirkt histologisch eine Zunahme der Vaskularisation und der Kolloidresorption. Es kommt zu einem hormonalen Stress in der Schilddrüse, welcher sich in einer Hypofunktion des Organes in der Initialphase äußert.

Dimond (1954) führte experimentelle Untersuchungen an den Eiern und Embryonen der aquatilen Schnappschildkröte, *Chelydra serpentina*, mit Thiourea  $CS(NH_2)_2$  – ein potenter Inhibitor der Jodthyronindejodinase - durch. Ihre Ergebnisse lassen sich folgendermaßen zusammenfassen: Die Schilddrüse der Schnappschildkröte ist während mehr als der Hälfte der ca. 70tägigen Inkubationsperiode aktiv. Kolloid, welches etwa das erste Mal am Tag 26 sichtbar ist, wird während der weiteren 40 Tage freigesetzt. Die Eier wurden mit Thiouracillösung in 4 Entwicklungsstadien behandelt (am Tag 0, 25, 39 und 53), entweder durch Penetration durch die Eischale oder durch Injektion in den Dottersack. Die Reaktionen der behandelten Tiere variieren je nach Zeitpunkt der Verabreichung, der Konzentration des Wirkstoffes und der Behandlungsmethode. Bei einer optimalen Dosierung kommt es zu einer Vergrößerung der Schilddrüse, der Embryo bleibt kleiner, Schlupf bzw. Dottersackresorption ist deutlich verzögert bzw. komplett verhindert.

Veränderungen am Carapax wie Aufwölbungen und Schilderanomalien, unterschiedliches Längen-, Breitenverhältnis der Tiere und z. T. retardiertes Verhalten sind Krankheitserscheinungen wie sie bei einer Hypothyreose beim Säugetier bekannt sind. Einen weiteren Hinweis auf die Rolle von Schilddrüsenhormonen während der Embryonalentwicklung liefert die Beobachtung, dass bei Embryonen des australischen Salzwasserkrokodiles, *Crocodylus porosus*, je nach Entwicklungstag das Enzym Dejodinase eine unterschiedliche Aktivität in den einzelnen Organen aufweist (Shepherdley et al., 2002).

Hewitt et al. (2002) untersuchten die Auswirkungen von Wasserverschmutzung unter natürlichen Gegebenheiten beim juvenilen Mississippialligator, *Alligator mississippiensis*, in einem See. Dabei stellte sich heraus, dass die Schilddrüsen der Tiere, die in Bereichen mit einer höheren Wasserverschmutzung lebten, signifikant größere Epithelzellen und prozentual weniger Kolloid in den Follikeln zeigten. Keine Unterschiede waren bezüglich Epithelhöhe und Geschlecht der Tiere zu verzeichnen. Die gemessenen T4-Konzentrationen waren im Bereich der verschmutzten Wasserbereiche im Vergleich zu sauberen Wasserbereichen deutlich erhöht. Zusammenfassend kann davon ausgegangen werden, dass eine Wasserverschmutzung hier zu einer Steigerung der Schilddrüsenaktivität führt.

Eine weitere Ursache für einen Anstieg der Schilddrüsenaktivität kann durch einen Ausfall der Epiphyse bedingt sein: So führt eine Epiphysektomie bei der eurasischen Wasserschildkröte, *Mauremys leprosa*, zu einem Anstieg der Schilddrüsenaktivität (Stebbins und Eakin, 1958).

## **2.2.5 Endogene Einflussfaktoren auf die Schilddrüsenphysiologie**

### **2.2.5.1 Hormone des Hypothalamus, v. a. TRH**

Im Hypothalamus wird Thyreotropin-releasing-Hormon (TRH) synthetisiert, welches einen stimulierenden Effekt auf die Hypophyse besitzt (Baulieu et al., 1990). Weiterhin aktiviert das Corticotropin-releasing Hormon des Hypothalamus Thyreotropin (TSH) und Corticotropin. Dadurch ist eine Koinkidens von T4 und Corticosterone in saisonalen Zyklen zu erklären (Kohel et al., 2001). Ein negatives Feedback wird gewährleistet durch Somatostatin der Hypophyse und durch T3/T4 der Schilddrüse. Östrogen hebt bei Ratten die inhibitorische Wirkung der Schilddrüsenhormone auf: Die Anzahl der

TRH-Rezeptoren auf den relevanten Hypophysenzellen steigt, sekundär kommt es damit zu einer vermehrten Sekretion von TSH (Baulieu et al., 1990).

Bei adulten männlichen aquatilen Zierschildkröten der Spezies *Chrysemys picta* führt eine Gabe von ovinem TRH (50 µg/d für 8 Tage) zu keiner Plasma T4- oder Corticosteronerhöhung. Diese fehlende TRH-Antwort wird bei allen Ektothermen wie Fischen, Amphibien und Reptilien gefunden. Säuger und Vögel hingegen reagieren mit einer Steigerung der Schilddrüsenhormonproduktion in der Schilddrüse (Sawin et al., 1981).

Licht et al. (1988) untersuchten durch In-vitro-Versuche den Einfluss verschiedener Regelmechanismen auf die Schilddrüse. Die Versuche wurden an Schilddrüsen von Schlüpflingen der amerikanischen Sumpfschildkröte, *Trachemys scripta elegans*, vorgenommen. Dabei stellte sich heraus, dass eine Verabreichung von TRH durchaus zu einer Ausschüttung von TSH und dem Wachstumshormon (growth hormone) (GH) aus der Hypophyse führt, wobei bei Tieren, die bei einer Umgebungstemperatur von 28 °C gehalten wurden, eine geringere Hormonantwort auf TRH zu verzeichnen war als bei Tieren, die bei einer Temperatur von 20 °C gehalten wurden. Weiterhin sind mehrere Neuropeptide in vitro in der Lage, die Freisetzung von TSH zu stimulieren. Signifikante Reaktionen treten bei der Verabreichung von synthetischem TRH, ovinem corticotropen Hormon, GH-Releasinghormon-ähnlichen Neuropeptiden wie Ratten GH-Releasinghormon, humanes GH-Releasinghormon, vasoaktives intestinales Peptid und Urotensin I der Fischurophyse auf. Allgemein scheint die TSH-Antwort auf Neuropeptide bei *Trachemys scripta elegans* im Unterschied zu Säugetieren weniger spezifisch zu sein (Denver et al., 1989).

### **2.2.5.2 Hormone der Hypophyse, v. a. TSH**

Die Schilddrüse wird kontrolliert von der Hypophyse mit dem Thyreoidea stimulierenden Hormon Thyreotropin (TSH), einem Glykoprotein aus den Beta-Zellen des Hypophysenvorderlappens (Licht und Rosenberg, 1969).

Das humane Glycoprotein TSH besteht aus zwei Peptidketten ( $\alpha/\beta$ ), besitzt eine Halbwertszeit von ca. 60 min und wird in Leber und Niere metabolisiert. Seine Wirkungen sind vielseitig: Steigerung der Quantität und Vascularisation der Schilddrüse und vermehrte Synthese und Freisetzung von Hormonen durch Bindung an spezifische Rezeptoren an der Membranoberfläche von Schilddrüsen- und Fettzellen. Dies führt zu

einem intrazellulären Anstieg von cAMP mit der Folge einer verstärkten Resorption von Jodid, Zunahme der Thyreoglobulin-, Jodotyrosin- und Jodothyroninsynthese, Proteolyse von Thyreoglobulin und anschließender Sekretion von T3/T4 aus der Drüse. Außerdem wird eine Lipolyse im Fettgewebe stimuliert (Baulieu et al., 1990).

Gaben von TSH bei Reptilien führen bei steigenden Temperaturen zu einer Aktivitätssteigerung der Schilddrüse durch Proliferation der Thyreozyten mit dem Resultat einer gesteigerten Hormonproduktion und Freisetzung, ein Mangel an TSH oder Temperaturen um 5 °C äußern sich in einem Sistieren der Schilddrüsenaktivität und in einer Atrophie der Drüse. Damit ist die Schilddrüse relativ unempfindlich gegenüber Temperaturschwankungen und antwortet auf eine TSH-Stimulation zwischen 12 und 32 °C, wobei kein quantitativer Unterschied im Temperaturbereich zwischen 20 und 28 °C vorliegt (Gardener Lynn, 1970; Licht et al., 1989, 1990; Kühn, 1991).

Experimentell konnte nachgewiesen werden, dass eine Injektion von TSH im Einzelnen Folgendes bewirkt: Steigerung der Adenylatcyclase nach 2 Minuten, Steigerung der Endocytose nach 10 Minuten, vermehrte Oxidation von NADPH und NADH nach 5 Minuten, Steigerung der Sekretion von T3 und T4 nach 10 Minuten, vermehrte Aufnahme von Jodid durch eine Hemmung der Carboanhydrase nach 10 Stunden, vermehrte Inkorporation von Aminosäuren in Proteine nach 15 Stunden und Steigerung der Mitoserate nach 2 Tagen (Baulieu et al., 1990; Chow et al., 1984). Weiterhin bewirkt Thyreotropin bei der aquatilen Zierschildkröte, *Chrysemys pict.*, einen Anstieg des Zell-pH auf 7,7 und einen Anstieg der  $\text{HCO}_3^-$ -Konzentration auf 39,8 mmol/l (Chow et al., 1982).

Die Auswirkungen von TSH auf einzelne Follikelzellen werden in vitro folgendermaßen beschrieben: Werden Follikelzellen ohne TSH inkubiert, bilden die Zellen lediglich ein einschichtiges Epithel aus, das eine geringe Fähigkeit besitzt, Jod zu konzentrieren und auf einen Zugabe von TSH adäquat zu reagieren. Werden die Follikelzellen aber mit TSH kultiviert, lagern die Zellen sich follikelähnlich aneinander, konzentrieren Jod und antworten auf eine TSH-Zugabe adäquat (Chow et al., 1985).

Diese adäquate Reaktion äußert sich nach einer Gabe von gereinigter TSH bei Schlüpflingen der amerikanischen Sumpfschildkröte, *Trachemys scripta elegans*, in vitro in einer vermehrten Freisetzung von T4 (bis 35fach höher als normal). Dieses T4 zeigt in vitro eine schnelle inhibitorische Wirkung auf die Hypophyse, so dass von einem T4 Feedback-Mechanismus bei Nichtsäugetieren ausgegangen werden kann. Weiterhin zeigt sich TSH als ein potenter Stimulator für eine Jod <sup>125</sup>-Aufnahme. Eine Veränderung der

Plasma TSH-Konzentration korrespondiert aber nicht unbedingt mit einer Veränderung der Plasma T4-Konzentration. (Licht et al., 1988)

Die Stimulation der Schilddrüse von Amphibien und Reptilien mittels TSH gelingt mit Säuger-, Wasserschildkröten- und Strauß-TSH mit einer vermehrten Hormonausschüttung. Säugetiere antworten ausschließlich auf Säugetier-TSH (MacKenzie, Licht, 1984). Bei einem Vergleich der Aminosäuresequenzen des Thyreotropins der aquatilen Schnappschildkröte, *Chelydra serpentina*, und der Meeresschildkröte, *Chelonia mydas*, mit ovinem TSH stellte sich heraus, dass nur einzelne AS-Sequenzen unterschiedlich sind. Dieser Unterschied scheint physiologisch wenig Bedeutung zu haben, da die Schilddrüse mittels ovinem TSH zu einer vermehrten Aktivität stimuliert werden kann (MacKenzie et al., 1981). So bewirkt ovines TSH bei adulten, männlichen aquatilen Zierschildkröten der Spezies *Chrysemys picta* einen signifikanten Anstieg von Plasma T4, eine Erhöhung der Schilddrüsenfollikelzellen und eine vermehrte Jodidaufnahme. Keine signifikante Änderung tritt nach Gaben von TRH oder NaCl-Injektionen auf (Sawin et al., 1981). Außerdem antwortet die Schilddrüse von *Chrysemys picta* auf TSH und auf heterologes Gonatropin LH des Ochsenfrosches in vitro, sodass davon ausgegangen wird, dass die Schilddrüsenrezeptoren eine heterothyreotropische Aktivität besitzen (MacKenzie, Licht, 1984).

Ein weiteres im Hypophysenvorderlappen (HVL) produziertes Hormon stellt Prolaktin dar. Dieses wird in den Beta-Zellen des HVL synthetisiert (Licht und Rosenberg, 1969). Prolactin bewirkt bei Echsen eine Hypertrophie der Schilddrüsenepithelien und ein Absinken der metabolischen Rate (Etkin et al., 1972). Dieser Mechanismus scheint jedoch speziesabhängig zu sein, da weder TSH noch Prolaktin noch die Kombination aus beiden einen stimulierenden Effekt auf die Schilddrüsen der aquatilen chinesischen Dreikielschildkröte, *Geoclemys reevesii*, und Echsen der Gattung *Gekko gecko* in vitro zeigen. Bei einem Vergleich von asiatischen Kupferkopfnattern, *Elaphe radiata*, *Gekko gecko* und *Geoclemys reevesii* lösen TSH und/oder Prolaktin unterschiedliche Effekte aus. Teils wirkt es stimulierend, teils zeigt es keine Wirkung auf die Produktion von Schilddrüsenhormonen. Bei *Geoclemys reevesii* erfolgt eine Stimulation der Schilddrüse durch TSH nur in Kombination mit Prolaktin, die Verabreichung nur einer Substanz zeigt keine Wirkung (Chiu et al., 1975). Eine Stimulation der Schilddrüse von *Geoclemys reevesii* in vitro äußert sich in einer vermehrten Sezernierung von MIT, DIT und T4 in das umgebende Medium (Chiu et al., 1975).

### 2.2.5.3 Inhibition

Durch In-vitro-Versuche mit Schlüpflingen der amerikanischen Sumpfschildkröte, *Trachemys scripta elegans*, konnten Denver et al. (1988) beweisen, dass die Schilddrüsenhormone T3 und T4 einen inhibitorischen Effekt auf die basale und TRH-stimulierte TSH-Sekretion der Hypophyse haben. Dieser Effekt ist dosis- und zeitabhängig; außerdem scheint T3 potenter als T4 zu sein. In vivo korreliert dieses Phänomen mit einem artifiziell bedingten T4-Überangebot (bis 0,5 µg/8 g Körpermasse/d) mit einem geringen TSH-Gehalt in der Hypophyse. Weiterhin reduzieren Schilddrüsenhormone die GH-Antwort auf TRH, aber nur in hoher Dosierung und langem Zeitintervall, die basale Sekretion der Hypophyse bleibt bzw. steigt nach einer gewissen Zeit wieder an.

### 2.2.5.4 Hormonelle Interaktionen

Licht (1985) fand heraus, dass bei der aquatilen Zierschildkröte, *Chrysemys picta*, ein Anstieg von T4 sich umgekehrt proportional zu den gleichzeitig gemessenen Testosteronwerten verhält, also eine negative Interaktion zwischen Androgenen und T4 besteht (Rostral et al., 1998).

Experimentelle Untersuchungen von Heck et al. (1997) bei nicht geschlechtsreifen marinen Kemp's ridley sea turtles, *Lepidochelys kempi*, mit 17-beta-estradiol-Injektionen konnten keine Veränderungen der Serumwerte für T4, T3 und den schilddrüsenhormonbindenden Proteinen aufzeigen.

Östrogen als Gegenspieler zu Androgenen führt zu einer Hemmung der Genexpression für Androgenrezeptoren. Diese Tatsache wurde bei der italienischen Mauereidechse, *Podarcis sicula*, gefunden, bei der die Hodenaktivität durch eine Kombination der Wirkungen von Androgenen, Östrogen und T3 gesteuert wird. Außerdem wurden im Bereich der Testes Rezeptoren für T3 gefunden. Nach Injektion von T3 kommt es dann bei den entsprechenden Tieren zu einer vermehrten Bildung von Androgenrezeptoren (Cardone et al., 2000).

Melatonin in einer Dosis von 100µg/100g Körpermasse i.m. bewirkt bei der aquatilen indischen Klappenweichschildkröte, *Lissemys punctata punctata*, eine Reduktion der Schilddrüsengröße, der Follikelepithelzellohne, eine Verminderung der Schilddrüsenperoxidasewerte und der Plasmathyroxinwerte. Methylthiouracil (MTU) in

einer Dosis von 100 µg/100 g Körpermasse führt zu einer Hyperplasie der Drüse, wirkt inhibitorisch auf die Schilddrüsenaktivität mit reduzierter Peroxidaseaktivität und verminderter T4-Produktion. Die Verabreichung einer Kombination aus Melatonin und MTU mit je 100µg/100 g Körpermasse führt zu ähnlichen Veränderungen wie bei der alleinigen Gabe von Melatonin. Damit wirkt Melatonin wahrscheinlich inhibitorisch sowohl auf das Hormon Thyreotropin der Hypophyse als auch auf die Aktivität der Schilddrüse bei Schildkröten (Sarkar et al., 1997).

Beim Aal führt eine Verabreichung von T3 oder T4 in vivo zu einer Inhibition sowohl der Wachstumshormonsynthese als auch deren Freisetzung. Das heisst die Ausschüttung und Synthese von Wachstumshormonen (GH) wird durch ein negatives Feedback direkt auf Hypophysenebene gehemmt (Rousseau et al., 2002). Bei Schildkröten erfolgt ebenfalls eine Inhibition durch GH (Denver und Licht, 1988).

Eine Hyperthyreose, definiert als eine gesteigerte Produktion und Abgabe von T3/T4, senkt sowohl die basale TSH-Ausschüttung als auch die TRH-stimulierte TSH-Sekretion bei Schilddrüsen von Amerikanischen Sumpfschildkrötenspezies in vitro. Analog dazu steigert eine Hypothyreose, definiert als eine verminderte Produktion und Abgabe von T3/T4, sowohl die basale TSH Ausschüttung als auch die TRH stimulierte TSH Sekretion bei Schilddrüsen von Amerikanischen Sumpfschildkrötenspezies in vitro (Licht et al., 1988).

## **2.2.6 Arzneimittelwirkungen**

### **2.2.6.1 Wechselwirkungen von therapeutisch eingesetzten Pharmaka**

Acetazolamid (ein Sulfonamidderivat, wirksam als Carboanhydrasehemmer) in einer Dosierung von 200 mg/kg Körpermasse (KM) bewirkt einen Rückgang der  $\text{HCO}_3^-$ -Konzentration, ein Absinken des pH und des  $\text{pCO}_2$  in den Schilddrüsenzellen und im Kolloid und führt zu dem klinischen Bild der akuten metabolischen Azidose. Außerdem steigt die  $\text{Cl}^-$ -Konzentration in den Follikelzellen bei der aquatilen Zierschildkröte, *Chrysemys picta*. Eine Verabreichung von Acetazolamid in einer Dosis von 20 mg/kg/d für 7 Tage führt zu einem Anstieg der Jodaufnahme in die Schilddrüse. Dabei führt die gesteigerte Jodaufnahme nicht zwangsläufig zu einer Ausschüttung von Thyreotropin. Ouabain (Strophantin) in einer Dosierung von 50 µg/kg KM und Furosemid in einer Dosierung von 50 mg/kg KM bewirken einen Anstieg des pH-Wertes und der  $\text{HCO}_3^-$

Konzentration in den Schilddrüsenzellen. Im Kolloid aber werden niedrigere pH-Werte und  $\text{HCO}_3^-$ -Konzentrationen gemessen. Die goitrogene Substanz Methimazol, ein Imidazolderivat, in einer Dosierung von 20 mg/kg KM bewirkt einen Anstieg des pH-Wertes und eine Erhöhung der  $\text{HCO}_3^-$ -Konzentration in den Schilddrüsenzellen. Im Kolloid sinkt die  $\text{HCO}_3^-$ -Konzentration, der pH-Wert bleibt konstant (Chow et al., 1982, 1983).

Thyreotropin, 4-acetamido-4'-isothiocyano-stilbene-2,2'-disulphonate disodium salt (SITS) und Oubain steigern die luminale und zelluläre  $\text{Cl}^-$ -Konzentration im Schilddrüsengewebe. Acetazolamid steigert die zelluläre  $\text{Cl}^-$ -Konzentration, nicht aber die luminale Konzentration. Furosemid und Perchlorat steigert die zelluläre  $\text{Cl}^-$ -Konzentration und senkt die luminale  $\text{Cl}^-$ -Konzentration (Chow, 1982).

Ouabain, Furosemid, Monensin und Perchlorat senken die Jodidaufnahme in die Schilddrüsenzellen, die kaliumsparenden Antidiuretika wie Amilorid und Triamteren zeigen keinen Einfluss (Chow et al., 1986).

Amiodaron und sein Metabolit Desethylamidaron, ein kardiales Antiarrhythmicum, fungieren als Antagonisten am Schilddrüsenhormonrezeptor. Die kompetitive Hemmung geschieht mit geringer Affinität und geringer Potenz (Lim et al., 2002).

$\text{NH}_3$  fungiert als Schilddrüsenhormonrezeptor-Antagonist. Dabei bindet  $\text{NH}_3$  sowohl an die Untereinheiten  $\alpha$  als auch  $\beta$ , wobei er gegenüber Letzterem geringfügig selektiver erscheint. Durch die Bindung von  $\text{NH}_3$  am Rezeptor wird eine T3-induzierte Transskription verhindert. Bei Kaulquappen wird dieses Phänomen durch eine Unterbrechung der physiologischen Metamorphose deutlich. Die  $\text{NH}_3$  induzierten Effekte sind komplett reversibel, solange die toxische Dosis nicht erreicht wird. Bei einer Kaulquappe entspricht die maximale  $\text{NH}_3$  Dosis 5  $\mu\text{mol}/\text{Tier}$ . Im Vergleich zu Methimazol ist  $\text{NH}_3$  potenter, da er an den Zielorganen die Rezeptoren besetzt. Methimazol hingegen verhindert die Bildung von Schilddrüsenhormonen (Lim et al., 2002).

Glumova et al. (1980) verabreichte semiariden russischen Landschildkröten, *Agrionemys horsfieldii*, Anabolika (Retabolil) in einer Dosierung von 5 mg/kg KM, 4-mal. Anschließend wurden die Tiere euthanasiert, sezirt und die Schilddrüsen histologisch untersucht. Dabei stellte sich heraus, dass Retabolil eine morphologisch-funktionelle Umgestaltung des Schilddrüsengewebes bewirkt: Es kommt zu einer vermehrten Vaskularisation des interfollikulären Bindegewebes, zu einer vermehrten Permeabilität der Blutgefäße, zu einer Verkleinerung der Follikel, das thyroide Epithel erscheint kubisch

und im Zytoplasma der Thyreozyten ist eine hohe RNA-Aktivität messbar.

Zusammenfassend aktiviert Retabolil die Schilddrüse; dabei kommt es einerseits zu einer vermehrten Hormonsynthese, einer erhöhten Enzymaktivität, vermehrtem RNA-Gehalt in den Thyreozyten und im Kolloid.

Beim Hund führt ein Hyperkortisolismus zu erniedrigten Schilddrüsenbasalwerten. Diese Erniedrigung liegt bei Hunden mit Cushing-Syndrom bezüglich den T4-Wertes bei 52%, bezüglich des FT4-Wertes bei 9%. Im Bereich der T3-Konzentrationen traten keine Veränderungen auf. Nach medikamentöser Therapie mit Lysodren<sup>®</sup> stiegen die T3-, T4- und FT4-Konzentrationen bei fast allen Patienten mit Cushing-Syndrom an (Ruppert, 1998). Von Reptilien liegen diesbezüglich keine Veröffentlichungen vor.

### **2.2.6.2 Antithyroidal wirksame Pharmaka**

Prinzipiell lassen sich zwei Arten von Thyreostatika unterscheiden: Der erste Mechanismus beruht auf einer Inhibition des Jodtransportes in die Drüse oder Störungen innerhalb der Transformationen des Jodides, der zweite Mechanismus auf Störungen bei der Zusammenlagerung der Jodothyrosine z. B. durch das in der Schilddrüse vorkommende Enzym Peroxidase. Ersteres wird ausgelöst durch monovalente Anionen wie Thiocyanate oder Perchlorate, reversibel durch hohe Jodgaben, Letzteres wird ausgelöst durch Thionamide wie 6-n-Propylthiouracil (PTU) oder 1-methyl-c-mercaptoimidazol (MMI), nicht reversibel durch Jodgaben. Dabei wirken Thiouracil und seine Derivate wie Propylthiouracil (PTU) als potente Inhibitoren der Jodothyronindejodinase (kein Abbau von T4 zu T3); jedoch aufgrund der schwerwiegenden Nebenwirkungen (Hämolytische Anämie, Thrombozytopenie, Lethargie, Erbrechen und Anorexie) wird dieser Wirkstoff für die Therapie von Hyperthyreosen nicht mehr empfohlen. Aufgrund beider Mechanismen wirkt Ouabain. Es behindert die Na<sup>+</sup>K<sup>+</sup>-abhängige ATPase sowie den Transport von J<sup>-</sup>. Zu den natürlichen struminogenen Drogen zählen Brassicaarten wie Kohl und Senf mit dem Inhaltsstoff Goitrin (L-vinyl-2-Thiooxazolidon) und Euphorbiaceaarten wie Maniok (beinhalten cyanogene Glykoside) (Baulieu et al., 1990; Hönig, Ferguson, 1998).

Ein dritter Mechanismus verhindert die Proteinbindung von Schilddrüsenhormonen an Serumproteine durch kompetitive Hemmung und reduziert dadurch die Serumwerte für T3 und T4. Salsalate und sein Metabolit Salicylat gehören in diese Wirkstoffklasse (Wang et al., 1999).

Ein weiterer Mechanismus greift in den enzymatischen Abbau von Schilddrüsenhormonen ein. Ein Beispiel hierfür liegt in folgender Beobachtung vor: Die Verabreichung von Dexamethason beim Salzwasserkrokodil, *Crocodylos porosus*, führt bei Embryonen am Tag 60 zu einer verminderten Aktivität der Dejodinase in den Leber- und Nierenmikrosomen, am Tag 75 zu einer gesteigerten Dejodinaseaktivität in den Lebermikrosomen. Die Konzentrationen für die freien Schilddrüsenhormone bleiben jedoch im Plasma konstant, daraus folgernd hat die Verabreichung von Dexamethason lediglich Einfluss auf den enzymatischen Abbau der Schilddrüsenhormone, jedoch nicht auf ihre Produktion (Shepherdley et al., 2002).

Ein Beispiel für den zweiten Mechanismus stellt der Wirkstoff Methimazol dar. Diese struminogene Substanz führt nach einer 4-wöchigen Gabe bei Schlüpflingen der amerikanischen Sumpfschildkröte, *Trachemys scripta elegans*, zu einer vermehrten TSH- und GH-Ausschüttung. Ein signifikanter Effekt auf die Plasma T4-Konzentration konnte nach zweiwöchiger Gabe nicht nachgewiesen werden, während eine vierwöchige Gabe zu einem Absinken der T4-Konzentration in kaum messbare Bereiche führt. Parallel dazu konnten doppelt so hohe PlasmaTSH-Werte und eine verbesserte Ansprechbarkeit der Hypophyse auf TRH (zweifach) nachgewiesen werden (Licht et al., 1988). Weiterhin führt die Gabe von Methimazol zu einem signifikant dickeren Schilddrüsenepithel, einer erhöhten TSH-Konzentration und einer verminderten T4-Sekretion. Dabei wirkt Methimazol inhibitorisch auf die Biohormonsynthese durch eine Behinderung der Peroxydase-katalysierten Jodination. Bei adulten Tieren der aquatilen Zierschildkröte, *Chrysemys picta*, und der semiariden Gopherschildkröte, *Gopherus agassizi*, entfaltet der Stoff jedoch keine Wirkung. Als Nebenwirkung bildet Methimazol mit Zinkionen Chelatkomplexe, die zu einer Beeinträchtigung des Immunsystems und zu Geschmacksverlust führen können (Stamper et al., 1989).

Ein weiteres Beispiel für den zweiten Mechanismus stellt der Wirkstoff Iopanoate, ein Inhibitor der T4-Dejodinase beim Säugetier, dar. Dieser verhindert jedoch nicht eine T3-induzierte Metamorphose bei Amphibien (Eales, 1984).

## **2.2.7 Schilddrüsenhormone**

### **2.2.7.1 Allgemeines**

Bei poikilothermen Vertebraten kommen Schilddrüsenhormone entweder frei oder an Plasmaproteine gebunden vor. Eine Aufnahme findet im Zielgewebe statt, durch einen

Rezeptor im Zellkern wird eine spezifische Reaktion ausgelöst (Eales, 1984; Hulbert et al., 1988).

Die Schilddrüsenhormone haben Einfluss auf Rhythmus und Verlauf der Häutungen, auf das Wachstum und die ontogenetischen Entwicklungsabläufe sowie möglicherweise auch auf die Intensität der Zellatmung (Peters, 1985), außerdem greifen sie regulierend in die Nahrungsassimilation und Metabolismus sowie in die Reproduktionsaktivität ein (Kohel et al., 2001).

Beim Menschen sind außerdem folgende Effekte von Schilddrüsenhormonen bekannt: Differenzierung und Wachstum bezüglich Gehirnreifung, Knorpelproliferation und epiphyseale Reifung, Lungenreifung (Surfactant), hormonelle Entwicklung (Wachstumshormonregulation); metabolische Effekte im Sinne von O<sub>2</sub>-Verbrauch und Kaloriogenese, Mineralhaushalt, Kohlenhydrat-, Fett- und Proteinmetabolismus, Synergismus oder Antagonismus mit anderen Hormonen (Insulin, Steroide, Katecholamine) (Baulieu et al., 1990). So führt bei Mensch und Ratte ein Mangel an Schilddrüsenhormonen während der Embryogenese zu einer reduzierten Neuritenreifung (Farsetti 1993).

Bei einer genaueren Betrachtung besteht die Wirkung der Schilddrüsenhormone bei Säugetieren durch eine Regulation von Genexpressionen und damit durch die Bildung z. B. von Schlüsselenzymen. So besteht bei Ratten eine enge Korrelation zwischen  $\alpha$ -Glycerolphosphatdehydrogenase und dem Sauerstoffverbrauch in spezifischem Gewebe, eine Steigerung des Stoffwechsels geschieht via oxidativer Phosphorylierung und ATP-Hydrolyse. Weiterhin kommt es zu einer Proliferation des sarkoplasmatischen Retikulums im Skelettmuskel, einem Anstieg von Ca<sup>2+</sup>-Verfügbarkeit im Zytoplasma durch Steigerung seiner Mobilisation vom sarkoplasmatischen Retikulum. In der Leber kommt es ebenso zur Steigerung von frei verfügbaren Ca<sup>2+</sup>; die Calciumhomöostase wird durch Schilddrüsenhormone gesteuert (Dauncey, 1990).

Ein Vergleich zwischen gleichgroßen und gleichschweren Säugetieren und Reptilien (Maus und der semiariden Netzagame, *Amphibolurus nuchalis*) wurde festgestellt, dass ein Unterschied im Bereich der Mitochondrien besteht, die über die Schilddrüsenaktivität gesteuert werden. In dem Versuch wurden Säugetier und Reptil bei gleicher Körpertemperatur gehalten; dabei ist die Schilddrüsensekretion beim Säugetier höher als beim Reptil. Im Speziellen zeigen die Schilddrüsenhormone einen Effekt nicht auf die

Dichte der Mitochondrien in der Leber, aber auf den Cytochromgehalt und damit auf die metabolische Aktivität (Else et al., 1981).

Ein weiterer Einfluss von Schilddrüsenhormonen bezüglich einer Steigerung des Stoffwechsels gemessen am O<sub>2</sub>-Verbrauch ist bei Fischen, adulten Amphibien und Reptilien geringfügig. Jedoch bezüglich der Häutung sind die Schilddrüsenhormone in diesen Prozess deutlich involviert: Bei Echsen fördern Schilddrüsenhormone eine Häutung, bei Schlangen verhindern sie selbige (Etkin et al., 1974). Eine Besonderheit hierbei stellen die Schlangenspezies wie Streifenkletterner, *Elaphe taeniura*, und der Kobra, *Naja naja*, dar, bei denen eine relativ hohe Konzentration von MIT und DIT, aber eine geringe Konzentration von T4 im Blut nachweisbar ist (Chiu et al., 1975). T3 und T4 werden als aktive Schilddrüsenhormone bezeichnet, wobei T4 eine höhere biologische Aktivität besitzt (Denver et al., 1991).

Das Enzym  $\gamma$ -GT ist bei Reptilien in kleinen Blutgefäßen in kaum messbarer Konzentration vorhanden. Ein Fehlen von Schilddrüsenhormonen bei Ratten führt zu einer Reduktion von  $\gamma$ -GT, eine Substitution von Schilddrüsenhormonen führt zu einer Normalisierung der  $\gamma$ -GT. Über die Auswirkungen eines Fehlens von Schilddrüsenhormonen bei Reptilien wird von den Autoren keine Aussage gemacht (Hemmings et al., 1999).

### **2.2.7.2 Freies T3 (fT3) und freies T4 (fT4)**

Bei fT4 handelt es sich um den nicht an Protein gebundenen Anteil des Gesamtthyroxines. Es liegt in Bruchteilen von Prozenten des Gesamt-T4 vor, beim Hund zu etwa 0,1 – 0,3%. fT4 vermag die Zellgrenzen sofort zu penetrieren, wird zu T3 monodejodiert und entfaltet so seine hormonelle Wirkung.

Absolute Werte von T4 werden von der Menge des vorhandenen Trägerproteines beeinflusst, die absolute Menge des fT4 jedoch nicht. Daraus folgt, dass die Menge des fT4 ein exakteres Bild des metabolisch aktiven Anteiles des Gesamtthyroxines liefert (Kraft et al., 1994). So steigt z. B. während der Gravidität die Bindungskapazität der TBP für T4. Damit steigt die Menge des gebundenen T4, aber es ist kein Anstieg des fT4 zu verzeichnen. Ebenso fehlen klinische Anzeichen einer Thyreotoxikose, obwohl die totale T4-Konzentration mit einem klinisch signifikanten Hyperthyreoidismus einhergehen müsste (Baulieu et al., 1990).

