



Sveriges lantbruksuniversitet
Fakulteten för veterinärmedicin och husdjursvetenskap

Kan flamskyddsmedel i hemmet skada kattens sköldkörtel?

Maria Lyberg





Sveriges lantbruksuniversitet
Fakulteten för veterinärmedicin och husdjursvetenskap

Kan flamskyddsmedel i hemmet skada kattens sköldkörtel?

May brominated flame retardants in our homes damage the thyroid gland of our cats?

Maria Lyberg

Handledare:

Jonas Tallqvist och Pia Larsson SLU, Institutionen för biomedicin och veterinär folkhälsovetenskap

Examinator:

Eva Tydén, SLU, Institutionen för biomedicin och veterinär folkhälsovetenskap

Omfattning: 15 hp
Kurstitel: Självständigt arbete i veterinärmedicin
Kurskod: EX0700
Program: Veterinärprogrammet
Nivå: Grund, G2E

Utgivningsort: SLU Uppsala
Utgivningsår: 2013
Omslagsbild: Blässe född 1999, diagnostiserad men hypertyroidism september 2011.
Foto: Ida Åghran

Serienamn, delnr: Veterinärprogrammet, examensarbete för kandidatexamen Nr. 2013: 21
Institutionen för biomedicin och veterinär folkhälsovetenskap, SLU

On-line publicering: <http://epsilon.slu.se>

Nyckelord: Sköldkörtel, katt, bromerade flamskyddsmedel, PBDE, thyroideahormon, hypertyroidism

Key words: Thyroid gland, feline, brominated flame retardants, PBDE, thyroideahormon, hyperthyroidism

INNEHÅLLSFÖRTECKNING

Sammanfattning	1
Summary	2
Inledning.....	3
Material och metoder	3
Litteraturoversikt.....	3
Tyroidea	3
Trijodin (T3) och Tyroxin (T4).....	4
Reglering av hormonutsöndring.....	4
Funktion	4
Hypertyroidism.....	5
Hypotyroidism.....	5
Bromerade flamskyddsmedel.....	5
ADME - Absorption, Distribution, Metabolism och Elimination.....	5
PBDE.....	6
Diskussion	8
Litteraturförteckning	10

SAMMANFATTNING

Bromerade flamskyddsmedel (BFR) är kemiska föreningar innehållandes brom som tillsätts till föremål med syfte att minimera skador vid en eventuell brand. De finns bland annat i möbler, textilier och elektronisk utrustning och de blev under senare delen av 1900-talet mycket frekvent använda över hela världen. I dag har man börjat fundera på om dessa ämnen lämnat oönskade spår i våra hem som kan ha negativa följder för vår och våra husdjurs hälsa. Man misstänker att vissa grupper av BFR stör det endokrina systemet i kroppen och en specifik frågeställning som ställt av många forskare är om de har en negativ effekt på sköldkörteln och dess hormon. Sköldkörteln är ett av kroppens viktigaste endokrina organ och styr bland annat tillväxt och metabolism i flera olika vävnader. En ökad eller nedsatt funktion hos sköldkörteln kan leda till mycket allvarliga konsekvenser för kroppen. Samtidigt som användningen av BFR ökade under slutet av 1970-talet upptäcktes också de första fallen av hypertyroidism, en överproduktion av sköldkörtelhormon, hos katt. Denna sjukdom har sedan dess ökat och är idag kattens vanligaste endokrina rubbning. I denna litteraturstudie studeras om det finns något påvisat samband mellan en specifik typ av BFR, polybromerade difenyletrar (PBDE), och hypertyroidism hos katt. PBDE är till strukturen väldigt lik sköldkörtelhormonet thyroxin vilket har väckt intresse för mer ingående studier av just denna grupp av BFR. Man har ställt sig frågan om PBDE kan konkurrera ut thyroxin vid olika receptorer och transportprotein i kroppen. Det har också i flertalet studier kunnat visas att PBDE har en negativ endokrin påverkan. Dock har resultaten varit varierande och svaren i många fall otillräckliga vilket gör att ytterligare forskning kommer krävas gällande PBDE och dess påverkan på sköldkörteln.

