

Aus dem Zentrum für Klinische Tiermedizin
der Tierärztlichen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität München

Angefertigt unter der Leitung von: Univ.-Prof. Dr. Katrin Hartmann

Nebennierenfunktion bei Katzen mit Hyperthyreose

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

von Sabine Ramspott, geb. Brusdeilins
aus Filderstadt

München 2012

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

Dekan: Univ.-Prof. Dr. Braun

Berichterstatter: Univ.-Prof. Dr. Hartmann

Korreferent: Univ.-Prof. Dr. Wanke

Tag der Promotion: 21. Juli 2012

Für Nelly, Leo und Sam

INHALTSVERZEICHNIS

I. EINLEITUNG.....	1
II. LITERATURÜBERSICHT	
EINFLUSS VON HYPERTHYREOSE AUF VERSCHIEDENE	
ORGANSYSTEME BEI DER KATZE.....	2
1. Harnapparat.....	2
1.1. Nierenfunktion	2
1.1.1. Glomeruläre Filtrationsrate, renaler Blut- und Plasmafluss.....	3
1.1.2. Harnstoff und Kreatinin	4
1.1.3. Urin-Protein-Kreatinin-Quotient.....	5
1.1.4. Urin-Spezifisches-Gewicht	6
1.1.5. Weitere Parameter der Nierenfunktion	7
1.2. Harnwegsinfektionen	8
2. Herz-Kreislauf-System	9
2.1. Blutdruck.....	9
2.2. Herzfunktion	11
3. Verdauungssystem	16
3.1. Gastrointestinaltrakt	16
3.2. Leber	17
4. Knochenstoffwechsel.....	18
5. Zentrales Nervensystem.....	20
6. Nebennieren.....	22
III. PUBLIKATION.....	26
IV. DISKUSSION.....	43
V. ZUSAMMENFASSUNG	49
VI. SUMMARY	50
VII. LITERATURVERZEICHNIS.....	51
VIII. DANKSAGUNG	70

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

% Δ D	prozentuale Verkürzung der Kurzachse	NAG	N-Acetyl- β -D-Glucosaminidase
A ₀	maximaler Durchmesser der Aortenwurzel	NAG _i	N-Acetyl- β -D-Glucosaminidase-Index
ACTH	Adrenocorticotropin	PTH	Parathormon
ALT	Alanin-Aminotransferase	T3	Trijodthyronin
ANP	atriales natriuretisches Peptid	T4	Thyroxin
AOEDD	enddiastolischer Durchmesser der Aorta	UAC	Urin-Albumin-Kreatinin-Quotient
AP	Alkalische Phosphatase	UCC	Urin-Cortisol-Kreatinin-Quotient
AST	Aspartat-Aminotransferase	UPC	Urin-Protein-Kreatinin-Quotient
bzw.	beziehungsweise	uRBP	Retinol-Binding-Protein im Urin
ca.	circa	uRBP/c	Verhältnis von Retinol-Binding-Protein zu Kreatinin im Urin
CNI	chronische Niereninsuffizienz	USG	Urin-Spezifisches-Gewicht
CRH	Corticotropin-Releasing Hormon	V _{cf}	Geschwindigkeit der umlaufenden Faserverkürzung
EKG	Elektrokardiogramm	z. B.	zum Beispiel
FS	Fractional Shortening		
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate		
LA	Durchmesser des linken Vorhofs		
LA Max	maximaler Durchmesser des linken Vorhofs		
LA/OA	Verhältnis des linken Vorhofs zur Aortenwurzel		
LVEDD	enddiastolischer Durchmesser der linken Kammer		
LVESD	endsystolischer Durchmesser der linken Kammer		
LVWED	Durchmesser des linken Ventrikels in der Diastole		

I. EINLEITUNG

Hyperthyreose ist die häufigste Endokrinopathie bei Katzen über acht Jahren. Ursache für eine Überfunktion der Schilddrüse sind bei der Katze meist gutartige Adenome oder eine adenomatöse Hyperplasie. In seltenen Fällen können auch bösartige Karzinome vorkommen. Zu den wichtigsten klinischen Symptomen gehören Gewichtsverlust, Polyphagie, Erbrechen oder Durchfall sowie Polydipsie und Polyurie. Bei der klinischen Untersuchung fallen am häufigsten eine palpierbare Schilddrüse, Herzrhythmusstörungen, Hyperaktivität, Kachexie und Schwäche auf. Zu den labordiagnostischen Veränderungen zählen bei vielen Patienten Erythrozytose, eine Erhöhung der Leberenzymaktivitäten (Alanin-Amino-Transferase (ALT), Alkalische Phosphatase (AP) und Aspartat-Aminotransferase (AST)) und Azotämie (FELDMAN & NELSON, 2004). Die Vielzahl der Symptome und labordiagnostischen Veränderungen spiegeln die weitreichende Beeinflussung verschiedener Organsysteme wider.

Verschiedene Untersuchungsergebnisse bei Ratten und Menschen lassen darauf schließen, dass es bei Hyperthyreose auch zu einer Beeinflussung der Funktion der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenachse und des Cortisol-Stoffwechsels kommt. Bei der Katze gibt es bisher nur wenige Studien, die Hinweise auf eine veränderte Nebennierenfunktion bei Hyperthyreose liefern (LIU et al., 1984; ZERBE et al., 1987; DE LANGE et al., 2004).

Ziel dieser kumulativen Arbeit war es deshalb, die Nebennierenfunktion bei feliner Hyperthyreose zu untersuchen, indem die Cortisol-Konzentrationen im Serum von hyperthyreoten Katzen vor und 60 Minuten nach Stimulation mit synthetischem Adrenocorticotropin (ACTH) gemessen wurden. Außerdem wurden der Urin-Cortisol-Kreatinin-Quotient (UCC) und die Größe der Nebennieren mittels Ultraschall gemessen. Die Ergebnisse der Untersuchungen bei hyperthyreoten Katzen wurden mit denjenigen von gesunden Katzen und von Katzen mit anderen chronischen Erkrankungen verglichen.

II. LITERATURÜBERSICHT

EINFLUSS VON HYPERTHYREOSE AUF VERSCHIEDENE ORGANSYSTEME BEI DER KATZE

1. Harnapparat

Viele Katzen mit Hyperthyreose zeigen Polyurie und Polydipsie (BROUSSARD et al., 1995). Diese Symptome können unter anderem durch eine Beeinflussung der Nierenfunktion und durch eine Infektion der Harnwege verursacht werden (FELDMAN & NELSON, 2004). Im Folgenden sollen die Einflüsse von Hyperthyreose auf den Harnapparat näher erläutert werden.

1.1. Nierenfunktion

Bei ungefähr einem Drittel (26 - 37 %) der Katzen mit Hyperthyreose tritt nach einer erfolgreichen Behandlung der Hyperthyreose eine chronische Niereninsuffizienz (CNI) in Erscheinung (GRAVES et al., 1994; ELLIOTT, 2004; MILNER et al., 2006; WILLIAMS et al., 2010). Einerseits kann in diesem Fall die Hyperthyreose eine bereits vorhandene CNI maskiert haben, andererseits könnte eine Schädigung der Niere durch die Hyperthyreose verursacht worden sein. Es ist auch denkbar, dass beide Faktoren eine Rolle spielen (GRAVES et al., 1994). Bei Hyperthyreose kann die Niere durch hämodynamische Effekte, wie Hypertension, und sekundär zu Myokarderkrankungen geschädigt werden, wodurch es zur Entwicklung oder zum Fortschreiten einer Nierenerkrankung kommen kann (BECKER et al., 2000). Schilddrüsenhormone führen bei der Ratte über die Aktivierung des intrarenalen Renin-Angiotensin-Systems zu einer Hypertrophie der Niere (KOBORI et al., 1998).

Da eine Vorhersage über die Entwicklung der Nierenfunktion eine große Hilfe für die Wahl der adäquaten Therapie der Hyperthyreose wäre (GRAUER, 2005), haben sich viele Studien mit dieser Thematik beschäftigt. Bei Katzen mit stabiler Nierenfunktion würde man am ehesten eine endgültige Therapie, wie zum Beispiel (z. B.) Radiojodtherapie oder Thyroidektomie verwenden, wohingegen bei Katzen mit beeinträchtigter Nierenfunktion eher eine medikamentelle Therapie angezeigt ist, die sich besser an die individuellen Bedürfnisse des

Patienten anpassen lässt (VAN HOEK et al., 2007).

1.1.1. Glomeruläre Filtrationsrate, renaler Blut- und Plasmafluss

Bei Hyperthyreose ist das Herzzeitvolumen durch den positiv inotropen und positiv chronotropen Effekt der Schilddrüsenhormone, den zunächst verminderten systemischen vaskulären Widerstand und die Aktivierung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems erhöht (VAN HOEK et al., 2008). Bei gesunden Menschen und Tieren wäre die Niere in der Lage gegenzuregulieren und eine normale glomeruläre Filtrationsrate (GFR) zu erhalten. Bei Hyperthyreose kommt es aber zu einer renalen Vasodilatation, welche zusammen mit dem erhöhten Herzzeitvolumen den renalen Blutfluss (RBF), den glomerulären hydrostatischen Druck und die GFR erhöht (ADAMS et al., 1997b). Die GFR wird zusätzlich durch die verstärkte Resorption von Natrium und Chlorid im Tubulus erhöht (STRAUB, 1977; GRAVES et al., 1994).

Dass der RBF beim Menschen und bei Ratten mit Hyperthyreose erhöht ist, ist schon länger bekannt (BRADLEY et al., 1974). ADAMS und Mitarbeiter (1997a) untersuchten den effektiven RBF und renalen Plasmafluss (RPF) zunächst bei gesunden Katzen und anschließend bei Katzen mit induzierter Hyperthyreose (50 µg/kg Thyroxin (T4) für 30 Tage s.c.). Auch bei der Katze steigen nach der Gabe von T4 RBF und RPF signifikant an (ADAMS et al., 1997b).

Bei Katzen mit spontaner Hyperthyreose und bei Katzen mit induzierter Hyperthyreose konnte eine Erhöhung der GFR nachgewiesen werden (ADAMS et al., 1997b; BECKER et al., 2000). Diese Erhöhung der GFR ist reversibel. Bei Messungen sechs Tage nach Behandlung einer Hyperthyreose konnte noch kein Absinken der GFR festgestellt werden (ADAMS et al., 1997a). Innerhalb von vier Wochen nach der Behandlung sinkt die GFR jedoch unabhängig von der Behandlungsmethode (Radiojodtherapie, Thyroidektomie oder Methimazol/Carbimazol) statistisch signifikant ab (GRAVES et al., 1994; BECKER et al., 2000; VAN HOEK et al., 2009) und bleibt anschließend stabil (BOAG et al., 2007; VAN HOEK et al., 2008; VAN HOEK et al., 2009). Die GFR vor und nach Behandlung der Hyperthyreose sollte immer mit der gleichen Untersuchungsmethode bestimmt werden, da sonst keine genaue Aussage über die Entwicklung der GFR möglich ist (VAN HOEK et al., 2008).

ADAMS und Mitarbeiter (1997b) untersuchten, ob sich die Entwicklung der

Nierenfunktion durch Bestimmung der GFR vorhersagen lässt. Sie bestimmten die GFR vor und sechs Tage nach der Behandlung von hyperthyreoten Katzen mit radioaktivem Jod. Nach 30 Tagen wurden die Katzen in zwei Gruppen eingeteilt: in eine Gruppe, die nach Behandlung der Hyperthyreose keine Beeinträchtigung der Nierenfunktion entwickelte und eine Gruppe, die nach der Behandlung eine CNI entwickelt hatte. In dieser Studie ließ sich mit einer Sensitivität von 100 % und einer Spezifität von 78 % vorhersagen, dass hyperthyreote Katzen mit einer $GFR < 2,25 \text{ ml/kg/min}$ nach der Behandlung eine Niereninsuffizienz entwickeln werden (ADAMS et al., 1997a). Laut einer Studie von VAN HOEK und Mitarbeitern (2009) kann die vor der Behandlung einer Hyperthyreose gemessene GFR nur 48 % der Schwankung der GFR vier Wochen nach erfolgreicher Behandlung erklären. Ein höherer Prozentsatz (62 %) ergibt sich, wenn die GFR mit der Kreatinin-Konzentration im Serum und dem Urin-Spezifischen-Gewicht (USG) kombiniert wird. Cut-Off-Werte zur Vorhersage der Veränderung der Nierenfunktion konnten in dieser Studie nicht gefunden werden (VAN HOEK et al., 2009).

1.1.2. Harnstoff und Kreatinin

Bei 23 bis 71 % der Katzen mit Hyperthyreose wurde eine geringgradige bis mittelgradige Azotämie beschrieben (PETERSON et al., 1983; THODAY & MOONEY, 1992; BROUSSARD et al., 1995). Eine CNI ist eine häufige Erkrankung älterer Katzen und sie kann somit auch gemeinsam mit einer Hyperthyreose auftreten. Außer einer CNI können aber bei hyperthyreoten Katzen auch ein gesteigerter Proteinkatabolismus und eine prärenale Komponente zu einer Azotämie beitragen (FELDMAN & NELSON, 2004).

Die Harnstoff- und Kreatinin-Konzentration stehen in einer umgekehrten Beziehung zur GFR (SYME, 2007). Es wurde in zahlreichen Studien gezeigt, dass die Kreatinin-Konzentration bei hyperthyreoten Katzen gleich oder sogar signifikant niedriger war als bei gesunden Kontrollgruppen (GRAVES et al., 1994; BARBER & ELLIOTT, 1996; BECKER et al., 2000; LAPOINTE et al., 2008). Dies lässt sich vor allem durch die verminderte Muskelmasse und damit eine verminderte Umwandlung von Kreatin zu Kreatinin erklären (SHIROTA et al., 1992). Auch die Harnstoffkonzentration im Blut ist bei hyperthyreoten Katzen entweder signifikant niedriger, oder es gibt keinen Unterschied zu gesunden Katzen (GRAVES et al., 1994; DIBARTOLA et al., 1996; ADAMS et al., 1997b;

BECKER et al., 2000). Die Erklärung ist für die Harnstoff-Konzentration allerdings etwas komplizierter. Durch die Erhöhung der GFR wird die Harnstoff-Konzentration zwar verringert, gleichzeitig wird sie aber durch die erhöhte Proteinaufnahme (durch Polyphagie) und den vermehrten Proteinstoffwechsel erhöht (SYME, 2007). Bei Menschen mit Hyperthyreose ist daher typischerweise das Verhältnis von Harnstoff zu Kreatinin erhöht (SHIROTA et al., 1992).

Nach der Behandlung einer Hyperthyreose steigen die Harnstoff- und Kreatinin-Konzentrationen im Blut signifikant an (GRAVES et al., 1994; DIBARTOLA et al., 1996; BOAG et al., 2007). Zwar befinden sich beide Werte im Anschluss an die Behandlung häufig im Referenzbereich (SYME, 2007), dennoch entwickeln circa (ca.) ein Drittel der Katzen nach erfolgreich behandelte Hyperthyreose eine CNI (ELLIOTT, 2004; MILNER et al., 2006; WILLIAMS et al., 2010).

WILLIAMS und Mitarbeiter (2010) untersuchten in einer retrospektiven Studie die Bedeutung von klinischen Parametern bei der Diagnose einer Hyperthyreose für die Entwicklung einer Azotämie innerhalb von 240 Tagen. Es ergab sich eine positive Korrelation für Harnstoff- und Kreatinin-Konzentration vor der Behandlung mit der Entwicklung einer Azotämie. Die Plasma Globulin-Konzentration war negativ mit der Entwicklung einer Azotämie korreliert (WILLIAMS et al., 2010).

1.1.3. Urin-Protein-Kreatinin-Quotient

Es gibt keine Studie bei Katzen, bei der der Urin-Protein-Kreatinin-Quotient (UPC) von Katzen mit Hyperthyreose im Vergleich zu gesunden Katzen untersucht wurde. Jedoch hatten in einer Studie 52 % der Katzen mit Hyperthyreose einen erhöhten UPC ($> 0,5$) (SYME & ELLIOTT, 2001). Ein erhöhter UPC wird bei Katzen mit Hyperthyreose wahrscheinlich durch glomeruläre Hypertension und Hyperfiltration, durch Veränderungen des Umgangs mit Proteinen im Tubulus oder durch Veränderungen der Struktur des glomerulären Filters verursacht. Der UPC sinkt nach Behandlung von Katzen mit Hyperthyreose mit radioaktivem Jod fast immer in den Normalbereich ab, so dass eine Behandlung des erhöhten UPC nach Ansicht einiger Autoren nicht notwendig wird (VAN HOEK et al., 2009). Obwohl Proteinurie durch vermehrten Proteintransport zu einer interstitiellen Entzündung um die Nierentubuli führt und somit eigentlich zum Fortschreiten von Nierenschäden beiträgt (ABBATE et al.,

1999; CHIURCHIU et al., 2005), ist ein erhöhter UPC bei Hyperthyreose bei der Katze nicht mit der Entwicklung einer Azotämie korreliert. Allerdings scheint die Proteinurie bei hyperthyreoten Katzen zu einer Verkürzung der Überlebenszeit zu führen. Im Gegensatz zum UPC sank der Urin-Protein-Albumin-Quotient (UAC), welcher einen Teil des UPC ausmacht, nach der Behandlung einer Hyperthyreose nicht ab (WILLIAMS et al., 2010), woraus sich schließen lassen könnte, dass die Proteinurie bei hyperthyreoten Katzen eher durch Veränderungen im Tubulusapparat als durch Änderungen im Glomerulum verursacht wird (WILLIAMS et al., 2011a). Allerdings gibt es auch eine Studie, in der ein Absinken des UAC nach Behandlung der Hyperthyreose nachgewiesen wurde (SYME & ELLIOTT, 2001).

1.1.4. Urin-Spezifisches-Gewicht

Katzen mit Hyperthyreose zeigen, wie bereits erwähnt, häufig Polydipsie und Polyurie und haben somit auch ein niedriges USG. Das niedrige USG kann bei Hyperthyreose sowohl durch eine primäre Polydipsie, als auch durch eine primäre Polyurie mit Verlust der medullären Hypertonizität und verminderter Ansprechbarkeit der renalen Tubuli auf das Antidiuretische Hormon verursacht werden (LUNN, 2009). Auch das gleichzeitige Vorliegen einer Nierenerkrankung (PETERSON et al., 1983), von Diabetes mellitus und Harnwegsinfektionen kann bei hyperthyreoten Katzen zu einer Erniedrigung des USG führen (FELDMAN & NELSON, 2004). Das USG von hyperthyreoten Katzen ist sehr variabel. Es werden Werte zwischen 1.009 und 1.050 gemessen (PETERSON et al., 1983; BROUSSARD et al., 1995). In einigen Studien war das USG hyperthyreoter Katzen aber nicht signifikant niedriger als das gesunder Katzen (ADAMS et al., 1997b; BECKER et al., 2000). Allerdings fanden BARBER und ELLIOTT (1996) und GRAVES und Mitarbeiter (1994) bei hyperthyreoten Katzen signifikant niedrigere Werte als bei gesunden Katzen (GRAVES et al., 1994; BARBER & ELLIOTT, 1996).

