

Aus dem Department für Veterinärwissenschaften
der Tierärztlichen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität München

Arbeit angefertigt unter der Leitung
von PD Dr. Sven Reese

**Wechselwirkungen zwischen Schilddrüse,
Zyklus und Trächtigkeit bei der Hündin
– ein Literaturüberblick und eine sonographische Studie –**

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der tiermedizinischen Doktorwürde der
Tierärztlichen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität München

vorgelegt von

Monika Brigitte Huber
aus
Landsberg am Lech

München 2011

Gedruckt mit Genehmigung der Tierärztlichen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität München

Dekan:	Univ.-Prof. Dr. Braun
Berichterstatter:	Priv.-Doz. Dr. Reese
Korreferent/en:	Univ.-Prof. Dr. Handler

Tag der Promotion: 30. Juli 2011

Meiner Familie und Fanny

Inhaltsverzeichnis

I	Einleitung	7
II	Literatur	9
1.	Anatomie der caninen Schilddrüse	9
1.1.	Topographie	9
1.2.	Makroskopie	10
1.2.1.	Blutversorgung	11
1.2.2.	Lymphgefäßsystem	12
1.2.3.	Innervation	12
1.3.	Histologie	12
2.	Physiologie der Schilddrüse	14
2.1.	Regulation der Schilddrüsenfunktion	14
2.2.	Synthese der Schilddrüsenhormone	15
2.2.1.	Iodaufnahme	15
2.2.2.	Thyreoglobulinsynthese	15
2.3.	Freisetzung der Schilddrüsenhormone	16
2.4.	Wirkmechanismen der Schilddrüsenhormone	17
2.5.	Einflussfaktoren auf den Schilddrüsenhaushalt	19
2.5.1.	Alter	19
2.5.2.	Körpermasse	20
2.5.3.	Geschlecht	21
2.5.4.	Rasse	22
2.5.5.	Klimatische Verhältnisse / Jahreszeit	22
2.5.6.	Medikamente	23
2.5.7.	Nichtthyreoidale Erkrankungen	23
2.5.8.	Iodversorgung	24
3.	Schilddrüsensonographie/Volumetrie	25
3.1.	Die Sonographie der caninen Schilddrüse	25
3.1.1.	Der Untersuchungsgang	26
3.1.2.	Volumetrie der caninen Schilddrüse	26
3.2.	Die Sonographie der Schilddrüse des Menschen	27
3.2.1.	Untersuchungsgang und Volumetrie der Schilddrüse des Menschen	28

Inhaltsverzeichnis

4.	Physiologie des Sexualzyklus	29
4.1.	Der canine Sexualzyklus	29
4.1.1.	Proöstrus	30
4.1.2.	Östrus	32
4.1.3.	Metöstrus / Diöstrus	33
4.1.4.	Anöstrus	34
4.2.	Der Sexualzyklus der Frau	35
4.2.1.	Hormonelle Regulation des Menstruationszyklus	36
4.2.2.	Die Follikelphase	37
4.2.3.	Die Lutealphase	38
5.	Physiologie und Endokrinologie der Gravidität	38
5.1.	Die canine Gravidität	38
5.1.1.	Canines Hormonprofil	39
5.1.1.1.	Progesteron	40
5.1.1.2.	Östrogen	42
5.1.1.3.	Relaxin	42
5.1.1.4.	Prolaktin	42
5.1.1.5.	Cortisol	44
5.1.1.6.	Prostaglandin F _{2α}	44
5.2.	Die humane Gravidität	45
5.2.1.	Funktionen der Plazenta	46
5.2.2.	Hormonprofil der humanen Schwangerschaft	46
5.2.2.1.	Das humane Choriongonadotropin hCG	47
5.2.2.2.	Das humane Plazentalaktogen hPL	47
5.2.2.3.	Progesteron	48
5.2.2.4.	Östrogen	48
5.2.2.5.	Prolaktin	49
6.	Fruchtbarkeitsstörungen	49
6.1.	Die canine Infertilität	49
6.1.1.	Zyklusanomalien	50
6.1.2.	Störungen der Gravidität	52
6.2.	Die Unfruchtbarkeit der Frau	53
6.2.1.	Nichtorganische Ursachen	53
6.2.2.	Organische Ursachen	54
6.2.3.	Störungen der Gravidität	55

Inhaltsverzeichnis

7.	Schilddrüse und Reproduktion	56
7.1.	Schilddrüse und Reproduktion der Hündin	56
7.1.1.	Die canine Schilddrüse und deren Einfluss auf die Fruchtbarkeit der Hündin	56
7.1.2.	Der Einfluss der Kastration der Hündin auf die Schilddrüsenfunktion	59
7.1.3.	Die canine Schilddrüse und deren Veränderungen im Verlauf der Trächtigkeit	59
7.1.4.	Schilddrüsensonographie während der Trächtigkeit	60
7.2.	Schilddrüse und Reproduktion der Frau	61
7.2.1.	Die humane Schilddrüse und deren Einfluss auf die Fruchtbarkeit der Frau	61
7.2.2.	Die humane Schilddrüse und deren Veränderungen im Verlauf der Gravidität	63
7.2.3.	Störungen der maternalen Schilddrüsenfunktion in der Schwangerschaft	66
7.2.4.	Die Schilddrüsensonographie während der Schwangerschaft	68
III	Material und Methoden	71
1.	Material	71
1.1.	Patientengut	71
1.2.	Ultraschallgerät	72
2.	Methoden	72
2.1.	Untersuchungsfrequenz	72
2.2.	Vorbereitung zur Ultraschalluntersuchung	73
2.3.	Durchführung der Untersuchung	73
2.4.	Auswertung	74
2.4.1.	Einteilung in Gruppen	74
2.4.2.	Bearbeitung und Auswertung der ermittelten Daten	75
2.4.3.	Statistische Auswertung	76
IV	Ergebnisse	77
1.	Die Darstellung der caninen Schilddrüse	77
2.	Gruppeneinteilung	79

Inhaltsverzeichnis

3.	Die Körpermasse im Verlauf der Trächtigkeit und des Zyklus	80
4.	Volumetrie	83
5.	Das absolute Schilddrüsenvolumen im Verlauf des Zyklus, des Metöstrus und der caninen Gravidität	83
5.1.	Absolutes Schilddrüsenvolumen im Zyklus	83
5.2.	Absolutes Schilddrüsenvolumen im Metöstrus	84
5.3.	Absolutes Schilddrüsenvolumen in der Gravidität	84
6.	Das relative Schilddrüsenvolumen im Verlauf des Metöstrus und der caninen Gravidität	86
6.1.	Relatives Schilddrüsenvolumen im Metöstrus	86
6.2.	Relatives Schilddrüsenvolumen in der Gravidität	86
7.	Die Schilddrüsenquerschnittsflächen im Verlauf des Zyklus, des Metöstrus und der caninen Gravidität	88
7.1.	Absolute Schilddrüsenquerschnittsfläche im Zyklus	88
7.2.	Absolute Schilddrüsenquerschnittsfläche im Metöstrus	89
7.3.	Absolute Schilddrüsenquerschnittsfläche in der Gravidität	90
7.4.	Relative Schilddrüsenquerschnittsfläche im Metöstrus	90
7.5.	Relative Schilddrüsenquerschnittsfläche in der Gravidität	90
8.	Die Schilddrüsenlängen im Verlauf des Metöstrus und der caninen Gravidität	91
8.1.	Absolute Schilddrüsenlänge im Metöstrus und in der Gravidität	92
8.2.	Relative Schilddrüsenlänge im Metöstrus	92
8.3.	Relative Schilddrüsenlänge in der Gravidität	93
V	Diskussion	95
VI	Zusammenfassung	111
VII	Summary	113
VIII	Literaturverzeichnis	115

Abkürzungsverzeichnis

A.	Arteria
Abb.	Abbildung
abs. Vol.	absolutes Volumen
ATP	Adenosintriphosphat
caud.	caudal
CBG	Corticosteroid bindendes Globulin
cran.	cranial
DHEA-S	Dehydroepiandrosteron-Sulfat
DIT	Diiodthyronin
eCG	equines Choriongonadotropin
FSH	Follikelstimulierendes Hormon
fT ₃	freies Triiodthyronin
fT ₄	freies Thyroxin
GnRH	Gonadotropin releasing Hormon (Gonadoliberin)
GH	Growth Hormone, Wachstumshormon
hCG	humanes Choriongonadotropin
KM	Körpermasse
LH	luteinisierendes Hormon (Luteotropin)
Lnn.	Lymphonodi
M.	Musculus
Mm.	Musculi
MIT	Monoiodthyronin
N.	Nervus
NIS	Natrium-Iodid-Symporter
NSAID	Nicht-steroidales Antiphlogistikum
PGF _{2α}	Prostaglandin F _{2α}
PGFM	13,14-dihydro-15-keto Prostaglandin F _{2α}
SHBG	Sexualhormon bindendes Globulin
rel. Vol.	relatives Volumen
T ₃	Triiodthyronin
T ₄	Thyroxin
TBG	Thyroxin bindendes Globulin
Tg	Thyreoglobulin
TRH	Thyreotropin Releasing Hormone (=Thyreoliberin)
TSH	Thyreoida Stimulierendes Hormon (=Thyreotropin)
TSH-R-AK	Thyreotropin – Rezeptor – Antikörper
TPO	Thyreoperoxidase
V.	Vena
ZNS	zentrales Nervensystem

I. Einleitung

Störungen der Schilddrüsenfunktion sind in der Humanmedizin seit Jahren als ätiologischer Faktor für Fruchtbarkeitsstörungen der Frau erforscht und akzeptiert. Aufgrund dieser Tatsache hat die Überprüfung dieser endokrinen Drüse Einzug in die gynäkologische Praxis gehalten und bietet eine Reihe individueller Screening-Methoden für die unfruchtbare Frau. Dabei spielt auch die sonographische Untersuchung der Schilddrüse eine entscheidende Rolle, denn hierbei kann, neben der Erfassung des Schilddrüsenvolumens, auch eine Beurteilung der Binnenstruktur des Organs und krankhafter Prozesse, wie z.B. Knotenbildung, erfolgen. Auf diese Weise bietet sich dem Untersucher neben der subjektiven Palpationsmethode, der Bestimmung der Schilddrüsenhormone im Blut und der invasiven, für die schwangere Frau aufgrund der Nebenwirkungen inakzeptablen Szintigraphie ein kostengünstiges und nicht belastendes Verfahren von hohem diagnostischem Wert.

In der Tiermedizin konnte bis dato noch kein eindeutiger Zusammenhang zwischen fehlerhafter Schilddrüsenfunktion und Infertilität nachgewiesen werden. In Lehrbüchern wird für die Hündin postuliert, dass Schilddrüsenerkrankungen mit Fruchtbarkeitsstörungen vergesellschaftet sind, ohne dass dies durch Literaturangaben belegt wird.

Aus diesem Grunde ergaben sich die zwei Zielsetzungen der vorliegenden Arbeit:

1. Erstellen eines Überblicks über die zum Thema Reproduktion bei Hund und Mensch verfügbare Literatur mit Augenmerk auf Fruchtbarkeitsstörungen in Verbindung mit der Schilddrüse.
2. Untersuchung der sonographisch erfassbaren Veränderungen der caninen Schilddrüse über den Zyklus und den Metöstrus im Vergleich zur Trächtigkeit.

II. Literatur

1. Anatomie der caninen Schilddrüse

1.1 Topographie

Die Schilddrüse (*Glandula thyreoidea*) des Hundes ist eine kaudal des Kehlkopfes gelegene endokrine Drüse mit glatter Oberfläche und derber, bindegewebiger Kapsel. Sie besteht aus zwei Lappen, dem Lobus dexter und dem Lobus sinister, welche durch eine drüsige Gewebsbrücke, dem so genannten Isthmus, miteinander verbunden sein können. Letzterer umfasst die Luftröhre ventral, findet sich vornehmlich bei großen Hunden (Gilmore et al. 1940, König und Liebich 2009) und kann hier bis zu 1 cm breit und 1-5 mm dick werden (Böhme 1992). Hullinger beschreibt diese Struktur vor allem bei brachicephalen Rassen und Heller findet in seinen Untersuchungen bei 22,7% der kleinwüchsigen, bei 35% der mittelgroßen und bei 44,8% der großen Hunderassen oben genannte Gewebsbrücke (Heller 1932, Hullinger 1993).

