Aus dem Department für Kleintiere und Pferde
der Veterinärmedizinischen Universität Wien
(Departmentsprecher: Univ.-Prof. Dr.med.vet. Joerg Aurich Dipl.ECAR)

Klinik für Kleintiere, Interne Medizin
(Leiter: Univ.-Prof. Dr.med.vet. Iwan Burgener Dipl.ECVIM-CA Dipl.ACVIM)

Ätiologische Differenzierung von erhöhten Serum T4 Werten beim Hund

Diplomarbeit

Veterinärmedizinische Universität Wien

vorgelegt von
Caroline Berger

Wien, im Jänner 2020

Betreuer

Priv.-Doz. Dr.med.vet. Michael Leschnik

Department für Kleintiere und Pferde

Abteilung für Interne Medizin Kleintiere

Veterinärmedizinische Universität Wien

Gutachter

Priv.-Doz. Dr.med.vet. Florian Zeugswetter

Department für Kleintiere und Pferde

Abteilung für Interne Medizin Kleintiere

Veterinärmedizinische Universität Wien

Danksagung

Zu aller erst möchte ich mich bei meiner Familie bedanken – ohne euch hätte ich das niemals geschafft! Ihr habt es mir ermöglicht, meinen Traum in Erfüllung gehen zu lassen. Eure ständige Unterstützung, euer Rat und euer An-mich-glauben haben mir die letzten Jahre so viel einfacher gemacht. Vielen Dank Mom und Dad für einfach alles – ihr seid die besten Eltern, die man sich wünschen kann! Vielen Dank auch an die aller beste Schwester – danke, dass du immer für mich da bist Ermi!

Ein ganz großes Dankeschön geht auch an meine Wiener Familie – Cari und Henrik, Dunja, Colette und Jule. Ihr habt die letzten Jahre für mich unvergesslich gemacht! Ohne euch hätte das Wiener Studentenleben nur halb so viel Spaß gemacht. Vielen Dank Dunja, Colette und Jule für die vielen gemeinsam durchgestandenen Prüfungen, Lernmarathone und wunderschönen Tage (und Nächte) an und außerhalb der Uni. Ihr seid immer für mich da (und das schon seit der allerersten Bar). Vielen Dank Henrik für die vielen Spieleabende, gutes Essen, noch bessere Cocktails und entspannte Urlaube. Ein besonderes Dankeschön auch an die für mich besten Mitbewohner Cari, Sir Charles von Charlington und Frau schwarze Miez.

Bei zwei meiner besten und ältesten Freunde – Paddy und Sabrina – möchte ich mich ebenfalls bedanken. Trotz großer räumlicher Entfernung seid ihr immer für mich da und das schon seit so vielen Jahren.

Ganz herzlich möchte ich mich bei Herrn Priv.-Doz. Dr.med.vet. Michael Leschnik für den fachlichen Rat und die fürsorgliche Betreuung während dieser Studie bedanken. Vielen Dank auch an Herrn Priv.-Doz. Dr.med.vet. Florian Zeugswetter für die Begutachtung meiner Diplomarbeit.

Zu guter Letzt danke ich allen, die mich auf meinem Weg in Wien begleitet und unterstützt haben. Es war eine wunderschöne Zeit!

Inhalt

1 EINLEITUNG UND FRAGESTELLUNG 1

2 ÄTIOLOGIE ERHÖHTER SERUM T4 WERTE 4

2.1 Neoplasien der Schilddrüse 4

2.1.1 Pathogenese und Klinik 4

2.1.2 Diagnostik und weiterführende Maßnahmen 7

2.1.3 Therapie und Prognose 11

2.2 Thyrotoxicosis factitia 13

2.2.1 Pathogenese 13

2.2.2 Klinik und Diagnostik anhand von Fallbeispielen 14

2.2.3 Therapie und Prognose 19

2.3 Medikamenteninduzierte erhöhte Serum T4 Werte 21

2.3.1 Pharmakokinetik und Dosierungsempfehlung von Levothyroxin 21

2.3.2 Überdosierung von Levothyroxin (Klinik) 24

2.3.3 Fehldiagnostizierte Hypothyreose 25

2.4 Sonstige Ursachen 27

2.4.1 Auto-Antikörper Interferenz 27

2.4.2 Lagerungsfehler 28

2.4.3 Reproduktionsstatus 28

2.4.4 Trauma 29

3 MATERIAL UND METHODEN 30

3.1 Datenerfassung 30

3.2 Statistik 34
4 ERGEBNISSE 36
4.1 Baseline Charakteristika 36
4.2 Ursachen für erhöhte Serum T4 Werte 37
4.3 Verteilung der Ursachen nach Geschlecht 41
4.4 Verteilung der Ursachen nach Rassen 44
4.5 Verteilung der Ursachen nach Gewicht 46
4.6 Verteilung der Ursachen nach Alter 49
4.7 Vergleich der Levothyroxindosierungen 52
4.8 Vergleich der Auto-Antikörper Messungen 57
5 DISKUSSION 58
6 ZUSAMMENFASSUNG 73
7 SUMMARY 74
8 ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS 75
9 LITERATURVERZEICHNIS 76
10 ABBILDUNGSVERZEICHNIS 85
11 TABELLENVERZEICHNIS 87

1 EINLEITUNG UND FRAGESTELLUNG

Schilddrüsenhormone regulieren wichtige Stoffwechselvorgänge und den Wärmehaushalt, sie interagieren mit anderen Hormonen und zeigen eine direkte Wirkung auf unterschiedlichste Organe. Eine mangelnde oder übermäßige Produktion an Thyroxin (T4) und Triiodthyronin (T3) wirkt sich somit auf nahezu alle Organsysteme aus (Kohn und Schwarz 2018).

Die Synthese und Sekretion von Schilddrüsenhormonen werden durch die Hypothalamus-Hypophysen-Achse sowie die Hypophysen-Schilddrüsen-Achse reguliert und stellen somit ein Mehrachsensystem dar. Durch Sekretion des im Hypothalamus gebildeten Thyreotropin-Releasing-Hormons (TRH) wird eine gesteigerte Produktion und Ausschüttung von Thyreotropin (TSH) aus der Adenohypophyse bewirkt. TSH bedingt wiederum eine gesteigerte Synthese und Sekretion von T4 und T3 in Schilddrüsenfollikeln. Dies löst einen negativen *Feedback* Mechanismus auf den Hypophysenvorderlappen aus. Eine erniedrigte oder erhöhte Konzentration an Schilddrüsenhormonen wirkt sich dementsprechend durch eine gesteigerte oder verminderte Sekretion von TSH aus.

Schilddrüsenfollikel schütten hauptsächlich T4 und nur zu einem geringen Anteil T3 aus, wobei durch Dejodierung eine Umwandlung von T4 zu T3 bzw. reversem T3 (rT3, biologisch unwirksame Form) stattfinden kann. Im Plasma liegen Schilddrüsenhormone zum Großteil an Proteine gebunden vor (T4 mehr als T3). Weniger als 1 % zirkulieren ungebunden als freie Form und können die Zellmembran durchdringen. Intrazellulär findet eine Bindung der Hormone an Rezeptoren der Nuclei statt, wodurch ein biologischer Effekt hervorgerufen wird (Feldman et al. 2015).

Der Mangel an Schilddrüsenhormonen zählt zu den häufigsten endokrinen Dysfunktionen des Hundes (Patzl und Mostl 2003). Eine Hyperthyreose tritt hingegen nur selten auf. Die Ursachen für den Überschuss an Schilddrüsenhormonen sind unterschiedlichster Herkunft und sollen anhand dieser retrospektiven Studie erfasst werden.

Während es zwischen Hund und Katze deutliche ätiologische Unterschiede bezüglich der Entstehung einer Hyperthyreose gibt, ähneln sie sich sehr im Hinblick auf die klinische Symptomatik (Couto 2010). Charakteristische klinische Symptome können sein: Gewichtsverlust bis zu Kachexie, Polyphagie, Polyurie und Polydipsie, Erbrechen,

voluminöser und weicher Kot. Ein verändertes Allgemeinverhalten zeigt sich in gesteigerter Aktivität oder Ruhelosigkeit bis hin zu Aggression, aber auch Schwäche oder Hitzeintoleranz, was sich bei einigen Hunden durch vermehrtes Hecheln oder Zittern bemerkbar macht. Zudem können Fellveränderungen wie fleckige Alopezie oder ein mattes Haarkleid auftreten (Couto 2010, Feldman et al. 2015).

Die häufigste Ursache der felinen Hyperthyreose stellt eine multinoduläre, adenomatöse Hyperplasie der Schilddrüse dar (Couto 2010). Im Gegensatz dazu treten thyroidale Umfangsvermehrungen (UV) beim Hund deutlich seltener auf, stellen dann jedoch zumeist maligne Neoplasien dar (Barber 2007). Über 90 % aller Schilddrüsentumore beim Hund sind Karzinome, wobei nur 10 % hormonell aktiv sind und eine Hyperthyreose verursachen. Schilddrüsenadenome kommen hingegen deutlich seltener vor und sind meist inaktiv (Kohn und Schwarz 2018).

Eine weitere diskutierte Ursache für erhöhte Serum T4 Werte beim Hund ist das Verfüttern von thyroxinhaltigem Fleisch. Durch die Verwendung von Kopffleisch, das Schilddrüsengewebe enthält, kann eine klinische Hyperthyreose ausgelöst werden (Kohler et al. 2012).

Als weitere iatrogene Ursache kommt eine medikamenteninduzierte Erhöhung des T4 Wertes in Frage. Durch die Therapie mit Levothyroxin bei Hunden mit Schilddrüsenunterfunktion, kann es zu erhöhten T4 Werten kommen (Fine et al. 2010, Zeugswetter et al. 2013).

Weitaus seltener auftretende Ursachen für erhöhte Serum T4 Konzentrationen können Messfehler durch eine Auto-Antikörper (AKK) Interferenz (Piechotta et al. 2010) oder Fehler in der Lagerung der Serum Röhrchen sein. Ebenso kann der Reproduktionsstatus bei weiblichen Tieren einen Einfluss auf die Messergebnisse haben (Feldman et al. 2015). Das Absetzten von Substanzen, welche die T4 Synthese blockieren (Frank et al. 2005) sowie traumatisch bedingte Verletzungen der Thyroidea (Rau et al. 2007) sind ebenfalls beschriebene Ursachen für erhöhte Werte.

Die Messungen des T4 und TSH Gehaltes im Serum spielen eine wichtige Rolle bei der Diagnosestellung von Schilddrüsenerkrankungen. Als erste immunologische Methode zur Ermittlung der Gesamt-Thyroxin (TT4) Konzentration im Serum wurden Radioimmunassays (RIA) verwendet. Weitere nicht-radioaktive Messmethoden sind Chemilumineszenz-Immunassays (CLIA), Chemilumineszenz-Enzym-Immunassays (CEIA), Enzym-

Immunassays (EIA) sowie *Enzyme-linked Immunosorbent Assays* (ELISA) (Anderson et al. 2017). Messungen des TSH Gehaltes erfolgen zumeist durch CLIAs (Feldman et al. 2015, Marca et al. 2001).
In dieser Studie wurden die Patientendaten von 197 Hunden, bei denen im Zeitraum von April 2001 bis Juli 2018 erhöhte Serum T4 Werte anhand validierter CLIAs (Singh et al. 1997) gemessen wurden, erhoben und ausgewertet.

Diese Studie befasst sich mit der Ätiologie erhöhter Serum T4 Werte beim Hund und soll anhand einer retrospektiven Aufarbeitung klären, welche die häufigsten Ursachen dafür sind. Es ist davon auszugehen, dass Schilddrüsenkarzinome die häufigste neoplastische Ursache für eine Hyperthyreose beim Hund sind. Deutlich seltener sind hingegen Schilddrüsenadenome. Die Fütterung von schilddrüsengewebehaltigem Fleisch sowie die Medikamentengabe von Levothyroxin sind weitere Ursachen für erhöhte Serum T4 Werte. Neben Mess- und Lagerungsfehlern kann sich der Reproduktionsstatus auf die Höhe der T4 Konzentration auswirken. Es wurde die Hypothese aufgestellt, dass sich durch die hier genannten Ursachen alle erhöhten Serum T4 Konzentrationen der Patienten dieser Studie erklären lassen.

2 ÄTIOLOGIE ERHÖHTER SERUM T4 WERTE

2.1 Neoplasien der Schilddrüse

Ein bis 4 % aller caninen Neoplasien sind Schilddrüsentumore und somit die häufigste Form endokriner Tumore bei Hunden (Brodey und Kelly 1968, Harari et al. 1986, Hayes und Fraumeni 1975, Wucherer und Wilke 2010). Das Auftreten ektoper Neoplasien durch ektopes Schilddrüsengewebe ist beispielsweise am Zungengrund, mediastinal oder an der Herzbasis möglich, jedoch relativ selten (Broome et al. 2014).
Karzinome und Adenokarzinome treten zu 90 % auf, Adenome zu 9,3 %. Die restlichen 0,7 % sind auf andere Tumore, die in thyroidales Gewebe metastasieren, zurückzuführen (Wucherer und Wilke 2010). Funktionelle Adenome wurden laut aktuellem Wissensstand bei nur zwei Hunden beschrieben (Itoh et al. 2007, Lawrence et al. 1991), weshalb im Folgenden hauptsächlich auf das Krankheitsbild von Schilddrüsenkarzinomen eingegangen wird.

2.1.1 Pathogenese und Klinik

Schilddrüsenkarzinome zeigen sich meist als feste, asymmetrische, gelappte, nicht schmerzhafte Umfangsvermehrungen am ventralen Hals. Häufig sind sie in das umliegende Gewebe eingebettet und somit nicht frei beweglich (Couto 2010). Tumoröse Invasionen in oder um den Ösophagus, die Trachea, zervikale Muskulatur, umliegende Nerven oder Gefäße sind keine Seltenheit (Feldman et al. 2015).
Etwa zwei Drittel der Karzinome treten unilateral auf, während ein Drittel in beiden Schilddrüsenlappen lokalisiert ist (Leav et al. 1976). Bilaterale Tumore sowie ein Tumorvolumen über 20 cm^3 und die Invasion in lokale Gefäße sind Faktoren für ein deutlich erhöhtes Metastasierungspotential (Campos et al. 2014, Harari et al. 1986, Leav et al. 1976, Théon et al. 2000). Zum Zeitpunkt der Diagnose sind bereits bei über 35 % der Patienten Metastasen vorhanden, am häufigsten vorkommend in Lunge und regionalen Lymphknoten (Harari et al. 1986, Nadeau und Kitchell 2011). Eine Metastasierung in die Jugularvene, Leber, Nebenniere, Niere, Herzbasis, Milz, Knochen und Knochenmark, Prostata, Gehirn und

Rückenmark ist ebenfalls möglich (Abb. 1) (Bentley et al. 1990, Feldman et al. 2015, Harmelin et al. 1993, Nadeau und Kitchell 2011, Tamura et al. 2007, Théon et al. 2000).

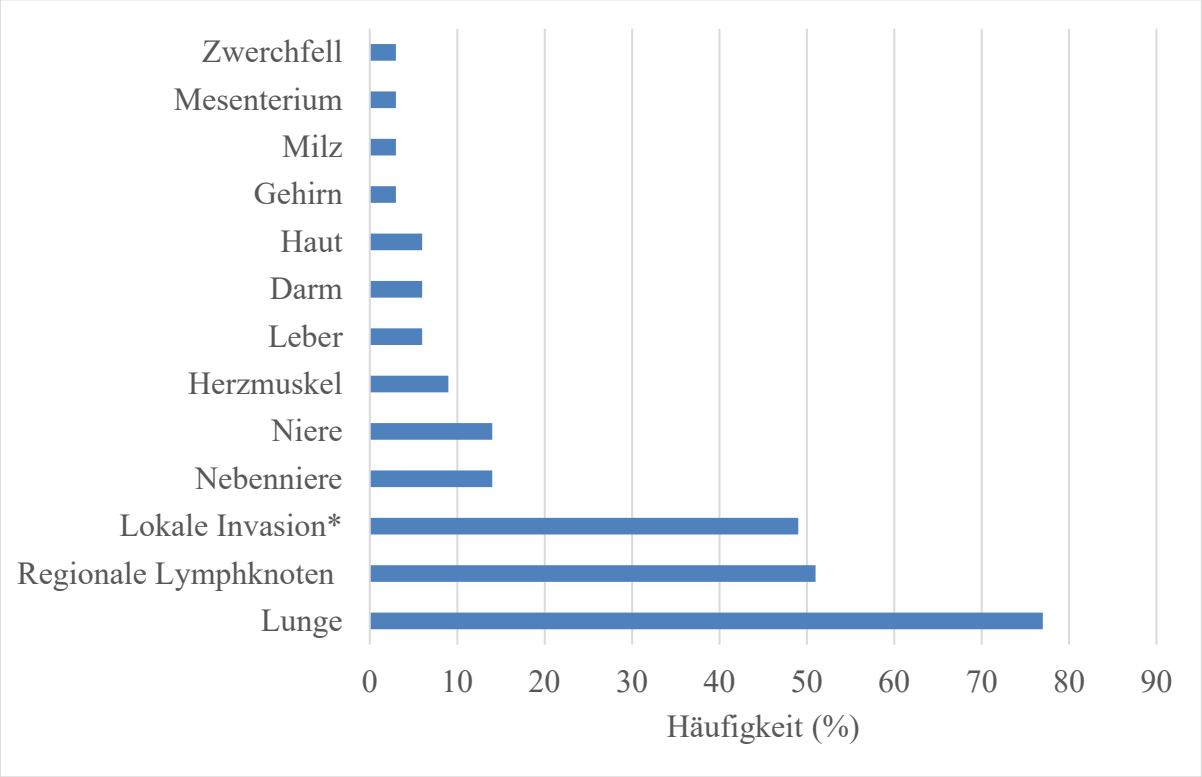

Abb. 1: Organmanifestation bei Metastasierung von Schilddrüsenkarzinomen bei 35 obduzierten Hunden. *Lokale Invasion von Jugular- und Maxillarvenen, Ösophagus, Trachea, Larynx, umliegender Muskulatur und Wirbel (Leav et al. 1976).

Aus epithelialen Zellen, die Schilddrüsenfollikel bilden, können follikuläre Schilddrüsenkarzinome entstehen. Sie sind meist gut differenzierbar, treten aber auch als solide, papilläre, kompakt follikuläre oder undifferenzierte (anaplastische) Karzinome auf. Medulläre Schilddrüsenkarzinome entwickeln sich hingegen aus parafollikulären C-Zellen und produzieren häufig Calcitonin (Leav et al. 1976).

Die genauen Ursachen für die Entstehung von Neoplasien der Schilddrüse beim Hund sind bisher größtenteils ungeklärt. Beim Menschen konnte ein Zusammenhang zwischen ionisierender Strahlung und thyroidalen Tumoren nachgewiesen werden. Benjamin et al. (1997) konnten dies in ihrer Studie, in denen Beagle als Modelle dienten, ebenfalls zeigen.

Ein Mangel an Jod gilt als ein weiterer möglicher Risikofaktor beim Menschen (Braverman und Cooper 2015), dies konnte jedoch bei Hunden bisher nicht bestätigt werden. Bei Hunden, die aufgrund einer lymphozytären Thyreoiditis eine Hypothyreose entwickelten, konnte in einer Studie ein erhöhtes Risiko für Schilddrüsentumore nachgewiesen werden. Von 276 Beaglen hatten 26 % eine lymphozytäre Thyreoiditis, von denen 16 % hypothyreot waren. Bei über der Hälfte der hypothyreoten Hunde (54 %) wurde ein Schilddrüsentumor festgestellt, wohingegen bei den euthyreoten Tieren nur zu 23 % Neoplasien entstanden. Als Grund dafür wurde, neben einer genetischen Komponente, die chronische Stimulierung der Schilddrüsenfollikelzellen durch TSH vermutet (Benjamin et al. 1997, Feldman et al. 2015). Studien zu Onkogen Expressionen und Gen Abnormalitäten wurden bisher nur wenige veröffentlicht. In einer Studie konnte jedoch eine Mutation im Tumorsuppressorgen p53 bei einem Hund mit Schilddrüsenkarzinom gefunden werden (Devilee et al. 1994).

Schilddrüsentumoren treten meist bei mittelalten bis alten Hunden auf. Das durchschnittliche Alter beträgt laut den meisten Studien zwischen zehn und 15 Jahren mit einer Spannbreite von fünf bis 18 Jahren. Es besteht keine Geschlechtsprädisposition. Beagle, Boxer und Golden Retriever zählen zu den Rassen mit erhöhtem Risiko (Brodey und Kelly 1968, Harari et al. 1986, Wucherer und Wilke 2010). Ebenso zeigte sich in einer Studie eine Rasseprädisposition für Siberian Huskies (Wucherer und Wilke 2010).
Die meisten Patienten mit Schilddrüsenkarzinom sind euthyreot und werden aufgrund einer Umfangsvermehrung am ventralen Hals vorstellig (Couto 2010). Da gutartige Schilddrüsentumore zumeist klinisch unauffällig sind, ist eine palpierbare Masse mit hoher Wahrscheinlichkeit maligne. Durch Kompression umliegender Strukturen können weitere Symptome wie Husten, Dyspnoe, Tachypnoe, Stridor, Dysphagie, Dysphonie, Gesichtsödeme, Erbrechen oder Regurgitieren auftreten (Abb. 2). Dyspnoe kann einerseits durch die Kompression, andererseits durch eine voranschreitende pulmonale Metastasierung verursacht werden. Tachycardie mit oder ohne Arrhythmien ist ebenfalls ein häufiger Befund der klinischen Untersuchung (Feldman et al. 2015). Eine Beeinträchtigung des *Truncus Sympathicus* durch die Umfangsvermehrung kann zu einem Horner Syndrom führen (Melian et al. 1996).

Dreißig Prozent der Patienten zeigen aufgrund von Zerstörung des Schilddrüsengewebes durch den Tumor klinische Zeichen einer Hypothyreose (Couto 2010). Zehn Prozent entwickeln eine Hyperthyreose, wobei die klinischen Symptome trotz erhöhter T4 Werte häufig nur mild auftreten oder auch ganz fehlen können (Kohn und Schwarz 2018).

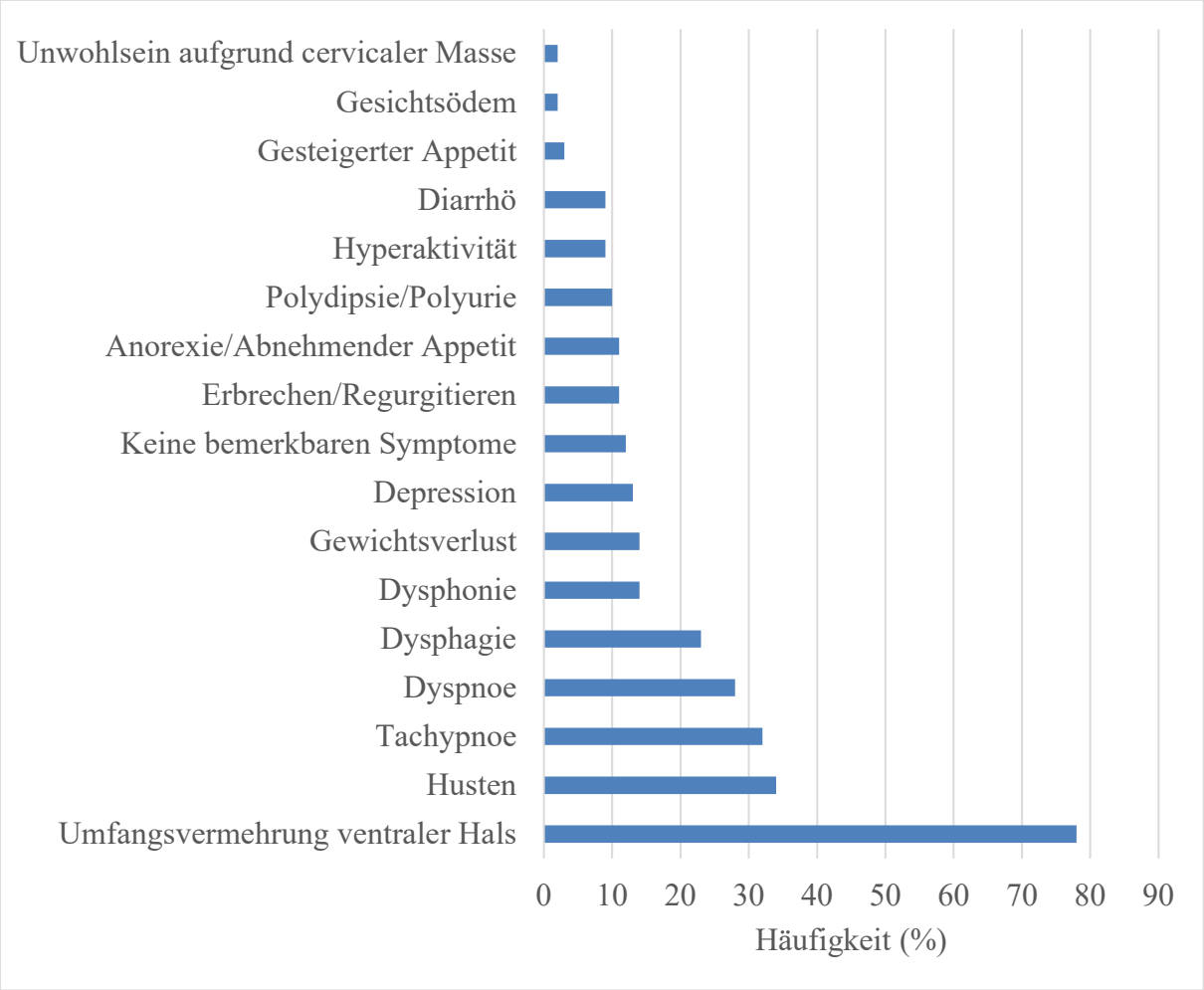

Abb. 2: Vom Besitzer beobachtete Symptome bei 237 Hunden mit Schilddrüsentumoren (Feldman et al. 2015).

2.1.2 Diagnostik und weiterführende Maßnahmen

Eine nicht bewegliche, unregelmäßig geformte thyroidale Masse deutet zwar stark auf Malignität hin, ist jedoch nicht ausreichend, um zwischen gut- und bösartigen Schilddrüsentumoren zu unterscheiden.

Hämatologie und Blutchemie sind relativ unspezifisch. Bei einigen Hunden wurde eine Leukozytose und milde normozytäre normochrome Anämie festgestellt (Feldman et al. 2015). Erhöhte Leberenzyme zeigen sich bei 35 % der Patienten (Couto 2010). Hyperkalzämie aufgrund paraneoplastischer Vorgänge kann ebenfalls beobachtet werden (Lane und Wyatt 2012). Eine Ultraschall Studie zur Untersuchung der Prävalenz von Knoten in der Schilddrüse bei 91 hyperkalzämischen Hunden zeigte, dass 15 % thyroidale Knoten aufwiesen (Pollard et al. 2015). Urinanalysen sind meist unspezifisch (Couto 2010, Feldman et al. 2015).

Röntgenbilder der Halsgegend können eine raumfordernde Masse caudal des Pharynx zeigen. Umliegendes Weichteilgewebe kann mineralisiert sein. Je nach Größe der Masse kann eine Kompression und Verlagerung der Trachea nach ventral sichtbar sein. Eine Verlagerung oder Dilatation des Ösophagus sind ebenfalls mögliche Befunde und deuten auf Tumorinvasion der Speiseröhre hin. Durch Metastasierung in retropharyngeale Lymphknoten ist eine ventrale Verlagerung des Pharynx möglich. Um pulmonale Metastasen detektieren zu können, sollten Röntgenaufnahmen des Thorax angefertigt werden (Feldman et al. 2015, Taeymans et al. 2007).