Beim Menschen beträgt der freie Anteil von T4 etwa 0,03%. Hingegen steigt der prozentuale Anteil von fT3 und fT4 beim Seesaibling und bei der Regenbogenforelle mit ansteigender Umgebungstemperatur. Dabei korreliert der prozentuale Anteil von fT3 und fT4 mit den gemessenen Werten von totalem T3 (TT3) und totalem T4 (TT4). Daraus resultierend kommt der Autor zu dem Schluss, dass es bei einer ausschließlichen T4-Messung häufig zu einer falschen Interpretation kommt (Eales, 1984).

### **2.2.7.3 Reverses T3 (rT3)**

Als reverses T3 wird ein hormonell inaktives Schilddrüsenhormon bezeichnet, welches beim Menschen bei schweren Allgemeinerkrankungen mit gleichzeitig sinkendem T3- und T4-Spiegel ansteigt (Kraft et al., 1994). Über ein Vorkommen dieses Schilddrüsenhormones bei Reptilien ist bisher nichts bekannt.

### **2.2.7.4 Trijodthyronin (T3) und Thyroxin (T4)**

Eine metabolische Antwort auf T3 ist bei Schweinen nicht nur von der Hormonkonzentration, sondern auch von der Anzahl der spezifischen Rezeptoren abhängig. Die maximale Bindungskapazität von nukleären T3-Rezeptoren im Skelettmuskel ist 24 Stunden nach der Fütterung bei 26 °C Umgebungstemperatur höher verglichen mit einer Messung nach Fütterung mit energiearmen Futtermitteln.

Bei einer parenteralen Verabreichung von T3 i.v. (10, 20 oder 40 nmol T3/kg KM und einer Messung der metabolischen Rate über einen Zeitraum von 24 Stunden kommt es zu einem höheren PlasmaT3-Wert als nach einer Fütterung oder kurzer Kälteexposition (ca 12% höher). Eine Injektion von 6 nmol/kg KM in seit 72 Stunden fastenden Ratten hat keinen Effekt auf die metabolische Rate (Dauncey, 1990).

Beim Säuger führt eine Therapie mit T3 zu einem Abbau von T3-Rezeptoren; bei Poikilothermen gibt es darüber bisher keine Studien (Eales, 1984).

Bei Embryonen des Salzwasserkrokodiles, *Crocodilus porossus*, führt eine Verabreichung von T3 und/oder T3 + Dexamethason ab Tag 60 zu einer gesteigerten Surfactantbildung in der Lunge (Sullivan et al., 2002).

T3 besitzt eine höhere inhibitorische Wirkung bezüglich des Thyreoidea stimulierenden Hormons Thyreotropin (TSH) (in vitro) als T4 (Denver et al., 1991).

Beim Menschen beträgt die Halbwertszeit für T4 im Serum 6-7 Tage, für T3 einen Tag. Eine Metabolisierung der Hormone findet enzymatisch in Leber, Niere, und Gehirn statt

und wird über Dejodination und Desamination bewerkstelligt oder z. T. via Faezes oder Urin ausgeschieden (normale Ausscheidungsrate beim Menschen ca. 8 µg T4 und 3 µg T3 pro Tag) (Baulieu et al., 1990).

Eine Applikation von T4 per injectionem führt bei Echsen zu einer Steigerung des O<sub>2</sub>-Verbrauches um 25%, eine Schilddrüsenektomie senkt den O<sub>2</sub>-Verbrauch, jedoch nur bei Umgebungstemperaturen von 30 °C; bei 20 °C ist kein signifikanter Unterschied messbar. Eine vermehrte Aktivität im Sinne einer vermehrten Lokomotion konnte nach Thyroxinjektion nicht festgestellt werden (Bartholomew 1982; Etkin et al., 1974).

Eine Applikation von T4 über die Dauer von 2 Wochen bei Schilddrüsen mit Schilddrüsen von Schlüpflingen der amerikanischen Sumpfschildkröte, *Trachemys scripta elegans*, in vitro konnten Licht et al. (1988) zeigen, dass eine Verabreichung von T4 über die Dauer von zwei Wochen zu einer vermehrten GH-Sekretion führt. Histologisch war dieses Phänomen von einer reduzierten Epithelhöhe und einer vermehrten Kolloideinlagerung in die Follikel begleitet. Bei nur einer In-vitro-Applikation konnten erniedrigte Werte für TSH und eine verminderte Ansprechbarkeit der Hypophyse auf TRH ermittelt werden. Der akute Effekt auf eine pharmakologische Dosis von T4 beruht primär auf einer Hemmung der TSH-Ausschüttung, während der Langzeiteffekt in einer reduzierten Synthese von TSH besteht. Eine Hemmung der GH-Sekretion geschieht mittels Dopamin und Somatostatin. Interessanterweise korreliert eine geringe Plasma T4-Konzentration zwar mit geringem Körperwachstum, die metabolische Rate jedoch ist nicht signifikant niedriger als bei einem hypothyreoten Status (Stamper et al., 1989). So zeigen schilddrüsenektomierte Schlüpflinge von *Trachemys scripta elegans* ein signifikant reduziertes Wachstum zuerst im Bereich des knöchernen Skelettes und dann im Bereich der Körpermasse, kaum bis nicht mehr nachweisbare T4-Plasmakonzentrationen und eine Erhöhung der TSH-Konzentrationen. Eine Substitution von T4 hingegen führt nach ca. vier Wochen zu einem Körperwachstum, nachweisbaren Plasma T4-Konzentrationen und eine Normalisierung der TSH-Konzentrationen (Denver et al., 1988). T4 wirkt damit inhibitorisch auf TSH und GH (Denver et al., 1991).

Weiterhin stellte eine Arbeitsgruppe fest, dass Schildkröten der Gattungen *Trachemys*, *Pseudemys* und *Chrysemys* deutlich höhere T4-Konzentrationen im Plasma aufweisen als andere Gattungen (Licht et al., 1991).

### 2.2.7.5 Referenzwerte

Nach Kohel et al. (2001) wurde bei der Meeresschildkröte, *Caretta caretta*, ein Maximalwert für T4 von 1,0 ng/ml (1,28 nmol/l) gefunden, bei der aquatilen amerikanischen Zierschildkröte, *Chrysemys picta*, ein Maximalwert von 80 ng/ml (102,96 nmol/l) (ermöglicht durch das spezielle Transportprotein mit seiner hohen Aufnahmekapazität).

Für die semiaride Gopherschildkröte, *Gopherus agassizii*, werden die T4-Werte für weibliche Tiere von  $0,43 \pm 0,08$  bis  $2,87 \pm 0,24$  ng/ml ( $0,51 - 3,60$  nmol/l), für männliche Tiere von  $0,36 \pm 0,09$  bis  $2,45 \pm 0,28$  ng/ml ( $0,46 - 3,22$  nmol/l) angegeben (Kohel et al., 2001).

Licht et al. (1990) gibt für die adulte weibliche amerikanische Sumpfschildkröte, *Trachemys scripta elegans*, T4-Werte von  $131,1 \pm 17,4$  ng/ml ( $168,72 \pm 22,39$  nmol/l) und für adulte Böcke  $83,9 \pm 13,8$  ng/ml ( $107,98 \pm 17,76$  nmol/l) an. Weiterhin werden aber auch niedrigere T4-Werte mit  $> 100$  ng/ml ( $12,87$  nmol/l) angegeben (Hugenberger, Licht, 1999). Der T3-Wert lag in allen Fällen unter 1 ng/ml ( $0,15$  nmol/l). Die Konzentration an Plasmaprotein zeigt keinen Geschlechtsdimorphismus (Licht et al., 1999). Bei Schlüpflingen dieser Spezies werden Referenzwerte für T4 mit  $112,7 \pm 17,1$  ng/ml ( $145,04$  nmol/l  $\pm 22,00$  nmol/l) angegeben; bei thyreoektomierten Tieren wurden immer noch Werte von  $0,9 \pm 0,2$  ng/ml ( $1,16 \pm 0,25$  nmol/l) T4 gemessen (Denver et al., 1991). Diese Aussage steht im Widerspruch zu Stamper et al. (1989), die als Referenzwerte bei Schlüpflingen von *Trachemys scripta elegans* einen Referenzwert von  $31,26 \pm 23,0$  ng/ml ( $40,28 \pm 29,60$  nmol/l) angeben.

Balletto et al. (1979) gibt für männliche adulte semiaride russische Steppenschildkröten, *Agrionemys horsfieldii*, in den Monaten Juni/Juli Referenzwerte für T3 von  $0,19 \pm 0,08$  ( $1,38 \pm 0,12$  nmol/l) bis  $0,61 \pm 0,01$  ng/ml ( $0,93 \pm 0,02$  nmol/l) und für T4 von  $0,00 \pm 0,0$  bis  $0,69 \pm 0,1$  µg/100 ml ( $8,88 \pm 1,29$  nmol/l) an.

Im Vergleich dazu werden bei Hunden Referenzbereiche für T3:  $0,7 - 1,5$  ng/ml ( $1,08 - 2,3$  nmol/l); FT3:  $2,4 - 6,0$  pg/ml ( $3,69 - 9,22$  pmol/l); T4:  $1,5 - 4,5$  µg/dl ( $19,31 - 57,92$  nmol/l); FT4:  $0,6 - 3,7$  ng/dl ( $7,7 - 47,4$  pmol/l) angegeben (Bodner, Kraft 2000). Bei Katzen werden folgende Referenzbereiche angegeben: FT3:  $2,4 - 7,5$  pmol/l, fT4:  $6,43 - 33$  pmol/l; T3:  $1,2 - 2,3$  nmol/l und T4:  $12 - 37$  nmol/l (Kraft, Dürr, 1999).

Bei der aquatilen indischen Weichschildkröte, *Lissemys punctata punctata*, wurden von Sarkar et al. (1997) für Thyroxinkonzentrationen im Plasma folgende Werte ermittelt:  $102,76 \pm 7,03$  nmol/L ( $7,98 \pm 0,002$  µg/dl) bis  $108,23 \pm 11,31$  nmol/L ( $8,41 \pm 0,87$  µg/dl)

Für die aquatile Schlangenhals Schildkröte, *Chelodina longicollis*, wurden folgende Plasmakonzentrationen angegeben: T4 bei 20-22 °C  $0,69 \pm 0,11$  nmol/l ( $0,05 \pm 0,008$  µg/dl) und bei 30-32 °C  $0,55 \pm 0,11$  nmol/l ( $0,042 \pm 0,008$  g/dl), T3 bei 20-22 °C  $0,31 \pm 0,03$  ( $20,18 \pm 1,95$  ng/dl) und bei 30-32 °C  $0,28 \pm 0,05$  nmol/l ( $18,23 \pm 3,25$  ng/dl) (Hulbert et al., 1988).

Für adulte europäische Sumpfschildkröten, *Emys orbicularis*, wurden unter naturnahen Bedingungen (konstante Wassertemperatur bei  $21 \pm 1$  °C, natürliche Photoperiode) ein Referenzwert für Plasma T4 bei 30 µg/100 ml ( $386,10$  nmol/l) festgelegt (Marcu-Lapadat, 1996).

Norten et al. (1989) legten anhand n=3 folgende Referenzwerte für die Seychellen Riesenschildkröten, *Dipsochelys dussumien*, fest: T3:  $33,2 - 93,3$  ng/dl ( $0,4 - 1,2$  nmol/L); T4:  $1,08 - 1,54$  µg/dl ( $14 - 20$  nmol/L)

Greenacre et al. (2001) validierten einen hochsensitiven RIA zur Messung von T4 im Serum bei 42 Schlangen von 6 Spezies. Dabei erhielten sie T4-Konzentrationen zwischen  $0,21 - 6,06$  nmol/L ( $0,01 - 0,47$  µg/dl).

T4-Werte für die terrestrische mexikanische Gopherschildkröte, *Gopherus flavomarginatus*, werden durchschnittlich mit  $7 - 10$  ng/ml ( $9,01 - 12,97$  nmol/l) und für die Meeresschildkröte, *Chelonia mydas*, trotz saisonaler Zyklen das gesamte Jahr annähernd mit  $9$  ng/ml ( $8,9 - 10,5$  ng/ml) ( $11,45 - 13,51$  nmol/l), unabhängig von an- und absteigenden Testosteronwerten (Licht et al., 1985, 1984) angegeben. Bei der amerikanischen Zierschildkröte, *Chrysemys picta*, spielen saisonale Zyklen eine große Rolle, sodass hierfür laut Autoren nur jahreszeitbezogene Referenzwerte herangezogen werden können (Licht et al., 1991).

Beim grünen Leguan (*Iguana iguana*) geben Hernandez-Divers et al. (2001) einen T4-Referenzwert von  $30,0 \pm 0,84$  nmol/L ( $2,33 \pm 0,07$  µg/dl) an. Mader (2000) gibt als Referenzwerte für T4 für Grüne Leguane (*Iguana iguana*)  $1,5-4,6$  µg/dl ( $19,31 - 59,21$  nmol/l) an.

Für den Menschen werden folgende Referenzbereiche durch die technische Universität Dresden (2006) angegeben: FT3: 2,8 – 7,1 pmol/l; fT4: 12 – 22 pmol/l; T3: 1,3 – 3,1 nmol/l; T4: 66 – 181 nmol/l.

Tabelle 2-1: Übersicht Referenzwerte

	Spezies	ft3 (pmol/l)	ft4 (pmol/l)	T3 (nmol/l)	T4 (nmol/l)	Autor
Landschildkröten	Gopherschildkröte ( <i>Gopherus agassizii</i> ) weiblich				0,51 – 3,6	Kohel et al., 2001
	Gopherschildkröte ( <i>Gopherus agassizii</i> ) männlich				0,46 – 3,22	Kohel et al., 2001
	Russische Landschildkröte ( <i>Agrionemys horsfieldii</i> )			0,93 – 1,38	6,3 – 11,46	Balletto et al., 1979
	Gelbrand-Gopherschildkröte ( <i>Gopherus flavomarginatus</i> )				9,01 – 12,97	Licht et al., 1985
Wasserschildkröten	Zierschildkröte ( <i>Chrysemys picta</i> )				102,96	Kohel et al., 2001
	Amerikanische Sumpfschildkröte ( <i>Trachemys scripta elegans</i> ) weiblich				123,94 – 213,5	Licht et al., 1990
	Amerikanische Sumpfschildkröte ( <i>Trachemys scripta elegans</i> ) männlich				132,46 – 203,5	Licht et al., 1990
	Amerikanische Sumpfschildkröte ( <i>Trachemys scripta elegans</i> )			0,15	12,87	Hugenberger, Licht, 1999
	Amerikanische Sumpfschildkröte ( <i>Trachemys scripta elegans</i> ) juvenil				123,04 – 189,04	Hugenberger, Licht, 1999
	Amerikanische Sumpfschildkröte ( <i>Trachemys scripta elegans</i> ) juvenil				0 – 99,48	Stamper et al., 1989
	Indische Klappenweichschildkröte ( <i>Lissemys punctata punctata</i> )				102,76 – 108,23	Sarkar et al. 1997
	Schlangenhalschildkröte ( <i>Chelodina longicollis</i> )			0,28 – 0,31	0,55 – 0,69	Hulbert et al., 1988
	Europäische Sumpfschildkröte ( <i>Emys orbicularis</i> )				381,1	Marcu-Lapadat, 1996
Meeresschildkröten	Karettschildkröte ( <i>Caretta caretta</i> )				1,28	Kohel et al., 2001
	Suppenschildkröte ( <i>Chelonia mydas</i> )				11,45 – 13,51	Licht et al., 1985

Mammalia	Mensch erwachsen	2,8 – 7,1	12 – 22	1,3 – 3,1	66 – 181	Inst. f. klin. Chemie u. Labmed., TU Dresden, 2006
	Hund	3,69 – 9,22	7,7 – 47,4	1,08 – 2,3	19,31 – 57,93	Bodner, Kraft, 2000
	Katze	2,4 – 7,5	6,43 – 33	1,2 – 2,3	12 – 37	Kraft, Dürr, 1999

### 2.2.7.6 Interpretationen von Schilddrüsenhormonwerten

Bei der Interpretation von Schilddrüsenhormonwerten muss bedacht werden, dass die Höhe der Werte kein Indiz für die tatsächliche Hormonaktivität darstellt, da die Aktivität unter anderem abhängig ist von der Menge an Schilddrüsenhormon bindendem Protein, der zellulären Expression von Hormonrezeptoren, der Körpertemperatur und der Aktivität des Enzymes Dejodinase (O’Steen et al., 1999).

## 2.2.8 Transportproteine der Schilddrüse

### 2.2.8.1 Transportproteine der Schilddrüse bei Schildkröten

#### 2.2.8.1.1 Die Proteine unter molekularbiologischen Gesichtspunkten

Durch Versuche mit Schilddrüsen der Meeresschildkröte, *Caretta caretta*, und der Griechischen Landschildkröte, *Testudo hermanni*, konnte im Ultrazentrifugat des löslichen Schilddrüsenextraktes Thyreoglobulin mit 19 S als Hauptkomponente bei Vertebraten nachgewiesen werden. Bei niederen Vertebraten existiert außerdem eine stabile Untereinheit des Thyreoglobulins mit 12 S, die sich in der Schilddrüse während der Biosynthese von 19 S bildet. Das 27 S Protein macht hingegen nur zwei bis zwölf Prozent der gesamten jodierten Proteine aus. Der Jodgehalt ist jedoch bei 27 S höher als bei 19 S. Extrem gering ist der Jodgehalt bei 12 S Proteinen (Roche et al., 1968). Nach Reduktion des gereinigten Thyreoglobulines mit Mercaptoethanol entstehen fünf Jodopeptide mit unterschiedlicher Molekularmasse. Davon stellt das zweitgrößte Peptid den Vorläufer der zwei kleinsten dar (Kim et al., 1984).

### **2.2.8.1.2 Plasmaproteine allgemein**

Schilddrüsenhormone werden von den Plasmaproteinen Albumin, Transthyretin (TTR) und einem T4-bindenden Globulin gebunden. Sie unterscheiden sich in der Bindungsaffinität und „Abgabefreudigkeit“ für T3 und T4.

Die Synthese von Transthyretin findet neben der Leber v. a. im Plexus choroideus statt. Aus diesem Grunde ist in der Cerebrospinalflüssigkeit TTR das Haupttransportprotein. Die Aminosäuresequenz von TTR von Fischen und Amphibien ist der von Säugetieren sehr ähnlich (Schreiber, 2002).

Bei verschiedenen Schildkrötenarten und -spezies existieren merkliche interspezifische Variationen qualitativer und quantitativer Art bezüglich Bindungskapazität und der Art der Proteine (Licht et al., 1991).

So wird der T4-Transport bei Schildkrötenspezies wie der Meeresschildkröte, *Chelonia mydas*, und der aquatilen Moschusschildkröte, *Sternotherus odoratus*, durch Albumin und Präalbumin (entspricht Transthyretin) gewährleistet. Hier zeichnen sich die Proteine durch eine geringe Affinität, aber eine hohe Kapazität aus. Dies bedeutet, dass bei einer Zufuhr von T4 die Konzentration des Albumins nicht signifikant erhöht wird im Gegensatz zu dem hochaffinen Transportprotein bei der amerikanischen Sumpfschildkröte, *Trachemys scripta*, bei der eine Erhöhung des T4 mit einer Erhöhung des Transportproteines einhergeht (Glennemaier et al., 1993).

Bei anderen Schildkrötenspezies dient Albumin (mit hoher T4-Kapazität und geringer Affinität) und Transthyretin als Transportprotein (Licht und Pavgi 1992; Licht 1994).

Beim Säugetier wird T4 mit TGB (hohe Affinität, geringe Kapazität), Albumin (geringe Affinität, hohe Kapazität) und Transthyretin (intermediäre Affinität und Kapazität) transportiert (Harrowitz et al., 1996). Das Fehlen von Thyreoglobulin beim Menschen oder Transthyretin bei der Maus oder von Albumin beim Menschen und bei der Ratte ist jedoch nicht assoziiert mit einer Hypothyreose (Schreiber, 2002).

### **2.2.8.1.3 Transthyretin**

Richardson et al. (1997) untersuchten die Genexpression für Transthyretin in vitro bei der amerikanischen Sumpfschildkröte, *Trachemys scripta*, und bei der aquatilen Schnappschildkröte, *Chelydra serpentina*. Sie stellten fest, dass eine Genexprimierung im

Plexus choroideus stattfindet, jedoch keine Expression in Leber und Niere, den Expressionsorten der entwicklungs geschichtlich jüngeren Tiere. Es sind jedoch geringe Mengen von Transthyretin im Blutplasma nachweisbar. Vermutlich stammen diese Proteine aus dem Plexus choroideus. Bei den hier untersuchten Schildkrötenspezies wird damit das Thyroxin durch Albumin und  $\alpha$ -Globulin transportiert und an die Lipidmembranen der Zielzellen gebunden. Dabei ist Albumin das evolutionsgeschichtlich älteste Schilddrüsenhormon-bindende Protein, da es bei Fischen, Amphibien, Reptilien, Vögeln, Kloakentieren, Beuteltieren und Säugetieren mit Plazenta vorkommt. Beim Säugetier wird Thyroxin v. a. an ein  $\alpha$ -Globulin gebunden. Plasmaproteine werden mit Ausnahme der Immunglobuline in der Leber synthetisiert. Die oben genannten Forscher vertreten damit die Hypothese, dass die Transthyretin-Gen-Expression bei stammesgeschichtlich alten Reptilien zuerst im Plexus choroideus stattfand, erst später kamen Expressionsorte in der Leber bei Vögeln, Plazentatieren und einigen Beuteltieren dazu. Ergänzend hierzu treffen Power et al. (2000) die Aussage, dass im Gegensatz zu Säugetieren, Vögeln und Amphibien die TTR-Synthese bei Reptilien ausschließlich im Gehirn stattfindet. Bei Säugern und Vögeln findet die Synthese in Leber und Gehirn statt, bei Amphibien nur in der Leber (Power et al., 2000).

Im Gehirn ist Transthyretin das wichtigste Plasmaprotein zur Bindung und Transport von Schilddrüsenhormonen. TTR wird in den Epithelzellen des Plexus choroideus synthetisiert und ausschließlich Richtung Gehirn sezerniert. Je höher entwickelt der Neocortex, desto mehr steigt die Affinität für T<sub>4</sub> und sinkt die Affinität für T<sub>3</sub> im Laufe der Evolution. Dies könnte auch der Grund für die zunehmende Wichtigkeit der Dejodinase als Stoffwechselregulationsmechanismus im Bezug auf Schilddrüsenhormone im Gehirn sein (Schreiber et al., 2001). T<sub>4</sub> gelangt durch die Blut-Hirn-Schranke bei Mensch und Ratte ins ZNS, wird an Transthyretin gebunden und zu den Zielzellen transportiert. Das Enzym Dejodinase katalysiert die Umwandlung in T<sub>3</sub>. T<sub>3</sub> bindet an spezifische chromatingebundene Rezeptoren mit hoher Affinität. Es besteht eine direkte Korrelation zwischen einer Aktivierung der zerebralen Funktionen und einer Schilddrüsenhormonproduktion (Farsetti, 1993).

Das Plasmaprotein Transthyretin beim Salzwasserkrokodil, *Crocodylus porosus*, weist im Gegensatz zu Säugetieren eine höhere Affinität zu T<sub>3</sub> als zu T<sub>4</sub> auf (Prapunpoj et al., 2002).

#### **2.2.8.1.4 Albumin**

Bei der amerikanischen Sumpfschildkröte, *Trachemys scripta*, spielt Albumin im Plasma als T4-Bindungsprotein eine geringere Rolle als bei humanem Albumin und eine größere Rolle das Thyroxin-bindende Protein. Die Bindungsaffinität für Albumin ist bei *Trachemys scripta* ähnlich im Vergleich zu der Bindungsaffinität von humanem Albumin. Im Schildkrötenblutplasma liegt jedoch insgesamt weniger Albumin vor, so dass davon auszugehen ist, dass eine größere Menge von T4 an Thyroxin-bindendes Protein gebunden wird. Anderen Schildkröten fehlt dieses Thyroxin-bindende Protein, diese sind vollständig auf das in geringer Affinität bindende Albumin angewiesen, das außerdem eine geringere Kapazität als das Säugetieralbumin besitzt (Glennemeier, 1993).

Bei der entwicklungsgeschichtlich älteren aquatilen Schnappschildkröte, *Chelydra serpentina*, konnte ein duales Protein (TBP und gleichzeitig Vit. D bindendes Protein), das bei entwicklungsgeschichtlich noch älteren Arten vorkommt, nicht nachgewiesen werden. Hier wird T4 durch Albumin mit geringer Affinität und hoher Kapazität transportiert. Das TBG und Transthyretin konnte nicht nachgewiesen werden (Horowitz et al., 1996). Der Anteil des Albumins am Gesamtprotein ist ca. 10% geringer im Vergleich zu humanen Konzentrationen (Glennemeier et al., 2002).

#### **2.2.8.1.5 Thyroxin bindendes Protein**

T4 ist im Blutplasma bei der amerikanischen Sumpfschildkröte, *Trachemys scripta*, und vielen anderen Genera der Familie Emydidae (Sumpfschildkröten) an ein hoch-affines Protein gebunden, das so genannte Thyroxin-bindende Protein (TBP). Funktionell entspricht es dem nicht bei Reptilien vorkommenden Thyreoglobulin der Säugetiere und kommt bei adulten Tieren häufiger vor als bei Juvenilen. Außerdem zeigen weibliche Tiere höhere Konzentrationen des genannten Proteins als männliche Tiere (Licht et al., 1990, Licht 1994). Die Menge des zirkulierenden TBP korreliert mit dem zirkulierenden T4-Titer im Plasma (Pavgi und Licht 1992), bzw. das Entfernen dieses TBP aus dem Blutplasma führt zu einer massiven Reduzierung der Bindungsaktivität für T4 (Glennemaier et al., 1993).

In weiteren Versuchen stellten Licht et al. (1991) fest, dass das Verhältnis zwischen saisonalen Veränderungen in Plasma T4 und der T4-Bindungsaktivität bei drei verschiedenen Schildkrötenspezies unterschiedlich ist. So sind bei der aquatilen

Zierschildkröte, *Chrysemys picta*, saisonale Veränderungen sowohl im Plasma T4 als auch in TBP nachweisbar, d.h. die Menge des TBP ist am Ende der Hibernation minimal und maximal im Spätsommer etwa einen Monat nach einem T4-Peak. Bei Schlüpflingen hingegen konnte das Protein nicht nachgewiesen werden und bei juvenilen Tieren ist die Konzentration geringer als bei adulten Tieren. Im Gegensatz dazu stehen Beobachtungen bei der Meeresschildkröte, *Chelonia mydas*, und der terrestrischen mexikanischen Gopherschildkröte, *Gopherus flavomarginatus*, die relativ konstante Konzentrationen bezüglich T4 und den entsprechenden Transportproteinen aufwiesen. Weiterhin konnte eine Korrelation der Bindungsaktivität mit dem Schilddrüsenstatus nachgewiesen werden, d.h. im hypothyreoten Zustand ist TBP massiv reduziert und kann durch Gabe von T4 gesteigert werden.

Als Besonderheit weist dieses T4-bindende Protein (TBP) einen hohen Grad an struktureller Homologie zum Vitamin D-bindenden Protein der Säugetiere im Gegensatz zum T4-bindenden Protein der Säugetiere auf. Außerdem besitzt das Schildkröten-TBP die Fähigkeit, Vit. D zu binden. Damit leistet ein einfaches Protein ähnlich dem Vit. D bindenden Protein zwei wichtige Transportfunktionen, welche normalerweise von Proteinen mit zwei unterschiedlichen Genloci geleistet werden (Licht et al., 1994). Das Vitamin D und gleichzeitig T4 bindende Protein scheint nur in der Familie der Emidyidae vorzukommen (Horowitz et al., 1996).

Bezüglich der Bindungsaffinität an das TBP bei der amerikanischen Sumpfschildkröte, *Trachemys scripta*, bindet T3 10- bis 100fach geringer als T4 (Licht et al., 1990).

### **2.2.8.2 Transportproteine der Schilddrüse beim Menschen**

99,98% von T4 und 99,8% von T3 sind beim Menschen an Proteine gebunden (Prapunpoj, 2002) Dabei werden 70% des Thyroxins durch das so genannte Thyroxin bindende Globulin (TBG) gebunden. Bei diesem Globulin handelt es sich um ein in der Leber synthetisiertes und sezerniertes Glykoprotein, welches T4 nonkovalent bindet, unter Östrogeneinfluss eine längere Halbwertszeit aufweist und dadurch im Blutserum den dreifachen Wert erreichen kann. Die Serumkonzentration des Globulines steigend wirken auch: Heroin, Methadon, 5-Fluorouracil, Perphenazine und Clofibrate, während T4/(T3), Androgene, Glucocorticoide, Anabolika und L-Asparaginase senkend wirken. Die restlichen 30% werden durch Transthyretin (TTR), ein Präalbumin bestehend aus Globulin und Albumin, und einem Albumin bewerkstelligt. Bei Transthyretin handelt es

sich um ein 55 kDa Protein mit 4 identischen Untereinheiten mit 2 Bindungsstellen für T<sub>4</sub>. Jedoch wird nur ein T<sub>4</sub>-Molekül gebunden; die zweite Bindungsstelle wird durch ein Retinol bindendes Protein besetzt (Bartalena, 1990; Glennemaier et al., 1993).

### **2.2.8.3 Transportproteine im tierartlichen Vergleich**

Im Gegensatz zum Primaten Mensch wird Transthyretin (TTR) als das schilddrüsenhormonbindende Protein bei Säugetieren bezeichnet. Die TTR-Synthese findet bei Säugetieren und Vögeln in den Epithelzellen des Plexus choroideus und in der Leber statt, der Proteintransport wird über das Blutgefäßsystem gewährleistet. Bei Schildkröten findet eine Synthese des Proteines in Plexus choroideus statt, nicht aber in der Leber. Durch biochemische Analysen zeigte sich, dass der N-terminale Abschnitt des TTR die Schilddrüsenhormonbindung beeinflusst. Weiterhin fiel auf, dass aufgrund der ermittelten Aminosäuresequenz Krokodile näher mit Hühnern als mit Echsen verwandt sind. Außerdem sind die Aminosäuren am N-terminalen Ende bei Vögeln und Reptilien deutlich hydrophob im Vergleich zum Transthyretin des Säugers. Eine weitere tierartliche Besonderheit stellt das TTR des Krokodiles dar, das eine höhere Affinität für T<sub>3</sub> im Vergleich zu T<sub>4</sub> besitzt. Im Gegensatz dazu stehen Säugetiere mit einer höheren Affinität des T<sub>4</sub> zu TTR (Prapunpoj, 2002).

## **2.3 Erkrankungen der Schilddrüse**

### **2.3.1 Struma**

Als Struma wird jede nicht entzündliche Vergrößerung der Schilddrüse bezeichnet. Damit beinhaltet dieser Begriff einfache Hyperplasien über unterschiedliche Vergrößerungen bis zu Tumorbildungen alle Schilddrüsenveränderungen (Ippen, 1985). Die Ausprägung des Kropfes ist abhängig vom Grad der Reduktion des Hormonspiegels in der Zirkulation. Die Ursachen sind vielgestaltig. Erblisch bedingte mangelhafte Aufnahme von Jod, Synthesefehler beim Thyreoglobulin, Fehler während des Jodidtransportes, Defekte beim organischen Einbau von Jod z. B. wegen einer nicht stattgefundenen Oxidation etc. (Baulieu et al., 1990).

Hyperplasien entstehen in Form papillomatöser Proliferationen als krankhafte Prozesse, die dann durch Epithelknospung und -sprossung eine so starke Gewebeveränderung bedingen,

dass die eigentliche Struktur der Follikel verloren geht. Dieser Prozess entspricht dem Bild der Struma parenchymatosa (Ippen, 1985).

In umschriebenen geographischen Jodmangelgebieten wird von Zwart und Kok (1978) ein endemischer Kropf, auch einfaches Struma oder euthyroides Jodmangelstruma genannt, bei Reptilien beschrieben. Dessen Ausprägung kann homogen oder nodulär mit so genannten heißen (hohe Jod-Aktivität) oder kalten Knoten (geringe Jod-Aktivität) vorhanden sein (Baulieu et al., 1990). Als besonders empfänglich hierfür gelten auch die Riesenschildkröten der Aldabra- und Galapagosinseln, die in ihrem natürlichen Habitat einen sehr hohen Jodgehalt in ihrer Nahrung zur Verfügung haben (Marcus 1983). Nach Isenbügel (1985) sind herbivore Reptilien von dieser Erkrankung häufiger betroffen. Ursächlich beteiligt ist die Verfütterung einerseits jodarmer Nahrung und andererseits Grünfüttergaben, die goitrogene Substanzen enthalten. Hierbei handelt es sich um Thiocyanat und Goitrin. Symptomatisch äußert sich ein Jodmangel in einer ausgeprägten Kropfbildung, Lethargie, Anorexie und bei manchen Tieren in einem generalisierten Myxödem (Brogard, 1992). Durch eine tumorbedingte Kompression des Arterienstammes kommt es zur so genannten Einflusstauung. Beim Menschen wird dies häufig bei Jodmangelstruma beobachtet (Pers. Mitteilung Prof. Sachse, 2002).

Histologisch ist ein Jodmangel durch ein hyperplastisches, säulenartiges Epithel, sehr wenig Kolloid in den Vesikeln und einem interstitiellen Ödem charakterisiert (Marcus 1983, Brogard, 1992). Als Therapie der Wahl gilt eine Jodsubstitution mit ca. 1 mg/kg KM und Tag (Marcus 1983), bzw. 5 mg/kg/Ration via Futter oder Trinkwasser. Außerdem besteht die Möglichkeit, isotonisches Natriumjodid i.v. zu verabreichen (Brogard, 1992).