Ein niedriges USG kann bei Katzen mit Hyperthyreose auch auf eine Erkrankung der Nieren hinweisen. In einer Studie von VAN HOEK und Mitarbeitern (2009) war das USG bei Katzen mit Hyperthyreose, die nach deren Behandlung eine CNI entwickelten, vor der Behandlung mit radioaktivem Jod signifikant niedriger als bei denen, die keine CNI entwickelten. Nur 13 % der hyperthyreoten Katzen, die keine CNI entwickelten, hatten ein USG < 1.030, aber bei allen Katzen die eine

Nierenerkrankung entwickelten lagen die Werte vor der Behandlung unter 1.030. Daher kann das USG verwendet werden, um die Wahrscheinlichkeit einer Niereninsuffizienz nach der Behandlung einer Hyperthyreose einzuschätzen. Die Veränderung der GFR kann mittels des USG zu 37 % vorhergesagt werden. Wird der Wert des USG mit der Kreatinin-Konzentration im Serum, der GFR oder der T4-Konzentration kombiniert, kann die Entwicklung der GFR noch genauer vorhergesagt werden (mit 62, 59 beziehungsweise (bzw.) 51 %) (VAN HOEK et al., 2009). Auch LAPOINTE und Mitarbeiter (2008) fanden in ihrer Studie heraus, dass eine Kombination aus T4-Konzentration und dem USG als Parameter zur Vorhersage einer CNI verwendet werden kann ($T4 > 7,8 \mu\text{g/dl}$ und $\text{USG} \leq 1.035$: negativ prädiktiver Wert 89 %, positiv prädiktiver Wert 83 %) (LAPOINTE et al., 2008). Andersherum haben Katzen mit Hyperthyreose und einer normalen Konzentration von Harnstoff und Kreatinin und einem $\text{USG} > 1.035$ ein geringeres Risiko eine CNI zu entwickeln (MOONEY, 2005).

1.1.5. Weitere Parameter der Nierenfunktion

Mehrere Studien beschäftigen sich mit tubulären Markern. N-Acetyl- β -D-Glucosaminidase (NAG) ist ein Marker für die Zerstörung des proximalen Tubulus. Zur Bestimmung des NAG-Indexes (NAG_i) wird dessen Konzentration mit der Kreatinin-Konzentration ins Verhältnis gesetzt. Der NAG_i ist bei hyperthyreoten Katzen signifikant höher als bei gesunden Katzen. Leider lässt sich die potentielle Entwicklung einer Azotämie durch die Bestimmung des NAG_i schwer vorhersagen ($\text{NAG}_i > 2,76 \text{ U/g}$: negativ prädiktiver Wert 78 %, positiv prädiktiver Wert 50 %) (LAPOINTE et al., 2008). In einer anderen Studie konnte kein signifikanter Unterschied zwischen dem Ausgangswert des NAG_i und der Entwicklung einer Azotämie gefunden werden (WILLIAMS et al., 2011a). Als weiterer tubulärer Marker wurde das Retinol-Binding-Protein (uRBP) und dessen Verhältnis zu Kreatinin (uRBP/c) im Urin untersucht. Das uRBP/c sank bei hyperthyreoten Katzen, die nach der Behandlung keine CNI entwickelten, im Gegensatz zu Katzen, die eine Azotämie entwickelten, signifikant ab. Aus den Werten vor der Therapie ließ sich aber nicht auf die spätere Nierenfunktion schließen (VAN HOEK et al., 2009). Das Verhältnis des tubulären Markers Cauxin zu Kreatinin sinkt nach der Behandlung von hyperthyreoten Katzen nicht ab, und es gibt auch keinen Unterschied zwischen Katzen, die eine CNI entwickeln und denjenigen, die keine CNI entwickeln (WILLIAMS et al., 2011a).

Als weiterer Marker wurde die Plasmakonzentration von Parathormon (PTH) untersucht. WILLIAMS und Mitarbeiter (2011b) fanden heraus, dass dieser Parameter bei Katzen, die nach Behandlung ihrer Hyperthyreose eine Azotämie entwickelten, signifikant höher war als bei Katzen, die keine Azotämie entwickelten. Zudem sank die PTH-Konzentration bei den Katzen ohne Azotämie nach der Behandlung signifikant ab. Eine Erhöhung der Plasmakonzentration von PTH bei den azotämischen Katzen lässt sich durch einen sekundären renalen Hyperparathyreoidismus erklären. Allerdings war die Konzentration von PTH auch bei hyperthyreoten Katzen ohne CNI erhöht, was darauf schließen lässt, dass bei hyperthyreoten Katzen noch ein anderer Mechanismus beteiligt sein muss (WILLIAMS et al., 2011b).

1.2. Harnwegsinfektionen

Bei 12 bis 22 % der Katzen mit Hyperthyreose lässt sich eine Harnwegsinfektion nachweisen. Grund für eine Prädisposition von hyperthyreoten Katzen für eine Harnwegsinfektion ist vermutlich deren niedriges USG. Durch die im Vergleich zu gesunden Katzen niedrige Osmolalität des Urins könnte es zur Beeinträchtigung der bakteriostatischen Wirkung des Urins kommen. Allerdings ließ sich in Studien bei hyperthyreoten Katzen kein Zusammenhang zwischen einem niedrigen USG und einem erhöhten Risiko für Harnwegsinfektionen nachweisen (MAYER-ROENNE et al., 2007; BAILIFF et al., 2008). Dies deckt sich auch mit den Beobachtungen, dass bei Frauen ein erhöhter Hydratationsstatus (wahrscheinlich durch einen hydrokinetischen Washout) eine Bakteriurie vermindert (ECKFORD et al., 1995) und dass bei Ratten die Clearance von Mikroorganismen nicht mit dem ausgeschiedenen Urinvolumen, sondern mit der antimikrobiellen Aktivität der Schleimhautoberfläche in Zusammenhang steht (HARRISON et al., 1988). Bisher konnte die Ursache für die erhöhte Anfälligkeit von Katzen mit Hyperthyreose für Harnwegsinfektionen noch nicht eindeutig geklärt werden. BAILIFF und Mitarbeiter (2008) identifizierten in ihrer Studie ein hohes Alter und ein geringes Körpergewicht als krankheitsunabhängige Risikofaktoren für eine Harnwegsinfektion. Da hyperthyreote Katzen eher älter sind und oft an Gewichtsverlust leiden, könnte dies als Erklärung dienen. Außerdem wurde bei hyperthyreoten Katzen eine vermehrte Aktivierung des Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierensystems festgestellt (siehe Kapitel 6.), welche durch Stress und erhöhte Cortisol-Konzentration im Blut zu einer

Beeinträchtigung des Immunsystems führen könnte. Zudem kann, wie bereits erwähnt, eine CNI durch eine Hyperthyreose maskiert werden (BAILIFF et al., 2008). Eine CNI ist ein zusätzlicher Risikofaktor für die Entwicklung einer Harnwegsinfektion (POLZIN et al., 2005).

2. Herz-Kreislauf-System

Die Beeinflussung des Herz-Kreislauf-Systems durch Hyperthyreose bei der Katze wurde bisher in zahlreichen Studien untersucht. Allerdings wird über sehr unterschiedliche Ergebnisse berichtet (BUCCINO et al., 1967; LEVEY & EPSTEIN, 1968; PARMLEY et al., 1968; SOBEL et al., 1969; TAYLOR, 1970; STRAUER & SCHERPE, 1975; PALACIOS et al., 1979; PETERSON et al., 1982; PETERSON et al., 1983; MOISE & DIETZE, 1986; BOND et al., 1988; KOBAYASHI et al., 1990; STILES et al., 1994; FOX et al., 1999; STEPIEN et al., 2003; SYME & ELLIOTT, 2003; WEICHSELBAUM et al., 2005; MORROW et al., 2009; CARR, 2011).

2.1. Blutdruck

In früheren Studien ging man von einer sehr hohen Inzidenz von Bluthochdruck bei Katzen mit Hyperthyreose aus. KOBAYASHI und Mitarbeiter (1990) fanden bei 87 % der von ihnen untersuchten Katzen einen erhöhten Blutdruck (KOBAYASHI et al., 1990). Heute weiß man, dass der Anteil an Katzen mit erhöhtem Blutdruck in der Population von hyperthyreoten Katzen eher bei 12 bis 23 % liegt (STILES et al., 1994; STEPIEN et al., 2003; SYME & ELLIOTT, 2003; MORROW et al., 2009). Es konnte gezeigt werden, dass die Art und Weise der Durchführung der Blutdruckmessung bei hyperthyreoten Katzen sehr wichtig für das Ergebnis der Untersuchung ist. STEPIEN und Mitarbeiter (2003) maßen den Blutdruck bei hyperthyreoten Katzen mit unterschiedlichen Methoden und unter verschiedenen Bedingungen. Bei der Gruppe, bei der der Blutdruck mittels Doppler-Methode in einer ruhigen Umgebung von einem erfahrenen Untersucher gemessen wurde (Gruppe 1), war der Blutdruck signifikant niedriger als bei den Gruppen, bei denen der Blutdruck mittels Oszillometrie (Anbringen der Blutdruckmanschette am Schwanz der Katze) in ruhiger Umgebung von einem erfahrenen Untersucher (Gruppe 2) oder mittels Doppler-Methode in einer unruhigen Umgebung von verschiedenen mehr oder weniger erfahrenen Untersuchern gemessen wurde (Gruppe 3). In Gruppe 1 hatten 19 % der

hyperthyreoten Katzen einen Blutdruck > 160 mmHg, in Gruppe 2 waren es 62 % und in Gruppe 3 waren es 56 % (STEPIEN et al., 2003).

Erhöhter Blutdruck kann zu Schäden an der Retina führen. Diese sind bei hyperthyreoten Katzen aber nur in Einzelfällen beschrieben (CHRISTMAS & GUTHRIE, 1989; STILES et al., 1994). In einer neueren Studie zeigten allerdings fünf von neun hyperthyreoten Katzen mit Hypertonie blutdruckbedingte Schäden an den Augen (SYME & ELLIOTT, 2003). In größeren retrospektiven Studien wurden aber bisher kaum klinische Symptome, wie Blindheit oder Hyphäma, gefunden, was eher darauf schließen lässt, dass es bei Hyperthyreose zu keiner extremen Erhöhung des Blutdrucks kommt (VAN DER WOERDT & PETERSON, 2000; SYME et al., 2002; SYME & ELLIOTT, 2003). CARR (2011) vermutet deshalb, dass Hypertension bei hyperthyreoten Katzen vor allem durch einen verstärkten „white coat effect“ zustande kommt. Zudem konnte er in seiner Studie keinen signifikanten Unterschied zwischen dem systolischen Blutdruck von gesunden und hyperthyreoten Katzen feststellen; nur der diastolische Blutdruck war bei den hyperthyreoten Katzen signifikant höher (CARR, 2011).

Weshalb es bei Hyperthyreose zu einer Erhöhung des Blutdrucks kommt, ist gut untersucht. Der mittlere arterielle Blutdruck sinkt bei Hyperthyreose durch periphere Vasodilatation und die daraus resultierende Reduktion des totalen peripheren Widerstandes geringgradig ab (OJAMAA et al., 1996; PARK et al., 1997; VARGAS et al., 2006; JEPSON, 2011). Verursacht wird diese Vasodilatation durch das Akkumulieren von vasodilatatorischen Metaboliten und einen direkten Effekt von Trijodthyronin (T₃) auf die glatte Gefäßmuskulatur (OJAMAA et al., 1996; PARK et al., 1997). Außerdem können eine erhöhte Sekretion von atrialem natriuretischem Peptid (ANP) und ein veränderter adrenerger Tonus die Effekte von T₃ auf den vaskulären Widerstand verstärken (DIEKMAN et al., 2001). Reflektorisch erhöhen sich nun die Herzfrequenz, das Schlagvolumen und das Herzzeitvolumen (HENIK et al., 2008). Durch das Absinken des totalen peripheren Widerstands wird das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System aktiviert (RESNICK & LARAGH, 1982; HENIK et al., 2008) und so durch eine erhöhte Resorption von Natrium das Plasmavolumen gesteigert und der venöse Rückfluss erhöht (KLEIN & OJAMAA, 2001; HENIK et al., 2008).

Ein Überschuss an Schilddrüsenhormonen wirkt zudem positiv inotrop und positiv chronotrop. Als Grund hierfür wird häufig eine erhöhte Aktivität des sympathoadrenalen Systems angegeben, welche aber schwierig nachzuweisen ist (SYME, 2007). Da die Konzentration der zirkulierenden Katecholamine bei hyperthyreoten Individuen normal oder sogar erniedrigt ist, wird von einer erhöhten Sensitivität der Rezeptoren ausgegangen (POLIKAR et al., 1993). Ergebnisse von Studien widersprechen sich allerdings in diesem Punkt (HAMMOND et al., 1987; HOIT et al., 1997; SYME, 2007). Die kardiale Kontraktilität wird aber auch direkt durch genomische Effekte von T3 auf kardiale Myozyten beeinflusst. So bewirkt T3 im Kern der Myozyten eine Aktivierung oder Repression von Targetgenen (z. B. für strukturelle Zellkomponenten, wie schwere α - und β -Ketten von Myosin, oder funktionelle Elemente, wie die Kalzium-aktivierte Adenosintriphosphatase, siehe Kapitel 2.2.) (POLIKAR et al., 1993; KISS et al., 1994; KLEIN & OJAMAA, 2001). Außerdem spielen schneller wirksame direkte nicht-genomische Effekte eine Rolle (die Hormone wirken dann direkt über Rezeptoren und Second Messenger, wie z. B. cAMP). Die intrazelluläre Natrium-, Kalium- und Kalzium-Konzentration wird so durch T3 beeinflusst (JEPSON, 2011).

Nach der erfolgreichen Behandlung einer Hyperthyreose sinkt der Blutdruck in der Regel signifikant ab (KOBAYASHI et al., 1990; SYME & ELLIOTT, 2003). Allerdings entwickeln 23 % Katzen innerhalb von sechs Monaten nach der Behandlung von Hyperthyreose wieder einen erhöhten Blutdruck (SYME & ELLIOTT, 2003; MORROW et al., 2009). Nur 35 % dieser Katzen hatten eine CNI entwickelt, welche zur Entstehung einer Hypertonie beitragen kann. Deshalb sollte auch bei Katzen, die während der Therapie der Hyperthyreose keine Azotämie entwickeln, der Blutdruck überwacht werden (MORROW et al., 2009). Welche andere Ursache zur Entwicklung einer Hypertonie nach Therapie führen könnte, wurde bisher nicht untersucht.

2.2. Herzfunktion

Die Wirkung von Schilddrüsenhormonen auf die Herzfunktion ist bei der Katze gut untersucht. Neben klinischen Studien wurden auch zahlreiche experimentelle Studien durchgeführt, über die hier aber nur ein kurzer Überblick gegeben werden soll. Der Blutdruck und die Funktion des Herzens sind eng miteinander verknüpft.

Bei vielen hyperthyreoten Katzen finden sich schon in der klinischen Untersuchung Hinweise auf eine veränderte Herzfunktion. Bei ca. einem Drittel der untersuchten hyperthyreoten Katzen wird ein Herzgeräusch festgestellt und bei 17 bis 62 % zeigt sich Tachykardie (THODAY & MOONEY, 1992; MILNER et al., 2006). Bei 9 bis 25 % der Katzen tritt eine Tachypnoe oder Hecheln auf (BROUSSARD et al., 1995; MILNER et al., 2006), welche aber nicht zwangsläufig durch kongestives Herzversagen verursacht werden. Tachypnoe wird vor allem in Stress-Situationen, wie z. B. bei einer klinischen Untersuchung, verursacht. Mögliche Ursachen sind Schwäche der Atemmuskulatur, vermehrter Atemantrieb, erhöhter Widerstand der Atemwege, verminderte Compliance der Lunge und in seltenen Fällen Kompression der Trachea durch eine stark vergrößerte Schilddrüse (THODAY & MOONEY, 1992).

Im Röntgen ergeben sich bei einigen Katzen Hinweise auf ein vergrößertes Herz oder ein kongestives Herzversagen. Der prozentuale Anteil für ein vergrößertes Herz liegt bei 40 % (8 von 20 Katzen) (MOISE & DIETZE, 1986) und der für kongestives Herzversagen zwischen 4 und 20 % (PETERSON et al., 1983; BOND et al., 1988; FOX et al., 1999).

Auch im Elektrokardiogramm (EKG) werden bei zahlreichen hyperthyreoten Katzen Veränderungen festgestellt. Die häufigste Veränderung ist die Tachykardie (62 %). Andere Arrhythmien sind weitaus seltener (1 - 20 %). Häufig werden auch Hinweise auf eine Vergrößerung des rechten (erhöhte P-Welle bei 6 - 40 %) und linken Vorhofs (verbreiterte P-Welle bei 36 %) gefunden. Bei 16 bis 29 % der hyperthyreoten Katzen zeigte sich ein verbreiteter QRS-Komplex und bei 8 bis 49 % eine erhöhte R-Zacke (PETERSON et al., 1982; MOISE & DIETZE, 1986; FOX et al., 1999). Die meisten dieser Veränderungen waren nach Behandlung der Hyperthyreose reversibel (PETERSON et al., 1982).

Verschiedene Studien beschäftigen sich mit der echographischen Untersuchung des Herzens bei hyperthyreoten Katzen. MOISE und DIETZE (1986) untersuchten 20 hyperthyreote Katzen. Sie fanden bei 55 % der Katzen einen vergrößerten linken Vorhof, bei 10 % der Katzen ein verdicktes interventrikuläres Septum und bei 30 % der Katzen eine Verdickung der Wand des linken Ventrikels. Nach der Behandlung der Hyperthyreose hatte keine der Katzen mehr einen vergrößerten linken Vorhof (MOISE & DIETZE, 1986). Eine größere Studie wurde von BOND und Mitarbeitern (1988) durchgeführt. Die häufigste

Veränderung, die sie bei ihren Untersuchungen an 103 hyperthyreoten Katzen fanden, war eine Hypertrophie der kaudalen Wand des linken Ventrikels (72 %). Etwas seltener war eine Verdickung des intraventrikulären Septums. Bei 70 % der Katzen war der linke Vorhof vergrößert. Der Durchmesser des linken Vorhofs (LA), der enddiastolische Durchmesser der Aorta (AOEDD) und das Verhältnis des linken Vorhofs zur Aortenwurzel (LA/OA) waren bei hyperthyreoten Katzen signifikant erhöht. Während der endsystolische Durchmesser der linken Kammer (LVESD) nicht vergrößert war, war der enddiastolische Durchmesser der linken Kammer (LVEDD) signifikant vergrößert. Indizes für Kontraktilität, wie die prozentuale Verkürzung der Kurzachse ($\% \Delta D$) und die Geschwindigkeit der umlaufenden Faserverkürzung (V_{cf}), waren signifikant erhöht. Die meisten dieser Veränderungen waren nach Behandlung der Hyperthyreose verschwunden (BOND et al., 1988). WEICHSELBAUM und Mitarbeiter (2005) stellten jedoch fest, dass einige Werte nach der Behandlung einer hyperthyreoten Katze mit Radiojodtherapie mit einer größeren Wahrscheinlichkeit außerhalb des Referenzbereichs liegen als vor der Behandlung (LVEDD, LVESD, maximaler Durchmesser der Aortenwurzel (A_0), maximaler Durchmesser des linken Vorhofs (LA Max), fractional shortening (FS)). Das bedeutet, dass nach der Behandlung kardiale Veränderungen auftraten, die vor der Behandlung noch nicht vorlagen. 29 Katzen hatten nach der Radiojod-Therapie Werte außerhalb des Referenzbereichs; bei 41 % dieser Katzen war die echokardiographische Untersuchung vorher unauffällig. Als Ursache für diese Befunde werden Einflüsse der Erkrankung selbst oder die Radiojod-Therapie verantwortlich gemacht. Allerdings waren nur weniger als 10 % der Veränderungen vor und nach Behandlung klinisch relevant. Für die Wanddicke des linken Ventrikels in der Diastole (LVWED) ergab sich vor und nach der Behandlung eine signifikante Korrelation mit der T4-Konzentration (WEICHSELBAUM et al., 2005).