Vollkommen gegenläufig zu diesen Literaturstellen älteren Datums ist die Untersuchung von Schmidt aus dem Jahre 1998. In ihren Untersuchungen an insgesamt 102 Hunden verschiedener Rassen findet letztgenannte Autorin nur bei 2 Tieren (entspricht 1,96% der untersuchten Population) einen Isthmus (Schmidt 1998). Reese konnte bis dato in den von ihm durchgeführten Ultraschalluntersuchungen bei keinem Hund eine derartige Struktur darstellen (Reese 2011, persönliche Mitteilung).

Direkt dorsolateral der Trachea anliegend und über die Halsfaszie mit ihr verbunden erstreckt sich die Schilddrüse vom Kaudalrand der Cartilago cricoidea bis zur 5. - 8. Trachealspange, wobei der rechte (Böhme 1992, Hullinger 1993), bzw. der linke (Heller 1932) Lappen mehr nach kranial verschoben ist.

Lateral wird die Drüse vom *M. sternocleidomastoideus*, medial von der Trachea und ventral von den *Mm. sternothyreoideus* und *sternohyoideus* begrenzt (Böhme 1992, Heller 1932, Hullinger 1993). Die dorsolateral angrenzende Carotisscheide beinhaltet die *A. carotis communis*, die *V. jugularis interna* und den *Truncus vagosympathicus* (Hullinger 1993). Diese Struktur kann auf der linken Seite vom Oesophagus verdrängt sein.

Als direkt angrenzende, bzw. ins Schilddrüsengewebe eingelagerte Organe sind die Nebenschilddrüsen (*Glandulae parathyreoideae*) zu nennen. Hierbei handelt es sich um glatte, derbe, ellipsoide Scheiben von variabler Größe. Hullinger gibt Werte von durchschnittlich 2-5 mm Länge und 0,5-1 mm Breite an, während Böhme von Hirsekorn- bis Reiskorngröße berichtet (Böhme 1992, Hullinger 1993).

Das äußere Epithelkörperchen befindet sich am kranialen dorsolateralen Rand des jeweiligen Schilddrüsenlappens, wobei seine Lage individuell variieren kann (Böhme 1992, Hullinger 1993). Das innere Epithelkörperchen ist in das Parenchym der Schilddrüse eingebettet, vornehmlich im kaudalen Abschnitt in variabler Tiefe (Hullinger 1993).

Häufig kann ektopisches Schilddrüsengewebe gefunden werden, welches entlang der Trachea, am Zungengrund oder im Herzbeutel am Aortenbogen liegt (Böhme 1992, Hullinger 1993). Es wird bei 50% der Hunde gefunden und ist durchschnittlich 2-5 mm groß, besitzt keine C-Zellen, weist aber einen folliculären Bau auf (Capen 2004). Diese akzessorischen Schilddrüsen (*Glandulae thyreoideae accessoriae*) sind in der Lage im Falle einer Thyreoidektomie Ausfallserscheinungen mehr oder weniger zu kompensieren (Böhme 1992, Capen 2004).

1.2 Makroskopie

Makroskopisch lässt sich die Schilddrüse wie bereits erwähnt in zwei Lobi unterteilen. Die Form dieser beiden Lappen wird als länglich-oval, platt (Böhme 1992, König und Liebich 2009), bzw. ellipsoid (Grau 1985, Köhler 1942) beschrieben. Hierbei stellt sich der kraniale Pol stumpf, der kaudale Pol spitz dar (Heller 1932, Schmidt 1998). Je nach Autor ist der linke (Böhme 1992, Heller 1932, Köhler 1942, Schmidt 1998, Schweinhuber 1910), bzw. der rechte Lappen (Grau 1985) länger als das jeweilige Gegenstück.

Hullinger ermittelte in seinen Untersuchungen Werte von 5 cm Länge, 1,5 cm Breite und 0,5 cm Dicke für einen mittelgroßen Hund (Hullinger 1993).

Bei der Gewichtsbestimmung der Schilddrüse ist zwischen absolutem und relativem Gewicht zu unterscheiden. Während das absolute Gewicht großer Hunderassen

deutlich höher als das kleiner Rassen ist, gilt für das relative Schilddrüsengewicht genau das Gegenteil: Bezogen auf die Körpermasse ist das Schilddrüsengewicht großer Hunde deutlich geringer als das kleiner Hunde (Prange 2001, Reese 2002). Das absolute Schilddrüsengewicht wird für den Hund mit 0,56–25,3 g angegeben (Böhme 1992, Heller 1932).

Hervorzuheben ist jedoch, dass die Schilddrüsengröße je nach Rasse, Alter, Geschlecht, Funktionszustand und klimatischen Verhältnissen deutlich variieren kann. Auf diese Einflüsse wird im folgenden Kapitel noch eingegangen.

Die Färbung des Organs wird im Allgemeinen als braunrot beschrieben, hängt jedoch von der Blutfüllung ab (Böhme 1992, Heller 1932, Hullinger 1993, Köhler 1942).

1.2.1 Blutversorgung

Bedingt durch die wichtige Bedeutung im Stoffwechsel und die Produktion, bzw. Sekretion von Hormonen ist die Schilddrüse gut mit Blutgefäßen versorgt.

Als Hauptversorgungsäste sind die jeweils paarige *A. thyreoidea cranialis* und die *A. thyreoidea caudalis* zu nennen (Böhme 1992, König und Liebich 2009).

Die stärkere *A. thyreoidea cranialis* geht als erste Abzweigung aus der *A. carotis communis* hervor und zieht zum kranialen Ende der Schilddrüse. Hierbei gibt sie Äste an die umliegende Muskulatur und den Kehlkopf ab, bevor sie sich in einen *Ramus dorsalis* und einen *Ramus ventralis* verzweigt und somit über mehrere *Rami glandulares* für die Durchblutung der Drüse sorgt.

Die schwächere (laut Hullinger nur unregelmäßig vorkommende) *A. thyreoidea caudalis* entspringt individuell unterschiedlich dem *Truncus brachiocephalicus*, der *A. carotis communis*, der *A. subclavia sinistra* oder einem *Truncus thyrocervicalis*, um dann kranial ziehend mit dem *Ramus dorsalis* der *A. thyreoidea cranialis* zu anastomosieren (Böhme 1992, Hullinger 1993, König und Liebich 2009).

Der venöse Abfluss in die *V. jugularis interna* erfolgt über die jeweils paarige *V. thyreoidea cranialis*, die nur beim Fleischfresser vorkommende *V. thyreoidea media* und die unpaare *V. thyreoidea caudalis*. Dabei bilden die beiden *Vv. thyreoideae craniales* einen *Arcus laryngeus caudalis* als Querverbindung in den die *V. thyreoidea caudalis* mündet (König und Liebich 2009).

1.2.2 Lymphgefäßsystem

Der Lymphabfluss erfolgt über die Lymphgefäße und die Lnn. cervicales profundi (Böhme 1992, Hullinger 1993).

1.2.3 Innervation

Die Innervation der Schilddrüse findet autonom über das Ganglion cervicale craniale, von dem die sympathischen Anteile abgehen, und über den N. vagus, der durch den N. laryngeus cran. und caud. die parasympathische Versorgung der endokrinen Drüse sichert, statt (Böhme 1992, König und Liebich 2009).

1.3 Histologie

Histologisch zeigt die Schilddrüse eine Gliederung in Lappen und Läppchen. Diese werden – ausgehend von der Schilddrüsenkapsel – durch ins Gewebe ziehende Bindegewebssepten gebildet (Kühnel 2002, Liebich 2010, Smollich 1985).

Das Schilddrüsenparenchym besteht aus den Schilddrüsenfollikeln. Hierbei handelt es sich um ovoide bis rundliche Gebilde in deren Zentrum sich ein kolloidgefüllter Hohlraum befindet (Capen 2004, Liebich 2010, Sinowatz 2000).

Hauptbestandteil des Kolloids ist die inaktive Speicherform der Schilddrüsenhormone Triiodthyronin (T_3) und Tetraiodthyronin (T_4 , Thyroxin). Aufgrund dieses extrazellulären Speichers nimmt die Schilddrüse eine Sonderform unter den endokrinen Drüsen ein (Kühnel 2002, Liebich 2010).

Die Follikel sind je nach Funktionszustand von variabler Größe und werden mit 20-250 μm (Capen 2004), bzw. mit 50-500 μm (Liebich 2010, Sinowatz 2000) oder 50-900 μm (Hullinger 1993) beschrieben. Mehrere Autoren schildern eine Zunahme der Follikelgröße vom Zentrum des Lappens zur Peripherie hin (Capen 2000, Löw 1980, Nadler 1974, Wollman 1980).

Jeder der für die Schilddrüsenhormonsynthese zuständigen Follikel setzt sich aus einem Hohlraum und einem ihn begrenzenden einschichtigen isoprismatischen Epithel zusammen.

Je nach Funktionszustand des Follikels variiert die Epithelhöhe. In der Speicherform finden sich flache Epithelzellen und ein prall mit gallertig-gelatinösem Kolloid angefüllter Hohlraum (Stapelform). Während der Resorptionsphase nimmt die Epithelhöhe durch Reabsorption des Kolloids wieder zu. In der Synthesephase finden sich vornehmlich hochprismatische Epithelzellen (Capen 2000, Gratzl 2005, Liebich 2010, Sinowatz 2000).

Histologisch finden sich in den Follikelepithelzellen alle regulär in Körperzellen vorkommenden Organellen. Hervorzuheben ist jedoch das ausgeprägte rauhe endoplasmatische Reticulum (das unter anderem für die Produktion von Thyreoglobulin zuständig ist) und der ausgedehnte Golgi Apparat, der für die Exozytose des Thyreoglobulins ins Kolloid sorgt (Capen 2004, Gratzl 2005, Liebich 2010, Wollman 1980).

Am apikalen Ende der Follikelzellen finden sich Lysosomen, der Übergang ins Lumen ist mit Mikrovilli besetzt.

Über die direkt ans Epithel anschließende Basallamina erfolgt eine Verbindung zum Blut- und Lymphgefäßsystem: ein dichtes Netz von fenestrierten Kapillaren sichert die für endokrine Drüsen essentielle Blutversorgung (Capen 2004, Liebich 2010, Sinowatz 2000, Smollich 1985).

Neben den Schilddrüsenhormon produzierenden Follikeln befinden sich im Schilddrüsenparenchym noch weitere hormonell aktive Zellen. Hierbei handelt es sich um die ebenfalls der Basallamina aufliegenden C-Zellen. Diese so genannten parafollikulären Zellen kommen in deutlich geringerer Anzahl als die Follikelepithelzellen vor und haben keinerlei Verbindung zum Follikellumen oder dem Kolloid. Sie liegen in Gruppen vor und sind der Produktionsort für Calcitonin, ein Hormon, das den Kalziumhaushalt reguliert und ohne Speicherform direkt ins Blut abgegeben wird (Capen 2000, Hullinger 1993, Liebich 2010, Sinowatz 2000).

2. Physiologie der Schilddrüse

Die Schilddrüse ist Produktionsort der Hormone T_3 (Triiodthyronin), T_4 (Tetraiodthyronin, Thyroxin) und Calcitonin.

Das Polypeptidhormon Calcitonin wird in den C-Zellen des Organs gebildet und reguliert als Antagonist des Parathormons die Kalziumhomöostase des Körpers. Hierbei wird die im Blut zirkulierende Kalziumkonzentration gemessen und das Hormon bei erhöhten Werten sezerniert (Möstl 2010, Sinowatz 2000).

Bei den im eigentlichen Sinne als Schilddrüsenhormone bezeichneten Iodothyroninen T_3 und T_4 handelt es sich um Peptidhormone. Sie werden in den Follikel-epithelzellen aus Vorstufen gebildet, im Schilddrüsenkolloid zusammengebaut und dort gespeichert. Bei Stimulation des Organs durch TSH (Thyreoida stimulierendes Hormon, Thyreotropin) werden sie aus den Thyreozyten direkt ins Blutsystem abgegeben (Silbernagl und Despopoulos 2001, Stockham und Scott 2008).