Die Ultrasonographie ist ein gutes radiologisches Mittel zur Evaluierung cervikaler Massen und dient in erster Linie zur Unterscheidung zwischen Umfangsvermehrungen thyroidalen Ursprungs und anders genesener Massen. Mögliche Differentialdiagnosen sind Lymphadenopathien der submandibularen, medial retropharyngealen oder cervicalen Lymphknoten, Zellulitis, Abszesse, Granulome, Neoplasien oder Entzündungen der Speicheldrüsen. Die Sonographie dient ebenso der Erkennung, ob ein oder beide Schilddrüsenlappen betroffen sind. Diese befinden sich normalerweise direkt caudal des *Cartilago cricoidea* (Feldman et al. 2015) und lassen sich als homogene, gut abgrenzbare Strukturen mit hyperechogener Kapsel darstellen. Schilddrüsenkarzinome hingegen stellen sich als inhomogene Massen dar, die multiple Zysten enthalten können. Der Ausbreitungsgrad des Tumors in umliegendes Gewebe sowie die meist starke Vaskularisation der Umfangsvermehrung kann ebenfalls beurteilt werden (Taeymans et al. 2007). Eine ultraschallgestützte Feinnadelaspiration zur Unterscheidung von Schilddrüsenadenom und -karzinom kann entnommen werden, ist jedoch häufig aufgrund von Blutkontamination nicht

diagnosesichernd. Biopsien zur histopathologischen Differenzierung sollten ebenfalls unter Ultraschallkontrolle stattfinden und innerhalb solider Bereiche der Umfangsvermehrung entnommen werden (Couto 2010, Feldman et al. 2015).
Bei klinischem Verdacht auf abdominale Metastasen ist ein Abdomen Ultraschall angeraten (Couto 2010, Taeymans et al. 2007).

Eine szintigraphische Darstellung des Schilddrüsengewebes kann ebenfalls zur Diagnosesicherung verwendet werden. Physiologische Schilddrüsenlappen stellen sich nach Injektion von Pertechnetat ($^{99m}TcO_4^-$) als zwei gleichmäßig intense, symmetrische Ovale mit glatten Rändern dar. Schilddrüsentumore zeigen eine (uni- oder bilaterale) unregelmäßige Aufnahme des Radionuklids und eine meist heterogene Verteilung (Marks et al. 1994, Taeymans et al. 2007). Nah- und Fernmetastasen nehmen ebenfalls $^{99m}TcO_4^-$ auf. Das Aufnahmeverhältnis gesunder Schilddrüsenlappen zu dem der Speicheldrüse liegt bei 1:1 und kann zur Beurteilung der Schilddrüsenaktivität genutzt werden (Kintzer und Peterson 1991, Taeymans et al. 2007). Bei exzessiver Sekretion von T4 und T3 durch den Tumor ist eine erhöhte Aufnahme des Tracers möglich (Taeymans et al. 2007). Anhand des Aufnahmeschemas lässt sich jedoch keine histologische Tumorklassifikation erstellen (Marks et al. 1994, Taeymans et al. 2007).

Um eine präoperative Diagnose zu sichern und ein Tumorstaging vorzunehmen, eignen sich sowohl Magnetresonanztomographie (MRT) als auch Computertomographie (CT). Im MRT zeigen sich Schilddrüsenkarzinome hyperintens im Vergleich zur umliegenden Muskulatur. Im CT erscheinen sie mit einer niedrigeren Hounsfield-Einheit (hypodens) als unverändertes Schilddrüsengewebe (Feldman et al. 2015, Taeymans et al. 2013). Beurteilt werden unter anderem Größe und Form der Masse, Homogenität, Mineralisation, Bi- oder Unilateralität, intratumorale Vaskularisation, Invasion in umliegendes Gewebe und Gefäße. In einer CT Studie mit 4520 Hunden zur Untersuchung von Schilddrüsentumoren korrelierte neben der Größe der Masse auch der Mineralisationsgrad, eine unregelmäßige Form, intratumorale Vaskularisation sowie Nah- und Fernmetastasen mit der Malignität des Tumors (Bertolini et al. 2017). Mineralisation innerhalb der Umfangsvermehrung wurde einer anderen Studie zufolge bei 63 % der Hunde mit Karzinom nachgewiesen. Ebenso konnten bei 77 %

flüssigkeitsgefüllte Taschen und bei 62 % Risse der Schilddrüsenkapsel festgestellt werden (Taeymans et al. 2013).

Tab. 1: Diagnostische Mittel bei Verdacht auf Schilddrüsentumore und deren Befunde.

Diagnostisches Mittel	**Mögliche Befunde**
Hämatologie	Leukozytose Normozytäre normochrome Anämie
Blutchemie	↑ Leberenzyme ↑ Calcium
Röntgenologie	UV caudal des Pharynx Mineralisation des Weichteilgewebes Verlagerung/Kompression der Trachea Verlagerung/Dilatation des Ösophagus Pulmonale Metastasen
Ultrasonographie	Uni-/Bilateralität Inhomogenität Multiple Zysten Intratumorale Vaskularisation Invasion in umliegendes Gewebe/Gefäße
Szintigraphie	Uni-/Bilateralität Unregelmäßige Aufnahme des Nuklids Heterogene Verteilung des Nuklids Aufnahme des Nuklids von Metastasen
CT/MRT	Uni-/Bilateralität Inhomogenität Hypodensität/Hyperintensität (T1/T2) Mineralisationsgrad Flüssigkeitsgefüllte Taschen Kapselrisse Intratumorale Vaskularisation

	Invasion in umliegendes Gewebe/Gefäße

2.1.3 Therapie und Prognose

Die Wahl und Kombination der Therapiemöglichkeiten sind unter anderem abhängig von der Größe, Vaskularisation, Mobilität und Funktionalität des Tumors. Das klinische Erscheinungsbild des Patienten ist ebenso zu berücksichtigen, vor allem im Hinblick auf respiratorische Symptome und den Metastasierungsgrad (Feldman et al. 2015).

Eine chirurgische Resektion ist bei frei beweglichen, nicht-invasiven Tumoren die Therapie der Wahl. Studien zeigten eine mittlere Überlebenszeit von 36 bis 38 Monaten. Die Metastasierungsrate nach Thyreoidektomie lag bei 0 % bis 10 % (Klein et al. 1995, Tuohy et al. 2012). Häufige post-operative Komplikationen sind Hypothyreoidismus und eine durch Hypoparathyreoidismus verursachte Hypokalzämie. Diese treten meist bei bilateralen Resektionen auf, sind jedoch gut mit Thyroxin bzw. Calcitriol und Kalzium Supplementation therapierbar. Hämorrhagien und eine Schädigung der laryngealen Nerven können als weitere Komplikationen auftreten (Feldman et al. 2015, Tuohy et al. 2012).
Bei Patienten mit nicht beweglichen, invasiven Tumoren ist von einer vollständigen Resektion abzuraten. Debulking in Kombination mit anderen Behandlungsmöglichkeiten wie Chemo- und Strahlentherapie sind eine Option bei Patienten mit klinischen Beschwerden, die durch die Größe des Tumors verursacht werden. Studien zeigten eine mittlere Überlebenszeit von acht bis 20 Monaten nach Thyreoidektomie von nicht frei beweglichen Karzinomen (Carver et al. 1995, Feldman et al. 2015, Harari et al. 1986, Kent et al. 2002).

Bei ausschließlich palliativer Strahlentherapie von invasiven Tumoren zeigte sich eine mittlere Überlebenszeit von 96 Tagen (Brearley et al. 1999). Théon et al. (2000) bestimmten bei 25 Hunden mit nicht resezierbaren Schilddrüsenkarzinomen ohne nachweisbare Metastasierung die progressions-freie Überlebenszeit. Nach vierwöchiger Strahlentherapie des primären Schilddrüsentumors und der regionalen Lymphknoten ergab sich eine Überlebenszeit von 80 % nach einem Jahr und 72 % nach drei Jahren. Trotz langsamer

Progressionsrate der Karzinome ist die Strahlentherapie ein effektives Mittel zur lokalen Kontrolle der Tumore und vermindert die Metastasierungsrate (Théon et al. 2000).

Eine Chemotherapie kann bei invasiven Tumoren mit Fernmetastasen angeraten werden, meist in Kombination mit Teilresektion und/oder Strahlentherapie. Häufig verwendete Chemotherapeutika sind Doxorubicin und Cisplatin. Die mittlere Überlebenszeit bei chemotherapeutischer Behandlung mit oder ohne chirurgischer Therapie beträgt 98 Tage (Brearley et al. 1999, Fineman et al. 1998, Nadeau und Kitchell 2011).

Tab. 2: Mittlere Überlebensraten bei caninen Schilddrüsentumoren nach chirurgischer Resektion, Chemotherapie oder Strahlentherapie (Brearley et al. 1999).

Therapie	**Modalitäten**	**Mittlere Überlebenszeit in Wochen**
Thyreoidektomie	Frei bewegliche Tumore	144
	Nicht bewegliche Tumore	40
Chemotherapie	Doxorubicin	37
	Cisplatin	14
Strahlentherapie	Nicht bewegliche Tumore	96

Bei Patienten mit funktionellen Schilddrüsenkarzinomen mildern sich die Symptome einer Hyperthyreose meist nach Tumorresektion. Falls eine chirurgische Therapie nicht möglich ist können anti-thyroidale Medikamente wie zum Beispiel Methimazol zur Behandlung verwendet werden (Feldman et al. 2015).

2.2 Thyrotoxicosis factitia

Seit einigen Jahren verzeichnet sich ein erhöhtes Interesse von Hundebesitzern an einer „natürlicheren“ Ernährungsweise ihrer Haustiere. Das sogenannte „Barfen“ (*Bones and Raw Food Diet*) orientiert sich an der Diät des Wolfes und soll eine ausgeglichene, nährstoffreiche Ernährung gewährleisten. Der Weg hin zur Rohfleischfütterung, weg von kommerziellem Dosenfutter, birgt jedoch einige Risiken (Schlesinger und Joffe 2011). Vereinzelt beschriebene Fälle zeigen dennoch, dass eine exogene Thyreotoxikose auch durch kommerziell erhältliches Dosenfutter verursacht werden kann (Kempker et al. 2017). Da Thyroxin ein hitzestabiles Hormon darstellt, ist zu vermuten, dass sowohl durch das Verfüttern von rohem als auch gekochtem schilddrüsengewebehaltigem Fleisch eine Erhöhung der Serum T4 Werte ausgelöst werden kann (Zeugswetter et al. 2013).

2.2.1 Pathogenese

Nach dem Prinzip des Barfens werden rohes Fleisch, Knochen, Knorpel und Eingeweide verfüttert. Häufig werden hierfür Teile von Wiederkäuern (Rind, Schaf, Ziege, Rotwild) inklusive Kopffleisch verwendet. Dieses kann thyroidales Gewebe und somit aktive Schilddrüsenhormone enthalten (Kohler et al. 2012). Die Gabe von tierischem Schilddrüsengewebe an hypothyreote Menschen diente bereits vor über 100 Jahren als eine der ersten therapeutisch erfolgreichen Mittel gegen eine Schilddrüsenunterfunktion (Mackenzie 1892). In den Vereinigten Staaten kam es in den Jahren 1984 und 1985 zu Ausbrüchen einer alimentären Hyperthyreose beim Menschen, die durch teilweise aus Kopffleisch verarbeitetem Rinderhack verursacht wurde (Hedberg et al. 1987). Auch beim Hund kann eine *Thyrotoxicosis factitia*, wie die exogene Aufnahme von Schilddrüsenhormonen in der Humanmedizin genannt wird, durch das Verfüttern von Kopffleisch ausgelöst werden. Es stellt sich jedoch die Frage, weshalb nicht-domestizierte Tiere wie der Wolf, problemlos Schilddrüsengewebe zu sich nehmen können. Cunningham (1898) zeigte in einer experimentellen Studie, dass die Aufnahme von ganz frischem, rohem thyroidalem Gewebe weder bei Geflügel, Kaninchen, Hunden, Katzen, Affen noch beim Menschen zu klinischen Zeichen einer alimentären Hyperthyreose führte. Erst nach

Tiefkühlen für ein Minimum von 24 Stunden konnte eine Thyreotoxikose nachgewiesen werden (Kohler et al. 2012).

Einer anderen Studie zufolge wurden in gefrorenen Futterproben, die Kopffleisch enthielten, ein deutlich erhöhter Jodgehalt nachgewiesen. Der von der österreichischen Agentur für Ernährungssicherheit (AGES) gemessene Jodgehalt betrug demnach $9{,}43 \pm 2.36$ mg/kg (durchschnittlicher Jodgehalt von Muskelgewebe ~0,02-0,15 mg/kg), während er nach Entfernung des Schilddrüsengewebes unter die Nachweisgrenze von 0,08 mg/kg abfiel. Ein Überschuss an Jod kann durch Regulationsmechanismen einer physiologisch funktionierenden Schilddrüse ausgeglichen werden. Dennoch ist eine durch erhöhten Jodgehalt ausgelöste Hyperthyreose beim Menschen ein bekanntes Phänomen (Zeugswetter et al. 2013). Ein weiterer Fallbericht zeigte stark erhöhte Jodkonzentrationen im Serum einer Hündin mit exogener Thyreotoxikose. Hier konnten jedoch kein erhöhter Jodgehalt in Futterproben nachgewiesen werden (Kempker et al. 2017).

2.2.2 Klinik und Diagnostik anhand von Fallbeispielen

Das klinische Erscheinungsbild einer *Thyrotoxicosis factitia* stellt sich bei 56 % der betroffenen Hunde durch klassische Symptome einer Hyperthyreose wie Unruhe, Hecheln, Gewichtsverlust, Polyurie oder Polydipsie dar. Häufig zeigen die Patienten jedoch nur sehr milde bis hin zu gar keinen erkennbaren Symptomen. Tachykardie oder Herzrhythmusstörungen sind in diesen vermeintlich symptomfreien Fällen oftmals Befunde der klinischen Untersuchung (Kempker et al. 2017). Fälle einer alimentären Hyperthyreose wurden erstmals im Jahr 2012 in einer retrospektiven Studie mit zwölf Hunden von Kohler et al. beschrieben. Zwei weitere Fälle einer durch Aufnahme von schilddrüsenhaltigem Kopffleisch verursachten Hyperthyreose wurden kurz darauf von Zeugswetter et al. (2013) veröffentlicht (s. Fallbeispiel 1 und 2). Broome et al. (2015) beschrieben in ihrer Studie 14 derartige Fälle, die jedoch durch kommerziell erhältliches Hundefutter ausgelöst wurden. Eine Studie von Kempker et al. (2017) befasste sich mit zwei Fällen einer alimentären Thyreotoxikose, wobei in einem Fall mit Schilddrüsengewebe kontaminiertes rohes Futter ursächlich war und im anderen ein konventionelles Dosenfutter (s. Fallbeispiel 4). Anhand von bereits publizierten Fallbeispielen (Claudia Lecher 2015, Kempker et al. 2017,

Zeugswetter et al. 2013) soll im Folgenden das teilweise sehr unterschiedliche, klinische Erscheinungsbild einer alimentär verursachten Hyperthyreose erläutert werden.

Fallbeispiel 1 und 2

Zwei weiblich kastrierte Rhodesian Ridgeback Hündinnen (elf und 13 Jahre) wurden aufgrund von erhöhten Serum T4 Werten und klinischen Anzeichen einer Hyperthyreose (Polyurie, Polydipsie, Hecheln und Unruhe) an die Klinik für Kleintiere der Veterinärmedizinischen Universität Wien verbracht. Der Appetit beider Patientinnen war gut und es wurde kein Gewichtsverlust beobachtet. Einer der beiden Hunde kollabierte einmalig beim Spazieren gehen, es konnte jedoch auch mit Herz- und Abdomenultraschall keine zugrundeliegende Krankheit (lediglich eine Sinustachykardie) festgestellt werden. Blutchemische Untersuchungen ergaben abgesehen von leicht erhöhten Leberenzymen bei der jüngeren Hündin keine Abnormalitäten. Ebenso ergab die Urinuntersuchung keine auffälligen Befunde. Die Messungen der Schilddrüsenhormone und des TSH Gehaltes ergaben folgende Werte (Abb. 3): T4 193 nmol/L bei beiden Hunden (RB: 17-48 nmol/L), freies T4 (fT4) 8,4 pmol/L und 13,8 pmol/l (RB: 7,7-48 pmol/L), TSH 0,03 ng/mL bei beiden Hunden (RB: < 0,6 ng/mL).

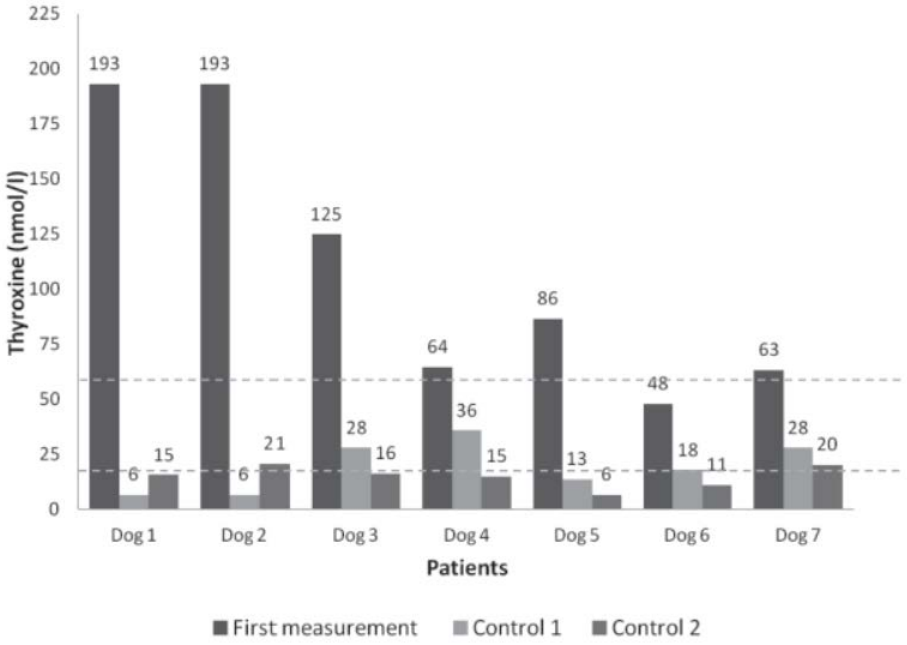

Abb. 3: T4 Konzentrationen von sieben Hunden, die mit Schilddrüsenhormonhaltigem Fleisch gefüttert wurden. Bei Hund eins und zwei wurde das Kopffleisch direkt nach der ersten Messung eliminiert, während bei den Hunden drei bis sieben eine Reduktion von 50 % (Kontrolle eins) und 30 % (Kontrolle zwei) der ursprünglichen Menge gefüttert wurde. Die gestrichelten Linien grenzen den unteren und oberen Referenzbereich ein (Zeugswetter et al. 2013).

Um andere Ursachen für die erhöhten T4 Werte ausschließen zu können, wurde eine Ultraschalluntersuchung der ventralen Halsgegend und eine Messung thyroidaler Antikörper (AK) vorgenommen. Sonographisch ließen sich die Schilddrüsen physiologisch darstellen, abgesehen von einer ein mal eins cm großen zystischen Struktur bei der älteren Hündin. Autoimmunantikörper konnten nicht nachgewiesen werden. Nach genauer anamnestischer Abklärung ergab sich, dass die tägliche Fütterung seit etwa einem Jahr unter anderem aus 300-500 g rohem Fleisch inklusive Schlund bestand. Gefrorene Fleischproben wurden auf die Höhe des Jodgehaltes kontrolliert und ergaben Konzentrationen von 9,43 ± 2,36 mg/kg (durchschnittlicher Jodgehalt von Muskelgewebe~0,03-0,15 mg/kg). Zusätzlich wurden die Serum T4 Werte von fünf weiteren Hunden, die Fleisch des gleichen Herstellers erhielten, gemessen (Abb. 3) und ergaben ebenfalls erhöhte Konzentrationen (Zeugswetter et al. 2013).

Fallbeispiel 3

Eine retrospektive Studie, die ebenfalls an der Veterinärmedizinischen Universität Wien verfasst wurde, untersuchte die Auswirkungen von reiner Kopffleischfütterung an sieben Wolfshundewelpen im Alter von knapp zwei Monaten. Die Welpen entstammten zwei Würfen, wobei die Hälfte bei oder innerhalb der ersten Woche nach der Geburt verstarben. Vorstellig wurden die Welpen an der Klinik für Kleintiere aufgrund von Lähmungserscheinungen an der Hinterhand und einem ataktischen Gangbild. Die allgemeine klinische Untersuchung ergab keine auffälligen Befunde und lies keine Rückschlüsse auf eine bestehende Hyperthyreose zu. Bei der neurologischen Untersuchung zeigten alle betroffenen Welpen eine ataktische Bewegungsstörung der Hinterextremitäten mit Verminderung der Muskelmasse und eine reduzierte Oberflächensensibilität. Laut Angaben des Tierspitalinformationssystems (TIS) der Veterinärmedizinischen Universität Wien wurden bei zwei der Welpen erhöhte Serum T4 Werte gemessen (78 nmol/L und 133 nmol/L, RB: 17,0-37,0 nmol/L). Bereits fünf Tage nach Absetzten der Kopffleischfütterung lagen die Messergebnisse aller Welpen zwischen 14,5 nmol/L und 22,9 nmol/L (RB: 17,0-37,0 nmol/L). Das canine TSH lag unterhalb von 0,6 ng/mL und somit innerhalb des Referenzbereiches. Die rasche Abnahme der Serum T4 Werte deutet auf eine exogen induzierte Hyperthyreose hin. Zusätzlich wurden Fleischsaftproben des Futters der Hunde auf vorhandene T4 Konzentrationen untersucht und ergaben messbare Werte (277 nmol/L und > 309 nmol/L, RB: 49-106 nmol/L). Die neurologische Symptomatik der Welpen lässt sich durch die Mineralstoffimbalancen, vor allem durch das veränderte Kalzium-Phosphor-Verhältnis, das durch eine reine Fleischdiät verursacht wird, erklären und auf einen sekundären alimentären Hyperparathyreoidismus schließen (Claudia Lecher 2015).

Fallbeispiel 4

Eine neunjährige, weiblich kastrierte Mischlingshündin wurde aufgrund eines mehrmals erhöhten T4 Wertes (6,7-8,6 µg/dL, RB: 1,3-4,5 µg/dL) an der Kleintierklinik der Justus-Liebig-Universität in Gießen vorstellig. Das canine TSH lag unterhalb der Nachweisgrenze (< 0,03 ng/mL, RB: < 0,6 ng/mL). Die Hündin zeigte keinerlei Symptomatik, die auf eine

Hyperthyreose hindeutete. Weder die klinische Untersuchung, noch die Blut- und Urinuntersuchung ergaben pathologische Befunde. Zur weiteren Abklärung wurden Autoimmunantikörper gegen T4, T3 und Thyreoglobulin (Tg) überprüft und konnten nicht nachgewiesen werden. Um eine hormonell aktive Schilddrüsenneoplasie auszuschließen wurde zudem eine ultrasonographische und computertomographische Untersuchung von Hals und Thorax vorgenommen. Diese Untersuchungen sowie eine Szintigraphie, bei der sich keine Hinweise auf abnormale Anreicherung des Radionuklids nachweisen ließen, ergaben die Ausschlussdiagnose einer exogenen Thyreotoxikose. Laut Besitzerangaben wurden ausschließlich unterschiedliche Sorten des kommerziellen Nassfutters der Marke Auenland-Konzept KG gefüttert (Kempker et al. 2017).

Tab. 3: Schilddrüsenwerte und Jodkonzentrationen der Hündin vor und während der Futterumstellung (Kempker et al. 2017).

	T4 (nmol/L)	**fT4 (pmol/L)**	**fT3 (pmol/L)**	**TSH (ng/mL)**	**Jod (ng/mL)**	
					Gesamt	Anorg
Ursprüngliche Diät	135	103	4,9	0,017	736,5	548,9
Tag eins mit neuer Diät	18	13	2,5	0,019	194,3	101
Tag zwei mit neuer Diät	0	3	n.b.	0,02	67,98	36,43
RB	11-60	9-39	1,2-8,2	0-0,58		

fT4: freies T4**,** fT3: freies T3
n.B.: nicht bestimmt aufgrund von zu geringen Mengen an Probenmaterial
Messmethoden: T4, fT3: Chemiluminiszenztest, fT4: Equilibriumdialyse, Jod: Massenspektrometrie mit induktiv gekoppeltem Plasma (ICP-MS)

Kohler et al. (2012) befassten sich als eine der ersten Forschungsgruppen mit einer alimentär verursachten Hyperthyreose beim Hund. Ihre Studie mit zwölf Hunden (mittleres Alter von fünf Jahren) zeigte ebenso wie die vorangegangenen Fallbeispiele eine teilweise sehr unterschiedliche klinische Ausprägung der Patienten. Gewichtsverlust war das Leitsymptom

bei vier Hunden, bei drei der Tiere war es Unruhe, sowie Aggressivität, Tachykardie und Hecheln. Bei den restlichen sechs wurden keine klinischen Symptome bemerkt. Die mittlere Serum T4 Konzentration betrug 156,1 nmol/L (79,7-391,9 nmol/L). Acht der Tierbesitzer fütterten ausschließlich nach dem Prinzip des Barfens, während drei kommerzielles Dosenfutter gaben, jedoch fast täglich getrocknete Teile vom Kopffleisch dazu fütterten.

2.2.3 Therapie und Prognose

Sobald die Diagnose einer alimentären Hyperthyreose gestellt wurde, sollte eine sofortige Futterumstellung angeraten werden. Bei einer exogenen Zufuhr von Schilddrüsenhormonen durch eine *Bones and Raw Food* Diät sollte die Umstellung auf ein kommerziell erhältliches Dosenfutter stattfinden. Falls nach Besitzerwunsch weiterhin gebarft werden soll, muss zumindest der vollständige Verzicht auf Kopffleisch gewährleistet sein. Wurde die *Thyrotoxicosis factitia* durch ein herkömmliches Dosenfutter ausgelöst, sollte die Fütterung auf ein anderes kommerziell erhältliches Feuchtfutter umgestellt werden.
Die Halbwertszeit ($t_{1/2}$) von T4 beträgt 11,8 Stunden, demnach kann mit einem Abfall der Schilddrüsenwerte nach Futterumstellung bereits innerhalb eines Tages gerechnet werden. Zu erwartende Blutbefunde sind ein erniedrigtes T4 und ein kurzzeitig kompensatorisch erhöhtes TSH (Kempker et al. 2017). Eine Normalisierung der Werte ist innerhalb der nächsten zwei Wochen wahrscheinlich (Panciera et al. 2006). Falls klinische Symptome vorhanden waren, sollten diese ebenfalls durch den Stopp der Zufuhr von Schilddrüsenhormonen abklingen (Kempker et al. 2017).

Bei Fallbeispiel eins und zwei wurde zu Therapiezwecken komplett auf die Gabe von Kopffleisch verzichtet. Kontrolluntersuchungen wurden an Tag zwei und zwölf nach Futterumstellung vorgenommen (Zeugswetter et al. 2013).
Im Fall der Wolfshundewelpen (Fallbeispiel drei) wurde die Kopffleischfütterung ebenfalls abgesetzt und auf RC Sensitivity (Royal Canin) und *Exclusion (Dorado)* sowie später auf *Bosch Junior Maxi (Bosch petfood concept)* und Schlemmkreide umgestellt (Claudia Lecher 2015).