Ursachen für die Veränderungen am Herzen wurden bereits im Kapitel 2.1. angesprochen. Der verminderte vaskuläre Widerstand und das erhöhte Herzminutenvolumen, welches durch einen erhöhten Gewebestoffwechsel und einen erhöhten Sauerstoffbedarf verursacht wird, führen zu einem „high output state“ des Herzens bei Hyperthyreose. Durch den verminderten vaskulären Widerstand und die hierdurch aktivierten Reflexmechanismen in der Niere kommt es zudem zu einer Volumenüberladung des Herzens. Durch die

Volumenüberladung steigern LVEDD, AOEDD und LA/AO an (BOND et al., 1988). Die Hypertrophie des Herzens kann durch eine erhöhte myokardiale Kontraktilität, den erhöhten myokardialen Sauerstoffverbrauch, das erhöhte Herzminutenvolumen und den erhöhten Energieumsatz erklärt werden. Erhöhter Sauerstoffverbrauch, erhöhte Proteinsynthese im Gewebe und ineffiziente Nutzung von hochenergetischem Phosphat können direkt zu einer Hypertrophie des Herzens führen (LIU et al., 1984).

Neben klinischen wurden auch zahlreiche experimentelle Studien am feline Herzmuskel durchgeführt. STRAUER und Mitarbeiter (1973) führten z. B. Katheter-Messungen *in situ* durch. Hierbei fanden sie Hyperzirkulation (bedingt durch eine Erhöhung der Herzfrequenz, des Herzzeitvolumens und der Herzindizes), einen erhöhten systolischen Druck und eine Erhöhung der myokardialen Kontraktilität. Die isovolumetrischen Zeitintervalle waren verkürzt. Diese Faktoren führen wahrscheinlich zu einer chronischen Überladung des Herzens, welches sich bei weiteren Belastungen, wie Stress oder Anstrengung, eventuell nicht mehr ausreichend anpassen kann (STRAUER, 1973).

Auch in den meisten anderen Studien wurde eine erhöhte Kontraktilität des Herzens festgestellt (BUCCINO et al., 1967; PARMLEY et al., 1968; TAYLOR, 1970; STRAUER & SCHERPE, 1975). Die Erhöhung der Kontraktilität wird vor allem durch Geschwindigkeitsfaktoren, wie der Rate der Spannungsentwicklung und der maximalen Geschwindigkeit der isotonischen Verkürzung verursacht. Hierbei wird ein direkter Effekt des Schilddrüsenhormons vermutet (BUCCINO et al., 1968). Es wird angenommen, dass für die Änderung des hyperthyreoten Herzmuskels bei höheren Frequenzen ein erhöhter Sauerstoffverbrauch verantwortlich ist (TAYLOR, 1970). Herzmuskeln hyperthyreoter Tiere und Menschen haben *in vitro* (DOCK & LEWIS, 1932; ULLRICK & WHITEHORN, 1952; SKELTON et al., 1970) und *in vivo* (LEIGHT et al., 1956; ROWE et al., 1956) einen höheren Sauerstoffverbrauch. Der Sauerstoffverbrauch im Herzen wird durch die myokardiale Wandspannung, die Kontraktilität, die Herzfrequenz, den basalen Stoffwechsel und die externe Arbeit des Herzens bestimmt. Bei der Katze entsteht der erhöhte Sauerstoffverbrauch durch eine Erhöhung der maximalen Rate der isometrischen Spannungsentwicklung und durch eine Erhöhung der isotonischen Kontraktionsgeschwindigkeit (STRAUER & SCHERPE, 1975). Weiterhin beeinflusst auch die Verfügbarkeit von Sauerstoff

die Kontraktilität des Herzens. Während bei guter Sauerstoffversorgung bei hyperthyreoten Katzen die Kontraktilität und die Entspannungsrate zunimmt, kommt es bei Hypoxie zu einer Verminderung der maximalen Spannungsentwicklung und der maximalen Rate der Spannungsentwicklung und zu einer Verlängerung der Zeit bis zum Erreichen der maximalen Spannung. Auch die Halbwertszeit bis zur Entspannung des Muskels verlängert sich bei Sauerstoffmangel (PALACIOS et al., 1979).

Verschiedene Faktoren wurden als Ursache für die Veränderung der Kontraktilität diskutiert. Wie schon im Kapitel 2.1. erläutert, wirken Schilddrüsenhormone direkt positiv inotrop und führen wahrscheinlich zu einer erhöhten Ansprechbarkeit des Myokards für die Stimulation durch das adrenerge System (KIENLE et al., 1994). Bei der Katze wurden vor allem Untersuchungen zur Aktivität der myokardialen Adenylatzyklase durchgeführt. LEVEY und EPSTEIN (1968) fanden heraus, dass durch T₃ und T₄ die Aktivität der Adenylatzyklase erhöht wird. Es wird eine direkte Wirkung des Schilddrüsenhormons auf die Adenylatzyklase angenommen, da der Effekt schon nach drei Minuten eintritt (LEVEY & EPSTEIN, 1968). Allerdings konnte eine Erhöhung der Aktivität der Adenylatzyklase in einer anderen Studie nicht bestätigt werden (SOBEL et al., 1969).

Weitere Ursachen für eine gesteigerte Kontraktilität könnten z. B. eine gesteigerte Aktivität der Natrium-Kalium-Adenosintri-phosphatase, Veränderungen in der Myosinstruktur oder Veränderungen im Umgang mit Kalzium sein. So konnte bei der Gabe von Schilddrüsenhormonen bei hypothyreoten Ratten eine gesteigerte Aktivität der Kalium-Natrium-Adenosintri-phosphatase im Sarkolemm nachgewiesen werden (PHILIPSON & EDELMAN, 1977). GUSTAFSON und Mitarbeiter (1986) stellten fest, dass Schilddrüsenhormone bei der Ratte zu einer vermehrten Synthese von Myosin und zu einer Veränderung in der Myosin-Zusammensetzung durch vermehrte Synthese der schweren α -Kette und verminderte Synthese der schweren β -Kette führen (GUSTAFSON et al., 1986). Außerdem kommt es bei Hyperthyreose zu Veränderungen im Umgang mit Kalzium, welches bei der Kontraktion des Herzmuskels eine große Rolle spielt. Bei Hyperthyreose werden eine Erhöhung der Anzahl an L-Typ-Kalzium-Kanälen und eine gesteigerte Effizienz der Kalziumaufnahme ins sarkoplasmatische Retikulum beobachtet (KIENLE et al., 1994).

3. Verdauungssystem

Die klinischen Symptome einer Hyperthyreose decken sich häufig mit denen einer Erkrankung des Verdauungstrakts. So kommt es bei Hyperthyreose bei 30 bis 55 % der erkrankten Katzen zu Erbrechen und bei 15 bis 51 % zu Durchfall oder einem größeren Kotvolumen (8 – 31 %). 87 bis 98 % der hyperthyreoten Katzen leiden an Gewichtsverlust und 49 bis 81 % zeigen Polyphagie. Polydipsie und Polyurie treten bei 36 bis 71 % auf (PETERSON et al., 1983; ZAWIE & GARVEY, 1984; THODAY & MOONEY, 1992; BROUSSARD et al., 1995). Es gibt bisher nur wenige Studien, die die Ursache dieser Symptome erklären. Bei Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts und der Leber können ähnliche Symptome auftreten.

3.1. Gastrointestinaltrakt

Als Ursache für Durchfall und Steatorrhoe wurde bei Menschen mit Hyperthyreose eine Verkürzung der oroäkalen Transportdauer der Nahrung beschrieben (NEPORENT & SPESIVTSEVA, 1963; SHAFER et al., 1984; TOBIN et al., 1989). Auch bei der hyperthyreoten Katze ist diese Transportdauer mit 53 Minuten im Vergleich zu 90 bis 98 Minuten bei gesunden Katzen signifikant verkürzt (PAPASOULIOTIS et al., 1993). Nach der Behandlung der Hyperthyreose steigt die Transportdauer wieder signifikant an (SCHLESINGER et al., 1993). Wie es zu dieser Verkürzung der oroäkalen Transportdauer kommt, ist bisher nicht geklärt. Es wird eine Malassimilation des Futters durch Hypermotilität, Überladung der absorptiven Kapazität des Darms durch die Polyphagie (PETERSON, 1984) oder Veränderungen beim Flüssigkeitstransport im Darm diskutiert (PAPASOULIOTIS et al., 1993). Bei hyperthyreoten Hunden wurde bereits eine gesteigerte Motilität im Dünndarm (KARAUS et al., 1989) und eine erhöhte Sekretion im Jejunum nachgewiesen (RUSSEL & NASSET, 1953). Eine erhöhte Futteraufnahme konnte als alleinige Ursache für Durchfall nicht bestätigt werden, da bei Ratten, bei denen die vermehrte Futteraufnahme verhindert wurde, weiterhin Durchfall bestand (MIDDLETON & THOMPSON, 1969). SCHLESINGER und Mitarbeiter (1993) stellten fest, dass Katzen mit Hyperthyreose im Darm mehr Wasserstoff produzieren als gesunde Kontrollkatzen. Dies könnte darauf schließen lassen, dass es bei Hyperthyreose zu Veränderungen in der Zusammensetzung der Darmflora kommt. Diese Veränderung könnte z. B. durch die Polyphagie zustande kommen

(SCHLESINGER et al., 1993).

3.2. Leber

Viele Katzen mit Hyperthyreose zeigen eine Erhöhung der Aktivitäten der Leberenzyme. So ist die Aktivität der ALT bei 54 bis 83 % der hyperthyreoten Katzen, die Aktivität der AP bei 75 bis 82 % und die Aktivität der AST bei 43 bis 54 % erhöht. Bei 93 bis 97 % der hyperthyreoten Katzen ist mindestens eines dieser Enzyme erhöht (PETERSON et al., 1983; BROUSSARD et al., 1995). Nach der Behandlung der Hyperthyreose sinken die Enzymaktivitäten wieder ab (BERENT et al., 2007; FRENAIS et al., 2009). Als Ursache für die Enzymerhöhung werden Mangelernährung, hepatische Hypoxie, kongestives Herzversagen, Infektionen, autoimmune Reaktionen und ein direkter toxischer Effekt von Schilddrüsenhormon vermutet (THODAY & MOONEY, 1992; PETERSON et al., 1993; HORNEY et al., 1994; BROUSSARD et al., 1995; ARCHER & TAYLOR, 1996; VASSILOPOULO-SELLIN & SELLIN, 1996). Allerdings gibt es keine Studien zur Ursache der Enzym-Aktivitätserhöhungen bei der Katze. Bei der Ratte konnten ultrastrukturelle und funktionelle Veränderungen in den Mitochondrien der Hepatozyten gefunden werden (UPADHYAY et al., 2004).

Da es mehrere Isoenzyme der AP gibt, kann eine Erhöhung der Aktivität der AP bei hyperthyreoten Katzen nicht nur durch eine Schädigung der Leber, sondern vor allem auch durch eine Freisetzung von AP aus dem Knochen verursacht werden (HORNEY et al., 1994; ARCHER & TAYLOR, 1996; FOSTER & THODAY, 2000) (siehe Kapitel 4.).

Leberfunktionsparameter, wie die Konzentration der Serumgallensäuren, waren bei hyperthyreoten Katzen prä- und postprandial nicht erhöht. Es wurde auch keine signifikant verminderte Albumin- oder Glukosekonzentration im Blut nachgewiesen. BERENT und Mitarbeiter (2007) fanden zwar eine signifikante Erhöhung des Ammoniak-Wertes im nüchternen Zustand; diese Erhöhung stand aber nicht im Zusammenhang mit einer Erhöhung der Enzymaktivitäten, und die Werte sanken nach der Therapie der Hyperthyreose signifikant ab. Verursacht wird die Erhöhung des Ammoniaks wahrscheinlich durch eine Störung im Harnstoffzyklus. Durch die hohe metabolische Rate kommt es zu einem vermehrten Proteinkatabolismus und vermehrter Desaminierung (BERENT et al.,

2007).

Früher wurde angenommen, dass bei sehr hohen Enzymaktivitäten mit großer Wahrscheinlichkeit zusätzlich zur Hyperthyreose eine hepatobiliäre Erkrankung besteht, und es wurde zu einer Ultraschalluntersuchung und einer Biopsieprobenentnahme geraten (BERENT et al., 2007). Bei der Untersuchung von Biopsieproben hyperthyreoter Individuen fanden sich aber lediglich geringgradige unspezifische Veränderungen, wie erhöhte Ansammlung von Pigment in den Hepatozyten, Aggregate von gemischten Entzündungszellen in der Portalregion und fokale fettige Degeneration. In seltenen Fällen fand man zentrilobuläre fettige Degeneration, portale Fibrose und Gallengangsproliferation. Eine Hepatolipidose wurde ebenfalls vermutet, konnte aber bisher nicht nachgewiesen werden (FELDMAN & NELSON, 2004). Heutzutage wird davon ausgegangen, dass eine genaue Abklärung von hepatobiliären Erkrankungen bei Katzen mit Hyperthyreose und erhöhten Leberenzymwerten nicht notwendig ist (BERENT et al., 2007).

4. Knochenstoffwechsel

Hyperthyreose stellt beim Menschen einen Risikofaktor für das Entwickeln einer Osteoporose dar (MOSEKILDE et al., 1990). Veränderungen des Knochenstoffwechsels verursachen beim Menschen radiologische Veränderungen, wie z. B. eine verminderte Knochendichte (RADETTI et al., 1993) und klinische Symptome (AUWERX & BOUILLON, 1986). Bei hyperthyreoten Katzen wurden bisher keine klinisch signifikanten Veränderungen am Skelettsystem gefunden (PETERSON et al., 1983; THODAY & MOONEY, 1992; BROUSSARD et al., 1995), es konnte aber zumindest ein Effekt von Schilddrüsenhormonen auf den Knochenstoffwechsel nachgewiesen werden (ARCHER & TAYLOR, 1996).

Schilddrüsenhormone stimulieren die Knochenresorption durch Osteoklasten (MUNDY et al., 1976) und die Aktivität der Osteoblasten im Knochen (SATO et al., 1987; ARCHER & TAYLOR, 1996). Die Knochenresorption durch die Osteoklasten kann allerdings durch die Aktivierung der Osteoblasten nicht ausgeglichen werden (ARCHER & TAYLOR, 1996). Das Isoenzym der AP befindet sich in der Plasmamembran von Osteoblasten und wird während der Knochenbildung freigesetzt (SATO et al., 1987). Bei hyperthyreoten Katzen trägt die Freisetzung von AP aus dem Knochen zur Erhöhung der AP-Aktivität im Blut

bei. In einer Studie von ARCHER und TAYLOR (1996) wurde das Isoenzym der AP aus dem Knochen bei allen hyperthyreoten Katzen mit einer Erhöhung der gesamten AP-Aktivität gefunden. Bei der Mehrheit der Katzen war die Aktivität des Isoenzym aus dem Knochen um mehr als 80 % höher als die Aktivität desjenigen aus der Leber (ARCHER & TAYLOR, 1996). FOSTER und THODAY (2000) wiesen bei 88 % der Katzen mit Hyperthyreose das Isoenzym der AP aus dem Knochen und das Isoenzym aus der Leber im Blut nach. Bei gesunden Katzen konnte hingegen nur das Isoenzym aus der Leber nachgewiesen werden (FOSTER & THODAY, 2000). Auch in einer weiteren Studie konnte bei hyperthyreoten Katzen eine Erhöhung der Isoenzyme der AP aus der Leber und aus dem Knochen im Vergleich zu gesunden Katzen gefunden werden (HORNEY et al., 1994).

Osteocalcin, ein Marker für Osteoblastenaktivität und Knochenumbau, ist bei vielen Menschen mit Hyperthyreose ebenfalls erhöht (AUWERX & BOUILLON, 1986; DE MENIS et al., 1992). In einer Studie von ARCHER und TAYLOR (1996) hatten auch 44 % der untersuchten Katzen (n = 36) eine höhere Osteocalcin-Konzentration als gesunde Katzen. Allerdings waren die Ergebnisse nicht statistisch signifikant (ARCHER & TAYLOR, 1996).

Eine vermehrte Knochenresorption durch Schilddrüsenhormone führt beim Menschen zu einer Freisetzung von Kalzium und Phosphat aus dem Knochen. Hierdurch wird die Konzentration von PTH im Blut vermindert, was zu einer verminderten Bildung von Calcitriol führt. Folglich kommt es zu einem Verlust von Kalzium über den Urin und die Fäzes. Die Aktivierung von Osteoblasten kann die massive Knochenresorption nicht ausgleichen und es kommt zu einer Verminderung der Knochendichte (ARCHER & TAYLOR, 1996). Bei der Katze scheinen sich diese Vorgänge jedoch in einer anderen Art und Weise abzuspielen. Die Konzentration des Gesamtkalziums ist bei hyperthyreoten Katzen im Vergleich zu gesunden Katzen meist unverändert. Im Gegensatz zum Menschen liegt jedoch die Konzentration des ionisierten Kalziums bei 27 bis 50 % der hyperthyreoten Katzen sogar unterhalb des Referenzbereichs (ARCHER & TAYLOR, 1996; BARBER & ELLIOTT, 1996). Bei der Phosphat-Konzentration im Serum verhält es sich bei der Katze ähnlich wie beim Menschen: im Mittel ist die Phosphat-Konzentration bei hyperthyreoten Katzen erhöht, und bei 36 bis 60 % der Katzen liegt die Phosphat-Konzentration über dem Referenzbereich

(HORNEY et al., 1994; ARCHER & TAYLOR, 1996; BARBER & ELLIOTT, 1996). Die PTH-Konzentration ist bei hyperthyreoten Katzen im Gegensatz zum Menschen signifikant erhöht. Bei 77 % der von BARBER und ELLIOTT (1996) untersuchten hyperthyreoten Katzen konnte ein Hyperparathyreoidismus festgestellt werden. Bei drei von acht Katzen war zudem die Calcitriol-Konzentration erhöht. Diese Befunde (Erhöhung der PTH-Konzentration ohne Erhöhung der Kalzium-Konzentration) sprechen eher für einen sekundären als für einen primären Hyperparathyreoidismus bei hyperthyreoten Katzen (BARBER & ELLIOTT, 1996). WILLIAMS und Mitarbeiter (2011) vermuteten, dass es sich dabei um einen sekundären renalen Hyperparathyreoidismus handelt. Allerdings scheint auch die Hyperthyreose selbst einen Beitrag zur Erhöhung der PTH-Konzentration zu leisten (WILLIAMS et al., 2011b) (siehe auch Kapitel 1.1.5.).

5. Zentrales Nervensystem

Beim Menschen wird Hyperthyreose mit verschiedenen psychischen Erkrankungen, wie z. B. Alzheimer (MAFRICA & FODALE, 2008; TAN & VASAN, 2009), affektiven Störungen, wie Depression (ESPOSITO et al., 1997; HENDRICK et al., 1998; BUNEVICIUS et al., 2005) und Angststörungen (BUNEVICIUS et al., 2005) in Verbindung gebracht. Bei der Katze ist darüber bisher nur wenig bekannt. Bei Katzen mit Hyperthyreose treten jedoch Verhaltensauffälligkeiten, wie z. B. nächtliches Schreien auf. Als Ursache hierfür wird sowohl die Hyperthyreose selbst, als auch eine mögliche Beeinträchtigung des Blutflusses im Gehirn und Hypoxie durch sekundäre Hypertension verantwortlich gemacht (GUNN-MOORE, 2011). Bis zu 81 % der Katzen mit Hyperthyreose zeigen Hyperaktivität (PETERSON et al., 1983; PETERSON, 1984; THODAY & MOONEY, 1992).

Anfälle sind bei Menschen mit Hyperthyreose in mehreren Fallberichten beschrieben (JABBARI & HUOTT, 1980; LIN et al., 1992; LI VOON CHONG et al., 2000; VERGELY et al., 2009). Die Prävalenz von Anfällen bei Patienten mit Hyperthyreose ist jedoch mit 0,2 % sehr gering (SONG et al., 2010). In tiermedizinischen Lehrbüchern wird Hyperthyreose als Differenzialdiagnose für Symptome, die auf eine Störung des zentralen Nervensystems hinweisen, angegeben (WAMSLEY & ALLEMAN, 2004). Bisher gibt es allerdings nur eine Studie zu diesem Thema bei der Katze, die keine stichhaltigen Beweise liefern

kann (siehe unten).