2.1 Regulation der Schilddrüsenfunktion

Die Regulation der Schilddrüsenfunktion erfolgt über die Hypothalamus – Hypophysen – Schilddrüsen – Achse, einem Mechanismus, der mittels Releasing-Hormonen und negativer Rückkoppelung durch im Blut zirkulierendes freies Schilddrüsenhormon funktioniert (Löffler 2001).

Übergeordnetes Zentrum dieses Regelkreises ist der Hypothalamus. Hier wird unter Einfluss bestimmter Reize (z.B. Kälte) das Peptidhormon Thyreoliberin (Thyreotropin Releasing Hormone, TRH) gebildet, welches über den Pfortaderkreislauf des Hypophysenstiels vom Hypothalamus zum Hypophysenvorderlappen transportiert wird. Nach Ansetzen am TRH-Rezeptor werden die thyreotropen Zellen der Adenohypophyse zur Produktion von Thyreotropin (Thyreoida-stimulierendes Hormon, TSH) angeregt (Löffler 2001, Silbernagl und Despopoulos 2001, Stockham und Scott 2008).

TSH ist ein aus einer α - und einer β - Untereinheit bestehendes Glykoproteohormon. Es nimmt eine zentrale Stellung in der Schilddrüsenachse ein und regt die Schilddrüse über den TSH-Rezeptor einerseits zum Wachstum und andererseits zur Pro-

duktion und Freisetzung von T_3 und T_4 an (Berghold und Horn 2009, Daminet und Ferguson 2003, Gratzl 2005, Köhrle und Petrides 2007, Löffler 2001).

Freies T_3 und T_4 dient der Schilddrüsenhormonachse als Regulator, indem es bei ausreichender Konzentration im Blut über negative Rückkoppelung die Bildung oder Ausschüttung von TRH und TSH hemmt (Berghold und Horn 2009). Als direkter Inhibitor der TRH-Synthese fungiert Somatostatin.

2.2 Synthese der Schilddrüsenhormone

2.2.1 Iodaufnahme

Das zur Hormonproduktion benötigte Iod wird nach oraler Aufnahme im Gastrointestinaltrakt zu Iodid reduziert und ins Blut abgegeben. Nach Stimulation des TSH-Rezeptors erfolgt per aktivem Transport die Iodaufnahme aus dem Blut in die Schilddrüsenzelle. Dieser als Iodination bezeichnete Vorgang wird durch einen an der basolateralen Membran gelegenen energieabhängigen Natrium-Iodid-Symporter (NIS) ermöglicht. Iodid wird dazu zusammen mit Natrium ATP-abhängig entgegen ein Konzentrationsgefälle in den Thyreozyten befördert (Capen 2000, Gratzl 2005, Köhrle und Petrides 2007).

Das in der so genannten Iodfalle angereicherte Iodid fließt zur apikalen Zellmembran, in der sich der Ionenkanal Pendrin befindet. Hier wird das kurz zuvor unter Verbrauch von H_2O_2 gebildete elementare Iod in das Follikellumen abgegeben (Capen 2000, Gärtner und Reincke 2006, Köhrle und Petrides 2007).

2.2 2 Thyreoglobulinsynthese

Ein weiterer Baustein von T_3 und T_4 ist das Glykoprotein Thyreoglobulin (Tg). Grundstoffe dieses Synthese-, Träger- und Speicherproteins sind Aminosäuren (Tyrosin als wichtigster Bestandteil) und Zucker (Mannose, Galaktose, Fruktose) (Capen 2000). Diese werden im endoplasmatischen Retikulum des Thyreozyten zum Prohormon zusammengebaut, im Golgi-Apparat in Vesikel verpackt und anschließend ins Kolloid sezerniert (Capen 2004, Löffler 2001, Silbernagl und Despopoulos 2001).

Im Kolloid findet schließlich die eigentliche Hormonsynthese statt. Bei der Iodisation bindet das hier befindliche reaktive Iod mittels Thyreoperoxidase (TPO) an die Tyrosyl-Reste des Tg. Je nachdem, ob ein oder zwei Iodmoleküle gebunden werden, entsteht Monoiodthyronin (MIT) oder Diiodthyronin (DIT). Über die TPO findet eine Kopplung von MIT und DIT oder zweier DIT zur Speicherform des T₃ oder T₄ statt (Capen 2000, Gärtner und Reincke 2006, Greco und Stabenfeldt 2002, Silbernagl und Despopoulos 2001).

2.3 Freisetzung der Schilddrüsenhormone

Neben der Stimulation zur Hormonsynthese bewirkt TSH die Hormonfreisetzung aus dem Kolloid. Nach Aktivierung des TSH-Rezeptors werden die Thyreozyten zur Pinozytose von Kolloid angeregt, wodurch die ans Thyreoglobulin gebundenen Hormone T₃ und T₄ in die Follikelzelle gelangen (Köhrle und Petrides 2007, Silbernagl und Despopoulos 2001).

Nach Verschmelzung des Kolloidtröpfchens mit den im Thyreozyten befindlichen Lysosomen zum Phagolysosom werden die Peptidbindungen vom Tg gelöst, wodurch MIT / DIT und T₃, bzw. T₄ abgespalten werden.

Während das in der Schilddrüsenzelle durch Deiodierung von MIT und DIT freiwerdende Iodid und die Tyrosinreste zur Neusynthese von Hormon zur Verfügung stehen, gelangen T₃ und T₄ über noch ungeklärte Mechanismen durch die basolaterale Membran als freie Hormone in die Blutkapillaren (Capen 2004, Gärtner und Reincke 2006, Köhrle und Petrides 2007, Silbernagl und Despopoulos 2001, Stockham und Scott 2008). Hierbei wird bei ausreichender Iodversorgung deutlich mehr T₄ als T₃ sezerniert (Daminet und Ferguson 2003).

Aufgrund ihrer hydrophoben Struktur binden sich die Schilddrüsenhormone nach Freisetzung in den Blutkreislauf reversibel an so genannte Transportproteine (Gärtner und Reincke 2006, Greco und Stabenfeldt 2002, Kaptein et al. 1994, Köhrle und Petrides 2007, Larsson et al. 1985, Stockham und Scott 2008). Laut Kraft und Dietl zirkulieren beim Hund nur 0,1-0,3% des Gesamtthyroxins ungebunden in freier Form (Kraft und Dietl 1994). Die Bindung zwischen T₄ und seinem Trägerprotein ist dabei stärker als zwischen T₃ und seinem Transporter. Greco zufolge erklärt sich dadurch eine längere Halbwertszeit von T₄ (Greco und Stabenfeldt 2002).

Kaptein zufolge beträgt die Halbwertszeit für canines T_4 ca. 8 Std., die für T_3 nur 5-6 Std. (Kaptein et al. 1994). Damit werden die Schilddrüsenhormone beim Hund deutlich schneller verstoffwechselt als beim Menschen, wo die Halbwertszeiten für T_4 bei ca. 7 Tagen, bzw. für T_3 bei ca. 24-36 Stunden liegen (Köhrle und Petrides 2007).

Haupttransporter für Thyroxin ist das in der Leber synthetisierte Glykoprotein Thyroxinbindendes Globulin (TBG). Es liegt beim Hund in einer geringen Konzentration vor, hat aber eine starke Affinität zu T_4 , von dem es 60% bindet (Larsson et al. 1985, Stockham und Scott 2008). Vor allem in der Schwangerschaft oder nach Applikation von Östrogenen erhöht sich die TBG-Konzentration im Blut und somit auch die Transportkapazität dieses Glykoproteins, das in geringer Menge auch T_3 befördert (Gärtner und Reincke 2006, Greco und Stabenfeldt 2002).

Weitere Transportproteine mit einer geringeren Affinität, aber einer höheren Bindungskapazität für Schilddrüsenhormone sind TBPA (Thyroxinbindendes Präalbumin, Transthyretin) (17%), Albumin (12%) und nur beim Hund vorkommende Apolipoproteine (11%) (Kaptein et al. 1994, Larsson et al. 1985, Panakova et al. 2009, Stockham und Scott 2008).

2.4 Wirkmechanismen der Schilddrüsenhormone

Die biologisch aktive Form der Schilddrüsenhormone ist das freie T_3 , welches 3 bis 8-fach potenter als T_4 ist. Es wird beim Hund nur zu 20% von der Schilddrüse ausgeschüttet (Kaptein et al. 1994, Scott-Moncrieff 2007). Damit das im Blut zirkulierende T_4 genutzt werden kann, muss eine Deiodierung von T_4 zu T_3 erfolgen. Dies geschieht in allen Zielzellen, vor allem in Leber, Nieren und Muskulatur, mittels 5'-Monodeiodase an Position 5'. Erfolgt jedoch eine Deiodierung an Position 5, entsteht das inaktive reverse T_3 (rT_3), welches keine biologische Aktivität und keinen negativen Rückkoppelungseffekt auf den Hypothalamus oder die Hypophyse hat. Reverses T_3 wird vermehrt bei schlechter Stoffwechsellage (z.B. Hungerzustände) oder schweren Erkrankungen (z.B. Fieber, Leber- und Nierenerkrankungen) gebildet (Capen 2004).

T_3 kann die Zellmembran sowohl direkt penetrieren (Capen 2004), als auch rezeptorvermittelt (je nach Zielorgan über drei verschiedene Rezeptoren, $T_3R \alpha$, $T_3R \beta_1$ und

T₃R β₂) ins Zellinnere gelangen, um hier über Bindung an den Zellkern und Induktion der Proteinbiosynthese seine Hormonwirkung zu entfalten (Köhrle und Petrides 2007).

Die Wirkungen der Schilddrüsenhormone sind mannigfaltig, hauptsächlich erfolgt eine Beeinflussung des Stoffwechsels.

Durch schilddrüsenhormonvermittelte Steigerung der Na⁺/K⁺ - ATP-ase – Expression steigt der Sauerstoffverbrauch der Zellen an. Vor allem Herz, Leber, Nieren, Muskulatur und Haut haben einen erhöhten Sauerstoffverbrauch, wohingegen Gehirn und Gonaden wenig auf T₃/T₄-Stimuli reagieren. Als Nebeneffekt entsteht Wärme (Gärtner und Reincke 2006).

Weitere stoffwechselsteigernde Effekte lassen sich am Herzen feststellen. Eine Zunahme von β₁-Rezeptoren unter dem Einfluss von T₃ wirkt sowohl den Gefäßwiderstand senkend, als auch positiv chrono- und inotrop (Capen 2004, Gärtner und Reincke 2006, Köhrle und Petrides 2007).

Auch im Kohlenhydrat- und Lipidstoffwechsel spielen Schilddrüsenhormone eine wichtige Rolle: T₃ und T₄ stimulieren die Glukoneogenese und die Glykolyse und sorgen für eine Steigerung des Fettstoffwechsels durch Liponeogenese und Lipolyse (Berghold und Horn 2009, Capen 2000, Köhrle und Petrides 2007).

Vor allem für den wachsenden Organismus sind Schilddrüsenhormone von größter Wichtigkeit, da sie einerseits für die Synthese von Somatotropin und andererseits (über direkten Einfluss auf die Knochen) für das Körperwachstum mit zuständig sind. Weiterhin spielt T₃ eine wichtige Rolle in der Reifung und Entwicklung des Nervensystems (Berghold und Horn 2009, Capen 2004, Gärtner und Reincke 2006, Morreale de Escobar et al. 2004).

Hormonmangelzustände während der fetalen Phase ergeben das Bild des Kretinismus, der sich unter Anderem als irreversible Intelligenzschwäche mit neurologischen Ausfällen, verzögerter Sexualentwicklung oder Zwergenwuchs manifestiert (Gärtner und Reincke 2006, Pérez-López 2007, Shah et al. 2003, Silbernagl und Despopoulos 2001).

