

Schilddrüsenunterfunktion beim Hund

Ein großer Fortschritt in der biologischen Evolution war das Erscheinen der vielzelligen Organismen, bei denen verschiedene Gewebe unterschiedliche Funktionen ausüben. Diese Arbeitsteilung macht ein Kommunikationssystem zwischen den einzelnen Zelltypen erforderlich, damit verschiedene Aktivitäten aufeinander abgestimmt werden können. Hierbei entwickelten sich zwei Kommunikationssysteme:

Kommunikation über elektrische Impulse über das Nervensystem:

Mittels elektrischer Signale werden Informationen schnell von einem Teil des Organismus zu einem anderen Teil übermittelt.

Kommunikation über Botenstoffe:

Hier werden aus dem Nervengewebe und aus anderen dafür spezialisierten Geweben chemische Botenstoffe freigesetzt, die über das Kreislaufsystem an entfernt liegende Gewebe gebracht werden.

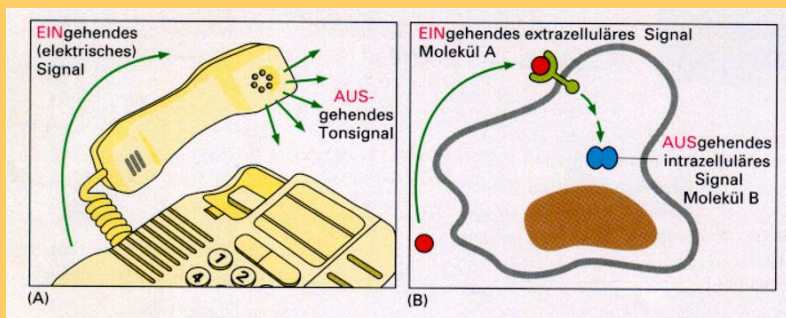


Abb. 1: Allgemeine Prinzipien der Signalübertragung

A) Das eingehende „elektrische“ Signal wird durch den Telefonapparat in ein geeignetes „ausgehendes“ Tonsignal umgewandelt. B) Ein eingehendes Signal (Botenstoff; Hormon) wird auf der Zelloberfläche durch entsprechende Rezeptoren erkannt und gebunden. Die Bindung des

„Signals“ an *seinen* Rezeptor leitet unterschiedliche Mechanismen ein, welche direkt oder indirekt zu einer veränderten Zellfunktion führen (veränderte Zellfunktion = ausgehendes Signal).

Ohne molekulare Botenstoffe und Regulatoren könnten die Stoffwechselprozesse eines Lebewesens, wie z.B. Wachstum, Ernährung und Fortpflanzung nicht koordiniert ablaufen.

Die Kommunikation zwischen den verschiedenen Zellen kann verschiedene Formen einnehmen. Hier soll insbesondere auf das endokrine System eingegangen werden. Im endokrinen System wird das Botenmolekül in den so genannten endokrinen Drüsen produziert und mit dem Blutstrom an entfernt liegende Zielgewebe transportiert. Diese Botenstoffe werden dann als Hormone bezeichnet. Der Begriff „Hormon“ stammt aus dem griechischen

und bedeutet „ich wecke auf“. Während ihres Transports im Blut treffen die Hormonmoleküle auf hormonspezifische Rezeptormoleküle, die in vielen Fällen auf der Oberfläche der Zielzellen sitzen, sich jedoch auch innerhalb einer Zelle befinden können. Diese Rezeptoren sind für jedes Hormon spezifisch und übermitteln das Signal in das Zellinnere. Durch die Wechselwirkung der Hormonmoleküle mit den Rezeptoren wird in den Zielzellen eine Folge von Schritten ausgelöst, die den einen oder anderen Aspekt des Stoffwechsels dieser Zelle beeinflussen. Obwohl die Hormonmoleküle mit allen Geweben des Körpers in Berührung kommen, werden nur solche Zellen durch das Hormon beeinflusst, die die spezifischen Hormonrezeptoren besitzen.

Hormone des hypothalamisch-hypophysären Systems

Hypothalamus: Zuständig für die Regulation des inneren Milieus

Der Hypothalamus organisiert vegetative Regulationen höherer Ordnung, neuroendokrine Regulationen und elementare Verhaltensweisen.