Als diagnostisches Therapiemittel wurde bei Fallbeispiel vier auf ein anderes kommerziell erhältliches Nassfutter umgestiegen. Einen bzw. zwei Tage nach Futterumstellung konnten bereits erniedrigte Schilddrüsenwerte gemessen werden. Eine weitere Kontrolluntersuchung fand nach drei Monaten statt und zeigte Werte im Referenzbereich (Kempker et al. 2017).

2.3 Medikamenteninduzierte erhöhte Serum T4 Werte

Bestimmte Medikamente wie zum Beispiel 5-Fluorouracil, Halothane und narkotische Schmerzmittel, Thiazide aber auch natürliche Supplemente wie Östrogen oder Insulin können zu leicht erhöhten Serum T4 Werten führen (Feldman et al. 2015). Das Absetzten von Substanzen, welche die T4 Synthese blockieren (beispielsweise Sulfamethoxazol-Trimethoprim), kann ebenfalls leicht erhöhte Konzentrationen zur Folge haben (Frank et al. 2005).

Weitaus häufiger ist eine Erhöhung jedoch durch Levothyroxin, was zur Therapie der meist verbreiteten endokrinologischen Erkrankung des Hundes, der Hypothyreose, angewendet wird (Patzl und Mostl 2003). Durch die Supplementation von Levothyroxin sind die krankheitsbedingten Stoffwechselstörungen gut therapierbar. Die Höhe der Dosierung und Häufigkeit der Tablettengabe werden in einigen Studien diskutiert und können gegebenenfalls zu einer iatrogenen Hyperthyreose führen (Greco et al. 1998).

2.3.1 Pharmakokinetik und Dosierungsempfehlung von Levothyroxin

Das synthetisch hergestellte Levothyroxin entspricht dem körpereigenem T4 und wird nach Gabe im Körper zu T3 umgewandelt. Die Plasma-Halbwertszeit beträgt je nach Individuum neun bis 14 Stunden und ist unter anderem von der Höhe der Dosis und der Frequenz der Administration abhängig, wobei eine höhere Dosierung und mehrmals tägliche Gabe eine kürzere $t_{1/2}$ bedingen (Feldman et al. 2015, Nachreiner et al. 1993). Einige Studien konnten eine ähnliche $t_{1/2}$ bei euthyreoten bzw. thyreoidektomierten Hunden, die ebenfalls Levothyroxin erhielten, nachweisen ($t_{1/2}$ 14,1 Stunden bzw. 9,0-11,5 Stunden) (van Dijl et al. 2014).

Aufgrund der hohen Variabilität bezüglich der Resorption nach oraler Gabe und der Umsetzung von T4 zu T3 ist je nach Patienten eine individuelle Dosisanpassung notwendig. Die empfohlene initiale Dosierung für Levothyroxin beträgt sowohl für hypothyreote als auch thyreoidektomierte Hunde 20 µg/kg einmal täglich (Le Traon et al. 2009, van Dijl et al. 2014) oder eine zweimal tägliche Gabe von jeweils 10 µg/kg (Kohn und Schwarz 2018).

In einer Studie mit zehn an Hypothyreose erkrankten Hunden wurde eine pharmakokinetische Evaluierung der L-Thyroxin-Gabe nach 26-42 Tagen durchgeführt. Die Dosis betrug 20 ± 1 µg/kg (18-22 µg/kg) per os (PO) alle 24 Stunden und wurde bei Folgeuntersuchungen auf 21 ± 2 µg/kg (19-25 µg/kg) angepasst. Diese Dosisanpassung fand aufgrund von Gewichtsverlusten während der vierwöchigen Behandlung statt. Die bei der Kontrolluntersuchung gemessenen T4 Werte lagen bei neun der zehn Hunde im Referenzbereich (RB: T4 19-46 nmol/L), nur bei einem Patienten befand sich der Wert weiterhin unterhalb des RBs. Die verwendete Dosierung erwies sich bei der Hälfte der Hunde als geeignet. Bei vier Hunden wurde eine Erhöhung um 9-16 % vorgenommen. Ein Hund wurde auf eine zweimal tägliche Gabe umgestellt mit einer geringen Dosiserhöhung auf 26 µg/kg pro Tag (van Dijl et al. 2014).

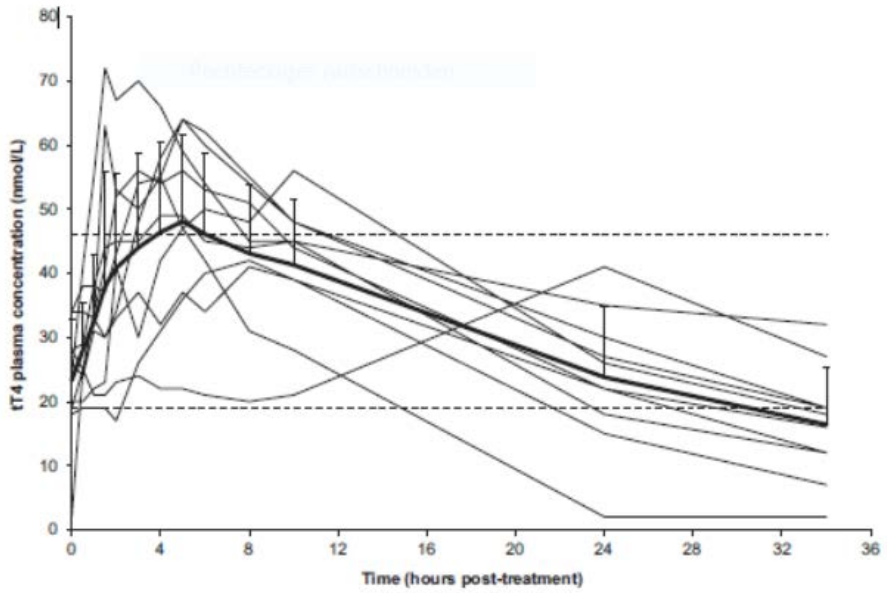

Abb. 4: Individuelle und mittlere T4 Konzentrationen nach einmaliger Administration von 20 µg/kg Levothyroxin PO. Die gestrichelten Linien grenzen den Referenzbereich für euthyreote Hunde ein (van Dijl et al. 2014).

Nachreiner et al. (1993) zeigten in ihrer Studie, bei der ähnliche Dosierungen verwendet wurden (22 µg/kg), einen Höchstwert des Serum Thyroxins nach 3,8 ± 2,0 Stunden nach Administration. Die maximalen und minimalen Serum T4 Werte waren bei einmal täglicher Gabe höher und niedriger als bei zweimal täglicher Verabreichung. Eine Aufteilung der

Dosierung zeigte demnach häufiger T4 Werte im physiologischen Messbereich, während sich bei nur einmal täglicher Gabe oftmals erhöhte Messungen ergaben. Demzufolge kann es sinnvoll sein mit einer zweimal täglichen Dosis zu starten und auf eine einmal tägliche umzustellen, sobald sich die Symptome des Patienten verbessert haben (Feldman et al. 2015). Anderen Studien zufolge ist es ebenso empfehlenswert mit einer einmal täglichen Dosis zu beginnen und eine gegebenenfalls notwendige Dosisanpassung vorzunehmen (Dixon et al. 2002, Le Traon et al. 2009).

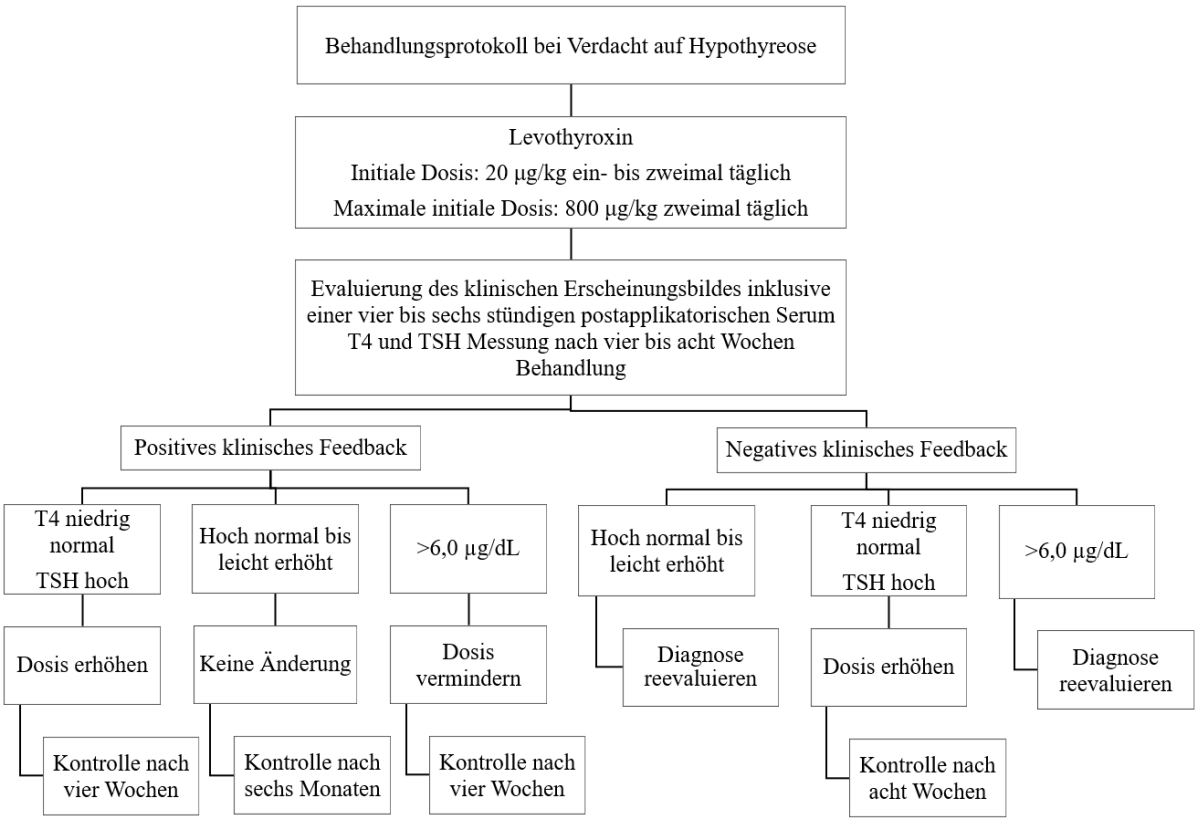

Abb. 5: Behandlungsschema für canine Hypothyreose (nach Feldman et al. 2015).

Levothyroxin wird zumeist in Tablettenform mit 0,1 mg bis 0,8 mg verabreicht. Zudem sind Kautabletten und L-Thyroxin-Lösungen erhältlich. Zu beachten sind eine mögliche unterschiedliche Wirksamkeit und Bioverfügbarkeit innerhalb der verschiedenen Darreichungsformen (Feldman et al. 2015). Le Traon et al. (2009) verwendeten flüssige Levothyroxinpräparate und benötigten die gleiche Dosis (20 µg/kg pro Tag) um einen euthyreoten Status der Patienten zu erreichen wie auch Studien, die Tabletten verwendeten.

Dennoch ist es empfehlenswert, sich als Kliniker für eine Darreichungsform zu entscheiden, um auf eigene Erfahrungswerte zurückgreifen zu können.
Einige andere Faktoren wie zum Beispiel zusätzliche Medikamenteneinnahme, Nährstoffzusätze, Art und Weise sowie Zeit der Fütterung, andere Krankheiten und der physiologische Zustand des Hundes (Alter, Ernährungszustand) können die Absorptionsfähigkeit des Levothyroxins im Gastrointestinaltrakt beeinflussen (Feldman et al. 2015). Einer weiteren Studie von Le Traon et al. (2008) zufolge zur Pharmakokinetik von T4 in Hunden nach oraler Administration einer L-Thyroxin-Lösung konnte eine verminderte Absorption von bis zu 50 % bei gleichzeitiger Nahrungsaufnahme nachgewiesen werden. Deshalb wird empfohlen die Medikamentengabe nicht zeitgleich zur Fütterung durchzuführen.

2.3.2 Überdosierung von Levothyroxin (Klinik)

Messungen der T4 Konzentrationen sollten vier bis sechs Stunden nach Applikation von Levothyroxin erfolgen und liegen im Idealfall im normal hohen bis leicht erhöhten Bereich (Abb. 5) (Feldman et al. 2015). Maximale Messwerte ergeben sich vier Stunden nach oraler Gabe, wobei in den meisten Laboren Konzentrationen von 40-70 nmol/L angestrebt werden (Rand 2013). Aufgrund der kurzen $t_{1/2}$ von T4 beim Hund, entwickeln sie nur selten eine iatrogene Hyperthyreose (Feldman et al. 2015).
Eine übermäßige exogene Zufuhr von Schilddrüsenhormonen kann jedoch auch zu Symptomen einer Thyreotoxikose führen und ist eine beim Menschen mehrfach beschriebene Komplikation bei der Therapie einer Hypothyreose. Sinustachykardie ist hierbei einer der häufigsten klinischen Befunde. Auch beim Hund manifestiert sich eine Überdosierung von Levothyroxin oftmals durch kardiovaskuläre Symptome. Neben Unruhe, Hecheln, Tachypnoe und Tachykardie können supraventrikuläre Extrasystolen und Vorhofflimmern auftreten. Fine et al. (2010) beschrieben einen Fall, bei dem ein Hund aufgrund von mehrfachen Synkopen an der Washington State University vorst (Feldman et al. 2015)ellig wurde. Die initiale L-Thyroxin-Dosis betrug 25 µg/kg alle zwölf Stunden. Eine Messung des T4 Wertes ergab 24 Stunden nach Absetzen der Medikation 75 nmol/L (RB: 15-50 nmol/L). Bei weiterer anamnestischer Abklärung wurde festgestellt, dass der Hund seit mehreren Wochen die

doppelte Dosis erhielt. Ein weiteres Fallbeispiel, bei dem der Hund eine Initialdosis von 40 µg/kg zweimal täglich erhielt, zeigte ebenfalls unter anderem kardiovaskuläre Symptome (vermehrtes Liegen in Seiten-lage, Tachykardie). Der sechs Stunden nach Levothyroxingabe gemessene T4 Wert betrug 11,4 µg/dL (RB: 1,0-4,0 µg/dL) und lag damit deutlich oberhalb des RB. In beiden Fällen verschwanden die klinischen Zeichen innerhalb weniger Tage nach Absetzten der Medikation (Fine et al. 2010).

Einige experimentelle Studien, in denen gesunde euthyreote Hunde als Modelle verwendet wurden, zeigten eine erhöhte Herzfrequenz als eines der häufigsten Merkmale einer iatrogenen Hyperthyreose (Hare et al. 2018, PIATNEK und OLSON 1961). Laut Hare et al. (2018) wurden Dosierungen bis zu der zehnfachen Menge der empfohlenen Initialdosis von gesunden Tieren gut vertragen. Eine Erklärung hierfür könnte die hohe Metabolisierungsrate von Schilddrüsen-hormonen bei Hunden sein. Anderen Studien zufolge reagieren einige Tiere jedoch bereits bei geringer Überdosierung mit Symptomen einer Thyreotoxikose (Fine et al. 2010).

2.3.3 Fehldiagnostizierte Hypothyreose

Schilddrüsenfunktionstests lassen sich durch multiple Faktoren beeinflussen. Ein fehlinterpretiertes Testergebnis und eine darauffolgende Levothyroxin Therapie können einen iatrogenen Hyperthyreoidismus bedingen. Neben Alter, Rasse, Geschlecht und Reproduktionsstatus spielen vor allem das sogenannte Euthyroid-Sick-Syndrome, die Gabe anderer Medikamente und tagesformabhängige Schwankungen eine wichtige Rolle.

Andere nicht durch die Schilddrüse bedingte Krankheiten können eine Verminderung der Serum T4 und T3 Konzentrationen verursachen (Euthyroid-Sick-Syndrome). Dazu zählen fast alle systemischen Erkrankungen, Operationen und Traumata sowie einige Endokrinopathien (Diabetes Mellitus, Morbus Cushing).

Bestimmte Medikamente haben ebenfalls einen Einfluss auf die Höhe der messbaren Schilddrüsenhormonwerte. Vor allem Glucocorticoide senken Serum T4 Konzentrationen, wobei keine Erhöhung des TSH zu verzeichnen ist, was ein wichtiger Hinweis gegen eine Hypothyreose sein kann. Weitere Medikamente, die verminderte Thyroxin Werte bedingen, sind unter anderem Antikonvulsiva wie Phenobarbital, Sulfonamide und Nicht-steroidale-

Antiphlogistika (Feldman et al. 2015). Dies ist zum einen durch eine veränderte Bindung der Schilddrüsen-hormone im Plasma bedingt, zum anderen durch eine hepatische Enzym-induktion. Eine wiederholte Gabe bestimmter Medikamente kann zu einer Aktivitätszunahme von Enzymsystemen führen, was wiederum einen beschleunigten Hormonkatabolismus induziert (Burgis 2008, Gerok und Allolio 2007).

2.4 Sonstige Ursachen

Neben den bereits beschriebenen Ursachen für erhöhte Serum T4 Werte, sind weitaus seltener Messfehler oder Fehler in der Lagerung der Serum Röhrchen der Grund für erhöhte Konzentrationen. Ebenso kann der Reproduktionsstatus bei weiblichen Tieren einen Einfluss auf die Messergebnisse haben (Feldman et al. 2015). Ein thyroidales Trauma kann eine weitere Ursache für erhöhte Werte darstellen (Rau et al. 2007).

2.4.1 Auto-Antikörper Interferenz

Die lymphozytäre Thyreoiditis ist eine der häufigsten Ursachen des primären Hypothyreoidismus. Bei dieser autoimmunen Form der Thyreoiditis können AAK gegen Tg, T4 und T3 vorhanden sein. Eine Interferenz der AAK mit immunologischen Assays kann, je nach verwendeter Messmethode, zu falsch hohen oder niedrigen Ergebnissen führen (Piechotta et al. 2010).

Da durch die relativ kleine Größe der Schilddrüsenhormone die Nutzung von *Two-Site* Assays nicht möglich ist, können kompetitive Assays verwendet werden. Hormone und radioaktiv markierte oder enzym-konjugierte *Tracer* Analoga kämpfen kompetitiv um Bindungsstellen. Bei Anwesenheit von AAK kann hierbei eine signifikante Anzahl an *Tracern* von ihnen gebunden werden, wodurch ein verfälschtes Ergebnis zustande kommen kann. Dies ist ein bekanntes Problem bei der Verwendung analoger RIAs (Zeugswetter et al. 2016). Mehreren Studien zufolge ist eine AAK Interferenz ebenso bei modernen CLIAs, welche zur Zeit in vielen kommerziellen Laboren Anwendung finden, möglich (Piechotta et al. 2010, Zeugswetter et al. 2016). Messungen der fT4 Konzentration anhand von Equilibriums Dialysen (ED) dienen dem Ausschluss von falsch hohen Messwerten aufgrund einer derartigen Interferenz (Zeugswetter et al. 2016).

Nachreiner et al. (2002) befassten sich in einer Studie mit der Prävalenz von thyroidalen AAK bei hypothyreoten Hunden. Bei 1,7 % der Hunde wurden AK gegen T4 detektiert. Die Messung von T4 Konzentrationen könnte demzufolge bei nahezu 17 von 1000 Hunden mit Hypothyreose fälschlicherweise erhöht sein. Einer anderen Studie zufolge interferieren AAK erst ab einem hohen Titer mit Immunoassays (Ferguson 2007).

2.4.2 Lagerungsfehler

Um die optimalen Lagerungsbedingungen von T4 und fT4 zu ermitteln, untersuchten Behrend et al. (1998) den Einfluss von unterschiedlichen Temperaturen und Probengefäßen auf den Hormongehalt. Serum und Plasma Proben wurden für fünf Tage in Glas sowie in Plastik Röhrchen bei -20, vier, 25 und 37 Grad Celsius gelagert. Für T4 ergaben sich keine Unterschiede zwischen den Probentypen (Serum oder Plasma), fT4 zeigte hingegen niedrigere Konzentrationen im Serum als im Plasma nach Lagerung bei -20 Grad. Die Werte beider Schilddrüsenhormone waren nach Lagerung in Glasröhrchen bei 37 Grad erhöht im Vergleich zur Lagerung bei -20 Grad. In Plastikröhrchen können die Proben ungekühlt bis zu fünf Tagen gelagert werden, ohne dass Veränderungen des Hormongehalts zu erwarten sind.

2.4.3 Reproduktionsstatus

Bestimmte Sexualhormone interagieren mit der Funktion und Höhe der Konzentration von Schilddrüsenhormonen. Bei Rüden konnte in einer Studie mit Greyhounds, die zum Zeitpunkt der Messung nicht trainiert wurden, eine Steigung der Serum T4 Werte nach Kastration nachgewiesen werden (Hill et al. 2001), da Testosteron eine senkende Wirkung auf T4 und das Thyroxin-bindende-Globulin hat (Wenzel 1981). Weibliche Tiere zeigen einer Studie von Reimers et al. (1984) zufolge im Dieöstrus erhöhte T4 Konzentrationen im Vergleich zum An- und Proöstrus sowie laktierenden Weibchen. Es wird vermutet, dass Progesteron (bei der Hündin während des Dieöstrus mit oder ohne Trächtigkeit erhöht) die Affinität von Plasma Proteinen zu Schilddrüsenhormonen erhöht, was wiederum zu einer Erhöhung der Serum T4 und T3 Werte führt (Wenzel 1981).

Eine zweijährige Pinscher Hündin mit Diagnose einer alimentären Hyperthyreose zeigte trotz 40-tägiger Gabe von Cabergolin keinerlei Anzeichen des Östrus. Bereits 13 Tage nach Futterumstellung auf ein kommerzielles Hundefutter und fortlaufender Cabergolin Therapie konnten Anzeichen des Proöstrus festgestellt werden. Dies deutet auf eine primäre Anöstrie durch eine alimentär verursachte Hyperthyreose hin. Eine gegenseitige Beeinflussung der Hypothalamus-Hypophysen-Gonaden-Achse und der Hypothalamus-Hypophysen-

Schilddrüsen-Achse wird beim Menschen als Ursache für Fertilitätsstörungen vermutet (Sontas et al. 2014).

2.4.4 Trauma

Eine Fallstudie von Rau et al. (2007) berichtete von einem Zusammenhang zwischen erhöhten Schilddrüsenwerten und einer entzündeten Dachsbissverletzung. Bei einer acht Jahre alten Dackelhündin wurden nach einem Biss in den Hals erhöhte T4 und fT4 Konzentrationen gemessen. Andere Ursachen wie ein Schilddrüsenkarzinom wurden anhand sonographischer Untersuchungen und Szintigraphie ausgeschlossen. Eine Kontrolluntersuchung 14 Tage nach Erstuntersuchung ergab Werte innerhalb des RBs. Als wahrscheinlichste Ursache für die transient erhöhten Konzentrationen wurden eine infektionsbedingte Thyreoiditis oder Perithyreoiditis infolge des Dachsbisses vermutet. Nicht autoimmun bedingte entzündliche Veränderungen der Thyroidea stellen dementsprechend eine weitere Differentialdiagnose für erhöhte Serum T4 Werte dar (Rau et al. 2007).

3 MATERIAL UND METHODEN

Um sich über den aktuellen wissenschaftlichen Stand in Bezug auf die Fragestellung, welche Ursachen es für erhöhte Serum T4 Werte beim Hund gibt, zu informieren, wurde zunächst eine Literaturrecherche durchgeführt. Als Informationsquellen diente die Datenbank „PubMed“, Lehrbücher der Bibliothek der Veterinärmedizinischen Universität Wien sowie Internetquellen.

3.1 Datenerfassung

Zur Datensammlung dieser retrospektiven Arbeit diente das TIS der Veterinärmedizinischen Universität Wien. Es wurden die Patientendaten von 197 Hunden, bei denen im Zeitraum von April 2001 bis Juli 2018 ein erhöhtes Serum T4 anhand validierter CLIAs (Singh et al. 1997) gemessen wurde, erhoben und ausgewertet. Der RB für Serum T4 Konzentrationen bei euthyreoten Hunden liegt zwischen 17,0-37,0 nmol/L.
Folgende metrische und nominale Parameter wurden in Microsoft Office Excel 2010 tabellarisch erfasst (Tab. 4):

Tab. 4: Erfasste Daten unterteilt in metrische und nominale Parameter.

Metrische Parameter	Nominale Parameter
Alter (Jahre)	Rasse
Gewicht (kg)	Geschlecht
T4 Werte (nmol/L)	Kastrationsstatus
Levothyroxin Dosis (µg/kg)	Diagnose

Bei 41 Patienten wurden Mehrfachmessungen des Serum T4 Wertes vorgenommen. Diese wurden jedoch nicht bei der statistischen Auswertung berücksichtigt. Lediglich die Werte der ersten Messungen wurden zur Auswertung verwendet.
Daten zur Fütterung wurden bei Patienten mit der Diagnose einer alimentären Hyperthyreose erhoben.

Bei Patienten mit medikamenteninduzierten erhöhten T4 Werten wurde zusätzlich das verwendete Levothyroxin Präparat und die verabreichte Tagesdosis erfasst.
Anhand immunologischer Assays (ELISA) wurde bei 44 Hunden das Vorhandensein von AAK gegen Tg, T3 und T4 überprüft.

Die Rassen wurden nach moderner Systematik nach FCI-System in zehn Kategorien (Tab. 5) und Mischlinge unterteilt (Rassennomenklatur der FCI). Es wurden die Daten von 49 Mischlingen erhoben.

Tab. 5: Anzahl und Einteilung der Hunderassen nach FCI-Systematik.

FCI Gruppe	Hunderasse	Anzahl
Hüte- und Treibhunde	Australian Kelpie	Zwei
	Beauceron	Eins
	Belgischer Schäferhund	Eins
	Berger des Pyrénées	Eins
	Border Collie	Drei
	Cão da Serra de Aires	Eins
	Deutscher Schäferhund	Acht
	Malinois	Eins
	Schapendoes	Eins
	Shetland Sheepdog (Sheltie)	Eins
Pinscher und Schnauzer, Molosser, Schweizer Sennenhunde	Berner Sennenhund	Zwei
	Boxer	Zwei
	Bullmastiff	Zwei
	Dobermann	Drei
	Fila Brasileiro	Eins
	Hovawart	Drei
	Mastino	Eins
	Neufundländer	Drei
	Pinscher	Zwei

	Rottweiler	Fünf
	Tibetdogge	Eins
	Zwergschnauzer	Eins
Terrier	American Staffordshire Terrier	Zwei
	Airdale Terrier	Zwei
	Bullterrier	Drei
	Deutscher Jagdterrier	Eins
	Jack Russel Terrier	Eins
	Parson Russel Terrier	Eins
	Pit Bull Terrier	Eins
	Scottish Terrier	Eins
	Tibet Terrier	Zwei
	West Highland White Terrier	Fünf
	Yorkshire Terrier	Zwei
Dachshunde	Kurzhaardackel	Zwei
	Rauhaardackel	Fünf
Spitze und Hunde vom Urtyp	Akita	Eins
	Alaskan Malamute	Eins
	Chow-Chow	Eins
	Deutscher Spitz	Eins
	Eurasier	Zwei
	Husky	Zwei
Laufhunde, Schweißhunde und verwandte Rassen	Beagle	Sechs
	Rohdesian Ridgeback	Drei
Vorstehhunde	English Setter	Vier
	Gordon Setter	Eins
	Großer Münsterländer	Eins
	Irish Red Setter	Zwei
	Magyar Vizsla	Drei
Apportier-, Stöber- und	Cocker Spaniel	Eins

Wasserhunde	Deutscher Wachtelhund	Eins
	Flat Coated Retriever	Eins
	Golden Retriever	14
	Labrador Retriever	Sieben
	Lagotto Romagnolo	Zwei
Gesellschafts- und Begleithunde	Cavalier King Charles Spaniel	Vier
	Chihuahua	Zwei
	Chinesischer Schopfhund	Eins
	Coton de Tulear	Eins
	Havaneser	Zwei
	Königspudel	Eins
	Malteser	Eins
	Mops	Zwei
	Papillon	Eins
	Pekinese	Eins
	Shih Tzu	Eins
Windhunde	Irischer Wolfshund	Zwei
	Whippet	Eins

Die unterschiedlichen Ursachen für erhöhte Serum T4 Werte wurden in neun Kategorien gegliedert (Tab. 6). Bei 15 Patienten wurden mehrere Diagnosen gestellt, die einer der folgenden Kategorien zugeordnet werden konnten. Zur statistischen Auswertung wurde jeweils nur die Ursache berücksichtigt, die am wahrscheinlichsten mit dem erhöhtem T4 Wert korreliert.