2.5 Einflussfaktoren auf den Schilddrüsenhaushalt

Größe und Gewicht der Schilddrüse werden auf mehreren Ebenen beeinflusst. Böhme zufolge spielen Rasse, Alter, Geschlecht, klimatische Verhältnisse und Jahreszeit eine bedeutende Rolle (Böhme 1992). Ferner können bestimmte Medikamente oder Krankheiten die Funktionsfähigkeit und Morphologie beeinträchtigen, was unter dem Begriff „non-thyroidal-illness“ zusammengefasst wird (Daminet und Ferguson 2003).

2.5.1 Alter

Mehrere Untersuchungen aus der Humanmedizin bestätigen einen Einfluss des Alters auf das Volumen der Schilddrüse. Vor allem bei Kindern kann bis zum Ende der Pubertät eine deutliche Zunahme des Schilddrüsenvolumens mit steigendem Lebensalter nachgewiesen werden (Chanoine et al. 1991, Gómez et al. 2000, Gutekunst et al. 1986, Müller-Leisse et al. 1988, Semiz et al. 2001, Tas et al. 2002). Während Berghout und Gómez in ihren Studien an Erwachsenen keinen signifikanten Einfluss des Alters feststellen können, beschreiben Hegedüs und Olbricht eine stetige, positiv mit dem Lebensalter korrelierende Volumenzunahme der Schilddrüse (Berghout et al. 1987, Gómez et al. 2000, Hegedüs et al. 1983, Hegedüs 1990, Olbricht und Hoff 1988). Olbricht ermittelt bei euthyreoten Individuen einen signifikanten Volumenrückgang im hohen Alter, den er unter anderem auf eine Atrophie des Organs zurückführt (Olbricht und Hoff 1988).

In der Veterinärmedizin vergleichen mehrere Autoren den Einfluss des Alters auf das canine Schilddrüsen-gewicht, teils mit abweichenden Ergebnissen.

Hellers Studien bezüglich des Einflusses des Alterns auf das relative Schilddrüsen-volumen ergeben, dass neugeborene Hunde die größten Schilddrüsen-gewichte besitzen. Nach Gewichtsschwankungen bis zum Eintreten der Geschlechtsreife manifestiert sich ein relativ konstantes Gewichtsplateau, welches im Alter von ca. 10 Jahren schließlich abrupt abfällt. Im hohen Alter (15-17 Jahre) lässt sich ein erneuter steiler Anstieg des Schilddrüsen-gewichtes bis auf das Größenniveau des Neugeborenen feststellen (Heller 1932). Diese Erkenntnisse stimmen weitestgehend mit den Ergebnissen von Köhler und Meissner überein. Letztere stellen jedoch keinen er-

neuten Anstieg der Schilddrüsengröße im hohen Alter fest (Köhler 1942, Meissner 1924).

Im Gegensatz zu Heller ermittelt Haensly in seiner Untersuchung an 171 caninen Schilddrüsenpräparaten zwar ebenfalls hohe relative Schilddrüsengewichte bei Welpen und einen erneuten Volumenanstieg im Alter, verzeichnet aber einen stetigen Gewichtsabfall der Schilddrüse bis zum 10. Lebensjahr (Haensly et al. 1964).

Studien zur Volumenerfassung der Schilddrüse per Ultraschall zeigten eine deutliche negative Korrelation zwischen Alter und Schilddrüsenvolumen bei Hunden (Brömel et al. 2006, Reese 2002, Schmidt 1998).

2.5.2 Körpermasse

Zur besseren Verständlichkeit des Einflusses der Körpermasse auf das Schilddrüsengewicht soll an dieser Stelle der Unterschied zwischen absolutem und relativem Schilddrüsenvolumen erklärt werden:

Während das absolute Schilddrüsenvolumen das tatsächliche Volumen der endokrinen Drüse widerspiegelt, stellt das relative Schilddrüsenvolumen einen Bezug zur Körpermasse (ml/kgKM) her. Daraus ergeben sich teils gegenläufige Ergebnisse.

Mehrfach wurde in Ultraschalluntersuchungen am Menschen ein direkter Einfluss der Körpermasse auf das Schilddrüsenvolumen aufgezeigt. Sowohl bei Kindern, als auch bei Erwachsenen nimmt das absolute Schilddrüsenvolumen mit steigender Körpermasse zu (Berghout et al. 1987, Gómez et al. 2000, Gutekunst et al. 1985, Hegedüs et al. 1983, Hegedüs 1990, Sari et al. 2003). Einzig Rasmussen und Hjorth können keine gewichtsbedingte Volumenzunahme der Schilddrüse feststellen (Rasmussen und Hjorth 1974).

Für den Hund konnten bereits mehrere Arbeiten eine positive Korrelation zwischen Körpermasse und Schilddrüsengröße nachweisen (Brömel et al. 2006, Prange 2001, Reese 2002, Schmidt 1998).

Brömel ermittelt 2006 in ihrer Ultraschallstudie an insgesamt 72 Hunden vier verschiedener Rassen einen deutlichen Zusammenhang zwischen Körpermasse und

Schilddrüsenvolumen. Wie schon zuvor Schmidt und Reese kann sie an schilddrüsengesunden Hunden darstellen, dass das absolute Schilddrüsenvolumen mit steigender Körpermasse zunimmt, während das relative Schilddrüsenvolumen mit steigender Körpermasse und Körperoberfläche abnimmt (Brömel et al. 2006, Reese 2002, Schmidt 1998).

Untersuchungen an extirpierten Schilddrüsen bestätigen diesen direkten Zusammenhang zwischen Körpergröße und absolutem Schilddrüsengewicht (Meissner 1924, Mulligan und Francis 1951, Schmidt 1998), bzw. zwischen relativem Schilddrüsengewicht und Körpergröße (Meissner 1924, Schmidt 1998).

2.5.3 Geschlecht

Vor allem in Bezug auf das absolute Schilddrüsenvolumen ergeben sich beim Menschen deutliche geschlechtsspezifische Unterschiede. Mit Ausnahme von Rasmussen und Hjorth ermitteln sämtliche Untersucher in ihren Studien signifikant höhere absolute Schilddrüsenvolumina beim Mann (25 ml) als bei der Frau (18ml). Im direkten Vergleich der relativen Volumina zeigt sich jedoch, dass ein geschlechtsspezifischer Unterschied nicht besteht und das höhere absolute Schilddrüsenvolumen der Männer mit deren höheren Körpermasse erklärt werden kann (Berghout et al. 1987, Gómez et al. 2000, Gönczi et al. 1994, Gutekunst et al. 1986, Gutjahr et al. 1984, Hegedüs et al. 1983, Olbricht et al. 1983, Olbricht und Hoff 1988, Rasmussen und Hjorth 1974).

Auch bei Hunden konnten bis dato keine signifikanten geschlechtsbedingten Unterschiede im Schilddrüsenvolumen von Rüden oder Hündinnen festgestellt werden (Brömel et al. 2005, Haensly et al. 1964, Heller 1932, Nunez et al. 1970, Reese 2002, Reimers et al. 1990, Schmidt 1998).

Hormonbestimmungen geben Hinweise darauf, dass kastrierte Tiere beider Geschlechter ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung einer Hypothyreose tragen als ihre unkastrierten Artgenossen (Johnston et al. 2001c, Milne und Hayes 1981, Panciera 1994, van der Walt et al. 1983). Im Gegensatz dazu kann Dixon 1999 in seiner Untersuchung keinen derartigen Zusammenhang darstellen (Dixon et al. 1999).

2.5.4 Rasse

Bezüglich rassespezifischer Abweichungen in der Morphologie der caninen Schilddrüse gibt es keine bekannten Untersuchungen die sich mit diesem Thema beschäftigen. Bei Hormonwertbestimmungen hingegen kann eine Wechselbeziehung zwischen Rassezugehörigkeit und Schilddrüsenfunktion nachgewiesen werden. Vor allem Windhundrassen wie z.B. Greyhounds oder Whippets weisen im Vergleich zu den übrigen Hunderassen deutlich erniedrigte Basalwerte für T_4 und fT_4 auf (Gaughan und Bruyette 2001, Panakova et al. 2009). Ursache hierfür könnten Gaughan zufolge erniedrigte Serumglobulinwerte, eine schnellere Umsatzrate von T_4 zu T_3 , oder ein sensiblerer Feedbackmechanismus bei diesen Rassen sein (Gaughan und Bruyette 2001). Van Geffen ermittelt 2006 bei Whippets im Vergleich zu Kontrolltieren anderer Rassen lediglich erniedrigte T_4 -Werte (van Geffen et al. 2006). Bezüglich des caninen TSH weist Panakova erhöhte Werte bei Sloughis nach, während Gaughan und van Geffen bei den von ihnen untersuchten Windhundrassen keinerlei Abweichungen feststellen können (Gaughan und Bruyette 2001, Panakova et al. 2009, van Geffen et al. 2006).

Auch Nunez ermittelt in seinen Versuchen an Basenjis im Vergleich zu europäischen Hunderassen eine deutlich beschleunigte Schilddrüsenhormon-Umsatzrate (Nunez et al. 1970).

2.5.5 Klimatische Verhältnisse / Jahreszeit

Die Einflüsse von Jahreszeit und Klima auf die canine Schilddrüse sind noch wenig untersucht und weisen teils widersprüchliche Ergebnisse auf (Oohashi et al. 2001, Tucková et al. 1995). Während Tucková in der Slowakei hohe Konzentrationen von T_4 und T_3 im Winter ermittelt, verzeichnet Oohashi in Japan in diesem Zeitraum sinkende Hormonkonzentrationen. Jahreszeiteinflüsse spielen vor allem bei wildlebenden Hunden eine Rolle und können bei den domestizierten Haushunden vernachlässigt werden.

2.5.6 Medikamente

Durch die enge Verknüpfung der Schilddrüse mit dem Stoffwechselgeschehen können Medikamente einen signifikanten Einfluss auf die Funktionsfähigkeit dieser endokrinen Drüse ausüben. Als wichtigste Medikamente sind hier Glucocorticoide, Phenobarbital, Sulfonamide, Furosemid, Propranolol oder nicht-steroidale Antiphlogistika (NSAIDs) (wie z.B. Carprofen) zu nennen (Daminet und Ferguson 2003, Hämmerling et al. 2009a, Panciera et al. 2006, Reese et al. 2005, Seelig et al. 2008).

Je nach verabreichtem Wirkstoff, Dosierung und Applikationsdauer kommt es zur Erniedrigung von T_4 , fT_4 oder T_3 , bzw. zur gesteigerten Bildung von rT_3 .

Die Ursachen hierfür sind vielfältig. Unter Medikamenteneinfluss können beispielsweise eine herabgesetzte Bildung von Thyroxin, eine verminderte Bindungskapazität an Transportproteine, eine gesteigerte Ausscheidung von T_4 oder eine fehlerhafte Deiodierung im Gewebe beobachtet werden. Aufgrund der mangelnden Rückkopplung erfolgt teilweise eine gesteigerte Produktion von TSH um den Thyroxinmangel zu kompensieren.

Vor allem Sulfonamide können Blutbildveränderungen im Sinne einer Hypothyreose mit niedrigen Thyroxin- und hohen TSH-Werten hervorrufen (Daminet und Ferguson 2003, Frank et al. 2005, Hämmerling et al. 2009a, Williamson et al. 2002). Seelig berichtet 2008 von einer 16-wöchigen Boxerhündin mit durch Trimethoprim-Sulfamethoxazol ausgelöstem Kropf, der sich nach Absetzen dieser Wirkstoffkombination deutlich zurückbildet (Seelig et al. 2008).

Ähnliche Studien existieren für Glucocorticoide und die häufig in der Veterinärmedizin eingesetzten NSAIDs (Daminet und Ferguson 2003, Hämmerling et al. 2009a, Panciera et al. 2006, Sauvé et al. 2003).

2.5.7 Nichtthyreoidale Erkrankungen

Nicht nur Medikamente verändern den Funktionszustand der Schilddrüse, auch nichtthyreoidale Erkrankungen, wie z.B. Allgemeininfektionen, Pyodermien, Anfallsleiden, Tumore, Leber- und Nierenerkrankungen, Diabetes mellitus und Hyper-

adrenokortizismus beeinflussen die Schilddrüsenhormonspiegel (Hämmerling et al. 2009a).