Ein hoch entwickeltes Leben ist nur möglich, wenn die inneren Bedingungen im Körper, die das so genannte innere Milieu ausmachen, konstant bleiben oder nur in sehr eng gesteckten Grenzen variieren. Unter diesen inneren Bedingungen versteht man z.B. die Körpertemperatur, die Konzentrationen der Ionen, das Flüssigkeitsvolumen im Extrazellulärraum und die Konzentration des Zuckers im Blut. Man bezeichnet den Gleichgewichtszustand, der bei der Konstanthaltung des inneren Milieus zwischen den Funktionen und chemischen Bestandteilen eintritt, als Homöostase. Die wichtigste Hirnregion für die Erhaltung der Homöostase ist der Hypothalamus. Er ist entwicklungsgeschichtlich ein alter Teil des Gehirns, der in seinem Aufbau im Laufe der Entwicklung relativ konstant geblieben ist. Eine besondere Beziehung hat der Hypothalamus zur Hypophyse, auch Hirnanhangsdrüse genannt. Diese Drüse produziert Hormone, über die u.a. hormonproduzierende Drüsen in der Peripherie des Körpers, z.B. Schilddrüsen und Sexualdrüsen geregelt werden.

Die Schilddrüse und die Funktion der Schilddrüsenhormone

Die Schilddrüse ist also Teil eines Regelkreises bestehend aus Hypothalamus, Hypophyse und Schilddrüse. Angeregt durch das Hormon des Hypothalamus, das TRH, produziert die

Hypophyse das Hormon TSH. Dieses wiederum aktiviert die Schilddrüse und damit die Produktion der Stoffe Trijodthyronin (T3) und Tetrajodthyronin (Thyroxin, T4). Nur ein geringer Teil des vom Körper benötigten T3 stammt jedoch direkt aus der Schilddrüse. Der Hauptanteil wird erst durch die Umwandlung von T4 durch bestimmte Enzyme (Dejodasen) in den Zellen zu T3. Dieser Schritt wird individuell in den unterschiedlichen Geweben reguliert. Die in der Schilddrüse gebildeten Hormone binden im Blut bis auf einen kleinen Teil, den sogenannten freien Hormonen, an Proteine und dienen als Reservoir, aus denen die freien Hormone rasch nachgeliefert werden können. Ebenso dient die Leber als Speicher – und Um- und Abbauorgan für die Schilddrüsenhormone. Die Hormone können von der Leber in die Galle abgegeben werden und gelangen so in den Dickdarm. Hier können sie entweder mit dem Kot ausgeschieden oder in den Körper reabsorbiert werden. Beim Hund gehen 50 % des T4 und 30 % des T3, welche täglich produziert werden mit dem Kot verloren. Bei Hunden werden die Körperreserven von T4 außerhalb der Schilddrüse in einem Tag eliminiert und ersetzt, die T3-Reserven sogar zweimal täglich.

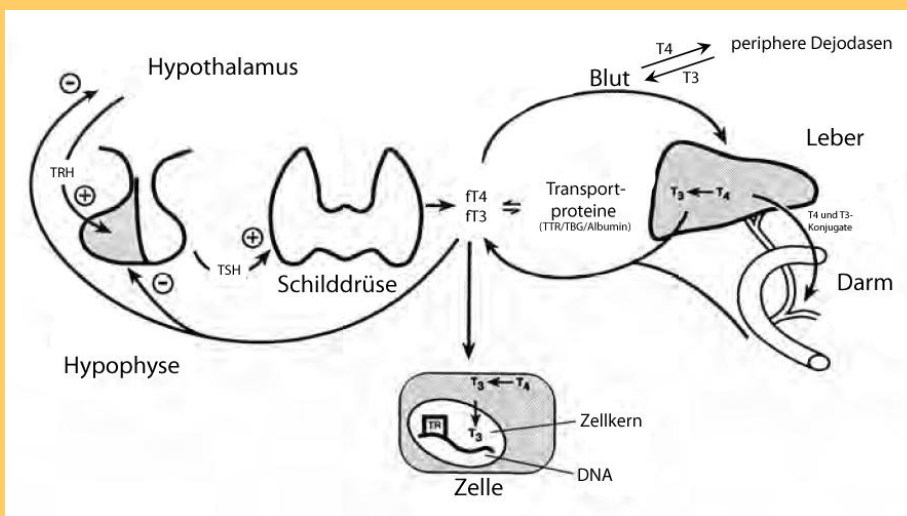


Abb. 2: Die Hypothalamische Hypophysäre-Schilddrüsenachse

Neuronen des Hypothalamus synthetisieren TRH, welches zur Hypophyse transportiert wird und dort die Synthese von TSH anregt. TSH wird zur Schilddrüse transportiert und bindet dort an Rezeptoren, wodurch mehrere Schritte zur Synthese und Freisetzung der Schilddrüsenhormone in Gang gesetzt werden. Die