Eine Struma diffusa colloides mit häufig hochgradigen Kolloidstauungen in den Alveolen ist bei Reptilien mit Hibernation physiologisch (Brogard, 1992).

Tumoren der Schilddrüse kommen in Form von Thyreoideaadenomen (Isenbügel, 1985) und Karzinomen vor (Recklies 1989).

### **2.3.2 Fremdkörper im Bereich der Schilddrüse**

Selten finden sich Konkrementbildungen in Schilddrüsen. Diese ringförmig geschichteten, kalkhaltigen Ablagerungen werden auch als Kalkosphärite, Mikrolithe oder einfach als Konkreme bezeichnet. Man findet sie im Interstitium, im Epithel und im Kolloid der Schilddrüse, die ansonsten morphologisch unverändert ist (Ippen, 1985).

Im Rahmen einer visceralen Gicht können Gichttophi auch in der Schilddrüse gefunden werden (Frye, 1991).

Erstaunlicherweise konnten bei Befall mit Blutparasiten bisher in keiner Schilddrüse entzündliche Reaktionen oder histologisch nachweisbare Gewebeveränderungen festgestellt werden. Häufig werden hämogregarinenähnliche Protozoenzysten gefunden. Sie finden sich in unterschiedlicher Anzahl völlig reaktionslos sowohl in den Epithelzellen als auch in den Kapillaren des Interstitiums (Frye, 1991).

### **2.3.3 Thyreoiditiden**

Häufiger vorkommende akute Thyreoiditiden treten nur vereinzelt in Form einer vergrößerten Schilddrüse auf. Meist handelt es sich um herdförmige lokale Prozesse, die sich im Verlauf einer bakteriellen Septikämie ausbilden. Die selten vorkommende chronische Form der Thyreoiditis äußert sich in Form einer ausgeprägten interstitiellen Fibrose (Ippen, 1985).

### **2.3.4 Autoimmunbedingte Schilddrüsenerkrankungen**

Bei autoimmunen Schilddrüsenerkrankungen können Auto-Antikörper gebildet werden, die die Schilddrüsenfunktion stimulieren (Autoimmunhyperthyreose -> M. Basedow) oder hemmen (Autoimmunhypothyreose -> chronische lymphozytäre Thyreoiditis) (Spinas et al., 2004). Über ein Vorkommen dieser Erkrankung bei Reptilien liegen bisher keine Beschreibungen vor.

### **2.3.5 Syndrom der Schilddrüsenhormonresistenz**

Das Syndrom der generellen Schilddrüsenhormonresistenz beim Menschen - auch Refetoff-Syndrom genannt - (Muratori et al., 1991) ist definiert als verminderte Gewebeantwort auf den Schilddrüsenhormonspiegel. Dabei kommt es zu einer massiven Erhöhung der Hormonwerte in Abwesenheit eines gesteigerten Metabolismus oder einer TSH-Suppression, häufig in Kombination mit einer Struma-Bildung. Im Bereich der Transportproteine liegen keine Störungen vor. Ursächlich liegt eine Punktmutation in den Schilddrüsenhormonrezeptoren vor (Sakurai et al., 1993). Diese stellen die Zielzellen für T3 dar und sind im Zellkern lokalisiert. Hier kommt es nach Bindung von T3 an den Rezeptor (TR) zu einer spezifischen Genexpression. Für genannte Rezeptoren sind beim

Menschen zwei Subtypen bekannt: TR $\alpha$ , gefunden in hoher Konzentration im Skelettmuskel und Gehirn und eng verbunden mit der Herzfunktion, und TR $\beta$ , welches nicht in Nieren- und Herzgewebe entdeckt wurde. Bei dem klinischen Bild einer Hormonresistenz auf T3 kann eine Ursache eine Mutation im Bereich der Subtypen sein. Eine vermehrte Substitution von T3 kann dann z. B. zu einer Tachykardie führen. Weiterhin können bestimmte Analoga zu T3 an jene mutierte TR binden mit dem Resultat einer physiologischen Genexpression (Hai Fen Ye, 2001). Ob dieses Syndrom auch bei Tieren vorkommt, muss noch geklärt werden.

### **2.3.6 Folgen von Schilddrüsendysfunktionen**

Beim Säugetier ist eine Schilddrüsendysfunktion häufig assoziiert mit Veränderungen der renalen Funktion, des kardiovaskulären Systems insbesondere durch Beeinflussung der Sinusknotenfunktion und des Flüssigkeitshaushaltes im Organismus (Muratori et al., 1991; Zini et al, 1991).

#### **2.3.6.1 Hypothyreose**

Als Hypothyreose wird die Unterfunktion bis Funktionsausfall der Schilddrüse mit Verminderung des Thyroxingehaltes im Blut verstanden (Roche-Lexikon Medizin, 1992). Als Ursachen gelten das kongenitale Fehlen oder Verschwinden von Schilddrüsengewebe durch einen pathologisch destruktiven Prozess z. B. Thyreoiditiden, Therapien mit thyrotoxisch wirkenden Pharmaka, insuffiziente Stimulation der Drüse durch TSH, partiellem Ausfall der Schilddrüsenhormonsynthese mit einer kompensatorischen Kropfbildung, äußeren Faktoren wie ungenügende alimentäre Jodaufnahme oder Aufnahme struminogener Substanzen, weiterhin innere Faktoren wie kongenitale Defekte im Jodstoffwechsel (Baulieu et al., 1990).

Beim Hund werden Hypothyreosen v. a. ausgelöst durch vermutlich immunbedingte lymphoplasmazelluläre Thyreoiditiden, einer idiopathischen follikulären Atrophie ohne deutliche Hinweise auf Entzündungszellansammlungen bzw. Fibrose des Gewebes. In seltenen Fällen werden Hypothyreosen durch Neoplasien und kongenitale Erkrankungen ausgelöst. Die häufigsten klinischen Symptome sind Lethargie, Gewichtszunahme, kutane Veränderungen, seltener werden neurologische Symptome wie periphere Neuropathien (Larynxparese, Facialisparese, peripheres Vestibularissyndrom), Fertilitätsprobleme, okuläre Symptome sowie gastrointestinale und kardiovaskuläre Veränderungen beschrieben (Stockhaus, Kooistra, 2003).

Farsetti (1993) berichtet über die Auswirkungen eines Mangels bzw. eines Fehlens von Schilddrüsenhormonen bei Mensch und Ratte. Während der Embryonalentwicklung führt ein reduzierter Schilddrüsenhormonspiegel zu einer abnormalen Genexpression im ZNS mit der Folge einer abnormalen neuroanatomischen Entwicklung, erkennbar durch abnormales adaptives Verhalten und reduzierte Reflexe, es kommt zum Symptomenbild des kongenitalen Hypothyreoidismus. Histologisch erscheinen die Dendriten von Pyramidalneuronen verkürzt und von geringerer Dichte. Die Nervengeflechte allgemein sind mangelhaft ausgebildet, z. T. sind fehlerhafte Ausbildungen von Myelinscheiden erkennbar.

Bei hypothyreoten Ratten kommt es zu einem Kompensationsversuch durch die Zunahme von nukleären T3-Rezeptoren (Dauncey, 1990).

### **2.3.6.2 Hyperthyreose**

Die Hyperthyreose (Synonym: Thyreotoxikose) ist eine multisystemische Erkrankung. Charakterisiert wird sie durch eine Überfunktion der Schilddrüse mit der Folge einer gesteigerten Produktion und Abgabe von T3 und T4 ins Blut, und einer Suppression der hypophysären TSH-Sekretion (Roche-Lexikon Medizin, 1992). Als Ursachen von Thyreotoxikosen gelten toxische Adenome, multinoduläres toxisches Struma, toxisches Struma und Morbus Basedow, aber auch organspezifische Autoimmunerkrankung mit schilddrüsenstimulierenden Antikörpern, sog. Long acting thyroid stimulator IgG (LATS) (Baulieu et al., 1990). Brogard (1991) nimmt als weitere mögliche Ursache ein Fehlen von Temperaturschwankungen im Tag-Nacht-Rhythmus an. Die Symptome Anorexie und Muskelschwäche gelten als charakteristisch für dieses Krankheitsbild.

Histologisch liegen den klinischen Veränderungen multinoduläre adenomatöse Hyperplasien oder Adenome zugrunde. Bei Katzen handelt es sich in weniger als 5% um Karzinome. Die klinischen Symptome zeigen sich in einem veränderten dermalen Erscheinungsbild, Gewichtsverlust, Polyurie, Polydipsie, gastrointestinalen Störungen, Tachykardien, erhöhte Amplitude der R-Zacke, Vorhof und Kammerarrhythmien (Reusch, 2003). Labordiagnostisch liegen häufig eine Erhöhung der Erythrozytenzahl, ein Stressleukogramm und eine Erhöhung der Leberwerte als Begleitsymptome der Hyperthyreose der Katze vor (Hönig, Ferguson, 1998). Die Diagnose wird anhand eines erhöhten T4-Blutspiegels ( $> 3,5 \mu\text{g/dl} = 45 \text{ nmol/L}$ ) gestellt (Reusch, 2003).

Bei Mensch und Ratte ist bei einer Hyperthyreose die ANP-Plasmakonzentration (Atriales natriuretisches Peptid) signifikant erhöht. Nach einer mehrmonatigen Therapie mit Methimazol kommt es zu einer Normalisierung der ANP-Plasmakonzentration in Korrelation mit normalisierten T4-Werten.

ANP kommt in Granula der Vorhofmuskelzellen vor und bewirkt bei Volumenbelastung eine vermehrte Diurese, eine milde Muskelrelaxation und Vasodilatation und eine Inhibition des Renin-Angiotensin Aldosteron Systems (Muratori et al., 1991).

Menschen mit Hyperthyreose weisen regelmäßig eine Sinustachykardie und eine Variation von atrialen Arrhythmien wie z. B. Vorhofflimmern, Abnormitäten im Bereich des atrioventrikulären Blutflusses und Sinusknotendysfunktionen auf (Zini et al., 1991).

Hernandez-Divers et al. (2001) beschreiben die klinischen Auswirkungen eines funktionalen Adenomes der Schilddrüse beim Grünen Leguan, *Iguana iguana*, in Form von Polyphagie, Verlust der dorsalen Hautanhangsgebilde, Hyperaktivität, gesteigerte Aggression, Tachykardie und palpierbare Masse kranial der Apertura thoracis. Der T4-Wert belief sich auf 30 nmol/L. Die Therapie bestand in einer Thyroidektomie, das Tier kehrte in einen euthyroiden Status zurück.

### **2.3.6.3 Euthyroide Hyperthyroxinämie**

Dieses in der Humanmedizin beschriebene Krankheitsbild ist charakterisiert durch einen erhöhten Serumthyroxinspiegel ohne klinische Anzeichen einer Hyperthyreose. Kausal handelt es sich um Abnormalitäten im Bereich der Thyroxin bindenden Proteine, d.h. ein Übermaß an TBG oder TTR, oder eine Dysalbuminämie (Albumin mit einer höheren Affinität für T4) spielt hier die Hauptrolle (Bartalena, 1990).

### **2.3.6.4 Euthyroid Sick Syndrome**

Dieses Syndrom wird folgendermaßen definiert: Akute oder chronische Erkrankungen führen zu einer Verminderung der zirkulierenden T<sub>3</sub>- und T<sub>4</sub>-Konzentrationen aufgrund spezifischer Mechanismen (protektive Effekte) (Spinas et al., 2004).

Es wird angenommen, dass trotz niederem Plasmahormonspiegel die Patienten nicht hypothyreot, sondern metabolisch euthyreot bleiben (DeGroot, 1999).

## **2.3.7 Diagnostik**

### **2.3.7.1 Euthyreose**

Eine Euthyreose liegt nach heutigen Erkenntnissen dann vor, wenn nach einer TRH-Stimulation die unteren Grenzen der Referenzbereiche für Schilddrüsenhormone nach zwei und/oder vier Stunden erreicht oder überschritten wird. Im Gegenzug kann aber nicht von einer Hypothyreose gesprochen werden, wenn kein Anstieg der Hormone zu verzeichnen ist (Bodner, Kraft 2000).

### **2.3.7.2 Hypothyreose**

Die Diagnose Hypothyreose kann gestellt werden, wenn sowohl das klinische Bild einer Hypothyreose vorliegt, als auch die Schilddrüsenhormonkonzentrationen von T4 und fT4 unterhalb des Referenzbereiches liegen. Liegen weitere Begleiterkrankungen vor, kann die Diagnose Hypothyreose nicht gestellt werden, da Begleiterkrankungen wie Cushing-Syndrom, Diabetes mellitus, Infektionskrankheiten, Herzinsuffizienzen, Leber-, Nieren-, Gastrointestinalerkrankungen zu einer Erniedrigung der Schilddrüsenhormonkonzentrationen führen können. Zusätzlich können eine Bestimmung des cTSH und eine Durchführung des TRH-Stimulationstestes die Diagnose Hypothyreose erhärten (Kraft et al., 1994). Ein Drittel der hypothyreoten Hunde leidet außerdem an einer normozytären, normochromen und nichtregenerativen Anämie. 75% der hypothyreoten Hunde zeigen eine Hypercholesterinämie. Häufig sind weiterhin Abweichungen in Form einer Hypertriglyzeridämie, einer vermehrten Aktivität der alkalischen Phosphatase und Kreatininkinase im Serum nachzuweisen (Melian, 2004).

Beim Menschen ist ein hypoechogenes Struma mit einem heterogenen Wechsel der Echotextur und Konturunregelmäßigkeiten ein sonographische Parameter, der stark mit einer Schilddrüsendysfunktion verbunden ist. Dieses Phänomen wurde bei einer hypofunktionalen autoimmunen Erkrankung gesichtet (Morikawa et al., 1997).

Die Diagnostik des Euthyreoiden Sick Syndromes sollte aufgrund einer klinischen Diagnose mit Anamnese, Allgemeinuntersuchung und Befunderhebung, Blut- und Harnanalyse erfolgen. In der hämatologischen Diagnostik hat sich v. a. eine Kombination aus T4- und TSH-Bestimmung als brauchbar erwiesen. Dabei zeigt sich der T4-Wert erniedrigt, der TSH-Wert erhöht (Melian, 2004).

### **2.3.7.3 Hyperthyreose**

Beim Menschen werden als aussagekräftige Parameter die Werte von fT3 und fT4 bestimmt. Diese sind bei einer Hyperthyreose immer erhöht (Baulieu et al., 1990).

Bei der Hauskatze werden neben den klinischen Anzeichen v. a. die Bestimmung des Gesamtthyroxins, evtl. des fT4 und in fraglichen Fällen auch die Durchführung des T3-Suppressionstests sowie des TRH-Stimulationstests in die Diagnostik miteinbezogen (Kraft, Büchler, 1999). Als Hilfsdiagnostikum können außerdem folgende hämatologische Parameter herangezogen werden: In 90% der Fälle ist bei Katzen mit einer Hyperthyreose entweder die Alaninaminotransferase (ALT) oder die alkalische Phosphatase (ALP) erhöht. Andere Veränderungen zeigen sich in einer Hyperphosphatämie bei gleichzeitigem Fehlen einer Azotämie (Boyd, 2004).

## **2.4 Therapiemöglichkeiten bei Schilddrüsenerkrankungen**

### **2.4.1 Therapie der Hyperthyreose beim Säuger**

Bei Katzen wird zur Therapie einer Hyperthyreose mit Erfolg der Wirkstoff Carbimazol eingesetzt. Es handelt sich um ein Thionamid, das bei Katzen extrem schnell zu Methimazol konvertiert, welches die Synthese von Schilddrüsenhormon verhindert. Die Dosis beträgt 2,5 bis 5 mg/kg KM per os 2 bis 3x täglich. Nach 6-wöchiger Therapie verschwanden bei einem Großteil der behandelten Katzen die klinischen Symptome inkl. Rückgang palpatorisch vergrößerter Schilddrüsen. Die Therapie hat lebenslang zu erfolgen, da die Hemmung der Hormonsynthese reversibel ist (Chastain et al., 2001).

Beim Menschen mit Hyperthyreose zielt die Therapie auf eine Reduktion der schilddrüsenhormonproduzierenden Einheiten ab. Dies wird erstens erreicht durch die Gabe von antithyreoidalen Komponenten, welche die Synthese von Schilddrüsenhormonen und evtl. die Konversion von T4 zu T3 hemmen, zweitens mit einer lokalen Radiotherapie, die mit der Gabe von einer hohen Dosis radioaktiven Jodes zu einer Zerstörung von Schilddrüsengewebe führt, oder drittens einer subtotalen operativen Entfernung der veränderten Drüse (Baulieu et al., 1990; Boyd, 2004).

Calcium Iodat ist ein Radiokontrastmittel, das die periphere Umwandlung von T4 zu T3 hemmt. Es kann bei Katzen angewendet werden, die andere Thyreostatika nicht tolerieren.

Die Erfahrung mit diesem Mittel ist gering; es scheint keine Nebenwirkungen zu haben. Die Dosierung ist 15 mg/kg KM zweimal täglich per os (Hönig, Ferguson, 1998).

Große Mengen von oral verabreichtem Jodid hemmt ebenfalls die Ausschüttung von Schilddrüsenhormonen (Hönig, Ferguson, 1998).

## **2.4.2 Therapie der Hyperthyreose bei Reptilien**

Als Antithyreoide werden von Fry (1981) Basdene ND und Neo-Mercazole ND genannt. Der Erfolg mit diesen Substanzen wird von Brogard (1992) sehr kritisch bewertet; dieser Autor empfiehlt bei einer Hyperthyreose die Umweltfaktoren dahingehend zu optimieren, dass eine Nachtabsenkung der Temperatur via Beleuchtungsintervallen den natürlichen Habitaten angeglichen wird.

## **2.5 Ultraschall**

### **2.5.1 Allgemeines**

Unter dem Begriff Ultraschall werden Schallwellen mit Frequenzen  $>20$  kHz, d.h. oberhalb des Hörbereiches des Menschen, bezeichnet. Die Schallwellen werden künstlich mittels Kristallen im elektrischen Wechselfeld erzeugt. Sie unterliegen den Gesetzen der akustischen Physik. Brechung und Reflexion sind am geringsten am Übergang von Körperflüssigkeit bzw. Fettgewebe zu Muskel, dadurch ist ein weitgehendes Eindringen in tiefere Körperschichten möglich. Zu einer totalen Reflexion kommt es an Luft/Wasser-Grenzen. An rauen Oberflächen erfolgt eine Streuung oder frequenzabhängig eine Dämpfung durch eine Energieumwandlung in Wärme.

In der medizinischen Ultraschalldiagnostik werden Ultraschallwellen mit einer Frequenz von 3,5 bis 50 MHz nach dem Echographieprinzip verwendet. Gebündelte oder fokussierte, im Generator des Schallkopfes erzeugte, über eine Kontaktankopplung als kurze Impulse durch die Haut eingestrahlte Ultraschallwellen werden an Haut- und Gewebegrenzen bzw. an Organschichtgrenzen reflektiert und vom piezoelektrischen Empfänger als Echo im Schallkopf aufgenommen, in Elektronenstrahlen umgesetzt und nach Verstärkung auf einem Bildschirm sichtbar gemacht (Roche, 1984). Hierbei weisen die einzelnen Gewebe gegenüber der Schallausbreitung einen unterschiedlichen Widerstand, die akustische Impedanz, auf. Bei großen Impedanzwechseln z. B. Weichteil/Luft, werden die meisten Schallwellen reflektiert und nur wenige dringen tiefer

in den Körper ein, im Gegensatz zu Geweben mit geringen Impedanzwechslern wie z. B. Weichteil/Weichteil; dort werden nur wenig Schallwellen reflektiert. Der größte Teil der Wellen wird in tiefer liegendes Gewebe weitergeleitet (Barr, 1992).

Zur Darstellung von Organen wird meist die B-Scan-Methode verwendet. Der Applikator tastet zeilenförmig in Wechselrichtung schichtweise ab. Hierbei handelt es sich um eine zweidimensionale, lichtmodulierte Darstellung der Echos in Form energie- und intensitätsproportionaler, helligkeitsvariabler Lichtpunkte. Die entsprechend der Echointensität in Grautönen wiedergegebenen Punkte fließen – soweit von gleichwertigen Strukturen stammend - zu Flächen und Linien zusammen und geben bei adaptiver Verschiebung in schneller Folge sofort ein sichtbares Bild (Synonym: Real-time-Technik) (Roche, 1984).

In der medizinischen Ultraschalldiagnostik werden verschiedene Begriffe zur Beschreibung der erhobenen Befunde verwendet. So wird als Echogenität die relative Reflexionsbereitschaft eines Gewebes aufgrund der unterschiedlichen akustischen Impedanz benachbarter Gewebe bezeichnet; echoreich sind Strukturen mit erhöhter Echogenität. Sie sind reflexreich (echogen, hyperechoic) und stellen sich im B-Bild als helle (weiße) Flächen dar. Echoarme Strukturen besitzen eine verminderte Echogenität. Ihr reflexarmes (hypoechoic) Bild wird durch dunkle Bereiche dargestellt. Als inhomogen werden unregelmäßig verteilte Echos bezeichnet. Sie besitzen eine gemischte Echogenität. Echofrei oder reflexfrei sind Bereiche, die überhaupt keinen Schall zurücksenden (anechoic). Es handelt sich dabei meist um flüssigkeitsgefüllte Strukturen. Sie stellen sich als schwarze Flächen dar. Zur Befunderhebung werden Organe, Teilstrukturen von Organen, Tumore und auch pathologische Flüssigkeitsansammlungen nach Lage, Größe bzw. Ausdehnung, äußere Kontur bzw. Grenzen und Binnenstruktur beurteilt (Hittmair, 1991).

## **2.5.2 Sonographische Untersuchung der Schilddrüse von Schildkröten**

### **2.5.2.1 Lagerung der Schildkröten für die sonographische Untersuchung**

Die Landschildkröten werden in Brustlage untersucht. Anschließend kann der Untersucher manuell eine Vordergliedmaße nach kranial lateral strecken und mit der anderen Hand den Schallkopf führen (Pennick et al., 1991; Schildger et al., 1994; Casares, 1995).

### **2.5.2.2 Ankopplungsmöglichkeit zur sonographischen Untersuchung der Schilddrüse**

Ein limitierender Faktor für eine Ultraschalluntersuchung stellt die Relation der Größe des Schallkopfes zur Größe der Schildkröten dar (Frank, 1985).

Als Schallfenster, jene Stelle, an welcher eine Ankopplungsmöglichkeit besteht, ist die mediastinale Hautfläche zwischen Kopf und Vorderextremität geeignet. Dieses Fenster dient der Untersuchung von Leber, Gallenblase und des Herzens (Schildger et al., 1994; Pennick et al., 1991).

### **2.5.2.3 Sonographische Darstellung der Schilddrüse**

Die Schilddrüse stellt sich als homogene, echogene kreisförmige Struktur kranial des Herzens dar. Zur Identifikation eignet sich die Arterienaufzweigung der A. carotis communis in ihren rechten und linken Anteil. In dieser Aufzweigung liegt die Schilddrüse (Bühler, 1999)

## **3 Eigene Untersuchungen**

### **3.1 Material und Methode**

#### **3.1.1 Tiere**

##### **3.1.1.1 Herkunft und klinische Untersuchung der Tiere**

Für diese Arbeit wurden zur Ermittlung der Referenzbereiche der einzelnen Parameter fT3, T3, fT4 und T4 Blutproben über den Zeitraum eines Jahres von klinisch gesunden europäischen und russischen Landschildkröten entnommen. Weiterhin wurde die Schilddrüse der Tiere sonographisch untersucht. Die Untersuchungen wurden bei der Regierung von Oberbayern gem. § 8a des TierSchG angezeigt (BGBl I S. 1105).

Die Probanden rekrutierten sich aus klinikeigenen Tieren, aus von Privatpersonen zur Verfügung gestellten Tieren und aus beschlagnahmten Tieren, die in der Klinik für Fische und Reptilien eingestellt waren. Weiterhin wurden Blutprobenentnahmen und sonographische Untersuchungen der Schilddrüse an kranken Tieren vorgenommen. Bei den kranken Tieren handelte es sich um ambulante oder stationäre Patienten der Klinik für Fische und Reptilien der Tierärztlichen Fakultät der Ludwig-Maximilians-Universität, die ebenfalls klinisch und teilweise labordiagnostisch untersucht wurden.

##### **3.1.1.2 Auswahl der Tiergruppen**

Die Tiere wurden in vier Gruppen eingeteilt: 1. Gesunde Tiere, 2. leicht kranke Tiere, 3. schwer kranke Tiere und 4. Tiere mit einer Allopurinoldauermedikation.

###### ***3.1.1.2.1 Gesunde Tiere***

Als gesund wurden Tiere definiert, die ein ungestörtes Allgemeinbefinden bei gutem Ernährungs- und Pflegezustand aufwiesen. Weiterführende labordiagnostische Untersuchungen wie Kot-, Harn- und Blutuntersuchungen waren unauffällig. Routinemäßig durchgeführte Blutuntersuchungen erfassten Nieren- und Leberparameter. Diese waren Calcium ( $\text{Ca}^{2+}$ ), Phosphat, Harnsäure, AST, Glucose und Gesamtprotein.

### ***3.1.1.2.2 Kranke Tiere***

Als krank wurden die Tiere definiert, die ein gestörtes Allgemeinbefinden aufwiesen und für die eine klinische Diagnose anhand der durchgeführten Untersuchungen erstellt wurde. Häufig wurden Nephropathien, Hepatopathien, Parasitosen, Obstipationen, Legenot, posthibernale Anorexie, Leukozytosen verschiedener Genese und Traumen diagnostiziert. Die kranken Tiere wurden nochmals in 2 Gruppen unterteilt: in leicht kranke und schwer kranke Tiere.

#### **3.1.1.2.2.1 Leicht kranke Tiere**

Als leicht kranke Tiere wurden solche Tiere definiert, die eine geringfügige Störung des Allgemeinbefindens aufwiesen. Diese subjektive Einschätzung stützte sich auf Symptome wie verminderte Lokomotion, verminderte Futteraufnahme, verminderten Harn- und Kotabsatz, reduzierte Aufmerksamkeit, vermehrtes Aufsuchen von Wärmequellen bzw. vermehrte Ruhezeiten. Anamnestisch berichteten die Besitzer häufig von unspezifischen Verhaltensänderungen, den Tieren ginge es nicht so gut wie gewöhnlich. Durchgeführte weiterführende labordiagnostische Untersuchungen zeigten in einigen Fällen geringfügige Veränderungen, in einigen Fällen zeigten sich keine Veränderungen. Aufgrund der Untersuchungen konnte nicht in allen Fällen eine eindeutige Diagnose gestellt werden. Die Prognose wurde mit gut beurteilt.

#### **3.1.1.2.2.2 Schwer kranke Tiere**

Als schwer kranke Tiere wurden solche Tiere definiert, die eine mittelgradige bis hochgradige Störung des Allgemeinbefindens aufwiesen. Diese subjektive Einschätzung stützte sich auf Symptome wie Inappetenz bzw. Anorexie, reduzierte Aufmerksamkeit bis Apathie, veränderter Hydratationszustand (Ödeme, Exsiccose), neurologische Symptome, veränderte Vitalfunktionen, Bewegungsunlust. Weiterführende labordiagnostische Untersuchungen zeigten mittel- bis hochgradige Abweichungen von der Norm. Die Prognose lautete in der Regel vorsichtig bis infaust.

#### ***3.1.1.2.3 Tiere mit Allopurinolmedikation***

In dieser Gruppe befanden sich Tiere mit Allopurinoldauermedikation aufgrund einer Gichterkrankung, ansonsten aber ungestörtem Allgemeinbefinden seit mindestens 4 Wochen,

gutem Ernährungs- und Pflegezustand und labordiagnostisch unauffälligen Werten. Die Therapie bestand jeweils in der oralen Verabreichung von Allopurinol in einer minimalen Dosierung (25 mg/kg KM und Woche) bzw. einem Ausschleichen der Medikation. Die Zusammensetzung der Spezies, die Anzahl der untersuchten Tiere und der Gesundheitsstatus zum Zeitpunkt der Untersuchung ist in Tabelle 3-1 dargestellt.

**Tabelle 3-1: Untersuchte Spezies, Anzahl der Tiere mit besonderer Berücksichtigung des Gesundheitsstatus**

Spezies	Häufigkeit	Prozent	Gesunde Tiere	Leicht kranke Tiere	Schwer kranke Tiere	Allopurinol Tiere
Griechische Landschildkröten ( <i>Testudo hermanni</i> )	219	64,8	69	42	49	59
Maurische Landschildkröten ( <i>Testudo graeca</i> )	52	15,4	11	10	15	16
Russische Landschildkröten ( <i>Agrionemys horsfieldii</i> )	33	9,8	11	7	8	7
Breitrandschildkröten ( <i>Testudo marginata</i> )	8	2,4	5	1	1	1
Gelbkopfschildkröte ( <i>Indotestudo elongata</i> )	1	0,3			1	
Pantherschildkröten ( <i>Geochelone pardalis</i> )	8	2,4	1		7	
Europäische Sumpfschildkröte ( <i>Emys orbicularis</i> )	2	0,6			2	
Rotwangenschmuckschildkröten ( <i>Trachemys scripta elegans</i> )	8	2,4	3	1	4	
Köhlerschildkröten ( <i>Geochelone carbonaria</i> )	3	0,9	2		1	
Gelbwangenschmuckschildkröten ( <i>Pseudemys concinna</i> )	1	0,3			1	
Schmuckschildkröte ( <i>Trachemys scripta</i> )	1	0,3		1		
Waldschildkröten ( <i>Geochelone denticulata</i> )	1	0,3			1	
Glattrandgelenkschildkröte ( <i>Kynixis belliana</i> )	1	0,3	1			
Gesamt	338	100,0	103	62	90	83

### 3.1.1.3 Zusammensetzung der Tiergruppen

Die am häufigsten vorkommenden Spezies (europäische Landschildkröten und russische Landschildkröten) bzw. alle Landschildkrötenspezies setzten sich bezüglich Geschlecht,

Alter, Gewicht, dem Zeitpunkt der Untersuchungen und der Art der Unterbringung wie folgt zusammen:

### 3.1.1.3.1 *Geschlecht*

Bei den in dieser Arbeit untersuchten Schildkrötenspezies lässt sich aufgrund sekundärer Geschlechtsmerkmale das Geschlecht erst ab einer bestimmten physiologischen Reife determinieren. Bei 17 (5,8%) von 294 Tieren war keine Geschlechtszuordnung möglich (Tabelle 3-2).

**Tabelle 3-2: Verteilung des Geschlechts bei europäischen und russischen Landschildkröten (*Testudo hermanni*, *Testudo graeca*, *Testudo marginata*, *Agrionemys horsfieldii*)**

Spezies	Anzahl männliche Tiere	Anzahl weibliche Tiere	Anzahl Geschlecht unbekannt
Griechische Landschildkröte ( <i>Testudo hermanni</i> )	114	92	12
Maurische Landschildkröte ( <i>Testudo graeca</i> )	27	25	
Breitrandschildkröte ( <i>Testudo marginata</i> )	6	2	
Russische Landschildkröte ( <i>Agrionemys horsfieldii</i> )	12	16	5
Gesamt	159	135	17

### 3.1.1.3.2 *Alter*

Die Altersbestimmung bei Schildkröten ist speziesabhängig nur eingeschränkt möglich. Zumeist ist die Herkunft der Tiere unbekannt, eine Altersbestimmung aufgrund von Zahnwechsel entfällt, ein Zählen von Wachstumsringen am Panzerhorn gilt nicht als geeignetes Verfahren. Aus diesem Grund wurden die Schildkröten in drei Altersphasen eingeteilt: Adulte Tiere sind geschlechtsreif und weitgehend ausgewachsen, semiadulte Tiere sind um die Geschlechtsreife, abhängig von Haltung und Fütterung, in der Regel 6 Jahre +/- 2 Jahre und juvenile Tiere zeigen ein schnelles Wachstum und geschlechtsunspezifisches Verhalten. Die Anzahl der Tiere in Bezug auf Geschlecht und Alter ist in Tabelle 3-3 dargestellt.

**Tabelle 3-3: Altersverteilung bei europäischen und russischen Landschildkröten (*Testudo hermanni*, *Testudo graeca*, *Testudo marginata*, *Agrionemys horsfieldii*)**

Spezies	Adult	Semiadult	Juvenil
Griechische Landschildkröte ( <i>Testudo hermanni</i> )	159	34	25
Maurische Landschildkröten ( <i>Testudo graeca</i> )	32	12	8
Russische Landschildkröten ( <i>Agrionemys horsfieldii</i> )	21	6	6
Breitrandschildkröten ( <i>Testudo marginata</i> )	7	1	

### 3.1.1.3.3 Gewicht

Die Tierkörpermasse wurde im Rahmen der Allgemeinuntersuchung ermittelt, in Bezug zum Alter der Tiere gesetzt und die Mittelwerte, Standardabweichungen, Medianwerte, minimale und maximale Körpermasse der Tiergruppen ermittelt (Tabelle 3-4). Hierbei zeigte sich eine große Variabilität bezüglich der Körpermasse bei adulten Tieren: Dies erklärt sich erstens durch speziesspezifische regionale Unterschiede, z.B. sind Griechische Landschildkröten von Korsika deutlich kleiner als Griechische Landschildkröten von der Peloponnes in Griechenland. Zweitens ist das Größenwachstum bei Schildkröten stark nahrungsabhängig, so dass restriktiv gehaltene Tiere in der Regel kleiner bleiben und damit eine geringere Körpermasse aufweisen. Drittens zeigen Tiere innerhalb eines Geleges unter gleichen Haltungsbedingungen ein unterschiedlich starkes Größenwachstum. Diese Differenz bleibt bis ins adulte Alter bestehen und spricht für genetische Determinierung des Wachstums innerhalb einer Unterart. Viertens führen physiologische Vorgänge zu einer deutlichen Zunahme der Körpermasse, z.B. bei weiblichen Tieren während der Follikel- und Eianbildung. Physiologische Vorgänge können aber auch zu einer Reduktion der Körpermasse führen, z.B. Kommentkämpfe und Paarungsaktivitäten bei männlichen Tieren. Fünftens verursachen pathologische Zustände einerseits eine Körpermassenzunahme durch z.B. eine Tumormasse, durch einen Aszites, andererseits eine Körpermassenabnahme durch chronische Erkrankungen, z.B. eine Parasitose des Magen-Darm-Traktes.