Stellvertretend für die Beeinflussbarkeit der Schilddrüsenphysiologie soll die Studie von Panciera an 6 experimentell mit *E. coli*-Endotoxin infizierten Rüden erwähnt werden. Sie erbringt den Nachweis, dass eine Beeinträchtigung des Allgemeinbefindens mit Fieber, Erbrechen und Anorexie zu deutlichen und nachhaltigen Veränderungen im Hormonhaushalt der Schilddrüse führt. Alle Tiere zeigten innerhalb der ersten 8-12 Stunden nach der künstlichen Infektion einen signifikanten Abfall an T_3 und T_4 und eine signifikant gesteigerte Produktion des inaktiven rT_3 bei weitestgehend unveränderter TSH-Konzentration und deutlich erhöhten Blutspiegeln an fT_4 . Vor allem im Hinblick auf die über die Rekonvaleszenzphase hinaus andauernde Erniedrigung der T_4 -Spiegel betont der Autor die Notwendigkeit einer kritischen Befundinterpretation von Schilddrüsenparametern (Panciera et al. 2003).

Hegedüs deutet in seinem 1990 veröffentlichten Artikel auf einen engen Zusammenhang zwischen Schilddrüsenvolumen und nichtthyreoidalen Erkrankungen beim Menschen hin. Er betont, dass im Zusammenhang mit schweren Erkrankungen bei 60-70% der Patienten sowohl biochemisch, als auch volumetrisch erfassbare Veränderungen im Schilddrüsenstoffwechsel nachgewiesen werden können und berichtet als Beispiel für diese These von steigenden Schilddrüsenvolumina bei chronischen Nierenerkrankungen und akuten Leberproblemen (Hegedüs 1990).

Im Gegensatz dazu kann eine Beeinflussung des Schilddrüsenvolumens durch nichtthyreoidale Erkrankungen beim Hund in mehreren Studien ausgeschlossen werden (Brömel et al. 2005, Reese et al. 2005, Taeymans et al. 2007b).

2.5.8 Iodversorgung

Eine Minderversorgung des Körpers mit dem für die Synthese der Schilddrüsenhormone essentiellen Spurenelements Iod kann zu ausgeprägten Störungen im Schilddrüsenstoffwechsel führen, was in Schilddrüsenhyperplasien mit Kropfbildung oder dem Auftreten einer Hypothyreose resultieren kann (Hämmerling et al. 2009b). Zarrin und Hänichen stellen 1974 den Vergleich zwischen der Schilddrüsengesund-

heit der Londoner und der Münchner Hundepopulation an und zeigen auf, dass die Hunde im Gebiet um München eine deutlich höhere Prävalenz für Schilddrüsenveränderungen und die Ausbildung einer Struma haben, als die Tiere in London. Dies führen sie auf die Iodmangelsituation in Deutschland zurück (Zarrin und Hänichen 1974).

In seinen Untersuchungen zur Iodversorgung des Hundes gelingt Löscher 1999 der Nachweis, dass futtermittelbedingte Hypothyreosen trotz unzureichender Iodsupplementierung der handelsfertigen Futtermittel nur noch selten anzutreffen sind. Seiner Meinung nach kann der im Großraum München vorherrschende milde Iodmangel als ätiologischer Faktor für das Auftreten einer Hypothyreose vernachlässigt werden (Löscher 1999).

3. Schilddrüsensonographie / Volumetrie

3.1 Die Sonographie der caninen Schilddrüse

Mit der Sonographie steht dem Tierarzt im Vergleich zur Szintigraphie, der Computertomographie oder der Magnetresonanztomographie ein leicht zugängliches, noninvasives, kostengünstiges und leicht durchführbares Verfahren zur Darstellung der caninen Schilddrüse zur Verfügung. Vor allem in der Diagnostik von Schilddrüsenerkrankungen im Sinne einer Hypothyreose, aber auch zur Abklärung von zervikalen Massen und unterstützend bei der Feinnadelaspiration findet diese Methode in letzter Zeit zunehmend Anwendung (Taeymans et al. 2007b).

Gerade in Bezug auf das Auftreten der caninen Hypothyreose bietet die Sonographie dem Untersucher eine gute Möglichkeit zwischen nicht-thyreoidaler und thyreoidaler Erkrankung zu unterscheiden. Während die teilweise verwirrende biochemische Abklärung mittels der gebräuchlichen Blutparameter TSH und T_4 häufig zu Fehldiagnosen führen kann, zeigt sich im Ultraschallbild meist ein eindeutiger Befund, da Allgemeinerkrankungen, physiologische Vorgänge oder der Einsatz bestimmter Medikamente nicht zu Veränderungen im Sonogramm führen (Brömel et al. 2005, Reese et al. 2005, Taeymans et al. 2007b). Das Erscheinungsbild der Schilddrüse eines hypothyreoten Patienten unterscheidet sich von dem eines euthyreoten, bzw. dem an einer nonthyreoidalen Erkrankung leidenden Patienten dahingehend, dass

das Organ insgesamt kleiner und im Vergleich zur umgebenden Muskulatur hypoechogen ist (Brömel et al. 2005, Reese 2002, Reese et al. 2005, Reese 2008, Taeymans et al. 2007a, Wisner und Nyland 1998, Wisner et al. 2002).

3.1.1 Der Untersuchungsgang

Die Durchführung der Sonographie erfolgt in der Regel am unsedierten, sitzenden Tier mit dem Kopf in Überstreckung (Brömel et al. 2005, Reese 2008, Taeymans et al. 2007b). Wisner postuliert die Untersuchung am Tier in Rückenlage (Wisner et al. 1991, Wisner und Nyland 1998).

Im Sinne einer optimalen Bilderzeugung werden die Haare unterhalb des Kehlkopfes auf einer Fläche von ca. 4x4 cm geschoren, bevor der mit Kontaktgel bestrichene Linearschallkopf aufgesetzt wird. Idealerweise werden für die oberflächlich gelegenen Schilddrüsen beim Hund Linearschallköpfe mit einer Frequenz von 7,5-13 MHz beim kleinen Hund und einer Frequenz von 6-9 MHz bei großen Hunden verwendet (Brömel et al. 2005, Reese 2008, Schmidt 1998, Taeymans et al. 2007b, Wisner et al. 1991).

Die Darstellung der caninen Schilddrüse im B-Mode erfolgt in zwei Ebenen, der Transversal- und der Longitudinalebene. Zur Herstellung des Transversalbildes wird der Transducer quer zur Trachea unterhalb des Kehlkopfes aufgesetzt und die Schilddrüse in kaudaler Richtung durchgemustert. Dabei stellt sich die zwischen der lateral angrenzenden A. carotis communis und der medial begrenzenden Trachea gelegene Schilddrüse als homogenes Organ mit ovaler bis triangulärer Form und hyperechogener Kapsel dar. Durch Drehen des Schallkopfes um 90° und fächerförmiges Kippen parallel zur Luftröhre kann das fusiforme Longitudinalbild erzeugt werden (Brömel et al. 2005, Reese 2002, Reese et al. 2005, Reese 2008, Taeymans et al. 2007b, Zwingenberger und Wisner 2008).

3.1.2 Volumetrie der caninen Schilddrüse

Zur Volumenbestimmung der Schilddrüse stehen dem Untersucher zwei Methoden zur Verfügung. Die 1966 von Yamakawa und Naito vorgestellte Scheibchenmethode

berechnet das Schilddrüsenvolumen, indem entlang der Längsachse des Organs mindestens fünf einzelne Schnittbilder im Abstand von 0,5–1 cm angefertigt, deren Fläche per Computer berechnet, und anschließend in die Formel $V_{A-AN} = h/3(A_0 + 4A_1 + 2A_2 + \dots + 4A_{n-1} + A_n)$ eingesetzt werden (Yamakawa und Naito 1966). Trotz ihrer hohen Genauigkeit konnte sich diese Messmethode in der Tiermedizin jedoch aufgrund der geringen Größe des caninen Organs und der vergleichsweise langen Untersuchungsdauer am unsedierten Tier nicht etablieren.

Die derzeit als Goldstandard eingesetzte Ellipsoidmethode nach Hulse basiert auf der Vermessung der jeweils maximalen Breite (B), Tiefe (T) und Länge (L) anhand des Quer- respektive Längsschnittes mit nachfolgender Berechnung nach der Formel $Vol = \pi/6 \times B \times T \times L$ (Hulse et al. 1972). Durch Addition der beiden Einzelvolumina erhält man schließlich das Gesamtvolumen (Brömel et al. 2005, Reese 2008, Schmidt 1998, Taeymans et al. 2007b, Zwingenberger und Wisner 2008). Der von Schmidt 1998 zur Verbesserung der Korrelation zwischen tatsächlichem und sonographisch ermitteltem Schilddrüsenvolumen ermittelte Korrekturfaktor $f = 0,5565$ konnte sich bis dato nicht etablieren (Schmidt 1998).

Die Ellipsoidmethode ist schnell und weist eine gute Zuverlässigkeit auf, wobei auf das Problem der untersucherspezifischen Varianz der Werte hingedeutet werden muss. Vor allem im Bezug auf die Längenmessung treten Messfehler auf, die auf der Schwierigkeit den spitzen Kaudalpol zu erfassen basieren. Außerdem tragen die ins Schilddrüsenparenchym eingelagerten und im Longitudinalschnitt schwer darstellbaren Nebenschilddrüsen teilweise zu Fehlmessungen bei (Taeymans et al. 2005).

3.2 Die Sonographie der Schilddrüse des Menschen

Im Gegensatz zur Veterinärmedizin ist die Ultraschalluntersuchung neben der Bestimmung von Laborwerten seit Jahrzehnten fester Bestandteil der Schilddrüsendiagnostik beim Menschen. Wie schon für den Hund beschrieben, bietet die Sonographie bei geringem Zeit- und Kostenaufwand neben einer noninvasiven und nebenwirkungsfreien Methode je nach Erfahrungheit des Untersuchers eine fundierte Diagnosestellung (Hopkins und Reading 1995, Khati et al. 2003, Loevner 1996, Senchenkov und Staren 2004).

Zwar kann anhand der Sonographie im Gegensatz zur Szintigraphie keine Aussage über ektopisches Schilddrüsengewebe im Thoraxbereich oder die Funktionalität der Schilddrüse getroffen werden, dennoch liefert das Ultraschallbild wichtige Informationen bezüglich der Binnenstruktur des Organs und krankhafter Veränderungen.

Dies findet vor allem in der Knotendiagnostik Verwendung. Einem erfahrenen Untersucher gelingt es kleinste Schilddrüsenknoten bildlich zu erfassen. Ferner kann zwischen singulären, multiplen oder generalisierten (diffusen) Veränderungen im Parenchym der Schilddrüse unterschieden werden. So ist eine Differenzierung zwischen zystischen und soliden Strukturen, bzw. der Rückschluss auf ein entzündliches, degeneratives Geschehen im Sinne einer Thyreoiditis möglich. Dies stellt einen erheblichen Vorteil gegenüber der lange in der Humanmedizin praktizierten Palpationsmethode dar (Hegedüs 1990, Hopkins und Reading 1995, Nagele und Nagele 2009, Wiesner et al. 2006).

Eine Beurteilung der Dignität der sonographisch ermittelten Struktur kann jedoch anhand des Ultraschallbefundes nicht erfolgen, hierzu ist die weitere Diagnostik mittels ultraschallunterstützter Feinnadelbiopsie erforderlich (Bischof 2004, Khati et al. 2003, Nagele und Nagele 2009, Senchenkov und Staren 2004).

3.2.1 Untersuchungsgang und Volumetrie der Schilddrüse des Menschen

Beim Menschen wird die Untersuchung in Rückenlage mit nach hinten überstrecktem Kopf durchgeführt (Barrière et al. 2000, Bischof 2004, Gómez et al. 2000, Hegedüs 1990, Hopkins und Reading 1995, Khati et al. 2003, Loevner 1996, Nagele und Nagele 2009, Senchenkov und Staren 2004, Wiesner et al. 2006).