Tab. 6: Ätiologische Einteilung in neun Kategorien.

Ätiologie
Schilddrüsenkarzinom
Alimentäre Hyperthyreose
Medikamenteninduzierte erhöhte T4 Werte

Endokrinopathie
Gynäkologische Erkrankung
Dermatologische Erkrankung
Neurologische Erkrankung
Neoplasie
Sonstige Diagnose

Daten zur Therapie wurden bei Patienten mit der Diagnose einer alimentären Hyperthyreose, eines Schilddrüsenkarzinoms oder bei Patienten mit medikamenteninduzierten erhöhten T4 Werten erfasst (Tab. 7).

Tab. 7: Angewandte Therapie bei drei Ursachen für erhöhte Serum T4 Werte.

Diagnose	**Therapie**
Schilddrüsenkarzinom	Thyreoidektomie inklusive oder exklusive Bestrahlung und/oder Chemotherapie
Alimentäre Hyperthyreose	Futterumstellung
Medikamenteninduzierte erhöhte T4 Werte	Anpassung Levothyroxindosis

3.2 Statistik

Zur statistischen Auswertung wurde die Statistiksoftware IBM SPSS Statistics verwendet. Zunächst wurden die erfassten Daten anhand des Kolmogorov Smirnov Tests auf Normalverteilung getestet.

Es wurden Mittelwert und Standartabweichung aller metrischen Parameter (Alter, Gewicht, T4 Werte, Levothyroxin Dosis) bestimmt. Der Vergleich der Mittelwerte fand mittels unabhängigen T-Tests statt, wobei das Signifikanzniveau α 0,05 betrug. Mögliche Zusammenhänge zwischen den metrischen Parametern wurden mittels partieller Korrelation

nach Spearman ermittelt. Die Mittelwerte wurden anhand von Boxplot und Streudiagrammen graphisch dargestellt.

Absolute und relative Häufigkeiten wurden von allen nominalen Parametern (Rasse, Geschlecht, Kastrationsstatus, sowie die unterschiedlichen Ursachen für erhöhte Serum T4 Werte) erhoben. Die erfassten Häufigkeiten wurden mittels Chi^2-Test verglichen, wobei auch hier ein Signifikanzniveau α von 0,05 gewählt wurde. Eine graphische Darstellung fand anhand von Boxplot und Balkendiagrammen statt.

Zur statistischen Auswertung wurden „männlich intakte“ und „männlich kastrierte“ Tiere zu „männlich“ zusammengefasst, sowie „weiblich intakte“ und „weiblich kastrierte“ Tiere zu „weiblich“.

4 ERGEBNISSE

4.1 Baseline Charakteristika

In Tab. 8 sind die Häufigkeiten aller nominalen Parameter in absoluten Zahlen aufgeführt.

Tab. 8: Nominale Parameter und deren Häufigkeit in absoluten Zahlen (Angabe der Anzahl männlicher bzw. weiblicher Tiere enthält sowohl kastrierte als auch unkastrierte Tiere).

Parameter	Anzahl
Ausgewertete Tiere	197
Männliche Tiere	80
Männlich kastrierte Tiere	40
Weibliche Tiere	116
Weiblich kastrierte Tiere	67
Tiere ohne Geschlechtsangabe	1
Tiere mit Schilddrüsenkarzinom	10
Tiere mit alimentärer Hyperthyreose	16
Tiere mit medikamenteninduzierten erhöhten T4 Werten (Hypothyreose)	90
Tiere mit Endokrinopathie	7
Tiere mit gynäkologischer Erkrankung	13
Tiere mit dermatologischer Erkrankung	7
Tiere mit neurologischer Erkrankung	5
Tiere mit Neoplasie	6
Tiere mit sonstiger Diagnose	43

In den nachfolgenden Tabellen und Graphiken wird die Diagnose einer Hypothyreose synonym zu medikamenteninduzierten erhöhten T4 Werten verwendet.

4.2 Ursachen für erhöhte Serum T4 Werte

Von den 197 Patienten dieser Studie wurde bei zehn Hunden (5,1 %) ein Schilddrüsenkarzinom und bei 16 Hunden (8,1 %) eine alimentäre Hyperthyreose diagnostiziert. Bei 90 Hunden (45,7 %) war eine Überdosierung von Levothyroxin die Ursache für die erhöhten T4 Werte und somit eine Hypothyreose die Diagnose. Andere Endokrinopathien wurden bei sieben Patienten (3,6 %) festgestellt. Eine gynäkologische, dermatologische bzw. neurologische Erkrankung wurde bei 13 (6,6 %), sieben (3,6 %) bzw. fünf (2,5 %) Hunden gestellt. Andere Neoplasien als Schilddrüsenkarzinome wurden bei sechs Patienten (3,0 %) festgestellt. Sonstige Diagnosen sind in Tab. 10 erläutert und wurden bei 43 Hunden (21,8 %) getroffen.

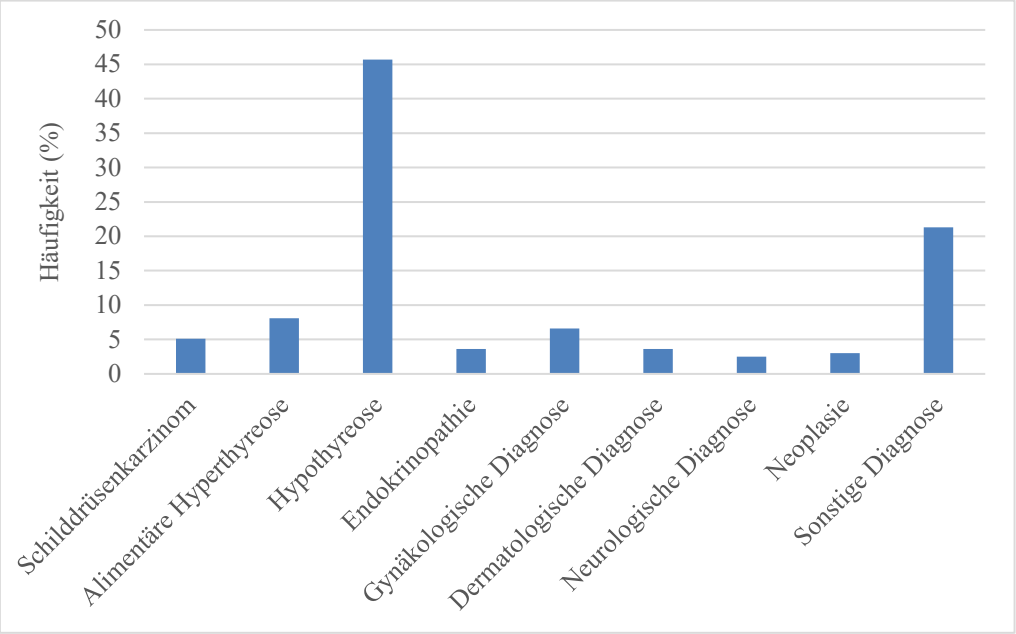

Abb. 6: Häufigkeiten der neun gestellten Diagnosen in Prozent.

Die neun gestellten Diagnosen und deren Häufigkeit sind nochmals in Tab. 9 dargestellt. Ebenso zeigt die Tabelle die mittleren T4 Konzentrationen mit Spannbreite, die dazugehörige Standardabweichung und Variationskoeffizienten. Die bei Mehrfachmessungen von 41 Patienten erhobenen T4 Werte wurden nicht bei der statistischen Auswertung berücksichtigt.

Tab. 9: Die neun gestellten Diagnose-Gruppen und deren Häufigkeit in Prozent, sowie deren mittlere T4 Konzentration mit Spannbreite, Standardabweichung S und Variationskoeffizient VarK (exklusive Mehrfachmessungen).

Diagnose	**Häufig-keit (%)**	**Mittlere T4 Konzentration (nmol/L)**	**Spannbreite (nmol/L)**	**S (nmol/L)**	**VarK (%)**
Schilddrüsen-karzinom	5,1	73,0	39,9-133,0	36,5	50,0
Alimentäre Hyperthyreose	8,1	69,5	38,2-148,0	33,7	48,5
Hypothyreose	45,7	47,6	37,1-101,0	11,1	23,3
Endokrinopathie	3,6	45,7	37,8-62,7	9,5	20,8
Gynäkologische Erkrankung	6,6	47,3	37,3-81,4	10,9	23,0
Dermatologische Erkrankung	3,6	45,1	38,6-67,4	10,0	22,2
Neurologische Erkrankung	2,5	41,5	37,6-48,3	4,4	10,6
Neoplasie	3,0	67,0	37,2-147,0	42,0	62,7
Sonstige Diagnose	21,8	45,5	37,1-88,4	10,6	23,3
Mittelwert				18,7	31,6

Mehrfachdiagnosen wurden bei 15 Patienten gestellt (Tab. 10). Zur statistischen Auswertung wurde jeweils nur die Diagnose berücksichtigt, die am wahrscheinlichsten mit dem erhöhtem T4 Wert korreliert. In fünf der Fälle war dies eine alimentäre Hyperthyreose und jeweils einmal ein Schilddrüsenkarzinom und eine übertherapierte Hypothyreose.

Tab. 10: Mehrfachdiagnosen und deren Häufigkeit in Prozent.

Diagnosen	Alimentäre	Alimentäre	Schilddrüsenkarzinom	Hypothyreose /

	Hyperthyreose / Hypothyreose	Hyperthyreose / andere Endokrinopathie	/ Hypothyreose	andere Endokrinopathie
Häufigkeit	1,5	1,0	0,5	4,1

Unter sonstige Diagnosen wurden Fälle zusammengefasst, die ein- bis maximal viermal aufgetreten sind. Lediglich Fälle, bei denen keine Diagnose gestellt werden konnte, wurden sechzehnmal dieser Kategorie zugeteilt (Tab. 11).

Tab. 11: Sonstige Diagnosen und deren Häufigkeit in Prozent, sowie deren mittlere T4 Konzentration mit Spannbreite.

Sonstige Diagnose	**Häufigkeit (%)**	**Mittlere T4 Konzentration (nmol/L)**	**Spannbreite (nmol/L)**
Abszess	0,5	39	-
Aggression	0,5	37,2	-
Angstverhalten	0,5	38	-
Asthma	0,5	45,4	-
Fettleber	0,5	39,5	-
Gastritis	1,0	43,8	40,1-47,4
Gaumensegelhyperplasie	1,5	53,0	42,1-60,0
IBD	0,5	39,5	-
Kardiomyopathie	1,5	39,1	37,2-42,7
Larynxparalyse	2,0	48,9	37,1-72,8
Lymphadenopathie	0,5	43,1	-
Mucocele ventrale Halsgegend	0,5	39,3	-
Nasopharyngitis	0,5	39	-
Ösophagusdilatation	0,5	52,4	-
Pankreatitis	1,0	43,3	37,1-49,4
Pseudo-	0,5	68,2	-

Cushing/Adipositas			
Staupe	0,5	47	-
Euthyroid Sick Syndrome (TSH-Stimulationstest)	0,5	41,6	-
Keine Diagnose	8,1	43,3	37,1-55,3

Die Streuung der T4 Konzentrationen sind für die jeweiligen Diagnosen anhand eines Boxplot Diagrammes veranschaulicht (Abb. 7).

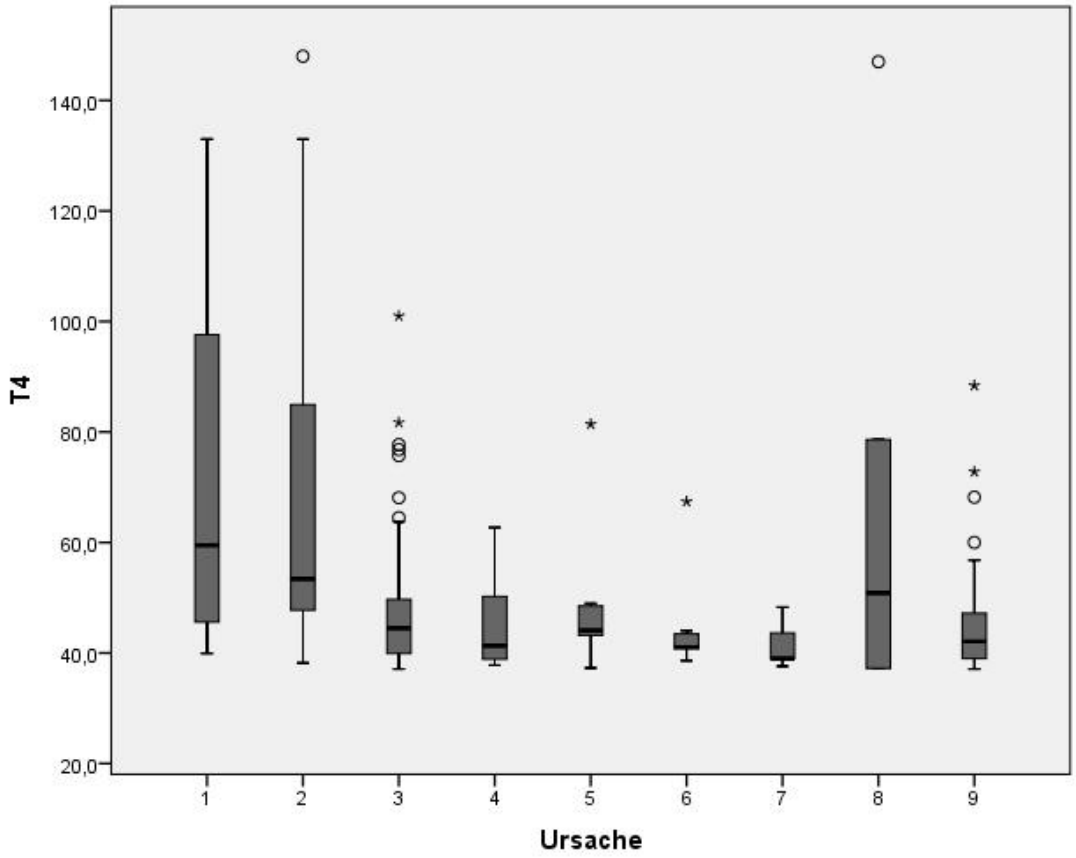

Abb. 7: Streuung der T4 Konzentrationen der einzelnen Diagnosen (1 = Schilddrüsenkarzinom, 2 = alimentäre Hyperthyreose, 3 = Hypothyreose, 4 = Endokrinopathie, 5 = Gynäkologische Erkrankung, 6 = Dermatologische Erkrankung, 7 = Neurologische Erkrankung, 8 = Neoplasie, 9 = Sonstige Diagnose) in nmol/L.

4.3 Verteilung der Ursachen nach Geschlecht

Von den 197 Patienten waren 80 (40,6 %) männlich, wobei eine Hälfte intakt (20,3 %) und die andere kastriert (20,3 %) war. 116 der Patienten (58,9 %) waren weiblich. Intakt waren 49 Hündinnen (24,9 %), während 67 (34 %) kastriert waren. Bei einem mit Hypothyreose diagnostizierten Patienten (0,5 %) wurde laut TIS keine Angabe zum Geschlecht erfasst.

Tab. 12: Verteilung der Häufigkeiten der unterschiedlichen Diagnosen in Prozent bei männlich intakten und kastrierten, sowie bei weiblich intakten und kastrierten Patienten.

Geschlecht / **Diagnose**	Männlich intakt (%)	Männlich kastriert (%)	Weiblich intakt (%)	Weiblich kastriert (%)
Schilddrüsenkarzinom	40,0	30,0	0,0	30,0
Alimentäre Hyperthyreose	18,6	12,5	50,0	18,6
Hypothyreose	22,5	28,1	13,5	36,0
Endokrinopathie	0,0	0,0	42,9	57,1
Gynäkologische Erkrankung	0,0	0,0	84,6	15,4
Dermatologische Erkrankung	14,3	28,6	28,6	28,6
Neurologische Erkrankung	20,0	20,0	20,0	40,0
Neoplasie	16,7	16,7	16,7	50,0
Sonstige Diagnose	23,3	16,3	25,6	37,2

Zur statistischen Auswertung der Verteilung der Häufigkeiten wurden die männlich bzw. weiblich Intakten und Kastrierten zu „männlich“ bzw. „weiblich“ zusammengefasst (Abb. 8). Die Verteilung der Geschlechter ergab ein Signifikanzniveau p von 0,006.

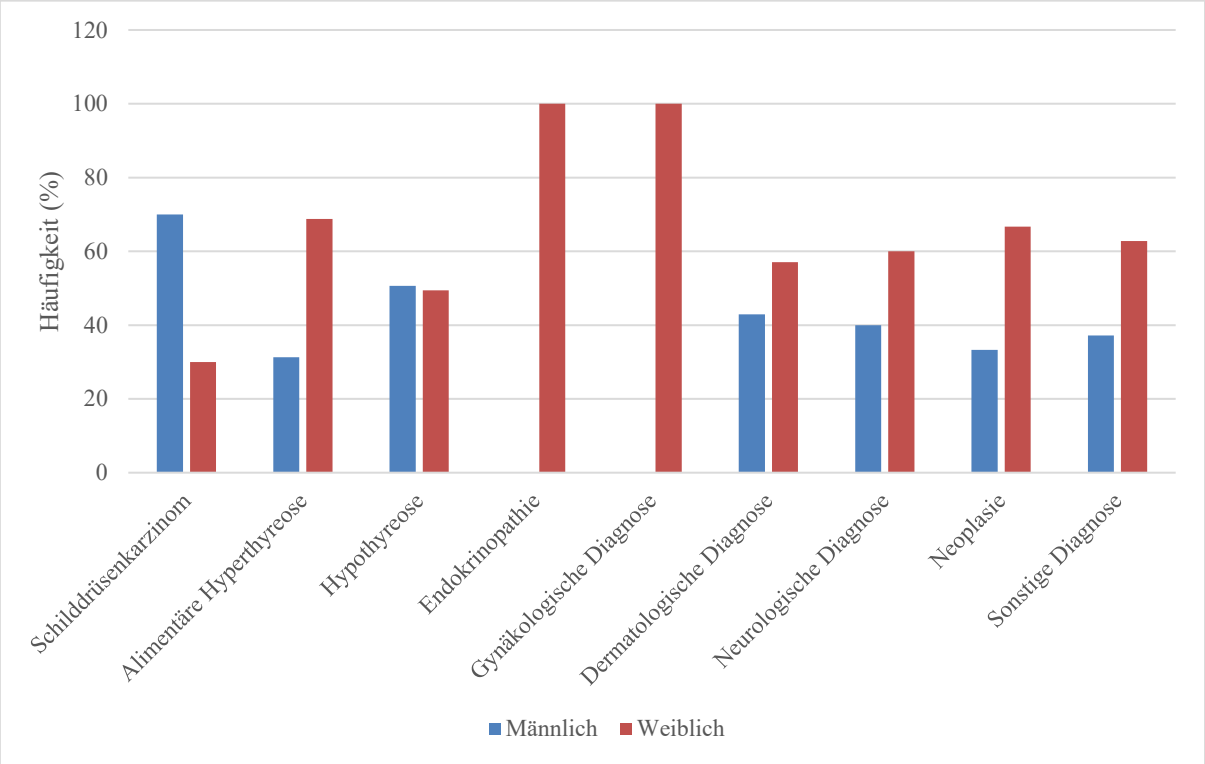

Abb. 8: Verteilung der Häufigkeiten der unterschiedlichen Diagnosen in Prozent bei männlich und weiblichen Patienten.

Die Streuung der T4 Konzentrationen sind für die Diagnosen Schilddrüsenkarzinom, alimentäre Hyperthyreose und Hypothyreose im Vergleich von männlichen und weiblichen Patienten anhand eines Boxplot Diagrammes veranschaulicht (Abb. 9).

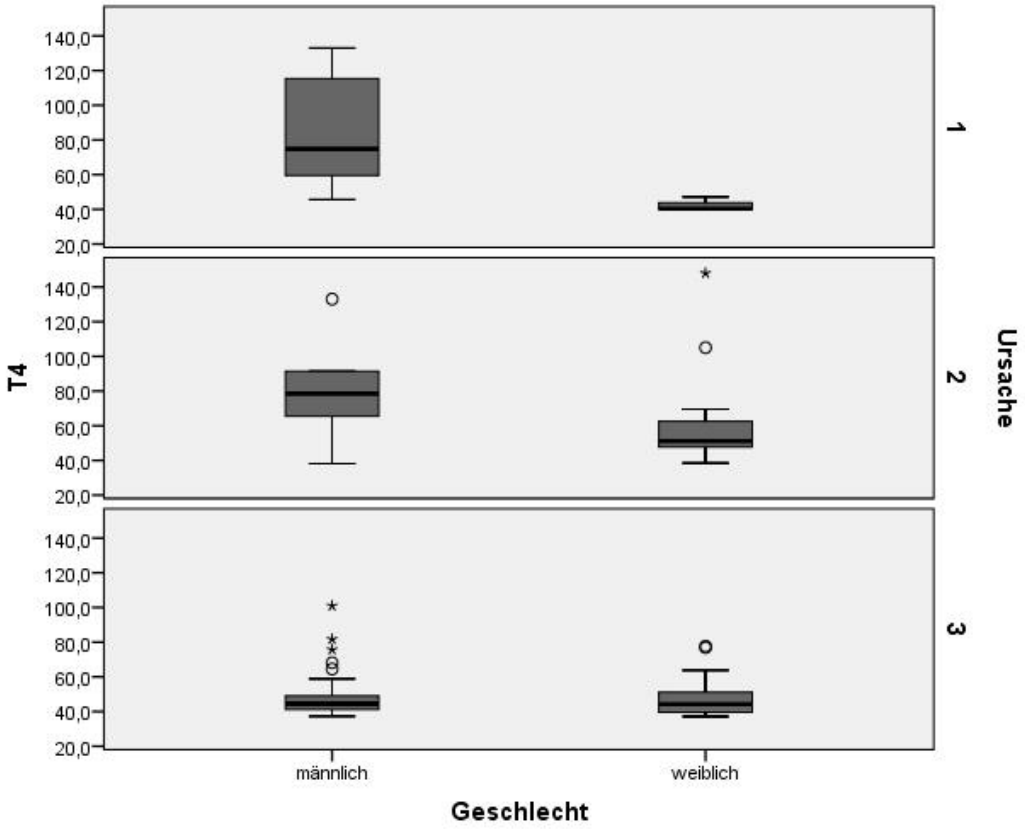

Abb. 9: Streuung der T4 Konzentrationen einzelner Ursachen (1 = Schilddrüsenkarzinom, 2 = alimentäre Hyperthyreose, 3 = Hypothyreose) in nmol/L im Geschlechtervergleich.

4.4 Verteilung der Ursachen nach Rassen

Die Rassen wurden nach moderner Systematik nach FCI-System in zehn Kategorien (Tab. 5) und Mischlinge unterteilt (Rassennomenklatur der FCI).
Von den 197 Patienten wurden 21 den Hütehunden (10,7 %), 25 den Molossoiden (12,7 %), 21 den Terriern (10,7 %), sieben den Dachshunden (3,6 %), acht den Spitzen (4,1 %), neun den Laufhunden (4,6 %), elf den Vorstehhunden (5,6 %), 27 den Apportierhunden (13,7 %), 17 den Gesellschaftshunden (8,6 %) und drei den Windhunden (1,5 %) zugeordnet. 48 der Patienten waren Mischlinge (24,4 %) (Abb. 10).

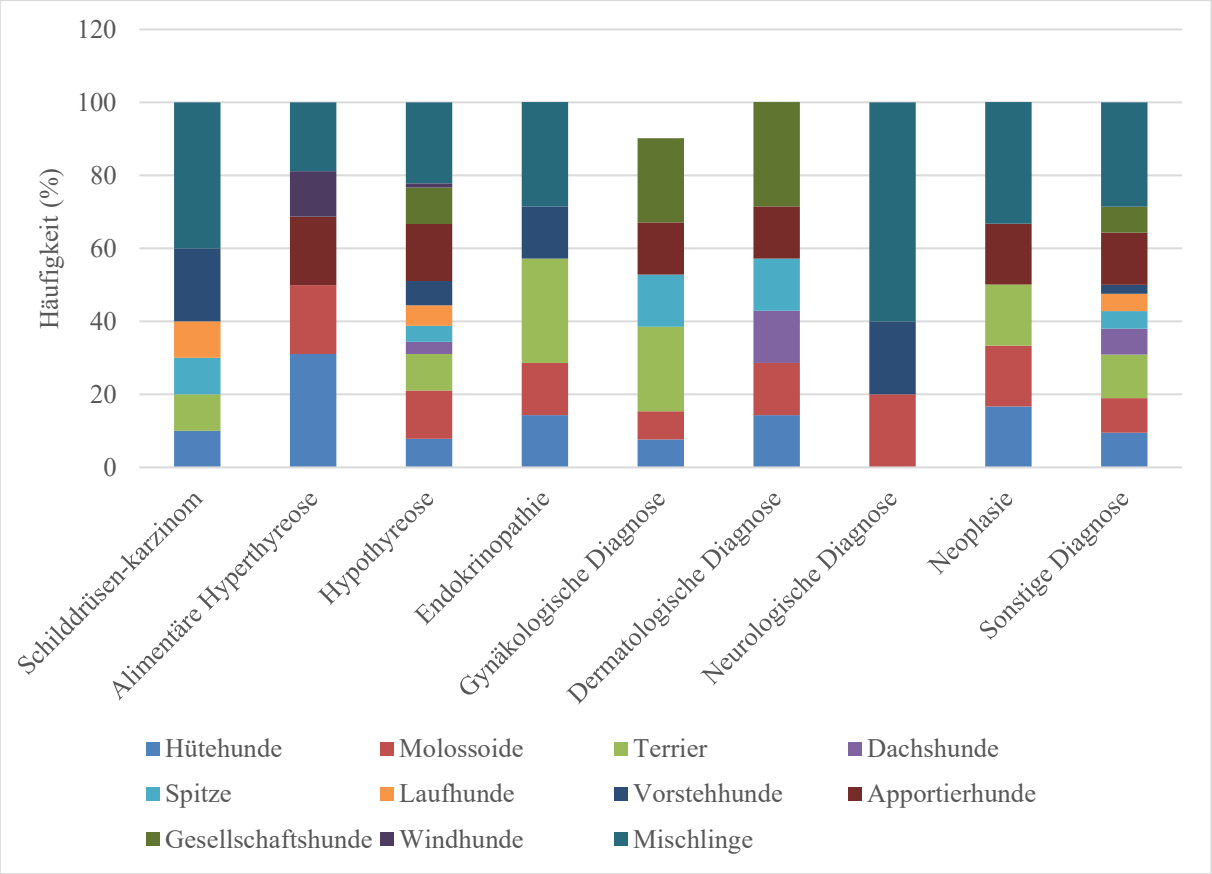

Abb. 10: Verteilung der Häufigkeiten der unterschiedlichen Diagnosen in Prozent nach Rassen.