Hyperthyreose scheint beim Menschen mit zerebrovaskulären Veränderungen assoziiert zu sein. Verantwortlich hierfür sind vor allem die Effekte des Überschusses an Schilddrüsenhormonen auf das Herz (siehe Kapitel 2.). In einigen Studien wird aber auch ein direkter Einfluss der Schilddrüsenhormone auf das Gehirn angenommen. Hyperthyreose soll z. B. direkt mit akuter zerebraler Venenthrombose, Moyamoya (einer Erkrankung der Gehirngefäße) und Riesenzellen-Arteritis in Zusammenhang stehen. Beweise hierfür gibt es aber bisher nicht (SQUIZZATO et al., 2005). Als Gründe für durch Hyperthyreose direkt verursachte intrakranielle Gefäßstenosen oder -verschlüsse werden unter anderem Gefäßwandschäden, immunmedierte Vorgänge, Vaskulitiden durch Thyreostatika, Veränderungen in der zerebrovaskulären Hämodynamik und Hyperkoagulabilität angeführt (OHBA et al., 2011). In einer Studie über zerebrovaskuläre Erkrankungen bei der Katze wurde bei drei von 16 Katzen eine Hyperthyreose diagnostiziert. Zwei dieser Katzen zeigten eine ischämische Enzephalopathie und multifokale Infarkte des Vorderhirns mit Symptomen, wie Anfällen, Bewusstseinsstörungen, propriozeptiven Defiziten, Kreislaufen und zentrale Blindheit. Beide Katzen hatten jedoch zusätzlich andere Erkrankungen, die auch für die histologischen Veränderungen und Symptome verantwortlich gemacht werden könnten (Pyothorax und Dyspnoe mit der Folge einer Hypoxie und Nephritis und Hepatolipidose). Eine der drei Katzen zeigte histologisch zerebrale Blutungen und eine milde Meningitis und klinisch eine Tetraparese. Bei dieser Katze war aber wahrscheinlich eine feline infektiöse Peritonitis die Ursache für die Veränderungen. Zerebrovaskuläre Erkrankungen treten sowohl beim Menschen als auch bei der Katze vor allem in höherem Alter auf. Beim Menschen wird hierfür vor allem Arteriosklerose verantwortlich gemacht. Bei der Katze könnten geriatrische Erkrankungen, wie Hyperthyreose oder CNI, die mit Hypertension assoziiert sein können, eine Ursache sein. Allerdings wurde bei den Katzen in dieser Studie der Blutdruck nicht gemessen, und die für eine hypertensive Enzephalopathie charakteristischen Veränderungen wurden nicht gefunden (ALTAY et al., 2011). AIZENSHTEIN (1967) behandelte Katzen mit Thyreoidin und stellte fest, dass es bei einer Thyreoidin-Toxikose im Gehirn zu morphologischen Veränderungen an Gefäßen, Nerven- und Gliazellen kommt. Diese Schäden werden durch Hypoxie verursacht. Bei einer geringgradigen

Toxikose sind die Veränderungen reversibel. Es handelt sich hierbei vor allem um generalisierte und lokalisierte hämodynamische Störungen bei der Durchlässigkeit von Gefäßen. Bei hochgradiger Toxikose kommt es jedoch auch zu irreversiblen Schäden in Teilen des Gehirns und des Rückenmarks (AIZENSCHTEIN, 1967).

6. Nebennieren

Beim Menschen und bei Ratten gibt es zahlreiche Studien zur Beeinflussung der Funktion der Nebennieren bei Hyperthyreose. Es wurden sowohl Veränderungen im Renin-Angiotensin-Aldosteron-System (KOMAROVA & ROMBUGOSLAVSKAIA, 1989; MARCHANT et al., 1993; ASMAH et al., 1997; MARCISZ et al., 2011) als auch bei den Sexualhormonen (DANOWSKI et al., 1964; GORDON & SOUTHERN, 1977; VIERHAPPER et al., 1999; SKJOLDEBRAND SPARRE et al., 2002), dem Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren-System (siehe unten) sowie bei der Wirkung der Hormone des Nebennierenmarks untersucht (siehe Kapitel 2.).

Bei der Katze gibt es bisher nur zwei Studien, die sich mit Veränderungen der Nebennierenfunktion befassen. ZERBE und Mitarbeiter (1987) untersuchten in ihrer Studie den Einfluss von anderen Erkrankungen auf die Funktion der Nebennieren bei der Katze. Hierzu teilten sie die Katzen in drei Gruppen ein (gesunde Katzen, Katzen mit Diabetes mellitus und Katzen mit anderen Erkrankungen) und führten einen kombinierten Dexamethason-Suppressions-ACTH-Stimulations-Test durch. Es ergab sich kein signifikanter Unterschied zwischen den drei Gruppen. In der Gruppe der Katzen mit anderen Erkrankungen befanden sich folgende Patienten: neun hyperthyreote Katzen, fünf Katzen mit CNI und vier Katzen mit verschiedenen Erkrankungen. Die hyperthyreoten Katzen hatten höhere Cortisol-Basalwerte und auch höhere Cortisol-Konzentrationen im Blut nach Suppression mit Dexamethason oder Stimulation mit ACTH. Die Werte erreichten jedoch keine statistische Signifikanz ($p = 0,06$) (ZERBE et al., 1987).

Das Ziel einer Studie von DE LANGE und Mitarbeitern (2004) war die Bewertung der Glucocorticoid-Sekretion über einen längeren Zeitraum. Da durch die pulsatile Ausschüttung von ACTH auch die Cortisol-Sekretion im Blut stark schwankt, bestimmten sie hierfür den Urin-Corticoid-Kreatinin-Quotienten mittels Radioimmunoassay im Urin von Katzen mit Hyperthyreose im Vergleich zu

gesunden Katzen. Der Urin wurde von den Besitzern zuhause gesammelt. Der Urin-Corticoid-Kreatinin-Quotient war bei Katzen mit Hyperthyreose signifikant höher als bei gesunden Katzen ($p = 0,001$) und lag bei 47 % der hyperthyreoten Katzen über dem Referenzbereich. Es ergab sich keine signifikante Korrelation mit der Plasma-T4-Konzentration. Bei sieben Katzen wurden die Messungen drei Monate nach erfolgreicher Behandlung der Hyperthyreose wiederholt: Der Urin-Corticoid-Kreatinin-Quotient war jetzt signifikant gesunken ($p = 0,030$). Der anfangs erhöhte Urin-Corticoid-Kreatinin-Quotient lässt sich durch eine vermehrte Sekretion von Cortisol, eine vermehrte Ausscheidung von Glucocorticoiden oder durch eine stärkere Antwort auf Stress bei hyperthyreoten Katzen erklären (DE LANGE et al., 2004).

LIU und Mitarbeiter (1984) untersuchten eigentlich den Zusammenhang von hypertropher Kardiomyopathie und Hyperthyreose. Bei der pathologischen Untersuchung wurden jedoch bei acht von 23 hyperthyreoten Katzen eine noduläre Hyperplasie der Zona fasciculata und Zona glomerulosa gefunden (LIU et al., 1984).

Beim Menschen wurden bereits in mehreren Studien Veränderungen im Cortisol-Stoffwechsel nachgewiesen. Die Halbwertszeit von Cortisol ist bei Hyperthyreose signifikant verkürzt (BEISEL et al., 1964; GALLAGHER et al., 1972; LINQUETTE et al., 1975; LINQUETTE et al., 1976). Das Gleichgewicht zwischen Cortisol und seinem unwirksamen Metabolit Cortison ist in Richtung von Cortison verschoben (STANCAKOVA et al., 1978; ZUMOFF et al., 1983). Außerdem entstehen viele 17-Keto-Metaboliten des Cortisols, welche im Gegensatz zu den 17-Hydroxy-Metaboliten eine geringe negative Feedback-Wirkung auf die Ausschüttung von Corticotropin-Releasing-Hormon (CRH) und ACTH haben (LINQUETTE et al., 1975; LINQUETTE et al., 1976). Auch andere Autoren fanden Hinweise auf einen direkten Effekt von Schilddrüsenhormonen auf den Cortisol-Abbau in der Leber (PETERSON, 1958; HELLMAN et al., 1961; COPINSCHI et al., 1971). HOSHIRO und Mitarbeiter (2006) wiesen eine stärkere Beeinträchtigung der gesamten 11-Beta-Hydroxysteroid-Dehydrogenase-Aktivität als der 11-Beta-Hydroxysteroid-Dehydrogenase-2-Aktivität nach. Zudem war die 5-Alpha-Reduktase-Aktivität bei Hyperthyreose erhöht (HOSHIRO et al., 2006). Eine vermehrte Produktion von Cortisol (PETERSON, 1958; COPINSCHI et al., 1971; LINQUETTE et al., 1975; LINQUETTE et al.,

1976) scheint die vermehrte Verstoffwechslung auszugleichen (PETERSON, 1958) und so insgesamt zu unveränderten Cortisolwerten zu führen (PETERSON, 1958; LINQUETTE et al., 1975; LINQUETTE et al., 1976; VIERHAPPER et al., 1999). Ursache hierfür könnte die fehlende negative Feedback-Wirkung der inaktiven Metaboliten sein (KENNY et al., 1967).

Studien zur Cortisol-Sekretion liefern unterschiedliche Ergebnisse. GALLAGER und Mitarbeiter (1972) fanden bei hyperthyreoten Menschen mehr sekretorische Episoden für Cortisol und eine verlängerte Dauer der Sekretion. Die funktionelle Nebennieren-Kapazität war fast doppelt so hoch wie bei gesunden Menschen (GALLAGHER et al., 1972). Einige Patienten mit Hyperthyreose hatten vergrößerte Nebennieren, was auf eine erhöhte Aktivität der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren-Achse hinweist. In einer Studie von MARTIN und MINTZ (1964) war die Cortisol-Antwort auf exogenes ACTH und die Nebennierenrinden-Aktivierung durch Methopyrapone bei Menschen mit Thyreotoxikose erhöht. Das Ergebnis der Untersuchung war abhängig vom Testzeitpunkt: morgens ergaben sich höhere Werte als nachmittags (MARTIN & MINTZ, 1965). Im Gegensatz dazu weisen niedrige basale Cortisol-Konzentrationen und geringere Cortisol-Konzentrationen nach Stimulation bei Patienten mit sehr hohen T3-Konzentrationen im Blut auf eine Erschöpfung der Cortisol-Reserven der Nebennieren hin (GOSWAMI & KOCHUPILLAI, 2001). Auch TSATSOULIS und Mitarbeiter (2000) fanden Hinweise auf eine geringgradige Beeinträchtigung der Nebennierenreserve (TSATSOULIS et al., 2000).

Auch bei der Ratte ist das Gewicht der Nebennieren bei Hyperthyreose erhöht (BOLER & MOORE, 1982; KAMILARIS et al., 1991; JOHNSON et al., 2005). In einer Studie war die Cortisol-Antwort auf ACTH-Stimulation erhöht (KAMILARIS et al., 1991), in einer anderen Studie hingegen erniedrigt (BOLER & MOORE, 1982). Eine Erklärung für diese unterschiedlichen Untersuchungsergebnisse könnte die Studie von JOHNSON und Mitarbeiter (2005) liefern. Sie brachten Ratten durch Schilddrüsenablation und Thyroxinapplikation in einen hyperthyreoten Zustand. Sieben Tage nach Beginn der Thyroxinapplikation zeigten die Ratten erhöhte Cortisol-Konzentrationen nach Stimulation mit ACTH. Nach 60 Behandlungstagen waren die Cortisol-Konzentrationen nach der Stimulation mit ACTH signifikant niedriger als bei den

mit Plazebo behandelten Kontrolltieren. Die Nebennierenreserve war also bei Ratten mit länger bestehender Hyperthyreose schließlich durch deren Erschöpfung vermindert (JOHNSON et al., 2005).

In vielen Studien wurde bisher eine erhöhte basale ACTH-Konzentration im Blut bei Menschen und Ratten mit Hyperthyreose nachgewiesen (SANCHEZ-FRANCO et al., 1989; GAO et al., 1996; MISHRA et al., 2007; NASCIF et al., 2009). CERESA und Mitarbeiter (1970) konnten keine Veränderung bei der basalen ACTH-Sekretion feststellen, aber die pulsatile Sekretion von ACTH, die durch einen neuronalen Stimulus während des Schlafes ausgelöst wird, war bei Menschen mit Hyperthyreose erhöht (CERESA et al., 1970). JOHNSON und Mitarbeiter (2005) fanden bei Ratten mit Hyperthyreose keine erhöhten basalen ACTH-Konzentrationen (JOHNSON et al., 2005). Beim Menschen mit Hyperthyreose konnte, im Gegensatz zur Ratte (KAMILARIS et al., 1991), eine vermehrte Ausschüttung von ACTH nach einem CRH-Stimulationstest festgestellt werden, während die Cortisol-Konzentration konstant blieb (LIZCANO & SALVADOR, 2008). Auch Ghrelin scheint die Ausschüttung von ACTH bei Hyperthyreose zu erhöhen. Wie beim CRH-Stimulationstest ergab sich jedoch keine Erhöhung der Cortisol-Konzentration (NASCIF et al., 2009; MOLICA et al., 2010).

III. PUBLIKATION

Adrenal Function in Cats with Hyperthyroidism

Sabine Ramspott¹

Katrin Hartmann, Prof. Dr. med. vet., Dr. med. vet. habil., Dipl. ECVIM-CA¹

Carola Sauter-Louis, Dr. med. vet., PhD (epidemiology), Dipl. ECVPH²

Karin Weber, Dr. med. vet.¹

Astrid Wehner, Dr. med. vet., Dipl. ECVIM-CA¹

¹ Clinic of Small Animal Medicine, LMU University of Munich, Germany

² Clinic for Ruminants, LMU University of Munich, Germany

Journal of Feline Medicine and Surgery, accepted 20 December 2011

Adrenal function in cats with hyperthyroidism

Sabine Ramspott, Katrin Hartmann, Carola Sauter-Louis, Karin Weber and Astrid Wehner

Abstract

Adrenal function may be altered in animals with hyperthyroidism. The aim of the study was to assess adrenal function of hyperthyroid cats (n = 17) compared with healthy cats (n = 18) and cats with chronic diseases (n = 18). Adrenal function was evaluated by adrenocorticotrophic hormone (ACTH) stimulation test and the urinary cortisol to creatinine ratio (UCCR) was determined. Length and width of both adrenal glands were measured via ultrasound. Hyperthyroid cats had significantly higher cortisol levels before and after stimulation with ACTH than the other groups. However, the UCCR was not elevated in hyperthyroid cats. The size of the adrenal glands of hyperthyroid cats was not significantly different from the size of those of healthy cats. The results indicate that cats with hyperthyroidism have a higher cortisol secretory capacity in a hospital setting. The normal size of the adrenal glands suggests that cortisol levels may not be increased permanently.

Introduction

Various studies suggest that hyperthyroidism influences adrenal function.¹⁻¹² However, little is known about the interaction of thyroid and adrenal function in hyperthyroid cats. Liu et al found that the adrenal glands of 8/23 hyperthyroid cats showed nodular hyperplasia of the zona glomerulosa and fasciculata.¹³ To assess the effect of non-adrenal illness on adrenal function by a combined dexamethasone suppression adrenocorticotrophic hormone (ACTH) stimulation test, Zerbe et al compared groups of healthy, diabetic and sick non-diabetic cats. The group of sick non-diabetic cats included 50% hyperthyroid cats. They found a trend for higher cortisol concentrations in cats with hyperthyroidism, but the differences were not statistically significant between groups.¹⁴ In another study, cats with hyperthyroidism were found to have a significantly elevated urinary corticoid to creatinine ratio.¹⁵

The aims of this study were to assess cortisol levels in hyperthyroid cats compared with healthy cats and cats with chronic diseases, to measure the urinary cortisol to creatinine ratio (UCCR) and to assess adrenal gland size in the different disease groups.

Materials and methods

Animals

Fifty-three cats were included in the study. Based on a sample size determination and a clinically relevant margin of 55 nmol/l in cortisol concentration before and after the application of ACTH, 17 animals per group were calculated to achieve a power of 80% and an α of 0.05 (calculated using BiAS: <http://www.bias-online.de>).

The study was conducted as a prospective trial including 53 client-owned cats. It was approved by the 'Regierung von Oberbayern'. Animals were presented to the Clinic of Small Animal Medicine of the LMU Munich with various signs of disease or for preventive health care. Consent forms were signed by all owners before their cats entered the study. Only patients that were 8 years or older were included. Cats that had been treated with glucocorticoids in the last 3 months were excluded from the study. Cats were assigned to three groups: healthy cats ($n = 18$), cats with hyperthyroidism ($n = 17$) and cats with other chronic diseases ($n = 18$). Healthy cats showed no history or clinical signs of illness and results of a total blood count and biochemistry profile were within normal limits. Thyroxine levels were within the reference interval. Hyperthyroid cats showed clinical signs of hyperthyroidism, such as weight loss, polyphagia, polydipsia, polyuria, diarrhoea and vomiting, and had a palpable thyroid gland, as well as elevated thyroxine (T4) and free thyroxine (fT4) levels. Hyperthyroid cats under treatment were only included if they were still symptomatic and had elevated T4 levels. Chronically ill cats (not hyperthyroid) had the habitus of a chronically ill patient, such as a dull haircoat or emaciation, or had shown signs of illness for more than 4 weeks. Cats in this group had chronic nephropathies ($n = 6$), chronic gastrointestinal disease ($n = 4$), neoplasia ($n = 3$), diabetes mellitus ($n = 2$), chronic respiratory disease ($n = 2$) and blood-loss anaemia caused by chronic flea infestation ($n = 1$). They had T4 and fT4 values within, or below, the normal range. T4 values of hyperthyroid cats were significantly higher than those of healthy and chronically ill cats ($P < 0.001$). Mean values were 8.1 ± 3.0 $\mu\text{g/dl}$ for hyperthyroid cats, 1.8 ± 0.7 $\mu\text{g/dl}$ for healthy cats and 1.6 ± 0.6 $\mu\text{g/dl}$ for cats with chronic disease. There was no significant difference between healthy cats and cats with chronic diseases. fT4 values were significantly higher in hyperthyroid cats (7.7 ± 2.3 ng/dl) than in chronically ill cats (1.7 ± 0.6 ng/dl, $P < 0.001$).

Although the aim was to create groups with an equal age range, hyperthyroid cats were significantly older than healthy cats ($P < 0.001$) and cats with chronic diseases ($P = 0.001$). Cats with chronic disease were significantly older than healthy cats ($P = 0.003$). The mean age of hyperthyroid cats was 15.2 ± 2.8 years, of healthy cats it was 10.2 ± 2.3 years and of cats with chronic disease it was 12.4 ± 1.3 years.

Study design

Cats were allowed to acclimatise to the clinic environment before any procedures were performed. History was taken for every patient and a physical examination was conducted. T4 and fT4 levels were measured in every cat and a complete blood count and serum biochemistry profile was performed. Complete blood counts and biochemistry profiles were performed by standard laboratory methods. T4 concentrations were determined by Diagnostic Reagents Inc (DRI) immunoassay (Modular Analytics, Hitachi/Roche, Tokio/Risch, Japan/Switzerland). fT4 was assessed by equilibrium dialysis and radioimmunoassay.

To assess adrenal function, the UCCR was determined, an ACTH stimulation test was performed and the width and length of the adrenal glands were measured. Urine samples were obtained by cystocentesis in the morning of the examination day before the ACTH stimulation test. For the UCCR, cortisol was determined by chemiluminescence immunoassay (Immulite 2000, Siemens, Berlin/Munich, Germany) and creatinine was measured by Jaffé's method (Modular Analytics, Hitachi/Roche, Tokio/Risch, Japan/Switzerland).