Während der Sonographie werden – wie bereits für den Hund beschrieben – mit einem 7-10 MHz Linearschallkopf Schilddrüsenbilder in zwei Ebenen angefertigt. Als anatomische Besonderheit im Gegensatz zum Hund findet sich beim Menschen der (in der Volumenberechnung vernachlässigte) Isthmus und der unregelmäßig vorkommende Lobus pyramidalis (Khati et al. 2003).

Die Anzahl der Querschnittsbilder hängt von der favorisierten Methode zur Volumenberechnung ab: soll das Ergebnis anhand der von Brunn et al. modifizierten Rotationsellipsoidformel gewonnen werden, genügen je ein Longitudinal- und ein Querschnittsbild pro Schilddrüsenlappen (Barrière et al. 2000, Bischof 2004, Brunn et al.

1981, Gönczi et al. 1994, Igl et al. 1981, Nagele und Nagele 2009, Senchenkov und Staren 2004). Wird jedoch nach der Scheibchenmethode vermessen, benötigt der Untersucher mindestens fünf Querschnittsbilder im Abstand von 0,5-1 cm und einen Longitudinalschnitt pro Seite (Hegedüs et al. 1983, Hegedüs 1990, Rasmussen et al. 1989b, Rasmussen und Hjorth 1974).

Hegedüs gibt die Messungenauigkeit der Scheibchenmethode mit 5-10%, die der Rotationsellipsoidmethode mit 15-20% an, wobei auch beim Menschen die Problematik der untersucherspezifischen Ungenauigkeit, die zur Überschätzung der wahren Schilddrüsenvolumina um durchschnittlich 17% führt, besteht (Andermann et al. 2007, Hegedüs 2001).

4. Physiologie des Sexualzyklus

4.1 Der canine Sexualzyklus

Hunde sind rein formal asaisonal monöstrische Tiere, d.h. sie haben einen einzigen, von den Jahreszeiten unabhängigen Sexualzyklus pro Jahr (Concannon 2010, de Gier et al. 2006, Jöchle und Andersen 1977, Johnston et al. 2001a). Diese Erscheinung findet sich jedoch bei den domestizierten Hunderassen – die durchschnittlich 2 Sexualzyklen pro Jahr durchlaufen – nur noch selten. Zu den monöstrischen Rassen zählen unter Anderem der vorwiegend im Herbst zyklische Basenji (Pineda 1989), der mexikanische Nackthund (Edens und Heath 2003) und Greyhounds (Jöchle und Andersen 1977).

Das durchschnittliche Interöstrusintervall der Hündin beträgt 7 Monate, wobei rassebedingte Schwankungen von 4-5 Monaten (Deutscher Schäferhund, Rottweiler) bis hin zu 12 Monaten beim Basenji oder Greyhound vorkommen (Busch und Zerobin 2009, Edens und Heath 2003, Feldman und Nelson 2004, Jöchle und Andersen 1977, Schaefers-Okkens und Kooistra 2010).

Die Hündin erlangt ihre Geschlechtsreife nach Erreichen der endgültigen Körpergröße, durchschnittlich mit 10 Monaten. Auch hier finden sich rasseabhängige Unterschiede: Hunde kleiner Rassen treten teilweise schon mit 6 Monaten in die Pubertät ein, wohingegen Hunde der großen Rassen zum Teil erst mit 24 Monaten

geschlechtsreif sind (Dreier 2010b, Edens und Heath 2003, Feldman und Nelson 2004, Johnston et al. 2001a, Schaefers-Okkens 2006, Schaefers-Okkens und Kooistra 2010). Meist wird die maximale Reproduktionsleistung jedoch erst im Alter von 3-4 Jahren erzielt (Johnston et al. 2001a).

Eine dem menschlichem Klimakterium vergleichbare Menopause existiert bei der Hündin nicht, sie durchläuft bis zum Lebensende Sexualzyklen mit schwächer werdender Ausprägung (Wehrend 2010b). Zusätzlich ist hervorzuheben, dass sich mit steigendem Alter das Interöstrusintervall bei gleichzeitiger Abnahme der Fruchtbarkeit verlängert (Johnston et al. 2001a, Schaefers-Okkens 2006, Wehrend 2010a).

Der Zyklus der Hündin lässt sich in 4 Phasen (Proöstrus, Östrus, Metöstrus, Anöstrus) unterteilen. Jede dieser vier Phasen ist einerseits von verhaltensbiologischen, andererseits von endokrinologischen Merkmalen (ovarieller Zyklus mit Follikel- und Lutealphase) geprägt (Jöchle und Andersen 1977, Stabenfeldt und Davidson 2004b).

4.1.1 Proöstrus

Der Proöstrus, auch Vorbrunst genannt, ist die erste Phase des caninen Zyklus. Während dieser durchschnittlich 9 Tage dauernden Zeitspanne (Variationen zwischen 3 bis hin zu 21 Tagen sind möglich) wird die Hündin unter Östrogeneinfluss attraktiv für Rüden (Johnston et al. 2001a, Stabenfeldt und Davidson 2004b), lässt aber noch keinen Deckakt zu. Rein äußerlich finden sich Vulvaschwellung und serosanguinöser Ausfluss.

Hormonell gesehen ist der Proöstrus die Phase der Östrogendominanz. Unter dem stimulierenden Einfluss des pulsatil ausgeschütteten hypothalamischen Hormons GnRH (Gonadotropin Releasing Hormone) wird der Hypophysenvorderlappen zur Ausschüttung der Gonadotropine LH (Luteinisierendes Hormon) und FSH (Follikelstimulierendes Hormon) angeregt. Diese beiden Hormone wirken im Rahmen der Hypothalamus-Hypophysen-Ovar-Achse auf die Eierstöcke und forcieren die Reifung der Primärfollikel zum sprungfertigen Tertiärfollikel.

Hierbei sorgt FSH im ersten Teil der Follikelphase (und somit frühen Proöstrus) für das Wachstum der noch unreifen Primärfollikel, indem es an die FSH-Rezeptoren der Granulosazellschicht des Ovars bindet und die Umwandlung der unter LH-Einfluss in den Zellen der Theca interna gebildeten Androgene in 17- β -Östradiol stimuliert (Meinecke 2010, Troedsson und Madill 2004).

Die Östrogenwirkungen am reifenden Follikel sind vielfältig: Granulosazellen werden neu gebildet, zur mitotischen Teilung angeregt und die Einsprossung von Gefäßen in die Theca interna stimuliert (Meinecke 2010, Stabenfeldt und Davidson 2004a). Ferner werden unter Östrogeneinfluss neue FSH-Rezeptoren eingebaut. All diese Ereignisse haben sowohl das Wachstum des Follikels, als auch eine steigende Östrogenkonzentration bis hin zum Östrogen-Gipfel mit Maximalwerten von 79 pg/ml (Austad et al. 1976) bis hin zu 110 pg/ml (Dreier 2010b) im Verlauf des Proöstrus zur Folge.

Über Feedback-Mechanismen wird die weitere Gonadotropinsekretion reguliert: steigende Östradiolwerte und vom Ovar gebildetes Inhibin führen zum Absinken der FSH-Konzentration (Dreier 2010b, Meinecke 2010, Troedsson und Madill 2004), während LH via positiver Rückkoppelung durch Östradiol einen Konzentrationsanstieg erfährt (de Gier et al. 2006, Meinecke 2010). Dieser LH-Anstieg beginnt in der Regel 1-2 Tage nach Erreichen der Östrogenmaximalwerte und endet im LH-Gipfel, der der Ovulation 1-3 Tage vorausgeht (Concannon et al. 2009, de Gier et al. 2006, Johnston et al. 2001a, Schaefers-Okkens 2006, Schaefers-Okkens und Kooistra 2010, Verstegen-Onclin und Verstegen 2008).

Durch die zunehmende Luteinisierung der reifenden Follikel wird bereits vor dem Eisprung Progesteron gebildet. In dieser Hinsicht nimmt die Hündin eine Sonderstellung ein, da der Umbau der Granulosazellen und die Produktion von Progesteron bei den meisten Haussäugetieren erst 24 Stunden nach der Ovulation stattfinden (Johnston et al. 2001a).

Bedingt durch den veränderten Zellaufbau des Ovars und der daraus resultierenden Synthese von Progesteron kommt es nach dem Östrogen-Gipfel zum Absinken der Östradiolwerte auf Basallevel. Dieser Wechsel von Östradiol auf Progesteron bewirkt bei der Hündin eine Verhaltensänderung, die sich in Duldung des Rüden äußert (Feldman und Nelson 2004, Schaefers-Okkens 2006).

Definitionsgemäß wird das Ende des Proöstrus mit Einsetzen der Deckbereitschaft beschrieben (de Gier et al. 2006, Edens und Heath 2003, Feldman und Nelson 2004, Pineda 1989, Schaefers-Okkens und Kooistra 2010).

4.1.2 Östrus

Die zweite Phase des caninen Zyklus ist der Östrus, auch Brunst genannt. In dieser durchschnittlich 9 (4-24) Tage dauernden fertilen Zeitspanne ist die Hündin attraktiv für Rüden und äußert ihre Deckbereitschaft, indem sie durch Seitlichstellen der Rute und Durchbiegen des Rückens in Lordose Duldung signalisiert. Der ehemals blutige Ausfluss wird fleischartig und die Ödematisierung der Vulva nimmt aufgrund der schwindenden Östrogenkonzentration ab (Feldman und Nelson 2004, Schaefers-Okkens und Kooistra 2010).

Während des Östrus wechselt das Ovar von der Follikelphase in die Lutealphase, welche unter dem Einfluss des sich anbildenden Gelbkörpers steht. Diese Zyklusphase ist die Phase der Progesterondominanz, wobei beim Hund in dieser Zeitspanne das sich entwickelnde Corpus luteum als einzige Quelle für Progesteron dient (Busch und Zerobin 2009, Schaefers-Okkens und Kooistra 2010).

Hunde ovulieren ca. 24–72 Stunden nach dem LH-Gipfel spontan (Beijerink et al. 2004, Concannon et al. 2009, de Gier et al. 2006, Feldman und Nelson 2004). Einen Hinweis auf die bevorstehende Ovulation geben steigende Progesteronkonzentrationen im Blut, welche klinisch durch regelmäßige Messung zur Deckzeitbestimmung herangezogen werden können (de Gier et al. 2006).

Durch die stetig zunehmende – und den LH-Gipfel verstärkte – Luteinisierung der Follikel (Busch und Zerobin 2009, Schaefers-Okkens 2006, Stabenfeldt und Davidson 2004d) steigen die Progesteronwerte schon vor dem Eisprung von basalen 1-2 ng/ml auf 5-8 ng/ml (Dreier 2010b, Edens und Heath 2003), bzw. 4-10 ng/ml (Schaefers-Okkens 2006, Verstegen-Onclin und Verstegen 2008) zum Zeitpunkt der Ovulation an.

Beim Hund erfolgt die Ovulation unreifer Primäroozyten. Diese reifen innerhalb der nächsten 2 Tage im distalen Eileiter zu den fertilen Sekundäroozyten, deren Lebensspanne 2-3 Tage umfasst (Busch und Zerobin 2009, Concannon et al. 2009, Johnston et al. 2001a, Pineda 1989, Schaefers-Okkens 2006, Schaefers-Okkens und Kooistra 2010, Tsutsui et al. 2006, Verstegen-Onclin und Verstegen 2008). Dadurch ergibt sich eine fertile Zeitspanne von 3-7 Tagen bei der Hündin (Schaefers-Okkens 2006).

Endokrinologisch gesehen endet der Östrus, wenn der Östrogenspiegel unter 15 pg/ml gefallen ist und die Deckbereitschaft der Hündin nachgelassen hat (Feldman und Nelson 2004).

4.1.3 Metöstrus / Diöstrus

Mit Nachlassen der Deckbereitschaft endet die Brunst der Hündin. Vulvaschwellung und Ausfluss gehen zurück, die Hündin wehrt Rüden ab (Jöchle und Andersen 1977, Schaefers-Okkens 2006).