SUMMARY

Brominated flame retardants (BFR) are chemical compounds consisting partly of bromine and are added to objects in order to minimize the damage in case of a fire. They can be found in furniture, textiles and electronic equipment and during the later part of the 20th century their presence escalated in households worldwide. It is not until today that we have started to discover the negative impact these compounds have on our and our pet's health. It has been suggested that some groups of BFRs disrupt the endocrine system of the body and many researchers debate whether or not they have a negative effect on the thyroid gland and its hormones. The thyroid gland is one of the body's most important endocrine organs and among many things it controls growth and metabolism in various tissues. A reduced or intensified function in this gland could have a major effect on the body. At the same time as the use of BFRs increased during the late 1970s the first cases of feline hyperthyroidism, an overproduction of the thyroid hormones, were diagnosed. Since then the disease has increased and is now the most common endocrine disorder in cats. The goal of this study is to analyse whether there is a clarified relationship between a specific type of BFRs, polybrominated diphenylethers (PBDE), and feline hyperthyroidism. The structure of PBDEs is similar to the structure of the thyroid hormone thyroxine, which has increased the interest for more detailed study of this particular group of BFRs. It has been suggested that PBDEs can compete with the receptors and transport proteins of thyroxine. Many studies have shown that PBDEs have a negative endocrine effect. However, the results are inconsistent and in many cases inadequate, which means that further research in this specific area will be required to show exactly how much PBDE affects the thyroid gland in cats.

INLEDNING

Sedan de första fallen av hypertyroidism konstaterades hos katt i slutet av 1970-talet (Peterson et al. 1979) har man letat efter en bakgrund till den numera vanligaste endokrina sjukdomen hos ett av våra populäraste husdjur. Teorierna är många och studier från flera olika synvinklar har utförts utan att man hittills har kunnat fastställa en ensam orsak till sjukdomen. En teori är att miljön som katten lever i påverkar sjukdomsutvecklingen. Teorin grundas i att man de senaste 30 åren parallellt med en ökad prevalens av hypertyroidism hos katt även uppmätt en ökad mängd BFR i damm, bland annat i amerikanska hushåll (Dye et al. 2007). Bromerade flamskyddsmedel är en stor grupp av ämne med ganska olika egenskaper och strukturer (OECD 2004) varför denna litteraturstudie kommer koncentrera sig på en specifik BFR, polybromerade difenyletrar (PBDE). PBDE är till strukturen väldigt lik tyroideahormonet thyroxin vilket har fått forskare världen över att misstänka att detta flamskyddsmedel kan binda kompetitivt till samma receptorer som thyroxin och då ha en negativ eller hämmande effekt på kroppen (Birnbaum & Staskal 2004) (Mensching et al. 2012). Då katter i stor utsträckning lever i samma miljö som människan har intresset för att använda katten som en modell för vidare forskning inom detta område ökat kraftigt de senaste åren. Samtidigt är feline hypertyroidism ett växande problem bland våra katter. I denna litteraturstudie kommer därför sambandet mellan PBDE och dess påverkan på sköldkörteln hos katt att studeras närmare.

