

# Hypothyreose beim Hund

Claudia E. Reusch (Dipl ECVIM-CA) und Felicitas S. Boretti (Dipl ACVIM)

## Einleitung

Die Hypothyreose ist nach dem Diabetes mellitus und dem Cushing-Syndrom die häufigste Endokrinopathie des Hundes. Wenn die Erkrankung richtig therapiert wird, sind die Chancen für eine vollständige Wiederherstellung sehr gut. Allerdings bereitet die Diagnosestellung aufgrund der schleichenden Krankheitsentwicklung, der unspezifischen klinischen Symptome und der Limite der momentan zur Verfügung stehenden Tests oftmals Probleme.

## Ätiopathogenese

Die Schilddrüsen sind paarige Organe und liegen als getrennte Lappen der Trachea zu beiden Seiten eng an. In der Schilddrüse werden die Hormone Thyroxin (T<sub>4</sub>) und Trijodthyronin (T<sub>3</sub>) sowie das für die Regulation des Kalziumhaushaltes mitverantwortliche Kalzitinin gebildet. Während die T<sub>4</sub>-Synthese vollumfänglich in der Schilddrüse erfolgt, ist das für T<sub>3</sub> nur zu etwa 20 % der Fall, die übrigen 80 % entstehen in anderen Geweben durch Konversion von T<sub>4</sub>. Die Hormonsynthese der Schilddrüse steht unter direkter Kontrolle des im Hypophysenvorder-

lappen gebildeten Thyreotropen Hormons (TSH), welches wiederum durch das Thyreotropin-Releasing Hormon (TRH) des Hypothalamus reguliert wird (Abb. 1). Eine Hypothyreose kann prinzipiell durch Defekte auf jeder der drei Ebenen entstehen, im weitaus überwiegenden Teil der erworbenen Fälle besteht eine primäre Erkrankung, d.h. die Ursache liegt in der Schilddrüse. Die beiden wichtigsten primären Formen sind die lymphozytäre Thyreoiditis und die idiopathische Atrophie.

## Lymphozytäre Thyreoiditis

Bei etwa der Hälfte der Hunde mit primärer Hypothyreose liegt eine lymphozytäre Thyreoiditis zugrunde. Es handelt sich um eine immun-vermittelte Erkrankung, die histologisch charakterisiert ist durch diffuse oder multifokale Infiltration von Lymphozyten, Plasmazellen und Makrophagen. Parallel dazu sind in der Zirkulation Autoantikörper gegen Thyreoidea-Antigene wie Thyreoglobulin, T<sub>4</sub> und T<sub>3</sub> nachweisbar. Durch den Entzündungsprozess kommt es zu einer Zerstörung der Thyreoidea-follikel und zum Ersatz mit Bindegewebe. Der Verlauf ist langsam progredient und es kann Monate bis Jahre dauern, bis mehr als 75% des Schilddrüsengewebes zerstört sind und klinische Symptome auftreten. Nach Untersuchungen von Graham et al (2001 a) können während der Entwicklung einer Hypothyreose folgende histo-pathologische und funktionelle Stadien unterschieden werden:

a) subklinische Thyreoiditis: fokale Zellinfiltrationen, Thyreoglobulin-Autoantikörper nachweisbar, T<sub>4</sub> und TSH im Normalbereich, keine klinischen Symptome.

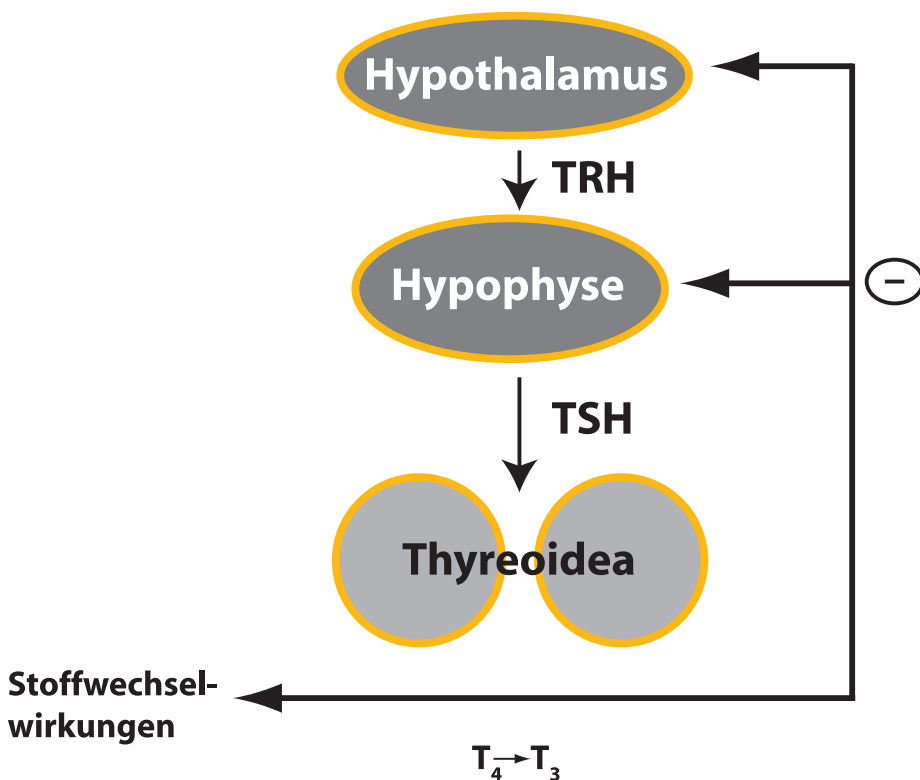


Abbildung 1

Hypothalamus-Hypophysenvorderlappen-Thyreoidea-Achse

Der negative Rückkoppelungsmechanismus wird durch T<sub>3</sub> ausgelöst, welches durch Deiodierung von T<sub>4</sub> entsteht. Auch hinsichtlich der Stoffwechselwirkungen ist das T<sub>3</sub> das eigentlich wirksame Hormon, während dem T<sub>4</sub> die Funktion eines Prohormons zukommt.

b) Antikörper-positive subklinische Hypothyreose: 60 – 70 % des Schilddrüsengewebes zerstört, Thyreoglobulin-Autoantikörper nachweisbar, TSH kompensatorisch erhöht zur Stimulierung des verbliebenen Gewebes, T4 ist noch normal, keine klinischen Symptome.

c) Antikörper-positive Hypothyreose: mehr als 75 % des Schilddrüsengewebes zerstört, Thyreoglobulin-Autoantikörper nachweisbar, TSH erhöht, T4 erniedrigt, klinische Symptome einer Hypothyreose.

d) Nicht-entzündliche atrophische Hypothyreose: Es ist möglich, dass es bei weiterem Fortschreiten zu einem vollständigen Ersatz des Schilddrüsengewebes durch Binde- und Fettgewebe und zum Verschwinden der Entzündungszellen kommt. Inwieweit dieses Stadium identisch ist mit der idiopathischen Atrophie (siehe weiter unten) ist momentan nicht bekannt. Autoantikörper sind (nicht mehr) nachweisbar, TSH ist erhöht, T4 erniedrigt und klinische Symptome einer Hypothyreose sind ausgeprägt.

Bisher sind die genauen Mechanismen, die zur Auslösung einer immun-vermittelten Zerstörung der Thyreoidea führen, nicht bekannt. Aufgrund des gehäuften Vorkommens in bestimmten Rassen und bestimmten Linien innerhalb einzelner Rassen spielen genetische Faktoren mit Sicherheit eine Rolle. Diese Annahme wird auch unterstützt durch die unterschiedliche Häufigkeit von Schilddrüsen-Autoantikörpern in verschiedenen Rassen (Nachreiner et al, 2002).