**Tabelle 3-4 : Verteilung der Körpermasse in g in Bezug zur Spezies und zum Alter der Tiere**

Spezies	Altersgruppe	Mittelwert	Standardabweichung	Median	Minimum	Maximum
Griechische Landschildkröte( <i>Testudo hermanni</i> )	Adult	1233	680	1050	314	3940
Griechische Landschildkröte( <i>Testudo hermanni</i> )	Semiadult	198	64	420	289	504
Griechische Landschildkröte( <i>Testudo hermanni</i> )	Juvenil	266	69	270	122	425
Maurische Landschildkröten ( <i>Testudo graeca</i> )	Adult	993	588	750	320	2470
Maurische Landschildkröten ( <i>Testudo graeca</i> )	Semiadult	535	298	460	330	1435
Maurische Landschildkröten ( <i>Testudo graeca</i> )	Juvenil	298	96	284	101	420
Russische Landschildkröten ( <i>Agrionemys horsfieldii</i> )	Adult	845	359	757	423	1610
Russische Landschildkröten ( <i>Agrionemys horsfieldii</i> )	Semiadult	314	124	286	210	550
Russische Landschildkröten ( <i>Agrionemys horsfieldii</i> )	Juvenil	178	39	170	136	249
Breitrandschildkröten ( <i>Testudo marginata</i> )	Adult	2026	956	2250	780	3160
Breitrandschildkröten ( <i>Testudo marginata</i> )	Semiadult	430		430	430	430

#### **3.1.1.3.4 Zeitpunkt der Untersuchungen (Jahreszeit)**

Die Anzahl der Probennahmen und sonographischen Untersuchungen in Bezug auf die Jahreszeit unter Berücksichtigung der einzelnen Spezies wird in Tabelle 3-5 dargestellt. Auffällig hierbei ist eine besonders hohe Anzahl an Probanden in der Zeit von August bis Oktober. In diesem Zeitraum wurden viele Tiere zum so genannten Wintercheck in der ambulanten Sprechstunde vorgestellt. Bei den Tieren, die im Zeitraum November bis Januar als Probanden dienten, handelt es sich um Tiere, die keiner Hibernation zugeführt und während dieser Zeit in Terrarien gehalten wurden.

**Tabelle 3-5: Anzahl der Tiere der einzelnen Spezies in den verschiedenen Jahreszeiten**

Spezies	Anzahl			
	Feb. – April	Mai – Juli	Aug. – Okt.	Nov. – Jan.
Griechische Landschildkröten ( <i>Testudo hermanni</i> )	40	67	80	32
Maurische Landschildkröten ( <i>Testudo graeca</i> )	6	15	18	13
Russische Landschildkröten ( <i>Agrionemys horsfieldii</i> )	9	11	9	4
Breitrandschildkröten ( <i>Testudo marginata</i> )	2	0	4	2
Gelbkopfschildkröte ( <i>Indotestudo elongata</i> )	0	0	0	1
Pantherschildkröten ( <i>Geochelone pardalis</i> )	1	0	1	6
Europäische Sumpfschildkröte ( <i>Emys orbicularis</i> )	1	1	0	0
Rotwangenschmuckschildkröten ( <i>Trachemys scripta elegans</i> )	3	0	3	1
Köhlerschildkröten ( <i>Geochelone carbonaria</i> )	2	0	0	1
Gelbwangenschmuckschildkröte ( <i>Pseudemys concinna</i> )	0	0	0	1
Schmuckschildkröte ( <i>Trachemys scripta</i> )	0	0	1	0
Waldschildkröte ( <i>Geochelone denticulata</i> )	0	0	1	0
Glattrandgelenkschildkröte ( <i>Kinixys belliana</i> )	0	0	0	1
Gesamt	64	95	117	62

### 3.1.1.3.5 Art der Unterbringung

Die stationären Tiere wurden gemäß ihrer klimatischen Bedürfnisse optimal gehalten. D.h. sie wurden gemäß ihrer Körpervorzugstemperatur und bei adäquater Luftfeuchte in Plastikwannen auf Zeitungspapier oder z. T. auf Erde gehalten. Die Blutentnahme erfolgte in der jeweiligen Aktivitätsphase der Tiere. Bei den von Privatpersonen zur Verfügung gestellten Tieren erfolgte die Blutentnahme während des Besuches der Sprechstunde in der Klinik für Fische und Reptilien der Ludwig-Maximilians-Universität München am Nachmittag. Diese Tiere befanden sich z.T. außerhalb ihrer bevorzugten Körpertemperatur, die Haltungsbedingungen waren variabel von suboptimal bis optimal. Die Verteilung der Anzahl der Tiere der einzelnen Spezies in Bezug auf ihre Unterbringungsform ist in Tabelle 3-6 dargestellt. Daraus ergibt sich, dass die Mehrheit der Tiere stationär in der oben genannten Klinik aufgenommene Tiere waren. Dieser Umstand erklärt sich aus der Tatsache, dass in der Gruppe stationär vor allem kranke Tiere, aber auch gesunde Tiere, die zur Quarantäne und/oder zum Gesundheitscheck aufgenommen wurden, berücksichtigt wurden. Beschlagnahmte Tiere wurden ebenfalls in der Gruppe stationär berücksichtigt.

**Tabelle 3-6: Anzahl der Tiere der einzelnen Spezies in Bezug auf die Unterbringungsart**

Spezies	ambulant	stationär
Griechische Landschildkröten ( <i>Testudo hermanni</i> )	103	115
Maurische Landschildkröten ( <i>Testudo graeca</i> )	14	37
Russische Landschildkröten ( <i>Agrionemys horsfieldii</i> )	8	25
Breitrandschildkröten ( <i>Testudo marginata</i> )	4	4
Gelbkopfschildkröten ( <i>Indotestudo elongata</i> )	0	1
Pantherschildkröten ( <i>Geochelone pardalis</i> )	2	6
Europäische Sumpfschildkröten ( <i>Emys orbicularis</i> )	0	2
Rotwangenschmuckschildkröten ( <i>Trachemys scripta elegans</i> )	0	8
Köhlerschildkröten ( <i>Geochelone carbonaria</i> )	2	1
Gelbwangenschmuckschildkröte ( <i>Pseudemys concinna</i> )	0	1
Schmuckschildkröte ( <i>Trachemys scripta</i> )	0	1
Waldschildkröte ( <i>Geochelone denticulata</i> )	0	1
Glattrandgelenkschildkröte ( <i>Kinixys belliana</i> )	0	1
Gesamt	133	203

### **3.1.2 Messung der Schilddrüsenhormone: Trijodthyronin (T3), Freies Trijodthyronin (fT3), Thyroxin (T4) und Freies Thyroxin (fT4)**

Die Schilddrüsenhormonmessungen wurden im Labor der I. Medizinischen Tierklinik der Ludwig-Maximilians-Universität durchgeführt.

#### **3.1.2.1 Probengewinnung und Aufbereitung**

Die Blutentnahme erfolgte nach lokaler Desinfektion mit Kodan<sup>®</sup> durch Aspiration der V. coccygealis dorsalis mittels einer heparinisierten 0,8 mm dicken Einmal-Injektionskanüle (0,8 x 40; 21G x 11/2“) auf einer 1-ml-Einmalspritze (Firma Henke-Sass, Wolf GmbH).

Unmittelbar nach der Entnahme wurde das Blut in ein 2 ml Lithium-Heparin-Röhrchen gefüllt, mehrmals geschwenkt und anschließend in einer Zentrifuge 2 Minuten lang bei 20000 min<sup>-1</sup> zentrifugiert. Dann wurde der Überstand der Probe in ein Serumröhrchen umpipettiert und bei -18 °C bis zur weiteren Untersuchung im Labor der I. Medizinischen Tierklinik gelagert. Unter diesen Bedingungen lagerten die Proben maximal 4 Wochen bis zum Zeitpunkt der Hormonmessung. Eine Stunde vor Testbeginn wurden sie aus dem Gefrierschrank entnommen und bei Raumtemperatur aufgetaut. Unmittelbar vor Beginn des Tests wurden sie im Wasserbad auf +25°C temperiert und bis zur Messung auf einem Taumler bewegt, um eine gute Durchmischung zu gewährleisten.

#### **3.1.2.2 Testbeschreibung**

Die Schilddrüsenhormonkonzentrationen wurden mit dem Gerät ES 300 (Firma Boehringer GmbH, Mannheim) ermittelt. Verwendet wurden folgende Tests: Enzymun-Test<sup>®</sup> T3, Enzymun-Test<sup>®</sup> FT3, Enzymun-Test<sup>®</sup> T4, Enzymun-Test<sup>®</sup> FT4. Es handelt sich bei dem Messverfahren um einen enzymimmunologischen In-vitro-Test in Form eines ELISA zur quantitativen Bestimmung von Trijodthyronin, Freiem Trijodthyronin, Gesamt-Thyroxin und Freiem Thyroxin. Die Bestimmung dieser Schilddrüsenhormone erfolgt unspezifisch auf der Grundlage der Elektrochemilumineszenzimmunoassays (ECLIA) durch Streptavidin-Biotin-Fänger-Systeme. Dieses System weist eine hohe Bindungskonstante auf. Sobald ein Bindungspartner der immunologischen Reaktion als biotinylierte Komponente eingesetzt wird, ist dieses System universell verwendbar.

### ***3.1.2.2.1 Thyroxinbestimmung***

Zur Bestimmung von T4 wird ein kompetitives Testverfahren verwendet. In einem ersten Schritt wird die Blutprobe in einer enzymmarkierten Antigenlösung inkubiert. Das enzymmarkierte Antigen (Thyroxin) konkurriert in dieser Lösung mit dem unmarkierten Thyroxin der Blutprobe um die Bindung an Thyroxin-Antikörper. Diese Antikörper sind an der Wand der Reaktionsgefäße fixiert (coated tubes). Die Menge der entstehenden enzymmarkierten Antigen-Antikörperkomplexe verhält sich umgekehrt proportional zum Antigengehalt der Blutprobe. D.h. je mehr T4 in der Blutprobe, desto weniger wird enzymmarkiertes Thyroxin gebunden. In einem zweiten Schritt wird die Inkubationslösung entfernt. An der Wand der Reaktionsgefäße bleiben lediglich die fixierten Antigen-Antikörperkomplexe übrig. In einem dritten Schritt erfolgt eine Farbreaktion durch Anlegen einer elektrischen Spannung, welche die Elektrochemilumineszenz auslöst. Diese verhält sich umgekehrt proportional zur Konzentration der Antikörper in der Blutprobe. Diese Farbreaktion wird mittels Absorptionsphotometrie anhand einer Kalibrationskurve ausgewertet. Die untere Nachweisgrenze liegt bei diesem Verfahren bei 7,7 nmol/l.

### ***3.1.2.2.2 Bestimmung von fT3, T3 und fT4***

Die Bestimmung von fT3, T3 und fT4 erfolgt mittels Streptavidin-beschichteten Reaktionsgefäßen. In einem ersten Schritt kommt es zu einer Bindung des Antigens der Blutprobe mit frei in der Inkubationslösung befindlichen enzymmarkierten Antikörpern. In einem zweiten Schritt erfolgt, nach Zugabe eines Inkubationspuffers mit weiteren Antikörpern, eine zweite Bindung an die gebildeten Antigen-Antikörperkomplexe. Das Blutprobenantigen ist nun von zwei Seiten eingeschlossen (Sandwichprinzip) und wird magnetisch an einer Elektrode fixiert. Die weitere Vorgehensweise entspricht der T4-Bestimmung. Allerdings verhält sich die Farbreaktion proportional zur Antigenreaktion in der Blutprobe.

### 3.1.3 Sonographische Messung der Schilddrüse

#### 3.1.3.1 Technische Daten

Gerät: CAPASEE, Model SSA-220A (D2B730-461E), TOSHIBA

Dieses Gerät ist mit einem elektronischen 7,5 MHz konvexen Schallkopf (Mikrosonde PVF-745V) ausgestattet (Abbildung 3-1). Die Bildfeldtiefe der Sonde wird mit 5-10 cm angegeben. Die Untersuchungen wurden in der B-Mode-Darstellung vorgenommen. Als Grundeinstellung wurde Abdomen, zentrale Positionierung gewählt. Die Messung des Schilddrüsendurchmessers erfolgte in der Längsachse in mm.

Abbildung 3-1: 7,5 MHz Schallkopf



#### 3.1.3.2 Vorgehensweise

Das sonographische Darstellen und Messen erfolgte in physiologischer Körperhaltung nach Aufbringen von Kontaktgel (Ultraschallgel Fa. Marquette HELLIGEL, medical systems) zwischen Vordergliedmaße und Kopf.

Abbildung 3-2: Lage des Schallkopfes bei einer Griechischen Landschildkröte (*Testudo hermanni*)



Zur Identifizierung der Schilddrüse eignet sich besonders das Herz mit seinen kranial abgehenden Gefäßen als Orientierungspunkt. Im Bereich der Gefäßaufzweigung in den linken und rechten Anteil der A. carotis communis ist die Schilddrüse als echogenes kugeliges Gebilde deutlich sichtbar. Dieses Gebilde wurde dann in seiner maximal darstellbaren Größe im Durchmesser vermessen.

Abbildung 3-3: Sonographische Darstellung der Schilddrüse bei einer Griechischen Landschildkröte (*Testudo hermanni*)



Abbildung 3-4: Wichtige Strukturen aus Abbildung 3-3



Die untere Messgrenze des Gerätes wurde als der Wert definiert, bei dem eine echogene Struktur von umliegenden Strukturen sicher abgegrenzt werden kann. Dies ist bei 1,2 mm der Fall. Bei Untersuchungen, in denen die Schilddrüse sonographisch aufgrund ihrer minimalen Größe nicht dargestellt werden konnte, wurde ein Wert unterhalb dieser Messgrenze angenommen.

### 3.1.4 Statistische Auswertung

Die Auswertung der Daten erfolgte mit Hilfe des Statistikprogrammes SPSS for Windows, Version 13.0 (SPSS Inc., Chicago, IL USA).

Es wurden methodisch deskriptive und explorative Datenanalysen eingesetzt. Ordinale oder nominale Daten wurden in Prozentverteilung, metrische Daten in Form von Medianwerten, Mittelwert und Standardabweichung angegeben.

Weiterhin wurden nichtparametrische Testverfahren zur Festlegung der Referenzbereiche verwendet. Die Referenzbereiche wurden anhand des 2,5% und 97,5% Perzentil-Intervalles definiert. Testverfahren wie der Chi-Quadrat-Test und der Mann-Whitney-U-Test wurden zur Darstellung von Unterschieden herangezogen. Ebenso wurde bei entsprechender Fragestellung ANOVA mit Posthoc-Test nach Bonferroni eingesetzt. Die Unterschiede der Proben galten als signifikant, wenn  $p < 0,05$  und hochsignifikant, wenn  $p < 0,001$  war.

Graphisch wurden die Ergebnisse der Datenanalyse mittels Boxplot-Diagrammen dargestellt. In diesen Diagrammen sind außerdem Ausreißer und Extremwerte visualisiert. Als Ausreißer sind Fälle definiert, deren Werte zwischen 1,5 und 3 Boxlängen von einem Ende der Box entfernt liegen. Als Extremwerte sind Fälle definiert, deren Werte mehr als 3 Boxlängen von einem Ende der Box entfernt liegen.

### **3.1.5 Beurteilungskriterien**

Definition Spezifität: Hierfür dient die Anzahl aller Tiere über einem definierten Grenzwert als Basis. Die Spezifität beantwortet die Frage, bei wie vielen Tieren dieser Gruppe die Aussage, Tiere sind schwer krank, stimmt.

Definition Sensitivität: Die Basis hierfür sind alle schwer kranken Tiere. Die Sensitivität beantwortet die Frage, wie viele von diesen Tieren über einem definierten Grenzwert liegen.

## 4 Ergebnisse

### 4.1 Schilddrüsenhormonkonzentrationen bei gesunden

#### Schildkröten

Es wurden 338 gesunden Tieren Blutproben entnommen und die Schilddrüsenhormonkonzentrationen für fT3, fT4, T3 und T4 ermittelt. Die maximal entnehmbare Blutmenge entspricht bis zu 10% des Blutvolumens, das mit 3,8% bis 7,8% der Körpermasse angegeben wird (Gabrisch et al., 1995; McArthur et al., 2004). Dies bedeutet, dass bei Tieren mit geringer Körpermasse nicht genügend Plasma für die Ermittlung aller Schilddrüsenhormone zur Verfügung stand.

Für die statistische Auswertung wurde die Anzahl der Tiere nach Spezies und zusammenfassend nach ihrer Lebensweise sortiert. Ermittelt wurden jeweils Mittelwert, Median, Standardabweichung, Minimum, Maximum, unteres Perzentil mit 2,5% und oberes Perzentil mit 97,5%. Als Besonderheit lagen die gemessenen Hormonkonzentrationen für fT4 bei einigen Proben unterhalb der Nachweisgrenze (0,45 pmol/l), so daß in diesen Fällen auf eine Berechnung von Mittelwert, Standardabweichung, Minimum und unteres Perzentil mit 2,5% verzichtet werden musste. In diesen Fällen ist statt eines Zahlenwertes ein \* in die einzelnen Tabellen eingefügt.

#### 4.1.1 Gesunde Griechische Landschildkröten (*Testudo hermanni*)

Bei 69 Griechischen Landschildkröten (*Testudo hermanni*) wurden Blutproben auf ihre Schilddrüsenhormonkonzentration untersucht. Dabei ergaben sich für T4-Konzentrationen zwischen 1,42 nmol/l und 48,71 nmol/l. Der fT4-Wert lag bei 13 von 68 Tieren unter der Nachweisgrenze mit 0,45 pmol/, der maximal gemessene Wert lag bei 30,63 pmol/l. Die T3-Werte lagen in dem Bereich von 0,1 nmol/l bis maximal 0,34 nmol/l, die fT3-Werte lagen zwischen 4,24 und 15,76 pmol/l. Insgesamt zeigt sich in dieser Tiergruppe eine große Streuung der Werte im Bereich der höheren Konzentrationen. Die nachfolgende Tabelle 4-1 stellt die statistisch ermittelten Werte dar, die mit \* bezeichneten Felder konnten nicht berechnet werden.

**Tabelle 4-1 Schilddrüsenhormonkonzentrationen bei gesunden Griechischen Landschildkröten (*Testudo hermanni*)**

	T4 (nmol/l)	fT4 (pmol/l)	T3 (nmol/l)	fT3 (pmol/l)
Anzahl Tiere	69	68	66	60
Mittelwert	12,8	*	0,2	8,1
Median	12,4	2,1	0,2	7,2
Standardabweichung	7,0	*	0,1	2,9
Minimum	1,4	*	0,1	4,2
Maximum	48,7	30,6	0,3	15,7
Perzentile 2,5	2,0	*	0,1	4,3
Perzentile 97,5	43,4	30,3	0,3	15,1

\*fT4 unterhalb der Nachweisgrenze von 0,45 pmol/l bei 13 von 68 Tieren, dies entspricht 19,1%

#### **4.1.2 Gesunde Maurische Landschildkröten (*Testudo graeca*)**

Von dieser Spezies wurden 11 gesunde Tiere bezüglich der Schilddrüsenhormonkonzentration untersucht (Tabelle 4-2). Die T4-Werte lagen zwischen 7,72 nmol/l und 19,18 nmol/l, die fT4-Werte unterschritten bei einem von 11 Tieren den unteren Bereich der Nachweisgrenze und lagen im oberen Bereich bei maximal 19,18 pmol/l; die T3-Werte lagen zwischen 0,05 nmol/l und 0,22 nmol/l, die fT3-Werte zwischen 4,01 pmol/l und 10,25 pmol/l.

**Tabelle 4-2: Schilddrüsenhormonkonzentration bei gesunden Maurischen Landschildkröten (*Testudo graeca*)**

	T4 (nmol/l)	fT4 (pmol/l)	T3 (nmol/l)	fT3 (pmol/l)
Anzahl Tiere	10	11	10	10
Mittelwert	12,3	*	0,2	7,2
Median	11,2	2,4	0,2	7,1
Standardabweichung	3,9	*	0,04	1,7
Minimum	7,7	*	0,1	4,0
Maximum	19,2	4,6	0,2	10,3
Perzentile 2,5	7,7	*	0,5	4,0
Perzentile 97,5	19,2	4,6	0,2	10,2

\* fT4 unterhalb der Nachweisgrenze von 0,45 pmol/l bei einem von 11 Tieren, dies entspricht 9,1%

#### **4.1.3 Gesunde Russische Landschildkröten (*Agrionemys horsfieldii*)**

Von 11 gesunden Tieren dieser Spezies wurden Schilddrüsenhormonkonzentrationen ermittelt (Tabelle 4-3). Die Werte erstreckten sich beim T4 von minimal 3,73 nmol/l bis maximal 17,76 nmol/l. Die fT4-Werte lagen bei 2 von 11 Tieren unterhalb der Nachweisgrenze, das Maximum wurde mit 3,86 nmol/l gemessen. Die Hormonkonzentrationen für T3 lagen zwischen 0,09 nmol/l und 0,18 nmol/l, für fT3 zwischen 4,04 pmol/l und 7,43 pmol/l. Die T3-Konzentration der russischen Landschildkröten (*Agrionemys horsfieldii*) ist im Vergleich zu Griechischen Landschildkröten (*Testudo hermanni*) signifikant geringer mit  $p=0,023$  (Mann-Whitney-U-Test).

**Tabelle 4-3: Schilddrüsenhormonkonzentrationen bei gesunden Russischen Landschildkröten (*Agrionemys horsfieldii*)**

	T4 (nmol/l)	fT4 (pmol/l)	T3 (nmol/l)	fT3 (pmol/l)
Anzahl Tiere	11	11	8	9
Mittelwert	9,9	*	0,1	5,6
Median	10,4	2,1	0,2	5,3
Standardabweichung	4,1	*	0,03	1,4
Minimum	3,7	*	0,1	4,0
Maximum	17,7	3,9	0,2	7,4
Perzentile 2,5	3,7	*	0,1	4,0
Perzentile 97,5	17,8	3,9	0,17	7,4

fT4 unterhalb der Nachweisgrenze von 0,45 pmol/l bei 2 von 11 Tieren, dies entspricht 18,2%

#### **4.1.4 Gesunde Breitrandschildkröten (*Testudo marginata*)**

Von dieser Spezies wurden bei 5 gesunden Tieren die Schilddrüsenhormonkonzentrationen ermittelt (Tabelle 4-4). Auch bei dieser Spezies zeigt sich eine weite Spanne zwischen den niedrigsten und den höchsten Werten. So belief sich der Minimalwert auf T4 bei 4,12 nmol/l, der Maximalwert auf 23,29 nmol/l. Die fT4-Werte lagen bei 2 von 5 Tieren unterhalb der Nachweisgrenze und das Maximum bei 4,89 pmol/l. Die Konzentrationen für T3 lagen zwischen 0,16 nmol/l und 0,24 nmol/l, für fT3 zwischen 4,45 pmol/l und 9,46 pmol/l

**Tabelle 4-4: Schilddrüsenhormonkonzentrationen bei gesunden Breitrandschildkröten (*Testudo marginata*)**

	T4 (nmol/l)	fT4 (Pmol/l)	T3 (nmol/l)	fT3 (pmol/l)
Anzahl Tiere	5	5	5	4
Mittelwert	14,9	*	0,2	6,9
Median	16,6	1,8	0,2	6,8
Standardabweichung	7,0	*	0,03	2,1
Minimum	4,1	*	0,2	4,5
Maximum	23,3	4,9	0,2	9,5
Perzentile 2,5	4,1	*	0,2	4,5
Perzentile 97,5	23,3	4,9	0,2	9,5

\* fT4 unterhalb der Nachweisgrenze von 0,45 pmol/l bei 2 von 5 Tieren, dies entspricht 60%

#### 4.1.5 Gesunde Pantherschildkröte (*Geochelone pardalis*)

Hier stand nur ein gesundes Tier zur Verfügung. Es werden deshalb nur die Originalwerte aufgeführt. Bei diesem Tier handelte es sich um ein adultes männliches Tier mit einer Körpermasse von 3460 g. Der T4-Wert wurde aufgrund von zu wenig Analysematerial nicht bestimmt, die Konzentration für fT4 lag unterhalb der Nachweisgrenze, der T3-Wert beläuft sich auf 0,33 nmol/l und der fT3-Wert auf 8,40 pmol/l.

**Tabelle 4-5: Schilddrüsenhormonkonzentration für eine gesunde Pantherschildkröte (*Geochelone pardalis*)**

Anzahl Tiere	T4 (nmol/l)	fT4 (pmol/l)	T3 (nmol/l)	fT3 (pmol/l)
1	*	**	0,2	8,4

\* für Analyse zu wenig Material

\*\* fT4-Wert unterhalb der Nachweisgrenze von 0,45 pmol/l

#### 4.1.6 Gesunde Köhlerschildkröten (*Geochelone carbonaria*)

Für die Ermittlung der Schilddrüsenhormonkonzentration standen zwei gesunde Tiere zur Verfügung. Dabei handelte es sich um adulte Tiere, einmal männlich mit einer Körpermasse von 3900 g und einmal weiblich mit einer Körpermasse von 1710 g (Tabelle 4-6). Besonders

auffällig sind die fT4-Werte von minimal 0,8 pmol/l bis maximal 19,4 pmol/l. Die T4-Werte hingegen sind mit 12,8 nmol/l und 13,7 nmol/l nur gering verschieden. Keinen Unterschied weisen die T3-Werte mit 0,2 nmol/l auf, ein geringer Unterschied besteht bei den fT3-Werten (7,5 pmol/l, 9,5 pmol/l).

**Tabelle 4-6: Schilddrüsenhormonkonzentrationen bei gesunden Köhlerschildkröten (*Geochelone carbonaria*)**

	T4 (nmol/l)	fT4 (pmol/l)	T3 (nmol/l)	fT3 (pmol/l)
Tier 1 (1710g)	12,8	0,8	0,2	9,5
Tier 2 (3900g)	13,7	19,4	0,2	7,5

#### **4.1.7 Gesunde Glattrandgelenkschildkröte (*Kynixis belliana*)**

Von dieser Spezies wurde nur ein gesundes Tier untersucht. Dabei handelte es sich um ein adultes weibliches Tier. Die analysierte Blutprobe ergab folgende Schilddrüsenhormonwerte (Tabelle 4-7):

**Tabelle 4-7: Schilddrüsenhormonkonzentration bei einer Glattrandgelenkschildkröte (*Kynixis belliana*)**

Anzahl Tiere	T4 (nmol/l)	fT4 (pmol/l)	T3 (nmol/l)	fT3 (pmol/l)
1	8,2	1,0	0,2	7,7

#### **4.1.8 Gesunde Rotwangenschmuckschildkröte (*Trachemys scripta elegans*)**

Von dieser Spezies wurden die Blutproben von drei Tieren analysiert (Tabelle 4-8). Bei den Tieren handelte es sich um adulte, weibliche Tiere mit 900 g, 1030 g und 1760 g Körpermasse. Die T4-Werte lagen zwischen einem Minimalwert von 13,64 nmol/l und einem Maximalwert von 194,08 nmol/l, die fT4-Werte zwischen minimal 6,18 pmol/l und 74,77 pmol/l. Wird von diesen ermittelten T4-Werten der Mittelwert gebildet, so ist dieser Mittelwert der Rotwangenschmuckschildkröten hochsignifikant höher (Mann-Whitney-U-Test) als bei den bisher aufgeführten Spezies. Die T3-Werte hingegen befinden sich im selben Rahmen wie bei den bisher aufgeführten Landschildkrötenspezies mit minimal 0,20 nmol/l und maximal 0,24 pmol/l und die fT3-Werte mit minimal 8,14 pmol/l und 10,69 pmol/l.

**Tabelle 4-8: Schilddrüsenhormonkonzentrationen bei gesunden Rotwangenschmuckschildkröten (*Trachemys scripta elegans*)**

Tiere	T4 (nmol/l)	fT4 (pmol/l)	T3 (nmol/l)	fT3 (pmol/l)
Tier 1 (900g KM)	194,07	74,77	0,24	10,69
Tier 2 (1030g KM)	13,64	6,17	0,20	8,14
Tier 3 (1760g KM)	103,21	41,44	0,20	*

\* für die Analyse zu wenig Material

#### **4.1.9 Schilddrüsenhormonkonzentrationen von *Testudo graeca*, *Testudo marginata*; *Agrionemys horsfieldii***

Aufgrund der Tatsache, dass einerseits die Schilddrüsenhormonkonzentrationen bei diesen drei Spezies keine signifikanten Unterschiede aufweisen, und andererseits die Tiere natürlicherweise in klimatisch ähnlichen Habitaten vorkommen, wurden die Tiergruppen zusammengefasst (n=31), statistisch aufbereitet und in folgender Tabelle 4-9 visualisiert.

**Tabelle 4-9: Schilddrüsenhormonkonzentrationen bei gesunden europäischen und russischen Landschildkröten (*Testudo graeca*, *Testudo marginata*, *Agrionemys horsfieldii*)**

	T4 (nmol/l)	fT4 (pmol/l)	T3 (nmol/l)	fT3 (pmol/l)
Anzahl Tiere	29	31	27	27
Mittelwert	11,7	*	0,2	6,8
Median	11,3	2,1	0,2	6,8
Standardabweichung	4,6	*	0,04	1,8
Minimum	3,7	*	0,1	4,0
Maximum	23,3	19,4	0,2	10,3
Perzentil 2,5	3,73	*	0,1	4,0
Perzentil 97,5	23,3	19,4	0,2	10,3

\* fT4 unterhalb der Nachweisgrenze von 0,45 pmol/l bei 5 von 26 Tieren, dies entspricht 16,1%

**4.1.10 Schilddrüsenhormonkonzentrationen bei gesunden Landschildkröten (*Testudo hermanni*, *Testudo graeca*, *Testudo marginata*, *Agrionemys horsfieldii*, *Geochelone pardalis*, *Geochelone carbonaria*, *Kynixis belliana*)**

Eine Zusammenfassung der Schilddrüsenhormonkonzentrationen von allen untersuchten Landschildkrötenspezies (n=99) zeigt, dass die statistisch ermittelten Parameter sich im Vergleich zu den Daten der europäischen und russischen Landschildkröten (Punkt 4.1.9) zwar ändern, die Änderungen an sich aber gering sind (Tabelle 4-10). D. h. die Werte liegen im Speziesvergleich in ähnlicher Größenordnung.

**Tabelle 4-10: Schilddrüsenhormonkonzentrationen bei gesunden Landschildkröten (*Testudo hermanni*, *Testudo graeca*, *Testudo marginata*, *Agrionemys horsfieldii*, *Geochelone pardalis*, *Geochelone carbonaria*, *Kynixis belliana*)**

	T4 (nmol/l)	fT4 (pmol/l)	T3 (nmol/l)	fT3 (pmol/l)
Anzahl Tiere	98	99	93	87
Mittelwert	12,5	*	0,2	7,7
Median	12,0	2,1	0,2	7,2
Standardabweichung	6,4	*	0,1	2,7
Minimum	1,4	*	0,1	4,0
Maximum	48,7	30,6	0,3	15,8
Perzentil 2,5	2,8	*	0,1	4,1
Perzentil 97,5	32,9	24,7	0,3	14,5

\* fT4 unterhalb der Nachweisgrenze von 0,45 pmol/l bei 18 von 99 Tieren, dies entspricht 18,2%

**4.1.10.1 Untersuchungen zum Einfluss der Jahreszeit auf Schilddrüsenhormonkonzentrationen bei gesunden Landschildkröten (*Testudo hermanni*, *Testudo graeca*, *Testudo marginata*, *Agrionemys horsfieldii*, *Geochelone pardalis*, *Geochelone carbonaria*, *Kynixis belliana*)**

Die einzelnen Hormone fT3, fT4, T3 und T4 wurden in Bezug zu den Jahreszeiten gesetzt und miteinander verglichen (Tabelle 4-11). Allein beim Thyroxin zeigte sich ein signifikanter Unterschied zwischen den Intervallen Mai-Juli und November-Januar mit  $p=0,019$  und in den Intervallen August-Oktober und November-Januar mit  $p=0,002$ . Interessanterweise zeigen die Tiere, die keine Hibernation durchführten und künstlich wach gehalten wurden, höhere T4-Konzentrationen in den Wintermonaten.

**Tabelle 4-11: Untersuchung zum Einfluss der Jahreszeit auf Schilddrüsenhormonkonzentrationen bei Landschildkröten (*Testudo hermanni*, *Testudo graeca*, *Testudo marginata*, *Agrionemys horsfieldii*, *Geochelone pardalis*, *Geochelone carbonaria*, *Kynixis belliana*)**

Jahreszeit	Hormon	Median	Mittelwert	Anzahl	Minimum	Maximum	Standard-abweichung
Feb. – April	T4 (nmol/l)	14,2	15,0	14	4,1	41,6	8,6
Mai – Juli	T4 (nmol/l)	10,8	10,8	18	3,7	19,3	3,6
Aug. – Okt.	T4 (nmol/l)	10,9	10,6	46	1,4	23,3	4,2
Nov. – Jan.	T4 (nmol/l)	14,9	16,6	22	6,2	48,7	8,5

#### **4.1.10.2 Untersuchungen zum Einfluss des Alters auf Schilddrüsenhormonkonzentrationen bei gesunden Landschildkröten (*Testudo hermanni*, *Testudo graeca*, *Testudo marginata*, *Agrionemys horsfieldii*, *Geochelone pardalis*, *Geochelone carbonaria*, *Kynixis belliana*)**

Es wurde via ANOVA mit Posthoc-Test nach Bonferroni überprüft, ob ein signifikanter Unterschied zwischen den mittleren Hormonkonzentrationen und den Altersstufen juvenil, semiadult und adult besteht. Für die Hormonkonzentrationen von fT3, fT4 und T4 besteht kein signifikanter Unterschied. Beim T3 jedoch besteht ein hochsignifikanter Unterschied mit  $p < 0,001$  zwischen den Altersstufen juvenil und adult. Juvenile Tiere weisen im Mittel höhere T3-Konzentrationen auf.