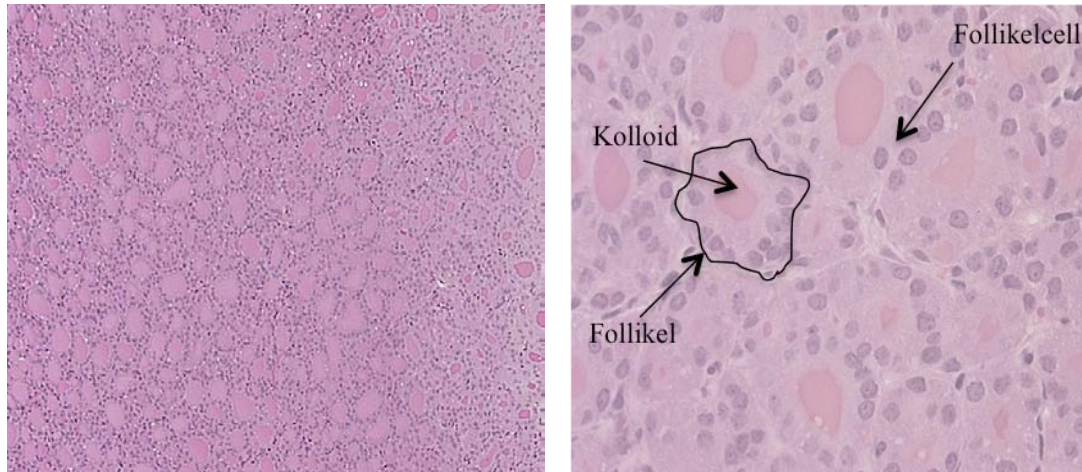
MATERIAL OCH METODER

Kandidatarbetet i veterinärmedicin är en litteraturstudie. Informationen är hämtad från olika databaser och kurslitteratur. Databaserna som använts är PubMed, Scopus och Web of Knowledge. Sökorden som använts är thyroid gland, feline, brominated flame retardants, PBDE, hyperthyroidism, hormone, endocrine disruption, ADME – Absorption, Distribution, Metabolism, Elimination. För information om sköldkörteln användes Physiology of domestic animals. 2. ed, Sjaastad, Øystein V, Hove, Knut & Sand, Olav (2010).

LITTERATURÖVERSIKT

Tyroidea

Sköldkörteln är en av kroppens viktigaste endokrina organ och dess främsta uppgift är att kontrollera ämnesomsättningen i kroppen. Körteln består hos de flesta djurslag av två lober, som ibland kan vara sammanlänkade av en sträng bindväv kallad isthmus, och lokaliseras medialt på båda sidor om trachea strax kaudalt om larynx. Vävnaden utgörs av folliklar. Dessa består av follikelceller som omsluter ett lumen innehållandes kolloid (figur 1). Kolloiden består till största delen av tyroglobulin. Tyroglobulin krävs för att kunna tillverka tyroideahormonen T3 och T4. Mellan folliklarna finns bindväv och c-celler, eller som de också kallas parafollikulära celler. Dessa tillverkar calcitonin vilket är ett kalciumreglerande hormon (Sjaastad et al. 2010).



Figur 1: Histologiska bilder av thyroidea.

Foto: Elisabeth Ekstedt, Sektionen för anatomi och fysiologi, SLU.

Trijodin (T3) och Tyroxin (T4)

Tyroideahormon bildas genom att aminosyran tyrosin binder till oxiderat jod. Omkring 30 sådana föreningar av tyrosin och jod bildar sedan tillsammans en tyroglobulin. Tyroglobulinet tas in i follikelcellerna via pinocytos och klyvs med hjälp av proteaser till huvudsakligen T3 eller T4 (samt mono- och dityrosin). Det bildas störst andel T4 (90 %) men det är T3 som är den mest biologiskt aktiva. T4 omvandlas i stor utsträckning till T3 perifert i kroppen. Cirka 90 % av de tyroideahormon som frisätts i blodet är bundna till transportprotein, framförallt transtyretin, men tyroideahormon är främst biologiskt aktiva i sin fria form. Blodet utgör en stor reserv av tyroideahormon (Sjaastad et al. 2010).

Reglering av hormonutsöndring

Utsöndringen av T3 och T4 från sköldkörteln regleras genom negativ feedback till hypotalamus och hypofysen i hjärnan. Kroppen skickar signal till hypotalamus när mer tyroideahormon måste utsöndras från sköldkörteln. Hypotalamus signalerar i sin tur till hypofysen som utsöndrar tyreoidestimulerande hormon (TSH). TSH tar sig till sköldkörteln och ökar på utsöndringen av T3 och T4. När tillräckligt med tyroideahormon finns i blodet skickas en signal till hypofysen att sluta utsöndra TSH och därmed minskar även utsöndringen av sköldkörtelhormon (Sjaastad et al. 2010).

Funktion

Sköldkörteln ökar den metaboliska aktiviteten i många av kroppens vävnader. Detta resulterar bland annat i ökad sekretion och motilitet i tarmen, ökad sekretion från andra endokrina körtlar som till exempel binjuren och paratyroidea, ökad cardiac output/hjärtminutvolym och hjärtfrekvens samt ökad tillväxthastighet hos unga individer (Sjaastad et al. 2010).