### Idiopathische Atrophie

Bei den meisten Hunden mit nicht-entzündlicher Hypothyreose liegt eine idiopathische Atrophie vor. Sie ist gekennzeichnet durch Degeneration der Follikelzellen und Ersatz des normalen Schilddrüsenparenchyms durch Binde- und Fettgewebe. Die Ursache ist nicht bekannt.

| Rasse                     | Anzahl |
|---------------------------|--------|
| Mischlinge                | 19     |
| Leonberger                | 4      |
| Briard                    | 3      |
| Englischer Cocker-Spaniel | 3      |
| Hovawart                  | 3      |
| Bearded Collie            | 2      |
| Berger de Pyrenees        | 2      |
| Bullterrier               | 2      |
| Chow-Chow                 | 2      |
| Deutscher Schäferhund     | 2      |
| Dalmatiner                | 2      |
| Golden Retriever          | 2      |
| Labrador Retriever        | 2      |
| Airedale Terrier          | 1      |
| Basset-Hound              | 1      |
| Bloodhound                | 1      |
| Berner Sennenhund         | 1      |
| Beauceron                 | 1      |
| Beagle                    | 1      |
| Do-Khyi                   | 1      |
| Dobermann                 | 1      |
| Epagneul Breton           | 1      |
| Eurasier                  | 1      |
| Grosser Münsterländer     | 1      |
| Irischer Setter           | 1      |
| Jack Russel Terrier       | 1      |
| Kleiner Münsterländer     | 1      |
| Pudel                     | 1      |
| Tibet Terrier             | 1      |
| Welsh Terrier             | 1      |
| Wolfsspitz                | 1      |

Tabelle 1  
Rassenverteilung bei 66 Hunden, bei denen an der Klinik für Kleintiermedizin der Universität Zürich eine Hypothyreose diagnostiziert wurde. Es waren insgesamt 30 Rassen vertreten.

Möglicherweise handelt es sich um eine eigenständige degenerative Erkrankung der Follikelzellen, es wird jedoch auch vermutet, dass die Erkrankung in einem Teil der Fälle das Endstadium einer lymphozytären Thyreoiditis darstellt. Thyreoidea-Autoantikörper sind bei der idiopathischen Atrophie nicht nachweisbar.

### Andere Ursachen einer primären Hypothyreose

Sehr seltene Ursachen für eine primäre Hypothyreose sind neoplastische Zerstörung der Thyreoidea, Thyreostatika und Strahlentherapie.

Weitere seltene Formen der Hypothyreose sind die sekundäre und die kongenitale Hypothyreose.

### Sekundäre Hypothyreose

Die Häufigkeit der sekundären Hypothyreose wird weniger als 5% angegeben. Da derartige Fälle jedoch bisher ausgesprochen selten dokumentiert wurden, ist es gut möglich, dass die tatsächliche Häufigkeit noch tiefer liegt. Die Ursache ist eine Läsion der TSH-produzierenden Zellen, z. B. eine Neoplasie. Daraus resultiert eine verminderte TSH-Sekretion, die wiederum eine verminderte Stimulierung und Atrophie der Thyreoidea zur Folge hat. Erkrankungen, die die Sekretion von TRH beeinträchtigen wurden bisher beim Hund nicht nachgewiesen.

### Kongenitale Hypothyreose

Angeborene Hypothyreose wird selten diagnostiziert. Es ist jedoch möglich, dass die wirkliche Inzidenz unterschätzt wird, da die meisten Tiere bereits kurz nach der Geburt sterben. Die meisten Fälle sind verursacht durch eine Dysgenese der Schilddrüse oder durch abnormale Hormonsynthese in der Schilddrüse, sehr selten ist die Erkrankung durch einen Defekt innerhalb der Hypophyse bedingt.

### Signalement

Im anglo-amerikanischen Sprachraum werden Dobermann, Golden Retriever, Labrador Retriever, Cocker-Spaniel, Irischer Setter und diverse Terrierrassen als besonders disponiert für eine Hypothyreose beschrieben (Dixon et al, 1999; Feldman und Nelson, 2004). In unserem eigenen

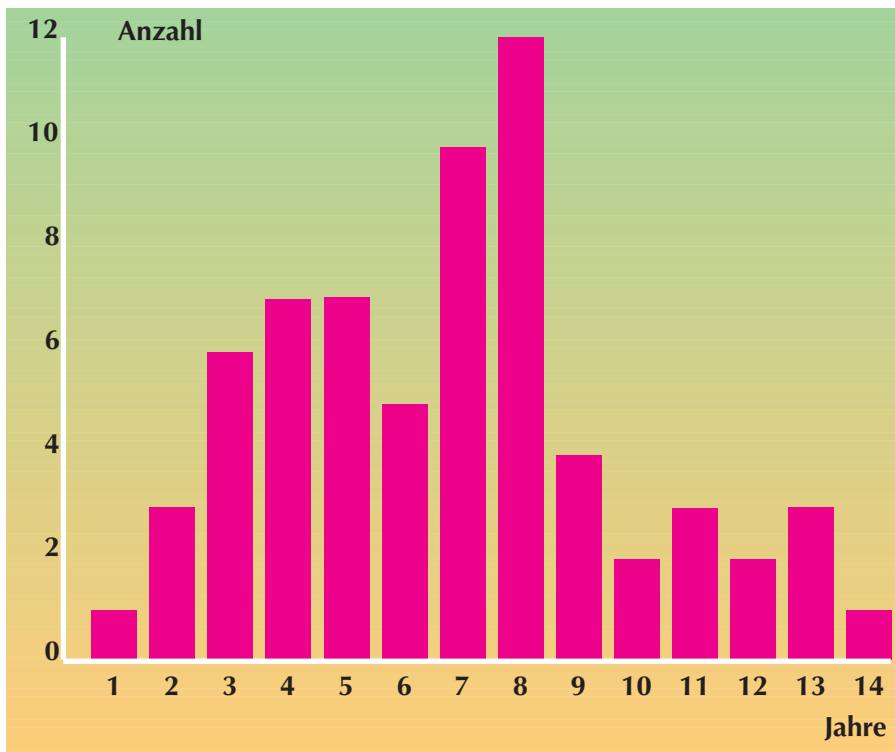


Abbildung 2  
 Altersverteilung bei 66 Hunden, bei denen an der Klinik für Kleintiermedizin der Universität Zürich eine Hypothyreose diagnostiziert wurde.

Patientengut konnten wir bisher keine klare Rassendisposition nachweisen. Von 66 Hunden, bei denen wir in den letzten Jahren eine Hypothyreose diagnostiziert haben, waren 19 Mischlinge und 47 Rassenhunde, die sich auf insgesamt 30 Rassen verteilten (siehe Tab. 1). Die Erkrankung kommt bei Hunden mittelgrosser und grosser Rassen häufiger vor als bei Hunden kleiner Rassen. Das Gewicht lag in unserer Population zwischen 7,8 und 77 kg (Median 31 kg), 55 der 66 Hunde waren schwerer als 20 kg (Boretti et al, 2003). Im Unterschied zur Situation in der Humanmedizin, wo Frauen wesentlich häufiger betroffen sind als Männer, gibt es beim Hund keine Geschlechtsdisposition (Feldman und Nelson, 2004). In unserem eigenen Patientengut überwogen die Rüden gegenüber den Hündinnen (38 zu 28). Die Erkrankung kann prin-

zipiell in jedem Alter auftreten, in unserer Population waren die Tiere zwischen 1 und 14 Jahre alt mit einem Median von 7 Jahren (Abb. 2).

**Klinische Symptome**

Schilddrüsenhormone spielen eine zentrale Rolle im Kohlenhydrat-, Fett- und Proteinstoffwechsel sowie im Wärmehaushalt und greifen in die

Regulation anderer Hormone ein. Zudem sind sie wichtig für eine ungestörte Entwicklung des Fötus (insbesondere seines Nerven- und Skelettsystems). Die klinischen Symptome reflektieren den entsprechenden multisystemischen Charakter der Erkrankung, sie sind unspezifisch und ihr Schweregrad kann von geringgradig bis schwer reichen. Die Erkrankung entwickelt sich schleichend über Monate und Jahre hinweg. Dies kann dazu führen, dass der Besitzer sich an die Veränderungen, die sein Hund zeigt, „gewöhnt“, oder die Symptome dem zunehmenden Alter des Hundes zuschreibt. Erst nach erfolgreicher Behandlung wird dann deutlich, wie krank der Hund in Wirklichkeit war.