Diese je nach Autor durchschnittlich zwischen 50-58 Tage (Dreier 2010b, Edens und Heath 2003) bis hin zu 70 Tage (Schaefers-Okkens 2006, Schaefers-Okkens und Kooistra 2010) dauernde Phase steht unter dem Einfluss von Progesteron.

Eine Besonderheit der nongraviden Hündin besteht darin, dass sie sich bezüglich der Progesteronproduktion von einer trächtigen Hündin nicht wesentlich unterscheidet (Concannon 1986, Feldman und Nelson 2004, Hoffmann et al. 1996, Verstegen-Onclin und Verstegen 2008).

Während des Metöstrus produziert das wachsende Corpus luteum unabhängig von einer bestehenden Schwangerschaft zunehmend Progesteron. Hierbei werden ca. 15-30 Tage nach der Ovulation Spitzenkonzentrationen um 15 bis zu 90 ng/ml (Concannon 1986, Johnston et al. 2001a, Schaefers-Okkens und Kooistra 2010) erreicht, welche ca. 1 Woche lang konstant hoch bleiben, um danach im Zuge der Gelbkörperregression wieder allmählich abzufallen (Busch und Zerobin 2009, Concannon et al. 2009, Feldman und Nelson 2004, Schaefers-Okkens und Kooistra 2010).

Ab der zweiten Hälfte des Metöstrus wird die Progesteronproduktion des Gelbkörpers durch die Hormone LH und Prolaktin, welche luteotrop wirken, unterstützt (Busch und Zerobin 2009, Concannon et al. 2009, Hoffmann et al. 1996, Schaefers-Okkens 2006, Schaefers-Okkens und Kooistra 2010, Stabenfeldt und Davidson 2004d, Troedsson und Madill 2004). Die gesteigerte Prolaktinausschüttung kann bei der nongraviden Hündin Anzeichen einer Scheinschwangerschaft mit Gesäugeanbildung auslösen (Schaefers-Okkens und Kooistra 2010, Stabenfeldt und Davidson 2004d).

Endokrinologisch gesehen endet der Metöstrus, wenn die Progesteronwerte unter 1 oder 2 ng/ml (Busch und Zerobin 2009, Concannon 2010, de Gier et al. 2006, Jöchle und Andersen 1977, Johnston et al. 2001a), bzw. unter 3 nmol/l (Schaefers-Okkens 2006, Schaefers-Okkens und Kooistra 2010) gefallen sind. Im Gegensatz zur trächtigen Hündin findet der oben genannte Progesteronabfall allmählich statt, wodurch sich die Metöstrusdauer im Vergleich zur Trächtigkeit um ca. 10-30 Tage (Feldman und Nelson 2004) verlängert.

4.1.4 Anöstrus

Der Anöstrus ist die Ruhephase im caninen Zyklus. Während dieser 2-10 Monate dauernden Zeitspanne ist die Hündin nicht attraktiv für Rüden und zeigt keinerlei Fortpflanzungsverhalten (Dreier 2010b, Johnston et al. 2001a). Äußerlich wird dies durch eine kleine, nicht geschwollene Vulva und fehlenden Scheidenausfluss sichtbar, endokrinologisch lassen sich konstant niedrige Progesteronwerte unter 1-2 ng/ml nachweisen (Beijerink et al. 2004, Concannon et al. 2009, Johnston et al. 2001a).

In diesem Zeitraum finden Reparaturmechanismen am Endometrium statt, wodurch die Gebärmutter auf einen neuen Zyklus vorbereitet wird. Je nachdem, ob eine Trächtigkeit stattgefunden hat, dauern diese Regenerationsphasen zwischen 120 (nongravid) bis zu 150 (gravid) Tage (Busch und Zerobin 2009, Feldman und Nelson 2004, Günzel-Apel et al. 2006, McDonald 1989). Verkürzungen dieser Zeitspanne können in Infertilität resultieren (Dreier 2010a, Günzel-Apel et al. 2006).

Ein erneuter Östrus kann in dieser Zeit unter Umständen durch Umwelteinflüsse, wie z.B. läufige Partnertiere ausgelöst werden (Schaefers-Okkens 2006).

Das Hormonprofil zeigt konstant niedrige Progesteronwerte unter 3 nmol/l (Feldman und Nelson 2004, Schaefers-Okkens 2006), gleiches gilt für Östradiol, welches ca. einen Monat vor Beginn eines neuen Zyklus wieder ansteigt (Concannon et al. 2009). In Bezug auf die Serumgonadotropine lassen sich während des Anöstrus regelmäßige FSH und LH-Pulse messen. Vor allem in der späten Anöstrusphase nimmt die Ansprechbarkeit des Hypophysenvorderlappens und der Ovarien auf eine vermehrte GnRH-Ausschüttung zu, wodurch die Frequenz der LH- und FSH-Pulse steigt (Beijerink et al. 2004, Concannon et al. 2009, Feldman und Nelson 2004, Johnston et al. 2001a, Schaefers-Okkens und Kooistra 2010).

Dadurch kommt es zu einer gesteigerten Follikulogenese. Concannon kann in seinen Untersuchungen nachweisen, dass bereits 20 Tage vor Auslösung eines neuen Proöstrus erhöhte LH-Pulse gemessen werden können. Dies bezeichnet er – in Übereinstimmung mit anderen Autoren (Beijerink et al. 2004, de Gier et al. 2006, Dreier 2010b, Schaefers-Okkens 2006) – als Ursache für die Termination des Anöstrus und die Initiation eines neuen Proöstrus (Concannon 2009).

4.2 Der Sexualzyklus der Frau

Die fertile Phase der Frau erstreckt sich von der ersten Periodenblutung (Menarche) im durchschnittlichen Alter zwischen 12 und 16 Jahren bis hin zur letzten Menstruationsblutung (Menopause) im Alter von ca. 45 bis 55 Jahren. Während dieser Zeitspanne durchläuft das weibliche Individuum durchschnittlich alle 28 Tage (Schwankungen zwischen 25 bis 31 Tage sind möglich) einen Menstruationszyklus, der sich in zwei Phasen, die Follikel- und Lutealphase, mit dazwischen liegender Ovulation unterteilen lässt (Greb und Kiesel 2007, Silbernagl und Despopoulos 2001, Teschner und Hinrichsen 2005).

Nach Ablauf der fruchtbaren Phase findet mit ca. 45-60 Jahren der Eintritt in die sogenannten Wechseljahre (Klimakterium) statt. Gekennzeichnet ist dieser Lebensabschnitt durch unregelmäßige Blutungen, Hitzewallungen, Hormonschwankungen und

allmählichen Verlust der Fruchtbarkeit. Er stellt den Übergang zum infertilen Senium dar. Verursacht wird dieses Bild durch die Erschöpfung der embryonal angelegten Follikelreserven mit daraus resultierender Abnahme der Fertilität (Seifert-Klauss 2007, Teschner und Hinrichsen 2005).

Das Einsetzen der Menstruationsblutung wird als Beginn der Follikelphase und somit als erster Tag des Menstruationszyklus beschrieben. Die durchschnittlich 4 (3-6) Tage dauernde Blutung wird durch die Auflösung des Corpus luteum des vorausgegangenen Zyklus und den darauf folgenden Progesteronabfall hervorgerufen, weshalb sie auch als Progesteronentzugsblutung oder Abbruchblutung bezeichnet wird (Felberbaum et al. 2007, Hinney und Emons 2007, Pedain 2010).

Am Endometrium findet während dieser so genannten Desquamationsphase die Abstoßung des Stratum functionale statt, damit gegen Ende der Blutung mit der Regeneration der Uterusschleimhaut und Bildung neuer Epithelzellen begonnen werden kann (Pedain 2010, Teschner und Hinrichsen 2005). Im weiteren Verlauf der Follikelphase sorgen ab dem 5. Zyklustag steigende Östrogenspiegel für die Proliferation der Uterusschleimhaut mit daraus resultierender Dickenzunahme von ca. 1,5 mm auf 6 mm (Felberbaum et al. 2007, Hinney und Emons 2007, Silbernagl und Despopoulos 2001, Teschner und Hinrichsen 2005).

Nach erfolgter Ovulation endet die östrogenabhängige Proliferationsphase und geht in die Sekretionsphase des Uterus über. Hier wird das Endometrium unter Progesteronstimulation auf die mögliche Einnistung des Conceptus vorbereitet (Hinney und Emons 2007, Silbernagl und Despopoulos 2001, Teschner und Hinrichsen 2005). Bei Ausbleiben einer Schwangerschaft kommt es um den 26. Zyklustag zur Luteolyse mit unmittelbarem Progesteronabfall und anschließender Desquamationsphase (Silbernagl und Despopoulos 2001).

4.2.1 Hormonelle Regulation des Menstruationszyklus

Ebenso wie bei der Hündin unterliegt die Steuerung des humanen Menstruationszyklus der Hypothalamus-Hypophysen-Ovar-Achse. Übergeordnetes Hormon ist auch hier das hypothalamische Dekapeptidhormon Gonadotropin Releasing Hormon (GnRH), welches pulsatil alle 60-90 min ausgeschüttet wird und die Freisetzung der

Gonadotropine FSH und LH aus dem Hypophysenvorderlappen reguliert (Felberbaum et al. 2007, Pedain 2010). Sowohl FSH als auch LH entfalten ihre Wirkung am Ovar, welches die bereits in der Fetalperiode angelegten Primordialfollikel der Frau beherbergt (Hinney und Emons 2007, Ludwig 2006).

4.2.2 Die Follikelphase

Während der durchschnittlich 14 Tage dauernden Follikelphase findet die Rekrutierung und Reifung von Follikeln statt. Dazu werden pro Zyklus unter FSH-Einfluss ca. 20 Primärfollikel aktiviert, von denen sich jedoch nur ein Follikel zum dominanten Follikel und weiter zum sprungreifen Graaf-Follikel differenziert (Felberbaum et al. 2007, Greb und Kiesel 2007, Ludwig 2006, Nieschlag et al. 2008, Pedain 2010).

Wie bereits bei der Hündin dargestellt, erfolgt das Follikelwachstum unter Einfluss von FSH und LH, wobei auch hier das in den Granulosazellen wirksame FSH für die Aromatisierung des in den Theca interna Zellen gebildeten Testosterons sorgt. Als Produkt entsteht 17- β -Östradiol, welches sowohl auf die Uterusschleimhaut (Proliferation) als auch auf das Ovar regulierende Wirkungen hat (Nieschlag et al. 2008, Pedain 2010). Östrogenvermittelt kommt es zum weiteren Follikelwachstum und zwischen dem 5. – 7. Zyklustag zur Ausbildung des dominanten Follikels, der angesichts seiner hohen FSH-Rezeptordichte in der Lage ist, trotz schwindender FSH-Konzentrationen im Blut genügend FSH zu binden, somit weiter zu reifen und zunehmend mehr Östrogen zu produzieren (Felberbaum et al. 2007, Hinney und Emons 2007, Nieschlag et al. 2008). Die übrigen Follikel atresieren aufgrund der auf die Hypophyse wirkenden negativen Rückkoppelung von Östrogen und Inhibin und dem darauf folgenden FSH-Mangel (Pedain 2010).

Zum Ende der Follikelphase werden Östrogenmaximalwerte von 200-300 pg/ml bis zu 500 pg/ml (Felberbaum et al. 2007) erreicht (Greb und Kiesel 2007, Hinney und Emons 2007). Durch positive Rückkoppelung des Östrogens auf die Ausschüttung von LH wird ca. 36-40 Stunden nach den Östrogenmaxima der LH-Gipfel mit LH-Serumspiegeln von 50-100 mE/ml (Hinney und Emons 2007, Silbernagl und Despopoulos 2001) ausgelöst. 10-12 Stunden später erfolgt die Ovulation des Graaf'schen Follikels, welcher in den Eileiter gespült wird (Felberbaum et al. 2007,

Hinney und Emons 2007, Silbernagl und Despopoulos 2001). Nach der Ovulation fallen die Östrogenwerte auf 100-150 pg/ml ab (Hinney und Emons 2007).

