

Neues gkf-Projekt

Kontrast durch Gasbläschen

Die Diagnose von Erkrankungen der Schilddrüse kann sehr aufwändig sein. Mit CEUS, einem speziellen Ultraschallverfahren, könnte die Diagnostik einfacher, kostengünstiger und schonender für den Hund werden. An der Stiftung Tierärztliche Hochschule Hannover forschen Reinhard Mischke und Katja Rumstedt unterstützt durch u.a. Stephan Hungerbühler und Marion Schmicke daran, ob und wie CEUS in der Schilddrüsendiagnostik des Hundes eingesetzt werden kann.

Die Schilddrüse ist eine Hormondrüse, die dicht an der Luftröhre an der Unterseite des Halses liegt. Sie ist sehr klein und wiegt beim Hund körperrgewichtabhängig im Schnitt nur eineinhalb Gramm. Von ihrer Größe sollte man sich jedoch nicht täuschen lassen: Das winzige Organ hat über die Produktion des Schilddrüsenhormons Thyroxin (T4) Einfluss auf verschiedenste Funktionen des Organismus, bringt den Stoffwechsel auf Trab, steuert die Entwicklung beim Jungtier sowie die Erneuerung der Körperzellen beim ausgewachsenen Hund.

Es gibt verschiedene Krankheiten der Schilddrüse, die ihre Funktionen erheblich beeinträchtigen können. Hunde leiden am häufigsten an einer **Unterfunktion der Schilddrüse**, der sogenannten **Hypothyreose**. Bei der Hypothyreose wird (unter anderem) zu wenig Thyroxin gebildet. Eine



Fünfjähriger Neufundländer Rüde mit einer Schilddrüsenunterfunktion (Hypothyreose).

Ursache ist eine Autoimmunreaktion, bei der die Zellen der Schilddrüse durch körpereigene Abwehrzellen zerstört werden. Bei einer anderen Form werden die Drüsenzellen der Schilddrüse aus bisher unbekanntem Grund durch Fett- und Bindegewebe ersetzt. Ob und wie die beiden Formen miteinander zusammenhängen, ist noch nicht abschließend geklärt. Beide Formen haben

gemein, dass die zerstörten Zellen nicht mehr in der Lage sind ausreichend Thyroxin zu bilden.

Betroffen sind vorwiegend Hunde mittleren Alters und Körpergewichtes. Der Thyroxinmangel hat weitreichende Auswirkungen auf den gesamten Organismus. Viele Lebensfunktionen, wie beispielsweise der Stoffwechsel, die Regulation der Körpertemperatur und die Erneuerung von Körperzellen sind beeinträchtigt und/oder verlangsamt.

Symptome einer Hypothyreose

- Gewichtszunahme ohne Appetitsteigerung
- Schwäche, Antriebslosigkeit, Desinteresse
- Kälteempfindlichkeit
- Dicke, teigig wirkende Haut
- Stumpfes trockenes Fell, trockene Haut
- Haarlose Stellen, kahler „Rattenschwanz“
- Haut- und Ohrentzündungen
- „Trauriger“ Gesichtsausdruck
- Zyklusstörungen

Hormonmangel trotz gesunder Schilddrüse

Die Verdachtsdiagnose Hypothyreose wird gewöhnlich gestellt, indem man im Blut einen Mangel an Thyroxin feststellt. Dafür stehen verschiedene Tests zur Verfügung. Trotz dieser Tests ist die Diagnose nicht immer eindeutig, denn ein niedriger Thyroxinspiegel im Blut kann auch bei einer gesunden Schilddrüse vorliegen. Der niedrige

Blutspiegel kann von Krankheiten außerhalb der Schilddrüse oder bestimmten Medikamenten verursacht werden. Man bezeichnet dieses Phänomen mit dem englischen Fachbegriff **Euthyroid-Sick-Syndrom (ESS)**. Häufig kann man eine echte Hypothyreose von einem Euthyroid-Sick-Syndrom durch einfache Bluttests und die klinische Untersuchung des Hundes unterscheiden. Doch es gibt auch Fälle, bei denen dies nicht zweifelsfrei möglich ist. In diesen Fällen wären unterstützende Untersuchungsverfahren wie CEUS sinnvoll, da aufwändige Untersuchungsverfahren wie Computertomographie (CT), Magnetresonanztomographie (MRT) oder Szintigraphie nicht angemessen erscheinen.