After cystocentesis, an ACTH stimulation test was performed: 0.125 mg of tetracosactide (Synacthen; Novartis Pharma GmbH, Nuremberg, Germany) was administered intravenously. Blood samples were taken at 0 and 60 min as discussed by Schoeman et al.¹⁶ and DeClue et al.¹⁷ Blood cortisol levels were determined by electrochemiluminescence immunoassay (Elecsys 2010; Roche Diagnostics AG, Risch, Switzerland). All assays were set up according to the manufacturer's instructions.

After the ACTH stimulation test, all 53 cats underwent a complete abdominal ultrasound examination without sedation. Ultrasound was performed with the LOGIQ P6 (GE Healthcare, Chalfont St. Giles, UK) using an 11-mHz linear transducer. Adrenal glands were examined as previously described.¹⁸ Maximum

length and width of adrenal glands was measured by an experienced examiner (AW).

Statistical analysis

SPSS Statistics version 17.0 (IBM Deutschland GmbH, Munich, Germany) was used for statistical analysis. Distributions of values of parameters were assessed visually with box-and-whisker plots and Q–Q plots for normality and analysed using one-way ANOVA and LSD post-hoc tests to test for differences between groups. Correlation between two parameters was analysed using Pearson's correlation coefficient. Statistical significance was set at $P \leq 0.05$.

Results

Blood cortisol levels

Baseline cortisol levels were significantly higher in cats with hyperthyroidism (251.7 ± 145.7 nmol/l) than in healthy cats (129.2 ± 70.0 nmol/l, $P = 0.001$) and cats with chronic diseases (121.3 ± 79.4 , $P < 0.001$). There was no statistically significant difference between healthy cats and cats with chronic diseases ($P = 0.819$). Cortisol levels 60 min after application of tetracosactide were significantly higher in hyperthyroid cats (369.4 ± 144.4 nmol/l) than in healthy cats (256.3 ± 81.6 nmol/l, $P = 0.003$) and cats with chronic diseases (220.6 ± 85.5 nmol/l, $P < 0.001$). No significant difference was found between healthy cats and cats with chronic diseases ($P = 0.321$) (Figure 1).

There was no significant difference in delta cortisol between hyperthyroid cats and healthy ($P = 0.719$) or chronically ill cats ($P = 0.482$), or between healthy cats and cats with chronic diseases ($P = 0.283$). Median values were 117.8 ± 81.3 nmol/l for hyperthyroid cats, 127.1 ± 75.2 nmol/l for healthy cats and 99.4 ± 73.8 nmol/l for cats with chronic diseases.

A correlation between total T4 concentration and baseline cortisol concentration ($r = 0.634$, $P = 0.001$) was seen (Figure 2). fT4 was also correlated with baseline cortisol concentration ($r = 0.505$, $P = 0.013$).

Urinary cortisol to creatinine ratio

Mean values and standard deviation for the UCCR were $4.12 \pm 3.95 \times 10^{-5}$ for hyperthyroid cats, $2.60 \pm 2.98 \times 10^{-5}$ for healthy cats and $2.53 \pm 2.14 \times 10^{-5}$ for cats with chronic diseases. It was neither significantly higher in hyperthyroid cats than in healthy cats ($P = 0.154$) or in cats with chronic diseases ($P = 0.135$), nor did the values of healthy and chronically ill cats differ significantly ($P = 0.941$).

Ultrasonographical measurement of adrenal glands

All but one left adrenal gland of one hyperthyroid cat could be visualised and measured ($n = 105$). There was no significant difference in the lengths of the right or left adrenal gland between groups ($P > 0.4$). The width of the right adrenal glands in hyperthyroid cats (0.41 ± 0.11 cm) was not significantly different from healthy (0.40 ± 0.09 , $P = 0.807$) or chronically ill cats (0.38 ± 0.08 cm, $P = 0.272$). There was also no significant difference between healthy cats or cats with

chronic diseases ($P = 0.384$).

The width of the left adrenal gland of cats with hyperthyroidism (0.42 ± 0.09 cm) was not significantly different from healthy cats (0.39 ± 0.06 cm, $P = 0.317$). Cats with chronic diseases (0.37 ± 0.06 cm, $P = 0.041$) had significantly smaller adrenal glands than hyperthyroid cats. There was no difference between healthy and chronically ill cats ($P = 0.317$) (Figure 3). There was no correlation between the cats' weight and the length or width of either adrenal gland ($r \leq 0.222$, $P > 0.05$).

Discussion

High cortisol levels have been reported in humans and rats with hyperthyroidism. Gallagher et al demonstrated that hyperthyroid human patients had more cortisol secretory episodes per day and the duration of cortisol secretion was longer than in healthy individuals. Therefore, higher amounts of cortisol were produced.¹ Boler et al showed that chronic administration of high doses of T4 resulted in high basal corticosterone levels in rats.¹⁹ Findings in the present study indicate that cats with hyperthyroidism in a hospital environment also have higher cortisol levels than healthy cats and cats with chronic diseases.

Although most hyperthyroid individuals seem to have an elevated cortisol response, there are studies in rats^{9,19} and humans^{7,8} that indicate that an opposite scenario may also occur. It has been suggested that the contradicting results in the studies that assess adrenal function in hyperthyroidism could originate from differences in duration of the hyperthyroid state. Johnson et al treated thyroidectomised rats with T4 once a day subcutaneously for 7 and 60 days. These 'long-term hyperthyroid rats' (60 days) showed significantly lower cortisol levels after stimulation with ACTH than controls but did not show a difference in delta cortisol. 'Short-term hyperthyroid rats' (7 days), however, had a higher cortisol response to ACTH.⁹ If the results of the present study were to be compared with the results of the study mentioned above, the cats would have to be classified as 'long-term hyperthyroid'. As hyperthyroidism occurred naturally in these cats, the duration of disease most certainly exceeded 7 days. In the present study, there was no significant difference of delta cortisol in hyperthyroid cats compared to healthy cats, but in contrast to the study of Johnson et al, higher cortisol levels in hyperthyroid cats after stimulation with ACTH were found. A reason for this difference could be that in all rats hyperthyroidism had been induced experimentally and it is likely that relatively high doses of T4 were administered. Of course, there could also be differences between species.

Recent literature published on humans suggests that permanently elevated cortisol levels caused by chronic diseases are associated with osteoporosis, hypertension, diabetes mellitus, susceptibility to infections and depression. High cortisol levels may lead to increased mortality in humans with chronic diseases.²⁰ Elevated cortisol levels could, therefore, be regarded as a negative prognostic indicator in humans. As elevated cortisol levels were found in the hyperthyroid cats under

hospital conditions in the present study, it would be interesting to explore whether hyperthyroid cats also have high cortisol levels in their home environment and whether these levels also decrease life expectancy in cats. De Lange et al¹⁵ found high UCCRs after collecting urine of cats at home, which could be a indicator for high cortisol levels in a home environment.

Although adrenal function was increased and blood cortisol levels were elevated, the UCCR was not increased in the present study. This finding is in contrast to the findings of de Lange et al.¹⁵ A reason for high blood cortisol level without an elevated UCCR could be either that the excreted metabolites in the urine were inappropriately measured by the assay or that the excess cortisol was not excreted in the urine. The method by which cortisol was measured does not cross react with most natural cortisol metabolites (e.g., cortison, 11-deoxycortisol, corticosterone). It has been shown that only 1.85% (median) of administered [3H] cortisol is excreted through the urine in cats and that cats mainly excrete conjugated cortisol and/or its metabolites through the urine,²¹ which were not measured in the assay. Measuring UCCR with the Immulite 2000 (chemiluminescence immunoassay) in order to assess adrenal function in cats may not provide reliable results. Therefore, a limitation of this study is that the UCCR was not measured by a radioimmunoassay that would be able to also detect cortisol metabolites. It has also been shown that cats excrete administered steroid hormones almost entirely in the faeces.²² This leads to the conclusion that the use of UCCR might not be very helpful in assessing adrenal function in cats.

There was no statistically significant difference in the width of the adrenal glands of hyperthyroid and healthy cats. Only the left adrenal gland of chronically ill cats was significantly smaller than that of hyperthyroid cats but not than that of healthy cats. This significant difference was only obtained for the left adrenal gland but not for the right one. This could be caused by the fact that the ultrasonographical access to the right adrenal gland is usually more difficult.²³ Another possibility is that the left adrenal gland reacts to changes in adrenal function more sensitively than the right adrenal gland. Wenger et al found that the size of the left and right adrenal gland in dogs with primary hypoadrenocorticism is affected differently by cortisol levels.²⁴

Owing to the significantly higher cortisol levels of hyperthyroid cats, an increase in the size of the adrenal glands would be expected, as the thickness of the

adrenals is mainly determined by the cortex. The zona fasciculata, which is responsible for cortisol production, forms the major fraction of the cortex. However, there was no difference in the width of both adrenal glands between hyperthyroid and healthy cats. A possible explanation for the elevated cortisol levels (measured under hospital conditions) in the cats of the present study without enlarged adrenal glands could be that hyperthyroid cats do not have constantly high cortisol levels, but exhibit a higher cortisol secretory capacity to stressful situations. Results of this study imply that the width of the adrenal glands measured during ultrasound examination cannot be used as an adjunctive diagnostic tool in assessing hyperthyroidism in cats. Although a positive correlation between bodyweight and adrenal gland length was found in dogs,²⁴ this could not be demonstrated in cats examined in this study. The less pronounced difference of body weights in cats in general could serve as an explanation.

In conclusion, it can be said that hyperthyroid cats have high cortisol levels before and after stimulation with ACTH under hospital conditions. However, despite their elevated blood cortisol levels, they did not have thicker adrenal glands than healthy cats when assessed by ultrasonography. This could mean that hyperthyroid cats do not have permanently elevated cortisol levels, but only react with high cortisol levels to stressful situations. Future studies are needed to examine cortisol levels in hyperthyroid cats in their home environment.

References

1. Gallagher TF, Hellman L, Finkelstein J, Yoshida K, Weitzman ED, Roffwarg HD, et al. Hyperthyroidism and cortisol secretion in man. *J Clin Endocrinol Metab* 1972; 34: 919–927.
2. Kamilaris TC, DeBold CR, Johnson EO, Mamalaki E, Listwak SJ, Calogero AE, et al. Effects of short and long duration hypothyroidism and hyperthyroidism on the plasma adrenocorticotropin and corticosterone responses to ovine corticotropin-releasing hormone in rats. *Endocrinol* 1991; 128: 2567–2576.
3. Linquette M, Lefebvre J, Racadot A and Cappoen JP. [Proceeding: Production rate, metabolic clearance rate and mean plasma concentration of cortisol in hyperthyroidism (author's transl.)]. *Ann Endocrinol (Paris)* 1975; 36: 35–36.
4. Lizcano F and Salvador J. Effects of different treatments for hyperthyroidism on the hypothalamic-pituitary-adrenal axis. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2008; 35: 1085–1090.
5. Moghetti P, Castello R, Tosi F, Zenti MG, Magnani C, Bolner A, et al. Glucose counterregulatory response to acute hypoglycemia in hyperthyroid human subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 1994; 78: 169–173.
6. Sanchez-Franco F, Fernandez L, Fernandez G and Cacicedo L. Thyroid hormone action on ACTH secretion. *Horm Metab Res* 1989; 21: 550–552.
7. Tsatsoulis A, Johnson EO, Kalogera CH, Seferiadis K and Tsolas O. The effect of thyrotoxicosis on adrenocortical reserve. *Eur J Endocrinol* 2000; 142: 231–235.
8. Mishra SK, Gupta N and Goswami R. Plasma adrenocorticotropin (ACTH) values and cortisol response to 250 and 1 microg ACTH stimulation in patients with hyperthyroidism before and after carbimazole therapy: case-control comparative study. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: 1693–1696.
9. Johnson EO, Kamilaris TC, Calogero AE, Gold PW and Chrousos GP.

- Experimentally-induced hyperthyroidism is associated with activation of the rat hypothalamic-pituitary-adrenal axis. *Eur J Endocrinol* 2005; 153: 177–185.
10. Burch HB and Wartofsky L. Life-threatening thyrotoxicosis. Thyroid storm. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1993; 22: 263–277.
 11. Ingbar SH. Management of emergencies. IX. Thyrotoxic storm. *N Engl J Med* 1966; 274: 1252–1254.
 12. Mazzaferri EL and Skillman TG. Thyroid storm. A review of 22 episodes with special emphasis on the use of guanethidine. *Arch Intern Med* 1969; 124: 684–690.
 13. Liu SK, Peterson ME and Fox PR. Hypertropic cardiomyopathy and hyperthyroidism in the cat. *J Am Vet Med Assoc* 1984; 185: 52–57.
 14. Zerbe CA, Refsal KR, Peterson ME, Armstrong PJ, Nachreiner RF and Schall WD. Effect of nonadrenal illness on adrenal function in the cat. *Am J Vet Res* 1987; 48: 451–454.
 15. de Lange MS, Galac S, Trip MR and Kooistra HS. High urinary corticoid/creatinine ratios in cats with hyperthyroidism. *J Vet Intern Med* 2004; 18: 152–155.
 16. Schoeman JP, Evans HJ, Childs D and Herrtage ME. Cortisol response to two different doses of intravenous synthetic ACTH (tetracosactrin) in overweight cats. *J Small Anim Pract* 2000; 41: 552–557.
 17. DeClue AE, Martin LG, Behrend EN, Cohn LA, Dismukes DI and Lee HP. Cortisol and aldosterone response to various doses of cosyntropin in healthy cats. *J Am Vet Med Assoc* 2011; 238: 176–182.
 18. Nyland TG, Mattoon JS, Herrgesell EJ and Wisner ER. Adrenal glands. In: Nyland TG and Mattoon JS (eds). *Small animal diagnostic ultrasound*. St Louis, MO: Saunders, 2001, pp 196–206.
 19. Boler RK and Moore NA. Depression of adrenocortical function by pharmacology doses of thyroxine in intact and unilaterally adrenalectomized rats. *Horm Res* 1982; 16: 209–218.

20. Schoorlemmer RM, Peeters GM, van Schoor NM and Lips P. Relationships between cortisol level, mortality and chronic diseases in older persons. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2009; 71: 779–786.
21. Goossens MM, Meyer HP, Voorhout G and Sprang EP. Urinary excretion of glucocorticoids in the diagnosis of hyperadrenocorticism in cats. *Domest Anim Endocrinol* 1995; 12: 355–362.
22. Taylor W. Steroid metabolism in the cat. Biliary and urinary excretion of metabolites of [4-14C]cortisone. *Biochem J* 1969; 113: 259–261.
23. Zimmer C, Horauf A and Reusch C. Ultrasonographic examination of the adrenal gland and evaluation of the hypophyseal-adrenal axis in 20 cats. *J Small Anim Pract* 2000; 41: 156–160.
24. Wenger M, Mueller C, Kook PH and Reusch CE. Ultrasonographic evaluation of adrenal glands in dogs with primary hypoadrenocorticism or mimicking diseases. *Vet Rec* 2010; 167: 207–210.

Figure 1. Blood cortisol levels (nmol/l) prior to and 60 min after application of tetracosactide in hyperthyroid, chronically ill and healthy cats

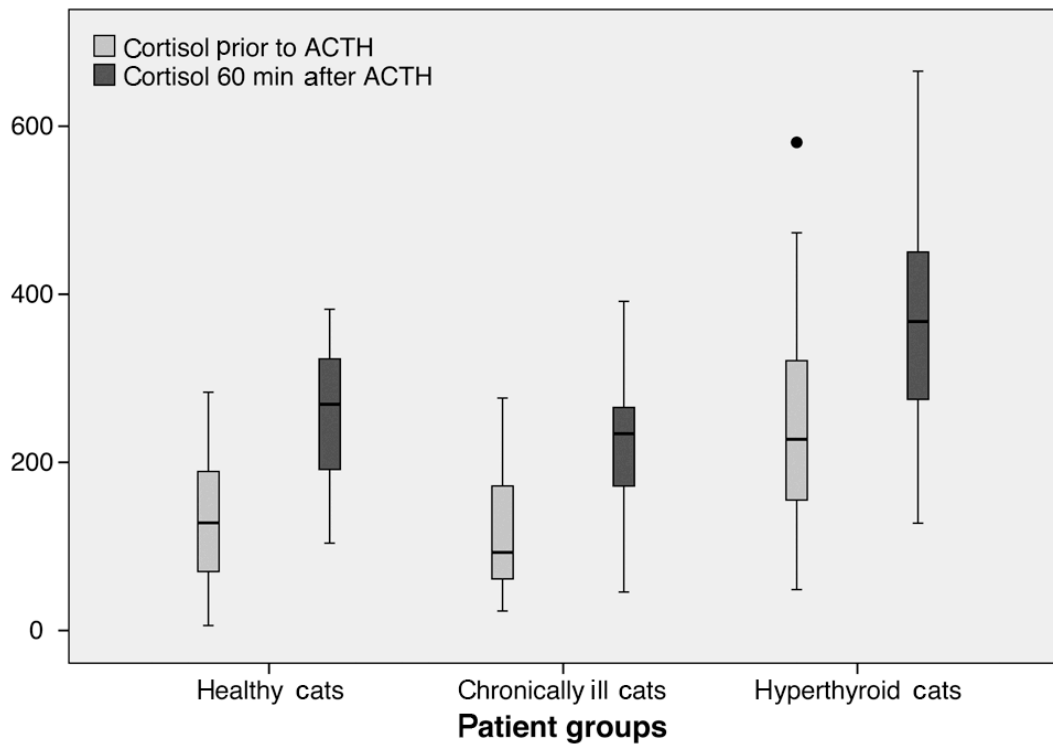


Figure 2. Correlation between total T₄ (µg/dl) and baseline cortisol concentration (nmol/l) in hyperthyroid, chronically ill and healthy cats