Im Vordergrund stehen meist allgemeine metabolische Symptome, wie Trägheit, Leistungsschwäche, vermehrtes Schlafbedürfnis, Gewichtszunahme ohne erhöhte Futterraufnahme und Kälteintoleranz. Sie sind Ausdruck des herabgesetzten Stoffwechsels und ihr Schweregrad korreliert mit der Dauer der Erkrankung. Es ist zu beachten, dass Adipositas zwar ein häufiges Symptom einer Hypothyreose darstellt, die Hypothyreose jedoch selten die Ursache von Adipositas ist. Weit häufigere Ursachen sind Über- und Fehlernährung. Etwa 85% der Hunde mit Hypothyreose haben zumindest eines der metabolischen Symptome (Abb. 3).

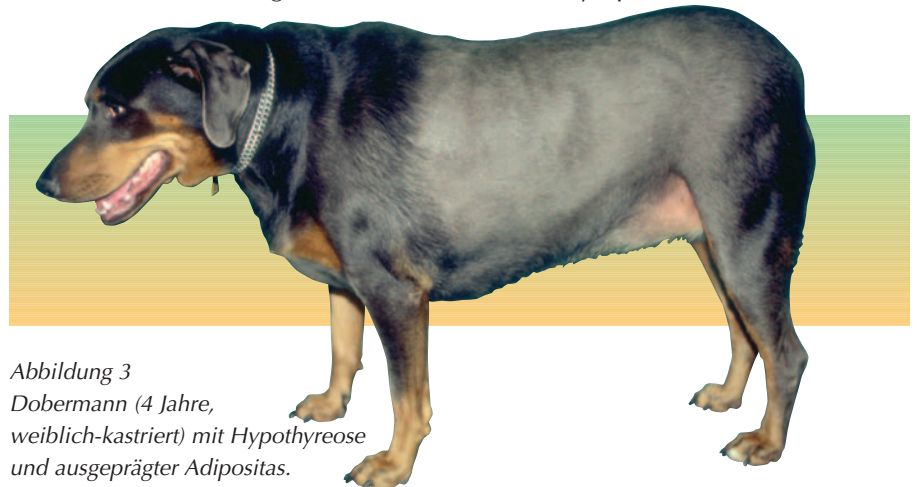


Abbildung 3  
 Dobermann (4 Jahre, weiblich-kastriert) mit Hypothyreose und ausgeprägter Adipositas.



Abbildung 4  
Eurasier (3 Jahre, weiblich-kastriert)  
mit Veränderungen von Fellfarbe und Fellstruktur aufgrund einer Hypothyreose.

Ebenfalls häufig sind dermatologische Symptome, die bei 60 – 80 % der Hunde mit Hypothyreose vorkommen. Sehr früh zeigt sich ausgeprägte Schuppenbildung und trockenes, glanzloses Haarkleid (Seborrhoea sicca), manchmal kann sich auch „fettiges“ Fell (Seborrhoea oleosa) entwickeln. Das Fell wird spröde und brüchig oder auch feiner und neigt zum Verfilzen (Abb. 4). Die Fellfarbe kann heller werden. Ebenfalls früh im Krankheitsverlauf ist exzessiver Haarausfall möglich, die Haare sind leicht ausziehbar und wachsen schlecht nach. Auch das Gegenteil, nämlich fehlender Haarausfall mit Hypertrichose ist möglich. Bei kurzhaarigen Rassen (z. B. Boxer, Dobermann) kann dies bei fokaler Ausprägung dem Fell ein „bürstenartiges“ Aussehen geben. Andere Rassen (z. B. Irischer Setter) zeigen eher eine generalisierte Verteilung der Hypertrichose. Eine Alopezie ist häufig, sie kann jedoch im Ausmass und Verteilungsmuster abhängig von der Rasse und Dauer der Hypothyreose stark variieren. Sie ist initial im Bereich von Druckstellen (z. B. ventraler Thorax), und breitet sich dann über Thorax und Abdomen aus (Abb. 5). Das für eine Endokrinopathie typische bilateral symmetrische Verteilungsmuster wird oft

erst bei chronischen oder bei schweren Verläufen gesehen. Die Gliedmassen bleiben von der Alopezie meist ausgespart, die Ausnahme bilden Riesenrassen, bei denen manchmal nur die laterale Seite der Gliedmassen haarlos ist. Die Alopezie kann auf bestimmte Lokalisationen wie den Schwanz („Rattenschwanz“), den Nasenrücken (besonders bei Retrieverrassen) oder die Ohrmuschel (beim Dackel) begrenzt oder dort besonders ausgeprägt sein. Weitere dermatologische Veränderungen sind Hyperpigmentation, Kommedone, Hautverdickungen durch epidermale Hyperkeratose (besonders über Knochenvorsprüngen) und eine Myxödembildung durch Ansammlung von Mukopolysacchariden und Hyaluronsäure. Letztere führt am Kopfbereich zu einem sogenannten „tragischen“ Gesichtsausdruck (Abb. 6). Eine



Hypothyreose disponiert zu oberflächlichen und tiefen Pyodermien und Infektionen mit Malassezien sowie zu rezidivierenden Otitiden (Abb. 7).

In den letzten Jahren wurde vermehrt von **neuromuskulären Symptomen** berichtet (Jaggy et al, 1994 a, b; Cizinauskas et al, 2000). Sie können sowohl die einzigen Veränderungen einer Hypothyreose sein als auch gemeinsam mit anderen Symptomen auftreten. Sie lassen sich in die folgenden Gruppen unterteilen: a) Erkrankungen vom Typ unteres



Abbildung 5  
Mischling (5 Jahre, männlich) mit Alopezie  
und Hyperpigmentation aufgrund einer  
Hypothyreose.

Abbildung 6  
Belgischer Schäferhund (Alter unbekannt,  
männlich) mit Pyodermie aufgrund einer  
Hypothyreose.



Abbildung 7  
Rottweiler (4 Jahre, männlich) mit sehr ausgeprägtem Myxödem aufgrund einer Hypothyreose.

motorisches Neuron mit Schwäche, Para- oder Tetraparese b) peripheres Vestibulärsyndrom mit Kopfschiefhaltung, Strabismus, Ataxie und Symptomen einer Fazialisparese c) Megaösophagus. Der Zusammenhang zwischen Megaösophagus und Hypothyreose konnte bisher nicht sicher bewiesen werden, zumal in der Regel durch eine Thyroxintherapie keine Besserung zu erreichen ist. d) Larynxparalyse, hier gilt dasselbe wie für den Megaösophagus. Das zentrale Nervensystem kann ebenfalls betroffen sein, zum einen durch ein sogenanntes Myxödem-Koma, zum anderen durch eine epileptische Form. Ersteres stellt eine seltene, sehr schwere Komplikation einer Hypothyreose dar. Die Hunde zeigen Schwäche, Apathie bis Stupor, ein Myxödem im Kopfbereich, Hypothermie und eine Bradykardie.

Ebenfalls sehr selten sind Hypothyreose-assoziierte epileptiforme Anfälle, als Ursache werden Hyperlipidämie und Artherosklerose diskutiert.

In der letzten Zeit wurden einige Fälle von Hypothyreose-assoziiierter Aggressivität beschrieben (Fatjo et al, 2002). Die Mechanismen sind nicht geklärt, diskutiert wird, dass eine Hypothyreose durch die Beeinflussung von Neurotransmittern die Schwelle für eine Dominanzaggression beim Hund herabsetzt. Zahlenmässig ist dies jedoch von stark untergeordneter Bedeutung, da nur bei etwa 1.7% der Fälle von Aggressivität eine Hypothyreose nachgewiesen werden kann (zit. nach Fatjo et al, 2002).