Mögliche Ursachen für ein Euthyroid-Sick-Syndrom

- Erkrankungen von Nieren, Herz und Leber
- Tumore
- Schwere Infektionen, Blutvergiftung
- Chronische Entzündungen
- Hormonstörungen durch Krankheiten der Nebennieren
- Zuckerkrankheit/Diabetes mellitus
- Medikamente:
 - Entzündungshemmende Medikamente
 - Verschiedene Antibiotika
 - Medikamente zur Behandlung von Epilepsie
 - Herzmedikamente



Durchführung kontrastgestützter Ultraschall: Zeitgleich mit der Verabreichung des Kontrastmittels in die Vene des Hundes wird die Kontrastanreicherung der Schilddrüse im Ultraschall dargestellt.

Schilddrüsenkrebs erkennen

Wie in vielen anderen Organen, können auch in der Schilddrüse Tumoren entstehen. Um herauszufinden, um was für einen Tumor es sich handelt, und ob dieser gut oder bösartig ist, wird in der Regel eine Zellprobe untersucht. Hierbei entnimmt der Tierarzt mit einer Hohlnadel und einer Spritze durch fächerartige Punktion Zellen aus dem ver-

änderten Gewebe. Diese Zellen werden dann auf einem Objektträger ausgestrichen, angefärbt und in einem spezialisierten Labor untersucht.

Insbesondere bei bösartigen Tumoren ist es für den Tierarzt wichtig zu wissen, wo der Tumor genau liegt und welche Ausmaße er hat. Er muss darüber hinaus abklären, ob und wie weit das Tumorgewebe bereits in das umliegende gesunde Gewebe hineingewachsen ist. Das Wachstum von Tumorgewebe in gesundes Gewebe hinein nennt man *infiltratives Wachstum*. Dabei bildet der Tumor Ausläufer in das umgebende Gewebe. Werden diese Ausläufer nicht erkannt und

daher im Rahmen einer Operation nicht entfernt, können sich daraus erneut Tumoren entwickeln. Wenn die Tumorausläufer sehr klein und fein sind, kann es sehr schwierig sein, sie mit der Standard-Ultraschalluntersuchung zu entdecken. Um die Ausmaße und die Lage des Tumors sowie deren Ausläufer darzustellen, werden bisher aufwändige und kostenintensive Untersuchungen, wie zum Beispiel Computertomographie (CT)

und Magnetresonanztomographie (MRT), durchgeführt. Unter Umständen kann sogar ein chirurgischer Eingriff nötig sein, um die tatsächlichen Ausmaße des Tumors festzustellen.

Die schwierige Bestimmung von Ausmaß, Lage und infiltrativem Wachstum kann eventuell durch das neue CEUS Ultraschallverfahren vereinfacht, kostengünstiger und auch schonender für das Tier gestaltet werden.

In jedem Fall muss nach der chirurgischen Entfernung einer Geschwulst festgestellt werden, ob der Tumor vollständig entnommen wurde. Dies geschieht mithilfe einer Untersuchung des entnommenen Gewebes.

Kontrastmittelultraschall CEUS

CEUS ist die Abkürzung für „contrast enhanced ultrasound“, das heißt Kontrastmittel verstärkter Ultraschall – im Deutschen meist kurz Kontrastmittelultraschall genannt. Gegenüber CT, MRT und Szintigraphie hat die Kontrastmittelultraschall-Untersuchung folgende Vorteile:

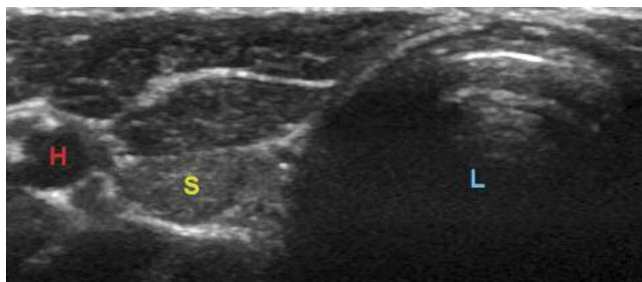
- Dank der möglichen Zeit-Intensitätsmessung bei CEUS kann der Blutfluss durch das betreffende Gebiet und damit die Stärke der Durchblutung gemessen werden.
- CEUS ist weniger belastend für den Patienten, weil es ohne Narkose durchgeführt werden kann und anders als bei der CT-Untersuchung oder der Szintigraphie weder Röntgenstrahlen noch radioaktivmarkiertes Material zum Einsatz kommen.
- Das verwendete Kontrastmittel (mikroverkapselte Gasbläschen) ist un-

giftig und löst sich nach wenigen Minuten auf. Es kann daher auch bei Patienten mit Schilddrüsen-, Leber- und Nierenerkrankungen eingesetzt werden.