#### **4.1.10.3 Untersuchungen zum Einfluss des Geschlechts auf Schilddrüsenhormonkonzentrationen bei gesunden Landschildkröten (*Testudo hermanni*, *Testudo graeca*, *Testudo marginata*, *Agrionemys horsfieldii*, *Geochelone pardalis*, *Geochelone carbonaria*, *Kynixis belliana*)**

Es wurde mittels T-Test überprüft, inwieweit ein Zusammenhang zwischen Schilddrüsenhormonkonzentrationen und dem Geschlecht besteht. Dabei zeigten männliche Tiere in Bezug zu den mittleren Hormonkonzentrationen von fT3 und T3 signifikant leicht höhere Werte als weibliche Tiere. Es bestand jedoch ein breiter Überlappungsbereich.

## **4.2 Referenzbereiche**

### **4.2.1 Referenzbereiche für Griechische Landschildkröten (*Testudo hermanni*)**

Die Referenzwerte wurden auf der Basis von 69 Tieren mit dem Perzentil-Intervall 2,5% und 97,5% gebildet. Hierbei ergaben sich folgende Werte:

**Tabelle 4-12: Referenzbereiche für Griechische Landschildkröten (*Testudo hermanni*)**

	T4 (nmol/l)	fT4 (pmol/l)	T3 (nmol/l)	fT3 (pmol/l)
Unterer Referenzwert	2,0	*	0,1	4,3
Oberer Referenzwert	43,4	30,3	0,3	15,1

\*fT4 unterhalb der Nachweisgrenze

#### **4.2.2 Referenzbereiche für *Testudo graeca*, *Testudo marginata*, *Agrionemys horsfieldii***

Die Referenzwerte wurden auf der Basis von 31 Tieren mit dem Perzentil-Intervall 2,5% und 97,5% gebildet. Hierbei ergaben sich folgende Werte:

**Tabelle 4-13: Referenzbereiche für *Testudo graeca*, *Testudo marginata*, *Agrionemys horsfieldii***

	T4 (nmol/l)	fT4 (pmol/l)	T3 (nmol/l)	fT3 (pmol/l)
Unterer Referenzwert	3,73	*	0,1	4,0
Oberer Referenzwert	23,3	19,4	0,2	10,3

\*fT4 unterhalb der Nachweisgrenze

### **4.3 Schilddrüsenhormonkonzentrationen in Abhängigkeit vom Gesundheitsstatus bei Schildkröten**

Es wurde untersucht, inwieweit Abhängigkeiten zwischen Gesundheitsstatus und veränderten Schilddrüsenhormonkonzentrationen bestehen.

#### **4.3.1 Schilddrüsenhormonkonzentrationen in Abhängigkeit vom Gesundheitsstatus bei Griechischen Landschildkröten (*Testudo hermanni*)**

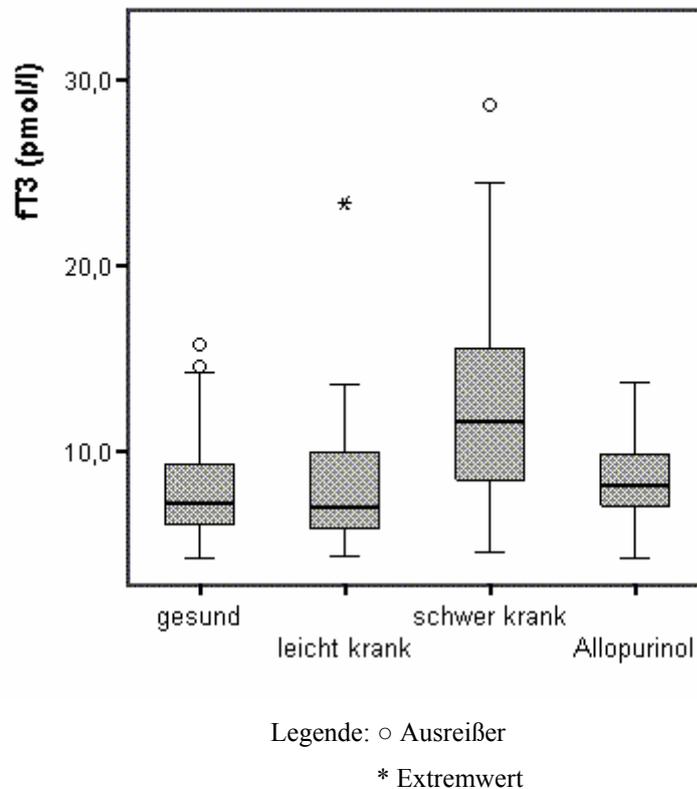
Bei 219 Tieren wurden die Schilddrüsenhormonkonzentrationen für fT3, fT4, T3 und T4 bei verschiedenen Gesund- bzw. Krankheitsstadien (gesund, leicht krank, schwer krank, Tiere mit Allopurinolmedikation) ermittelt. Die einzelnen Werte sind in nachfolgender Tabelle 4-14 aufgeführt.

**Tabelle 4-14: Schilddrüsenhormonkonzentrationen in Abhängigkeit vom Gesundheitsstatus bei Griechischen Landschildkröten (*Testudo hermanni*)**

Gesundheitsstatus		Median	Mittelwert	Anzahl	Min.	Max.	Standard-abweichung
gesund	T4 (nmol/l)	12,4	12,8	69	1,4	48,7	7,0
	fT4 (pmol/l)	2,1	3,0	69	0,1	30,6	5,0
	T3 (nmol/l)	0,2	0,2	69	0,1	0,3	0,1
	fT3 (pmol/l)	7,3	8,1	69	4,2	15,8	2,9
leicht krank	T4 (nmol/l)	13,6	17,0	42	5,9	103,8	19,3
	fT4 (pmol/l)	1,5	2,0	42	0,1	6,3	1,6
	T3 (nmol/l)	0,2	0,2	42	0,1	0,4	0,1
	fT3 (pmol/l)	7,0	8,2	42	4,4	23,4	3,6
schwer krank	T4 (nmol/l)	13,1	16,5	49	4,9	181,9	24,5
	fT4 (pmol/l)	1,4	2,1	49	0,1	22,0	3,2
	T3 (nmol/l)	0,3	0,3	49	0,2	0,5	0,1
	fT3 (pmol/l)	11,7	12,6	49	4,6	28,7	5,4
Tiere mit Allopurinol - medikation	T4 (nmol/l)	13,0	15,8	59	4,0	218,0	27,1
	fT4 (pmol/l)	1,7	2,2	59	0,1	17,4	2,5
	T3 (nmol/l)	0,2	0,2	59	0,1	0,4	0,1
	fT3 (pmol/l)	8,2	8,4	59	4,3	13,7	2,2

Beim Vergleich der einzelnen Hormonkonzentrationen mit dem jeweiligen Gesundheitsstatus zeigt sich, dass die fT3-Konzentration bei schwer kranken Tieren eine große Schwankungsbreite besitzt und im 50% Intervall über dem der gesunden Tiere, der leicht kranken und der Tiere mit Allopurinolmedikation liegt. Dieser Sachverhalt ist in folgender Boxplot Abbildung 4-1 visualisiert. Weiterhin wurde eine statistische Auswertung mittels eines Post-hoc-Test zur Überprüfung von Unterschieden zwischen den einzelnen Gesundheitsstadien angewendet. Die Hormonkonzentrationen für fT4 und T4 zeigen keine Abhängigkeit zum Gesundheits- bzw. Krankheitsstatus. Die T3- und fT3-Konzentrationen zeigen einen hochsignifikanten Unterschied mit  $p < 0,001$  zwischen gesunden Tieren und den übrigen Gruppen (leicht krank, schwer krank, Tiere mit Allopurinolmedikation). Keine Signifikanz bestand zwischen diesen übrigen Gruppen (Mann Whitney Test).

**Abbildung 4-1: fT3-Konzentrationen (pmol/l) in Abhängigkeit vom Gesundheitstatus bei Griechischen Landschildkröten (*Testudo hermanni*)**



#### **4.3.1.1 fT3-Konzentrationen > 15,1 pmol/l bei Griechischen Landschildkröten (*Testudo hermanni*)**

Bei 198 Tieren wurde der fT3-Wert bestimmt (Tabelle 4-15). Hierbei zeigte sich, dass bei schwer kranken Tieren der fT3-Wert bei 12 von 32 Tieren über dem oberen Perzentil (97,5%) mit einem Wert von 15,1 pmol/l lag. Dies ist statistisch hochsignifikant mit  $p < 0,001$  (Chi-Quadrat-Test). Dieses Phänomen ist klinisch diagnostisch relevant und bildet die Grundlage für folgende Aussage: Es besteht der Hinweis, dass Tiere mit einer fT3-Hormonkonzentration über dem 97,5% Perzentil an einer schweren Erkrankung leiden. Die Spezifität dieser Aussage ist mit 85,7% hoch, die Sensitivität ist mit 27,3% relativ niedrig. Zusammenfassend bedeutet dies: Liegt der fT3-Wert über dem Grenzwert von 15,1 pmol/l, kann mit hoher Wahrscheinlichkeit davon ausgegangen werden, dass das Tier an einer schweren Erkrankung leidet und die Prognose vorsichtig bis infaust gestellt werden muss.

**Tabelle 4-15: fT3-Konzentrationen > 15,1 pmol/l in Bezug zum Gesundheitsstatus bei Griechischen Landschildkröten (*Testudo hermanni*)**

	Anzahl gesunde Tiere	Anzahl leicht kranke Tiere	Anzahl schwer kranke Tiere	Anzahl Tiere mit Allopurinol - medikation
≤ 15,1 pmol/l	59 (98,3%)	38 (97,4%)	32 (72,3%)	55 (100%)
>15,1 pmol/l	1 (1,7%)	1 (2,6%)	12 (27,3%)	

#### **4.3.2 Schilddrüsenhormonkonzentrationen in Abhängigkeit vom Gesundheitsstatus bei *Testudo graeca*, *Testudo marginata*, *Agrionemys horsfieldii***

Bei 105 Tieren wurden die Schilddrüsenhormonkonzentrationen für fT3, fT4, T3 und T4 bei verschiedenen Gesund- bzw. Krankheitsstadien (gesund, leicht krank, schwer krank, Tiere mit Allopurinolmedikation) ermittelt. Die einzelnen Werte sind in nachfolgender Tabelle 4-16 aufgeführt.

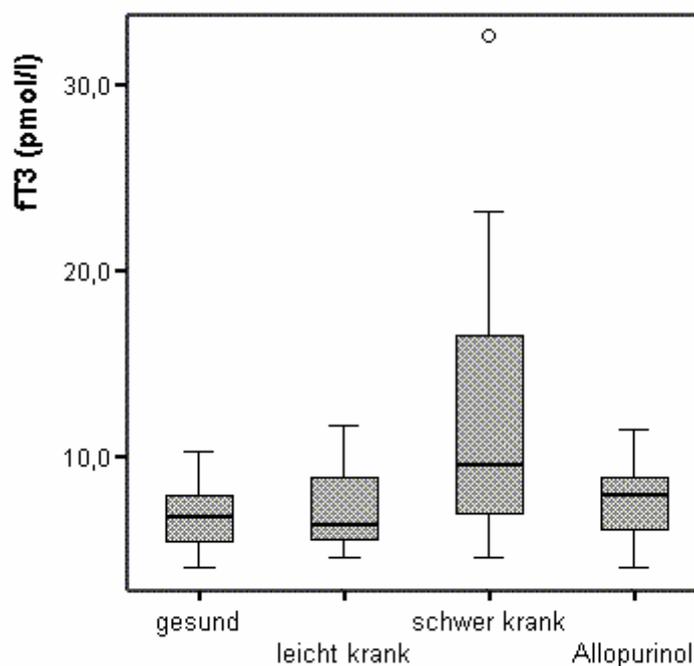
**Tabelle 4-16: Schilddrüsenhormonkonzentrationen in Abhängigkeit vom Gesundheitsstatus bei *Testudo graeca*, *Testudo marginata*, *Agrionemys horsfieldii***

Gesundheitsstatus		Median	Mittelwert	Anzahl	Minimum	Maximum	Standard-abweichung
Gesund	T4 (nmol/l)	11,3	11,8	31	3,7	23,3	4,6
	fT4 (pmol/l)	2,1	2,5	31	0,1	19,4	3,4
	T3 (nmol/l)	0,2	0,2	31	0,1	0,2	0,04
	fT3 (pmol/l)	6,8	6,8	31	4,0	10,3	1,8
Leicht krank	T4 (nmol/l)	13,6	14,2	18	4,00	31,7	6,0
	fT4 (pmol/l)	2,3	2,1	18	0,1	4,9	1,6
	T3 (nmol/l)	0,2	0,2	18	0,1	0,3	0,1
	fT3 (pmol/l)	6,4	7,3	18	4,6	11,7	2,3
Schwer krank	T4 (nmol/l)	10,9	11,3	32	3,1	23,2	4,8
	fT4 (pmol/l)	0,6	2,6	32	0,1	32,4	5,8
	T3 (nmol/l)	0,2	0,2	32	0,1	0,7	0,1
	fT3 (pmol/l)	9,61	2,0	32	4,6	32,6	6,8
Tiere mit Allopurinol - medikation	T4 (nmol/l)	11,7	1,3	24	2,5	17,0	3,7
	fT4 (pmol/l)	2,2	2,0	24	0,4	4,1	1,1
	T3 (nmol/l)	0,2	0,2	24	0,04	0,3	0,1
	fT3 (pmol/l)	8,0	7,8	24	4,0	11,5	1,9

Beim Vergleich der einzelnen Hormonkonzentrationen mit dem jeweiligen Gesundheitsstatus zeigt sich, dass die fT3-Konzentration bei schwer kranken Tieren eine große Schwankungsbreite besitzt und im 50% Intervall über dem der gesunden Tiere, der leicht kranken Tiere und der Tiere mit Allopurinolmedikation liegt. Dieser Sachverhalt ist in folgender Boxplot Abbildung 4-2 visualisiert. Diese ähnelt der Abbildung 4-1, mit dem Unterschied, dass allgemein die einzelnen Hormonkonzentrationen bei Griechischen Landschildkröten (*Testudo hermanni*) höher sind.

Weiterhin wurde eine statistische Auswertung mittels Post hoc Test zur Überprüfung von Unterschieden zwischen den einzelnen Gesundheitsstadien angewendet. Auch hier zeigt sich eine hochsignifikante Abhängigkeit zwischen schwer erkrankten Tieren und einer Erhöhung der fT3-Konzentration im Vergleich zu gesunden Tieren ( $p < 0,001$ ), im Vergleich zu leicht kranken Tieren ( $p = 0,004$ ) und im Vergleich zu Tieren mit Allopurinolmedikation ( $p = 0,004$ ). Weniger spezifisch und damit weniger geeignet ist die T3-Konzentration. Die Abhängigkeit zwischen schwer kranken Tieren und einer Erhöhung der T3-Konzentration ist im Vergleich zu gesunden Tieren ( $p = 0,007$ ) und im Vergleich zu Tieren mit Allopurinolmedikation ( $p = 0,053$ ) signifikant.

Abbildung 4-2: fT3-Konzentrationen (pmol/l) in Abhängigkeit vom Gesundheitsstatus bei *Testudo graeca*, *Testudo marginata*, *Agrionemys horsfieldii*



Legende: ○ Ausreißer

#### 4.3.2.1 fT3-Konzentrationen > 10,24 pmol/l in Bezug zum Gesundheitsstatus bei *Testudo graeca*, *Testudo marginata*, *Agrionemys horsfieldii*

Bei 90 Tieren wurde der fT3-Wert bestimmt. Hierbei zeigte sich, dass bei schwer kranken Tieren der fT3-Wert bei 13 von 15 Tieren über einem Wert von 10,24 pmol/l lag (Tabelle

4-17). Dies ist statistisch hochsignifikant mit  $p < 0,001$  (Chi-Quadrat-Test). Dieses Phänomen ist klinisch relevant und bildet die Grundlage für die Aussage, dass das betreffende Tier an einer Erkrankung mit einer vorsichtigen bis infausten Prognose leidet. Die Spezifität der Aussage, dass das Tier an einer schweren Erkrankung leidet, ist mit 72,2% hoch. Die Sensitivität dieser Aussage ist mit 46,4% niedrig. Zusammenfassend bedeutet dies: Liegt der fT3-Wert über dem Grenzwert von 10,24 pmol/l, kann mit hoher Wahrscheinlichkeit davon ausgegangen werden, dass das Tier an einer schweren Erkrankung leidet und die Prognose vorsichtig bis infaust gestellt werden muß.

**Tabelle 4-17: fT3-Konzentrationen > 10,24 pmol/l in Bezug zum Gesundheitsstatus bei europäischen und russischen Landschildkröten (*Testudo graeca*, *Testudo marginata*, *Agrionemys horsfieldii*)**

	Anzahl gesunde Tiere	Anzahl leicht kranke Tiere	Anzahl schwer kranke Tiere	Anzahl Tiere mit Allopurinol-medikation
≤ 10,24 pmol/l	26 (96,3%)	12 (80%)	15 (53,6%)	19 (95%)
>10,24 pmol/l	1 (3,7%)	3 (20%)	13 (46,4%)	1 (5%)

#### **4.3.3 Schilddrüsenhormonkonzentrationen in Abhängigkeit vom Gesundheitsstatus bei Wasserschildkröten (*Trachemys scripta elegans*, *Emys orbicularis*, *Pseudemys concinna*)**

Bei 14 Tieren wurden die Schilddrüsenhormonkonzentrationen für fT3, fT4, T3 und T4 in den jeweiligen Gesundheitsstatus ermittelt (Tabelle 4-18). Auffällig ist auch hier die hohe fT3-Konzentration bei schwer kranken Tieren.

**Tabelle 4-18: Schilddrüsenhormonkonzentrationen in Abhängigkeit zum Gesundheitsstatus bei Wasserschildkröten (*Trachemys scripta elegans*, *Emys orbicularis*, *Pseudemys concinna*)**

Gesundheitsstatus		Median	Mittelwert	Anzahl	Minimum	Maximum	Standard- abweichung
Gesund	T4 (nmol/l)	103,2	103,7	3	13,6	194,1	90,2
	fT4 (pmol/l)	41,4	40,8	3	6,2	74,8	34,3
	T3 (nmol/l)	0,2	0,2	3	0,2	0,2	0,02
	fT3 (pmol/l)	9,4	9,4	3	8,1	10,7	1,8
Leicht krank	T4 (nmol/l)	17,1	17,1	2	14,9	19,2	3,0
	fT4 (pmol/l)	10,4	10,4	2	5,9	14,9	6,4
	T3 (nmol/l)	0,2	0,2	2	0,2	0,3	0,1
	fT3 (pmol/l)	9,7	9,7	2	6,1	13,2	5,0
Schwer krank	T4 (nmol/l)	9,9	20,6	9	3,7	83,5	24,9
	fT4 (pmol/l)	2,1	10,4	9	1,0	53,2	16,8
	T3 (nmol/l)	0,3	0,3	9	0,3	0,4	0,1
	fT3 (pmol/l)	12,6	12,9	9	4,9	19,1	4,8

#### 4.3.4 Häufigkeiten von Todesfällen bei schwer kranken Tieren

In dieser Untersuchung litten speziesübergreifend 90 Tiere an einer schweren Erkrankung. Von diesen Tieren sind 43 Tiere als gestorben (Exitus letalis oder Euthanasie aufgrund infauster Prognose) dokumentiert. Dies entspricht 47,7%.

#### 4.3.5 fT4-Konzentrationen unterhalb der Nachweisgrenze in Bezug zum Gesundheitsstatus bei europäischen und russischen Landschildkröten (*Testudo hermanni*, *Testudo graeca*, *Testudo marginata*, *Agrionemys horsfieldii*)

Hierfür wurde von 308 Tieren die fT4-Werte ermittelt: Dabei lagen bei 68 von 308 Tieren (22%) die fT4-Werte unterhalb der Nachweisgrenze von 0,45 pmol/l. Besonders auffällig war eine überproportionale Häufigkeit dieser niederen fT4-Werte bei schwer kranken Tieren mit Todesfolge (14 von 22 Tieren) im Vergleich zu gesunden Tieren (18 von 77 Tieren) (Tabelle 4-19). Mittels Chi-Quadrat-Test zeigte sich, dass dieses Phänomen hochsignifikant ist ( $p=0,002$ ).

**Tabelle 4-19: fT4-Konzentrationen unterhalb der Nachweisgrenze in Bezug zum Gesundheitsstatus bei europäischen und russischen Landschildkröten (*Testudo hermanni*, *Testudo graeca*, *Testudo marginata*, *Agrionemys horsfieldii*)**

	Anzahl gesunde Tiere	Anzahl leicht kranke Tiere	Anzahl schwer kranke Tiere	Anzahl verstorbenen Tiere	Anzahl Tiere mit Allopurinol - medikaton
≤ 0,45pmol/l	18 (18,9%)	15 (25,9%)	7 (18,9%)	14 (38,9%)	14 (17,1%)
>0,45pmol/l	77 (81,1%)	43 (74,1%)	30 (81,1%)	22 (61,1%)	68 (82,9%)

#### 4.3.6 T4-Konzentrationen $\leq 8$ nmol/l in Bezug zum Gesundheitsstatus bei europäischen und russischen Landschildkröten (*Testudo hermanni*, *Testudo graeca*, *Testudo marginata*, *Agrionemys horsfieldii*)

Es wurden von 289 Tieren die T4-Werte bestimmt. Davon lagen 48 Tiere unter 8 nmol/l (16,6%). Auffällig war auch hier eine Häufung von T4-Werten unter 8 nmol/l bei schwer kranken Tieren mit Todesfolge (10 von 26 Tieren) im Vergleich zu der Gruppe mit gesunden Tieren (Tabelle 4-20). Dieses Phänomen ist mit  $p=0,049$  signifikant (Chi-Quadrat-Test).

**Tabelle 4-20: T4-Konzentrationen  $\leq 8$  nmol/l in Bezug zum Gesundheitsstatus bei europäischen und russischen Landschildkröten (*Testudo hermanni*, *Testudo graeca*, *Testudo marginata*, *Agrionemys horsfieldii*)**

	Anzahl gesunde Tiere	Anzahl leicht kranke Tiere	Anzahl schwer kranke Tiere	Anzahl verstorbene Tiere	Anzahl Tiere mit Allopurinol - medikation
$\leq 8$ nmol/l	15 (15,8%)	7 (12,1%)	3 (8,1%)	10 (27,8%)	13 (15,7%)
$>8,01$ nmol/l	80 (84,2%)	51 (87,9%)	34 (91,9%)	26 (72,2%)	70 (84,3%)

#### 4.3.7 Abhängigkeiten von labordiagnostisch ermittelten Nierenparametern und Schilddrüsenhormonkonzentrationen bei Landschildkröten

Es wurde überprüft, ob eine Korrelation zwischen veränderten Nierenparametern und Schilddrüsenhormonkonzentrationen besteht. Als veränderte Nierenparameter wurden in diesem Fall erniedrigte Calciumkonzentrationen, erhöhte Phosphatkonzentrationen und erhöhte Harnsäurekonzentrationen definiert. Es konnte kein signifikanter Zusammenhang zwischen veränderten Konzentrationen von Calcium, Phosphat und Harnsäure mit Schilddrüsenhormonkonzentrationen gefunden werden.

#### **4.4 Morphometrische Untersuchungen der Schilddrüsen bei Schildkröten (*Testudo hermanni*, *Testudo graeca*, *Testudo marginata*, *Agrionemys horsfieldii*, *Indotestudo elongata*, *Geochelone pardalis*, *Geochelone carbonaria*, *Geochelone denticulata*, *Kynixis belliana*, *Trachemys scripta elegans*, *Emys orbicularis*, *Pseudemys concinna*)**

Bei 338 Probanden wurde die Schilddrüse sonographisch untersucht. Beurteilt wurden Echotextur, Echogenität, Abgrenzung zu umgebenden Gewebe und die Größe. In allen darstellbaren Fällen mit einer Ausnahme zeigten die Schilddrüsen eine gleichmäßige Echotextur. Außerdem zeigten die Schilddrüsen eine Echogenität, die mit der Echogenität von sonographisch dargestellten Follikeln vergleichbar ist. Die Größe der Schilddrüse wurde vermessen, indem die Schilddrüse größtmöglich dargestellt und dann der Durchmesser in mm ermittelt wurde. In den Fällen, in denen eine Schilddrüse nicht sicher differenzierbar war, wurde die Schilddrüsengröße als unter der Nachweisgrenze angegeben. Dies entspricht der Messgrenze des Gerätes und liegt bei 1,2 mm. Weiterhin wurde bei Mehrfachmessungen bei denselben Tieren innerhalb eines Quartals und Status nicht der Mittelwert sondern der Medianwert herangezogen. Eine Referenzbereichangabe bezüglich einer normalen Schilddrüsengröße ist nicht möglich. Exemplarisch sind im Anschluss Untersuchungsergebnisse in den folgenden Abbildungen (Abbildung 4-3 bis Abbildung 4-5) aufgeführt.

Abbildung 4-3: Schilddrüse einer weiblichen Maurischen Landschildkröte (*Testudo graeca*) im Durchmesser 4,3 mm bei einer Körpermasse von 1300 g



Abbildung 4-4: Schilddrüse einer männlichen Griechischen Landschildkröte (*Testudo hermanni*) im Durchmesser 9,5 mm bei einer Körpermasse von 770g



Abbildung 4-5: Schilddrüse einer männlichen Griechischen Landschildkröte (*Testudo hermanni*) im Durchmesser 16,3 mm bei einer Körpermasse von 820 g



#### 4.4.1 Schilddrüsengröße bei gesunden Schildkröten (*Testudo hermanni*, *Testudo graeca*, *Testudo marginata*, *Agrionemys horsfieldii*, *Geochelone pardalis*, *Geochelone carbonaria*, *Trachemys scripta elegans*)

Bei 103 Tieren wurde die Schilddrüse vermessen (Tabelle 4-21): Je nach Spezies ergaben sich Werte von unterhalb der Nachweisgrenze bis zu maximal 13,3 mm. Die Anzahl der Tiere mit fT4-Werten unterhalb der Nachweisgrenze von 0,45 pmol/l ist in Klammern (%) angegeben.

**Tabelle 4-21: Schilddrüsendurchmesser in mm bei gesunden Schildkröten (*Testudo hermanni*, *Testudo graeca*, *Testudo marginata*, *Agrionemys horsfieldii*, *Geochelone pardalis*, *Geochelone carbonaria*, *Trachemys scripta elegans*)**

Spezies	Mittelwert	Median	Minimum	Maximum	Anzahl
Griechische Landschildkröte ( <i>Testudo hermanni</i> )	* (44,6%)	2,7	*	13,6	69
Maurische Landschildkröte ( <i>Testudo graeca</i> )	* (63,3%)	1,2	*	10,5	11
Russische Landschildkröte ( <i>Agrionemys horsfieldii</i> )	* (30,0%)	3,6	*	13,3	11
Breitrandschildkröte ( <i>Testudo marginata</i> )	* (40,0%)	2,3	*	6,9	5
Pantherschildkröte ( <i>Geochelone pardalis</i> )	9,8	9,8	9,8	9,8	1
Rotwangenschmuckschildkröte ( <i>Trachemys scripta elegans</i> )	* (33,3%)	5,9	*	7,8	3
Köhlerschildkröte ( <i>Geochelone carbonaria</i> )	* (50,0%)	2,4	*	3,6	2

\*unterhalb der Messgrenze von 1,2 mm, deshalb keine Angabe zu Mittelwert und Minimum möglich

#### **4.4.2 Schilddrüsendurchmesser bei leicht kranken Schildkröten (*Testudo hermanni*, *Testudo graeca*, *Agrionemys horsfieldii*, *Trachemys spp.*)**

Bei 62 leicht kranken Tieren wurde der Schilddrüsendurchmesser ermittelt (Tabelle 4-22). Dabei ergaben sich Werte von unterhalb der Messgrenze bis zu einer maximalen Größe von 20,8 mm. Die Anzahl der Tiere mit fT4-Werten unterhalb der Nachweisgrenze von 0,45 pmol/l ist in Klammern (%) angegeben.

**Tabelle 4-22: Schilddrüsendurchmesser in mm bei leicht kranken Schildkröten (*Testudo hermanni*, *Testudo graeca*, *Agrionemys horsfieldii*, *Trachemys spp*)**

Spezies	Mittelwert	Median	Minimum	Maximum	Anzahl
Griechische Landschildkröte ( <i>Testudo hermanni</i> )	* (40,0%)	5,2	*	20,8	42
Maurische Landschildkröte ( <i>Testudo graeca</i> )	* (66,7%)	1,2	*	19,5	10
Russische Landschildkröte ( <i>Agrionemys horsfieldii</i> )	* (83,3%)	1,2	*	4,0	7
Rotwangenschmuckschildkröte ( <i>Trachemys scripta elegans</i> )	9,4	9,4	9,4	9,4	1
Schmuckschildkröte ( <i>Trachemys spp</i> )	8,1	8,1	8,1	8,1	1

\* unterhalb der Messgrenze von 1,2 mm, deshalb keine Angabe zu Mittelwert und Minimum möglich

#### **4.4.3 Schilddrüsengröße bei schwer kranken Schildkröten (*Testudo hermanni*, *Testudo graeca*, *Testudo marginata*, *Agrionemys horsfieldii*, *Indotestudo elongata*, *Geochelone carbonaia*, *Trachemys scripta elegans*, *Emys orbicularis*)**

Bei 90 schwer kranken Tieren wurde der Schilddrüsendurchmesser ermittelt (Tabelle 4-23). Dabei ergaben sich Werte von unterhalb der Messgrenze bis zu einem Maximalwert von 21,5 mm. Die Anzahl der Tiere mit fT4-Werten unterhalb der Nachweisgrenze von 0,45 pmol/l ist in Klammern (%) angegeben.

**Tabelle 4-23: Schilddrüsendurchmesser in mm bei schwer kranken Schildkröten (*Testudo hermanni*, *Testudo graeca*, *Testudo marginata*, *Agrionemys horsfieldii*, *Indotestudo elongata*, *Geochelone carbonaria*, *Trachemys scripta elegans*, *Emys orbicularis*)**

Spezies	Mittelwert	Median	Minimum	Maximum	Anzahl
Griechische Landschildkröte ( <i>Testudo hermanni</i> )	* (38,3%)	4,0	*	21,5	49
Maurische Landschildkröte ( <i>Testudo graeca</i> )	* (66,7%)	1,2	*	12,5	15
Russische Landschildkröte ( <i>Agrionemys horsfieldii</i> )	* (37,5%)	3,8	*	6,3	8
Breitrandschildkröte ( <i>Testudo marginata</i> )	10,0	10,0	10,0	10,0	1
Gelbkopfschildkröte ( <i>Indotestudo elongata</i> )	6,1	6,1	6,1	6,1	1
Europäische Sumpfschildkröte ( <i>Emys orbicularis</i> )	5,5	5,5	3,0	7,9	7
Rotwangenschmuckschildkröte ( <i>Trachemys scripta elegans</i> )	* (25,0%)	5,4	*	8,5	2
Köhlerschildkröte ( <i>Geochelone carbonaria</i> )	5,2	5,2	5,2	5,2	1

\* unterhalb der Messgrenze von 1,2 mm, deshalb keine Angabe zu Mittelwert und Minimum möglich

#### **4.4.4 Schilddrüsengröße bei Schildkröten mit Allopurinolmedikation (*Testudo hermanni*, *Testudo graeca*, *Agrionemys horsfieldii*)**

Bei 83 Tieren mit Allopurinolmedikation wurde der Schilddrüsendurchmesser ermittelt (Tabelle 4-24). Dabei traten Werte von unterhalb der Nachweisgrenze bis zu einem Maximalwert von 12,8 mm auf. Die Anzahl der Tiere mit fT4-Werten unterhalb der Nachweisgrenze von 0,45 pmol/l ist in Klammern (%) angegeben.