Hypertyroidism

Vid hypertyroidism sker en överproduktion av tyroideahormon vilket ger en klinisk symptombild med bland annat avmagring, polyfagi, polyuri/polydipsi, alopeci, minskad muskelmassa, rastlöshet samt hyperaktivitet. Man kan ofta känna en bilateral förstoring av sköldkörteln vid palpation. I ett blodprov kan man se förhöjda värden av T4. Dock är denna serumkoncentration väldigt varierande beroende på när blodprovet tas och ytterligare metoder som till exempel scintigrafi bör användas vid diagnostisering (Sjaastad et al. 2010).

Hypotyroidism

Hypotyroidism innebär tvärtom en brist på tyroideahormon i kroppen vilket ger symptom som köldintolerans, trötthet, bradykardi, förstoppning, viktökning, ödem, torr hud och klåda, svettningar samt depression. Tidig hypotyroidism är ofta asymtomatisk. I ett blodprov kan man se högt TSH men ett lågt T4 (Sjaastad et al. 2010).

Bromerade flamskyddsmedel

BFR tillförs till särskilt lättantändliga, men ändå vanligt förekommande, föremål i vår närmiljö som till exempel gardiner, möbler och elektrisk utrustning för att förhindra allt för stor skada vid en eventuell brand. De försvårar antändningen av material och leder till rökutveckling snarare än lågor (OECD 1994). BFR delas in i tre stycken huvudgrupper: Tetrabrombisfenol A (TBBPA), Hexabromocyclodekan (HBCD) och Polybromerade difenyletrar (PBDE) som i sin tur delas in i tre grupper: Dekabromodifenyletan (DBDE), Octabromodifenyletrar (OBDE), Pentabromodifenyletrar (pentaBDE). Vetenskapliga studier kring BFR har de senaste åren intresserat många forskare då man misstänker att dessa mycket vanligt förekommande ämnena i vår närmiljö påverkar oss toxiskt (Birnbaum & Staskal 2004).

ADME - Absorption, Distribution, Metabolism och Elimination

ADME hos BFR är inte helt utrett men delar av hur kroppen omsätter dessa ämnen börjar så sakta att kartläggas. En studie gjord av ADME hos decabromodifenyletrar (decaBDE) hos mus och råttor 2003 visade att minst 10 % absorberades men man kunde inte utesluta att denna siffra i verkligheten var högre då 65 % av det som utsöndrades via feaces var metaboliter av decaBDE. Dock kunde man se att den huvudsakliga exkretionen, cirka 90 %, skedde via feaces. Man drog utifrån denna studie slutsatsen att decaBDE metaboliseras i stor utsträckning, utsöndras snabbt och har en marginell distribuering till fettvävnad (Morck et al. 2003). I en annan studie publicerad 2012 kunde man visa att PBDE-metabolismen hos katter skiljer sig mot människor. Kattens metabolism av PBDE tar mycket längre tid än människans (Norrgran et al. 2012). Om detta har att göra med kattens bristande kapacitet att metabolisera via glukuronsyrakonjugering kunde man inte fastställa men det skulle kunna utgöra en möjlig orsak (Court & Greenblatt 1997).

PBDE

PBDE är en av de största undergrupperna av BFR. De är stabila, lipofila, delvis vattenlösliga föreningar som är persistenta och bioackumuleras i näringskedjan. Varje år produceras cirka 150 000 ton BFR och PBDE utgör cirka en tredjedel av dessa (OECD 2004). PBDE är till strukturen väldigt lik tyroideahormonet tyroxin (de Wit 2002).

Exponering

De senaste åren har många mätningar gjorts av halten PBDE i miljön. Man har funnit höga koncentrationer i damm (Suzuki et al. 2008) bland annat i en studie gjord i amerikanska hushåll (Stapleton et al. 2005). Dessutom har man sett en ökad halt PBDE i bröstmjölk hos svenska kvinnor. Studien visade en ökning på fyra till fem procent mellan 1980 och 2002. Från 2002 har man dock sett en mer stabiliserande trend, troligtvis på grund av försök att minska användningen av BFR i världen (Fangstrom et al. 2008). Studier finns som visar att barn, liksom katter, uppvisar högre serumkoncentrationer av PBDE än vuxna människor. Teorin bakom dessa resultat är att barn och katter tillbringar mer av sin tid på golvnivå och att de på så sätt kommer i närmare kontakt med damm i hemmen (figur 2.) Samtidigt har barn och katter en större tendens att få i sig dammpartiklar genom sina naturliga beteenden, barn genom att "smaka" på många olika saker i hemmet (Fischer et al. 2006) och katter, eftersom de är mycket renliga djur, när de tvättar bort damm ur pälsen (Dye et al. 2007; Fischer et al. 2006).