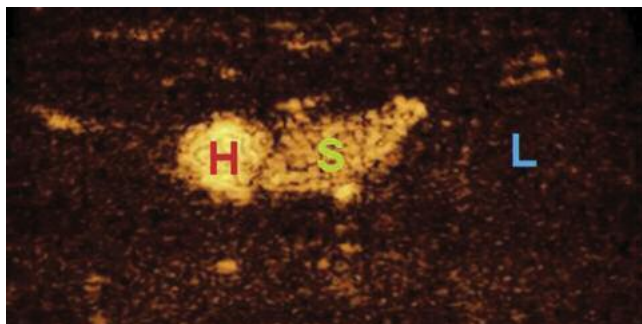
- Die Methode ist preisgünstiger und weniger aufwändig als die anderen Verfahren.

Für die Durchführung von CEUS werden die mikroverkapselten Gasbläschen, die als Kontrastmittel dienen, in ein Blutgefäß injiziert und treiben im Blutstrom. Die Gasbläschen sind etwas kleiner als die roten Blutkörperchen. Sie erzeugen bei der Ultraschalluntersuchung ein starkes Echo, das man mit speziellen Ultraschalltechniken herausfiltern kann. Dadurch können die Blutgefäße und das durchblutete Gewebe im Ultraschall deutlich und gut abgegrenzt von anderen Strukturen dargestellt werden. Neben der Darstellung der großen Blutgefäße kann im Anschluss mit einer Software auch die Stärke der Gewebedurchblutung in zuvor festgelegten Messbereichen ermittelt werden. Der Tierarzt kann über die Verteilung der Blutgefäße und der Stärke der Durchblutung des untersuchten Organs wichtige Schlüsse ziehen:

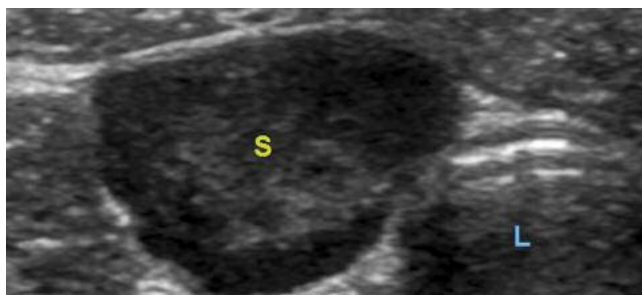
- Wenn sich in dem Gewebe weniger Blutgefäße befinden bzw. die Durchblutung schwächer als normal ist, ist die Wahrscheinlichkeit groß, dass das ursprüngliche Organ- oder Drüsengewebe nicht aktiv ist und bereits durch Bindegewebe ersetzt wurde.
- Eine erhöhte Durchblutung ist ein Zeichen einer hohen Aktivität im Gewebe. Sie kann zum Beispiel auf



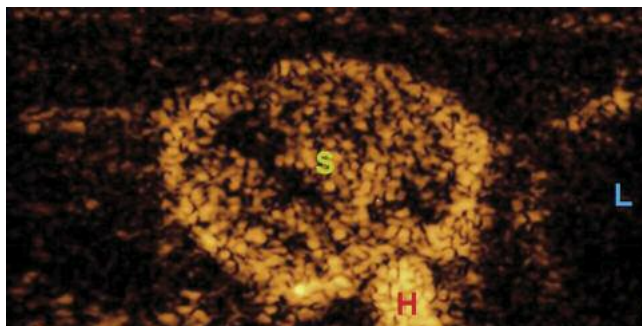
Ultraschallaufnahme einer gesunden Schilddrüse bei einem mittelalten Beagle. Im Querschnitt zu sehen: Schilddrüse (S), Luftröhre (L) und die Halsschlagader (H).



Kontrastmittelgestützte Ultraschallaufnahme der Schilddrüse. Deutlich zu erkennen ist die gleichmäßige Kontrastmittelanreicherung des Schilddrüsengewebes.



Ultraschallaufnahme einer böseartig veränderten Schilddrüse (Schilddrüsenkarzinom) bei einem 12-jährigen Foxterrier im Querschnitt. Das Schilddrüsengewebe stellt sich vergrößert, dunkler, formverändert und inhomogen dar.



Die veränderte Schilddrüse mit kontrastmittelgestütztem Ultraschall. Auffällig sind die deutliche Kontrastanreicherung der Gefäße im Randbereich sowie mehrere Bereiche mit einer verminderten Anreicherung im Zentrum der Veränderung.

eine Entzündung oder einen bösartigen Tumor hinweisen.