freigesetzten Schilddrüsenhormone binden im Blut an Transportproteine und werden so zu den Zielorganen geleitet. Gleichzeitig haben sie eine negative Wirkung auf die Ausschüttung von TSH in der Hypophyse und auf die TRH-produzierenden Neuronen des Hypothalamus. T4 und T3 werden aktiv in ihre Zielzellen „eingeschleust“ und T4 kann durch sogenannte Dejodasen in T3 umgewandelt werden. Die Schilddrüsenhormonrezeptoren (TR) sind Proteine im Zellkern, die an DNA binden und die Transkription regulieren. Abgebaut werden die Schilddrüsenhormone in der Leber und über die Galle ausgeschieden.

Die Wirkungen der Schilddrüsenhormone lassen sich grob in zwei Gruppen einteilen:

1. Regulation von Wachstumsprozessen:

Schilddrüsenhormone beeinflussen und regulieren u.a.

- die Synthese und Sekretion des Wachstumshormons
- Skelettwachstum
- Gehirnentwicklung

2. Anpassung des Stoffwechsels an Umweltbedingungen

Schilddrüsenhormone beeinflussen und regulieren:

- Die Herzfrequenz und die Kontraktionskraft des Herzmuskels
- Stimulierung des Atemzentrums
- Steigerung des Grundumsatzes
- Steigerung der Wärmeproduktion
- Saisonale Veränderungen von Fell- und Federkleid
- bestimmte Botenstoffe (Neurotransmitter) im Gehirn

Schilddrüsenunterfunktion (Hypothyreose):

Prinzipiell kann eine Hypothyreose durch Defekte einer der drei Schaltstellen des Regelkreises entstehen. Bei den meisten Fällen handelt es sich um eine primäre Hypothyreose, d.h. die Schilddrüse ist direkt betroffen. In diesem Fall unterscheidet man zwischen der lymphozytären Thyreoditis und der idiopathischen Atrophie.

Bei der lymphozytären Thyreoditis handelt es sich um eine immun-vermittelte Erkrankung, d.h. das eigene Immunsystem ist fehlgeleitet und zerstört die Follikel der körpereigenen Schilddrüse. Durch diese Entzündung kommt es zu einer Zerstörung des funktionsfähigen Gewebes und dessen Ersatz durch Bindegewebe. Diese Erkrankung ist langsam fortschreitend und es kann Monate bis Jahre dauern bis klinische Symptome auftreten. Bisher konnte noch

kein Mechanismus, der zur Auslösung der Zerstörung der Schilddrüse durch das eigene Immunsystem führt, ermittelt werden. Da diese Erkrankung jedoch bei bestimmten Rassen gehäuft auftritt, wird davon ausgegangen, daß genetische Faktoren eine Rolle spielen.

Bei der idiopathischen Atrophie handelt es sich um eine degenerative Erkrankung der Schilddrüse. Die funktionsfähigen Follikelzellen bilden sich zurück und das Schilddrüsengewebe wird durch Binde- und Fettgewebe ersetzt. Auch hier ist der Mechanismus, der zur Auslösung dieser Erkrankung führt nicht bekannt.

Bei der sekundären Hypothyreose liegt die Ursache nicht in der Schilddrüse, sondern in den TSH-produzierenden Zellen der Hypophyse. Schütten diese Zellen nicht genügend TSH aus, hat das eine verminderte Stimulierung und damit eine Zurückbildung der Schilddrüse zur Folge.

Erkrankungen, die die Ausschüttung von TRH (Hypothalamus) beeinträchtigen wurden beim Hund bisher noch nicht beschrieben.

Mögliche Symptome einer Hypothyreose beim Hund

Schilddrüsenhormone beeinflussen und regulieren wichtige Vorgänge des Grundumsatzes, der Wärmeregulation und sie regulieren zusätzlich andere Hormone und bestimmte Botenstoffe im Gehirn. Dementsprechend vielfältig können auch die Symptome einer Hypothyreose sein.