Figur 2: "Blässe" Foto: Ida Åghran.

Påverkan på sköldkörteln

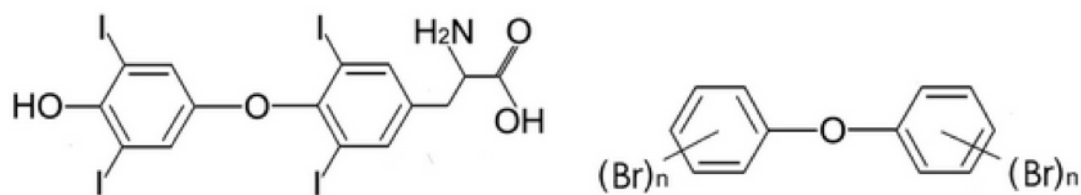
Det finns inga forskningsresultat som har bevisat att PBDE har en direkt påverkan på sköldkörteln. Däremot visar många studier ett samband mellan hypertyroidism och katter som lever mestadels inomhus vilket tyder på att något i inomhusmiljön påverkar dessa individer (Scarlett, Moise & Rayl 1988). I en studie gjord på katter i Kalifornien 2011 kunde man visa att serumkoncentrationerna av PBDE generellt var ganska hög men ett tydligt samband till hypertyroidism kunde inte ses (Guo et al.

2012). En annan studie publicerad 2012 visar att nivåerna av PBDE var högre i hem där det fanns hypertyroida katter men man kunde inte visa något signifikant samband mellan T4 och PBDE i serum (Mensching et al. 2012).

Den frekventa ökningen av hypertyroidism hos katt från slutet av 1970-talet och fram till slutet av 1990-talet (Scarlett, Moise & Rayl 1988) (Edinboro et al. 2004) som sammanfaller med frekvensökningen av PBDE-halterna i hemmen talar dock fortfarande för att det finns någon form av samband mellan dessa två. I en Nya Zeeländsk fall-kontroll studie gjord mellan december 1996 och februari 1998 kunde man visa att katter som sover främst på golvet hade en ökad risk att utveckla hypertyroidism jämfört med katter som sov någon annanstans (Olczak et al. 2005). Katter som spenderar mycket tid sovandes på golvet utsätts för mer damm än en katt som sover i en soffa eller en säng och kommer därmed också i kontakt med högre halter av PBDE. Detta stöder teorin att PBDE skulle kunna orsaka hypertyroidism hos katt. Dock stöder övriga resultat i studien även teorin att hypertyroidism är en multifaktoriell sjukdom hos katt då man fann att det innebar en ökad risk för att utveckla hypertyroidism om man åt burkmat, var hona samt att det var en skyddande faktor att vara raskatt. Anmärkningsvärt med denna studie var att man fick ett liknande resultat som studier gjorda i andra världsdelar och med tanke på Nya Zeelands isolerade läge och begränsande import och export av katter kan man mer eller mindre utesluta att hypertyroidism skulle orsakas av ett smittsamt agens.

Innehåll i burkmat jämfört med torrfoder samt innehållet i kattsand har studerats av flertalet forskare utan att de har kunnat urskilja en ensam av dessa faktorer som bakomliggande orsak till förändrad funktion i sköldkörteln hos katt (Kass et al. 1999). I denna studie från 1999 jämförde de dessutom olika märken av kattsand utan att finna att detta påverkade utvecklingen av hypertyroidism. Detta resultat visar på att användandet av kattsand snarare representerar en katt som spenderar merparten av sin tid inomhus och därmed utsätts för allt vad en sådan miljö kan innebära, än att kattsanden i sig skulle vara en bidragande orsak till den endokrina störningen.