Unter den Rassen der zehn Patienten mit Schilddrüsenkarzinom befanden sich ein Hütehund (Deutscher Schäferhund), ein Terrier (West Highland Terrier), ein Spitz (Husky), ein

Laufhund (Beagle), zwei Vorstehhunde (ein Gordon und ein English Setter) und vier Mischlinge.

Unter den Rassen der 16 Patienten mit alimentärer Hyperthyreose befanden sich fünf Hütehunde (ein Australian Kelpie, ein Border Collie, ein Cão da Serra de Aires, ein Deutscher Schäferhund, ein Schapendoes), drei Molossoide (ein Dobermann, ein Neufundländer, ein Pinscher), drei Apportierhunde (ein Flat Coated Retriever, zwei Golden Retriever), zwei Windhunde (zwei irische Wolfshunde) und drei Mischlinge.

Unter den Rassen der 90 Patienten mit Hypothyreose befanden sich sieben Hütehunde (ein Belgischer und drei Deutsche Schäferhunde, zwei Border Collie, ein Malinois), 12 Molossoide (zwei Berner Sennenhunde, zwei Bullmastiff, ein Fila Brasileiro, zwei Hovawart, ein Neufundländer, eine Tibetdogge, drei Rottweiler), neun Terrier (zwei Airedale Terrier, zwei Bullterrier, ein Parson Russel Terrier, ein Scottish Terrier, zwei Tibet Terrier, ein West Highland Terrier), drei Dachshunde (Rauhaardackel), vier Spitze (ein Akita, ein Chow-Chow, ein Deutscher Spitz, ein Eurasier), fünf Laufhunde (zwei Beagle, drei Rhodesian Ridgeback), sechs Vorstehhunde (drei English Setter, ein Irish Red Setter, zwei Magyar Vizsla), 14 Apportierhunde (zehn Golden Retriever, vier Labrador Retriever), neun Gesellschaftshunde (ein Cavalier King Charles Spaniel, ein Chihuahua, zwei Havaneser, ein Königspudel, ein Malteser, zwei Möpse, ein Shih Tzu), ein Windhund (Whippet) und 20 Mischlinge.

4.5 Verteilung der Ursachen nach Gewicht

Das Gewicht konnte bei 162 Patienten (82,2 %) erfasst werden (Tab. 13). Bei zwei Patienten mit Schilddrüsenkarzinom, vier mit alimentärer Hyperthyreose, zehn mit Hypothyreose, einem mit Endokrinopathie, fünf mit gynäkologischer Erkrankung, einem mit dermatologischer Erkrankung und 13 mit sonstiger Diagnose wurden keine Gewichtsangaben gemacht.

Tab. 13: Spannbreite und mittleres Gewicht der Patienten mit unterschiedlichen Diagnosen.

Diagnose	**Mittleres Gewicht (kg)**	**Spannbreite (kg)**	**Standardab-weichung (kg)**
Schilddrüsenkarzinom	21,0	13,7-28,6	5,6
Alimentäre Hyperthyreose	25,4	4,6-60,0	17,6
Hypothyreose	30,0	2,3-89,0	16,7
Endokrinopathie	19,0	10,1-30,0	7,9
Gynäkologische Erkrankung	16,4	5,8-24,8	6,9
Dermatologische Erkrankung	22,1	4,9-48,0	17,2
Neurologische Erkrankung	26,3	10,2-33,4	9,5
Neoplasie	35,7	13,0-49,7	12,8
Sonstige Diagnose	20,6	4,1-69,0	16,5

Die Streuung des Gewichts ist für die Diagnosen Schilddrüsenkarzinom, alimentäre Hyperthyreose und Hypothyreose im Vergleich von männlichen und weiblichen Patienten anhand eines Boxplot Diagrammes veranschaulicht (Abb. 11).

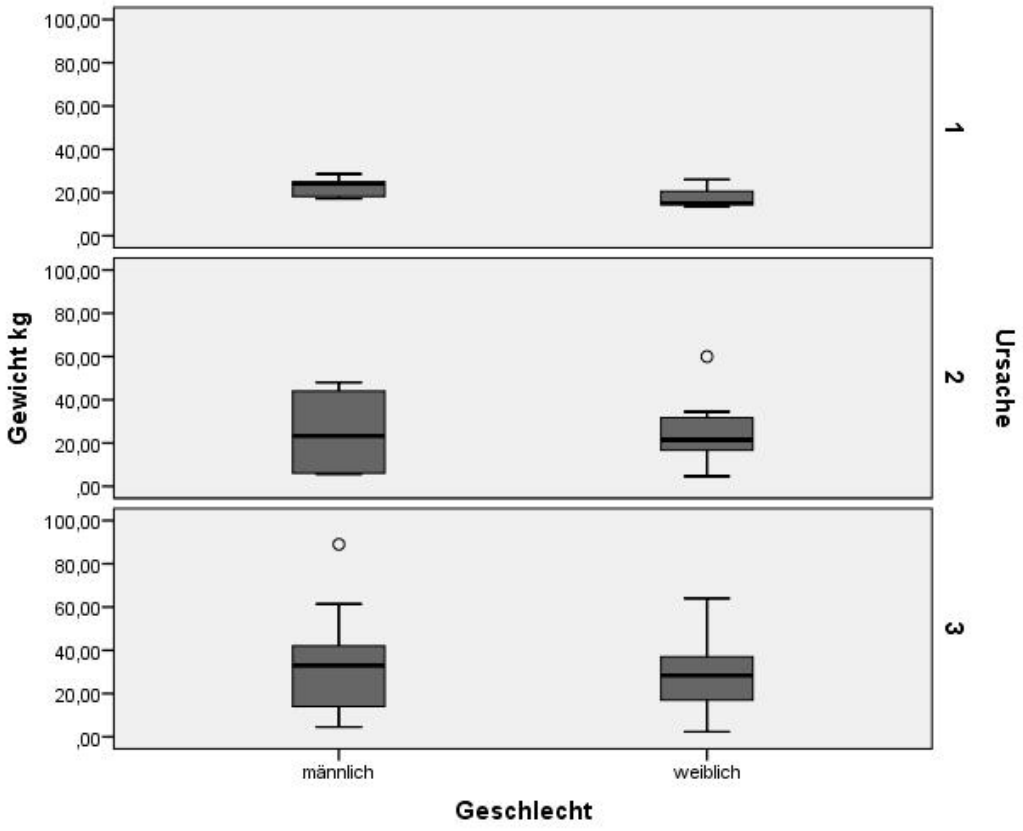

Abb. 11: Streuung des Gewichts in Kilogramm einzelner Ursachen (1 = Schilddrüsenkarzinom, 2 = alimentäre Hyperthyreose, 3 = Hypothyreose) im Geschlechtervergleich.

Die Streuung der T4 Konzentrationen sind für die Diagnosen Schilddrüsenkarzinom, alimentäre Hyperthyreose und Hypothyreose im Gewichtsvergleich anhand eines Streudiagrammes veranschaulicht (Abb. 12).

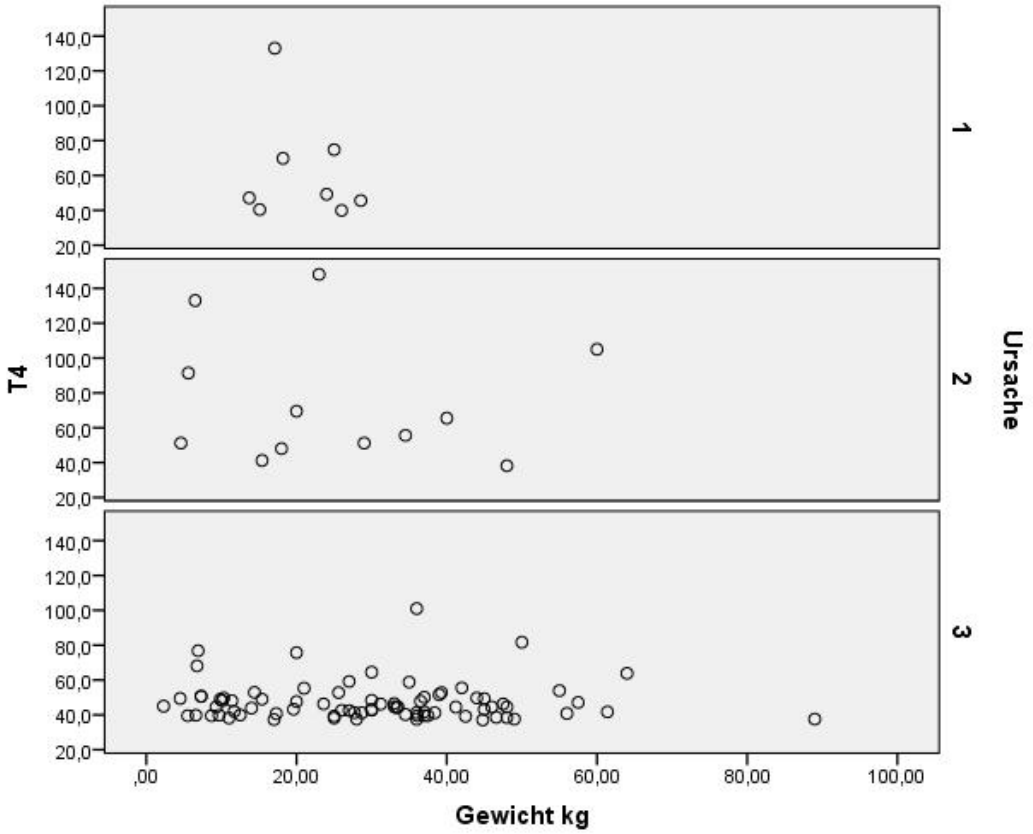

Abb. 12: Streuung der T4 Konzentrationen einzelner Ursachen (1 = Schilddrüsenkarzinom, 2 = alimentäre Hyperthyreose, 3 = Hypothyreose) in nmol/L im Gewichtsvergleich.

4.6 Verteilung der Ursachen nach Alter

Das Alter zum Zeitpunkt der ersten Messung mit erhöhtem Serum T4 Wert wurde verwendet (Tab. 14). Zur statistischen Auswertung wurde das Alter zum Zeitpunkt der ersten Messung verwendet, anschließende Messungen wurden nicht berücksichtigt.

Tab. 14: Spannbreite und mittleres Alter der Patienten mit unterschiedlichen Diagnosen.

Diagnose	**Mittleres Alter (Jahr)**	**Spannbreite (Jahr)**	**Standard-abweichung (Jahr)**
Schilddrüsenkarzinom	10,5	6,7-13,0	2,1
Alimentäre Hyperthyreose	3,8	0,1-12,8	3,6
Hypothyreose	8,5	1,8-19,3	3,4
Endokrinopathie	4,1	0,9-8,1	2,4
Gynäkologische Erkrankung	3,9	0,7-11,0	3,0
Dermatologische Erkrankung	4,2	2,8-7,3	1,7
Neurologische Erkrankung	5,7	1,3-12,0	4,1
Neoplasie	7,9	5,8-9,4	1,4
Sonstige Diagnose	5,7	0,2-14,0	16,5

Die Streuung des Alters ist für die Diagnosen Schilddrüsenkarzinom, alimentäre Hyperthyreose und Hypothyreose im Vergleich von männlichen und weiblichen Patienten anhand eines Boxplot Diagrammes veranschaulicht (Abb. 13).

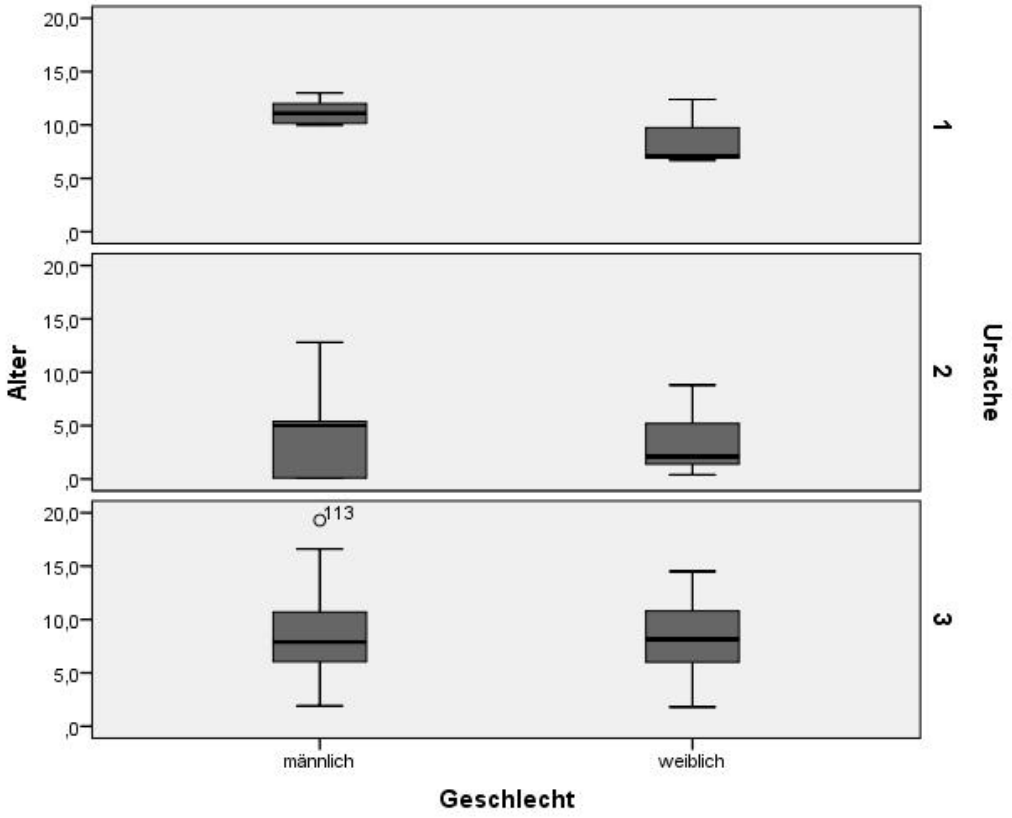

Abb. 13: Streuung des Alters einzelner Ursachen (1 = Schilddrüsenkarzinom, 2 = alimentäre Hyperthyreose, 3 = Hypothyreose) in Jahren im Geschlechtervergleich.

Die Streuung der T4 Konzentrationen sind für die Diagnosen Schilddrüsenkarzinom, alimentäre Hyperthyreose und Hypothyreose im Altersvergleich anhand eines Streudiagrammes veranschaulicht (Abb. 14).

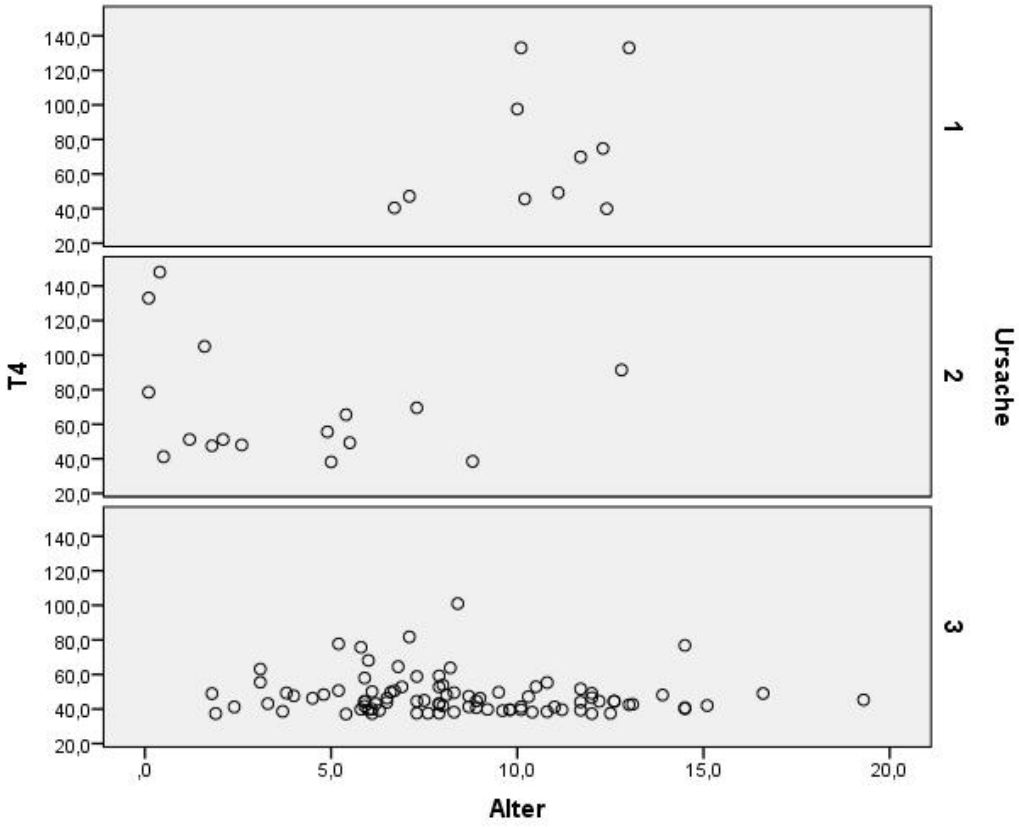

Abb. 14: Streuung der T4 Konzentrationen einzelner Ursachen (1 = Schilddrüsenkarzinom, 2 = alimentäre Hyperthyreose, 3 = Hypothyreose) in nmol/L im Altersvergleich.

4.7 Vergleich der Levothyroxindosierungen

Bei 62 Hunden (68,9 %) konnte die tägliche Levothyroxindosierung erfasst werden. Keine Angaben diesbezüglich wurden bei 28 Patienten gemacht. Nur ein Patient erhielt die Tagesdosis einmal täglich (SID), 61 Patienten erhielten sie auf zweimal täglich aufgeteilt (BID). Zur statistischen Auswertung wurde die Tagesdosis pro Kilogramm Körpergewicht angegeben (Tab. 15).

Ein möglicher Zusammenhang zwischen Serum T4 Werten und verabreichter Tagesdosis ohne Einfluss des Gewichtes wurde anhand einer partiellen Korrelation nach Spearman ermittelt und ergab eine Signifikanz von 0,46 bei einem Korrelationskoeffizienten von 0,096.

Tab. 15: Unterteilung der pro Tag verabreichten Levothyroxindosierungen in µg/kg Körpergewicht bei 62 hypothyreoten Patienten in fünf Mikrogrammschritten und die jeweils dazugehörige mittlere T4 Konzentration und Spannbreite in nmol/L.

Serum T4 / **Tagesdosis µg/kg**	**Mittlere T4 Konzentration (nmol/L)**	**Spannbreite (nmol/L)**
10-15	43,8	37,6-50,6
15-20	47,7	39,2-59,2
20-25	45,5	37,5-81,7
25-30	52,0	37,3-76,8
30-35	46,0	39,6-55,3
35-40	45,9	38,2-49,7
40-45	52,5	47,8-68,1
45-50	43,8	39,9-47,6

Anhand eines Streudiagrammes wurde die Verteilung der Serum T4 Konzentrationen im Vergleich zur Tagesdosis dargestellt (Abb. 15).

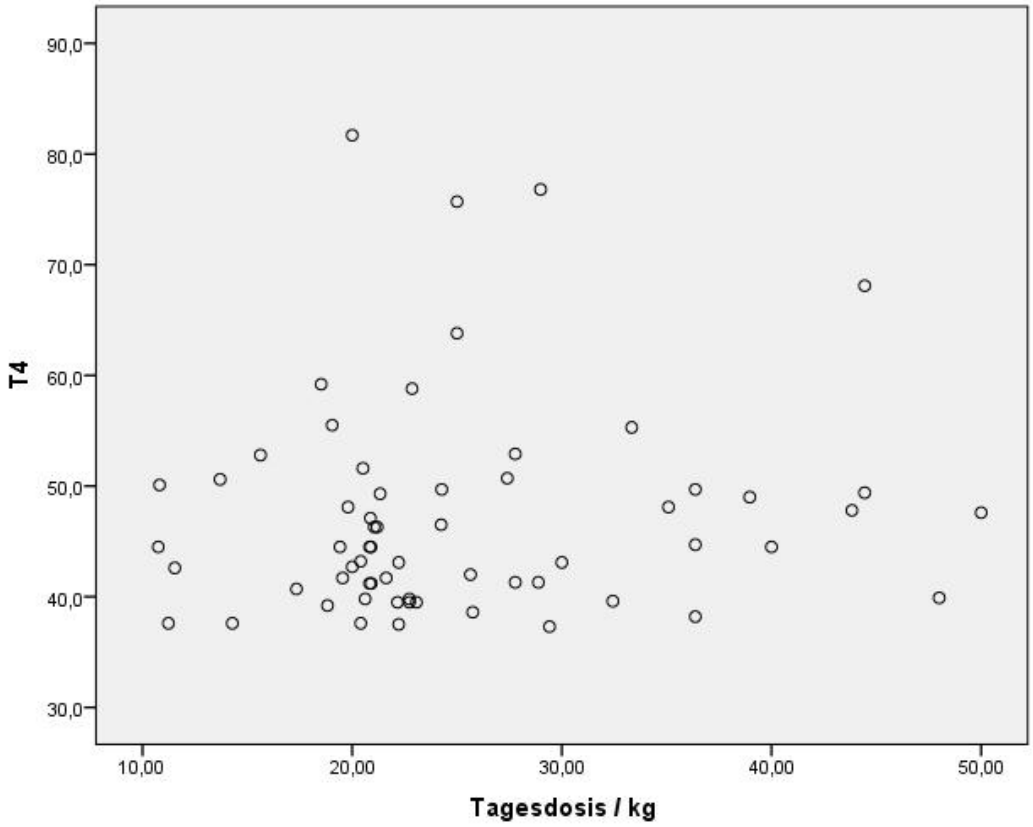

Abb. 15: Streuung der Serum T4 Konzentrationen in nmol/L im Vergleich zu der pro Tag verabreichten Levothyroxindosierungen in µg/kg Körpergewicht bei 62 hypothyeroten Patienten.

Von den 62 Patienten, deren tägliche Levothyroxindosis erfasst werden konnte, waren 35 männlich (56,5 %) und 26 weiblich (41,9 %). Bei einem der Patienten (1,6 %) wurde keine Geschlechtsangabe gemacht. Anhand eines Boxplot Diagrammes wurde die Verteilung der Tagesdosierungen im Geschlechtervergleich veranschaulicht (Abb. 16).

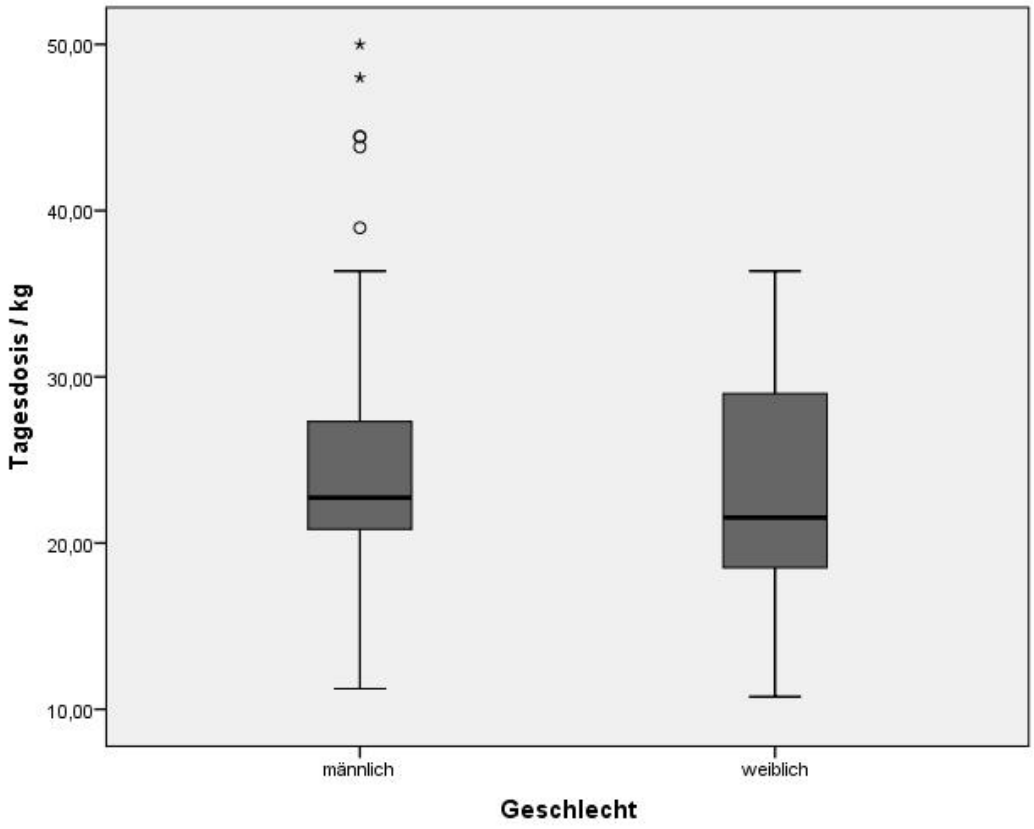

Abb. 16: Streuung der pro Tag verabreichten Levothyroxindosierungen (nmol/L) pro Kilogramm Körpergewicht bei 78 hypothyeroten Patienten im Geschlechtervergleich.

Die mittlere Tagesdosis männlicher Tiere betrug 26,3 µg/kg, die mittlere T4 Konzentration 47,1 nmol/L. Weibliche Tiere erhielten eine durchschnittliche Tagesdosis von 23,2 µg/kg. Ihre mittlere T4 Konzentration betrug 47,3 nmol/L.

Von den 62 Patienten, deren tägliche Levothyroxindosis erfasst werden konnte, waren sechs der Gruppe der Hütehunde zugehörig (9,7 %), neun den Molossoiden (14,5 %), sieben den Terriern (11,3 %), einer den Dachshunden (1,6 %), jeweils drei den Spitzen (4,8 %) und Laufhunden (4,8 %), zwei den Vorstehhunden (3,2 %), sieben den Apportierhunden (11,3 %), acht den Gesellschaftshunden (12,9 %), einer den Windhunden (1,6 %) und 15 den Mischlingen (24,2 %). Anhand eines Boxplot Diagrammes wurde die Verteilung der Tagesdosierungen im Vergleich der Rassen veranschaulicht (Abb. 17).