**Tabelle 4-24: Schilddrüsendurchmesser in mm bei schwer kranken Schildkröten (*Testudo hermanni*, *Testudo graeca*, *Agrionemys horsfieldii*)**

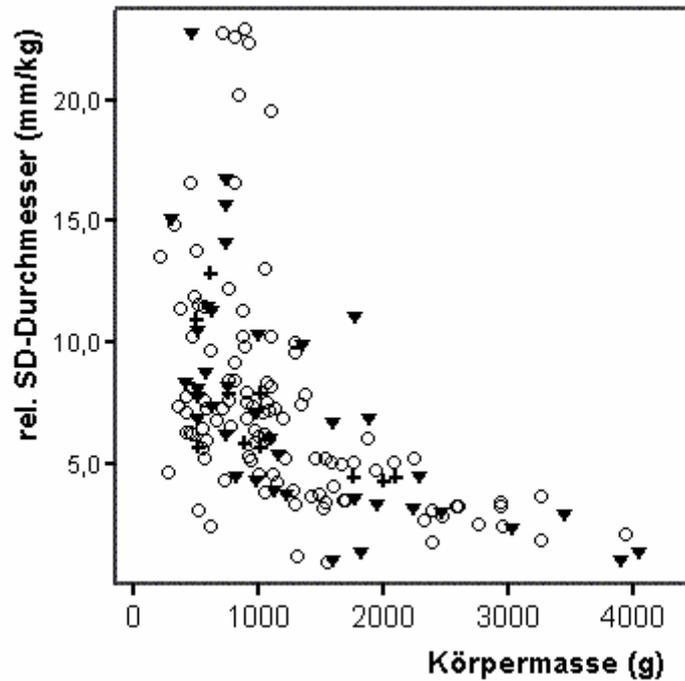
Spezies	Mittelwert	Median	Minimum	Maximum	Anzahl
Griechische Landschildkröte ( <i>Testudo hermanni</i> )	* (42,3%)	3,6	*	11,2	59
Maurische Landschildkröte ( <i>Testudo graeca</i> )	* (62,5%)	1,2	*	12,8	16
Russische Landschildkröte ( <i>Agrionemys horsfieldii</i> )	* (85,7%)	1,2	*	5,5	7

\* unterhalb der Meßgrenze von 1,2 mm, deshalb keine Angabe zu Mittelwert und Minimum möglich

#### **4.4.5 Die relative Schilddrüsengröße bei Schildkröten**

Zur Ermittlung der relativen Schilddrüsengröße wurde der Durchmesser der Schilddrüse ins Verhältnis zur Körpermasse gesetzt. Diese Maßnahme basiert auf der Tatsache, dass die Schilddrüse bei Schildkröten eine Kugelform aufweist. Das Volumen (V) dieser Kugel kann mit Hilfe der Formel  $V = 4/3 \pi r^3$  (r = Radius) errechnet werden. Der Durchmesser einer Kugel entspricht dem doppelten Radius. Dies bedeutet eine Korrelation zwischen dem Durchmesser und dem Volumen einer Kugel. Aus diesem Grunde wurde zur Ermittlung der relativen Schilddrüsengröße auf eine Volumenberechnung verzichtet. Stattdessen wurde die Körpermasse ins Verhältnis zum Durchmesser der Schilddrüse gesetzt. Für die Untersuchung standen 337 Probanden zur Verfügung, die in 4 Gruppen eingeteilt wurden: gesunde Tiere, leicht kranke Tiere, schwer kranke Tiere, Tiere mit Allopurinolmedikation. Die Ergebnisse der einzelnen Gruppen sind nachfolgend in Tabelle 4-25 bis Tabelle 4-28 aufgeführt. Ein gemeinsames Merkmal aller Gruppen ist ein Zusammenhang zwischen Körpermasse und Schilddrüsengröße: Je kleiner die Körpermasse, desto größer ist im Verhältnis die absolute Schilddrüsengröße.

Abbildung 4-6: Abhängigkeit der Schilddrüsengröße von der Körpermasse



Legende: ○ Griechische Landschildkröten (*Testudo hermanni*)  
 ▼ Alle Landschildkrötenspezies ohne Griechische Landschildkröten  
 + Wasserschildkröten

**4.4.5.1 Die relative Schilddrüsengröße bei gesunden Schildkröten (*Testudo hermanni*, *Testudo graeca*, *Agrionemys horsfieldii*, *Testudo marginata*, *Indotestudo elongata*, *Geochelone pardalis*, *Emys orbicularis*, *Trachemys scripta elegans*, *Geochelone carbonaria*)**

Bei 103 gesunden Tieren wurde die relative Schilddrüsengröße ermittelt (Tabelle 4-25). Die Schwankungsbreite der ermittelten Werte reichte von 2,27 mm/kg KM bis 16,59 mm/kg KM. Die Anzahl der Tiere mit fT4-Werten unterhalb der Nachweisgrenze von 0,45 pmol/l sind in Klammern (%) angegeben.

**Tabelle 4-25: Die relative Schilddrüsengröße in mm/kg KM bei gesunden Schildkröten (*Testudo hermanni*, *Testudo graeca*, *Agrionemys horsfieldii*, *Testudo marginata*, *Geochelone pardalis*, *Geochelone carbonaria*)**

Spezies	Mittelwert	Median	Minimum	Maximum	Anzahl
Griechische Landschildkröte ( <i>Testudo hermanni</i> )	* (44,6%)	4,12	*	16,59	69
Maurische Landschildkröte ( <i>Testudo graeca</i> )	* (63,6%)	3,12	*	8,62	11
Russische Landschildkröte ( <i>Agrionemys horsfieldii</i> )	* (30,0%)	6,59	*	15,00	11
Breitrandschildkröte ( <i>Testudo marginata</i> )	* (40,0%)	2,27	*	3,07	5
Pantherschildkröte ( <i>Geochelone pardalis</i> )	2,83	2,83	2,83	2,83	1
Rotwangenschmuckschildkröte ( <i>Trachemys scripta elegans</i> )	* (33,3%)	4,43	*	5,73	3
Köhlerschildkröte ( <i>Geochelone carbonaria</i> )	* (50,0%)	0,81	*	0,91	2

\* unterhalb der Messgrenze von 1,2 mm, deshalb keine Angabe zu Mittelwert und Minimum möglich

#### **4.4.5.2 Die relative Schilddrüsengröße bei leicht kranken Schildkröten (*Testudo hermanni*, *Testudo graeca*, *Agrionemys horsfieldii*, *Testudo marginata*, *Trachemys scripta elegans*, *Trachemys spp*)**

Bei 62 leicht kranken Tieren wurde die relative Schilddrüsengröße ermittelt (Tabelle 4-26). Die Schwankungsbreite der ermittelten Medianwerte reichte von 2,18 mm/kg KM bis 7,95 mm/kg KM. Die Anzahl der Tiere mit ft4-Werten unterhalb der Nachweisgrenze von 0,45 pmol/l ist in Klammern (%) angegeben.

**Tabelle 4-26: Die relative Schilddrüsengröße in mm/kg KM bei leicht kranken Schildkröten (*Testudo hermanni*, *Testudo graeca*, *Agrionemys horsfieldii*, *Trachemys spp*):**

Spezies	Mittelwert	Median	Minimum	Maximum	Anzahl
Griechische Landschildkröte ( <i>Testudo hermanni</i> )	* (40,0%)	4,47	*	22,87	42
Maurische Landschildkröte ( <i>Testudo graeca</i> )	* (66,7%)	2,18	*	22,62	10
Russische Landschildkröte ( <i>Agrionemys horsfieldii</i> )	* (37,5%)	5,47	*	7,69	7
Rotwangenschmuckschildkröte ( <i>Trachemys scripta elegans</i> )	4,48	4,48	4,48	4,48	1
Schmuckschildkröte ( <i>Trachemys spp</i> )	7,95	7,95	7,95	7,95	1

\* unterhalb der Messgrenze von 1,2 mm, deshalb keine Angabe zu Mittelwert und Minimum möglich

#### **4.4.5.3 Die relative Schilddrüsengröße bei schwer kranken Schildkröten (*Testudo hermanni*, *Testudo graeca*, *Agrionemys horsfieldii*, *Testudo marginata*, *Trachemys scripta elegans*, *Trachemys spp*, *Indotestudo elongata*, *Geochelone pardalis*, *Emys orbicularis*, *Geochelone carbonaria*, *Pseudemys concinna*, *Geochelone denticulata*)**

Bei 90 Tieren wurde der relative Schilddrüsendurchmesser ermittelt (Tabelle 4-27). Die Schwankungsbreite der Medianwerte reichte von 3,18 mm/kg KM bis zu maximal 9,28 mm/kg KM. Die Anzahl der Tiere mit fT4-Werten unterhalb der Nachweisgrenze von 0,45 pmol/l ist in Klammern (%) angegeben.

**Tabelle 4-27: Die relative Schilddrüsengröße in mm/kg KM bei schwer kranken Schildkröten (*Testudo hermanni*, *Testudo graeca*, *Agrionemys horsfieldii*, *Testudo marginata*, *Trachemys scripta elegans*, *Geochelone pardalis*, *Emys orbicularis*)**

Spezies	Mittelwert	Median	Minimum	Maximum	Anzahl
Griechische Landschildkröte ( <i>Testudo hermanni</i> )	* (38,3%)	4,15	*	19,55	49
Maurische Landschildkröte ( <i>Testudo graeca</i> )	* (66,7%)	3,18	*	16,67	15
Russische Landschildkröte ( <i>Agrionemys horsfieldii</i> )	* (37,5%)	7,04	*	8,82	8
Breitrandschildkröte ( <i>Testudo marginata</i> )	4,35	4,35	4,35	4,35	1
Gelbkopfschildkröte ( <i>Indotestudo elongata</i> )	7,92	7,92	7,92	7,92	1
Europäische Sumpfschildkröte ( <i>Emys orbicularis</i> )	9,28	9,28	5,68	12,89	2
Rotwangenschmuckschildkröte ( <i>Trachemys scripta elegans</i> )	* (25,0%)	5,05	*	11,00	4

\* unterhalb der Messgrenze von 1,2 mm, deshalb keine Angabe zu Mittelwert und Minimum möglich

#### **4.4.5.4 Die relative Schilddrüsengröße bei Schildkröten mit Allopurinolmedikation (*Testudo hermanni*, *Testudo graeca*, *Agrionemys horsfieldii*, *Testudo marginata*)**

Bei 83 Tieren mit Allopurinolmedikation wurde das relative Schilddrüsengewicht bestimmt (Tabelle 4-28). Hierbei zeigte sich eine Schwankungsbreite im Median von 4,23 mm/kg KM bis 4,67 mm/kg KM. Die Anzahl der Tiere mit fT4-Werten unterhalb der Nachweisgrenze von 0,45 pmol/l ist in Klammern (%) angegeben.

**Tabelle 4-28: Die relative Schilddrüsengröße in mm/kg KM bei Allopurinol Schildkröten (*Testudo hermanni*, *Testudo graeca*, *Agrionemys horsfieldii*)**

Spezies	Mittelwert	Median	Minimum	Maximum	Anzahl
Griechische Landschildkröte ( <i>Testudo hermanni</i> )	* (42,3%)	4,57	*	14,85	59
Maurische Landschildkröte ( <i>Testudo graeca</i> )	* (62,5%)	4,23	*	14,00	16
Russische Landschildkröte ( <i>Agrionemys horsfieldii</i> )	* (86,7%)	4,67	*	10,38	7

\* unterhalb der Messgrenze von 1,2 mm, deshalb keine Angabe zu Mittelwert und Minimum möglich

#### **4.4.6 Vergleich der relativen Schilddrüsengröße mit dem Gesundheitsstatus bei Griechischen Landschildkröten (*Testudo hermanni*)**

Bei 219 untersuchten Griechischen Landschildkröten (*Testudo hermanni*) liegt kein signifikanter Unterschied bezüglich der Körpermasse und dem Gesundheitsstatus vor. Daraufhin wurde die relative Schilddrüsengröße für die Tiere dieser Spezies ermittelt. Weiterhin wurde ein Grenzwert einer normalgroßen Schilddrüse mit  $\leq 8$  mm/kg KM festgelegt. Dieser Grenzwert basiert auf den durchgeführten sonographischen und postmortalen Untersuchungen. Dabei zeigte der überwiegende Anteil der Tiere relative Schilddrüsengrößen von  $\leq 8$  mm/kg KM.

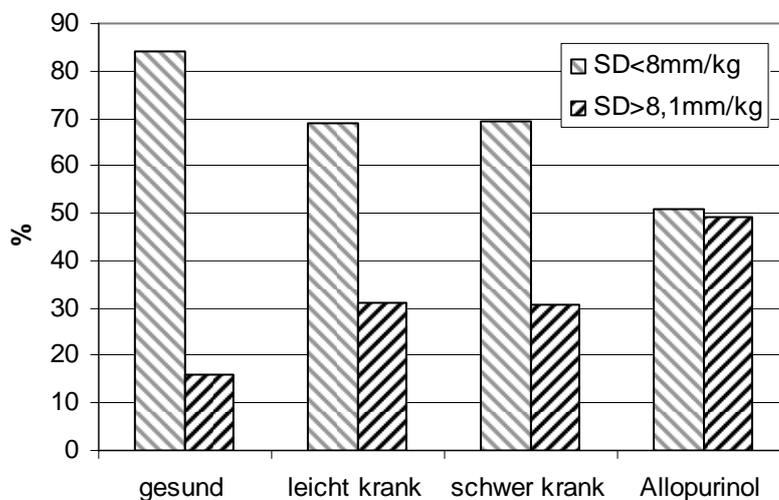
Die Verteilung der normalgroßen ( $\leq 8$  mm/kg KM) und vergrößerten ( $> 8$  mm/kg KM) Schilddrüsen in den einzelnen Gesundheitsstadien wird in nachfolgender Tabelle 4-29 dargestellt.

**Tabelle 4-29: Relative Schilddrüsengröße in Bezug zum Gesundheitsstatus bei Griechischen Landschildkröten (*Testudo hermanni*)**

Relative Schilddrüsengröße	Anzahl gesunde Tiere	Anzahl leicht kranke Tiere	Anzahl schwer kranke Tiere	Anzahl Allopurinol Tiere
Schilddrüse ≤ 8mm/kg KM	58 (84%)	29 (69%)	34 (69,3%)	30 (50,8%)
Schilddrüse >8mm/kg KM	11 (16%)	13 (31%)	15 (30,7%)	29 (49,2%)

Es wurde mittels Chi-Quadrat-Test überprüft, inwieweit eine Schilddrüse signifikant vergrößert ist in Bezug auf das Merkmal Gesund- bzw. Krankheitsstatus. Dabei stellte sich folgendes heraus: Es bestehen signifikante Unterschiede zwischen gesunden und leicht kranken Tieren mit  $p=0,08$ , zwischen gesunden und schwer kranken Tieren mit  $p=0,005$ , zwischen schwer kranken und Allopurinol Tieren mit  $p=0,009$ , zwischen leicht kranken und Tieren mit Allopurinol mit  $0,002$ . Ein hochsignifikanter Unterschied besteht zwischen gesunden und Tieren mit Allopurinolmedikation mit  $p<0,001$ . Es gibt also einen Zusammenhang zwischen erkrankten Tieren und einer vergrößerten Schilddrüse. Besonders betroffen von diesem Phänomen sind Tiere mit Nephropathien unter Allopurinolmedikation.

**Abbildung 4-7 Tiere mit vergrößerter Schilddrüse im Vergleich zu Krankheitsgruppen in %:**



#### **4.4.7 Vergleich der relativen Schilddrüsengröße mit den Schilddrüsenhormonkonzentrationen bei Griechischen Landschildkröten (*Testudo hermanni*)**

Die relative Schilddrüsengröße zeigt weder eine Signifikanz noch eine Korrelation zu allen untersuchten Schilddrüsenhormonkonzentrationen (fT3, fT4, T3, T4). Es besteht damit keine Abhängigkeit zwischen Hormonkonzentration und Schilddrüsengröße.

#### **4.5 Tiere mit sonographisch unauffälliger Schilddrüse und unauffälligen Schilddrüsenhormonwerten**

Bei der postmortalen histologischen Untersuchung einer Russischen Landschildkröte (*Agrionemys horsfieldii*) wurde eine atrophische Schilddrüse diagnostiziert. Dieses Tier wies aber wider Erwarten vor seinem Tod unauffällige Schilddrüsenhormonwerte auf.

Bei der postmortalen histologischen Untersuchung einer Pantherschildkröte (*Geochelone pardalis*) wurde eine chronisch lymphozytäre Thyreoiditis diagnostiziert. Dieses Tier wies 7 Tage vor seinem Exitus folgende Schilddrüsenhormonkonzentrationen auf: fT3: 17,0 pmol/l (über dem Referenzbereich); fT4: 0,4 pmol/l (innerhalb des Referenzbereiches); T3: 3,0 nmol/l (über dem Referenzbereich); T4: 9,7 nmol/l (innerhalb des Referenzbereiches). Eine sonographische Darstellung der Schilddrüse war leider nicht möglich, makroskopisch anatomisch erschien sie normalanatomisch.

#### **4.6 Tiere mit sonographisch vergrößerter Schilddrüse**

Hierbei handelte es sich um 3 Tiere mit vergrößerten Schilddrüsen und unauffälligen Schilddrüsenhormonwerten:

Bei 2 Tieren konnte postmortal histologisch eine Schilddrüsenhyperplasie diagnostiziert werden. Diese Tiere zeigten makroskopisch anatomisch keine Veränderungen. Bei einem dritten Tier wurde postmortal histologisch eine Struma parenchymatosa diagnostiziert. Dieses Tier zeigte makroskopisch anatomisch eine deutlich vergrößerte Schilddrüse von derber Konsistenz mit starker Kapselverdickung. Die Schilddrüsenhormonkonzentrationen von fT4 und T4 lagen jeweils in den Referenzbereichen.

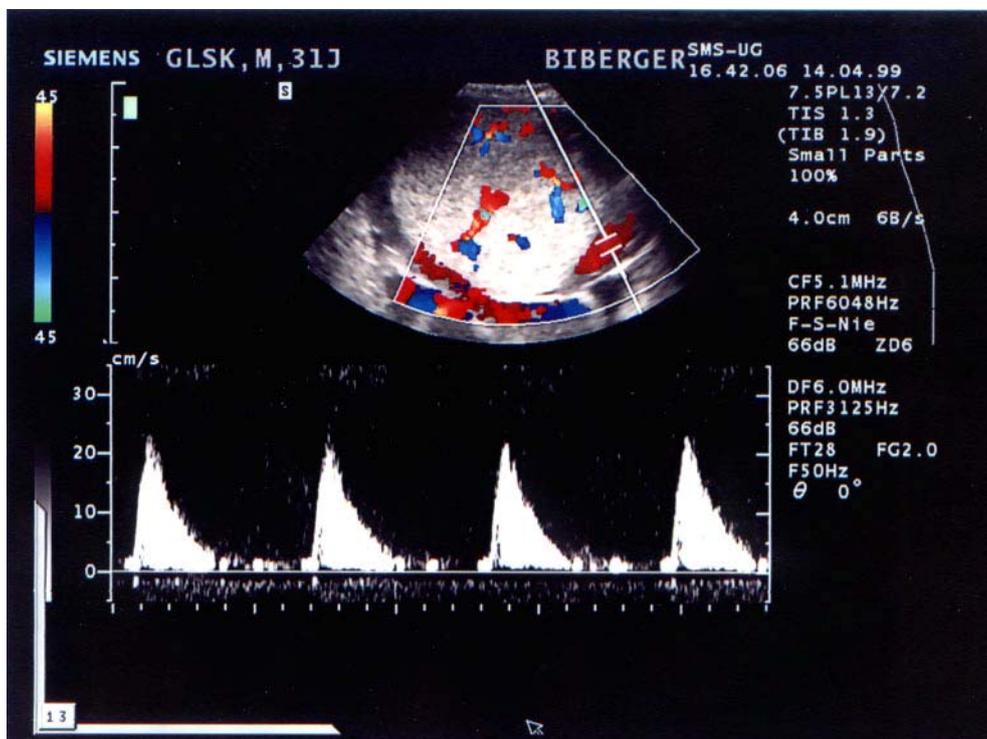
Bei einem weiteren, vitalen Tier handelt es sich um eine adulte männliche Griechische Landschildkröte (*Testudo hermanni*). Dieses Tier wurde aufgrund eines pfeifenden

Atemgeräusches in der Sprechstunde der Klinik für Fische und Reptilien vorgestellt. Das Tier zeigte ein ungestörtes Allgemeinbefinden bei gutem Ernährungs- und Pflegezustand. Weiterführende labordiagnostische Untersuchungen zeigten eine geringgradige Dysbakterie des Kotes, Harn- und Blutparameter waren unauffällig. Die durchgeführte sonographische Untersuchung zeigte eine hochgradige Vergrößerung der Schilddrüse (Tabelle 4-8 und Abbildung 4-9). Der Durchmesser betrug 34 mm, sonographisch war eine Kompression beider Vorhöfe sichtbar. Die labordiagnostisch ermittelten Schilddrüsenhormonkonzentrationen lagen im Referenzbereich. Therapeutisch wurde dem Tier daraufhin 1 mg/kg KM Kaliumjodid täglich oral verabreicht. Nach 4 Wochen erfolgte eine Kontrolluntersuchung. Das Tier zeigte weiterhin ein ungestörtes Allgemeinbefinden, das pfeifende Atemgeräusch war nicht mehr zu hören. Labordiagnostisch war das Tier weiterhin unauffällig. Sonographisch zeigte sich eine deutliche Regression der Schilddrüsengröße. Der größte Durchmesser betrug 23 mm, die Funktionalität der Herzvorhöfe erschien ungestört. Therapeutisch wurden dem Tier weiterhin 1 mg/kg KM Kaliumjodid täglich oral verabreicht, Kontrolluntersuchungen wurden in 4wöchentlichen Abständen durchgeführt. Dabei zeigte sich in den folgenden 3 Monaten eine weitere langsame Regression der Schilddrüsenmasse bis zu einem Durchmesser von 16,8 mm. Die fortgeführten monatlichen Kontrollmessungen zeigten Schwankungen des Schilddrüsendurchmessers von  $17,0 \text{ mm} \pm 0,2 \text{ mm}$ . Die Kaliumjodiddosis wurde daraufhin auf 1 mg/kg KM 2-mal pro Woche reduziert. Seit 6 Jahren wird dieses Tier in jährlichen Abständen kontrolliert. Während dieses Zeitrahmens zeigte das Tier ein ungestörtes Allgemeinbefinden, war labordiagnostisch unauffällig. Der sonographische Befund bezüglich Echogenität und Echotextur blieb weitgehend konstant, der Schilddrüsendurchmesser blieb in oben genannter Schwankungsbreite von  $17,0 \text{ mm} \pm 0,2 \text{ mm}$ .

Abbildung 4-8: Hochgradige Vergrößerung der Schilddrüse bei einer Griechischen Landschildkröte (*Testudo hermanni*)



Abbildung 4-9: Blutflussmessung der Schilddrüse bei der Griechischen Landschildkröte (*Testudo hermanni*) aus Abbildung 4-9



## **5 Diskussion**

### **5.1 Schilddrüsenhormonkonzentrationen bei gesunden**

#### **Schildkröten**

Es wurden 338 Tieren Blutproben mit dem Ziel entnommen, Referenzbereiche für die Schilddrüsenhormonkonzentrationen von fT3, fT4, T3 und T4 zu erstellen. Für die Erstellung von Referenzbereichen wurden gesunde Tiere herangezogen. Der Status gesund wird von der World Health Organisation (WHO) folgendermaßen definiert: „Gesundheit ist ein Zustand völligen körperlichen, seelischen und sozialen Wohlbefindens und nicht allein ein Fehlen von Krankheit und Schwäche.“ Bei Schildkröten ein völliges Wohlbefinden zu bescheinigen ist nicht möglich, wie soll seelisches und soziales Wohlbefinden gemessen werden? In dieser Arbeit wurde deshalb Gesundheit als ein Zustand eines ungestörten Allgemeinbefindens ohne klinische Anzeichen einer Erkrankung definiert.

Weiterhin wurden nur Tiere untersucht, die nicht wild in ihrem ursprünglichen Habitat lebten. Inwieweit das Fehlen natürlicher Nahrungsressourcen und natürlicher klimatischer Bedingungen zu morphologischen und physiologischen Veränderungen führt, wurde bisher kaum untersucht. Die Ergebnisse dieser Arbeit können deshalb ohne weitere Untersuchungen nur eingeschränkt auf wildlebende Tiere übertragen werden.

Für die Analyse von Schilddrüsenhormonen wird eine bestimmte Menge Blut benötigt. Diese Menge kann bei manchen Tieren nicht gewonnen werden, da v.a. bei juvenilen Tieren die geringe Körpermasse und damit eine geringe Gesamtblutmenge einen limitierenden Faktor darstellt. Aus diesem Grunde konnten nicht bei allen Tieren alle Schilddrüsenhormonwerte bestimmt werden.

Die Schilddrüsenhormonwerte wurden mit Hilfe der Analyseeinheit ES 300 erstellt. Diese Analyseeinheit mit dem System Enzymun-Test® der Firma Böhringer Mannheim GmbH wurde für die Humanmedizin konzipiert. Eine Validierung für Messungen mit Katzenserum wurde von Schmidt (1996) durchgeführt; eine Validierung für Reptilien- bzw.

Schildkrötenplasma fand nicht statt. Aus diesem Grund ist keine Aussage über die absoluten Werte der in dieser Arbeit gewonnenen Ergebnisse möglich.

#### **5.1.1 Gesunde Landschildkröten**

Die tierartige Zusammensetzung der Probanden ist in Bezug auf die Häufigkeit der einzelnen Spezies verschieden. Griechische Landschildkröten (*Testudo hermanni*) stellen innerhalb des Probandenpools den größten Anteil (69,7%) mit 69 Tieren dar. Im Vergleich zu

den übrigen Spezies (30,3%) (*Testudo graeca*, *Agrionemys horsfieldii*, *Testudo marginata*, *Geochelone pardalis*, *Geochelone carbonaria*, *Kynixis belliana*) zeigt sich eine insgesamt größere Streuung der Schilddrüsenhormonkonzentrationen insbesondere in höheren Konzentrationsbereichen. So liegen die Werte der 97,5% Perzentile für fT4 und T4 bei den übrigen Spezies ca. 50% niedriger. Bei den Russischen Landschildkröten (*Agrionemys horsfieldii*) liegt außerdem der Wert des 97,5% Perzentiles für T3 signifikant niedriger im Vergleich zu den Griechischen Landschildkröten. Die mittleren Hormonwerte hingegen zeigten nur geringe Unterschiede. Damit konnten mehrere Spezies zu einer Gruppe zusammengefasst werden. Das Zusammenfassen von Tieren der Spezies *Testudo graeca*, *Testudo marginata*, *Agrionemys horsfieldii* mit ähnlichen Haltungsanforderungen und ähnlichen mittleren Hormonwerten in eine Gruppe führt damit zu einer Erhöhung der Tieranzahl innerhalb der Gruppe und zu einer höheren Aussagesicherheit der Ergebnisse. Die Gruppe der Griechischen Landschildkröten wies als weitere Besonderheit höhere Schilddrüsenhormonkonzentrationsunterschiede im Bereich des oberen Perzentiles für fT3 im Vergleich zu den übrigen verwendeten Spezies auf. Ursächlich könnte es sich bei diesem Phänomen um eine speziesspezifische Besonderheit handeln. Ein anderer Interpretationsansatz wirft die Frage auf, ob in der als gesund definierten Tiergruppe doch erkrankte Tiere oder Tiere in der Inkubationsphase einer Erkrankung waren. Aufgrund der höheren 97,5% Perzentilwerte bei Griechischen Landschildkröten wurde für diese Gruppe ein eigener Referenzbereich erstellt. Weiterhin wurden Referenzbereiche für die Tiergruppe mit ähnlichen Haltungsanforderungen erstellt. Bei einem Vergleich der mittleren Hormonwerte dieser 2 Gruppen mit den mittleren Hormonwerten einer dritten Gruppe, die sich aus allen untersuchten Landschildkrötenspezies rekrutiert, zeigt, dass die berechneten mittleren Hormonwerte sich nur geringfügig unterscheiden. Für Untersuchungen auf Einflüsse von Jahreszeit, Alter und Geschlecht spielen diese Unterschiede keine Rolle. Die Aussagesicherheit der Ergebnisse wurde durch diese Maßnahme jedoch erhöht.

Ein Vergleich der für Griechische Landschildkröten ermittelten Werte mit den in der Literatur angegebenen Referenzbereichen für T4 zeigt, dass zwischen den ermittelten Werten (2,0 – 43,4 nmol/l) und den beschriebenen Werten (0,46 – 12,97 nmol/l) der semiariden Gopherlandschildkröten (*Gopherus agassizii*, *Gopherus flavomarginatus*) (Kohel et al., 2001; Licht et al., 1985) keine signifikanten Unterschiede bestehen. Werte für die übrigen Schilddrüsenhormone wurden in der Literatur bisher nicht beschrieben.

Von Balletto et al. (1979) wurden für russische Landschildkröten (*Agrionemys horsfieldii*) Werte für T3 (0,93 – 1,38 nmol/l) und T4 (6,3 – 11,46 nmol/l) angegeben. Diese Werte beruhen auf wenigen, in Terrarien gehaltenen Tieren (die genaue Anzahl ist nicht angegeben). Die Terrarien standen im Freiland in Italien. Die Untersuchungen fanden nur in den Monaten Juni und Juli statt. Zur Analyse der Schilddrüsenhormonkonzentrationsbestimmung werden keine Angaben gemacht. Durch einen Vergleich mit den in dieser Arbeit ermittelten Schilddrüsenhormonwerten (T3: 0,1 – 0,17 nmol/l, T4: 3,7 – 17,8 nmol/l) fällt auf, dass die T4-Werte in ähnlicher Größenordnung liegen. Die eigenen Ergebnisse stimmen mit den Angaben von Balletto et al. in diesem Punkt weitgehend überein. Die T3-Werte jedoch zeigen deutliche Unterschiede. Die von Balletto et al. (1979) angegebenen Werte liegen deutlich höher. Ursächlich könnte diese Erhöhung durch einen gesteigerten Stoffwechsel bedingt sein. Im Juni und Juli zum Zeitpunkt der Blutprobenentnahme liegen die Tage mit der längsten und intensivsten Sonnenscheindauer, findet in der Regel eine Eiablage statt und zeigen die Tiere die längsten Tagesaktivitäten. Die in dieser Arbeit ermittelten Hormonwerte hingegen repräsentieren die Verhältnisse über den Zeitraum eines Jahres bzw. das Jahreszeitenintervall Mai bis Juli. Hier konnten keine signifikanten T4-Konzentrationssteigerungen nachgewiesen werden.

### **5.1.2 Gesunde Rotwangenschmuckschildkröte (*Trachemys scripta elegans*)**

Die Ergebnisse basieren auf der Untersuchung von 3 Tieren. Damit ist eine Aussage bezüglich der Verbindlichkeit der analysierten Werte nur eingeschränkt möglich. Bei einem Vergleich der Hormonkonzentrationen der Wasserschildkröten zwischen Literatur (Licht et al., 1990; Hugenberger, Licht, 1999; Stamper et al., 1989) und eigener Untersuchungen fällt auf, dass größenordnungsmäßig eine Übereinstimmung der Werte für fT4 und T4 gegeben ist. Die ermittelten Werte lassen damit trotz geringer Tierzahl einen Hinweis auf Verbindlichkeit auch der Hormonkonzentrationen für fT3 und T3 zu. Angaben zu Konzentrationen für fT3 und T3 wurden bisher in der Literatur nicht beschrieben. Weiterhin fällt bei gesunden Wasserschildkröten sowohl bei den eigenen Untersuchungen als auch bei den in der Literatur (Licht et al., 1990; Hugenberger, Licht, 1999; Stamper et al., 1989) angegebenen Referenzbereichen auf, dass eine noch größere Streuung der Hormonkonzentrationen im Vergleich zu den Griechischen Landschildkröten (*Testudo hermanni*) vorliegt. Ursächlich könnten Probanden doch krank bzw. in der Inkubationsphase einer Erkrankung gewesen sein.

Es könnte sich aber auch um speziesspezifische Besonderheiten handeln. Dies muss durch weitere Untersuchungen geklärt werden.

#### **5.1.2.1 Untersuchungen zum Einfluss der Jahreszeit auf Schilddrüsenhormonkonzentrationen bei gesunden Landschildkröten (*Testudo hermanni*, *Testudo graeca*, *Testudo marginata*, *Agrionemys horsfieldii*, *Geochelone pardalis*, *Geochelone carbonaria*, *Kynixis belliana*)**

Die signifikant erhöhten T4-Werte bei gesunden Landschildkröten im Winter im Vergleich zu Frühjahr und Sommer wurden nur bei Tieren gemessen, die keiner Hibernation zugeführt wurden. Bei diesen Tieren handelte es sich in der Regel um Tiere, die regelmäßig in der ambulanten Sprechstunde vorgestellt wurden. Die Halter dieser Tiere waren über die Bedürfnisse ihrer Tiere gut informiert. Aus diesem Grund wurden die Tiere in dieser Zeit in der Regel kontrolliert gehalten, d.h., die Lichtdauer pro Tag belief sich auf mindestens 12 Stunden, die Körpervorzugstemperatur wurde erreicht. Diese idealisierten Haltungsbedingungen werden im Sommer oft nicht erreicht, wenn die Tiere im deutschen Freiland gehalten werden. Dies könnte die Ursache für eine Konzentrationserhöhung des Thyroxins und damit einer Stoffwechselerhöhung sein.

In welchen Konzentrationen die Schilddrüsenhormone im Winter während der Hibernation vorliegen, wurde in dieser Arbeit nicht untersucht. Diese Fragestellung kann nur mit weiteren Blutuntersuchungen während der Einwinterungsphase, in der Hibernation und während der Aufwachphase beantwortet werden.

Die geringe T4-Wert Erhöhung bei künstlich wach gehaltenen Schildkröten ist zwar signifikant, die Werte liegen jedoch innerhalb des Referenzbereiches. Aus diesem Grunde erscheint eine jahreszeitliche Differenzierung gewonnener Schilddrüsenhormonwerte unter Praxisbedingungen nicht sinnvoll.

Dies steht teilweise im Widerspruch zu Untersuchungen von Kohel et al. (2001). Sie untersuchten unter natürlichen Bedingungen T4-Konzentrationen bei der semiariden Gopherlandschildkröte (*Gopherus agassizii*) im Verlauf eines Jahres. Dabei zeigte sich ein massiver Konzentrationsunterschied zwischen Januar und April. Im Mittel stiegen die Werte von 12,9 nmol/l auf 32,2 nmol/l. Die Autoren bringen den Hormonanstieg mit vermehrter Paarungsaktivität, Gravidität und Eiablage in Zusammenhang. Im Unterschied zu den in dieser Arbeit untersuchten (Heim-)Tieren, handelt es sich aber um Wildtiere in ihrem

natürlichen Habitat während der Jahreszeiten incl. Hibernation. D.h., die Wildtiere sind in der Regel extremeren Klimadifferenzen ausgesetzt und sie haben die Möglichkeit, Verhaltensweisen ungestört ausleben zu können.