PBDE är till strukturen lik thyroxin (figur 3) varför man misstänker att de kan interagera med samma receptorer och transportprotein. Forskning gjord på PBDEs förmåga att binda till transtyretin, ett av de viktigaste transportproteinerna av tyroideahormon, har inte visat några tydliga resultat men man har däremot visat att vissa hydroxylerade metaboliter av PBDE har hög potens att binda kompetativt till transtyretin in vitro (Meerts et al. 2000). I samma studie kunde man även se ett samband mellan ökad bromeringsgrad och PBDEs affinitet för transtyretin. De PBDEs med högst bromeringsgrad band alltså i högre utsträckning till transtyretin än de övriga.



Figur 3: Strukturell formel av T4 och PBDE

I en artikel från 2001 har en forskargrupp studerat en viss typ av PBDE och dess effekt på serumhalten av fritt tyroxin (T4), totalt T4 och TSH i råttor och möss. Resultaten visar en minskning av både fritt T4 och totalt T4 hos båda djurslagen medan TSH i princip var oförändrat. Råttor visade sig mer känsliga än möss (Hallgren et al. 2001). Det oförändrade TSH-värdet indikerar att förändringen i T4-värdena inte är sekundära till en TSH-påverkan utan beror på andra orelaterade faktorer.

Det finns flertalet andra teorier i hur PBDE skulle kunna påverka sköldkörteln och dess hormon. Till exempel har man i en studie från 2009 försökt visa hur PBDE genom att hämma de deiodinas som bryter ner T4 till T3 ute i kroppen lurar sköldkörteln att öka på tyroxinproduktion (Szabo et al. 2009). I samma studie visar man även på ett samband mellan exponering av olika PBDEs och en ökning i uridindifosfatglukoronsyl-transferas (UGT). UGT är delaktigt i metabolismen av T4. En ökning av UGT ger en minskning i koncentrationen av cirkulerande T4 vilket även det är en signal till sköldkörteln att producera mer tyroideahormon. Likaså i en studie publicerad 2002 antyder man att PBDE inducerar en ökning i UGT som sen kan förklara minskningen i serumkoncentrationen av T4 (Hallgren & Darnerud 2002). I denna studie uppnåddes dock inget signifikant resultat, även om ett samband mellan PBDE och sänkta serumnivåer av T4 kunde påvisas, så det återstår att bekräfta teorin med ytterligare studier.

DISKUSSION

Att det bara skulle vara en tillfällighet att antalet katter med diagnostiserad hypertyroidism ökade under samma period som de uppmätta halterna av PBDE världen över också ökade är en teori svår att förkasta. Ändå har man haft stora problem att faktiskt bevisa att PBDE verkligen är den orsakande faktorn till en överproduktion av sköldkörtelhormon. Det faktum att man har sett en koppling mellan höga halter av PBDE i hushållsdamm i hem där hypertyroida katter bodde jämfört med hem där icke hypertyroida katter bodde (Mensching et al. 2012) styrker teorin. Stöd finns även i de studier som visar ett samband mellan ökad risk för utveckling av hypertyroidism och att vara innekatt (Scarlett et al. 1988). De senare studierna visar dock inte helt klart att PBDE skulle vara den huvudsakligt orsakande faktorn då en innekatt utsätts för en mängd andra faktorer i sin vardag som kan påverka sköldkörteln så som burkmat, kattsand, loppmedel med mera (Kass et al. 1999).

Man vet att PBDE till strukturen påminner mycket om strukturen hos tyroideahormonet thyroxin (T4) vilket gör att möjligheten för PBDE och dess metaboliter att interagera med samma receptorer och transportörer i kroppen som T4 borde vara stor. Detta har också visats i in vitro studier (Meerts et al. 2000). Dock återstår att utreda exakt hur och var PBDE interagerar med thyroxin.

Samtidigt som många studier visar på ett samband mellan PBDE och ökade serumkoncentrationerna av T4 på grund av feline hypertyroidism har andra studier, gjorda på råttor och möss, snarare visat en minskning av serumhalterna av T4 efter påverkan från PBDE (Hallgren et al. 2001). Man tror att detta beror på att PBDE uppreglerar UGT. Men om det senare resultatet beror på att katter och gnagare påverkas av och metaboliserar PBDE på olika sätt återstår för framtida forskning att ta reda på. Man vet dock redan idag att katter har en annorlunda metabolism än många andra däggdjur (Court & Greenblatt 1997) vilket skulle kunna vara en förklaring till att de reagerar tvärtemot gnagarna.