<p>mögliche Verhaltensauffälligkeiten:</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Übererregbarkeit • Überschießende Reaktionen • Neigung zu unprovoked Aggression • Unkontrolliertheit in ungewohnter Umgebung • sehr emotional und impulsiv • stressintolerant • sehr geringe Frustrationstoleranz • suchen sich Ventil, um Dampf abzulassen, dies kann bizarre Formen annehmen • plötzlich ängstlich, geräuschempfindlich
<p>Allgemeiner Stoffwechsel:</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Trägheit • vermehrtes Schlafbedürfnis • Kälteintolerant, aber auch hitzeintolerant • Leistungsschwäche • Gewichtszunahme
<p>Herz-Kreislauf:</p>	<ul style="list-style-type: none"> • schwacher Herzspitzenstoß • schwacher Puls • ungleichmäßiger Herzschlag • verlangsamter Herzschlag
<p>Haut- und Haarkleid:</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Hyperpigmentierung der Haut • Schuppenbildung • „Rattenschwanz“ • Fell lässt sich leicht ausziehen • Hellere Fellfarbe • Haarausfall • Pyodermie • Komedonen • Alopezie • verdickte Haut • Welpenfell beim erwachsenen Hund
<p>Sonstiges:</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Durchfall • Erbrechen • Verstopfungen • Lipidablagerungen im Auge • Häufige Augenentzündungen • Wiederkehrende Ohrenentzündungen • Kopfschiefhaltung • Anfälle • Vestibularsyndrom • Schluckbeschwerden • Steifheit, unerklärliches Lahmen • schlurfender Gang • manchmal nachziehen von Extremitäten • Inkontinenz • Anfälligkeit für Infektionskrankheiten

Die Schilddrüsendiagnostik

Die genannten Symptome können auch bei anderen Krankheiten auftreten, so sind z.B. Veränderungen von Haarkleid und Haut auch bei anderen hormonellen Störungen (z.B. Morbus Cushing) zu finden. Leistungsschwäche und Lethargie können im Zusammenhang mit Herz-Kreislaufkrankungen auftreten und hinter Lahmheiten können auch orthopädische oder neuromuskuläre Erkrankungen stecken. Die Diagnose kann sich weiterhin schwierig gestalten, da die Schilddrüsenhormone im Blut nicht nur durch eine Hypothyreose, sondern auch durch verschiedene andere Krankheiten (z.B. Morbus Cushing, Infektionskrankheiten etc.) und Medikamente (hier besonders Glucocorticoide und Antibiotika der Sulphagruppe) beeinflusst werden können.

Wichtig ist deshalb eine genaue Allgemeinuntersuchung inklusive hämatologischer und blutchemischer Untersuchungen.

Die einzelnen Schilddrüsenparameter:

T4:

Die herkömmlichen T4-Wert Bestimmungen messen das Gesamt-T4. Das beinhaltet sowohl das an Transportproteine gebundene T4 als auch den sehr geringen Anteil von T4, der nicht gebunden vorliegt (das sogenannte freie T4). Die Sensitivität dieses Tests ist hoch, da über 95 % der Hunde mit Hypothyreose einen erniedrigten T4-Spiegel aufweisen. Leider liegt die Spezifität nur bei ca. 70 %, da andere Erkrankungen und bestimmte Medikamente den T4-Wert beeinflussen, ohne dass eine Hypothyreose vorliegt.

Ungefähr 5 % der Hunde mit Hypothyreose zeigen keinen verminderten T4-Spiegel. Zum einen kann das Hunde mit einer beginnenden Unterfunktion betreffen, da befinden sich die T4-Werte noch im normalen bis tief-normalen Referenzbereich. Zum anderen können Antikörper, die im Zuge einer immun-vermittelten Thyreoiditis auftreten, den Labortest beeinflussen und zu normalen (fälschlicherweise) oder erhöhten (fälschlicherweise) T4-Werten führen.

Freies T4 (fT4)

Nur etwa 0,1 % des Gesamt T4 liegt ungebunden als freies T4 vor. Die großen Hoffnungen, die in die Sensitivität und Spezifität der Bestimmung des fT4 gesetzt wurden, haben sich leider nur zum Teil bestätigt. Der fT4-Wert wird von anderen Erkrankungen zwar nicht so sehr beeinflusst wie der Gesamt T4, er kann jedoch auch bei anderen Erkrankungen und bei der Gabe bestimmter Medikamente, erniedrigt sein. Darüberhinaus können auch euthyreote Hunde (solche mit gesunder Schilddrüse) erniedrigte Werte aufweisen.

Der korrekte Nachweis des fT4 erfordert außerdem die Anwendung eines Tests (Gleichgewichtsdialyse), der aufwendig ist und nur von wenigen Laboren auf Nachfrage angeboten wird. Erforderlich wird dieser Test bei Hunden mit einer immunvermittelnden Thyreoditis, da nur so die korrekten Werte bestimmt werden können.