Bei den in dieser Arbeit untersuchten und als gesund definierten Tieren befanden sich Probanden, die sowohl in der Eianbildungsphase als auch in der Legephase waren. Auch diese Tiere zeigten Hormonkonzentrationen innerhalb des Referenzbereiches. Inwieweit jedoch ein individueller Anstieg der Schilddrüsenhormonkonzentration bei einzelnen Tieren stattfindet, muss durch weitere Untersuchungen geklärt werden.

### **5.1.2.2 Untersuchungen zum Einfluss des Alters auf Schilddrüsenhormonkonzentrationen bei gesunden Landschildkröten (*Testudo hermanni*, *Testudo graeca*, *Testudo marginata*, *Agrionemys horsfieldii*, *Geochelone pardalis*, *Geochelone carbonaria*, *Kynixis belliana*)**

Von 99 Tieren waren 9 Tiere juvenil. Anhand dieser Tierzahl wurde ein statistisch hochsignifikanter Unterschied mit  $p < 0.001$  bezüglich einer T3-Konzentration zwischen juvenilen und adulten Tieren festgestellt. Hierbei wiesen die juvenilen Tiere höhere T3 Konzentrationen auf. Zur Ursache dieser Erhöhung stellen sich 2 Fragen: 1. Es stellt sich die Frage, warum nur T3 signifikant erhöht ist. Sollte ein gesteigerter Stoffwechsel die Ursache für einen erhöhten T3-Wert darstellen, so müssten physiologischerweise auch die übrigen Schilddrüsenhormonkonzentrationen erhöht sein. 2. Die T3-Streuungsbereiche der juvenilen und adulten Tiere überlappen sich. Somit stellt sich die Frage nach der Bedeutung dieses Phänomens. Unter klinisch diagnostischen Gesichtspunkten liegt meines Erachtens aus genannten Gründen keine Relevanz vor.

### **5.1.2.3 Untersuchungen zum Einfluss des Geschlechts auf Schilddrüsenhormonkonzentrationen bei gesunden Landschildkröten (*Testudo hermanni*, *Testudo graeca*, *Testudo marginata*, *Agrionemys horsfieldii*, *Geochelone pardalis*, *Geochelone carbonaria*, *Kynixis belliana*)**

Der nachgewiesene signifikante Unterschied bezüglich einer höheren fT3- und T3-Konzentration bei männlichen Tieren ist zwar vorhanden, der gleichzeitig vorhandene breite Überlappungsbereich erlaubt jedoch die Aussage: Der nachgewiesene Unterschied hat keine klinisch diagnostische Relevanz. Dieser Sachverhalt ähnelt dem in der Literatur (Kohel et al., 2001; Licht et al., 1999) beschriebenen unterschiedlichen Hormonkonzentrationen bei Land- (*Gopherus agassizii*) und Wasserschildkröten (*Trachemys scripta elegans*).

Diese Autoren untersuchten einen Einfluss des Geschlechts bei der Gopherlandschildkröte (*Gopherus agassizii*) und bei der amerikanischen Sumpfschildkröte (*Trachemys scripta elegans*). Beide beschreiben einen Unterschied der T4-Konzentrationen. In beiden Fällen weisen allerdings weibliche Tiere höhere Werte auf. Der Überlappungsbereich zwischen weiblichen und männlichen Tieren ist jedoch breit. Dies entspricht den Ergebnissen in dieser Arbeit. Die Aussage der fehlenden klinisch diagnostischen Relevanz bedeutet gleichzeitig, dass über den Reproduktionsstatus der weiblichen Tiere anhand der Schilddrüsenhormonwerte keine Aussage gemacht werden kann. Dies steht im Widerspruch zu der Aussage von Kohel et al. (2001), die bei Gopherschildkröten kurz vor der Eiablage einen deutlichen Konzentrationsanstieg des T4 zu verzeichnen hatten. In Unterschied zur vorliegenden Arbeit wurden dort dieselben Tiere über den Zeitraum eines Jahres unter natürlichen Bedingungen gehalten und in definierten Zeitabständen einer Hormonkontrolle unterzogen. In dieser Arbeit wurden Blutproben über den Zeitraum eines Jahres untersucht, diese aber wurden stichprobenartig entnommen. So waren im Probandenpool trächtige Tiere, Tiere kurz vor oder nach der Eiablage, eine Verlaufskontrolle bei einzelnen Tieren war jedoch nicht möglich.

### **5.1.3 Vergleich von Schilddrüsenhormonkonzentrationen**

Die Probanden stammten alle aus Heimtierhaltungen. Die gewonnenen Ergebnisse unterscheiden sich wenig von in der Literatur veröffentlichten Ergebnissen. Diese Ergebnisse wurden vorwiegend an Tieren vorgenommen, die entweder frisch aus der Natur entnommen

wurden, oder von Tieren, die naturnah gehalten wurden. Aus diesem Grund kann die Feststellung getroffen werden, dass die Faktoren der Heimtierhaltung vermutlich eine untergeordnete Rolle spielen.

Bei einem Vergleich der Schilddrüsenwerte bei Schildkrötenspezies bezüglich ihrer Lebensart fallen zum einen Übereinstimmungen auf: So liegen die in dieser Arbeit ermittelten fT3 und T3 Konzentrationen für Wasserschildkröten (*Trachemys scripta elegans*) in ähnlicher Größenordnung mit denen der Landschildkröten.

Zum anderen zeigten bei einem weiteren Vergleich zwischen allen untersuchten gesunden Spezies und mittleren T4-Konzentrationen einen hochsignifikanten Unterschied zwischen Rotwangen (*Trachemys scripta elegans*) und den übrigen untersuchten Spezies. Die T4-Konzentration lag höher. Die Ursache für die Erhöhung der T4-Werte könnte in der Existenz spezifischer Transportproteine liegen, die quantitativer und qualitativer Art bezüglich Bindungskapazität und Art der Proteine bei verschiedenen Schildkrötenarten und -spezies unterschiedlich sind (Licht et al. 1991). So wurde von Glennemaier et al. (1993) bei *Trachemys spp.* eigene hochaffine Transportproteine für den Transport von T3 und T4 nachgewiesen. Dieses Protein entspricht funktionell dem Thyreoglobulin der Säugetiere. Eine Erhöhung des T4 geht bei dieser Gattung mit einer Erhöhung der Transportproteine einher, im Gegensatz zu anderen Gattungen, bei denen eine T4-Erhöhung nicht mit einer Transportproteinerhöhung einhergeht und damit die Menge des Transportproteines einen limitierenden Faktor für den T3- und T4-Transport darstellt.

Ein Vergleich in Bezug auf die freien Schilddrüsenhormonkonzentrationen zwischen Schildkröten und Mensch, Katze, Hund als Vertreter der Klasse Mammalia zeigt, dass diese Hormonkonzentrationen sich in ähnlicher Größenordnung bewegen. Die gebundenen Schilddrüsenhormone T3 und T4 bewegen sich nicht in ähnlicher Größenordnung. Sind speziesspezifische Transportproteine für diesen Unterschied verantwortlich? Die in der Literatur beschriebenen unterschiedlichen Transportproteine lassen diese Hypothese zu (Schreiber, 2002; Licht et al., 1991, 1992; Glennemaier et al., 1993, 2002; Licht, 1994; Hoowitz et al., 1996). Als weitere Konsequenz dieser Hormonkonzentrationsunterschiede aber auch -gemeinsamkeiten stellt sich die Frage, ob nicht allgemein das Hormon fT3 funktionell entscheidend ist.

Zur Verdeutlichung der Unterschiede und Gemeinsamkeiten werden die in der Literatur angegebenen Referenzbereiche mit den in dieser Arbeit ermittelten Referenzbereichen in nachfolgender Tabelle 5-1 aufgeführt.

**Tabelle 5-1 Vergleich von Literaturangaben mit eigenen Werten in Klammern**

	Spezies	fT3 (pmol/l)	fT4 (pmol/l)	T3 (nmol/l)	T4 (nmol/l)	Autor
Landschildkröten	Gopherschildkröte ( <i>Gopherus agassizii</i> ) weiblich				0,51 – 3,6	Kohel et al., 2001
	Gopherschildkröte ( <i>Gopherus agassizii</i> ) männlich				0,46 – 3,22	Kohel et al., 2001
	Russische Landschildkröte ( <i>Agrionemys horsfieldii</i> )	(4,0 – 10,2)	(bis 3,9)	0,93 – 1,38 (0,1 – 0,2)	6,3 – 11,46 (3,7 – 17,8)	Balletto et al., 1979
	Gelbrand-Gopherschildkröte ( <i>Gopherus flavomarginatus</i> )				9,01 – 12,97	Licht et al., 1985
	Griechische Landschildkröten ( <i>Testudo hermanni</i> )	(4,3 – 15,1)	(bis 30,3)	(0,1 – 0,3)	(2,0 – 43,4)	Eigene Untersuchung
	Europäische und russische Landschildkröten ( <i>Testudo graeca</i> , <i>Testudo marginata</i> , <i>Agrionemys horsfieldii</i> )	(4,0 – 10,2)	(bis 19,4)	(0,1 – 0,2)	(3,7 – 23,3)	Eigene Untersuchung
Wasserschildkröten	Zierschildkröte ( <i>Chrysemys picta</i> )				102,96	Kohel et al., 2001
	Amerikanische Sumpfschildkröte ( <i>Trachemys scripta elegans</i> ) weiblich				123,94 – 213,5	Licht et al., 1990
	Amerikanische Sumpfschildkröte ( <i>Trachemys scripta elegans</i> ) männlich				132,46 – 203,5	Licht et al., 1990
	Amerikanische Sumpfschildkröte ( <i>Trachemys scripta elegans</i> )	(8,1 – 10,7)	(6,2 – 74,8)	0,15 (0,2)	12,87 (13,6 – 194,1)	Hugenberger, Licht, 1999
	Amerikanische Sumpfschildkröte ( <i>Trachemys scripta elegans</i> ) juvenil				123,04 – 189,04	Hugenberger, Licht, 1999
	Amerikanische Sumpfschildkröte ( <i>Trachemys scripta elegans</i> ) juvenil				0 – 99,48	Stamper et al., 1989
	Indische Klappenweichschildkröte ( <i>Lissemys punctata punctata</i> )				102,76 – 108,23	Sarkar et al. 1997
	Schlangenhalschildkröte ( <i>Chelodina longicollis</i> )			0,28 – 0,31	0,55 – 0,69	Hulbert et al., 1988
	Europäische Sumpfschildkröte ( <i>Emys orbicularis</i> )				381,1	Marcu-Lapadat, 1996
Meeres-schildkröten	Karettschildkröte ( <i>Caretta caretta</i> )				1,28	Kohel et al., 2001
	Suppenschildkröte ( <i>Chelonia mydas</i> )				11,45 – 13,51	Licht et al., 1985

Mammalia	Mensch erwachsen	2,8 – 7,1	12 – 22	1,3 – 3,1	66 – 181	Inst. f. klin. Chemie u. Labmed., TU Dresden, 2006
	Hund	3,69 – 9,22	7,7 – 47,4	1,08 – 2,3	19,31 – 57,93	Bodner, Kraft, 2000
	Katze	2,4 – 7,5	6,43 – 33	1,2 – 2,3	12 – 37	Kraft, Dürr, 1999

## 5.2 Referenzbereiche

Die erstellten Referenzwerte auf Grundlage des oberen und unteren Perzentiles mit 97,5% und 2,5% geben mit einer Wahrscheinlichkeit von 95% den Normalwert an. Aufgrund der Probenanzahl kann mit einer Lagemaßabweichung von  $\pm 10\%$  gerechnet werden. Weiterhin besteht eine Diskrepanz der Schilddrüsenhormonwerte bei dem durchgeführten Vergleich zwischen Land- und Wasserschildkröten. Unter praktischen Bedingungen sind die hier erstellten Referenzbereiche deshalb nur unter Einschränkungen auch für Wasserschildkröten zu verwenden. Im Gegensatz hierzu können jedoch Werte von anderen Landschildkrötenspezies unabhängig von ihren klimatischen und ernährungsphysiologischen Bedürfnissen auf der Basis der erstellten Referenzbereiche beurteilt werden.

## 5.3 Schilddrüsenhormonkonzentrationen in Abhängigkeit zum Gesundheitsstatus bei Schildkröten

Die bisher in der Literatur veröffentlichten Ergebnisse beschreiben lediglich Hormonkonzentrationen bei als gesunde bezeichneten Tieren. In dieser Arbeit wurden erstmalig Tiere mit auffälligen Schilddrüsenhormonkonzentrationen untersucht. Keines dieser Tiere war auffällig im Sinne einer klinischen Hypo- oder Hyperthyreose. Um mögliche speziesspezifische Besonderheiten zu berücksichtigen, wurden Griechische Landschildkröten (*Testudo hermanni*) unabhängig von der zweiten Speziesgruppe (*Testudo graeca*, *Testudo marginata*, *Agrionemys horsfieldii*) und der dritten Gruppe (Wasserschildkröten *Trachemys scripta elegans*, *Emys orbicularis*, *Pseudemys concinna*) untersucht.

Der hochsignifikante Zusammenhang zwischen einem erhöhten T3-, besonders aber fT3-Wert, und dem Merkmal schwer krank im Vergleich zu gesunden Tieren wurde bisher in der Literatur nicht beschrieben. In der Humanmedizin ist ein Krankheitsbild mit dem Namen

Euthyroide Hyperthyroxinämie beschrieben. Es ist charakterisiert durch einen erhöhten Serumthyroxinspiegel ohne klinische Anzeichen einer Hyperthyreose. Kausal ist diese Krankheit durch eine Störung der Transportproteine bedingt. Im Fall der Schildkröten ist nicht T4, sondern T3 und v. a. fT3 erhöht. Klinisch zeigen die Tiere keine Anzeichen einer Hyperthyreose, so dass vermutlich die erhöhten fT3- und T3-Konzentrationen Ausdruck eines gesteigerten Stoffwechsels sind. Dies scheint sich in den T3, besonders aber in den fT3-Konzentrationen zu repräsentieren. Dieses Phänomen kann damit vermutlich als eine Sonderform der nichtthyreoidalen Krankheiten (non thyroidal illness) (NTI) bezeichnet werden. Es kommt bei allen drei untersuchten Gruppen vor. Ein Vergleich der ersten beiden Gruppen zeigt, dass das obere Percentil mit 15,1 pmol/l bei Griechischen Landschildkröten höher ist als bei den übrigen Spezies (10,24 pmol/l). Bei Wasserschildkröten liegt bei einer fT3-Konzentrationserhöhung über den Referenzwert der Hinweis vor, dass diese Tiere an einer schweren Erkrankung evtl. mit letalem Ausgang leiden.

### **5.3.1 Prognostische Relevanz erhöhter fT3-Werte bei *Testudo hermanni* (fT3>15,1 pmol/l) und *Testudo graeca*, *Testudo marginata*, *Agrionemys horsfieldii* (fT3>10,24 pmol/l)**

Eine Erhöhung des fT3-Wertes über den jeweiligen Grenzwert lassen den Hinweis zu, dass das betreffende Tier schwer erkrankt und die Prognose vorsichtig bis infaust ist. Die Spezifität dieser Aussage für die Gruppe *Testudo hermanni* schwer krank ist mit 85,7% hoch, die Sensitivität ist mit 27,3% relativ niedrig. Bei der zweiten Gruppe ist die Spezifität dieser Aussage für die Gruppe schwer krank mit 72,2% ebenfalls hoch, die Sensitivität dieser Aussage ist mit 46,4% niedrig. Ein ähnliches Phänomen wurde bei Hund und Katze beschrieben. Der Unterschied besteht jedoch darin, dass bei Hund und Katze einerseits der T4-Wert der aussagekräftige Parameter ist, und andererseits nicht eine Erhöhung, sondern eine Erniedrigung einen Hinweis auf die Schwere einer Erkrankung liefert. So führen Veränderungen der Schilddrüsenhormone im Zusammenhang mit einer nichtthyreoidalen Krankheit bei Hund und Katze zu einem Abfall der T4-Konzentration. Dabei geht die Erniedrigung der T4-Konzentration eher mit der Schwere als mit der Art der Krankheit einher. Ab einem bestimmten Schwellenwert werden die Tiere daher mit einer vorsichtigen Prognose bedacht (Peterson et al., 1990).

### **5.3.2 Häufigkeiten von Todesfällen bei schwer kranken Tieren**

Bei schwer kranken Tieren aller untersuchter Spezies lag die Letalitätsrate bei 47,7%. Die gestorbenen unter den schwer kranken Tieren wiesen zu 45,5% fT3-Werte  $>10$  pmol/l auf. Dies bedeutet gleichzeitig, dass nicht alle Tiere mit einem hohen fT3-Wert eine infauste Prognose besitzen, sondern unterstützt die Aussage: Es besteht der Hinweis, dass das Tier schwer erkrankt und die Prognose vorsichtig bis infaust ist.

### **5.3.3 fT4-Konzentrationen unterhalb der Nachweisgrenze und $T4 \leq 8$ nmol/l in Bezug zum Gesundheitsstatus bei Schildkröten**

Bei schwer kranken Tieren der Griechischen und Russischen Landschildkröten (*Testudo hermanni*, *Testudo graeca*, *Testudo marginata*, *Agrionemys horsfieldii*) lag die Letalitätsrate bei 49,3%. Die gestorbenen unter den schwer kranken Tieren wiesen zu 28,8% einen fT4-Wert unterhalb der Nachweisgrenze von 0,45 pmol/l und zu 13,7% einen T4-Wert  $\leq 8$  nmol/l auf. Bei den Wasserschildkröten zeigten schwer kranke Tiere im Vergleich zu gesunden Tieren eine deutliche Erniedrigung der fT4- und T4-Konzentrationen.

Dieses Phänomen ähnelt der nichtthyreoidalen Erkrankung (NTI) bei Hund und Katze. Hier gelten ein fT4-Wert und ein T4-Wert unterhalb eines definierten Schwellenwertes als diagnostischer Hinweis auf eine schwere Erkrankung mit vorsichtiger Prognose (Dürr, 2001, Peterson et al., 1990).

Im Fall der Schildkröten gilt es einerseits zu bedenken, dass der untere Referenzbereich für  $fT4 \leq 0,45$  pmol/l angegeben wurde und auch bei den gesunden Tieren 18,9% unter diesem Wert lagen.

Andererseits gilt es zu bedenken, dass aufgrund der Auswahl des unteren Messwertes mit  $\leq 8$  nmol/l die Aussage der Signifikanz von T4 nur bedingt aussagekräftig ist. So ist die prognostische Aussagekraft des fT4-Wertes bzw. des T4-Wertes allein gering bis fraglich, in Kombination mit einem erhöhten fT3-Wert evtl. ein zusätzliches Kriterium zur Erstellung einer vorsichtigen Prognose im Rahmen einer NTI.

### **5.3.4 Abhängigkeiten von labordiagnostisch ermittelten Nierenparametern und Schilddrüsenhormonkonzentrationen bei Landschildkröten**

Statistisch war kein signifikanter Zusammenhang zwischen veränderten Nierenparametern (Calcium, Phosphat, Harnsäure) und einer Veränderung der Schilddrüsenhormonkonzentrationen im Vergleich zu gesunden Tieren nachweisbar. Damit besteht kein Hinweis auf eine NTI, die durch eine Nephropathie bedingt ist.

### **5.4 Morphometrische Untersuchungen der Schilddrüsen bei Schildkröten (*Testudo hermanni*, *Testudo graeca*, *Testudo marginata*, *Agrionemys horsfieldii*, *Indotestudo elongata*, *Geochelone pardalis*, *Geochelone carbonaria*, *Geochelone denticulata*, *Kynixis belliana*, *Trachemys scripta elegans*, *Emys orbicularis*, *Pseudemys concinna*)**

Die sonographische Untersuchung bei Landschildkröten birgt hinsichtlich der Untersuchung und Beurteilung von Strukturen mehrere Schwierigkeiten. Zum einen stellt die Größe des Schallkopfes bei kleinen Tieren häufig den limitierenden Faktor dar. Zum anderen gibt es Tiere, die aufgrund von Abwehrmaßnahmen (Einzug der Gliedmaßen in die Panzerhöhle) eine Untersuchung nicht tolerieren. Eine weitere Strategie ist, sich der Untersuchung durch Flucht zu entziehen. In diesen Fällen ist zwar meist eine Platzierung des Schallkopfes möglich, eine korrekte Darstellung der zu untersuchenden Struktur aufgrund von Bewegungsartefakten jedoch nicht möglich. Auf eine Sedation der Tiere wurde in dieser Arbeit verzichtet. Eine andere Schwierigkeit bei der Darstellung von Strukturen ist durch verschiedene Ankopplungszustände des Schallkopfes an die Haut bedingt. Die Gründe hierfür liegen bei Schildkröten in der dickeren Epidermis (im Vergleich zu den meisten Säugetieren), dem geringeren Wassergehalt der Dermis und häufig in der Eigenschaft der großflächigen Häutung (Luft zwischen den Hautschichten). Damit ist eine Beurteilung von Echogenität und Echotextur nur eingeschränkt möglich.

#### **5.4.1 Schilddrüsengröße bei Schildkröten**

Die Schilddrüsengrößen wurden sonographisch im Durchmesser vermessen und die Ergebnisse nach Spezies getrennt aufgeführt. Dabei zeigten sich im Median als geringsten Wert 1,2 mm bei Maurischen Landschildkröten (*Testudo graeca*) unabhängig vom Gesund- bzw. Krankheitsstatus. Die größten Medianwerte variieren von 3,6 mm bis 5,2 mm bei *Testudo hermanni* und *Testudo graeca* in den Gesund- bzw. Krankheitsstadien. Damit bestehen breite speziesunspezifische Streuungsbereiche innerhalb der Gesund- bzw. Krankheitsgruppen, die keine diagnostische Nutzbarkeit zeigen. Weiterhin besteht keine Aussage über die Schilddrüsengröße im Verhältnis zur Körpermasse, so dass keine Vergleichbarkeit der Werte (Schilddrüsendurchmesser in mm) gegeben ist.

#### **5.4.2 Die relative Schilddrüsengröße bei Schildkröten**

Das Ergebnis dieser Untersuchung zeigt, dass je kleiner die Körpermasse eines Tieres ist, desto größer ist im Verhältnis die Schilddrüse. Dieses Phänomen gilt für alle untersuchten gesunden Schildkröten, also unabhängig von ihrer Lebensweise. Dies entspricht den Verhältnissen beim Hund (Reese et al., 2005).

Bei einem Vergleich zwischen den einzelnen Spezies und einer Tiergruppenanzahl von mindestens 5 Tieren zeigte sich unabhängig von einer leichten oder schweren Erkrankung, dass großwüchsige Spezies wie z.B. Pantherschildkröten (*Geochelone pardalis*) im Verhältnis kleinere Schilddrüsen (0,4 mm/kg KM im Median) aufweisen als kleinwüchsige Spezies wie z.B. russische Landschildkröten (*Agrionemys horsfieldii*) mit einer Schilddrüsengröße von 7,0 mm/kg KM im Median. Ein Vergleich zwischen den Spezies der Allopurinol-Gruppe zeigt nur geringe Unterschiede (im Median von 4,2 mm/kg KM bis 4,7 mm/kg KM). Dies bedeutet, dass hier auch großwüchsige Tiere im Verhältnis große Schilddrüsen aufweisen. Zur Beantwortung der Fragestellung, ob der Gesundheitsstatus einen Einfluß auf die Schilddrüsengröße ausübt, wurde deshalb bei nur einer Spezies (*Testudo hermanni*) als relativ homogene Gruppe mit ausreichender Tierzahl ein Signifikanztest durchgeführt (siehe Punkt 5.4.2.1).

#### **5.4.2.1 Vergleich der relativen Schilddrüsengröße mit dem Gesundheitsstatus bei Griechischen Landschildkröten (*Testudo hermanni*)**

Eine Überprüfung der Signifikanz zwischen relativer Schilddrüsengröße und Gesundheitsstatus führte zu folgendem Ergebnis: Tiere der Allopurinolgruppe haben hochsignifikant größere Schilddrüsen im Vergleich zur Gesundgruppe und haben signifikant größere Schilddrüsen im Vergleich zu kranken Tieren. Die Gruppe der kranken Tiere haben keine signifikant größere Schilddrüse im Vergleich zu den Tieren der Allopurinolgruppe und der Gesundgruppe.

Aufgrund dieser Ergebnisse stellt sich die Frage nach den Ursachen: 1. Führt eine inadäquate Haltung bezüglich Klima, Photoperiode und Fütterung zu einer Schilddrüsenvergrößerung (z.B. Jodmangelstruma aufgrund zu geringen Jodangebotes bzw. -aufnahme)? 2. Führen chronische Erkrankungen infolge veränderter Stoffwechselsituationen indirekt zu Kompensationsmechanismen der Schilddrüse mit der Folge einer Struma (z.B. sind Tiere mit einer Nephropathie in der Lage, eine ausreichende Jodrückresorption in der Niere zu gewährleisten)? 3. Hat der Wirkstoff Allopurinol direkt einen Einfluß auf die Schilddrüse? Allein die 3. Frage ist mit Durchführung eines Tierversuches (Verabreichung von Allopurinol in therapeutischer Dosierung über einen Zeitraum von mehreren Monaten) relativ einfach zu klären. In der Literatur liegt bisher allerdings kein Hinweis vor, dass Allopurinol eine primäre oder sekundäre (z.B. durch eine gesteigerte Jodausscheidung via Niere) struminogene Potenz besitzt.

#### **5.4.2.2 Vergleich der relativen Schilddrüsengröße mit den Schilddrüsenhormonkonzentrationen bei Griechischen Landschildkröten (*Testudo hermanni*)**

Es konnte keine Abhängigkeit zwischen Schilddrüsenhormonkonzentrationen und der Schilddrüsengröße nachgewiesen werden. Die Tiere zeigen also eine Struma bei euthyreoter Stoffwechsellaage. Ursächlich kommen z.B. in Frage: Jodmangel (alimentärer Mangel, Maldigestion, Malabsorption), Aufnahme struminogener Substanzen oder chronische Stoffwechselsteigerung (Photoperiode, Klima) (Baulieu et al., 1990; Brogard, 1992; Murphy und Collins, 1980)

### **5.4.3 Tiere mit sonographisch unauffälliger Schilddrüse und unauffälligen Schilddrüsenhormonwerten**

Die hier aufgeführten histologischen Untersuchungen unterstützen die Aussage, dass aufgrund von sonographischen Befunden kein Hinweis auf eine vermehrte oder verminderte Schilddrüsenhormonproduktion vorliegt. In dem ersten Fall der Russischen Landschildkröte (*Agrionemys horsfieldii*) wurde sogar nachgewiesen, dass ein euthyreoter Status bei einer atrophischen Schilddrüse möglich ist.

Im 2. Fall zeigte das Tier (Pantherschildkröte, *Geochelone pardalis*) eine makroskopisch normal-anatomische Schilddrüse, die Schilddrüsenhormonkonzentrationen von fT3 und T3 lagen über dem Referenzbereich. Dieser Fall unterstützt damit einerseits die Aussage, dass zwischen der Schilddrüsengröße und veränderter Schilddrüsenhormonwerte keine Abhängigkeit besteht. Andererseits unterstützt dieser Fall die prognostische Relevanz erhöhter fT3-Werte und niedriger fT4-Werte (fT3, T3 über Referenzbereich: Tier leidet an schwerer Erkrankung, Prognose vorsichtig bis infaust; fT4 unter 0,45 pmol/l, zusätzlicher Hinweis auf vorsichtige Prognose).

### **5.5 Tiere mit sonographisch vergrößerter Schilddrüse**

Auch hier handelt es sich um Fallbeispiele bei sowohl gestorbenen Tieren als auch einem lebenden Tier mit vergrößerten Schilddrüsen und unauffälligen Schilddrüsenhormonkonzentrationen. Bei den gestorbenen Tieren wurden histologisch eine Schilddrüsenhyperplasie und eine Struma parenchymatosa diagnostiziert. Ob sonographisch vergrößerter Schilddrüsen häufig solche Veränderungen zugrunde liegen, bedarf weiterer Untersuchungen.

Bei dem lebenden Tier handelt es sich um ein Fallbeispiel, die sonographische Untersuchung der Schilddrüse als eine sinnvolle weiterführende Untersuchungsmethode in die tierärztliche Diagnostik einzubinden. In diesem Fall diente die sonographische Untersuchung sowohl zur Diagnosefindung als auch als Methode der Verlaufs- und Therapiekontrolle. Die therapeutisch vorgenommene Jodsubstitution und der Erfolg der Therapie lässt die Hypothese zu, dass es sich hierbei um eine Jodmangelstruma handelt. Diese Hypothese stützt sich auf folgende 3 Punkte: 1. Bereits von Zwart und Kok (1978) wurde in umschriebenen Jodmangelgebieten ein endemischer Kropf bei Reptilien beschrieben. Unterstützend beschreibt Marcus (1983) bei Galapagos Riesenschildkröten eine Struma bei Haltungen außerhalb ihres natürlichen jodreichen Habitates. 2. Bei dem Fallbeispiel handelte es sich um eine Griechische Landschildkröte, die seit Jahrzehnten in Süddeutschland (einem

Jodmangelgebiet) gehalten wird. Natürlicherweise kommen Griechische Landschildkröten im Mittelmeerraum mit einem hohen Jodgehalt in ihrer Nahrung vor. 3. Bei euthyreoter Stoffwechsellage handelt es sich bei einer Struma in der Regel um eine Anpassungshyperplasie aufgrund eines Jodmangels (Schubert, Bethke, 1981). Aus diesen Überlegungen heraus liegt es nahe, dass eine Jodsubstitution der Nahrung für in Jodmangelgebieten lebenden Landschildkröten sinnvoll bzw. sogar nötig ist.

## **5.6 Zusammenfassende Betrachtung**

Unter praktischen Gesichtspunkten liefern die in dieser Arbeit erstmalig erstellten Referenzwerte die Basis zur Interpretation von Schilddrüsenhormonwerten bei allen Landschildkrötenspezies.

Diagnostisch verwertbar ist besonders die fT3-Konzentration: Bei Überschreiten eines definierten Schwellenwertes liegt mit hoher Spezifität der Hinweis auf eine schwere Erkrankung evtl. mit Todesfolge vor. Unterstützend im Sinne einer NTI bei Hund und Katze können die fT4- und T4-Werte unterhalb eines Schwellenwertes einen Hinweis auf Schwere der Erkrankung liefern.

Bei Wasserschildkröten zeigten sich deutliche Unterschiede v.a. im Bereich der Thyroxinkonzentrationen, so dass eine Interpretation nur eingeschränkt sinnvoll erscheint. Die sonographische Untersuchung der Schilddrüse erwies sich als probates Mittel zum Nachweis einer Struma. In Kombination mit Konzentrationsbestimmung der Schilddrüsenhormone zeigte sich kein Zusammenhang zwischen einer Struma und einer veränderten Funktionalität der Schilddrüse, so dass als Ursache ein Jodmangel angenommen werden muss. Weiterhin diente die sonographische Untersuchung als Methode der Verlauf- und Therapiekontrolle.

## 6 Zusammenfassung

Im Rahmen der vorliegenden Arbeit wurden Schilddrüsenparameter bei häufig in der tierärztlichen Praxis vorgestellten Landschildkrötenspezies untersucht. Dazu wurden 338 Schildkröten über den Zeitraum eines Jahres untersucht. Die Untersuchungen umfassten Anamnese, klinische Untersuchung, Diagnosestellung, Bestimmung der fT3, fT4, T3 und T4-Werte mittels Elektrochemilumineszenzimmunoassays und sonographischer Untersuchungen der Schilddrüse mit Ermittlung der Schilddrüsengröße.

In einem ersten Schritt wurden von 103 gesunden Schildkröten die Schilddrüsenhormonkonzentrationen für fT3, fT4, T3, T4 bestimmt. Anschließend wurden die Werte auf Abhängigkeiten bezüglich Spezies, Alter, Geschlecht und Jahreszeit überprüft. Dabei zeigten sich signifikant höhere fT4 und T4-Konzentrationen bei Wasserschildkröten im Vergleich zu Landschildkröten. Eine klinisch diagnostische Abhängigkeit bezüglich Alter, Geschlecht und Jahreszeit konnte nicht nachgewiesen werden. Daraufhin wurden Referenzbereiche, definiert als 95% Perzentil-Intervall, für häufig in der tierärztlichen Praxis vorgestellten Landschildkrötenspezies (*Testudo hermanni*, *Testudo graeca*, *Testudo marginata*, *Agrionemys horsfieldii*) erstellt.

In einem zweiten Schritt wurden von 235 kranken Schildkröten Konzentrationen für fT3, fT4, T3 und T4 bestimmt. Die Probanden wurden nach Art und Schwere der Erkrankung in 3 Gruppen (leicht kranke Tiere, schwer kranke Tiere und Tiere mit Allopurinolmedikation) eingeteilt. Es wurden signifikante Unterschiede in den Schilddrüsenhormonkonzentrationen zwischen gesunden und schwer kranken Tieren aufgezeigt. Als diagnostisch verwertbar kristallisierte sich v.a. der fT3-Wert heraus. Es besteht der Hinweis, dass bei einer fT3-Werterhöhung über den Referenzbereich, die Tiere an einer schweren Erkrankung evtl. mit Todesfolge leiden. Diese Aussage besitzt eine hohe Spezifität bei relativ geringer Sensitivität.

Parallel wurden von 338 Schildkröten die Schilddrüsen sonographisch untersucht. Lage, Form, Echogenität und Echotextur wurden beschrieben. Morphometrisch wurde der maximale Schilddrüsendurchmesser ermittelt und ins Verhältnis zur Körpermasse gesetzt. Abhängigkeiten zwischen Schilddrüsengröße und einerseits Gesundheits- bzw. Krankheitsstatus und andererseits Schilddrüsenhormonkonzentrationen wurden überprüft. Dabei zeigte sich, dass Tiere mit Allopurinolmedikation häufig größere Schilddrüsen im

Vergleich zu gesunden Tieren aufweisen. Eine Korrelation zwischen Schilddrüsenhormonkonzentration und Schilddrüsengröße konnte nicht nachgewiesen werden.