Hunde mit einer Hypothyreose haben manchmal **Symptome des kardio-vaskulären Systems** wie schwachen Herzspitzenstoß, Bradykardie und schwachen Puls. Im EKG können niedrige Herzfrequenz, Hypovoltage und AV-Blöcke 1. und 2. Grades nachweisbar sein (Stephan et al, 2003). Eine Hypothyreose kann zu einer etwas verminderten Pumpleistung des linken Ventrikels führen, was sich echokardiographisch als verminderte Kontraktilität nachweisen lässt. Ob zwischen einer Hypothyreose und der Entstehung einer dilatativen Kardiomyopathie ein kausaler Zusammenhang besteht, ist Gegenstand kontroverser Diskussion. Wahrscheinlich führt eine Hypothyreose per se nicht zu einer klinisch bedeutsamen Herzerkrankung, sie kann jedoch eine vorbestehende Herzerkrankung verschlimmern. Entgegen früheren Meinungen kommen **Symptome des Geschlechtsapparates** selten vor und eine Hypothyreose ist nur in seltenen Fällen die Ursache für Infertilität (Johnson, 2002). Hin und wieder werden aus-

Tabelle 2  
Übersicht über die klinischen Symptome bei Hypothyreose.

| Organsystem              | Klinische Symptome                                      |
|--------------------------|---|
| Allgemeiner Stoffwechsel | Trägheit  |
|                          | Leistungsschwäche                                       |
|                          | Vermehrtes Schlafbedürfnis                              |
|                          | Gewichtszunahme/ Adipositas                             |
|                          | Kälteintoleranz   |
| Haut- und Haarkleid      | Schuppenbildung   |
|                          | Seborrhoea sicca, oleosa                                |
|                          | veränderte Fellstruktur: brüchig, feinhellere Fellfarbe |
|                          | Haare leicht ausziehbar                                 |
|                          | Haarausfall   |
|                          | Alopezie  |
|                          | „Rattenschwanz“   |
|                          | Hyperpigmentation                                       |
|                          | Komedone  |
|                          | Hautverdickung  |
|                          | Myxödem   |
|                          | Pyodermie   |
| Otitis externa           |   |
| Nervensystem             | Schwäche  |
|                          | Paraparese  |
|                          | Tetraparese   |
|                          | Kopfschiefhaltung                                       |
|                          | Strabismus  |
|                          | Ataxie  |
|                          | Fazialisparese  |
|                          | Myxödem-Koma  |
| Anfälle                  |   |
| Herz-Kreislauf           | schwacher Herzspitzenstoß                               |
|                          | Bradykardie   |
|                          | schwacher Puls  |
|                          | Arrhythmien   |
|                          | verminderte myokardiale Funktion                        |
| Geschlechtsapparat       | verlängerte Läufigkeiten                                |
|                          | verlängerter Östrus                                     |
|                          | Gynäkomastie  |
|                          | Galaktorrhoe  |
| Andere                   | Vomitus, Diarrhoe, Obstipation                          |
|                          | corneale Lipidablagerung, Keratokonjunktivitis sicca    |
|                          |   |
|                          |   |

bleibende Läufigkeiten, verlängerte Östrus, Gynäkomastie und Galaktorrhoe mit ihr in Zusammenhang gebracht (Feldman und Nelson, 2004). **Weitere klinische Symptome** können sein Vomitus, Diarrhoe oder auch Obstipation, Lipidablagerung in der Cornea und Keratokonjunctivitis sicca (Tab. 2).

Bei der **angeborenen Hypothyreose** (auch als Kretinismus bezeichnet) sind unproportionierter Zwergwuchs, großer, breiter Kopf, dicke heraushängende Zunge, verdickte Haut, „Babyfell“, Alopezie und eine deutliche mentale Zurückgebliebenheit typisch.

**Diagnostisches Vorgehen**

Die oben genannten Symptome können neben der Hypothyreose auch durch eine Reihe von anderen Erkrankungen hervorgerufen werden. Im Hinblick auf die Haarkleid- und Hautveränderungen kommen vor allem andere Hormonerkrankungen (z. B. Hyperadrenokortizismus) in Frage. Hinsichtlich Trägheit und Leistungsschwäche müssen verschiedene Herz- und Lungenerkrankungen oder primär neuromuskuläre Erkrankungen in Betracht gezogen werden. Daher sollte bei jedem Hund mit Verdacht auf Hypothyreose im Anschluss an die klinische Untersuchung eine spezifische Aufarbeitung durchgeführt und sämtliche Befunde sorgfältig interpretiert werden. Üblicherweise werden zunächst hämatologische und blutchemische Untersuchungen durchgeführt, an die sich spezifische endokrinologische Untersuchungen anschließen.

**Hämatologie und Blutchemie**

Zwischen 50 und 70% der Hunde mit Hypothyreose weisen eine Anämie auf. Sie ist meist normochrom und normozytär, kann jedoch in Ausnahmefällen auch einmal hypochrom und/oder mikrozytär sein. Ihr

| Medikament      | T4       | fT4      | TSH      |
|-----------------|----------|----------|----------|
| Glukokortikoide | ↓        | ↓ oder = | = oder ↓ |
| Phenobarbital   | = oder ↓ | = oder ↓ | = oder ↑ |
| Sulfonamide     | ↓        | ↓        | ↑        |
| Carprofen       | ↓        | = oder ↓ | ↓        |
| Kaliumbromid    | =        | =        | =        |

Tabelle 3

Einfluss von verschiedenen Medikamenten auf die Schilddrüsenhormone T4 und fT4 sowie auf TSH. Pfeile symbolisieren eine Zu- oder Abnahme, = symbolisiert keine Veränderung. (in Anlehnung an Daminet und Ferguson, 2003)

Schweregrad ist leicht- bis mittelgradig, der Hämatokrit liegt in der Regel nicht unter 30%. In etwa 80% der Fälle ist eine Hypercholesterinämie nachweisbar. Sie kann sehr schwerwiegend sein, so sind Cholesterinerhöhungen um das 6 – 8-fache der oberen Referenzbereichsgrenze möglich. Weitere Veränderungen sind erhöhtes Fructosamin in etwa 70%, leicht erhöhte Leberenzyme und leicht erhöhte Kreatinkinase in etwa 30% der Fälle (Panciera, 1994; Dixon et al, 1999; Boretti et al, 2003; Feldman und Nelson, 2004).

**Endokrinologische Untersuchungen**

Die Diagnosesicherung kann sich schwierig gestalten, da die Schilddrüsenhormone nicht nur durch eine Hypothyreose sondern durch eine Vielzahl anderer Erkrankungen und durch Medikamente beeinflusst werden (Tab. 3). Besonders kritisch ist die Verwendung von Glukokortikoiden und Sulfonamiden. Gerade diese werden jedoch gerne bei dermatologischen Problemen eingesetzt, was dazu führt, dass viele Hunde, bei denen eine Hypothyreose abgeklärt werden muss, vorbehandelt sind. Ein Hyperadrenokortizismus, der klinisch der Hypothyreose sehr ähnlich sein kann, führt ebenfalls zu einem Abfall der Schilddrüsenhormone. Wir empfehlen sehr, dass Hunde 4 – 6

Wochen vor der Durchführung endokrinologischer Tests keine Medikamente wie Glukokortikoide, Sulfonamide, nicht-steroidale Antiphlogistika, Barbiturate und Schilddrüsenhormone erhalten haben. Darüber hinaus sollten Hunde, die unter einer anderen, nicht-thyreoidalen Erkrankung leiden, nicht getestet werden. Bei Hunden, bei denen die Symptome sowohl durch eine Hypothyreose als auch durch einen Hyperadrenokortizismus erklärt werden können, muss letzterer unbedingt zunächst ausgeschlossen werden. Erfolgt bei einem Hund, der unter einem Hyperadrenokortizismus leidet, zunächst die Untersuchung auf eine Hypothyreose, wird diese in der Regel positiv ausfallen und zu einer Fehldiagnose führen.

**Gesamt-Thyroxin (T4)**

Die Thyreoidea produziert vor allem T4, welches dann hauptsächlich proteingebunden zirkuliert. Nur ein sehr kleiner Teil des T4 ist nicht gebunden, dieser wird als freies T4 bezeichnet. Die herkömmlichen, praktisch von allen Labors durchgeführten T4-Assays, messen sowohl die proteingebundene als auch die freie Form. Mehr als 95% der hypothyreoten Hunde haben tiefe T4-Spiegel, d.h. die Sensitivität ist hoch. Das Problem ist jedoch, dass eine Vielzahl von anderen Ursachen ebenfalls tiefe

Spiegel hervorrufen können: normale Fluktuationen, Abfall im Alter und bei bestimmten Rassen (z. B. Greyhounds), praktisch jede andere Erkrankung (je schwerer desto tiefer ist der T4-Spiegel), zahlreiche Medikamente (z. B. Steroide, Phenobarbital, Sulfonamide, nichtsteroidale Antiphlogistika). Die Spezifität ist demzufolge relativ niedrig und liegt nur bei etwa 70 % (Gaughan und Bruyette, 2001; Daminet und Ferguson, 2003; Dixon, 2004) (Abb. 8).