T3:

Gesamtes T3 ist als alleiniger Wert ungeeignet, aber im Zusammenhang mit den anderen Werten kann die Bestimmung sinnvoll sein. Normalerweise produziert die gesunde Schilddrüse mehr T4 als T3. Bei einer beginnenden Hypothyreose wird die Produktion des T4 runterreguliert und das wesentlich potentere T3 produziert. Das gleiche Phänomen kann man bei Jodmangel beobachten. Greyhounds jedoch können von Natur aus niedrigere T4-Werte besitzen, haben jedoch im gesunden euthyreoten Zustand T3-Werte im Normalbereich.

TSH

TSH wird im Vorderlappen der Hirnanhangsdrüse gebildet und gelangt über das Blut zur Schilddrüse. Die Menge an TSH selbst wird permanent über die Menge an freiem T3 bzw. T4 im Blut gesteuert. Je geringer die Werte der Schilddrüsenhormone, desto stärker steigt die Menge an TSH. Beim Menschen ist die TSH-Messung ein sehr guter Test mit einer Sensitivität von nahezu 100 %. Beim Hund beträgt die Sensitivität leider nur 60 – 87 %, die Spezifität beträgt 70 – 93 %.

Thyreoglobulin-Antikörper (TgAA):

Thyreoglobulin wird in der Schilddrüse gebildet und dient der Herstellung bzw. Speicherung der Schilddrüsenhormone. TgAAs zerstören diese T3- bzw. T4- produzierenden Zellen der Schilddrüse. Bei fortschreitender Erkrankung ist die Schilddrüse nicht mehr in der Lage T3 oder T4 zu bilden.

TgAA können bestimmt werden, wenn ein Hund Symptome einer Hypothyreose zeigt, aber normale bis leicht erhöhte T4-Werte gemessen wurden.

TRH-Stimulationstest:

Dieser Stimulationstest wird eigentlich nicht mehr verwendet, da er nur eine geringe Aussagekraft hat und auch bei gesunden Hunden nur ein geringer Anstieg von T4 nach TRH-Gabe gemessen werden kann.

TSH-Stimulationstest:

Der TSH-Stimulationstest galt lange Zeit als der Goldstandard bei der Schilddrüsendiagnostik. Jedoch können auch Hunde mit einer anderen nicht-thyreoidalen Krankheit nach der Gabe von TSH T4-Werte im hypothyreoten Bereich zeigen. D.h. man kann diesen Test am ehesten zum Ausschluß einer Hypothyreose heranziehen (d.h. Messwerte im Normalbereich).

Was ist bei der Tablettengabe zu beachten:

Falls der Hund an einer Hypothyreose erkrankt ist und nun Thyroxin als Medikament benötigt sind auch hier einige Dinge zu beachten. Im Normalfall ist das Mittel der Wahl die zweimalige orale Gabe von Levothyroxin. Die empfohlene Anfangsdosis ist meist 10 µg/kg Körpergewicht alle 12 Stunden. Aufgrund von individuellen Unterschieden bei der Aufnahme des Wirkstoffs aus dem Darm und individuellen Unterschieden im Stoffwechsel kann eine Dosisänderung nötig sein. Verschiedene Bestandteile der Nahrung können die Aufnahme von

Levothyroxin beeinträchtigen, deshalb sollte die Tablettengabe in Verbindung mit der Fütterung täglich gleich bleibend erfolgen.

Eine Kontrolle der Schilddrüsenhormone im Blut sollte 4-6 Wochen nach Behandlungsbeginn stattfinden. Bei der Kontrolluntersuchung ist der Zeitpunkt der Blutabnahme umstritten. Zum einen werden 2,7 – 4,2 Stunden nach Medikamentengabe und zum anderen 4 – 6 Stunden nach Gabe vorgeschlagen. Für was man sich auch entscheiden sollte, man sollte diese Zeiten für die Zukunft beibehalten, um untereinander vergleichbare Werte zu haben. Bei der Kontrolluntersuchung sollten die Werte für das Gesamt-T4 im oberen Drittel bis zu einem Drittel über den Referenzwerten liegen. Dies ist jedoch individuell verschieden und man muss mit viel Fingerspitzengefühl in Zusammenarbeit mit dem behandelnden Tierarzt die Wohlfühldosis des jeweiligen Hundes herausfinden.