Vidare kan man fundera på om det kan ligga naturliga orsaker bakom ökningen av diagnostiserade fall av feline hypertyroidism de senaste årtiondena. Katten har blivit ett allt mer populärt husdjur som tar en större plats i den mänskliga vardagen. I och med att människan idag ser på katten som ett sällskapsdjur snarare än som en "musfångare" har kattens levnadsvillkor också ändrats. Man vet att katter idag lever längre än för 30 år sedan (Scarlett, Moise & Rayl 1988). Beror då ökningen av diagnostiserat fall av hypertyroidism på att katterna lever längre och därmed hinner med att utveckla sjukdomen? Diagnostiseras fler fall för att vi idag är bättre på att ta hand om våra husdjur och ta dem till veterinär vid minsta tecken på sjukdom eller blir faktiskt fler sjuka för att de i och med ökad ålder också under längre tid kan utsättas för mer bromerade flamskyddsmedel? En annan delvis, om än inte avgörande, faktor är med största sannolikhet en ökad medvetenhet om sjukdomen. Veterinärer idag är bättre på att diagnostisera hypertyroidism än de var för 30 år sedan, de har en ökad medvetenhet och kunskap samtidigt som även djurägaren är mer uppmärksam och påläst. Detta leder till en snabbare och säkrare diagnostik.

Utifrån denna litteraturstudie kan man dra slutsatsen att PBDEs påverkan på sköldkörteln hos katt är långtifrån färdigutredd. Mycket tyder på att ett samband finns. Dock kommer ytterligare forskning inom området krävas innan vi har svar på i hur stor utsträckning som miljön i våra hem påverkar människors och djurs hälsa negativt.

LITTERATURFÖRTECKNING

- Birnbaum, LS & Staskal, DF 2004, 'Brominated flame retardants: cause for concern?', *Environ Health Perspect*, vol. 112, no. 1, pp. 9-17.
- Court, MH & Greenblatt, DJ 1997, 'Biochemical basis for deficient paracetamol glucuronidation in cats: an interspecies comparison of enzyme constraint in liver microsomes', *The Journal of Pharmacy and Pharmacology*, vol. 49, no. 4, pp. 446-9.
- de Wit, CA 2002, 'An overview of brominated flame retardants in the environment', in *Chemosphere*, England, vol. 46, pp. 583-624.
- Dye, JA, Venier, M, Zhu, L, Ward, CR, Hites, RA & Birnbaum, LS 2007, 'Elevated PBDE levels in pet cats: sentinels for humans?', *Environmental Science and Technology*, vol. 41, no. 18, pp. 6350-6.
- Edinboro, CH, Scott-Moncrieff, JC, Janovitz, E, Thacker, HL & Glickman, LT 2004, 'Epidemiologic study of relationships between consumption of commercial canned food and risk of hyperthyroidism in cats', *Journal of the American Veterinary Medical Association*, vol. 224, no. 6, pp. 879-86.
- Fangstrom, B, Athanassiadis, I, Odsjo, T, Noren, K & Bergman, A 2008, 'Temporal trends of polybrominated diphenyl ethers and hexabromocyclododecane in milk from Stockholm mothers, 1980-2004', *Molecular Nutrition and Food Research*, vol. 52, no. 2, pp. 187-93.
- Fischer, D, Hooper, K, Athanasiadou, M, Athanassiadis, I & Bergman, A 2006, 'Children show highest levels of polybrominated diphenyl ethers in a California family of four: a case study', *Environmental Health Perspective*, vol. 114, no. 10, pp. 1581-4.
- Guo, W, Park, JS, Wang, Y, Gardner, S, Baek, C, Petreas, M & Hooper, K 2012, 'High polybrominated diphenyl ether levels in California house cats: house dust a primary source?', *Environmental Toxicology and Chemistry/SETAC*, vol. 31, no. 2, pp. 301-6.
- Hallgren, S & Darnerud, PO 2002, 'Polybrominated diphenyl ethers (PBDEs), polychlorinated biphenyls (PCBs) and chlorinated paraffins (CPs) in rats-testing interactions and mechanisms for thyroid hormone effects', in *Toxicology*, Ireland, vol. 177, pp. 227-43.
- Hallgren, S, Sinjari, T, Hakansson, H & Darnerud, PO 2001, 'Effects of polybrominated diphenyl ethers (PBDEs) and polychlorinated biphenyls (PCBs) on thyroid hormone and vitamin A levels in rats and mice', *Archives of Toxicology*, vol. 75, no. 4, pp. 200-8.
- Kass, PH, Peterson, ME, Levy, J, James, K, Becker, DV & Cowgill, LD 1999, 'Evaluation of environmental, nutritional, and host factors in cats with hyperthyroidism', *Journal of Veterinary Internal Medicine*, vol. 13, no. 4, pp. 323-9.
- Meerts, IA, van Zanden, JJ, Luijckx, EA, van Leeuwen-Bol, I, Marsh, G, Jakobsson, E, Bergman, A & Brouwer, A 2000, 'Potent competitive interactions of some brominated flame retardants and related compounds with human transthyretin in vitro', *Toxicological Sciences*, vol. 56, no. 1, pp. 95-104.
- Mensching, DA, Slater, M, Scott, JW, Ferguson, DC & Beasley, VR 2012, 'The feline thyroid gland: a model for endocrine disruption by polybrominated diphenyl ethers (PBDEs)?', *Journal of Toxicology and Environmental Health A*, vol. 75, no. 4, pp. 201-12.