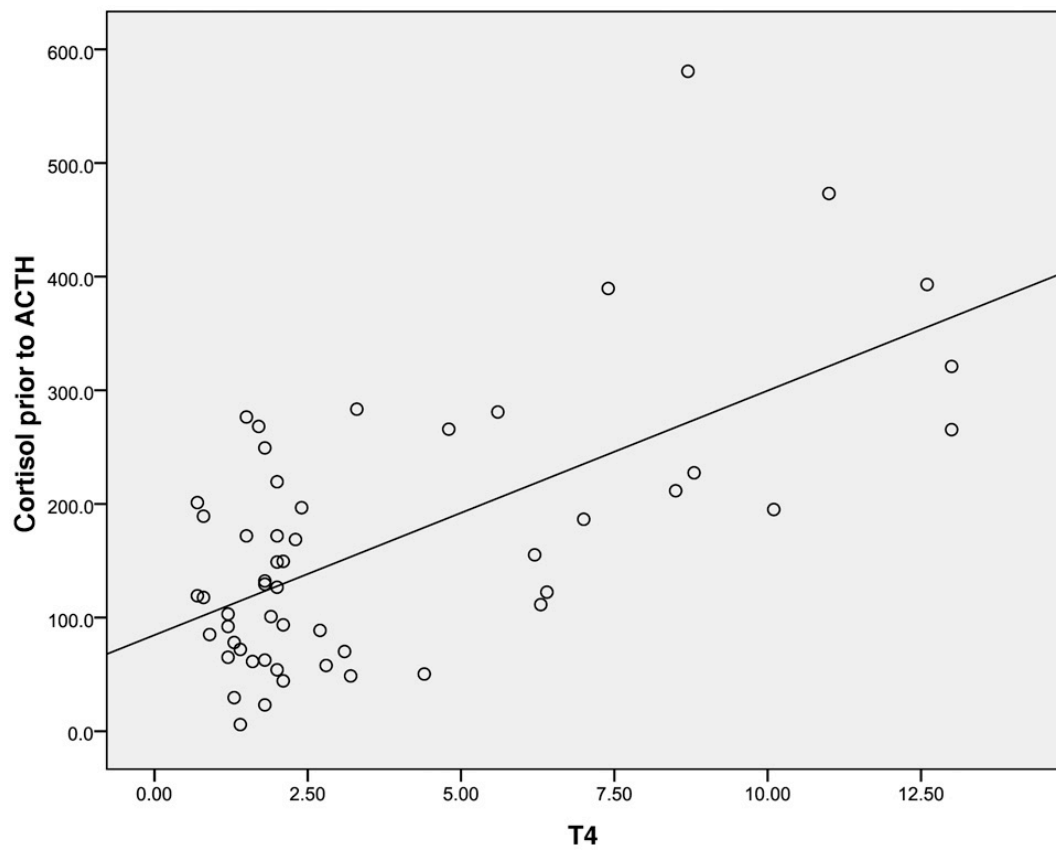
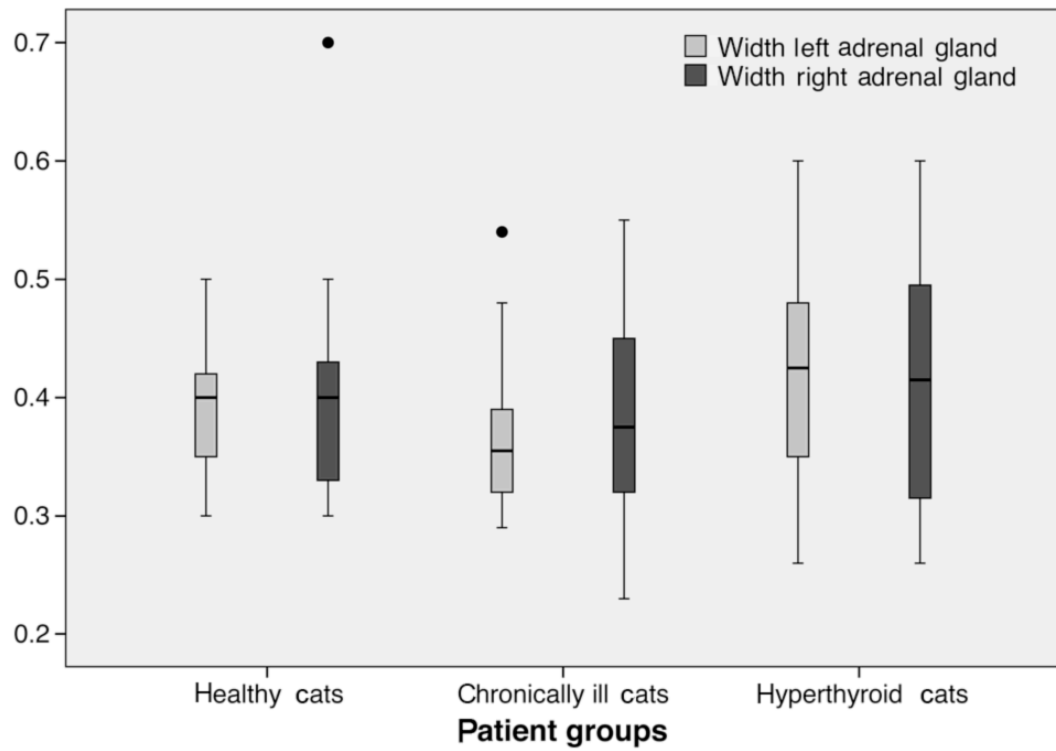


Figure 3. Width of both adrenal glands (cm) in hyperthyroid, chronically ill and healthy cats



IV. DISKUSSION

Bei Menschen und Ratten mit Hyperthyreose wurden bereits erhöhte Serum-Cortisol-Konzentrationen nachgewiesen. GALLAGHER und Mitarbeiter (1972) zeigten, dass hyperthyreote Patienten mehr sekretorische Phasen für Cortisol haben als gesunde Menschen und dass die Gesamtdauer der Cortisol-Sekretion länger ist. Das bedeutet, dass insgesamt mehr Cortisol ausgeschüttet wurde (GALLAGHER et al., 1972). Eine Studie von BOLER und Mitarbeitern (1982) ergab, dass die langfristige Gabe von T4 bei Ratten zu hohen basalen Corticosteron-Konzentrationen in den Nebennieren führt (BOLER & MOORE, 1982). Die Ergebnisse der hier vorliegenden Studie weisen darauf hin, dass auch hyperthyreote Katzen in einer Klinikumgebung höhere Serum-Cortisol-Konzentrationen haben als gesunde oder chronisch kranke Katzen.

Obwohl Hyperthyreoidismus eine Steigerung der Nebennierenfunktion mit hohen Cortisol-Werten zu verursachen scheint, gibt es Studien bei Menschen (TSATSOU LIS et al., 2000; MISHRA et al., 2007) und Ratten (BOLER & MOORE, 1982; JOHNSON et al., 2005), die belegen, dass die Nebennieren-Reserve auch vermindert sein kann. Besonders bei Patienten mit hohen T3-Konzentrationen im Blut weisen niedrige basale Cortisol-Konzentrationen und geringe Cortisol-Konzentrationen nach Stimulation mit ACTH auf einen Erschöpfungszustand der Nebennieren hin (GOSWAMI & KOCHUPILLAI, 2001). Dies konnte in der vorliegenden Studie nicht belegt werden. Hier ergab sich eine positive Korrelation zwischen der Höhe der T4- und fT4-Konzentrationen und den basalen Cortisol-Konzentrationen im Blut. Hohe Konzentrationen von T4- und fT4 gingen mit hohen Cortisol-Konzentrationen im Blut einher. Bei ca. 10 % der Katzen mit Hyperthyreose liegt keine typische Polyphagie, sondern verminderte Futteraufnahme und Schwäche vor (FELDMAN & NELSON, 2004). Hier könnte man spekulieren, dass es in diesen Fällen, analog zu den Untersuchungsergebnissen beim Menschen, zu einer Erschöpfung der Nebennierenkapazität gekommen ist. Eine Untersuchung der Hypophysen-Nebennieren-Achse könnte sich bei diesen Tieren als sinnvoll erweisen. Um eine relative Nebenniereninsuffizienz, welche sich durch eine verminderte Nebennierenreserve trotz normaler oder erhöhter basaler Cortisol-Konzentrationen auszeichnet, zu diagnostizieren, rät PRITTIE (2009) einen

niedrig-dosierten ACTH-Stimulationstest mit 0,001 mg statt 0,125 mg synthetischem ACTH durchzuführen. Da supraphysiologische Dosen von ACTH (0,125 mg) die physiologischen ACTH-Konzentrationen nach einer Stress-Antwort weitgehend überschreiten und eventuell normale Ergebnisse im ACTH-Stimulationstest liefern, könnte die Stimulation mit geringen Dosen von ACTH eine sensiblere Methode zur Diagnose einer relativen Nebenniereninsuffizienz darstellen (PRITTIE, 2009). Wäre dies der Fall, könnte in der vorliegenden Studie eine relative Nebenniereninsuffizienz bei den hyperthyreoten Katzen durch die Gabe von zu hohen Dosen von synthetischem ACTH undiagnostiziert geblieben sein. Da aber GOSWAMI und KOCHUPILLAI (2001) in ihrer Studie mit 0,250 mg ebenfalls relativ hohe Dosen von ACTH verwendeten und trotzdem eine verminderte Nebennieren-Reserve feststellten, ist dies jedoch eher unwahrscheinlich.

Für die unterschiedlichen Untersuchungsergebnisse (Steigerung der Nebennierenfunktion *versus* Verminderung der Nebennierenfunktion oder sogar Erschöpfung der Nebennierenreserve) lassen sich verschiedene Erklärungen finden. Zunächst könnte die unterschiedliche Dosierung und Applikation von ACTH dazu führen, dass die Studien-Ergebnisse voneinander abweichen (GOSWAMI & KOCHUPILLAI, 2001). Auch die Durchführung der Tests zu unterschiedlichen Tageszeiten könnte eine Rolle spielen (MARTIN & MINTZ, 1965). Differierende Ergebnisse können auch dadurch zustande kommen, dass der Überschuss von Schilddrüsenhormonen jeweils auf unterschiedliche Weise verursacht wurde (SCHENCK, 2007). Beim Menschen wird Hyperthyreose am häufigsten durch die Autoimmunerkrankung Morbus Basedow (Graves' Disease), aber unter anderem auch durch Thyreoiditis, gutartige Adenome oder Struma verursacht (REID & WHEELER, 2005). Bei Studien an Ratten wird der Überschuss an Schilddrüsenhormonen meist iatrogen durch Gabe von Schilddrüsenmedikamenten herbeigeführt. In 98 % der Fälle liegen bei der Katze ein- oder beidseitige Adenome vor, deren Ätiologie bisher nicht genau geklärt werden konnte. Wahrscheinlich handelt es sich um ein multifaktorielles Geschehen. Mögliche Verursacher sind goitrogene Substanzen im Futter oder in der Umgebung der Katzen (z. B. Phthalate, polychlorierte Biphenyle oder Jod) und Mutationen des TSH-Rezeptor-Gens oder der mit ihm in Verbindung stehenden G-Proteine (PETERSON & WARD, 2007). Katzen, die mit Dosenfutter

gefüttert werden, haben ein höheres Risiko, eine Hyperthyreose zu entwickeln (WAKELING et al., 2009).

JOHNSON und Mitarbeiter (2005) konnten zeigen, dass die Dauer des Hyperthyreoidismus für die unterschiedlichen Untersuchungsergebnisse verantwortlich sein kann. Sie verabreichten thyroidektomierten Ratten für sieben und für 60 Tage einmal täglich Thyroxin subkutan. Die „langzeitig hyperthyreoten“ Ratten (Behandlungsdauer 60 Tage) zeigten nach Stimulation mit ACTH signifikant niedrigere Cortisol-Konzentrationen im Blut als die Kontrollgruppe; sie zeigten aber keinen Unterschied im Delta-Cortisol-Wert. Der Delta-Cortisol-Wert gibt die Differenz zwischen der Cortisol-Konzentration nach und der Cortisol-Konzentration vor Stimulation mit ACTH an. „Kurzzeitig hyperthyreote“ Ratten zeigten eine höhere Cortisol-Antwort nach ACTH-Gabe (JOHNSON et al., 2005). Wenn die vorliegende Studie bei Katzen mit dieser Studie verglichen werden sollte, müsste man das Patientengut sicher als „langzeitig hyperthyreot“ einstufen. Die Hyperthyreose entwickelte sich spontan und die Dauer der Erkrankung überschreitet mit hoher Wahrscheinlichkeit die Dauer von sieben Tagen. Bei hyperthyreoten Katzen ergab sich kein Unterschied im Delta-Cortisol-Wert im Vergleich zu gesunden Katzen. Im Gegensatz zur Studie von JOHNSON und Mitarbeitern (2005) wurden höhere Cortisol-Konzentrationen nach der Gabe von ACTH gemessen. Ein Grund hierfür könnte sein, dass in der Studie von JOHNSON und Mitarbeitern der Überschuss an Schilddrüsenhormonen experimentell verursacht wurde und relativ hohe Dosen an T4 verwendet wurden. Natürlich können auch Spezies-Unterschiede für die unterschiedlichen Untersuchungsergebnisse der verschiedenen Studien verantwortlich sein.

Aktuelle Studien lassen vermuten, dass langfristig erhöhte Serum-Cortisol-Konzentrationen beim Menschen, wie sie durch chronische Erkrankungen verursacht werden können, zu Osteoporose, Bluthochdruck, Diabetes mellitus, vermehrter Anfälligkeit für Infektionen und Depression führen können. Hohe Cortisol-Konzentrationen können bei Menschen mit chronischen Erkrankungen zu einer höheren Mortalität führen (SCHOORLEMMER et al., 2009). Deshalb könnten dauerhaft hohe Cortisol-Konzentrationen als negativer prognostischer Faktor beim Menschen betrachtet werden. Da die erhöhten Cortisol-Konzentrationen in der vorliegenden Studie unter Klinikbedingungen gemessen

wurden, wäre es interessant zu untersuchen, ob hyperthyreote Katzen auch in ihrer gewohnten Umgebung hohe Cortisol-Konzentrationen im Blut haben und ob dies mit einer verkürzten Lebenserwartung einher geht. DE LANGE und Mitarbeiter (2004) bestimmten den Urin-Corticoid-Kreatinin-Quotienten bei hyperthyreoten und gesunden Katzen mittels Radioimmunassay. Sie fanden bei hyperthyreoten Katzen hohe Werte bei zuhause gesammeltem Urin (DE LANGE et al., 2004), was auf permanent hohe Cortisol-Konzentrationen hinweisen könnte.

Obwohl die Serum-Cortisol-Konzentrationen in der vorliegenden Studie erhöht waren, war der UCC bei den hyperthyreoten Katzen nicht erhöht. DE LANGE und Mitarbeitern (2004) hingegen fanden bei hyperthyreoten Katzen einen erhöhten Urin-Corticoid-Kreatinin- Quotienten. Gründe für hohe Cortisol-Konzentrationen im Blut ohne eine Erhöhung des UCC könnten sein, dass die ausgeschiedenen Metaboliten von Cortisol vom verwendeten Testkit nicht gemessen wurden oder dass überschüssiges Cortisol nicht über den Urin ausgeschieden wurde. Der Chemilumineszenz-Immunoassay, der in der vorliegenden Studie verwendet wurde, misst nur Cortisol und kreuzreagiert kaum mit den meisten natürlichen Metaboliten von Cortisol, wie z. B. Cortison, 11-Deoxycortisol und Tetrahydrocortisol. Studien zeigen, dass bei Hyperthyreose beim Menschen andere Metabolite ausgeschieden werden als bei gesunden Menschen (LINQUETTE et al., 1975; LINQUETTE et al., 1976; HOSHIRO et al., 2006). So ist zum Beispiel das Gleichgewicht zwischen Cortisol und Cortison in Richtung von Cortison verschoben (STANCAKOVA et al., 1978; ZUMOFF et al., 1983). Bei der Katze wurde nachgewiesen, dass nur ca. 2 % (Median) eines verabreichten [3H] Cortisols über den Urin ausgeschieden werden und dass Katzen vor allem konjugiertes Cortisol und/oder seine Metabolite über den Urin ausscheiden (GOOSSENS et al., 1995), welche mit der in der vorliegenden Studie verwendeten Assay nicht gemessen wurden. Die Messung des Cortisols im Urin mittels Immulite[®] 2000 (Chemilumineszenz Immunoassay) liefert also möglicherweise keine brauchbaren Werte. Zusätzlich wurde herausgefunden, dass Katzen verabreichte Steroidhormone fast vollständig über den Kot ausscheiden (TAYLOR, 1969). Diese Tatsachen führen zu dem Schluss, dass der UCC zur Beurteilung der Nebennierenfunktion bei Katzen nicht hilfreich ist.

Es konnte kein signifikanter Unterschied in der Breite der Nebennieren von hyperthyreoten und gesunden Katzen festgestellt werden. Einzig die Breite der

linken Nebenniere, nicht aber die der rechten, von Katzen mit chronischen Erkrankungen war signifikant schmaler als diejenige von hyperthyreoten Katzen. Es gab jedoch wiederum keinen signifikanten Unterschied zu gesunden Katzen. Ursache für die Befunde könnte sein, dass der sonographische Zugang zur rechten Nebenniere in der Regel schwieriger ist als der Zugang zur linken Nebenniere (ZIMMER et al., 2000). Eine andere Möglichkeit wäre, dass die linke Nebenniere auf Veränderungen der Nebennierenfunktion sensibler reagiert als die rechte Nebenniere. WENGER und Mitarbeiter (2010) fanden heraus, dass die Größe der rechten und linken Nebenniere bei Hunden mit primärem Hypoadrenocortizismus unterschiedlich beeinflusst wird (WENGER et al., 2010).

Die erhöhten Cortisol-Konzentrationen bei hyperthyreoten Katzen würden eigentlich eine Vergrößerung der Nebennieren erwarten lassen, da die Dicke der Nebennieren vor allem durch die Rinde bestimmt ist. Die Zona fasciculata, welche für die Cortisol-Produktion verantwortlich ist, stellt den größten Anteil der Nebennierenrinde dar. Allerdings ergab sich kein signifikanter Unterschied in der Breite der Nebennieren von hyperthyreoten und gesunden Katzen. Eine mögliche Erklärung für erhöhte Cortisol-Konzentrationen bei den hyperthyreoten Katzen der vorliegenden Studie (gemessen unter Klinikbedingungen) ohne eine signifikante Vergrößerung der Nebennieren könnte sein, dass die Katzen nicht permanent erhöhte Cortisol-Konzentrationen haben, sondern dass sie nur in Stress-Situationen eine höhere sekretorische Kapazität für Cortisol aufweisen. Die Ergebnisse der Studie legen aber auch dar, dass die mittels Ultraschall gemessene Breite der Nebennieren nicht als zusätzlicher Parameter zur Diagnose von Hyperthyreose bei der Katze verwendet werden kann. Bei Hunden gibt es eine positive Korrelation zwischen dem Körpergewicht und der Länge der Nebennieren (WENGER et al., 2010). Da Katzen mit Hyperthyreose häufig kachektisch sind (FELDMAN & NELSON, 2004), wäre auch das eine Erklärung für die fehlende Vergrößerung der Nebennieren. Die Ergebnisse der vorliegenden Studie brachten aber keinen Hinweis auf eine Korrelation der Nebennierengröße mit dem Körpergewicht bei der Katze. Eine insgesamt geringere Variabilität des Körpergewichts von Katzen könnte als Erklärung dienen.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass Katzen mit Hyperthyreose unter Klinikbedingungen vor und nach Stimulation mit ACTH hohe Serum-Cortisol-Konzentrationen haben. Trotz dieser hohen Cortisol-Konzentrationen im Blut

hatten diese Katzen aber sonographisch keine breiteren Nebennieren als gesunde Katzen. Dies könnte bedeuten, dass die Serum-Cortisol-Konzentrationen bei hyperthyreoten Katzen nicht permanent erhöht sind, sondern betroffene Katzen nur in Stress-Situationen mit einer vermehrten Ausschüttung von Cortisol reagieren. Es sind weitere Studien nötig, um Cortisol-Werte von hyperthyreoten Katzen in Ruhe in deren gewohnter Umgebung zu bestimmen.

V. ZUSAMMENFASSUNG

Hyperthyreose kann bei Menschen und Tieren die Funktion der Hypophysen-Nebennierenachse und den Cortisol-Stoffwechsel beeinträchtigen. Auch bei Katzen mit Hyperthyreose gibt es Hinweise auf eine Beeinflussung der Funktion der Nebennieren. Ziel dieser Studie war es die Nebennierenfunktion von Katzen mit Hyperthyreose ($n = 17$) im Vergleich zu gesunden Katzen ($n = 18$) und Katzen mit chronischen Erkrankungen ($n = 18$) zu untersuchen. Die Nebennierenfunktion wurde mittels ACTH-Stimulationstest evaluiert und der UCC wurde bestimmt. Zusätzlich wurden die Länge und die Breite der Nebennieren mittels Ultraschall gemessen.

Hyperthyreote Katzen hatten vor ($251,7 \pm 145,7$ nmol/l) und 60 Minuten nach Stimulation mit ACTH ($369,4 \pm 144,4$ nmol/l) signifikant höhere Cortisol-Konzentrationen im Serum als gesunde ($129,2 \pm 70,0$ nmol/l, $p = 0,001$ bzw. $256,3 \pm 81,6$ nmol/l, $p = 0,003$) und chronisch kranke Katzen ($121,3 \pm 79,4$, $p < 0,001$ bzw. $220,6 \pm 85,5$ nmol/l, $p < 0,001$). Thyroxin ($r = 0,634$, $p = 0,001$) und fT4-Konzentrationen ($r = 0,505$, $p = 0,013$) korrelierten positiv mit den basalen Cortisol-Konzentrationen. Die Größe der Nebennieren von hyperthyreoten Katzen unterschied sich nicht signifikant von derjenigen von gesunden Katzen ($p > 0,3$). Dies könnte bedeuten, dass hyperthyreote Katzen keine dauerhaft erhöhten Cortisol-Konzentrationen haben, sondern nur in Stress-Situationen vermehrt Cortisol ausschütten.