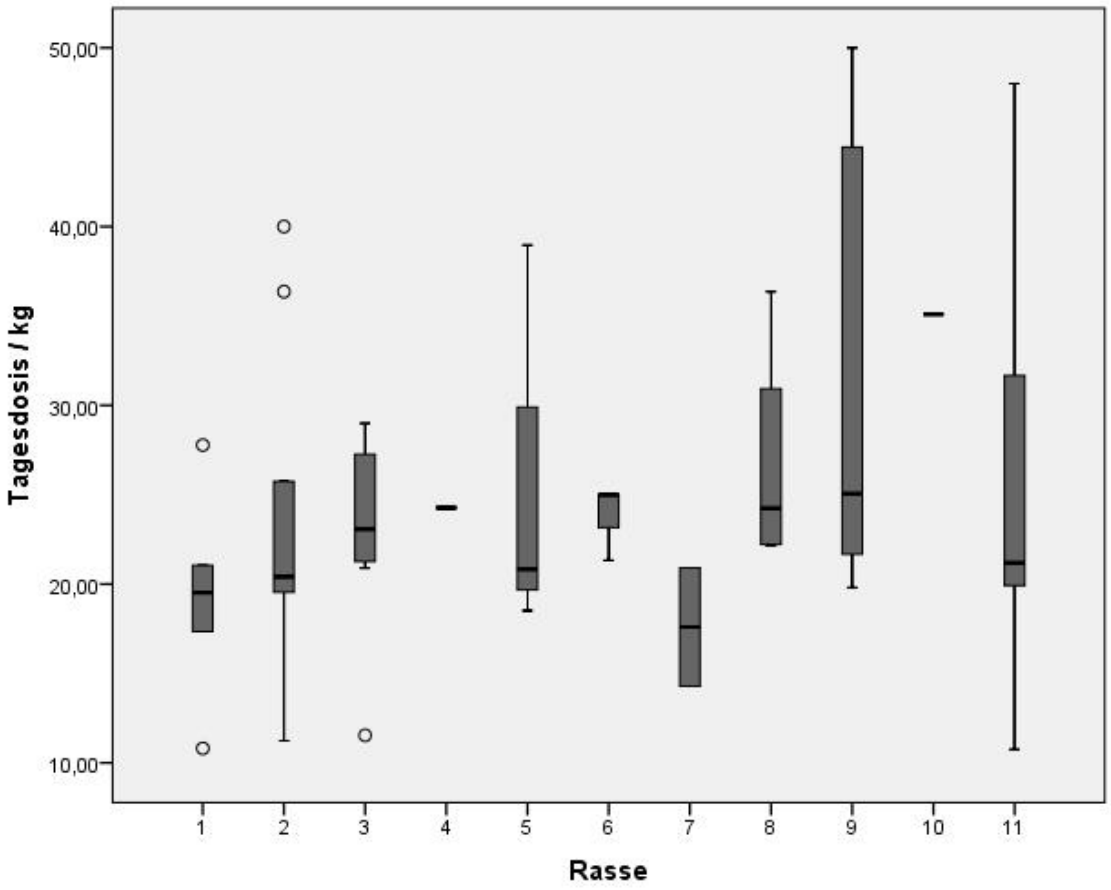

Abb. 17: Streuung der pro Tag verabreichten Levothyroxindosierungen (nmol/L) pro Kilogramm Körpergewicht bei 78 hypothyeroten Patienten im Vergleich der Rassen (1 = Hütehunde, 2 = Molossoide, 3 = Terrier, 4 = Dachshunde, 5 = Spitze, 6 = Laufhunde, 7 = Vorstehhunde, 8 = Apportierhunde, 9 = Gesellschaftshunde, 10 = Windhunde, 11 = Mischlinge).

Bei 78 von 90 hypothyreoten Patienten (86,7 %) konnte das verwendete Levothyroxinpräparat erfasst werden. Keine Angaben diesbezüglich wurden bei zwölf Patienten gemacht. Elf der Patienten erhielten *Euthyrox (Merck Serono GmbH)*. Bei 43 Hunden wurde *Forthyron (Dechra Veterinary Products)* und bei 24 *Thyrex (Sandoz GmbH)* verabreicht (Abb. 18).

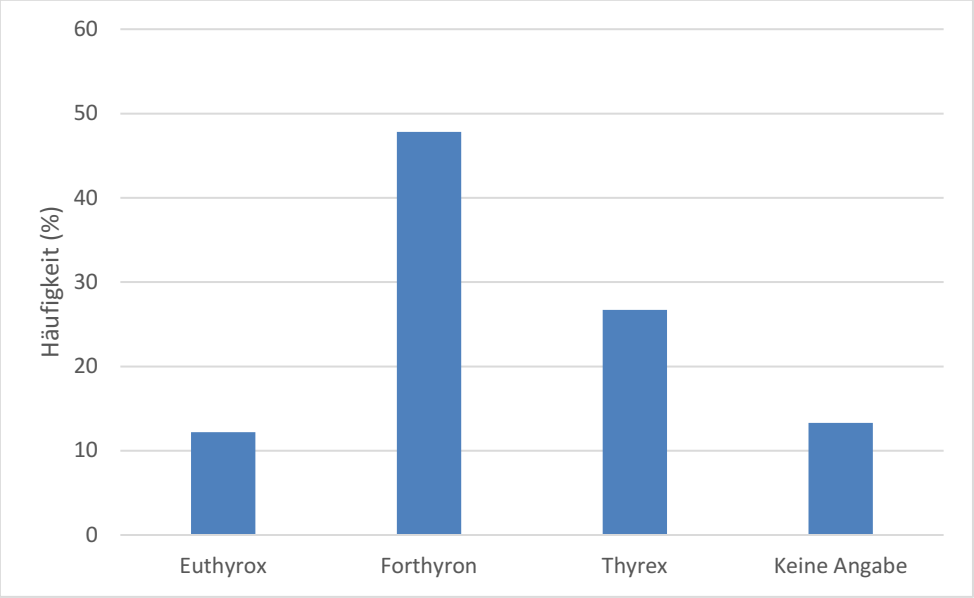

Abb. 18: Häufigkeiten der bei 78 hypothyreoten Patienten verwendeten Levothyroxinpräparate in Prozent.

4.8 Vergleich der Auto-Antikörper Messungen

Das Vorhandensein von AAK gegen Tg, T3 und T4 wurde bei 44 Hunden (22,3 %) überprüft. Bei 37 der Messungen wurden keine AAK detektiert. Vier der Hunde wurden positiv auf Tg-AAK getestet, einer wies AAK gegen Tg und T3 auf und zwei der Hunde wurden positiv auf AAK gegen Tg, T3 und T4 getestet (Tab. 16).

Tab. 16: Anzahl der Hunde, die auf das Vorhandensein von AAK gegen Tg, T3 und T4 getestet wurden und deren Messergebnisse.

Anzahl Getesteter	**Negativ Getestete**	**Nur Tg positiv**	**Tg und T3 positiv**	**Tg, T3 und T4 positiv**
44	37	4	1	2

Siebzehn der 44 Hunde wurden mit einer Hypothyreose diagnostiziert, wobei fünf von ihnen positiv auf AAK getestet wurden. Der Test zweier Hunde mit Schilddrüsenkarzinom war in einem Fall positiv. Fünf Hunde, bei denen letztendlich die Diagnose einer alimentären Hyperthyreose gestellt wurde, vier Hunde mit einer Endokrinopathie, jeweils zwei Patienten mit gynäkologischer und neurologischer Diagnose sowie ein Hund mit dermatologischer Diagnose wurden negativ auf AAK getestet. Bei elf Patienten mit sonstiger Diagnose wurde ebenfalls das Vorhandensein von AAK überprüft und ergab in einem Fall ein positives Ergebnis.

5 DISKUSSION

Hyperthyreoidismus ist eine außergewöhnlich selten auftretende Erkrankung des Hundes und kann durch unterschiedlichste Faktoren ausgelöst werden (Zeugswetter et al. 2013). Im Rahmen dieser retrospektiven Diplomarbeit sollte die Ätiologie für erhöhte Serum T4 Werte beim Hund erörtert werden. Hierbei wurden, neben der Höhe der T4 Konzentrationen, Faktoren wie Geschlecht und Kastrationsstatus, Rasse, Gewicht und Alter berücksichtigt. Zusätzlich wurde die Dosierung von Levothyroxin bei hypothyreoten Hunden und die Messung von AAK gegen Tg, T3 und T4 begutachtet.

Die meiste Literatur beschreibt Schilddrüsenkarzinome als eine der häufigsten Ursachen für caninen Hyperthyreoidismus (Lawrence et al. 1991). In dieser Studie wurde diese Diagnose bei zehn der 197 Hunde (5,1 %) gestellt und ist somit die vierthäufigste Ursache (ohne Wertung der sonstigen Diagnosen). Schilddrüsenadenome wurden bei keinem der Patienten diagnostiziert. Zur sicheren Unterscheidung thyroidaler Neoplasien ist eine histopathologische Untersuchung notwendig. Die dafür benötigten Zellen können durch eine Biopsie gewonnen werden, welche aufgrund der Gefahr von Hämorrhagien jedoch selten entnommen werden. Die Entnahme histopathologischer Proben ist ebenso während einer operativen Exzision möglich (Feldman et al. 2015). Eine Thyreoidektomie wurde bei sieben von zehn der Hunde (70 %) mit Schilddrüsentumor vorgenommen. Die Diagnose eines Schilddrüsenkarzinoms wurde bei jedem der zehn Tiere anhand histopathologischer Proben gestellt. Erhöhte Serum T4 Werte aufgrund von neoplastischen Veränderungen der Schilddrüse sind zumeist auf Karzinome zurückzuführen. Hormonproduzierende Schilddrüsenadenome wurden in erst zwei Fällen beschrieben (Itoh et al. 2007, Lawrence et al. 1991).
Eine Messung von AAK wurde bei zwei Patienten mit Schilddrüsenkarzinom durchgeführt, wobei einer von ihnen positiv auf Tg-AK getestet wurde. Zirkulierende AAK gegen Tg sind bei nahezu 50 % aller hypothyreoten Hunde detektierbar (Graham et al. 2007). Primärer Hypothyreoidismus aufgrund einer lymphozytären Thyreoiditis wurde in einer Studie mit 276 Beagle mit der Entwicklung von thyroidalen Tumoren in Verbindung gebracht (Benjamin et al. 1996). Die dauerhaft erhöhte Stimulation des residualen follikulären Epithels durch TSH bei nicht therapierten hypothyreoten Hunden könnte die Ursache hierfür sein (Benjamin et al.

1996). Der in dieser Studie positiv auf Tg-AK getestete Patient könnte dementsprechend aufgrund einer vorangegangenen lymphozytären Thyreoiditis und eines Hypothyreoidismus ein Schilddrüsenkarzinom entwickelt haben.

Im Gegensatz zur Humanmedizin, in der thyroidale Knoten viermal häufiger bei Frauen als bei Männern auftreten, konnte in zahlreichen Studien keine Geschlechtsprädisposition für thyroidale Neoplasien beim Hund festgestellt werden (Brodey und Kelly 1968, Harari et al. 1986, Wucherer und Wilke 2010). In dieser Studie konnte das Geschlecht ebenfalls als kein signifikanter Risikofaktor erwiesen werden. Zwar waren männliche Tiere mit sieben Patienten (70 %, 3,6 % aller Studienteilnehmer) deutlich häufiger betroffen als drei weibliche (30 %, 1,5 % aller Studienteilnehmer), jedoch konnte aufgrund der niedrigen Patientenanzahl kein signifikanter Unterschied bewiesen werden. Alle drei Hündinnen waren zum Zeitpunkt der Diagnose kastriert, während über die Hälfte der Rüden intakt waren. Ein Zusammenhang zwischen Kastrationsstatus und Schilddrüsenneoplasien ist laut aktuellem Wissenstand nicht bekannt.

Mischlinge waren mit vier von zehn Hunden (40 %) die am häufigsten mit Schilddrüsenkarzinom diagnostizierten Patienten. In einer Studie von Klein et al. (1995) waren Mischlinge ebenfalls überrepräsentiert. Andere Studien zeigten eine Rasseprädisposition für Beagle, Boxer und Golden Retriever (Brodey und Kelly 1968, Harari et al. 1986, Wucherer und Wilke 2010). Da weder bei Boxern noch bei Golden Retrievern in dieser Studie ein Schilddrüsenkarzinom diagnostiziert wurde, kann ein vermehrtes Auftreten bei diesen Rassen nicht bestätigt werden. Beagle, Husky, Deutscher Schäferhund, West Highland Terrier, Gordon Setter und English Setter waren jeweils einmal vertreten (je 10 %). Wucherer und Wilke (2010) zeigten in ihrer Studie mit 638 Fällen ein höheres Vorkommen von thyroidalen Neoplasien bei Siberian Huskys (3 %) und Shetland Sheepdogs (3 %). Unter Rücksichtnahme auf Rasse Popularitäten konnte jedoch ausschließlich für Siberian Huskys ein signifikantes Ergebnis erzielt werden. Lee et al. (2006) beschrieben erstmals genetisch vererbbare Schilddrüsenkarzinome bei Alaskan Malamutes. Da beide Hunderassen zu den nordischen Schlittenhunden zählen, ist ein vermehrtes Auftreten innerhalb dieser Gruppe von Hunden wahrscheinlich. Das Vorkommen eines Huskys in dieser Studie kann ein weiterer Hinweis darauf sein. Deutscher Schäferhund und Shetland Sheepdog zeigen ebenfalls eine

nahe genetische Verwandtschaft und lassen ein erhöhtes Risiko für thyroidale Neoplasien innerhalb dieser Gruppe vermuten.

Das Gewicht konnte bei acht der zehn Patienten mit Schilddrüsenkarzinom erfasst werden und betrug einen Mittelwert von 20,96 kg mit einer Spannbreit von 13,70 kg bis 28,55 kg. Das mittlere Gewicht bei 25 % der Fälle von Wucherer und Wilke (2010) war mit 28,41 kg deutlich höher. Hierbei ist jedoch zu beachten, dass 25 % der Hunde Golden und Labrador Retriever waren, während in dieser Studie die Hälfte der Hunde mit Schilddrüsenkarzinom, deren Gewicht erfasst wurde, Mischlinge waren.

Das mittlere Alter von 10,5 Jahren ähnelt den Ergebnissen vorangegangener Studien. Das minimale Alter bei Diagnosestellung betrug 6,7 Jahre, das maximale 13,0. Andere Studien zeigten teilweise ein jüngeres Durchschnittsalter von 9,5 Jahren (Harari et al. 1986), wohingegen wiederum andere einen Großteil der Fälle bei einem Alter zwischen zehn und 15 Jahren diagnostizierten. Wichtige Einflussfaktoren auf den Zeitpunkt der Diagnose sind das Einsetzen klinischer Symptome und das Erkennen dieser durch die Patientenbesitzer. Den meisten Studien zufolge beträgt die Zeit zwischen den ersten Symptomen und der Diagnosestellung ein bis zwei Monate. In nur wenigen Fällen wurde von einer Verzögerung der Diagnose aufgrund eines nicht erkennen klinischer Anzeichen durch die Besitzer von ein bis zwei Jahren berichtet (Wucherer und Wilke 2010).

Das minimale Alter männlicher Tiere war mit 10,0 Jahren deutlich älter als das der Weiblichen (6,7 Jahre). Ebenso zeigten männliche Patienten mit 86,1 nmol/L einen höheren mittleren T4 Wert gegenüber den Weiblichen mit 42,5 nmol/L. Jedoch ist eine Korrelation zwischen Alter, Geschlecht und Höhe der T4 Konzentration aufgrund der geringen Patientenanzahl nicht zu erkennen.

Die mittlere T4 Konzentration aller Patienten mit Schilddrüsenkarzinom betrug 73,0 nmol/L mit einem minimal gemessenen Wert von 39,9 nmol/L und einem maximalen von 133,0 nmol/L. Rijnberk et al. untersuchten thyroidale Neoplasien von 58 Hunden. 13 von ihnen zeigten erhöhte Serum T4 Werte, wovon wiederum bei zwölf ein unilaterales Schilddrüsenkarzinom diagnostiziert wurde (Leav et al. 1976). Bilaterale Karzinome treten mit 36 % seltener auf und sind aufgrund von mehr Zerstörung des Schilddrüsengewebes häufiger Verursacher eines Hypothyreoidismus (Feldman et al. 2015). Die Höhe der T4

Konzentration könnte ein Indikator für Uni- oder Bilateralität sein und somit auch einen Hinweis auf das Voranschreiten des Tumors geben.

Eine alimentäre Hyperthyreose wurde bei 16 Hunden (8,1 %) diagnostiziert und war dementsprechend in dieser Studie sechsmal häufiger die Ursache für erhöhte T4 Werte als ein Schilddrüsenkarzinom. Es liegen jedoch keine histopathologischen Befunde des Schilddrüsengewebes dieser Patienten vor. Somit können eventuell vorhandene pathologische Veränderungen der Thyroidea nicht ausgeschlossen werden (Zeugswetter et al. 2013). Bei jedem der 16 Tiere zeigte sich nach Futterumstellung auf eine kopffleischfreie Diät sowohl eine klinische Verbesserung als auch eine Erniedrigung des Serum T4 Wertes. Die Kontrolle des Thyroxins nach wenigen Tagen ergab bei 14 Patienten einen Wert innerhalb des RBs. Bei zwei Patienten waren die Werte weiterhin erhöht aber dennoch deutlich niedriger im Vergleich zu den vorangegangenen Messwerten (1. Messwert: 51,2 nmol/L, 2. Messwert: 37,3 nmol/L bzw. 1. Messwert: 91,4 nmol/L, 2. Messwert: 61,5 nmol/L). Dies deutet stark auf einen fütterungsbedingten Hyperthyreoidismus hin. Andere Ursachen wie eine ebenfalls exogen verursachte Thyreotoxikose durch Levothyroxin oder andere Medikamente wurden anamnestisch ausgeschlossen. Eine Messung auf AAK gegen Tg, T3 und T4 zum Ausschluss einer Interferenz mit dem Messsystem wurde bei fünf der Patienten durchgeführt und ergab in allen Fällen negative Testergebnisse.

In den letzten Jahren häuften sich bei Hunden Fälle einer alimentär bedingten Thyreotoxikose, sowohl durch Rohfleischfütterung als auch durch verschiedenste Kauartikel wie Trachea und Ösophagus vom Rind aber auch durch kommerziell erhältliches Dosenfutter (Kempker et al. 2017). In dieser Studie zeigte sich anhand einer ausgiebigen Fütterungsanamnese, dass alle der 16 Hunde gebarft wurden und regelmäßig Kopffleisch erhielten. Kommerzielles Nassfutter war in keinem der Fälle Auslöser für die erhöhten T4 Werte.

Männliche Tiere waren mit fünf Hunden (31,3 %, 2,5 % aller Studienteilnehmer) seltener vertreten als zehn weibliche Tiere (62,5 %, 5,1 % aller Studienteilnehmer). Ein signifikanter Unterschied zwischen Kastrierten und Intakten war weder bei den Rüden noch den Hündinnen zu erkennen. Da eine alimentäre Hyperthyreose ausschließlich durch die Fütterung durch den Patientenbesitzer bedingt ist, sind Faktoren wie Geschlecht und Kastrationsstatus

rein zufällig. Kohler et al. (2012) hatten beispielsweise in ihrer Studie mit zwölf Hunden acht männliche und vier weibliche Tiere und somit im Gegensatz zu dieser Studie mehr Rüden.
Eine bestimmte Rasseprädisposition konnte ebenfalls nicht festgestellt werden. Dennoch ist anzumerken, dass fünf der 16 Tiere Hütehunde waren, während beispielsweise Gesellschaftshunde gar nicht vertreten waren. Weitere vertretene Rassen gehörten den Gruppen der Molossoiden, Apportierhunden, Windhunden und Mischlingen an. Eine Vorliebe von Besitzern bei bestimmten Hunderassen wäre denkbar. Das Barfen soll sich an der natürlichen Ernährung des Wolfes orientieren (Schlesinger und Joffe 2011) und könnte somit Besitzern von Hunderassen, die vom äußerlichen Erscheinungsbild und im Verhalten dem des Wolfes mehr ähneln, animieren auf eine „*Bones and Raw Food*“ Diät umzustellen.
Das Gewicht konnte bei zwölf der 16 Patienten mit alimentärer Hyperthyreose erfasst werden und betrug einen Mittelwert von 25,38 kg mit einer Spannbreit von 4,60 kg bis 60,00 kg. Die breite Spanne des Gewichts kommt durch die Variabilität der Rassen zustande und ist ähnlich wie die vorangegangenen Faktoren durch die Patientenbesitzer beeinflusst.
Das mittlere Alter betrug 3,8 Jahre. Bei den zwei jüngsten Patienten dieser Studie wurde die Diagnose bereits im Alter von einem Monat gestellt. Der älteste Patient war 12,8 Jahre alt. Das durchschnittlich relativ junge Alter deutet auf einen Trend der Patientenbesitzer hin, ihre Hunde bereits als Jungtiere und teilweise schon als Welpen durch Rohfleischfütterung zu ernähren. Dies birgt jedoch einige Risiken. Besonders junge Tiere, die sich im Wachstum befinden, leiden meist stark unter Nährstoffimbalancen. Neben dem in dieser Studie beschriebenem alimentären Hyperthyreoidismus kann eine Fehlernährung unter anderem zu Osteodystrophien und einem sekundärem Hyperparathyreoidismus führen (Schlesinger und Joffe 2011). Knapp die Hälfte der 16 Patienten (43,8 %) waren zum Zeitpunkt der Diagnose unter zwei Jahren alt. Ein deutlich höheres mittleres Alter von fünf Jahren zeigte sich hingegen in einer Studie von Kohler et al. (2012).
Die mittlere T4 Konzentration aller Patienten mit alimentärer Hyperthyreose betrug 69,5 nmol/L mit einem minimal gemessenen Wert von 38,2 nmol/L und einem maximalen von 148,0 nmol/L. Die Höhe der Konzentration ist sehr wahrscheinlich von der Menge des verfütterten Kopffleisches und dem darin enthaltenen Thyroxin abhängig. Auffällig ist dennoch eine höhere mittlere T4 Konzentration von 86,3 nmol/L bei den unter Zweijährigen im Vergleich zu einem Mittelwert von 56,4 nmol/L bei älteren Patienten.

Erhöhte Serum T4 Werte wurden bei 90 Patienten mit vorbehandelter Hypothyreose festgestellt. Mit 45,7 % waren sie damit eine deutlich überrepräsentierte Gruppe innerhalb dieser Studie. Die Applikation von Levothyroxin zur Therapie einer Hypothyreose ist demzufolge innerhalb der 197 Patienten dieser Studie die häufigste Ursache für erhöhte Serum T4 Werte beim Hund.

Das Ziel der Levothyroxintherapie bei hypothyreoten Hunden sind normal hohe bis leicht erhöhte T4 Konzentrationen vier bis sechs Stunden postapplikatorisch (Feldman et al. 2015). Viele der Patienten dieser Studie wiesen lediglich geringgradig erhöhte Werte auf und lagen somit im therapeutisch erwünschten Bereich. Messungen, die vier Stunden nach Applikation erfolgen, zeigen zumeist maximale Serum T4 Konzentrationen und liegen idealerweise zwischen 40,0 und 70,0 nmol/L (Rand 2013). Dixon et al. (2002) ermittelten in ihrer Studie zum Behandlungsverlauf bei caniner Hypothyreose einen guten klinischen Therapieerfolg bei einem mittleren T4 Wert von 55 nmol/L sechs Stunden nach oraler Gabe von Levothyroxin. Ähnlich leicht erhöhte Konzentrationen wiesen 94,4 % der hypothyreoten Hunde dieser Studie auf mit einem mittleren T4 Wert von 45,6 nmol/L (Spannbreite: 37,1-68,1 nmol/L). Bei lediglich fünf Patienten wurden Werte gemessen, die über 70,0 nmol/L lagen (Spannbreite: 75,7-101,0 nmol/L). Kontrollmessungen nach Anpassung der Dosis wurden bei drei dieser Hunde durchgeführt und ergaben Werte innerhalb des therapeutisch erwünschten Bereichs. Bei zwei der Patienten wurden keine Angaben zu weiteren Messungen und zum weiteren Verlauf im TIS dokumentiert.

Die empfohlene initiale Levothyroxindosierung zur Therapie einer Hypothyreose beträgt 20 µg/kg ein- bis zweimal täglich. Multiple Faktoren, die eine hohe Variabilität bezüglich der Absorption nach oraler Gabe bedingen, können den Wirkungsmechanismus beeinflussen, wes-halb häufig eine individuelle Anpassung der Dosierung notwendig ist (Feldman et al. 2015).

Die pro Tag verabreichte Levothyroxindosis in µg/kg wurde bei 62 Patienten erfasst. Mittels partieller Korrelation nach Spearman wurde der Zusammenhang zwischen Serum T4 Konzentration und Höhe der Tagesdosis ohne Einfluss des Körpergewichts untersucht. Die Signifikanz von 0,46 (Korrelationskoeffizient 0,096) lässt auf keine Korrelation zwischen den beiden Parametern schließen. Sechs der Patienten erhielten eine Tagesdosis, die zwischen

zehn und 15 µg/kg lag und somit unter der empfohlenen Initialdosis war. Die mittlere T4 Konzentration dieser Patienten betrug dennoch 43,8 nmol/L. Bei nur zwei der Patienten lag die Dosis zwischen 45 und 50 µg/kg, wobei 50 µg/kg die in dieser Studie höchste angewandte Dosierung war. Die mittlere T4 Konzentration betrug auch hier 43,8 nmol/L. Trotz einer drei- bis fünffach höheren Levothyroxingabe zeigten sich bei diesen Patienten ähnliche Serum T4 Werte. Die meisten Hunde erhielten eine Dosierung im Bereich von 20 µg/kg, wobei sich die T4 Konzentrationen einiger nur geringgradig oberhalb des RBs befanden (Minimalwert 37,5 nmol/L). Es wurde dennoch ein Maximalwert von 81,7 nmol/L bei 20 µg/kg erreicht. Die je nach Patient sehr unterschiedliche Absorption des Levothyroxins ist unter anderem von Faktoren wie zusätzlicher Medikamenteneinnahme, Nährstoffzusätzen, Art und Weise sowie Zeit der Fütterung, anderen Krankheiten und dem physiologischen Zustand des Hundes (Ernährungszustand u.a.) abhängig (Feldman et al. 2015).

Anzeichen einer klinischen Hyperthyreose aufgrund einer Überdosierung innerhalb der Therapie sind trotz Messwerten, die oberhalb des RBs euthyreoter Hunde liegen, unüblich (Dixon et al. 2002, Rand 2013). Beim Auftreten von Symptomen einer Hyperthyreose, sollte die Levothyroxintherapie für zwei bis drei Tage unterbrochen werden und anschließend mit einer um mindesetens 25 % reduzierten Dosierung fortgesetzt werden (Rand 2013).

Die lymphozytäre Thyreoiditis ist eine der häufigsten Ursachen des primären Hypothyreoidismus. Während der inflammatorischen Phase dieser autoimmunen Form der Thyreoiditis, können Antikörper gegen Tg, T3 und T4 freigesetzt werden. Eine Interferenz dieser AAK mit immunologischen Assays kann zu erhöhten Messwerten von T4 führen (Feldman et al. 2015). Um eine derartige Interferenz auszuschließen, wurde bei 17 der Patienten eine Messung auf AAK durchgeführt. Zwei der Hunde wiesen einen positiven Tg-AK Titer auf, ein Hund wurde positiv auf AAK gegen Tg und T3 getestet, zwei weitere wiesen AAK gegen Tg, T3 und T4 auf. Die restlichen zwölf Patienten wurden negativ getestet. Bei den insgesamt fünf positiv getesteten Hunden ist eine Beeinflussung der T4 Messergebnisse durch AAK möglich. Da nur ein geringer Anteil der hypothyreoten Hunde dieser Studie auf das Vorhandensein von AAK geprüft wurden, sind fälschlicherweise erhöhte T4 Konzentrationen durch eine Interferenz nicht auszuschließen.