- Morck, A, Hakk, H, Orn, U & Klasson Wehler, E 2003, 'Decabromodiphenyl ether in the rat: absorption, distribution, metabolism, and excretion', in *Drug Metabolism and Disposition: The Biological Fate of Chemicals*, United States, vol. 31, pp. 900-7.
- Norrgran, J, Jones, B, Lindquist, NG & Bergman, A 2012, 'Decabromobiphenyl, polybrominated diphenyl ethers, and brominated phenolic compounds in serum of cats diagnosed with the endocrine disease feline hyperthyroidism', *Archives of Environmental Contamination and Toxicology*, vol. 63, no. 1, pp. 161-8.
- OECD: *Risk reduction monograph: background and national experience with reducing risk*. No. 3, Selected brominated flame retardants. (1994). Paris: Organisation for Economic Co-operation and Development
- Olczak, J, Jones, BR, Pfeiffer, DU, Squires, RA, Morris, RS & Markwell, PJ 2005, 'Multivariate analysis of risk factors for feline hyperthyroidism in New Zealand', *New Zealand Veterinary Journal*, vol. 53, no. 1, pp. 53-8.
- Peterson, M.E, Johnson, Andrews L.K (1979) Spontaneous hyperthyroidism in the cat. *The Animal Medical Center*, New York, NY.
- Scarlett, JM, Moise, NS & Rayl, J 1988, 'Feline hyperthyroidism: a descriptive and case-control study', *Preventive Veterinary Medicine*, vol. 6, no. 4, pp. 295-309.
- Sjaastad, Øystein V., Hove, Knut & Sand, Olav (2010). Physiology of domestic animals. 2. ed. Oslo: *Scandinavian Veterinary Press*
- Stapleton, HM, Dodder, NG, Offenber, JH, Schantz, MM & Wise, SA 2005, 'Polybrominated diphenyl ethers in house dust and clothes dryer lint', *Environmental Science and Technology*, vol. 39, no. 4, pp. 925-31.
- Suzuki, G, Takigami, H, Watanabe, M, Takahashi, S, Nose, K, Asari, M & Sakai, S 2008, 'Identification of brominated and chlorinated phenols as potential thyroid-disrupting compounds in indoor dusts', *Environmental Science and Technology*, vol. 42, no. 5, pp. 1794-800.
- Szabo, DT, Richardson, VM, Ross, DG, Diliberto, JJ, Kodavanti, PR & Birnbaum, LS 2009, 'Effects of perinatal PBDE exposure on hepatic phase I, phase II, phase III, and deiodinase 1 gene expression involved in thyroid hormone metabolism in male rat pups', in *Toxicological Science*, United States, vol. 107, pp. 27-39.