Der UCC, gemessen mit einem Chemilumineszenz Immunoassay, war bei Katzen mit Hyperthyreose nicht signifikant höher ($4,12 \pm 3,95 \times 10^{-5}$) als bei gesunden Katzen ($2,60 \pm 2,98 \times 10^{-5}$, $p = 0,154$) und bei Katzen mit chronischen Erkrankungen ($2,53 \pm 2,14 \times 10^{-5}$, $p = 0,135$), obwohl hyperthyreote Katzen höhere Cortisol-Konzentrationen im Blut hatten. Ein Grund hierfür könnte die geringe Kreuzreaktivität des Assays für Cortisol-Metaboliten sein. Außerdem eliminieren Katzen Cortisol-Metaboliten hauptsächlich über den Stuhl.

Die Ergebnisse der Studie lassen die Schlussfolgerung zu, dass bei Katzen mit Hyperthyreose die sekretorische Kapazität für Cortisol im Vergleich zu gesunden und chronisch kranken Katzen erhöht ist.

VI. SUMMARY

The function of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis and cortisol metabolism can be compromised by hyperthyroidism in humans and animals. Studies also suggest an impact of hyperthyroidism on adrenal function in cats. The aim of this study was to assess adrenal function of hyperthyroid cats ($n = 17$) compared to healthy cats ($n = 18$) and cats with chronic diseases ($n = 18$). Adrenal function was evaluated by adrenocorticotrophic hormone stimulation test and the urinary cortisol to creatinine ratio was determined. Length and width of both adrenal glands were measured *via* ultrasound.

Hyperthyroid cats had significantly higher cortisol levels before (251.7 ± 145.7 nmol/l) and 60 minutes after stimulation with adrenocorticotrophic hormone (369.4 ± 144.4 nmol/l) than healthy cats (129.2 ± 70.0 nmol/l, $P = 0.001$ and 256.3 ± 81.6 nmol/l, $P = 0.003$ respectively) and cats with chronic diseases (121.3 ± 79.4 , $P < 0.001$ and 220.6 ± 85.5 nmol/l, $P < 0.001$ respectively). Thyroxine ($r = 0.634$, $P = 0.001$) and free thyroxine levels ($r = 0.505$, $P = 0.013$) correlated positively with the basal cortisol levels. The size of the adrenal glands of hyperthyroid cats was not significantly different from the size of those of healthy cats ($P > 0.3$). This could mean that hyperthyroid cats do not have permanently elevated cortisol levels, but only react with high cortisol levels to stressful situations.

The urinary cortisol to creatinine ratio that was measured by a chemiluminescence immunoassay was not elevated in cats with hyperthyroidism ($4.12 \pm 3.95 \times 10^{-5}$) compared to healthy cats ($2.60 \pm 2.98 \times 10^{-5}$, $P = 0.154$) and cats with chronic diseases ($2.53 \pm 2.14 \times 10^{-5}$, $P = 0.135$) despite higher blood cortisol levels. The low cross-reactivity for cortisol metabolites of the assay and the fact that cats mainly excrete cortisol metabolites into their feces could serve as an explanation.

The results of this study lead to the conclusion that cats with hyperthyroidism have a higher secretory capacity for cortisol than healthy and chronically ill cats.

VII. LITERATURVERZEICHNIS

Abbate M, Benigni A, Bertani T, Remuzzi G. Nephrotoxicity of increased glomerular protein traffic. *Nephrol Dial Transplant* 1999; 14: 304-12.

Adams WH, Daniel GB, Legendre AM, Gompf RE, Grove CA. Changes in renal function in cats following treatment of hyperthyroidism using ¹³¹I. *Vet Radiol Ultrasound* 1997a; 38: 231-8.

Adams WH, Daniel GB, Legendre AM. Investigation of the effects of hyperthyroidism on renal function in the cat. *Can J Vet Res* 1997b; 61: 53-6.

Aizenshtein FA. Gistopatologija tsentral'noi nervnoi sistemy pri eksperimentalnom tireoidinovom toksikoze u krolikov i koshek. *Probl Endokrinol (Mosk)* 1967; 13: 84-9.

Altay UM, Skerritt GC, Hilbe M, Ehrensperger F, Steffen F. Feline cerebrovascular disease: clinical and histopathologic findings in 16 cats. *J Am Anim Hosp Assoc* 2011; 47: 89-97.

Archer FJ, Taylor SM. Alkaline phosphatase bone isoenzyme and osteocalcin in the serum of hyperthyroid cats. *Can Vet J* 1996; 37: 735-9.

Asmah BJ, Wan Nazaimoon WM, Norazmi K, Tan TT, Khalid BA. Plasma renin and aldosterone in thyroid diseases. *Horm Metab Res* 1997; 29: 580-3.

Auwerx J, Bouillon R. Mineral and bone metabolism in thyroid disease: a review. *Q J Med* 1986; 60: 737-52.

Bailiff NL, Westropp JL, Nelson RW, Sykes JE, Owens SD, Kass PH. Evaluation of urine specific gravity and urine sediment as risk factors for urinary tract infections in cats. *Vet Clin Pathol* 2008; 37: 317-22.

Barber PJ, Elliott J. Study of calcium homeostasis in feline hyperthyroidism. *J Small Anim Pract* 1996; 37: 575-82.

Becker TJ, Graves TK, Kruger JM, Braselton WE, Nachreiner RF. Effects of methimazole on renal function in cats with hyperthyroidism. *J Am Anim Hosp Assoc* 2000; 36: 215-23.

Beisel WR, Diraimondo VC, Chao PY, Rosner JM, Forsham PH. The influence of plasma protein binding on the extra-adrenal metabolism of cortisol in normal, hyperthyroid and hypothyroid subjects. *Metabolism* 1964; 13: 942-51.

Berent AC, Drobatz KJ, Ziemer L, Johnson VS, Ward CR. Liver function in cats with hyperthyroidism before and after ¹³¹I therapy. *J Vet Intern Med* 2007; 21: 1217-23.

Boag AK, Neiger R, Slater L, Stevens KB, Haller M, Church DB. Changes in the glomerular filtration rate of 27 cats with hyperthyroidism after treatment with radioactive iodine. *Vet Rec* 2007; 161: 711-5.

Boler RK, Moore NA. Depression of adrenocortical function by pharmacology doses of thyroxine in intact and unilaterally adrenalectomized rats. *Horm Res* 1982; 16: 209-18.

Bond BR, Fox PR, Peterson ME, Skavaril RV. Echocardiographic findings in 103 cats with hyperthyroidism. *J Am Vet Med Assoc* 1988; 192: 1546-9.

Bradley SE, Stephan F, Coelho JB, Reville P. The thyroid and the kidney. *Kidney Int* 1974; 6: 346-65.

Broussard JD, Peterson ME, Fox PR. Changes in clinical and laboratory findings in cats with hyperthyroidism from 1983 to 1993. *J Am Vet Med Assoc* 1995; 206: 302-5.

Buccino RA, Sonnenblick EH, Spann JF, Jr., Friedman WF, Braunwald E. Interactions between changes in the intensity and duration of the active state in the characterization of inotropic stimuli on heart muscle. *Circ Res* 1967; 21: 857-67.

Buccino RA, Spann JF, Jr., Sonnenblick EH, Braunwald E. Effect of thyroid state on myocardial contractility. *Endocrinology* 1968; 82: 191-2.

Bunevicius R, Velickiene D, Prange AJ, Jr. Mood and anxiety disorders in women with treated hyperthyroidism and ophthalmopathy caused by Graves' disease. *Gen Hosp Psychiatry* 2005; 27: 133-9.

Carr AP. The impact of hyperthyroidism on blood pressure. Proceedings of the 21st European College of Veterinary Internal Medicine - Companion Animals Congress 2011 2011: 156.

Ceresa F, Angeli A, Boccuzzi G, Perotti L. Impulsive and basal ACTH secretion phases in normal subjects, in obese subjects with signs of adrenocortical hyperfunction and in hyperthyroid patients. *J Clin Endocrinol Metab* 1970; 31: 491-501.

Chiurchiu C, Remuzzi G, Ruggenenti P. Angiotensin-converting enzyme inhibition and renal protection in nondiabetic patients: the data of the meta-analyses. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16 Suppl 1: S58-63.

Christmas R, Guthrie B. Bullous retinal detachment in a cat. *Can Vet J* 1989; 30: 430-1.

Copinschi G, Leclercq R, Bruno OD, Cornil A. Effects of altered thyroid function upon cortisol secretion in man. *Horm Metab Res* 1971; 3: 437-42.

Danowski TS, Rodnan GP, Sarver ME, Moses C. Hydrocortisone and/or desiccated thyroid in physiologic dosage. Xii. Effect of thyroid hormone excesses on urinary solutes and steroids. *Metabolism* 1964; 13: 729-38.

De Lange MS, Galac S, Trip MR, Kooistra HS. High urinary corticoid/creatinine ratios in cats with hyperthyroidism. *J Vet Intern Med* 2004; 18: 152-5.

De Menis E, Da Rin G, Roiter I, Legovini P, Foscolo G, Conte N. Bone turnover in overt and subclinical hyperthyroidism due to autonomous thyroid adenoma. *Horm Res* 1992; 37: 217-20.

DiBartola SP, Broome MR, Stein BS, Nixon M. Effect of treatment of hyperthyroidism on renal function in cats. *J Am Vet Med Assoc* 1996; 208: 875-8.

Diekman MJ, Harms MP, Endert E, Wieling W, Wiersinga WM. Endocrine factors related to changes in total peripheral vascular resistance after treatment of thyrotoxic and hypothyroid patients. *Eur J Endocrinol* 2001; 144: 339-46.

Dock W, Lewis JK. The effect of thyroid feeding on the oxygen consumption of the heart and of other tissues. *J Physiol* 1932; 74: 401-6.

Eckford SD, Keane DP, Lamond E, Jackson SR, Abrams P. Hydration monitoring in the prevention of recurrent idiopathic urinary tract infections in pre-menopausal women. *Br J Urol* 1995; 76: 90-3.

Elliott J. Chronic renal failure in hyperthyroid cats: diagnostic and therapeutic dilemmas. *Proceedings of the North American Veterinary Conference* 2004: 590-1.

Esposito S, Prange AJ, Jr., Golden RN. The thyroid axis and mood disorders: overview and future prospects. *Psychopharmacol Bull* 1997; 33: 205-17.

Feldman EC, Nelson RW. Feline hyperthyroidism (thyrotoxicosis). In: *Canine and Feline Endocrinology and Reproduction*, 3rd edn. Feldman EC, Nelson RW, eds. Philadelphia: WB Saunders 2004: 152-218.

Foster DJ, Thoday KL. Tissue sources of serum alkaline phosphatase in 34

hyperthyroid cats: a qualitative and quantitative study. *Res Vet Sci* 2000; 68: 89-94.

Fox PR, Peterson ME, Broussard JD. Electrocardiographic and radiographic changes in cats with hyperthyroidism: comparison of populations evaluated during 1992-1993 vs. 1979-1982. *J Am Anim Hosp Assoc* 1999; 35: 27-31.

Frenais R, Rosenberg D, Burgaud S, Horspool LJ. Clinical efficacy and safety of a once-daily formulation of carbimazole in cats with hyperthyroidism. *J Small Anim Pract* 2009; 50: 510-5.

Gallagher TF, Hellman L, Finkelstein J, Yoshida K, Weitzman ED, Roffwarg HD, Fukushima DK. Hyperthyroidism and cortisol secretion in man. *J Clin Endocrinol Metab* 1972; 34: 919-27.

Gao Y, Zhang C, Li X. Effect of methimazole and dexamethasone on leucocyte glucocorticoid receptor, plasma ACTH, and cortisol levels in Graves' disease. *Hua Xi Yi Ke Da Xue Xue Bao* 1996; 27: 75-8.

Goossens MM, Meyer HP, Voorhout G, Sprang EP. Urinary excretion of glucocorticoids in the diagnosis of hyperadrenocorticism in cats. *Domest Anim Endocrinol* 1995; 12: 355-62.

Gordon GG, Southren AL. Thyroid-hormone effects on steroid-hormone metabolism. *Bull N Y Acad Med* 1977; 53: 241-59.

Goswami R, Kochupillai N. Adrenocortical reserves in patients with Graves' disease. *Eur J Endocrinol* 2001; 144: 85.

Grauer GF. Early detection of renal damage and disease in dogs and cats. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 2005; 35: 581-96.

Graves TK, Olivier NB, Nachreiner RF, Kruger JM, Walshaw R, Stickle RL.

Changes in renal function associated with treatment of hyperthyroidism in cats. *Am J Vet Res* 1994; 55: 1745-9.

Gunn-Moore DA. Cognitive dysfunction in cats: clinical assessment and management. *Top Companion Anim Med* 2011; 26: 17-24.

Gustafson TA, Markham BE, Morkin E. Effects of thyroid hormone on alpha-actin and myosin heavy chain gene expression in cardiac and skeletal muscles of the rat: measurement of mRNA content using synthetic oligonucleotide probes. *Circ Res* 1986; 59: 194-201.

Hammond HK, White FC, Buxton IL, Saltzstein P, Brunton LL, Longhurst JC. Increased myocardial beta-receptors and adrenergic responses in hyperthyroid pigs. *Am J Physiol* 1987; 252: H283-90.

Harrison G, Cornish J, Vanderwee MA, Miller TE. Host defence mechanisms in the bladder. I. Role of mechanical factors. *Br J Exp Pathol* 1988; 69: 245-54.

Hellman L, Bradlow HL, Zumoff B, Gallagher TF. The influence of thyroid hormone on hydrocortisone production and metabolism. *J Clin Endocrinol Metab* 1961; 21: 1231-47.

Hendrick V, Altshuler L, Whybrow P. Psychoneuroendocrinology of mood disorders. The hypothalamic-pituitary-thyroid axis. *Psychiatr Clin North Am* 1998; 21: 277-92.

Henik RA, Stepien RL, Wenholz LJ, Dolson MK. Efficacy of atenolol as a single antihypertensive agent in hyperthyroid cats. *J Feline Med Surg* 2008; 10: 577-82.

Hoit BD, Khoury SF, Shao Y, Gabel M, Liggett SB, Walsh RA. Effects of thyroid hormone on cardiac beta-adrenergic responsiveness in conscious baboons. *Circulation* 1997; 96: 592-8.

Horney BS, Farmer AJ, Honor DJ, MacKenzie A, Burton S. Agarose gel electrophoresis of alkaline phosphatase isoenzymes in the serum of hyperthyroid cats. *Vet Clin Pathol* 1994; 23: 98-102.

Hoshiro M, Ohno Y, Masaki H, Iwase H, Aoki N. Comprehensive study of urinary cortisol metabolites in hyperthyroid and hypothyroid patients. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2006; 64: 37-45.

Jabbari B, Huott AD. Seizures in thyrotoxicosis. *Epilepsia* 1980; 21: 91-6.

Jepson RE. Feline systemic hypertension: Classification and pathogenesis. *J Feline Med Surg* 2011; 13: 25-34.

Johnson EO, Kamilaris TC, Calogero AE, Gold PW, Chrousos GP. Experimentally-induced hyperthyroidism is associated with activation of the rat hypothalamic-pituitary-adrenal axis. *Eur J Endocrinol* 2005; 153: 177-85.

Kamilaris TC, DeBold CR, Johnson EO, Mamalaki E, Listwak SJ, Calogero AE, Kalogeras KT, Gold PW, Orth DN. Effects of short and long duration hypothyroidism and hyperthyroidism on the plasma adrenocorticotropin and corticosterone responses to ovine corticotropin-releasing hormone in rats. *Endocrinology* 1991; 128: 2567-76.

Karaus M, Wienbeck M, Grussendorf M, Erckenbrecht JF, Strohmeyer G. Intestinal motor activity in experimental hyperthyroidism in conscious dogs. *Gastroenterology* 1989; 97: 911-9.

Kenny FM, Iturzaeta N, Preeyasombat C, Taylor FH, Migeon CJ. Cortisol production rate. VII. Hypothyroidism and hyperthyroidism in infants and children. *J Clin Endocrinol Metab* 1967; 27: 1616-22.

Kienle RD, Bruyette D, Pion PD. Effects of thyroid hormone and thyroid dysfunction on the cardiovascular system. *Vet Clin North Am Small Anim Pract*

1994; 24: 495-507.

Kiss E, Jakab G, Kranias EG, Edes I. Thyroid hormone-induced alterations in phospholamban protein expression. Regulatory effects on sarcoplasmic reticulum Ca²⁺ transport and myocardial relaxation. *Circ Res* 1994; 75: 245-51.

Klein I, Ojamaa K. Thyroid hormone and the cardiovascular system. *N Engl J Med* 2001; 344: 501-9.

Kobayashi DL, Peterson ME, Graves TK, Lesser M, Nichols CE. Hypertension in cats with chronic renal failure or hyperthyroidism. *J Vet Intern Med* 1990; 4: 58-62.

Kobori H, Ichihara A, Miyashita Y, Hayashi M, Saruta T. Mechanism of hyperthyroidism-induced renal hypertrophy in rats. *J Endocrinol* 1998; 159: 9-14.

Komarova IV, Rom-Bugoslavskaja ES. Mineralokortikoidnaia funktsiia nadpochechnikov krys i tireoidnye gormony. *Patol Fiziol Eksp Ter* 1989: 63-6.

Lapointe C, Belanger MC, Dunn M, Moreau M, Bedard C. N-acetyl-beta-D-glucosaminidase index as an early biomarker for chronic kidney disease in cats with hyperthyroidism. *J Vet Intern Med* 2008; 22: 1103-10.

Leight L, Defazio V, Hellems HK, Regan TJ, Talmers FN. Coronary blood flow, myocardial oxygen consumption, and myocardial metabolism in normal and hyperthyroid human subjects. *Circulation* 1956; 14: 90-9.

Levey GS, Epstein SE. Activation of cardiac adenyl cyclase by thyroid hormone. *Biochem Biophys Res Commun* 1968; 33: 990-5.

Li Voon Chong JS, Lecky BR, Macfarlane IA. Recurrent encephalopathy and generalised seizures associated with relapses of thyrotoxicosis. *Int J Clin Pract* 2000; 54: 621-2.

Lin CS, Yiin KT, Lin WH, Huang SY. Thyrotoxicosis accompanied with periodic seizure attacks a case report and review of literature. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi (Taipei)* 1992; 50: 335-7.

Linquette M, Lefebvre J, Racadot A, Cappoen JP. Proceeding: Taux de production, clearance metabolique et concentration plasmatique moyenne du cortisol dans l'hyperthyroidie. *Ann Endocrinol (Paris)* 1975; 36: 35-6.

Linquette M, Lefebvre J, Racadot A, Cappoen JP, Fontaine-Delort S. Taux de production et concentration plasmatique moyenne du cortisol dans l'hyperthyroidie. *Ann Endocrinol (Paris)* 1976; 37: 331-45.

Liu SK, Peterson ME, Fox PR. Hypertropic cardiomyopathy and hyperthyroidism in the cat. *J Am Vet Med Assoc* 1984; 185: 52-7.

Lizcano F, Salvador J. Effects of different treatments for hyperthyroidism on the hypothalamic-pituitary-adrenal axis. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2008; 35: 1085-90.

Lunn KF. Managing the patient with polyuria and polydipsia. In: *Kirk's Current Veterinary Therapy XVI*. Bonagura JD, Twedt DC, eds. St. Louis: Saunders Elsevier 2009: 844-50.

Mafrica F, Fodale V. Thyroid function, Alzheimer's disease and postoperative cognitive dysfunction: a tale of dangerous liaisons? *J Alzheimers Dis* 2008; 14: 95-105.