Das Geschlecht und der Kastrationsstatus stellen Risikofaktoren für die Entwicklung eines Hypothyreoidismus dar. So besteht sowohl für kastrierte im Vergleich zu intakten Tieren, als

auch für weibliche Tiere eine höhere Inzidenz (Panciera 1994). In dieser Studie waren 47 männliche (52,2 %, 23,9 % aller Studienteilnehmer) und 46 weibliche (51,1 %, 23,4 % aller Studienteilnehmer) Tiere an einer Hypothyreose erkrankt. Über die Hälfte der Rüden (55,3 %) waren kastriert. Bei den Hündinnen waren mehr als zwei Drittel (71,7 %) nicht mehr intakt. Die hohe Anzahl kastrierter weiblicher Patienten könnte ein Hinweis auf den Einfluss der Metabolisierung durch den Kastrationsstatus sein. Die mittlere Tagesdosis bzw. T4 Konzentration bei männlichen Tieren betrug 26,3 µg/kg bzw. 47,1 nmol/L. Weibliche Tiere erhielten mit 23,2 µg/kg eine durchschnittlich geringere Tagesdosis, wobei die mittleren T4 Werte mit 47,3 nmol/L denen der Rüden ähnelten. Zu berücksichtigen sind jedoch einige Ausreißer unter den Tagesdosierungen der Rüden (Abb. 16), welche die Berechnung des Mittelwertes beeinflusst haben. Ein Einfluss des Geschlechts auf einen Zusammenhang zwischen Höhe der Tagesdosis und T4 Konzentration im Serum ist somit nicht zu erkennen.

Ein gehäuftes Auftreten von Hypothyreoidismus bei bestimmten Rassen wurde laut unterschiedlichen Studien beim Dobermann, Golden Retriever, Gordon Setter, Hovawart, Riesenschnauzer und Beagle berichtet (Åhlgren und Uimari 2016, Panciera 1994). In dieser Studie waren neben Mischlingen (22,2 %) überdurchschnittlich viele Golden Retriever (11,1 %) beteiligt. Sie gehören der Gruppe der Apportierhunde an, die mit 15,6 % vertreten waren, ebenso wie die Gruppe der Molossoiden. Hovawart (Gruppe der Molossoide) und Beagle (Gruppe der Laufhunde) waren mit drei und zwei Tieren ebenfalls vertreten. In Abb. 17 sind die unterschiedlichen Tagesdosierungen der Rassen dargestellt. Die Medianwerte sowie die oberen und unteren Quartile zeigen eine hohe Variabilität. Im Vergleich der Höhe der Tagesdosis und der T4 Konzentration im Serum kann jedoch kein Hinweis auf einen Einfluss der Rasse auf die Metabolisierung des Levothyroxins gefunden werden. Beispielsweise betrug die Tagesdosis bei zwei Patienten aus der Gruppe der Laufhunde jeweils 25 µg/kg. Die gemessenen Serum T4 Werte der beiden Hunde unterschieden sich mit 63,8 nmol/L und 75,7 nmol/L dennoch deutlich. Der Vergleich anderer Gruppen zeigte ebenfalls kein eindeutiges Schema.

Das Gewicht konnte bei 80 der 90 Patienten mit erhöhten T4 Werten aufgrund von Levothyroxintherapie erfasst werden und betrug einen Mittelwert von 30,0 kg mit einer Spannbreite von 2,3 kg bis 89,0 kg. Die breite Spanne des Gewichts kommt durch die Variabilität der Rassen zustande. Ein Einfluss des Gewichts auf den Zusammenhang zwischen

Höhe der Tagesdosis und der T4 Konzentration im Serum konnte nicht festgestellt werden. Beispielsweise zeigten drei Hunde in unterschiedlichen Gewichtsklassen (9,7 kg, 28,7 kg, 49,0 kg) bei einer ähnlichen Tagesdosierung (20,6 µg/kg, 20,9 µg/kg, 20,4 µg/kg) keine markanten Unterschiede in den gemessenen Serum T4 Konzentrationen (39,8 nmol/L, 41,2 nmol/L, 37,6 nmol/L).

Die meisten Hunde entwickeln einen Hypothyreoidismus frühestens ab einem Alter von drei Jahren (Ferguson 2007). Eine Therapie mit Levothyroxin ist dementsprechend nur selten bei jüngeren Hunden notwendig. Das mittlere Alter der mit Levothyroxin therapierten Hunde betrug 8,5 Jahre, mit einem minimalen und maximalen Alter von 1,8 und 19,3 Jahren. Auch das Alter zeigte keinen eindeutigen Effekt auf den Zusammenhang zwischen Höhe der Tagesdosis und der Serum T4 Konzentration. Drei Hunde im Alter von 2,4, 8,0 und 13,1 Jahren erhielten Tagesdosierungen um die 20 µg/kg und zeigten trotz Altersunterschied ähnliche T4 Werte zwischen 37,6 nmol/L und 41,7 nmol/L.

Ein eindeutiger Einfluss der Parameter Geschlecht und Kastrationsstatus, Rasse, Gewicht und Alter auf die Absorption und Metabolisierung des Levothyroxins ist nicht zu erkennen. Vielmehr ist davon auszugehen, dass andere Faktoren bei der Medikamenteneinstellung hypothyreoter Patienten zu beachten sind. Mehr als 80 % beider Schilddrüsenlappen müssen zerstört sein um eine klinische Hypothyreose auszulösen (Feldman et al. 2015). Die Zerstörung des Schilddrüsengewebes und die Fähigkeit der Schilddrüse noch selbstständig Hormone zu produzieren variiert je nach Patient und ist ein möglicher Faktor, der bei der Einstellung der Dosierung zu beachten wäre.

Unterschiedliche Endokrinopathien wurden bei insgesamt 17 Hunden diagnostiziert, wobei zehn Mehrfachdiagnosen erhielten und einer anderen Kategorie zugeordnet wurden. Unter den restlichen sieben Patienten (3,6 %) waren zwei an Morbus Cushing, drei an Morbus Addison und zwei an Diabetes Mellitus erkrankt.

Bei 40-60 % der Hunde mit Hyperadrenokortizismus wird durch die Hyperkortisolämie ein sekundärer Hypothyreoidismus ausgelöst. Ebenso zeigen einige diabetische Hunde aufgrund eines hemmenden Effekts auf die Hypophysen-Schilddrüsen-Achse erniedrigte Serum T4 Werte (Feldman et al. 2015). Innerhalb einer Studie mit 60 an Hypoadrenokortizismus erkrankten Hunden wurden bei Elf erhöhte TSH Konzentrationen gemessen (Reusch et al.

2017). Bei all den vorangegangenen Endokrinopathien normalisieren sich die TSH bzw. T4 Werte zumeist nach Therapiestart der eigentlichen Erkrankung. Nichts desto trotz können eine Missinterpretation veränderter Schilddrüsenhormon Konzentrationen zu einem fehldiagnostizierten Hypothyreoidismus führen. Eine mögliche Erklärung für die erhöhten T4 Werte der Patienten dieser Studie mit einer der drei Endokrinopathien könnte dementsprechend eine nicht im TIS dokumentierte Therapie mit Levothyroxin sein. Ein weiterer Grund der Levothyroxingabe bei cuschingoiden Patienten, wäre das Verhindern einer sekundären Hypothyreose nach transsphenoidaler Hypohysektomie, die aber bei keinem der hier beschriebenen Hunde durchgeführt wurde (Hara et al. 2010).
Um eine Interferenz von AAK und dem verwendeten Immunoassay ausschließen zu können, wurde bei vier der Patienten eine Messung auf AAK gegen Tg, T3 und T4 durchgeführt, wobei die Testergebnisse in allen Fällen negativ ausfielen.
Unter den sieben Patienten fanden sich ausschließlich Weibliche, wobei 42,9 % intakt und 57,1 % kastriert waren. Die Rassen unterteilten sich in zwei Terrier und zwei Mischlinge, sowie je ein Münsterländer, ein Rottweiler und ein Berger de Pyrénée. Das mittlere Gewicht lag bei 19,0 kg mit einer Spannbreite von 10,1-30,0 kg. Das mittlere Alter betrug 4,1 Jahre mit einer Spannbreite von 0,9-8,1 Jahren. Ein signifikanter Einfluss einer der Parameter konnte aufgrund der niedrigen Patientenanzahl nicht festgestellt werden.
Die mittlere T4 Konzentration lag bei 45,7 nmol/L mit einer Spannbreite von 37,8-62,7 nmol/L.

Eine gynäkologische Diagnose wurde bei 13 Hündinnen (6,6 %) gestellt. Jeweils zwei wurden aufgrund einer verlängerten Läufigkeit und zur Deckvorbereitung vorstellig. Bei einer trächtigen und einer scheinträchtigen Hündin, sowie einer Patientin mit pathologischer Gravidität wurden ebenfalls erhöhte Serum T4 Werte gemessen. Eine Hündin wurde aufgrund einer Dystokie an die Klinik verbracht. Weitere Vorstellungsgründe waren eine primäre Anöstrie, eine verzögerte Ovulation, eine Follikelwachstumsstörung, eine Vaginitis und eine Ovariohysterektomie.
Bestimmte Sexualhormone interagieren mit der Funktion und Höhe der Konzentration von Schilddrüsenhormonen. Progesteron verursacht vermutlich eine erhöhte Affinität von Plasma Proteinen zu Schilddrüsenhormonen, was wiederum zu einer Erhöhung der Serum T4 und T3

Werte führt. Dies würde erhöhte Konzentrationen bei weiblichen Tieren im Dieöstrus und während der Trächtigkeit erklären (Feldman et al. 2015, Moritz et al. 2014).

Eine gegenseitige Beeinflussung der Hypothalamus-Hypophysen-Gonaden-Achse und der Hypothalamus-Hypophysen-Schilddrüsen-Achse wird beim Menschen als Ursache für Fertilitätsstörungen vermutet. Der Einfluss von Schilddrüsenhormonen auf Bindungsproteine von Sexualsteroidhormonen und die Sekretion von Prolaktin und Gonadotropin-Releasing-Hormon (GnRH) beeinträchtig indirekt den Zyklus bei Frauen. Ebenso zeigen sie eine direkte Wirkung auf die Gonaden (Sontas et al. 2014). Die exakte Auswirkung von Sexualsteroiden auf Schilddrüsenhormone und die Hypothalamus-Hypophysen-Schilddrüsenachse bei der Hündin ist zurzeit noch nicht eindeutig geklärt. Eine gegenseitige Beeinflussung und Interaktion innerhalb dieser beiden Hormongruppen sind zu vermuten.

Eine Messung auf das Vorhandensein von AAK gegen Tg, T3 und T4 wurde bei lediglich zwei der 13 Hündinnen durchgeführt, wobei in beiden Fällen keine AAK detektiert wurden. Eine Erhöhung der Serum T4 Konzentrationen aufgrund einer Interferenz zwischen AKK und dem Messsystem kann dementsprechend bei den restlichen hier vorgestellten Patientinnen nicht ausgeschlossen werden.

Ein Großteil der Hündinnen war zum Zeitpunkt der Vorstellung intakt (84,6 %). Die Rassen unterteilten sich in vier Terrier, drei Gesellschaftshunde, zwei Spitze, zwei Labrador Retriever, sowie einen deutschen Schäferhund und einen Zwergschnauzer. Das mittlere Gewicht lag bei 16,4 kg mit einer Spannbreite von 5,8-24,8 kg. Das mittlere Alter betrug 3,9 Jahre mit einer Spannbreite von 0,7-11,0 Jahren. Ein signifikanter Einfluss einer der Parameter konnte aufgrund der niedrigen Patientenanzahl nicht festgestellt werden.

Die mittlere T4 Konzentration lag bei 47,3 nmol/L, wobei sich die meisten Messungen zwischen 37,3 nmol/L und 49,0 nmol/L befanden. Ausschließlich die Konzentration einer Patientin mit Follikelwachstumsstörungen, bei der ebenfalls ein Hyperöstrogenismus festgestellt wurde, lag mit 81,4 nmol/L deutlich höher. Erhöhte Östrogen und Testosteron Werte sind häufige hormonelle Veränderungen bei hyperthyreoten Frauen (Sontas et al. 2014), was auch beim Hund auf einen möglichen Zusammenhang zwischen Veränderungen im Östrogen- und Thyroxinhaushalt hinweisen könnte.

Eine dermatologische Diagnose wurde bei sieben (3,6 %) und eine neurologische bei fünf (2,5 %) Patienten gestellt. Jeweils bei drei Hunden wurde eine superfizielle Pyodermie bzw. Alopezie festgestellt. Ein Patient wurde aufgrund allergischer Hautveränderungen vorstellig. Bei drei der Hunde mit neurologischen Symptomen wurde Epilepsie diagnostiziert. Jeweils ein Patient wurde aufgrund von Bandscheibendegeneration, Cerebellitis und Durchführung eines Neuromyogramms vorstellig.

Sowohl dermatologische als auch neurologische Veränderungen sind häufig Symptome eines Hypothyreoidismus. Haut- und Haarkleidveränderungen treten bei 60-80 % aller hypothyreoten Hunde auf. Die klassische Hautveränderung zeigt sich als bilateral symmetrische Alopezie. Neurologische Symptome betreffen sowohl das periphere als auch das zentrale Nervensystem. Zerebrale Dysfunktionen wie epileptische Anfälle, Desorientierung und Kreisgehen können seltene Anzeichen eines Hypothyreoidismus sein (Feldman et al. 2015). Eine hypothyreote Stoffwechsellage bleibt jedoch meist ohne Effekt auf den Verlauf einer Epilepsie, während eine Hyperthyreose die Krampfschwelle zu senken scheint. Sie bewirkt ein vermehrtes Auftreten von Anfällen bei Epileptikern und kann zu akuten symptomatischen Anfällen bei Nicht-Epileptikern führen (Stephan Rüegg et al. 2011, Taubøll et al. 1990). Ebenso ist ein indirekter Effekt auf die Höhe der Serum T4 Konzentration durch epileptische Anfälle zu vermuten, da sie im Verdacht stehen, eine unspezifische kurzfristige Freisetzung von Neuropeptiden und hypophysären Stimulationshormonen (unter anderem TSH) auszulösen (Kubek et al. 2009, Nie et al. 2005, Stephan Rüegg et al. 2011). Dies stellt eine mögliche Erläuterung für erhöhte Serum T4 Werte bei einigen der Patienten mit neurologischer Erkrankung dar.

Eine weitere mögliche Erklärung könnte auch bei diesen Patienten eine nicht im TIS dokumentierte Gabe von Levothyroxin zur Therapie einer vorangegangenen Hypothyreose sein. AAK gegen Tg, T3 und T4 wurden bei einem Hund mit dermatologischer und zwei mit neurologischer Symptomatik überprüft, wobei die Testergebnisse in allen drei Fällen negativ ausfielen. Eine AAK-Interferenz der anderen Patienten ist nicht auszuschließen und möglicherweise an den erhöhten T4 Werten beteiligt.

Vier der sieben Hunde mit dermatologischer Diagnose waren weiblich, drei männlich. Die Rassen unterteilten sich in zwei Gesellschaftshunde, einen Deutschen Schäferhund, einen Dobermann, einen Rauhaardackel, einen Husky und einen Deutschen Wachtelhund. Das

mittlere Gewicht lag bei 22,1 kg mit einer Spannbreite von 4,9-448,0 kg. Das mittlere Alter betrug 4,2 Jahre mit einer Spannbreite von 2,8-7,3 Jahren. Die mittlere T4 Konzentration lag bei 45,1 nmol/L mit einer Spannbreite von 38,6-67,4 nmol/L.
Drei der fünf Hunde mit neurologischer Diagnose waren weiblich, zwei männlich. Die Rassen unterteilten sich in vier Mischlinge, einen Boxer und einen Irish Red Setter. Das mittlere Gewicht lag bei 26,3 kg mit einer Spannbreite von 10,2-33,4 kg. Das mittlere Alter betrug 5,7 Jahre mit einer Spannbreite von 1,3-12,0 Jahren. Die mittlere T4 Konzentration lag bei 41,5 nmol/L mit einer Spannbreite von 37,6-48,3 nmol/L.
Ein signifikanter Einfluss einer der Parameter konnte aufgrund der niedrigen Patientenanzahl weder bei dermatologischer noch neurologischer Diagnose festgestellt werden.

Neben Schilddrüsenkarzinomen wurden bei sechs weiteren Hunden (3 %) Neoplasien diagnostiziert. Die gemessenen T4 Konzentrationen variierten stark und lagen mit 37,2 nmol/L bei zwei Patienten mit malignem Thymom und infiltrativem Lipom nur knapp über dem Referenzbereich. Ein anderer Patient mit multiplen Mastozytomen zeigte hingegen einen sehr hohen Wert von 147,0 nmol/L. Einige der Mastozytome befanden sich in der ventralen Halsgegend. Ein Rüde mit Sertollizelltumor zeigte ebenfalls einen relativ hohen Wert von 78,6 nmol/L. Zudem wurden erhöhte Östradiolwerte gemessen. Desweiteren wurden ein Lymphosarkom (49,4 nmol/L) und ein maligner Nervenscheidentumor (52,3 nmol/L) diagnostiziert. Ein direkter Einfluss auf die Sekretion von Schilddrüsenhormonen durch einen der genannten Tumore ist derzeit nicht bekannt. Eine Beeinflussung des Schilddrüsengewebes durch Neoplasien die sich, wie bei einem der Patienten mit Mastozytomen, an der ventralen Halsgegend befinden, ist denkbar. Ebenso ist eine Interaktion zwischen Sexualsteroiden und Schilddrüsenhormonen zu vermuten, wodurch erhöhte T4 Werte bei Patienten mit Sertollizelltumoren erklärbar wären.
Eine Erhöhung der T4 Konzentrationen aufgrund einer AAK Interferenz ist nicht auszuschließen, da bei keinem der Patienten eine Messung auf das Vorhandensein von AAK durchgeführt wurde.
Vier der sechs Hunde waren weiblich, wobei drei kastriert waren. Bei den Rüden waren je einer kastriert und einer intakt. Die Rassen unterteilten sich in zwei Mischlinge, einen Deutschen Schäferhund, einen Boxer, einen West Highland White Terrier und einen Golden

Retriever. Das mittlere Gewicht lag bei 35,7 kg mit einer Spannbreite von 13,0-49,7 kg. Das mittlere Alter betrug 7,9 Jahre mit einer Spannbreite von 5,8-9,4 Jahren.

Sonstige Diagnosen wurden bei 43 Hunden (21,8 %) getroffen (Tab. 10), wobei bei 16 der Hunde keine Diagnose gestellt wurde. 13 der Diagnosen wurden nur einmalig getroffen. Eine Gastritis als auch eine Pankreatitis wurden jeweils zweimal diagnostiziert. Die Diagnosen einer Kardiomyopathie und die einer Gaumensegelhyperplasie wurden dreimal gestellt, Larynxparalysen wurden viermal diagnostiziert.
Eine mögliche Erklärung für die erhöhten Serum T4 Konzentrationen bei einigen der Fälle könnte ein zu hohes Gewicht sein. Adipositas kann zu geringgradig erhöhten Werten führen (Moritz et al. 2014). Eine Alaskan Malamute Hündin lag mit 43,0 kg über ihrem Idealgewicht von 34 kg (Royal Canin) und wies mit einer T4 Konzentration von 39,0 nmol/L einen Wert knapp über dem RB auf. Ebenso zeigte eine Mischlingshündin mit der Diagnose Pseudocushing/Adipositas eine erhöhte Konzentration, wobei diese mit 68,2 nmol/L bereits deutlich über dem RB lag.
Welpen zwischen der dritten und zwölften Lebenswoche zeigen ebenfalls erhöhte Serum T4 Werte, die zwei- bis fünfmal oberhalb des RBs liegen können (Moritz et al. 2014). Ein zehn Wochen alter Rottweiler Welpe zeigte beispielsweise einen geringgradig erhöhten Wert von 39,0 nmol/L. Die T4 Konzentration eines ebenso alten Mischlingsrüden lag bei 47,0 nmol/L.
Eine Beeinflussung der Messergebnisse durch AAK ist eine weitere mögliche Ursache für erhöhte T4 Werte. Das Vorhandensein von AAK wurde bei elf der Patienten überprüft und ergab bei einem Hund mit der Diagnose Larynxparalyse ein positives Ergebnis für Tg-AK.
Da die in dieser Kategorie zusammengefassten Diagnosen sehr unterschiedlich sind, ist von keinem allgemeinen Einfluss der Parameter Geschlecht und Kastrationsstatus, Rasse, Gewicht und Alter auszugehen.

Die in dieser Studie häufigste Ursache für erhöhte Serum T4 Werte beim Hund war die Gabe von Levothyroxin bei hypothyreoten Patienten (45,7 %). Eine alimentäre Hyperthyreose war, mit deutlich geringerer Prävalenz, die zweithäufigste Ursache (8,1 %). Hündinnen mit gynäkologischen Beschwerden kamen an dritter Stelle (6,6 %). Schilddrüsenkarzinome waren

in dieser Studie mit 5,1 % nur an vierter Stelle. Die weiteren Diagnosen stellen keine direkte Ursache für erhöhte T4 Konzentrationen dar.

Eine weitere Abklärung der Patienten, bei denen keine eindeutige Ursache der erhöhten Werte festgestellt werden konnte, wäre hinsichtlich der Messung von AAK gegen Tg, T3 und T4 interessant. Bei lediglich 44 aller Patienten (22,3 %) wurde das Vorhandensein von AAK überprüft, wobei sieben von ihnen positiv getestet wurden. Da die Datenerhebung dieser Studie auf retrospektive Weise erfolgte, war eine Messung fehlender Parameter nicht möglich. Zusätzlich wäre der weitere Verlauf der Patienten mit fraglicher Ursache in Bezug auf fortlaufende T4 Messungen interessant. Diese Studie befasste sich ausschließlich mit erhöhten T4 Werten. Kontrollmessungen, bei denen die Werte wieder im RB lagen, wurden nicht berücksichtigt. Bei zehn der Hunde ohne eindeutige Ursache wurden Mehrfachmessungen vorgenommen, die weiterhin erhöhte Konzentrationen ergaben. Sieben dieser Hunde wurden negativ auf AAK getestet. Eine AAK Interferenz konnte somit bei diesen Patienten ausgeschlossen werden, wäre jedoch eine mögliche Erklärung für die weiterhin erhöhten T4 Konzentrationen der drei anderen Hunde. Um problematische Ursachen wie zum Beispiel ein Schilddrüsenkarzinom auszuschließen, wurden bei lediglich zwei der Hunde weitere Untersuchungen (Schilddrüsenschall, Feinnadelaspiration, Szintigraphie) im TIS dokumentiert. Inwiefern die restlichen Patienten bezüglich einer derartigen Ursache abgeklärt wurden, war nicht ersichtlich.

Eine weitere Limitation dieser Studie erwies sich durch die Aufteilung der Patientenanzahl auf die einzelnen Ursachen und eine dadurch bedingte teilweise sehr kleine Anzahl an Tieren.

6 ZUSAMMENFASSUNG

Hyperthyreoidismus ist eine außergewöhnlich selten auftretende Erkrankung des Hundes und kann durch unterschiedlichste Faktoren ausgelöst werden. Im Rahmen dieser retrospektiven Diplomarbeit sollte die Ätiologie für erhöhte Serum T4 Werte bei 197 Hunden erörtert werden. Hierbei wurden, neben der Höhe der T4 Konzentrationen, Faktoren wie Geschlecht und Kastrationsstatus, Rasse, Gewicht und Alter berücksichtigt. Zusätzlich wurde die Dosierung von Levothyroxin bei hypothyreoten Hunden begutachtet.

Die Therapie der am meisten verbreiteten endokrinologischen Erkrankung des Hundes, der Hypothyreose, erwies sich in dieser Studie als häufigste Ursache für erhöhte Serum T4 Konzentrationen (45,7 %). Die tägliche Gabe von Levothyroxin lag bei 62 hypothyreoten Patienten zwischen 10 µg/kg und 50 µg/kg. Eine direkte Korrelation der Höhe der Tagesdosis und dem Thyroxingehalt im Serum konnte nicht erwiesen werden.

Eine alimentäre Hyperthyreose war, mit deutlich geringerer Prävalenz, die zweithäufigste Ursache (8,1 %). Anhand einer ausgiebigen Fütterungsanamnese zeigte sich, dass alle der 16 Hunde gebarft wurden und regelmäßig Kopffleisch erhielten. Kommerzielles Nassfutter war in keinem der Fälle Auslöser für die erhöhten T4 Werte.

Hündinnen mit gynäkologischen Beschwerden waren mit 6,6 % der dritthäufigste Vorstellungsgrund. Eine gegenseitige Beeinflussung von Schilddrüsenhormonen und Sexualsteroiden wird vermutet.

Als vierthäufigste Ursache für erhöhte Serum T4 Werte erwiesen sich Schilddrüsenkarzinome (5,1 %). Schilddrüsentumore sind die häufigste Form endokriner Neoplasien bei Hunden, wobei Karzinome in nur 10 % der Fälle hormonell aktiv sind.

Weitere Diagnosen, die gestellt wurden, ohne eine genaue Ursache für die erhöhten T4 Konzentrationen darzustellen, waren unterschiedliche Endokrinopathien (3,6 %), dermatologische (3,6 %) und neurologische (2,5 %) Erkrankungen, Neoplasien (3,0 %), sowie unter sonstige Diagnosen zusammengefasste Einzelfälle und Fälle ohne Befunde (21,8 %).

Die Aufteilung der Patientenanzahl auf die einzelnen Ursachen bedingte eine teilweise sehr kleine Anzahl an Tieren. Ein signifikanter Einfluss des Geschlechts und Kastrationsstatus, der Rasse, des Gewichts und des Alters konnte deshalb bei keiner der Ursachen festgestellt werden.

7 SUMMARY

Hyperthyroidism is an extremely rare disease of the dog and is caused by a variety of factors. This retrospective study examined the etiology for increased serum T4 values in 197 dogs. Factors such as gender and castration status, breed, weight and age were taken into account in addition to the level of T4 concentrations. The dosage of levothyroxine in hypothyroid dogs was also assessed.

Treatment of the most common endocrine disease in dogs, hypothyroidism, was the leading cause of elevated serum T4 concentrations in this study (45.7%). The daily dose of levothyroxine was between 10 µg/kg and 50 µg/kg in 62 hypothyroid patients. A direct correlation of the level of the daily dose and the thyroxine content in the serum could not be proven.

Alimentary hyperthyroidism was the second most common cause (8.1%). All 16 dogs received head meat on a daily basis. Commercial dog food did not cause elevated T4 levels in any of these dogs.

Bitches with gynecological complaints were with 6.6% the third most frequent reason for presentation. A mutual influence of thyroid hormones and sex steroids is suspected.

Thyroid carcinomas (5.1%) were the fourth leading cause of increased serum T4 levels. Thyroid tumors are the most common form of endocrine neoplasia in dogs, with carcinomas being hormonally active in only 10% of cases.

Other diagnoses made without indicating a precise cause for the elevated T4 levels were different endocrinopathies (3.6%), dermatological (3.6%), and neurological (2.5%) diseases, neoplasias (3.0%) as well as individual cases and cases without diagnoses (21.8%).

A significant influence of sex and castration status, breed, weight and age could not be found due to the small amount of patients.