Bei weniger als 5 % der Hunde mit Hypothyreose ist der T4-Spiegel nicht erniedrigt. Dies betrifft zum einen Hunde mit einer beginnenden Hypothyreose, die entweder tief-normale oder normale T4-Werte haben können. Zum anderen kann es bei Hunden, die im Rahmen einer immun-vermittelten Thyreoiditis T4-Antikörper entwickelt haben, bei der Messung von T4 zu einer in-vitro-Interferenz kommen. Dies betrifft etwa 1.5 % der Hunde mit Hypothyreose und führt dazu, dass der T4-Spiegel entweder (falsch) normal oder (falsch) erhöht ist.

Eine sehr starke Erhöhung hat bei Kenntnis des Phänomens wahrscheinlich keine diagnostischen Schwierigkeiten zur Folge, zumal Symptome einer Hyperthyreose fehlen. Problematisch ist die Situation hingegen dann, wenn die Autoantikörper dazu führen, dass der T4-Spiegel nicht in den hyper- sondern nur in den euthyreoten Bereich ansteigt. In solchen Fällen kann das Vorliegen einer Hypothyreose leicht übersehen werden (Nachreiner et al, 2002; Reusch et al, 2002).

Zusammenfassend gilt für die T4-Bestimmung: Ein Hund mit normalem T4 hat mit einiger Wahrscheinlichkeit keine Hypothyreose, ein tiefes T4 wird sowohl bei Hunden mit Hypothyreose als auch bei Hunden mit anderen Problemen gesehen.

**Freies T4 (fT4):**

Das freie T4 macht weniger als 0.1% des Gesamt-T4 aus und ist die biologisch aktive Fraktion. Theoretisch gibt das fT4 einen genaueren Eindruck von der Schilddrüsenfunktion wieder als das T4, und sollte auch durch andere Erkrankungen und Medikamente weniger stark beeinflusst werden. Es wurden daher für die Schilddrüsendiagnostik grosse Erwartungen in die fT4-Messung gesetzt. Diese haben sich jedoch nur zum Teil erfüllt. Auch das fT4 wird durch andere Erkrankungen und durch die oben angeführten Medikamente beeinflusst, wenngleich etwas weniger häufig als das T4. Es wurde zum anderen gezeigt, dass sowohl Hunde mit Hypothyreose normale als auch gesunde Hunde tiefe fT4-Spiegel haben können. Korrekte fT4-Messungen erfordern die Verwendung eines Testsystems, der nach dem Prinzip der Gleichgewichtsdialyse funktioniert. Seine Durchführung ist extrem aufwendig und wird daher nur von wenigen Labors durchgeführt. Meistens wird die Messung mittels sogenannter analoger Assays durchgeführt, diese funktionieren zwar für den Menschen, nicht jedoch für den Hund.

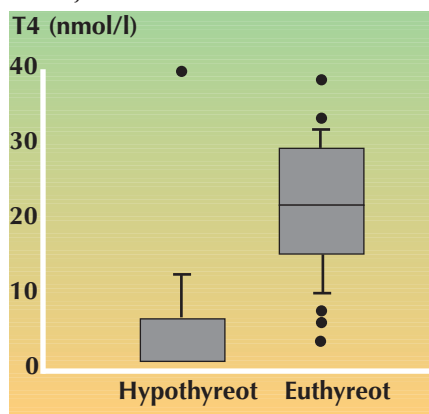


Abbildung 8  
T4-Konzentrationen (als Boxplot) bei 26 hypothyreoten und 39 euthyreoten Hunden. Die Werte der Hunde mit Hypothyreose sind zwar signifikant tiefer als diejenigen der euthyreoten Hunde, die Wertebereiche überschneiden sich jedoch deutlich (Boretti und Reusch, 2004).

Die Sensitivität des Dialysen-Testsystems liegt bei etwa 80 %, die Spezifität bei 93.5 % (Dixon und Mooney, 1999). An unserer Klinik wird das fT4 nur bei Hunden gemessen, bei denen wir den Verdacht auf das Vorliegen von T4-Autoantikörpern haben. Im Unterschied zur Messung von T4 wird diejenige des fT4 durch Autoantikörper nicht beeinflusst.

**Gesamt-Trijodthyronin (T3):**

Die Messung dieses Hormons bringt keinen diagnostischen Vorteil, bzw. kann zu einer fehlerhaften Einschätzung der tatsächlichen Schilddrüsenfunktion führen. Der Grund dafür liegt im sogenannten Auto-regulationsmechanismus der Schilddrüse: Im Normalfall produziert die Schilddrüse bevorzugt T4, bei beginnender Insuffizienz wird jedoch bevorzugt das wesentlich potentere T3 produziert. Ein weiterer Grund ist, dass bis zu einem Drittel der Hunde mit Hypothyreose Autoantikörper gegen T3 aufweisen, die dann aufgrund einer in-vitro-Interferenz zu falsch hohen Messwerten führen können.

**Endogenes TSH (cTSH):**

Seit einigen Jahren gehört die Messung des cTSH bei Hunden mit Verdacht auf Hypothyreose zum Standard. Bei einer primären Hypothyreose führt der Abfall der T4-Synthese zu einem kompensatorischen Anstieg des cTSH. Zu Beginn der Erkrankung kann dadurch eine normale Schilddrüsenfunktion gewährleistet werden. Bei weiterem Fortschreiten der Erkrankung und zunehmendem Verlust von Schilddrüsengewebe kommt es schliesslich zu einem Abfall des T4-Spiegels. Beim Menschen ist die TSH Messung ein ausserordentlich guter Test zum Nachweis einer primären Hypothyreose mit einer Sensitivität von praktisch 100 %.

Die momentan für den Hund verfügbaren cTSH-Assays haben leider eine deutlich geringere diagnostische

Genauigkeit. Verschiedene Studien zeigen, dass das cTSH bei 13 bis 40 % der Hunde mit Hypothyreose im Normalbereich liegt. Im Prinzip würde dies auf eine sekundäre Hypothyreose hindeuten. Da deren Häufigkeit jedoch bei < 5 % liegt, muss es andere Gründe geben wie z. B. Fluktuationen, Medikamente, andere Erkrankungen, Erschöpfung der Hypophyse bei langbestehender Hypothyreose oder TSH-Isomere, die vom Assay nicht erkannt werden. Noch problematischer wird die Bewertung des cTSH durch die Tatsache, dass euthyreote Hunde in 8 bis 30 % der Fälle erhöhte Werte haben. Als mögliche Gründe werden beginnende Hypothyreose, Erholung von einer nicht-thyreoidalen Erkrankung und Sulfonamidtherapie genannt. Die Sensitivität des cTSH liegt demzufolge nur zwischen 60 und 87 %, die Spezifität zwischen 70 und 93 % (Dixon et al, 1996; Ramsey et al, 1997; Peterson et al, 1997; Scott-Moncrieff et al, 1998, Boretti und Reusch, 2004). Die Messung und Interpretation des cTSH sollte nur gemeinsam mit derjenigen von T4 erfolgen:

cTSH erhöht und T4 erniedrigt = Hypothyreose sehr wahrscheinlich. Therapie mit Thyroxin sinnvoll.

cTSH normal und T4 normal = Euthyreose sehr wahrscheinlich.

cTSH erhöht und T4 normal = Hypothyreose nicht sehr wahrscheinlich, ausser wenn T4-Autoantikörper vorhanden sind. Nochmalige Untersuchung nach Abheilung einer nicht-thyreoidalen Erkrankung bzw. Absetzen einer medikamentösen Therapie (z. B. Sulfonamide) oder Messung von fT4 mittels Dialyse zum Ausschluss einer in-vitro Interferenz mit Autoantikörpern.

cTSH normal und T4 erniedrigt = Hypothyreose möglich. Nochmalige Untersuchung nach Abheilung einer nicht-thyreoidalen Erkrankung bzw. Absetzen von Medikamenten oder Verwendung eines anderen Tests (z. B. TSH-Stimulationstest).