Marchant C, Brown L, Sernia C. Renin-angiotensin system in thyroid dysfunction in rats. *J Cardiovasc Pharmacol* 1993; 22: 449-55.

Marcisz C, Kucharz EJ, Marcisz-Orzel M, Poreba R, Orzel A, Sioma-Markowska U. Changes of poststimulatory plasma renin activity in women with hyperthyroidism or hypothyroidism in relation to therapy. *Neuro Endocrinol Lett*

2011; 32: 301-7.

Martin MM, Mintz DH. Effect of altered thyroid function upon adrenocortical ACTH and methopyrapone (Su-4885) responsiveness in man. *J Clin Endocrinol Metab* 1965; 25: 20-7.

Mayer-Roenne B, Goldstein RE, Erb HN. Urinary tract infections in cats with hyperthyroidism, diabetes mellitus and chronic kidney disease. *J Feline Med Surg* 2007; 9: 124-32.

Middleton WR, Thompson GR. The mechanism of steatorrhea in induced hyperthyroidism in the rat. *J Lab Clin Med* 1969; 74: 19-30.

Milner RJ, Channell CD, Levy JK, Schaer M. Survival times for cats with hyperthyroidism treated with iodine 131, methimazole, or both: 167 cases (1996-2003). *J Am Vet Med Assoc* 2006; 228: 559-63.

Mishra SK, Gupta N, Goswami R. Plasma adrenocorticotropin (ACTH) values and cortisol response to 250 and 1 microg ACTH stimulation in patients with hyperthyroidism before and after carbimazole therapy: case-control comparative study. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: 1693-6.

Moise NS, Dietze AE. Echocardiographic, electrocardiographic, and radiographic detection of cardiomegaly in hyperthyroid cats. *Am J Vet Res* 1986; 47: 1487-94.

Molica P, Nascif SO, Correa-Silva SR, de Sa LB, Vieira JG, Lengyel AM. Effects of ghrelin, GH-releasing peptide-6 (GHRP-6) and GHRH on GH, ACTH and cortisol release in hyperthyroidism before and after treatment. *Pituitary* 2010; 13: 315-23.

Mooney CT. Hyperthyroidism. In: *Textbook of Veterinary Internal Medicine*, 6 edn. Ettinger SJ, Feldman EC, eds. St. Louis: Elsevier Saunders 2005: 1544-60.

Morrow LD, Adams VJ, Elliott J, Syme HM. Hypertension in hyperthyroid cats: Prevalence, incidence and predictors of its development [abstract]. *J Vet Intern Med* 2009; 23: 699.

Mosekilde L, Eriksen EF, Charles P. Effects of thyroid hormones on bone and mineral metabolism. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1990; 19: 35-63.

Mundy GR, Shapiro JL, Bandelin JG, Canalis EM, Raisz LG. Direct stimulation of bone resorption by thyroid hormones. *J Clin Invest* 1976; 58: 529-34.

Nascif SO, Molica P, Correa-Silva SR, Silva MR, Lengyel AM. Ghrelin and GHRP-6-induced ACTH and cortisol release in thyrotoxicosis. *Pituitary* 2009; 12: 315-21.

Neporent MI, Spesivtseva VG. Motor function of gastrointestinal tract before and after I-131 therapy in patients with thyrotoxicosis. *Fed Proc Transl Suppl* 1963; 22: 1177-80.

Ohba S, Nakagawa T, Murakami H. Concurrent Graves' disease and intracranial arterial stenosis/occlusion: special considerations regarding the state of thyroid function, etiology, and treatment. *Neurosurg Rev* 2011; 34: 297-304.

Ojamaa K, Klemperer JD, Klein I. Acute effects of thyroid hormone on vascular smooth muscle. *Thyroid* 1996; 6: 505-12.

Palacios I, Sagar K, Powell WJ, Jr. Effect of hypoxia on mechanical properties of hyperthyroid cat papillary muscle. *Am J Physiol* 1979; 237: H293-8.

Papasouliotis K, Muir P, Gruffydd-Jones TJ, Galloway P, Smerdon T, Cripps PJ. Decreased oro-caecal transit time, as measured by the exhalation of hydrogen, in hyperthyroid cats. *Res Vet Sci* 1993; 55: 115-8.

Park KW, Dai HB, Ojamaa K, Lowenstein E, Klein I, Sellke FW. The direct

vasomotor effect of thyroid hormones on rat skeletal muscle resistance arteries. *Anesth Analg* 1997; 85: 734-8.

Parmley WW, Spann JF, Jr., Taylor RR, Sonnenblick EH. The series elasticity of cardiac muscle in hyperthyroidism, ventricular hypertrophy, and heart failure. *Proc Soc Exp Biol Med* 1968; 127: 606-9.

Peterson EN, Moise NS, Brown CA, Erb HN, Slater MR. Heterogeneity of hypertrophy in feline hypertrophic heart disease. *J Vet Intern Med* 1993; 7: 183-9.

Peterson ME, Keene B, Ferguson DC, Pipers FS. Electrocardiographic findings in 45 cats with hyperthyroidism. *J Am Vet Med Assoc* 1982; 180: 934-7.

Peterson ME, Kintzer PP, Cavanagh PG, Fox PR, Ferguson DC, Johnson GF, Becker DV. Feline hyperthyroidism: pretreatment clinical and laboratory evaluation of 131 cases. *J Am Vet Med Assoc* 1983; 183: 103-10.

Peterson ME. Feline hyperthyroidism. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 1984; 14: 809-26.

Peterson ME, Ward CR. Etiopathologic findings of hyperthyroidism in cats. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 2007; 37: 633-45, v.

Peterson RE. The influence of the thyroid on adrenal cortical function. *J Clin Invest* 1958; 37: 736-43.

Philipson KD, Edelman IS. Thyroid hormone control of Na⁺-K⁺-ATPase and K⁺-dependent phosphatase in rat heart. *Am J Physiol* 1977; 232: C196-201.

Polikar R, Burger AG, Scherrer U, Nicod P. The thyroid and the heart. *Circulation* 1993; 87: 1435-41.

Polzin DJ, Osborne CA, Ross S. Chronic kidney disease. In: *Textbook of*

Veterinary Internal Medicine, 6th edn. Ettinger SJ, Feldman EC, eds. St. Louis: Elsevier Saunders 2005: 1756-85.

Prittie JE. Adrenal insufficiency in critical illness. In: Kirk's Current Veterinary Therapy XIV. Bonagura JD, Twedt SC, eds. St. Louis, Missouri: Elsevier 2009: 228-30.

Radetti G, Castellani C, Tato L, Platter K, Gentili L, Adami S. Bone mineral density in children and adolescent females treated with high doses of L-thyroxine. *Horm Res* 1993; 39: 127-31.

Reid JR, Wheeler SF. Hyperthyroidism: diagnosis and treatment. *Am Fam Physician* 2005; 72: 623-30.

Resnick LM, Laragh JH. Plasma renin activity in syndromes of thyroid hormone excess and deficiency [abstract]. *Life Sciences* 1982; 30: 585-6.

Rowe GG, Huston JH, Weinstein AB, Tuchman H, Brown JF, Crumpton CW. The hemodynamics of thyrotoxicosis in man with special reference to coronary blood flow and myocardial oxygen metabolism. *J Clin Invest* 1956; 35: 272-6.

Russel RA, Nasset ES. Influence of the thyroid gland on jejunal secretion in the dog. *Am J Physiol* 1953; 172: 100-6.

Sanchez-Franco F, Fernandez L, Fernandez G, Cacicedo L. Thyroid hormone action on ACTH secretion. *Horm Metab Res* 1989; 21: 550-2.

Sato K, Han DC, Fujii Y, Tsushima T, Shizume K. Thyroid hormone stimulates alkaline phosphatase activity in cultured rat osteoblastic cells (ROS 17/2.8) through 3,5,3'-triiodo-L-thyronine nuclear receptors. *Endocrinology* 1987; 120: 1873-81.

Schenck PA. Calcium homeostasis in thyroid disease in dogs and cats. *Vet Clin*

North Am Small Anim Pract 2007; 37: 693-708, vi.

Schlesinger DP, Rubin SI, Papich MG, Hamilton DL. Use of breath hydrogen measurement to evaluate orocecal transit time in cats before and after treatment for hyperthyroidism. *Can J Vet Res* 1993; 57: 89-94.

Schoorlemmer RM, Peeters GM, van Schoor NM, Lips P. Relationships between cortisol level, mortality and chronic diseases in older persons. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2009; 71: 779-86.

Shafer RB, Prentiss RA, Bond JH. Gastrointestinal transit in thyroid disease. *Gastroenterology* 1984; 86: 852-5.

Shirota T, Shinoda T, Yamada T, Aizawa T. Alteration of renal function in hyperthyroidism: increased tubular secretion of creatinine and decreased distal tubule delivery of chloride. *Metabolism* 1992; 41: 402-5.

Skelton CL, Coleman HN, Wildenthal K, Braunwald E. Augmentation of myocardial oxygen consumption in hyperthyroid cats. *Circ Res* 1970; 27: 301-9.

Skjoldebrand Sparre L, Kollind M, Carlstrom K. Ovarian ultrasound and ovarian and adrenal hormones before and after treatment for hyperthyroidism. *Gynecol Obstet Invest* 2002; 54: 50-5.

Sobel BE, Dempsey PJ, Cooper T. Normal myocardial adenyl cyclase activity in hyperthyroid cats. *Proc Soc Exp Biol Med* 1969; 132: 6-9.

Song TJ, Kim SJ, Kim GS, Choi YC, Kim WJ. The prevalence of thyrotoxicosis-related seizures. *Thyroid* 2010; 20: 955-8.

Squizzato A, Gerdes VE, Brandjes DP, Buller HR, Stam J. Thyroid diseases and cerebrovascular disease. *Stroke* 2005; 36: 2302-10.

Stancakova A, Merstenova E, Vajo J, Valkova M. The excretion of free cortisol, cortisone, cortisol sulfate and cortisone sulfate in peripheral vascular disease, diabetes mellitus and hyperthyroidism. *Horm Metab Res* 1978; 10: 539-44.

Stepien RL, Rapoport GS, Henik RA, Sartor LL, Wenzholz L. Effect of measurement method on blood pressure findings in cats before and after therapy for hyperthyroidism [abstract]. *J Vet Intern Med* 2003; 17: 754.

Stiles J, Polzin DJ, Bistner SI. The prevalence of retinopathy in cats with systemic hypertension and chronic renal failure or hyperthyroidism. *J Am Anim Hosp Assoc* 1994; 30: 564-72.

Straub E. A hypothesis for the thyroid-hormone-induced increase in RPF and GFR. *Nephron* 1977; 19: 182-4.

Strauer BE. Kriterien zur Beurteilung der Myokardkontraktilität am hypertrophierten und insuffizienten Herzen. II. *Klin Wochenschr* 1973; 51: 307-21.

Strauer BE, Scherpe A. Experimental hyperthyroidism IV. Myocardial muscle mechanics and oxygen consumption in euand hyperthyroidism. *Basic Res Cardiol* 1975; 70: 246-55.

Syme HM, Elliott J. Evaluation of proteinuria in hyperthyroid cats. *J Vet Intern Med* 2001; 15: 299.

Syme HM, Barber PJ, Markwell PJ, Elliott J. Prevalence of systolic hypertension in cats with chronic renal failure at initial evaluation. *J Am Vet Med Assoc* 2002; 220: 1799-804.

Syme HM, Elliott J. The prevalence of hypertension in hyperthyroid cats: prevalence, incidence and predictors of its development [abstract]. *J Vet Intern Med* 2003; 17: 754-6.

Syme HM. Cardiovascular and renal manifestations of hyperthyroidism. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 2007; 37: 723-43, vi.

Tan ZS, Vasan RS. Thyroid function and Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis* 2009; 16: 503-7.

Taylor RR. Contractile properties of cardiac muscle in hyperthyroidism. Analysis of behavior of hyperthyroid cat papillary muscle in vitro relevant to thyrotoxic heart disease. *Circ Res* 1970; 27: 539-49.

Taylor W. Steroid metabolism in the cat. Biliary and urinary excretion of metabolites of [4-¹⁴C]cortisone. *Biochem J* 1969; 113: 259-61.

Thoday KL, Mooney CT. Historical, clinical and laboratory features of 126 hyperthyroid cats. *Vet Rec* 1992; 131: 257-64.

Tobin MV, Fisker RA, Diggory RT, Morris AI, Gilmore IT. Orocaecal transit time in health and in thyroid disease. *Gut* 1989; 30: 26-9.

Tsatsoulis A, Johnson EO, Kalogera CH, Seferiadis K, Tsolas O. The effect of thyrotoxicosis on adrenocortical reserve. *Eur J Endocrinol* 2000; 142: 231-5.

Ullrick WC, Whitehorn WV. Influence of thyroid hormone on respiration of cardiac tissue. *Am J Physiol* 1952; 171: 407-11.

Upadhyay G, Singh R, Kumar A, Kumar S, Kapoor A, Godbole MM. Severe hyperthyroidism induces mitochondria-mediated apoptosis in rat liver. *Hepatology* 2004; 39: 1120-30.

Van der Woerdt A, Peterson ME. Prevalence of ocular abnormalities in cats with hyperthyroidism. *J Vet Intern Med* 2000; 14: 202-3.

Van Hoek I, Peremans K, Waelbers T, Vandermeulen E, Daminet S. Non-surgical

treatment of feline hyperthyroidism: options and considerations. *Vlaams Diergeneeskundig Tijdschrift* 2007; 76: 69-80.

Van Hoek I, Lefebvre HP, Kooistra HS, Croubels S, Binst D, Peremans K, Daminet S. Plasma clearance of exogenous creatinine, exo-iohexol, and endo-iohexol in hyperthyroid cats before and after treatment with radioiodine. *J Vet Intern Med* 2008; 22: 879-85.

Van Hoek I, Lefebvre HP, Peremans K, Meyer E, Croubels S, Vandermeulen E, Kooistra H, Saunders JH, Binst D, Daminet S. Short- and long-term follow-up of glomerular and tubular renal markers of kidney function in hyperthyroid cats after treatment with radioiodine. *Domest Anim Endocrinol* 2009; 36: 45-56.

Vargas F, Moreno JM, Rodriguez-Gomez I, Wangenstein R, Osuna A, Alvarez-Guerra M, Garcia-Estan J. Vascular and renal function in experimental thyroid disorders. *Eur J Endocrinol* 2006; 154: 197-212.

Vassilopoulo-Sellin R, Sellin JH. The gastrointestinal tract and liver in hyperthyroidism. In: Werner and Ingbar's *The Thyroid*, 7th edn. Braverman LE, Utiger RD, eds. Philadelphia: Lippincott-Raven 1996: 816-20.

Vergely N, Garnier P, Guy C, Khalfallah Y, Estour B. Seizure during Graves' disease. *Epileptic Disord* 2009; 11: 136-7.

Vierhapper H, Nowotny P, Waldhausl W. Increase in serum concentrations of thyroxine-binding globulin and of cortisol-binding globulin after the induction of normal thyroid function in previously hyperthyroid patients. *Thyroid* 1999; 9: 1085-7.

Wakeling J, Everard A, Brodbelt D, Elliott J, Syme H. Risk factors for feline hyperthyroidism in the UK. *J Small Anim Pract* 2009; 50: 406-14.

Wamsley H, Alleman R. Clinical pathology. In: *BSAVA Manual of Canine and*

Feline Neurology, 3rd edn. Platt SR, Olby NJ, eds. Quedgeley, England: British Small Animal Veterinary Association 2004: 35-53.

Weichselbaum RC, Feeney DA, Jessen CR. Relationship between selected echocardiographic variables before and after radioiodine treatment in 91 hyperthyroid cats. *Vet Radiol Ultrasound* 2005; 46: 506-13.

Wenger M, Mueller C, Kook PH, Reusch CE. Ultrasonographic evaluation of adrenal glands in dogs with primary hypoadrenocorticism or mimicking diseases. *Vet Rec* 2010; 167: 207-10.

Williams TL, Peak KJ, Brodbelt D, Elliott J, Syme HM. Survival and the development of azotemia after treatment of hyperthyroid cats. *J Vet Intern Med* 2010; 24: 863-9.

Williams TL, Elliott J, Syme H. Indices of urinary cauxin and N-acetyl- β -D-glucosaminidase (NAG) are not predictors of survival or the development of azotemia in hyperthyroid cats. *Proceedings of the 21st European College of Veterinary Internal Medicine - Companion Animals Congress 2011a*: 196.

Williams TL, Elliott J, Syme H. Changes in parathyroid hormone (PTH) concentrations after treatment of hyperthyroid cats with variable renal function. *Proceedings of the 21st European College of Veterinary Internal Medicine - Companion Animals Congress 2011b*: 196.

Zawie DA, Garvey MS. Feline hepatic disease. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 1984; 14: 1201-30.

Zerbe CA, Refsal KR, Peterson ME, Armstrong PJ, Nachreiner RF, Schall WD. Effect of nonadrenal illness on adrenal function in the cat. *Am J Vet Res* 1987; 48: 451-4.

Zimmer C, Horauf A, Reusch C. Ultrasonographic examination of the adrenal

gland and evaluation of the hypophyseal-adrenal axis in 20 cats. *J Small Anim Pract* 2000; 41: 156-60.

Zumoff B, Bradlow HL, Levin J, Fukushima DK. Influence of thyroid function on the in vivo cortisol in equilibrium cortisone equilibrium in man. *J Steroid Biochem* 1983; 18: 437-40.

VIII. DANKSAGUNG

Als erstes möchte ich mich bei Frau Prof. Dr. Katrin Hartmann dafür bedanken, dass ich meine Doktorarbeit an der Medizinischen Kleintierklinik durchführen und viele wertvolle Erfahrungen sammeln durfte. Vielen lieben Dank für die Unterstützung bei der Erstellung dieser Arbeit und die Möglichkeit, meine Studie auf dem ECVIM-CA Kongress vorzustellen.

Frau Dr. Astrid Wehner danke ich ganz besonders herzlich für die direkte Betreuung meiner Arbeit, ihr großes Engagement und ihre vielen konstruktiven Vorschläge zur Erstellung meiner Dissertationsschrift und der damit verbundenen Publikation.

Außerdem möchte ich mich bei Frau Dr. Carola Sauter-Louis für ihre Hilfe bei der Statistik und bei Frau Dr. Karin Weber für ihre Anregungen zur Erstellung der Publikation bedanken. Frau Bärbel Garner danke ich sehr für die Unterstützung bei der Messung meiner Proben. Nicht zuletzt danke ich allen Besitzern, die mir ihre Tiere für die Studie zur Verfügung gestellt haben.

Ich danke allen Kollegen aus der Medizinischen Kleintierklinik für ihre Unterstützung bei der Durchführung meiner Studie und vor allem Alla, Bianca, Ingo, Lena, Marlene, Nina und Stephi für ihre Freundschaft und die wunderschöne Zeit. Ganz besonders möchte ich mich bei Yvonne dafür bedanken, dass sie seit Jahren immer ein offenes Ohr für alle meine Probleme hat und mich mit ihrer positiven Art in allen Lebenslagen wieder aufzubauen vermag.

Vielen lieben Dank an meine Freundinnen Martina, Lydia, Yvonne und Katha einfach dafür, dass ihr da seid.

Von ganzem Herzen danke ich meiner Mutter für ihre bedingungslose Liebe und immerwährenden Beistand und meinem Vater für seine liebevolle Unterstützung während des Studiums und der Doktorarbeit.

Wahrscheinlich kann ich meinem Mann Frank für all seine Unterstützung während meines Studiums und der Doktorarbeit nie genug danken. Ich hoffe, dass Du weißt, wie dankbar ich Dir dafür bin und dass ich Dir eine genauso große Stütze sein kann.

Liebe Lilly, vielen Dank, dass es Dich gibt und dass Du unser Leben komplett auf den Kopf gestellt hast.