8 ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

Abb = Abbildung
AGES = Österreichische Agentur für Ernährungssicherheit
AK = Antikörper
AAK = Auto-Antikörper
BID = zweimal täglich
CEIA = Chemilumineszenz-Enzym-Immunassay
CLIA = Chemilumineszenz-Immunassay
CT = Computertomographie
ED = Equilibriums Dialyse
EIA = Enzym-Immunassay
ELISA = *Enzyme-linked Immunosorbent Assay*
fT4 = freies Thyroxin
GnRH = Gonadotropin-Releasing-Hormon
MRT = Magnetresonanztomographie
PO = per os
RB = Referenzbereich
RIA = Radioimmunassay
rT3 = reverses Triiodthyronin
SID = einmal täglich
Tab = Tabelle
Tg = Thyreoglobulin
TIS = Tierspitalinformationssystem
TRH = Thyreotropin-Releasing-Hormon
TSH = Thyreotropin/Thyroidea-stimulierendes Hormon
$t_{1/2}$ = Halbwertszeit
T3 = Triiodthyronin
T4 = Thyroxin
TT4 = Gesamt-Thyroxin
UV = Umfangsvermehrung

9 LITERATURVERZEICHNIS

Åhlgren J, Uimari P. 2016. Heritability of hypothyroidism in the Finnish Hovawart population. Acta veterinaria Scandinavica, 58 (1): 39.

Anderson R, Mueller R, Reese S, Wehner A. 2017. Evaluation of an automated enzyme-linked fluorescent assay for thyroxine measurement in cat and dog sera. Journal of Veterinary Diagnostic Investigation: official publication of the American Association of Veterinary Laboratory Diagnosticians, Inc, 29 (3): 278–286.

Barber LG. 2007. Thyroid tumors in dogs and cats. The Veterinary clinics of North America. Small animal practice, 37 (4): 755-73, vii.

Behrend EN, Kemppainen RJ, Young DW. 1998. Effect of storage conditions on cortisol, total thyroxine, and free thyroxine concentrations in serum and plasma of dogs. Journal of the American Veterinary Medical Association, 212 (10): 1564–1568.

Benjamin SA, Saunders WJ, Lee AC, Angleton GM, Stephens LC, Mallinckrodt CH. 1997. Non-neoplastic and neoplastic thyroid disease in beagles irradiated during prenatal and postnatal development. Radiation research, 147 (4): 422–430.

Benjamin SA, Stephens LC, Hamilton BF, Saunders WJ, Lee AC, Angleton GM, Mallinckrodt CH. 1996. Associations between lymphocytic thyroiditis, hypothyroidism, and thyroid neoplasia in beagles. Veterinary pathology, 33 (5): 486–494.

Bentley JF, Simpson ST, Hathcock JT, Brawner WR, Powers RD. 1990. Metastatic thyroid solid-follicular carcinoma in the cervical portion of the spine of a dog. Journal of the American Veterinary Medical Association, 197 (11): 1498–1500.

Bertolini G, Drigo M, Angeloni L, Caldin M. 2017. Incidental and nonincidental canine thyroid tumors assessed by multidetector row computed tomography: a single-centre cross sectional study in 4520 dogs. Veterinary radiology & ultrasound: the official journal of the American College of Veterinary Radiology and the International Veterinary Radiology Association.

Braverman LE, Cooper D. 2015. Werner & Ingbar's The Thyroid. Philadelphia: Wolters Kluwer, S.665.

Brearley MJ, Hayes AM, Murphy S. 1999. Hypofractionated radiation therapy for invasive thyroid carcinoma in dogs: a retrospective analysis of survival. The Journal of Small Animal Practice, 40 (5): 206–210.

Brodey RS, Kelly DF. 1968. Thyroid neoplasms in the dog. A clinicopathologic study of fifty-seven cases. Cancer, 22 (2): 406–416.

Broome MR, Peterson ME, Kemppainen RJ, Parker VJ, Richter KP. 2015. Exogenous thyrotoxicosis in dogs attributable to consumption of all-meat commercial dog food or treats containing excessive thyroid hormone: 14 cases (2008-2013). Journal of the American Veterinary Medical Association, 246 (1): 105–111.

Broome MR, Peterson ME, Walker JR. 2014. Clinical features and treatment outcomes of 41 dogs with sublingual ectopic thyroid neoplasia. Journal of Veterinary Internal Medicine, 28 (5): 1560–1568.

Burgis E. 2008. Intensivkurs: Allgemeine und spezielle Pharmakologie: mit 288 Tabellen und 50 Praxisfällen. Elsevier, Urban & Fischer.

Campos M, Ducatelle R, Rutteman G, Kooistra HS, Duchateau L, Rooster H de, Peremans K, Daminet S. 2014. Clinical, pathologic, and immunohistochemical prognostic factors in dogs with thyroid carcinoma. Journal of Veterinary Internal Medicine, 28 (6): 1805–1813.

Carver JR, Kapatkin A, Patnaik AK. 1995. A comparison of medullary thyroid carcinoma and thyroid adenocarcinoma in dogs: a retrospective study of 38 cases. Veterinary surgery: VS, 24 (4): 315–319.

Claudia Lecher. 2015. DiplomarbeitLecher122.pdf.

Couto CG. 2010. Innere Medizin der Kleintiere. Zweite. Aufl. München: Elsevier Urban & Fischer, 755-792.

Cunningham RH. 1898. Experimental thyroidism. The Journal of Experimental Medicine, 3 (2): 147–243.

Devilee P, van Leeuwen IS, Voesten A, Rutteman GR, Vos JH, Cornelisse CJ. 1994. The canine p53 gene is subject to somatic mutations in thypoid carcinoma. Anticancer research, 14 (5A): 2039–2046.

Dixon RM, Reid SWJ, Mooney CT. 2002. Treatment and therapeutic monitoring of canine hypothyroidism. The Journal of Small Animal Practice, 43 (8): 334–340.

Feldman EC, Nelson RW, Reusch C, Scott-Moncrieff JCR, Hrsg. 2015. Canine and feline endocrinology. Fourth edition. St. Louis, Missouri: Elsevier Saunders, 196-212.

Ferguson DC. 2007. Testing for hypothyroidism in dogs. The Veterinary clinics of North America. Small animal practice, 37 (4): 647-69, v.

Fine DM, Tobias AH, Bonagura JD. 2010. Cardiovascular manifestations of iatrogenic hyperthyroidism in two dogs. Journal of Veterinary Cardiology: the official journal of the European Society of Veterinary Cardiology, 12 (2): 141–146.

Fineman LS, Hamilton TA, Gortari A de, Bonney P. 1998. Cisplatin chemotherapy for treatment of thyroid carcinoma in dogs: 13 cases. Journal of the American Animal Hospital Association, 34 (2): 109–112.

Frank LA, Hnilica KA, May ER, Sargent SJ, Davis JA. 2005. Effects of sulfamethoxazole-trimethoprim on thyroid function in dogs. American Journal of Veterinary Research, 66 (2): 256–259.

Gerok W, Allolio B, Hrsg. 2007. Die innere Medizin. Referenzwerk für den Facharzt ; mit 712 Tabellen. Elfte., völlig neu bearb. und erw. Aufl. Stuttgart: Schattauer, 1663 S.

Graham PA, Refsal KR, Nachreiner RF. 2007. Etiopathologic findings of canine hypothyroidism. The Veterinary clinics of North America. Small animal practice, 37 (4): 617-31, v.

Greco DS, Rosychuk RA, Ogilvie GK, Harpold LM, van Liew CH. 1998. The effect of levothyroxine treatment on resting energy expenditure of hypothyroid dogs. Journal of Veterinary Internal Medicine, 12 (1): 7–10.

Hara Y, Teshima T, Taoda T, Ishino H, Nezu Y, Harada Y, Yogo T, Masuda H, Teramoto A, Tagawa M. 2010. Efficacy of transsphenoidal surgery on endocrinological status

and serum chemistry parameters in dogs with Cushing's disease. The Journal of Veterinary Medical Science, 72 (4): 397–404.

Harari J, Patterson JS, Rosenthal RC. 1986. Clinical and pathologic features of thyroid tumors in 26 dogs. Journal of the American Veterinary Medical Association, 188 (10): 1160–1164.

Hare JE, Morrow CMK, Caldwell J, Lloyd WE. 2018. Safety of orally administered, USP-compliant levothyroxine sodium tablets in dogs. Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics, 41 (2): 254–265.

Harmelin A, Nyska A, Aroch I, Yakobson B, Stern S, Orgad U, Waner T. 1993. Canine medullary thyroid carcinoma with unusual distant metastases. Journal of veterinary diagnostic investigation : official publication of the American Association of Veterinary Laboratory Diagnosticians, Inc, 5 (2): 284–288.

Hayes HM, Fraumeni JF. 1975. Canine thyroid neoplasms: epidemiologic features. Journal of the National Cancer Institute, 55 (4): 931–934.

Hedberg CW, Fishbein DB, Janssen RS, Meyers B, McMillen JM, MacDonald KL, White KE, Huss LJ, Hurwitz ES, Farhie JR. 1987. An outbreak of thyrotoxicosis caused by the consumption of bovine thyroid gland in ground beef. The New England Journal of Medicine, 316 (16): 993–998.

Hill RC, Fox LE, Lewis DD, Beale KM, Nachreiner RF, Scott KC, Sundstrom DA, Jones GL, Butterwick RF. 2001. Effects of racing and training on serum thyroid hormone concentrations in racing Greyhounds. American Journal of Veterinary Research, 62 (12): 1969–1972.

Itoh T, Kojimoto A, Nibe K, Uchida K, Shii H. 2007. Functional thyroid gland adenoma in a dog treated with surgical excision alone. The Journal of Veterinary Medical Science, 69 (1): 61–63.

Kempker K, Güssow A, Cook AM, Rick M, Neiger R. 2017. Alimentäre Thyreotoxikose bei zwei Hunden. Tierarztliche Praxis. Ausgabe K, Kleintiere/Heimtiere, 45 (3): 193–198.

Kent MS, Griffey SM, Verstraete FJM, Naydan D, Madewell BR. 2002. Computer-assisted image analysis of neovascularization in thyroid neoplasms from dogs. American Journal of Veterinary Research, 63 (3): 363–369.

Kintzer PP, Peterson ME. 1991. Thyroid scintigraphy in small animals. Seminars in Veterinary Medicine and Surgery (small animal), 6 (2): 131–139.

Klein MK, Powers BE, Withrow SJ, Curtis CR, Straw RC, Ogilvie GK, Dickinson KL, Cooper MF, Baier M. 1995. Treatment of thyroid carcinoma in dogs by surgical resection alone: 20 cases (1981-1989). Journal of the American Veterinary Medical Association, 206 (7): 1007–1009.

Kohler B, Stengel C, Neiger R. 2012. Dietary hyperthyroidism in dogs. The Journal of Small Animal Practice, 53 (3): 182–184.

Kohn B, Schwarz G, Hrsg. 2018. Praktikum der Hundeklinik. Zwölfte., aktualisierte Auflage. Stuttgart: Enke Verlag, 995-1001.

Kubek MJ, Domb AJ, Veronesi MC. 2009. Attenuation of kindled seizures by intranasal delivery of neuropeptide-loaded nanoparticles. Neurotherapeutics: the journal of the American Society for Experimental NeuroTherapeutics, 6 (2): 359–371.

Lane AE, Wyatt KM. 2012. Paraneoplastic hypercalcemia in a dog with thyroid carcinoma. The Canadian veterinary journal = La revue veterinaire canadienne, 53 (10): 1101–1104.

Lawrence D, Thompson J, Layton AW, Calderwood-Mays M, Ellison G, Mannella C. 1991. Hyperthyroidism associated with a thyroid adenoma in a dog. Journal of the American Veterinary Medical Association, 199 (1): 81–83.

Le Traon G, Brennan SF, Burgaud S, Daminet S, Gommeren K, Horspool LJI, Rosenberg D, Mooney CT. 2009. Clinical evaluation of a novel liquid formulation of L-thyroxine for once daily treatment of dogs with hypothyroidism. Journal of Veterinary Internal Medicine, 23 (1): 43–49.

Le Traon G, Burgaud S, Horspool LJI. 2008. Pharmacokinetics of total thyroxine in dogs after administration of an oral solution of levothyroxine sodium. Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics, 31 (2): 95–101.

Leav I, Schiller AL, Rijnberk A, Legg MA, der Kinderen PJ. 1976. Adenomas and carcinomas of the canine and feline thyroid. The American Journal of Pathology, 83 (1): 61–122.

Lee J-J, Larsson C, Lui W-O, Höög A, Euler H von. 2006. A dog pedigree with familial medullary thyroid cancer. International Journal of Oncology, 29 (5): 1173–1182.

Mackenzie HW. 1892. A Case of Myxoedema Treated with Great Benefit by Feeding with Fresh Thyroid Glands. British Medical Journal, 2 (1661): 940–941.

Marca MC, Loste A, Orden I, González JM, Marsellá JA. 2001. Evaluation of canine serum thyrotropin (TSH) concentration: comparison of three analytical procedures. Journal of Veterinary Diagnostic Investigation : official publication of the American Association of Veterinary Laboratory Diagnosticians, Inc, 13 (2): 106–110.

Marks SL, Koblik PD, Hornof WJ, Feldman EC. 1994. 99mTc-pertechnetate imaging of thyroid tumors in dogs: 29 cases (1980-1992). Journal of the American Veterinary Medical Association, 204 (5): 756–760.

Melian C, Morales M, Espinosa de los Monteros A, Peterson ME. 1996. Horner's syndrome associated with a functional thyroid carcinoma in a dog. The Journal of Small Animal Practice, 37 (12): 591–593.

Moritz A, Kraft W, Dürr UM, Hrsg. 2014. Klinische Labordiagnostik in der Tiermedizin. Der neue Kraft/Dürr ; mit 286 Tabellen. Siebte., vollständig überarbeitete und erweiterte Auflage. Stuttgart: Schattauer, 367-369.

Nachreiner RF, Refsal KR, Graham PA, Bowman MM. 2002. Prevalence of serum thyroid hormone autoantibodies in dogs with clinical signs of hypothyroidism. Journal of the American Veterinary Medical Association, 220 (4): 466–471.

Nachreiner RF, Refsal KR, Ravis WR, Hauptman J, Rosser EJ, Pedersoli WM. 1993. Pharmacokinetics of L-thyroxine after its oral administration in dogs. American Journal of Veterinary Research, 54 (12): 2091–2098.

Nadeau M-E, Kitchell BE. 2011. Evaluation of the use of chemotherapy and other prognostic variables for surgically excised canine thyroid carcinoma with and without metastasis. The Canadian veterinary journal = La revue veterinaire canadienne, 52 (9): 994–998.

Nie Y, Schoepp DD, Klaunig JE, Yard M, Lahiri DK, Kubek MJ. 2005. Thyrotropin-releasing hormone (protirelin) inhibits potassium-stimulated glutamate and aspartate release from hippocampal slices in vitro. Brain research, 1054 (1): 45–54.

Panciera DL. 1994. Hypothyroidism in dogs: 66 cases (1987-1992). Journal of the American Veterinary Medical Association, 204 (5): 761–767.

Panciera DL, Refsal KR, Sennello KA, Ward DL. 2006. Effects of deracoxib and aspirin on serum concentrations of thyroxine, 3,5,3'-triiodothyronine, free thyroxine, and thyroid-stimulating hormone in healthy dogs. American Journal of Veterinary Research, 67 (4): 599–603.

Patzl M, Mostl E. 2003. Determination of autoantibodies to thyroglobulin, thyroxine and triiodothyronine in canine serum. Journal of Veterinary Medicine. A Physiology, pathology, clinical medicine, 50 (2): 72–78.

PIATNEK DA, OLSON RE. 1961. Experimental hyperthyroidism in dogs and effect of salivariectomy. The American Journal of Physiology, 201: 723–728.

Piechotta M, Arndt M, Hoppen HO. 2010. Autoantibodies against thyroid hormones and their influence on thyroxine determination with chemiluminescence immunoassay in dogs. Journal of Veterinary Science, 11 (3): 191–196.

Pollard RE, Bohannon LK, Feldman EC. 2015. Prevalence of incidental thyroid nodules in ultrasound studies of dogs with hypercalcemia (2008-2013). Veterinary radiology & ultrasound : the official journal of the American College of Veterinary Radiology and the International Veterinary Radiology Association, 56 (1): 63–67.

Rand J. 2013. Clinical endocrinology of companion animals. Ames, Iowa: Wiley-Blackwell, 519.

http://www.fci.be/de/Nomenclature/ (Zugriff 14.07.2019).

Rau S, Reese S, Brühschwein A, Dorsch R, Neuerer F. 2007. Schilddrüsenwerterhöhungen bei einem Hund infolge eines Dachsbisses. Tierärztliche Praxis Ausgabe K: Kleintiere / Heimtiere, 35 (05): 345–350.

Reimers TJ, Mummery LK, McCann JP, Cowan RG, Concannon PW. 1984. Effects of reproductive state on concentrations of thyroxine, 3,5,3'-triiodothyronine and cortisol in serum of dogs. Biology of reproduction, 31 (1): 148–154.

Reusch CE, Fracassi F, Sieber-Ruckstuhl NS, Burkhardt WA, Hofer-Inteeworn N, Schuppisser C, Stirn M, Hofmann-Lehmann R, Boretti FS. 2017. Altered Serum Thyrotropin Concentrations in Dogs with Primary Hypoadrenocorticism before and during Treatment. Journal of Veterinary Internal Medicine, 31 (6): 1643–1648.

https://www.royal-canin.at/hund/wissenswertes/hunderassen/rasse/alaskan-malamute.html (Zugriff 10.09.2019).

Schlesinger DP, Joffe DJ. 2011. Raw food diets in companion animals: a critical review. The Canadian veterinary journal = La revue veterinaire canadienne, 52 (1): 50–54.

Singh AK, Jiang Y, White T, Spassova D. 1997. Validation of nonradioactive chemiluminescent immunoassay methods for the analysis of thyroxine and cortisol in blood samples obtained from dogs, cats, and horses. Journal of Veterinary Diagnostic Investigation : official publication of the American Association of Veterinary Laboratory Diagnosticians, Inc, 9 (3): 261–268.

Sontas BH, Schwendenwein I, Schäfer-Somi S. 2014. Primary anestrus due to dietary hyperthyroidism in a miniature pinscher bitch. The Canadian veterinary journal = La revue veterinaire canadienne, 55 (8): 781–785.

Stephan Rüegg et al. 2011. https://www.epi.ch/fachartikel/epileptologie-schilddruese-und-epilepsie/ (Zugriff 20.11.2019).

Taeymans O, Penninck DG, Peters RM. 2013. Comparison between clinical, ultrasound, CT, MRI, and pathology findings in dogs presented for suspected thyroid carcinoma. Veterinary radiology & ultrasound: the official journal of the American College of Veterinary Radiology and the International Veterinary Radiology Association, 54 (1): 61–70.

Taeymans O, Peremans K, Saunders JH. 2007. Thyroid imaging in the dog: current status and future directions. Journal of Veterinary Internal Medicine, 21 (4): 673–684.

Tamura S, Tamura Y, Suzuoka N, Ohoka A, Hasegawa T, Uchida K. 2007. Multiple metastases of thyroid cancer in the cranium and pituitary gland in two dogs. The Journal of Small Animal Practice, 48 (4): 237–239.

Taubøll E, Lindström S, Stokke KT, Gjerstad L. 1990. Triiodothyronine and brain excitability. Epilepsia, 31 (6): 713–717.

Théon AP, Marks SL, Feldman ES, Griffey S. 2000. Prognostic factors and patterns of treatment failure in dogs with unresectable differentiated thyroid carcinomas treated with megavoltage irradiation. Journal of the American Veterinary Medical Association, 216 (11): 1775–1779.

Tuohy JL, Worley DR, Withrow SJ. 2012. Outcome following simultaneous bilateral thyroid lobectomy for treatment of thyroid gland carcinoma in dogs: 15 cases (1994-2010). Journal of the American Veterinary Medical Association, 241 (1): 95–103.

van Dijl IC, Le Traon G, van de Meulengraaf BDAM, Burgaud S, Horspool LJI, Kooistra HS. 2014. Pharmacokinetics of total thyroxine after repeated oral administration of levothyroxine solution and its clinical efficacy in hypothyroid dogs. Journal of Veterinary Internal Medicine, 28 (4): 1229–1234.

Wenzel KW. 1981. Pharmacological interference with in vitro tests of thyroid function. Metabolism: clinical and experimental, 30 (7): 717–732.

Wucherer KL, Wilke V. 2010. Thyroid cancer in dogs: an update based on 638 cases (1995-2005). Journal of the American Animal Hospital Association, 46 (4): 249–254.

Zeugswetter FK, Hittmair KM, Patzl M. 2016. Spuriously high thyroid hormone concentrations measured by chemiluminescent immunoassay attributable to anti-iodothyronine antibodies in a dog: Table 1. Veterinary Record Case Reports, 4 (2): e000383.

Zeugswetter FK, Vogelsinger K, Handl S. 2013. Hyperthyroidism in dogs caused by consumption of thyroid-containing head meat. Schweizer Archiv für Tierheilkunde, 155 (2): 149–152.

10 ABBILDUNGSVERZEICHNIS

Abb. 1: Organmanifestation bei Metastasierung von Schilddrüsenkarzinomen bei 35 obduzierten Hunden. *Lokale Invasion von Jugular- und Maxillarvenen, Ösophagus, Trachea, Larynx, umliegender Muskulatur und Wirbel (Leav et al. 1976). 5

Abb. 2: Vom Besitzer beobachtete Symptome bei 237 Hunden mit Schilddrüsentumoren (Feldman et al. 2015). 7

Abb. 3: T4 Konzentrationen von sieben Hunden, die mit Schilddrüsenhormonhaltigem Fleisch gefüttert wurden. Bei Hund eins und zwei wurde das Kopffleisch direkt nach der ersten Messung eliminiert, während bei den Hunden drei bis sieben eine Reduktion von 50 % (Kontrolle eins) und 30 % (Kontrolle zwei) der ursprünglichen Menge gefüttert wurde. Die gestrichelten Linien grenzen den unteren und oberen Referenzbereich ein (Zeugswetter et al. 2013). 16

Abb. 4: Individuelle und mittlere T4 Konzentrationen nach einmaliger Administration von 20 µg/kg Levothyroxin PO. Die gestrichelten Linien grenzen den Referenzbereich für euthyreote Hunde ein (van Dijl et al. 2014). 22

Abb. 5: Behandlungsschema für canine Hypothyreose (nach Feldman et al. 2015). 23

Abb. 6: Häufigkeiten der neun gestellten Diagnosen in Prozent. 37

Abb. 7: Streuung der T4 Konzentrationen der einzelnen Diagnosen (1 = Schilddrüsenkarzinom, 2 = alimentäre Hyperthyreose, 3 = Hypothyreose, 4 = Endokrinopathie, 5 = Gynäkologische Erkrankung, 6 = Dermatologische Erkrankung, 7 = Neurologische Erkrankung, 8 = Neoplasie, 9 = Sonstige Diagnose) in nmol/L 40

Abb. 8: Verteilung der Häufigkeiten der unterschiedlichen Diagnosen in Prozent bei männlich und weiblichen Patienten. 42

Abb. 9: Streuung der T4 Konzentrationen einzelner Ursachen (1 = Schilddrüsenkarzinom, 2 = alimentäre Hyperthyreose, 3 = Hypothyreose) in nmol/L im Geschlechtervergleich 43

Abb. 10: Verteilung der Häufigkeiten der unterschiedlichen Diagnosen in Prozent nach Rassen. 44

Abb. 11: Streuung des Gewichts in Kilogramm einzelner Ursachen (1 = Schilddrüsenkarzinom, 2 = alimentäre Hyperthyreose, 3 = Hypothyreose) im Geschlechtervergleich.....47
Abb. 12: Streuung der T4 Konzentrationen einzelner Ursachen (1 = Schilddrüsenkarzinom, 2 = alimentäre Hyperthyreose, 3 = Hypothyreose) in nmol/L im Gewichtsvergleich. 48
Abb. 13: Streuung des Alters einzelner Ursachen (1 = Schilddrüsenkarzinom, 2 = alimentäre Hyperthyreose, 3 = Hypothyreose) in Jahren im Geschlechtervergleich. ..50
Abb. 14: Streuung der T4 Konzentrationen einzelner Ursachen (1 = Schilddrüsenkarzinom, 2 = alimentäre Hyperthyreose, 3 = Hypothyreose) in nmol/L im Altersvergleich. 51
Abb. 15: Streuung der Serum T4 Konzentrationen in nmol/L im Vergleich zu der pro Tag verabreichten Levothyroxindosierungen in µg/kg Körpergewicht bei 62 hypothyeroten Patienten. 53
Abb. 16: Streuung der pro Tag verabreichten Levothyroxindosierungen (nmol/L) pro Kilogramm Körpergewicht bei 78 hypothyeroten Patienten im Geschlechtervergleich. 54
Abb. 17: Streuung der pro Tag verabreichten Levothyroxindosierungen (nmol/L) pro Kilogramm Körpergewicht bei 78 hypothyeroten Patienten im Vergleich der Rassen (1 = Hütehunde, 2 = Molossoide, 3 = Terrier, 4 = Dachshunde, 5 = Spitze, 6 = Laufhunde, 7 = Vorstehhunde, 8 = Apportierhunde, 9 = Gesellschaftshunde, 10 = Windhunde, 11 = Mischlinge).....55
Abb. 18: Häufigkeiten der bei 78 hypothyreoten Patienten verwendeten Levothyroxinpräparate in Prozent. 56

11 TABELLENVERZEICHNIS

Tab. 1: Diagnostische Mittel bei Verdacht auf Schilddrüsentumore und deren Befunde. . 10
Tab. 2: Mittlere Überlebensraten bei caninen Schilddrüsentumoren nach chirurgischer Resektion, Chemotherapie oder Strahlentherapie (Brearley et al. 1999). 12
Tab. 3: Schilddrüsenwerte und Jodkonzentrationen der Hündin vor und während der Futterumstellung (Kempker et al. 2017). 18
Tab. 4: Erfasste Daten unterteilt in metrische und nominale Parameter. 30
Tab. 5: Anzahl und Einteilung der Hunderassen nach FCI-Systematik. 31
Tab. 6: Ätiologische Einteilung in neun Kategorien. 33
Tab. 7: Angewandte Therapie bei drei Ursachen für erhöhte Serum T4 Werte. 34
Tab. 8: Nominale Parameter und deren Häufigkeit in absoluten Zahlen (Angabe der Anzahl männlicher bzw. weiblicher Tiere enthält sowohl kastrierte als auch unkastrierte Tiere). 36
Tab. 9: Die neun gestellten Diagnose-Gruppen und deren Häufigkeit in Prozent, sowie deren mittlere T4 Konzentration mit Spannbreite, Standardabweichung S und Variationskoeffizient VarK (exklusive Mehrfachmessungen). 38
Tab. 10: Mehrfachdiagnosen und deren Häufigkeit in Prozent. 38
Tab. 11: Sonstige Diagnosen und deren Häufigkeit in Prozent, sowie deren mittlere T4 Konzentration mit Spannbreite. 39
Tab. 12: Verteilung der Häufigkeiten der unterschiedlichen Diagnosen in Prozent bei männlich intakten und kastrierten, sowie bei weiblich intakten und kastrierten Patienten. 41
Tab. 13: Spannbreite und mittleres Gewicht der Patienten mit unterschiedlichen Diagnosen. 46
Tab. 14: Spannbreite und mittleres Alter der Patienten mit unterschiedlichen Diagnosen. 49
Tab. 15: Unterteilung der pro Tag verabreichten Levothyroxindosierungen in µg/kg Körpergewicht bei 62 hypothyreoten Patienten in fünf Mikrogrammschritten und die jeweils dazugehörige mittlere T4 Konzentration und Spannbreite in nmol/L. 52
Tab. 16: Anzahl der Hunde, die auf das Vorhandensein von AAK gegen Tg, T3 und T4 getestet wurden und deren Messergebnisse. 57