### TSH-Stimulationstest

Die Messung von T4 vor und nach Applikation von TSH gilt nach wie vor als Goldstandard für die Diagnose einer Hypothyreose. Dabei wird durch die Applikation einer supraphysiologischen Gabe von TSH eine maximale Stimulation der Thyreoidea erreicht und die anschliessende Messung von T4 ermöglicht eine Aussage über ihre Reservekapazität. Die Durchführung des Tests war in den letzten Jahren sehr schwierig geworden aufgrund der limitierten Verfügbarkeit von bovinem TSH. Wir konnten vor kurzem zeigen, dass der Test alternativ sehr gut mit rekombinantem humanen TSH (rhTSH) durchgeführt werden kann. Die Blutentnahmen erfolgen vor und 6 Stunden nach der intravenösen oder intramuskulären Injektion von 75 µg rhTSH (Thyrogen, Genzyme GmbH). Als normale Schilddrüsenstimulation sehen wir einen post TSH T4-Wert von > 32.2 nmol/l (2.5 µg/dl) an (Boretti et al, 2006). Hunde mit Hypothyreose haben typischerweise einen post-TSH T4-Wert < 19.3 nmol/l (1.5 µg/dl). Werte zwischen 19.3 und 32.0 liegen im sogenannten Graubereich und sind schwierig zu beurteilen. Derartige Werte können sowohl durch beginnende Hypothyreose als auch durch nicht-thyreoidale Erkrankungen oder durch Medikamente verursacht sein. Hunde mit schwerer nicht-thyreoidaler Erkrankung können auch post-TSH T4-Werte im hypothyreoten Bereich aufweisen. Dies bedeutet, dass der TSH-Stimulationstest sinnvollerweise nur bei Hunden durchgeführt wird, die nicht unter einer anderen Erkrankung

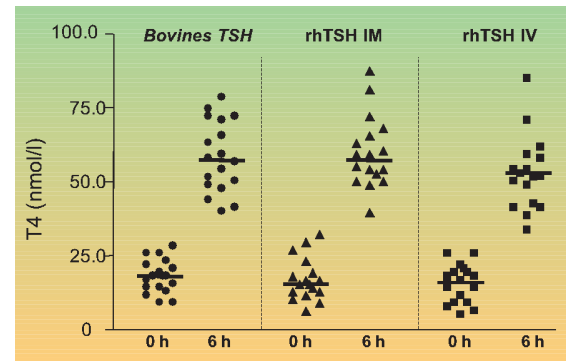


Abbildung 9

T4 vor und 6 Stunden nach Applikation von 1U bovinem TSH intramuskulär und 75 µg rhTSH intramuskulär und intravenös. Es gab keinen Unterschied zwischen bovinem und humanem TSH oder zwischen intramuskulärer und intravenöser Gabe (Boretti et al, 2006).

leiden und keine die Schilddrüsen beeinflussenden Medikamente erhalten haben. Sollte dies nicht möglich sein, kann der Test nur interpretiert werden, wenn er normal ausgefallen ist (Hypothyreose ausgeschlossen).

### TRH-Stimulationstest

Der Test wird von uns nicht verwendet, da die Interpretation oft schwierig ist. Der Grund liegt darin, dass auch bei gesunden Hunden nur ein geringer Anstieg von T4 nach TRH-Gabe nachweisbar ist.

### Autoantikörper gegen Schilddrüsenantigene

Die Bildung von Autoantikörpern ist ein typisches Merkmal der lymphozytären Thyreoiditis.

Da etwa 50 % der Hunde mit primärer Hypothyreose Autoantikörper gegen Thyreoglobulin aufweisen, wird rückgeschlossen, dass dies der Prozentsatz von lymphozytärer Thyreoiditis ist. Ein Teil der Antikörper gegen Thyreoglobulin reagiert zusätzlich gegen T3 und T4, diese T3- und T4-Autoantikörper können dann zu einer in-vitro-Interferenz führen (siehe oben). Der Nachweis von



Schilddrüsen-Autoantikörpern erlaubt keinen Rückschluss auf die Schilddrüsenfunktion. Zum einen sind sie nur bei etwa 50 % der hypothyreoten Hunde vorhanden, zum anderen kommen Autoantikörper auch bei euthyreoten Hunden vor. Die Bedeutung des Tests liegt am ehesten darin, dass das Vorhandensein von Autoantikörpern bei Hunden mit nachgewiesener Hypothyreose einen Rückschluss auf eine immun-vermittelte Entstehung zulässt. Wenn diese Fragestellung für den Tierarzt oder den Tierbesitzer von Interesse ist, sollte am besten die Bestimmung von Thyreoglobulin-Autoantikörpern durchgeführt werden. Der Nachweis von T4-Autoantikörpern kann überlegt werden bei Hunden mit Verdacht auf Hypothyreose und normalem oder hohem T4-Spiegel. In den letzten Jahren wurde sehr viel darüber spekuliert, ob die Bestimmung von Schilddrüsen-Autoantikörpern bei euthyreoten Hunden als Marker für eine lymphozytäre Thyreoiditis und eine sich entwickelnde Hypothyreose herangezogen werden kann. Bisher liegen nur sehr wenige Verlaufsuntersuchungen vor, die Auskunft über diese Frage geben könnten. In einer Studie entwickelten 2 von 11 Hunden mit Thyreoglobulin-Autoantikörpern innerhalb von 18 Monaten eine Hypothyreose, in einer anderen waren es 7 von 171 innerhalb von 12 Monaten. Bei etwa 60 % der Hunde persistierten die Antikörper über den Beobachtungszeitraum, bei den übrigen verschwanden sie (Haines et al, 1984; Graham et al, 2001 b). Es sieht daher so aus, dass tatsächlich ein gewisser Prozentsatz von Hunden mit Schilddrüsen-Autoantikörpern im Laufe der Zeit eine Hypothyreose entwickelt. Wie gross der Prozentsatz tatsächlich ist, müssen weitere Verlaufsuntersuchungen an einer grossen Zahl von Hunden über einen langen Zeitraum zeigen.

### **Ultraschalluntersuchung der Schilddrüsen**

Die Schilddrüse ist ultrasonographisch sehr gut zugänglich, allerdings ist für ihre Darstellung ein hochfrequenter Linearschallkopf notwendig. Es wurde gezeigt, dass die Schilddrüse bei Hunden mit Hypothyreose signifikant kleiner ist als bei gesunden Hunden und Hunden mit nicht-thyreoidalen Erkrankungen. Darüber hinaus ist die Echogenität bei Hunden mit Hypothyreose geringer (Reese et al, 2005). Die Schilddrüsenultraschalluntersuchung stellt eine gute zusätzliche Untersuchungsmethode dar, aufgrund der technischen Anforderungen wird sie jedoch nur in wenigen Praxen durchgeführt werden können.

Abbildung 10 gibt einen Überblick über das diagnostische Vorgehen bei Hunden mit Verdacht auf Hypothyreose.

### **Therapie Präparate und Dosierung**

Die Therapie gestaltet sich in den meisten Fällen relativ einfach. Sie besteht in der peroralen Applikation von synthetischem T4 (Levothyroxin). Diese führt zum Anstieg von T4 im Blut, mit anschliessendem Anstieg von T3 durch Deiodinisierung von T4 und zum Abfall von TSH aufgrund des negativen Rückkoppelungsmechanismus. Von Präparaten, die aus tierischen Schilddrüsen gewonnen werden und von der Behandlung mit T3-Präparaten ist abzuraten. Bei tierischen Präparaten besteht die Gefahr der inkonsistenten Bioverfügbarkeit und damit variablem Therapieerfolg. Die Gabe von T3-Präparaten ist problematisch, da die Prohormon- bzw. Speicherfunktion von T4 umgangen und dem Organismus so die Kontrolle des Hormonspiegels auf zellulärer Ebene entzogen wird. Die Gefahr von Überdosierungen und Thyreotoxikose ist daher höher als bei Verwendung von T4.