- Anordnung der Blutgefäße, Stärke und zeitlicher Verlauf des Blutflusses bösartiger Tumoren unterscheiden sich von der des gesunden Gewebes. So können bösartige Tumoren ein typisches Durchblutungsmuster aufweisen und über Bereiche verfügen, die im Gegensatz zu gesundem Gewebe verstärkt oder vermindert durchblutet werden.

Ziele der Studie

In der Veterinärmedizin wurde CEUS bereits erfolgreich bei der Untersuchung von verschiedenen Organen wie Leber, Milz, Pankreas, Nieren und Nebennieren eingesetzt. In der Leber können mithilfe von CEUS gut- und bösartige Tumoren mit großer Sicherheit unterschieden werden. In der Humanmedizin kommt CEUS auch bei der Diagnostik von Schilddrüsenerkrankungen zum Einsatz. Beim Hund gibt es hingegen noch keine Studien und Erfahrungen mit CEUS in der Schilddrüsendiagnostik.

Diese Lücke wollen Reinhard Mischke und Katja Rumstedt nun schließen. Insbesondere geht es den Forschern um Antworten auf die folgenden Fragen:

- Können Hypothyreose und Euthyroid-Sick-Syndrom mithilfe von CEUS gut voneinander unterschieden werden?
- Kann die Bösartigkeit eines Schilddrüsentumors mithilfe von CEUS festgestellt werden?
- Können Lage und Ausmaß eines Schilddrüsentumors durch CEUS

ähnlich gut wie bei anderen, aufwändigeren Verfahren (wie CT oder MRT) dargestellt werden?

Arbeitsprogramm

Um diese Fragen zu beantworten werden die Forscher in den folgenden Schritten vorgehen:

Zunächst müssen die Forscher die optimale Vorgehensweise bei der Untersuchung der Schilddrüse mit CEUS herausfinden. An zehn gesunden Hunden ermitteln die Forscher das geeignete Volumen an Kontrastmittel, die Untersuchungsdauer und die Platzierung der Messbereiche für die Zeit-Intensitätsmessung.

Im Anschluss daran untersuchen die Forscher die Schilddrüsen weiterer 90 gesunder Tiere unterschiedlicher Größe und Gewicht, um Normwerte und -bilder zu erhalten. Nur anhand dieser Normwerte können später Abweichungen erkannt und bewertet werden.

Die gesunden Hunde stammen aus dem Besitz der Stiftung Tierärztlichen Hochschule Hannover oder aus Privatbesitz. Die Untersuchungen an den Hunden aus Privatbesitz werden teilweise in Sedation und selbstverständlich nur mit Einverständniserklärung der jeweiligen Besitzer durchgeführt. Schließlich sollen auch 60 Hunde mit Schilddrüsenerkrankungen mit CEUS untersucht werden, um einerseits festzustellen, ob sich Hypothyreose und Euthyroid-Sick-Syndrom unterscheiden lassen und andererseits herauszufinden, wie gut sich Tumoren hinsichtlich ihres Verhaltens (gut- oder bösartig), ihrer Größe, ihrer Lage und des infiltrativen Wachstums beurteilen lassen.

Wenn CEUS hält, was es bisher verspricht, sind folgende Ergebnisse zu erwarten:

- Bei einer Hypothyreose aufgrund geschädigten Drüsengewebes: eine verminderte Kontrastmittelanreicherung in der Schilddrüse (verminderte Durchblutung)
- Bei einer Hypothyreose aufgrund einer akuten Entzündung der Schilddrüse: eine erhöhte Kontrastmittelanreicherung (vermehrte Durchblutung der Drüse)
- Bei einem Euthyroid-Sick-Syndrom: eine ähnliche Kontrastmittelanreicherung wie bei den gesunden Hunden
- Bei einem Schilddrüsentumor: eine starke Kontrastmittelanreicherung (wegen der starken Durchblutung von bösartigen Tumoren), eventuell eine bessere Abgrenzbarkeit des entarteten vom gesunden Gewebe
- Im Idealfall kann man die Krankheiten bereits an typischen Mustern der Kontrastmittelverteilung erkennen

Die Studie wird inklusive der Datenauswertung und der Erstellung eines Abschlussberichtes etwa zwei Jahre in Anspruch nehmen.

Barbara Welsch

Arbeitstitel der Studie:
Evaluierung der Schilddrüsenperfusion mittels kontrastgestütztem Ultraschall („contrast enhanced ultrasound“, CEUS) bei gesunden und schilddrüsen-erkrankten Hunden.

Kontakt

Prof. Dr. Reinhard Mischke
Klinik für Kleintiere
Stiftung Tierärztliche
Hochschule Hannover
Bünteweg 9
30559 Hannover
reinhard.mischke@tiho-hannover.de
katja.rumstedt@tiho-hannover.de