Die Ergebnisse dieser Arbeit wurden mit Angaben aus der Literatur verglichen und die diagnostische Anwendbarkeit diskutiert.

## 7 Summary

### **Thyroid parameters in tortoises and turtles frequently presented at the veterinary practise**

The present study is concerned with the examination of thyroid parameters in those tortoise-species frequently presented at the veterinary practise. 338 tortoises and turtles were examined over a period of one year. The examinations included case history, clinical examinations, diagnosis and determination of fT3, fT4, T3, and T4 levels by way of electrochemiluminescence immunoassay and sonographic examinations of the thyroid gland with determination of the thyroid size by measuring.

One of the first steps was to determine the thyroid hormone concentrations of fT3, fT4, T3, T4 in 103 healthy tortoises and turtles. Subsequently the levels were examined for dependencies regarding species, age, sex, and season. This revealed significantly higher fT4- and T4-concentrations in turtles compared to tortoises. A diagnostical dependence regarding age, sex, and season could not be detected. Accordingly a reference range, defined as 95% percentile interval, was established for those tortoises frequently presented at the veterinary practise (*Testudo hermanni*, *Testudo graeca*, *Testudo marginata*, *Agrionemys horsfieldii*).

In a second step the fT3, fT4, T3, and T4 concentrations of 235 ill tortoises were determined. The animals were divided according to manner and severity of their illness into three groups (slightly ill animals, profoundly ill animals, and animals under medication by Allopurinol). Significant differences were revealed in the thyroid hormone concentrations of healthy compared to profoundly ill animals. The main parameter for diagnostic use, it became, is apparently fT3. There is evidence suggesting an increase of this parameter in excess of the reference range indicates that the animals suffer from a severe illness with possibly fatal consequences. This test has a high specificity and a comparatively low sensitivity.

At the same time the thyroid glands of 338 tortoises were examined sonographically. Position, shape, echogenicity and echotexture were described.

The maximum diameter of the thyroid gland was established and put in relation to the body weight. Dependencies between the size of the thyroid and the state of health or illness on the one hand and the concentration of thyroid hormones on the other hand were checked. This

showed that animals under medication by Allopurinol frequently feature bigger thyroid glands than healthy animals. A correlation between thyroid hormone concentration and thyroid-size could not be proven.

The results of this study are compared to evidence from to literary references and the diagnostical applicability is discussed.

## 8 Literaturverzeichnis

Abramowicz, M.J. (1993): Thyroid Peroxidase/Microsomal Antigen: Molecular Genetics. Sero Symposia Publications from Raven Press, vol. 99, pp. 203-209

Bartholomew, George A. (1982): In Biology of the Reptilia, C. Gans, vol. 12

Balletto et al. (1979): Temperature-Dependent Thyroid Hormone Biosynthesis in *Testudo horsfieldi* Gray. *Gen comp endocrinol* 39, 548-551

Barr, F. (1992): Ultraschalldiagnostik bei Hund und Katze. 1 – 105

Bartalena, L. (1990): Recent Achievements in Studies on Thyroid Hormone-Binding Proteins. *End. Rev.*, vol. 11, no. 1, pp. 47-64

Baulieu, E.-E., Kelly P.A. (1990): Hormones: from molecules to disease. Eds. Chapman and Hall, New York/London pp.: 257-275, 343-374

Bodner, C., Kraft, W. (2000): TRH-Stimulationstest und die Reaktion von cTSH, Gesamt- und freiem Thyroxin sowie Gesamt- und freiem Trijodthyronin. *Tierärztl Prax*; 28 (K), 146-55

Brogard, J. (1992): Les maladies des reptiles; Pathologie thyroïdienne pp, 104-105

Boyd, R.J. (2004): Feline Hyperthyreoidism. Proceedings of 29th World Congress of the World Small Animal Veterinary Association October 2004 – Rhodes, Greece

Bühler, I. (1999): Vortragszusammenfassungen des Bayerischen Tierärztetages 1999.

Cardone, A., Angelini, F., Esposito, T., Comitato, R., Varriale, B. (2000): The expression of androgen receptor messenger RNA is regulated by triiodothyronine in lizard testis. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2000 Mar 72 §-49: 133-41

Casares, M. (1995): Untersuchungen zum Fortpflanzungsgeschehen bei Riesenschildkröten (*Geochelone elephantopus* und *G. gigantea*) und Landschildkröten (*Testudo graeca* und *T. hermanni*) anhand von Ultraschalldiagnostik und Steroidanalysen im Kot. Zool. Garten N. F. 65, 50-76

Chastain, C.B., Panciera, M.D., Waters, C. (2001): Feline Hyperthyroidism: Spectrum of Clinical Presentations and Response to Carbimazol Therapy. Aust.Vet.J 200;78

Chiu, K.W., Wong, C.C., Lei, F.H., Tam, V. (1975): The Nature of Thyriodal Secretions in Reptiles. Gen. Comp. Endocrinol 25, 74-82

Chow, S.Y., Yen-Chow, Y.C., White, H.S., Woodbury, D.M. (1986): Effects of sodium on iodide transport in primaty cultures of turtle thyroid cells. Am. J. Physiol. 250, E464-E469.

Chow, S.Y., Kemp, J.W., Woodbury, D.M. (1998): Role of carbonic anhydrase in thyriodal iodide transport. Annals of the New York Academy of Sciences; 429: 604 – 6.

Chow, S.Y., Kemp, J.W., Woodbury, D.M. (1983): Effects of acetazolamide on iodide transport, electrolyte distribution and activities of carbonic anhydrase, Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>-ATPase and HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>-ATPase in mouse, rat and turtle thyroid glands. J. Endocr 97, 167-174

Chow, S.Y., Kunze, D., Brown, A.M., Woodbury, D.M. (1970): Chloride and Potassium Activities in Luminal Fluid of Turtle Thyroid Follicles as Determined by Selective Ion-Exchanger Microelectrodes. Proceedings of the National Academy of Sciences vol. 67, no. 2, 998-1004

Chow, S.Y., Woodbury, D.M., Yen-Chow, Y.C. (1982). Distribution of chloride and potassium in cellular and luminal compartments of control and drug-treated turtle thyroid. J. Physiol. 339: 439-452

Chow, S.Y., Woodbury, D.M., Yen-Chow, Y.C. (1990): Relation between pH regulation and iodide transport in turtle thyroid glands. J. endocrinol 127, 85-101

Chow, S.Y., Yen-Chow, Y.C., White, H.S., Woodbury, D.M. (1986): Effects of 4,4'-diisothiocyano-2,2'-stilbene disulphonate on iodide uptake by primary cultures on turtle thyroid follicular cells. *J. Endocr.* 113, 403-412

Chow, S.Y., Yen-Chow, Y.C., Woodbury, D.M. (1982): Effects of Thyrotropin, Acetazolamide, 4-Acetamido-4'-Isothiocyanostilbene-2,2'-Disulfonic Acid, Perchlorate, Ouabain and Furosemide on pH and HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> Concentrations in Cells and Luminal Fluid of Turtle Thyroid as Calculated from the Distribution of [14 C] Dimethyloxazolidine-2,4-dione. *J Pharmacol Exp Ther*, Apr; 225(1): 17-23

Chow, S.Y., Yen-Chow, X.C., Woodbury, D.M. (1985): Water and electrolyte contents, cell pH and membrane potentials of cultured turtle thyroid cells. *J. Endocr.* 104, 45-52

Dauncey, M.J. (1990): Thyroid hormones and thermogenesis. *Proceedings of the Nutrition Society* 49, 203-215

DeGroot, L.J., Mayor, G. (1999): Admission screening by thyroid function test in an acute general care teaching hospital. *Am. J. Med.* 93: 558-564

Denver, R.F., Licht, P. (1988): Thyroid hormones act at the level of the pituitary to regulate thyrotropin and growth hormone secretion in hatchling slider turtles (*Pseudemys scripta elegans*). *The Journal of Experimental zoology* 247: 146-154

Denver, R.J., Licht, P. (1988): Thyroid status influences in vitro thyrotropin and growth hormone responses to thyrotropin-releasing hormone by pituitary glands of hatchling slider turtles (*Pseudemys scripta elegans*). *The Journal of Experimental zoology* 246: 293-304

Denver, R.J., Licht, P. (1989): Neuropeptides influencing in vitro pituitary hormone secretion in hatchling turtles. *The Journal on experimental zoology* 251: 306-315

Denver, R.J., Licht, P. (1991): Dependence of body growth on thyroid activity in turtles. *The Journal on experimental zoology* 258: 48-59

- Dimond, M.T. (1954): The reactions of developing snapping turtles, *Chelydra serpentina serpentina*, to thiourea. *J. Exp. Zool.* 127: 93-115
- Dürr, B. (2001): Einfluss nichtthyreoidaler Krankheiten auf die Schilddrüsenhormone bei der Katze. *Diss. Med. Vet.*: 130
- Eales, J.G. (1988): The Influence of nutritional state on thyroid function in various vertebrates. *Amer.Zool.*, 28: 351-362
- Eales, J.G. (1984): The peripheral metabolism of thyroid hormones and regulation of thyroidal status in poikilotherms. *Can. J. Zoo.*, vol. 63: 1217-1231
- Else, P.L., Hulbert, A.J. (1981): Comparison of the “-mammal machine-” and the “-reptile machine-”: energy production. *Am J Physiol* 240: R3-R)
- Etkin, W., Gona, A., G. (1974): Evolution of thyroid function in poikilothermic vertebrates. In: *Handbook of Physiology*, American Physiological Society, Washington, D. C.:5-20
- Farsetti, A., Misiti, S., Andreoli, M., Pontecorvi, A. (1993): Hormonal Control of Cerebral Differentiation: Thyroid Hormone and Thyroid Hormone Receptor Regulation of Brain Development. *Serono Symposia Publications from Raven Press*, vol. 99 pp. 193-201
- Frank, W. (1985): Amphibien und Reptilien. In: Isenbügel E., Frank W.: *Heimtierkrankheiten*. Ulmer, Stuttgart: 161-367
- Frye, F.L. (1991): *Biomedical and surgical aspects of captive reptile husbandry*. Malabar. FL Krieger: 60,480
- Frye, F.L., Williams, D.L. (1997): *Reptilien und Amphibien, Taschenatlas für Diagnose und Therapie*: 26
- Glennemeier, K.A., Licht, P. (2002): Binding affinities of thyroxine-binding proteins in turtle plasma. *Gen comp endocrinol*, 90 (1). 78-86

Glennemeier, K.A., Licht ,P. (1993): Comparative studies of throxine binding proteins in turtle plasma using column chromatography. *Gen comp endocrinol*, (1): 119-31

Glumova, V.A., Markov V.N., Glumova, V.I., Semenov, V.V. (1980): Morphophysiologic changes in the thyroid gland following exposure to retaboly. *Arkh Anar Gistol. Embriol*, 78 (6): 64-70

Glumova, V.A., Pogorelov, I.V. (1978): Reparative regeneration of the steppe turtle thyroid gland. *Arkh Anat Gistol Embriol Jul*; 75(7):66-71

Goslow, H. (2004): *Vergleichende und funktionelle Anatomie der Wirbeltiere*. S. 290

Greenacre, C.B., Young, D.W., Behrend, E.N., Wilson, G.H. (2001): Validation of a novel high-sensitivity radioimmunoassay procedure for measurement of total thyroxine concentration in psittacine birds and snakes. *Am J Vet Res*. 2001 Nov; 62(11): 1750-4

Gupta, A.S., Ray, P.P., Maiti, B.R. (1984): Histomorphological Study of the Thyroid Gland in Juvenile and Adult (Non-breeding and Breeding) Female Soft-Shelled Turtles (*Lissemys punctata punctata*). *Z. mikrosk.-anat. Forsch., Leipzig* 98 (3), 425-428

Heck, J., Mackenzie, D.S., Rostal, D., Midler, K., Owens ,D. (1997): Estrogen induction of plasma vitellogenin in the Kemp's ridley sea turtle (*Lepidochelys kempii*). *Gen comp endocrinol*, vol. 107, no. 2: 280-88

Hemmings, S.J., Storey, K.B. (1999): Brain gamma-glutamyltranspeptidase: characteristics development and thyroid hormone dependency of the enzyme in isolated microvessels and neuronal/glial cell plasma membranes. *Mol Cell Biochem*. 1999 Dec; 202 (1-2): 119-30

Hernandez-Divers, S.J., Knott, C.D., MacDonald, J. (2001): Diagnosis and surgical treatment of thyroid adenoma-induced hyperthyroidism in a green iguana (*iguana iguana*). *Journal of zoo and wildlife medicine*: vol. 32, No. 4, pp. 465-475

Hewitt, E.A., Crain, D.A., Gunderson, M.P., Guillette, L.J. Jr. (2002): Thyroid status in juvenile alligators (*Alligator mississippiensis*) from contaminated and reference sites on Lake Okeechobee, Floric, USA. *Chemophere*. 2002 Jun; 47 (10): 1129-35

Hittmair, K. (1991): Klinischer und technischer Vergleich von Ultraschallgeräten sowie Erstellung eines Untersuchungsganges für die Diagnostik beim Kleintier. *Diss. Med. Vet.*: 18, 26

Hönig, M., Ferguson, K.C. (1998): Hyperthyreose, Auch bei der Katze daran denken!  
*Kleintier konkret* 6/98: 10-14

Horowitz, M., Licht, P. (1996): Purification and Characterization of Plasma Vitamin D Binding Protein from the Snapping Turtle, *Chelydra serpentina*. *Gen comp endocrinol* 104: 364-73

Hugenberger, J.L., Licht, P. (1999): Characterization of Thyroid Hormone 5'-Monodeiodinase Activity in the turtle (*Trachemys scripta*). *Gen comp endocrinol* 113, 343-359

Hulbert, A.J., Williams, C.A. (1988): Thyroid Function in a Lizard, a Tortoise and a Crocodile, compared with Mammals. *Comp. Biochem. Physiol.* Vol.. 90A, no. 1: 41-48

Ippen, I., Schroeder, H.D., Elze, K. (1985): *Handbuch der Zootierkrankheiten* Bd. 1, Reptilien, 207-214

Isenbügel, E., Frank, W. (1985): *Heimtierkrankheiten* 340 f, 346

Kim, P.S., Dunn, J.T., Kaiser, D.L. (1984): Similar hormone-rich peptides from thyroglobulins of five vertebrate classes. *Endocrinology* 114(2): 369-74

Kohel, K.A., MacKenzie, D.S., Rostal, D.C., Grumbles, J.S., Lance, V.A. (2001): Seasonality in plasma thyroxine in the desert tortoise, *Gopherus agassizii*. *Gen Comp Endocrinol* 121(2): 214-22

Kraft, W., Büchler, F. (1999): Hyperthyreose: Krankheitsinzidenz bei der Katze. Tierärztl. Praxis; 27 (K): 386-8

Kraft, W., Dietl, A. (1994): Gesamtthyroxin (T4) und freies Thyroxin (FT4) bei Hypothyreose und nichtthyreoidalen Krankheiten des Hundes. Tierärztl Prax 22: 472-9

Kraft, W., Dürr, U.M. (1999): Klinische Labordiagnostik in der Tiermedizin, 223 ff.

Kühn, E.R. (1991): The Thyrotropin Releasing Hormone (TRH) is not Thyrotropic in the Adult Chicken but Responsible for the Peripheral T4 into T3 Conversion. Gen comp endocrinol 82, 215-328

Licht, P. (1994): Thyroxine-binding protein represents the major vitamin D-binding protein in the plasma of the turtle, *Trachemys scripta*. Gen comp endocrinol 93, 82-92

Licht, P. (1994): the relation of the dual Thyroxine/vitamin D- binding protein (TBP/DBP) of emydid turtles to vitamin D-binding proteins of other vertebrates. Gen comp endocrinol 94, 215-224

Licht, P., Breitenbach, G.L., Congdon, J.D. (1985): Seasonal cycles in testicular activity, gonadotropin, and thyroxine in the painted turtle, *Chrysemys picta*, under natural conditions. Gen comp endocrinol 59(1) 130-9

Licht, P., Denver, R.J., Pavgi, S. (1989): Temperature Dependence of in Vitro Pituitary, Testis, and Thyroid Secretion in a Turtle, *Pseudemys scripta*. Gen comp endocrinol 76, 274-285

Licht, P., Denver, R.J., Herrera, B.E. (1991): Comparative Survey of Blood Thyroxine Binding Proteins in Turtles. J. Exp. Zool. 259: 43-52

Licht, P., Denver, R.J., Pavgi, S., Herrera, B. (1991): Seasonality in Plasma Thyroxine Binding in Turtles. J. Exp. Zool. 260: 59-65

Licht, P., Denver, R.J., Stamper, D.L. (1990): Relation of Plasma Thyroxine Binding to Thyroidal Activity and Determination of Thyroxine Binding Proteins in a Turtle, *Pseudemys scripta*. *Gen comp endocrinol.* 80, 238-256

Licht, P., Moore, M.F. (1994): Structure of a reptilian plasma thyroxin binding protein indicates homology to vitamin D-binding protein. *Archives of Biochemistry and Biophysics*, vol.309, no 1: 47-51

Licht, P., Pavgi, S. (1992): Identification and purification of a high-affinity thyroxine binding protein that is distinct from albumin and prealbumin in the blood of a turtle, *Trachemys scripta*. *Gen comp endocrinol.* 85, 179-192

Licht, P., Pavgi, S., Denver, R.J. (1990): The role of hormone binding in the cold suppression of hormone stimulation of the pituitary, thyroid and testis of the turtle.

Licht, P., Wood, J.F., Wood, F.E. (1985): Annual and diurnal cycles in plasma testosterone and thyroxine in the male green sea turtle *Chelonia mydas*. *Gen comp endocrinol*; 57(3): 335-44

Lim, W., Nguyen, N., Yang, H.Y., Scanlan, T.S., Furlow, F.D. (2002): A thyroid hormone antagonist that inhibits thyroid hormone action in vivo. *J. Biol. Chem.*, Vo. 277 (38) 356664-35670

Lynn, W.G. (1970): The Thyroid. In: *Biology of Reptilia*, (Gans, C., Parsons, T. S., Eds.), Academic Press, New York, vol. 3: 201-234

Machado, V.L.A., Wassermann, G.F., Marques, M (1990): In Vitro Effect of Insulin on the Uptake of Glucose and  $\alpha$ -Aminobutyric Acid in the Thyroid Gland of the Turtle (*Chrysemys dorbigni*). *Gen comp endocrinol* 82, 8-13

MacKenzie, D.S., Licht, P. (1984): Studies on the Specificity of Thyroid Response to Pituitary Glycoprotein Hormones. *Gen comp endocrinol* 56, 156-166

- MacKenzie, D.S., Licht, P., Papkoff, H. (1981): Purification of Thyrotropin from the Pituitaries of Two Turtles: The Green Sea Turtle and the Snapping Turtle. *Gen comp endocrinol* 45, 39-48
- Mader, D.R. (2000): Thyroid Disorders in Laboratory Medicine, Avian and Exotic Pets edited by Alan M. Fudge, 213 f.
- Marcu-Lapadat, M., Ranea, R., (1996): Morphological and histological aspects of the thyroid in the turtle *Emys orbicularis*. *Analele Universitatii Bucuresti*: 65-69
- Marcus, L.C. (1983): Amphibien und Reptilien im Heim, Labor und Zoo:148-149
- Marques, M., da Silva, R.S.M., Turyn, D., Dellacha, J.M. (1985): Specific Uptake, Dissocioation, and Degradation of <sup>125</sup>I-Labeled Insulin in Isolated Turtle (*Chrysemys Dorbigni*) Thyroid Glands. *Gen comp. endocrinol* 60, 306-314
- Mason, E.B. (1977): Serum thyroxine levels in *Chrysemys picta marginata* exposed to different thermal enviroments. *J. Herptol.* 11: 232-234
- McKibben, J.S., Porterfield, P.D., Westergaard, J.M. (1978): Effect of Dry Versus Wet Bowl Environment on Pet Turtles. *Am J Vet Res*, vol. 39, No. 1, 109-114
- Melian, C. (2004): Diagnosing Canine Hypothyroidism and the Euthyroid Sick Syndrome. *Proceedings Main, WSAVA 2004*
- Moriawa, P., Vera de, Ruffinelli J., Monzón, M.I., Medina, U., Bogado, L., Frutos, I.B., Moreno Azorero, R. (1997): Sonographic features in the diagnosis of diffuse goiter. *Ultrasound in Medicine & Biologie*, vol. 23, (1): 146
- Müller, H., Schweiger, M. (2002): Die Jackson-Kurve: Eine kritische Verifikation. *Radiata* 11 (1), 2002: 23-30

- Muratori, F., Verga, U., Di Sacco, G., Libroia, A. (1991): Plasma Levels of Atrial Natriuretic Peptide in Thyroid Diseases. *Serono Symposia Publications from Raven Press*, vol. 76, *Horizons in Endocrinology*, vol. 2: 259-264
- Murphy, J.B., Collins, J.T. (1980): *Reproductive Biology and Diseases of captive Reptiles*. Society for the study of amphibians and reptiles: 58
- Norton, T.M., Jacobson, E.R., Caligiuri, R. et al. (1989): Medical management of a Galapagos tortoise (*Geochelone elephantus*) with hypothyroidism. *J. Zoo. Wildl Med* 20: 212 – 216
- O'Steen, S., Janzen, F.J. (1999): Embryonic temperature affects metabolic compensation and thyroid hormones in hatchling snapping turtles.
- Pavgi, S., Licht, P. (1992): Measurement of plasma thyroxine binding protein in relation to thyroidal condition in the turtle, *Trachemys scripta*, by radioimmunoassay. *Gen comp endocrinol* 85, 147-155
- Pennick, D.G., Stewart, J.S., Paul-Murphy, J., Pion, P. (1991): Ultrasonography of the California Desert Tortoise (*Xerobates agassizii*): Anatomy and Application. *Veterinary Radiology* 32, 112-116
- Peters, G. (1985): In Ippen, I, Schroeder, H. D., Elze, K.: *Handbuch der Zootierkrankheiten* Bd. 1, Reptilien
- Peterson, M.E., Gamble, D.A. (1990): Effect of nonthyroidal illness on serum thyroxine concentrations in cats: 494 cases. *JAVMA* 197: 1203-1208
- Power, D.M., Elias, N.P., Richardson, S.J., Mendes, J., Soares, C.M., Santos, C.R. (2000): Evolution of the thyroid hormone-binding protein, transthyretin. *Gen Comp Endocrinol*. 2000 Sep; 119 (3): 241-55
- Prapunpoj, P., Richardson, S.J., Schreiber, G. (2002): Crocodile transthyretin: structure, function, and evolution. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2002 Oct; 283 (4): R 885-96

- Ranz, D. (2000): Untersuchungen zur Jodversorgung der Katze: Diss. med. vet.: 9
- Recklies, H. (1989): Krankheiten der Schildkröten, Diss. med. vet., 211 f.
- Reese, S., Breyer, U., Deeg, C, Kraft, W. u. Kaspers, B. (2005): Thyroid sonography as an effective tool to discriminate between euthyroid sick and hypothyroid dogs. J. Vet. Int. Med. **19**, 491-498 (2005)
- Reusch, C. (1996): Erkrankungen der endokrinen Organe bei Hund und Katze. Script WS 1996/97, Klinik der Kleintiermedizin der Universität Zürich: 11-19
- Reusch, C. (2003): Schilddrüsendysfunktion bei der Katze. Endokrinologie-Proceedings 29-30.11.03 in Stuttgart: 137-142
- Richardson, S.J., Hunt, J.L., Alderd, A.R., Licht, P., Schreiber G. (1997): Abundant Synthesis of transthyretin in the Brain, but not in the Liver, of Turtles. Comp. Biochem. Physiol. vol. 117B, no. 3: 421-429
- Roche-Lexikon Medizin (1991): Hyperthyreose, Hypothyreose
- Roche et al. (1985): Ultraschalldiagnostik 1620
- Roche, J., Salvatore, G., Sena, L., Aloj, S., Covelli, I. (1968): Thyroid iodoproteins in vertebrates: Ultracentrifugal pattern and iodination rate. Comp. Biochem. Physiol, vol. 27, 67-82
- Rostal, D.C., Owens, D.W., Grumbles, F.S., MacKenzie, D.S., Amoss, M.S. (1998): Seasonal Reproductive Cycle of the Kemp's Ridley Sea Turtle (*Lepidochelys Kempfi*). Gen comp endocrinol 109, 232-234
- Rousseau, K., Le Belle, N., Sbaihi, M, Marchelidon, J., Schmit, M., Dfour, S. (2002): Evidence for a negative feedback in the control of eel growth hormone by thyroid hormones. J. Endocrinol. 175(3): 605-13

Ruppert, C. (1998): Untersuchungen zum Verlauf von T3, T4, FT4 und Kortisolkonzentration bei Hunden mit Cushing-Syndrom. Diss. med. Vet. 1998.

Sakurai, A., Takeda, K., Refetoff, S., DeGroot, L.J. (1993): Mutations in the Thyroid Hormone Receptor Gene as a Cause of Thyroid Hormone Resistance in Man. Serono Symposia Publications from Raven Press, vol. 99, pp. 169-180

Sarkar, S., Sarkar, N.K., Bhattacharyya, S., Das, P. (1997): Melatonin Action on Thyroid Activity in the Soft-Shell Turtle, *Lissemys punctata punctata*. Folia biologica (Kraków), vol. 45, no 3-4: 109-112

Sawin, T. S., Bacharach, P., Lance, V. (1981): Thyrotropin-Releasing Hormone and Thyrotropin in the Control of Thyroid Function in the turtle, *Chrysemys picta*. Gen comp endocrinol 45, 7-11

Schildger, B.-J., Casares, M., Kramer, M., Spörle, H., Gerwing, M., Rüber, A., Tentiu, H., Göbel, Th. (1994): Technique of Ultrasonography in Lizards, Snakes, and Chelonians. Seminars in Avian and Exotic Pet Medicine 3, 147-155

Schreiber, G. (2002): The evolution of transthyretin synthesis in the choroids plexus. Clin Chem lab Med; 40(12): 1200-10

Schreiber, G. (2002): The evolutionary and integrative roles of transthyretin in thyroid hormone homeostasis. J. Endocrinol 2002. Oct 175 (1): 61-73

Schreiber, G, Richardson, SJ, Prapunpoj, P (2001): Structure and expression of the transthyretin gene in the choroid plexus: a model for the study of the mechanism of evolution. Microsc Res Tech. 2001 Jan 1; 52 (1): 21-30

Schubert, G.E., Bethke, B.A. (1981): Lehrbuch der Pathologie: 559 ff.

Semple, R.E. (1975): Seasonal changes in thyroid activity in turtles native to Ontario, Canada. J Physiol 245(2): 115P-117P

Shen, San-Tai, Lu, Li-Ming, Chen, Jia-Ru, Chien, Jung-Tsun, Yu, John Yuh-Lin (2002): Molecular cloning of proopiomelanocortin (POMC) cDNA from mud turtle, *Peludiscus sinensis*. Gen comp endocrinol 131 (2003) 192-201

Shepherdley, C.A., Daniels, C.B., Orgeig, S., Richardson, S.J., Evans, B.K., Darras, V.M. (2002): Glucocorticoids, thyroid hormones, and iodothyronine deiodinases in embryonic saltwater crocodiles. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol. 2002 Nov; 283 (5): R 1155-63

Shepherdley, C.A., Richardson, S.J., Evans, B.K., Kuhn, E.R., Darras, V.M. (2002): Thyroid hormone deiodinases during embryonic development of the saltwater crocodile (*Crocodylus porosus*). Gen comp endocrinol. 2002 Apr; 126 (2): 153-64

Spinas, G.A., Heitz, U. (2004): Download [megru.unizh.ch/endocrinologie](http://megru.unizh.ch/endocrinologie)

Stamper, D.L., Denver, R.J., Licht, P. (1990): Effects of thyroidal status on metabolism and growth of juvenile turtles, *Pseudemys scripta elegans*. Comp biochem physiol. vol. 96A, no. 1: 67-73

Stockhaus, C., Kooistra, H. (2003): Zur Hypothyreose des Hundes. Veterinärspiegel 1: 23 ff.

Sullivan L.C., Orgeig, S., Daniels, C.B. (2002): Control of the development of the pulmonary surfactant system in the saltwater crocodile, *Crocodylus porosus*. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol. 2002 Nov; 283 (5): R 1164-76

Turyn, D., da Silva, R.S.M., Marques, M., Della cha, J.M. (1986). Characterization of the insulin-binding sites in turtle thyroid microsomes. J. Endocr. 108, 157-162

Vivien-Roels, B. (1969): Étude du fonctionnement thyroïdien au cours du cycle saisonnier chez un reptile: *Pseudemys scripta elegans*. Annales d'Endocrinologie, tome 30, no 3, pp 383-391

Wang, R., Nelson, J.C., Wilcox, R.B. (1999): Salsalate and salicylate binding to and their displacement of thyroxine from thyroxine-binding globulin, transthyrin, and albumin. Thyroid. 9(4): 359-64

- Webster, D., Webster, M. (1974): Comparative Vertebrate Morphology. pp. 402, 413.
- Wilhoft, D.C. (1958): The Effect of Temperature on Thyroid Histology and Survival in the Lizard, *Sceloporus occidentalis*: Copeia, no.4: 265-276
- Wong, C.C., Chiu, K.W. (1987): Putativ Thyroid Hormone Receptors in Red Blood Cells of Some Reptiles. Gen comp endocrinol 66, 434-440
- Ye, H.F., O'Reilly, K.E., Koh, J.T. (2001): A subtype-selective thyromimetic designed to bind a mutant thyroid hormone receptor implicated in resistance to thyroid hormone. J. Am. Chem. Soc. 123(7), 1521-22
- Yen-Chow, Y.C., Chow, S.Y., Woodbury, M.D. (1984): Distribution of sodium in cellular and luminal compartments of turtle thyroid glands. Am. J. Physiol. 246: E436-E443
- Yip, D.Y., Lofts, B. (1976): Adenohypophysial Cell-Types in the Pituitary Gland of the Soft-Shelled Turtle, *Trionyx sinensis*. Cell Tiss Res 170, 523-537
- Zini, M., Minozzi, C., Roti, E., Lolli, G., Roti, S., Portioli, I., Valcavi, R. (1991): Electrophysiology of the Sinus Node in Patients with Hyperthyroidism. . Serono Symposia Publications from Raven Press, vol. 76, Horizons in Endocrinology, vol. 2: 279-284
- Zwart, P. und A.G.G. Kok (1978): Endemischer Kropf bei Reptilien in den Niederlanden. Berh. Ber. Erkr. Zootiere 20, 373-382

## Danksagung

Mein erster herzlicher Dank gilt Herrn Professor Dr. Dr. R. W. Hoffmann für die Überlassung des Themas, seine Geduld und seine freundliche und prompte Unterstützung bei der Erstellung und Korrektur dieser Arbeit.

Mein besonderer Dank gilt auch Herrn Prof. Dr. Wilfried Kraft für die Zusammenarbeit und die Möglichkeit, die Laboreinrichtungen der I. Medizinischen Tierklinik zu nutzen.

Besonders danken möchte ich Herrn PD Dr. Sven Reese für sein stetes Interesse am Fortgang der Arbeit, sein offenes Ohr zu jeder Zeit, seine tatkräftige Unterstützung bei der Erstellung von Ultraschallbildern und der statistischen Auswertungen.

Für die unkomplizierte Zusammenarbeit bei der Messung der Schilddrüsenhormone möchte ich mich bei allen Mitarbeitern des Labors der I. Medizinischen Tierklinik bedanken.

Ebenso danke ich herzlich allen Mitarbeitern der Klinik für Fische und Reptilien, die zum Zustandekommen dieser Arbeit beigetragen haben.

Meinem Kollegen Dr. Markus Baur gilt mein aufrichtiger Dank. Seine ständige Hilfsbereitschaft war mir in fachlicher und privater Hinsicht stets sicher.

Bei Frau PD Dr. Petra Kölle möchte ich mich besonders für die Idee zu dieser Arbeit und für ihre vielen nützlichen Tipps bedanken.

Mein Dank gilt auch Isabel Grefen für ihre prompte Unterstützung bei Übersetzungen aus bzw. in die englische Sprache und Tanja Kovaleva für ihre prompte Unterstützung bei Übersetzungen aus russischer Sprache.

Ebenso Danken möchte ich Frau Simone Meissner für das schnelle Korrekturlesen dieser Arbeit.

Ein herzliches Dankeschön gilt meinem Lebensgefährten Herrn André Michas für die Bereitstellung und Pflege der Hard- und Software, für die prompte, geduldige Hilfe bei der Durchsicht dieser Arbeit und seine moralische Unterstützung.

Meiner Familie, insbesondere meiner Mutter, möchte ich für ihr Verständnis und für ihre moralische sowie finanzielle Unterstützung herzlich danken.

# C.V.

## Persönliche Daten

Name: Ilina Bühler

Geboren am/in: 09.11.1966 in Stuttgart

Familienstand: ledig

## Schulbildungsweg

1973-1977 Grundschule in Stuttgart

1977-1986 Humanistisches Karls gymnasium in Stuttgart

## Berufliche Ausbildung

1986-1991 Angestellt in einer Kleintierarztpraxis in Esslingen

1991-1992 Angestellt in einer gemischten Tierarztpraxis in Gärtringen

1992-1998 Studium der Tiermedizin an der LMU-München, Approbation am 01.04.1998

2004 Weiterbildung und Ernennung zur Fachtierärztin für Reptilien am 15.07.2004 durch die Bayerische Landestierärztekammer

## Tierärztliche Tätigkeit

Seit 1998 Doktorandin und wissenschaftliche Mitarbeiterin in der Klinik für Fische und Reptilien der LMU-München