Die Meinungen über die adäquate initiale Dosierung gehen etwas auseinander. Dixon et al (2002) beginnen die Therapie mit 20 µg/kg Levothyroxin 1x täglich. In ihrer Studie war bei 35 % der Hunde eine Dosiserhöhung notwendig, die einmal tägliche Applikation konnte jedoch beibehalten werden. Im Unterschied dazu haben pharmakokinetische Studien ergeben, dass diese Dosis bzw. Applikationshäufigkeit bei vielen Hunden nicht genügt (Nachreiner et al, 1993). Anlässlich eines wissenschaftlichen Symposiums an der Universität in Davis, Kalifornien, im Jahr 1996 wurde eine Konsenserklärung herausgegeben, die besagt, dass die initiale Behandlung mit 20 µg/kg Levothyroxin 2x täglich erfolgen soll. Die maximale Dosis sollte 800 µg 2x täglich nicht überschreiten. Mit dieser Dosis ist die Wahrscheinlichkeit eines guten therapeutischen Erfolges am grössten. An der Klinik für Kleintiermedizin in Zürich beginnen wir routinemässig mit 20 µg/kg Levothyroxin 2x täglich. Da die Fütterung die Bioverfügbarkeit beeinflusst, raten wir dazu, die Tabletten entweder immer mit oder immer ohne Futter zu verabreichen.

Bei sehr alten Hunden, Hunden mit Herzinsuffizienz, Diabetes mellitus, Leber- und Niereninsuffizienz und M. Addison sollte mit einer niedrigeren Dosis begonnen werden (etwa 5 µg/kg 2x täglich), alle 14 Tage eine Kontrolle stattfinden und die Dosis dann langsam gesteigert werden.

### **Normalisierung der Symptome**

Praktisch alle klinischen und labordiagnostischen Veränderungen sind reversibel. Bereits innerhalb der ersten Woche nach Therapiebeginn sollte sich eine sehr deutliche Verbesserung des Allgemeinbefindens zeigen. Meist ist nach vier Wochen ein Nachwachsen von Haaren zu beobachten, bis zur Normalisierung von Haut- und Haarkleid kann es 4 bis 6 Monate dauern. Zu Beginn können sich die Fellveränderungen vor-

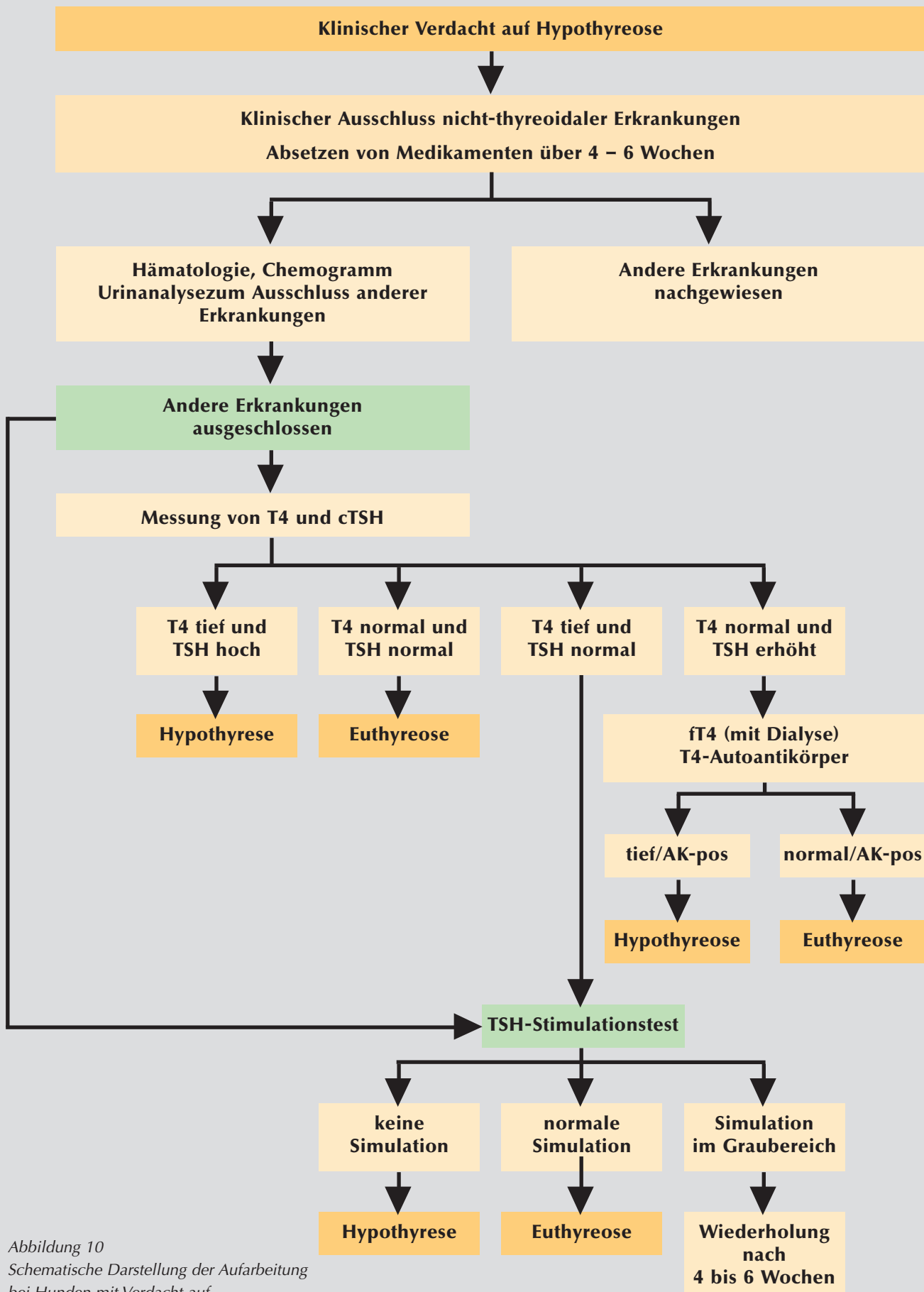


Abbildung 10  
Schematische Darstellung der Aufarbeitung  
bei Hunden mit Verdacht auf  
Hypothyreose.

übergehend verschlechtern und grosse Mengen von Haaren ausfallen. Eine Normalisierung der kardiovaskulären Symptome dauert etwa 1 bis 2 Monate. Eine Verbesserung der neurologischen Symptome ist etwas unberechenbarer als diejenigen der anderen Organsysteme, periphere Neuropathien verbessern sich innerhalb von 1 bis 3 Monaten, zentrale können bis zu 6 Monate benötigen. Die Hyperlipidämie verschwindet innerhalb von 2 bis 4 Wochen, die Anämie innerhalb von etwa 3 Monaten.

### Therapieüberwachung

Die Kontrolle erfolgt zum einen anhand der klinischen Symptome und zum anderen anhand der Blutspiegel von T4. Die erste Hormonmessung empfiehlt sich 4 Wochen nach Therapiebeginn, wird die Dosis geändert, sollte 2-4 Wochen später erneut kontrolliert werden. Sobald eine gute Einstellung erreicht ist, genügen Untersuchungen in 4 bis 6-monatigen Abständen. Die Blutentnahmen zur Therapiekontrolle sollten 4-5 Stunden nach der T4-Gabe erfolgen, der T4-Spiegel sollte dann im oberen Drittel des Referenzbereichs liegen.

Die zusätzliche Messung von TSH hat sich, im Unterschied zur Humanmedizin, noch nicht durchsetzen können. Theoretisch würde ein Abfall in das untere Drittel des Referenzbereichs eine gute Therapiekontrolle reflektieren. Da jedoch bis zu 40% der Hunde mit Hypothyreose bereits vor Therapiebeginn ein normales cTSH aufweisen, ist seine Anwendbarkeit eingeschränkt. Es hat sich zudem gezeigt, dass zwar beim Nachweis eines erhöhten TSH unter Therapie auf eine ungenügende Einstellung geschlossen werden

kann, ein normales TSH jedoch sowohl bei gut als auch bei schlecht kontrollierten Hunden vorkommen kann (Dixon et al, 2002). Das Auftreten einer iatrogenen Thyreotoxikose beim Hund (Hecheln, Nervosität, Aggressivität, Polydipsie/Polyurie, Polyphagie, Gewichtsverlust) ist selten.

### Ausbleibender Therapieerfolg

In der überwiegenden Anzahl der Fälle gestaltet sich die Therapie unproblematisch. Bei ausbleibendem Erfolg sollte zunächst an mangelhafte Besitzercompliance, zu niedrige Thyroxindosierung oder zu geringe Applikationshäufigkeit (1x statt 2x täglich) gedacht werden. Seltener kann auch aufgrund von Darm-erkrankungen eine mangelhafte intestinale Absorption zugrunde liegen. Bei ausbleibendem Erfolg muss auch daran gedacht werden, dass die Diagnose nicht korrekt war.

### Prognose

Die Prognose für die erworbene primäre Hypothyreose ist gut. In den meisten Fällen kommt es zum völligen Verschwinden der klinischen Symptome und es kann eine normale Lebensdauer erreicht werden. Bei Hunden mit sekundärer Hypothyreose aufgrund einer Zerstörung des Hypophysenvorderlappens ist die Lebenserwartung stark eingeschränkt. Die Prognose für Hunde mit einer angeborenen Hypothyreose ist abhängig von ihrem Schweregrad. Sehr schwer betroffene Welpen sterben oft schon kurz nach der Geburt, bei den anderen hängt die Lebensqualität ab vom Ausmass der Knochen- und Gelenkveränderungen.

### Anschrift der Verfasserin:

Prof. Dr. Claudia Reusch  
Vetsuisse – Fakultät Universität Zürich  
Klinik für Kleintiermedizin  
Winterthurerstrasse 260, CH-8057 Zürich

### Literatur:

- Boretta F.S., Breyer-Haube I., Kaspers B., Reusch C.E.: Klinische, hämatologische, biochemische und endokrinologische Aspekte bei 32 Hunden mit Hypothyreose. *Schweiz. Arch. Tierheilk.*, 145(4), 149-159, 2003.
- Boretta F.S., Reusch C.E.: Endogenous TSH in the diagnosis of hypothyroidism in dogs. *Schweiz. Arch. Tierheilk.*, 146(4), 183-188, 2004.
- Boretta F.S., Sieber-Ruckstuhl N.S., Willi B., Lutz H., Hofmann-Lehmann R., Reusch C.E. Comparison of the biological activity of recombinant human with bovine and evaluation of recombinant human thyroid-stimulating hormone in healthy dogs of different breeds. *Am. J. Vet. Res.*, 2006, angenommen.
- Cizinauskas S., Bley T., Jaggy A.: Neurologische Manifestationen der Hypothyreose beim Hund. *Tierärztl. Prax.*, 28(K), 377-382, 2000.
- Daminet S., Ferguson D.C.: Influence of drugs on thyroid function in dogs. *J. Vet. Intern. Med.*, 17, 463-472, 2003.
- Dixon R.M., Graham P.A., Mooney C.T.: Serum thyrotropin concentrations: a new diagnostic test for canine hypothyroidism. *Vet. Rec.*, 138, 594-595, 1996.
- Dixon R.M., Mooney C.T.: Canine serum thyroglobulin autoantibodies in health, hypothyroidism and non-thyroidal illness. *Res. Vet. Sci.*, 66, 243-246, 1999.
- Dixon R.M., Reid S.W.J., Mooney C.T.: Epidemiological, clinical, haematological and biochemical characteristics of canine hypothyroidism. *Vet. Rec.*, 145, 481-487, 1999.
- Dixon R.M., Reid S.W.J., Mooney C.T.: Treatment and therapeutic monitoring of canine hypothyroidism. *J. Small Anim. Pract.*, 43, 334-340, 2002.
- Dixon R.M.: Canine hypothyroidism. In: Mooney C.T., Peterson M.E. (eds). *Canine and Feline Endocrinology*. 3rd ed. Gloucester: British Small Animal Veterinary Association BSAVA, 2004, S. 76-94.
- Fatjó J., Stub C., Manteca X.: Four cases of aggression and hypothyroidism in dogs. *Vet. Rec.*, 151, 547-548, 2002.
- Feldman E.C., Nelson R.W.: Hypothyroidism. In: Feldman E.C., Nelson R.W. (eds). *Canine and Feline Endocrinology and Reproduction*. 3rd ed. St. Louis, Missouri: Saunders, 2004, S. 86-151.
- Gaughan K.R., Bruyette D.S.: Thyroid function testing in Greyhounds. *Am. J. Vet. Res.*, 62(7), 1130-1133, 2001.
- Graham P.A., Nachreiner R.F., Refsal K.R., Provencher-Bolliger A.L.: Lymphocytic thyroiditis. In: Behrend E.N., Kempainen R.J. (eds). *The Veterinary Clinics of North America. Small Animal Practice*. Endocrinology. Vol 31(5). Philadelphia: Saunders, 2001 a, S. 915-933.
- Graham P.A., Lundquist R.B., Refsal K.R., Nachreiner R.F., Provencher A.L.: A 12-month prospective study of 234 thyroglobulin antibody positive dogs which had no laboratory evidence of thyroid dysfunction. *J. Vet. Intern. Med.*, 15, 298, 2001 b.
- Haines D.M., Lording P.M., Penhale W.J.: Survey of thyroglobulin autoantibodies in dogs. *Am. J. Vet. Res.*, 45(8), 1493-1497, 1984.
- Jaggy A., Oliver J.E., Ferguson D.C., Mahaffey E.A., Glaus jun. T.: Neurological manifestations of hypothyroidism: A retrospective study of 29 dogs. *J. Vet. Intern. Med.*, 8(5), 328-336, 1994 a.
- Jaggy A., Glaus jun. T., Tipold A.: Neurologische Ausfallerscheinungen im Zusammenhang mit Hypothyreose beim Hund: Literaturübersicht und Fallbeschreibungen. *Schweiz. Arch. Tierheilk.*, 136(8), 257-264, 1994 b.
- Johnson, Ch.A.: Thyroid issues in reproduction. *Clin. Tech. Small Anim. Pract.*, 17(3), 129-132, 2002.
- Nachreiner R.F., Refsal K.R., Ravis W.R., Hauptman J., Rosser E.J., Pedersoli W.M.: Pharmacokinetics of l-thyroxine after its oral administration in dogs. *Am. J. Vet. Res.*, 54(12), 2091-2098, 1993.
- Nachreiner R.F., Refsal K.R., Graham P.A., Bowman M.M.: Prevalence of serum thyroid hormone autoantibodies in dogs with clinical signs of hypothyroidism. *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, 220(4), 466-471, 2002.
- Panciera, D.L.: Hypothyroidism in dogs: 66 cases (1987-1992). *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, 204(5), 761-767, 1994.
- Peterson M.E., Melian C., Nichols R.: Measurement of serum total thyroxine, triiodothyronine, free thyroxine, and thyrotropin concentrations for diagnosis of hypothyroidism in dogs. *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, 211, 1396-1402, 1997.
- Ramsey I.K., Evans H., Herrtage M.E.: Thyroid-stimulating hormone and total thyroxine concentration in euthyroid, sick euthyroid and hypothyroid dogs. *J. Small Anim. Pract.*, 38, 540-545, 1997.
- Reese S., Breyer U., Deeg C., Kraft W., Kaspers B.: Thyroid sonography as an effective tool to discriminate between euthyroid sick and hypothyroid dogs. *J. Vet. Intern. Med.*, 19, 491-498, 2005.
- Reusch C.E., Nett C.S., Refsal K.R.: Autoantikörper gegen Schilddrüsenhormone: ein Fallbericht über einen Hund mit Hypothyreose und erhöhten T4- und T3-Konzentrationen. *Kleintierpraxis*, 47(10), 595-602, 2002.
- Scott-Moncrieff J.C., Nelson R.W., Bruner J.M., Williams D.A.: Comparison of serum concentrations of thyroid-stimulating hormone in healthy dogs, hypothyroid dogs, and euthyroid dogs with concurrent disease. *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, 212, 387-391, 1998.
- Stephan I., Nolte I., Hoppen H.O.: Einfluss der Hypothyreose auf die kardiale Funktion beim Hund. *Dtsch. tierärztl. Wschr.* 110(6), 231-239, 2003.