4.2.3 Die Lutealphase

Die sich der Ovulation anschließende Gelbkörper- oder Lutealphase ist konstant 14 Tage lang und steht unter dem Einfluss des aus den Follikelresten gebildeten Gelbkörpers (Corpus luteum) und seines Hormons Progesteron (Hinney und Emons 2007, Nieschlag et al. 2008, Silbernagl und Despopoulos 2001). Dank des thermogenetischen Effekts von Progesteron kann anhand der Steigerung der Basaltemperatur um 0,3-0,5°C die stattgefundenene Ovulation ermittelt werden (Greb und Kiesel 2007, Hinney und Emons 2007).

Primäre Aufgabe des Gestagens Progesteron ist die Vorbereitung des Uterus auf den Erhalt einer möglichen Schwangerschaft. Dazu finden Umbauprozesse am Endometrium, wie z. B. der Wechsel von der Proliferations- auf die Sekretionsphase statt. Durch postovulatorischen Zervixverschluss mit zähem Zervixschleim und Herabsetzen des Uterustonius wird eine Ruhigstellung der Gebärmutter erreicht und somit optimale Voraussetzungen für die Nidation einer befruchteten Eizelle geschaffen. Maximale Progesteronkonzentrationen von 10-15 ng/ml werden ca. 7-8 Tage nach der Ovulation erreicht (Hinney und Emons 2007, Pedain 2010).

Bei Ausbleiben einer Schwangerschaft setzt um den 26. Zyklustag die Luteolyse ein, worauf ein leichter Anstieg in der FSH- und LH-Produktion in Gang gesetzt wird (Felberbaum et al. 2007, Pedain 2010) und es durch den Progesteronabfall zur Auslösung der Menstruationsblutung kommt (Silbernagl und Despopoulos 2001).

5. Physiologie und Endokrinologie der Gravidität

5.1 Die canine Gravidität und Geburt

Die canine Gravidität hat eine durchschnittliche Dauer von 63 Tagen, wobei der Tag des Deckakts als erster Trächtigkeitstag gezählt wird. Physiologische Schwankungen von bis zu 7 Tagen innerhalb dieses Zeitrahmens kommen bedingt durch die Ovulation unreifer Primäroozyten, deren verzögerte Reifung im distalen Eileiter und die

lange Lebensspanne der caninen Spermien von bis zu 7 Tagen vor (Concannon 1986, Concannon 2010, Kölle und Wehrend 2008, Verstegen-Onclin und Verstegen 2008).

Vor allem Mehrlingsgraviditäten können die Trächtigkeitsdauer verkürzen, wohingegen Einfrüchtigkeit oder im Uterus abgestorbene Welpen in der Regel schwangerschaftsverlängernd wirken (Concannon 1986, Johnson 2008a, Kölle und Wehrend 2008, Schaefers-Okkens und Kooistra 2010). Lediglich Tsutsui konnte 2006 in seinen Untersuchungen an Beagle-Hündinnen keine signifikante Beeinflussung der Trächtigkeitsdauer durch die Anzahl der Welpen feststellen.

Nach Befruchtung im distalen Eileiter werden die Embryonen ca. 8-9 Tage nach der Ovulation in den Uterus transportiert, wo sie zunächst im ipsilateralen Uterushorn frei flottieren, um sich dann über den gesamten Uterus gleichmäßig zu verteilen (McDonald 1989). Die sich anschließende Implantation der Embryonen beginnt durchschnittlich mit dem 16. Schwangerschaftstag und ist zwischen dem 17. bis 21. Tag nach der Befruchtung abgeschlossen (Feldman und Nelson 2004, Schäfer-Somi 2010b). Dabei kommt es zur Ausbildung der für den Hund typischen Plazenta endotheliochorialis (Feldman und Nelson 2004, Johnston et al. 2001b, Schäfer-Somi 2010b), zu deren Aufgaben unter anderem mechanischer Schutz des Conceptus, die Aufnahme ausscheidungspflichtiger Stoffe, der wechselseitige Transport von Hormonen und Immunglobulinen zwischen Muttertier und Fetus (Kölle und Wehrend 2008, McDonald 1989, Meinecke 2010) und die Bildung des Hormons Relaxin (Stabenfeldt und Davidson 2004c) zählen.

5.1.1 Canines Hormonprofil

Wie bereits erwähnt besteht die Besonderheit im Hormonprofil der Hündin unter anderem darin, dass im Hinblick auf die Lutealphase keine wesentlichen Unterschiede zwischen Trächtigkeit und Metöstrus bestehen. Dadurch, dass der Metöstrus mit durchschnittlich 70 Tagen etwas länger als eine Gravidität dauert, herrschen bezüglich der Progesteronproduktion und der Lebensspanne des Corpus luteum ähnliche Verhältnisse bei trächtigen wie nichtträchtigen Hündinnen vor, was zur Folge hat, dass die bei den übrigen Haussäugetieren notwendige Verlängerung der Lu-

tealphase in der Gravidität durch embryonale Signale nicht erforderlich ist (Meinecke 2010, Stabenfeldt und Davidson 2004c, Verstegen-Onclin und Verstegen 2008).

Dies könnte unter anderem ein Grund dafür sein, dass beim Hund bisher noch kein plazentares, die Luteolyse verhinderndes Choriongonadotropin wie beim Menschen (hCG), Pferd (eCG) oder Schaf, bzw. Rind (ovines, bzw. bovines Choriongonadotropin) nachgewiesen werden konnte (Stabenfeldt und Davidson 2004c).

5.1.1.1 Progesteron

Progesteron ist das wichtigste schwangerschaftserhaltende Hormon der Hündin (Concannon et al. 2009, Günzel-Apel et al. 2006). Es regt die Uterindrüsen zur Sekretion der den Embryo ernährenden Uterinmilch an (McDonald 1989), fördert die Anheftung der Plazenta, sorgt für den Verschluss der Zervix durch zähflüssigen Zervixschleim (Stabenfeldt und Davidson 2004c) und blockiert das Myometrium des Uterus, um somit vor vorzeitigen Wehen zu schützen. Dadurch wird die Entwicklung des reifenden Fetus ermöglicht (Meinecke 2010, Stabenfeldt und Davidson 2004c, Verstegen-Onclin und Verstegen 2008).

Die Produktion dieses essentiellen Hormons erfolgt im Ovar. Nach der Ovulation werden innerhalb der folgenden 15-20 Tage Spitzenwerte von bis zu 15-85 ng/ml erreicht. Diese fallen nach einem ca. 1-2 wöchigen Plateau allmählich wieder ab (Concannon 1986). Wie bereits für den Metöstrus dargestellt, ist die Progesteronproduktion in der zweiten Schwangerschaftshälfte ebenfalls hauptsächlich vom luteotrop wirkenden Prolaktin (Günzel-Apel et al. 2006, Johnston et al. 2001b, Schaefers-Okkens und Kooistra 2010, Schäfer-Somi 2010b, Tibary und Memon 2003) und in einem geringeren Maße vom luteinisierenden Hormon LH (Johnson 2008b, Onclin et al. 2000) abhängig.

Einzigster und wichtigster Unterscheidungspunkt im Progesteronprofil der graviden im Vergleich zur nongraviden Hündin ist ein abrupter Konzentrationsabfall auf Werte von 1-2 ng/ml kurz vor der Geburt. Dieser meist mit einer Temperatursenkung um 1-2 °C vergesellschaftete Progesteronabfall geht der Geburt ca. 24 Stunden voraus, hebt die Uterusblockade auf, sensibilisiert das Myometrium für Oxytocin und ist somit wichtig für die Initiation und den Ablauf der Geburt (Barber 2003, Concannon et al.

1978, Concannon et al. 1988, Kölle und Wehrend 2008, Kowalewski et al. 2010, Verstegen-Onclin und Verstegen 2008). Ferner entfällt der hemmende Effekt auf die Milchbildung (Verstegen-Onclin und Verstegen 2008).

Abbildung 1 zeigt den Verlauf der Progesteron,- Östrogen- und Prolaktinkonzentration bei der trächtigen Hündin.

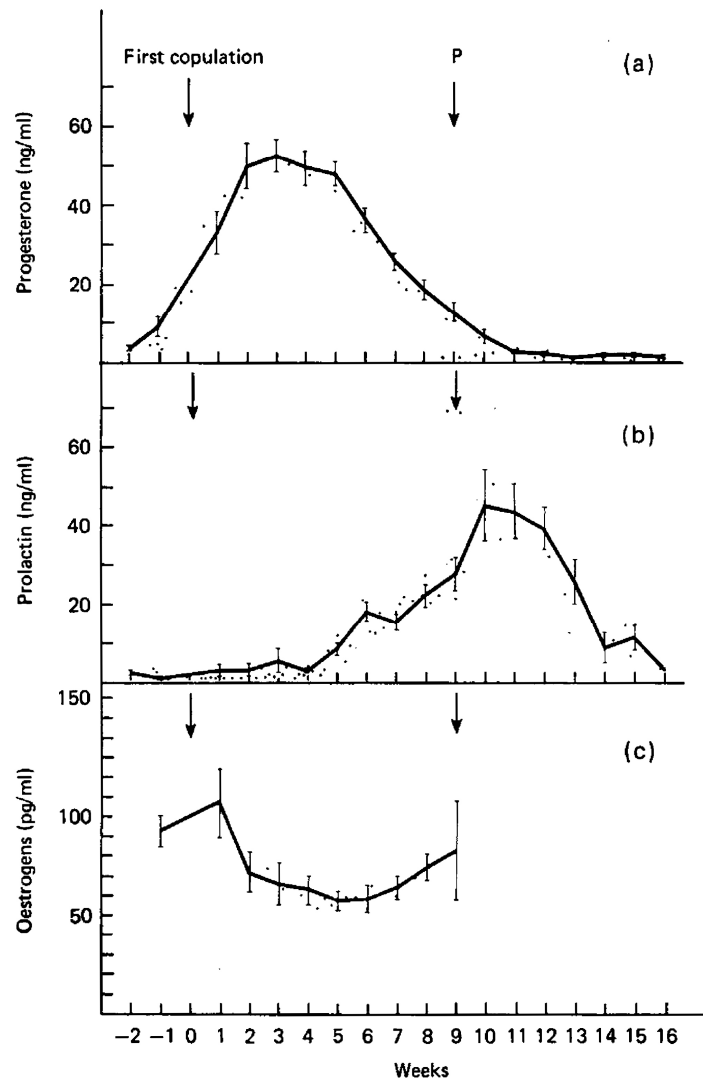


Abb. 1: Serumkonzentrationen von Progesteron, Prolaktin und Östrogen im Verlauf der caninen Trächtigkeit. Zeitpunkt der Geburt ist mit P gekennzeichnet (aus: Gräf 1978: Serum oestrogen, progesterone and prolactin concentrations in cyclic, pregnant and lactating beagle dogs)

5.1.1.2 Östrogen

Nach den Östrogenspitzenwerten kurz vor Ovulation sinkt der Spiegel dieses Hormons auf Basiswerte ab. Diese bleiben während der ersten Trächtigkeitshälfte konstant, ca. 3 Wochen vor Ende der Trächtigkeit beginnen sie jedoch wieder zu steigen (Johnston et al. 2001b, McDonald 1989, Schäfer-Somi 2010b). Concannon findet 2009 in seinen Untersuchungen an caninen Kotproben erhöhte Östrogenkonzentrationen trächtiger im Vergleich zu nichtträchtigen Hündinnen (Concannon 2009). Als Bildungsort für Östrogen ermittelt er die Corpora lutea. Schäfer-Somi stimmt in ihren Aufzeichnungen mit diesen Ergebnissen überein: sie weist sinkende Östrogenkonzentrationen nach prostaglandinvermittelter Luteolyse nach (Schäfer-Somi 2010b).

Zu den Hauptaufgaben des Östrogens zählen die Auflösung des die Geburtswege verschließenden Schleimpfropfes (Meinecke 2010), der Einbau von Oxytocinrezeptoren ins Myometrium (McDonald 1989, Schäfer-Somi 2010b, Stabenfeldt und Davidson 2004c) und die Steigerung der Prostaglandinausschüttung (Feldman und Nelson 2004).

5.1.1.3 Relaxin

Dieses beim Hund schwangerschaftsspezifische Peptidhormon placentaren Ursprungs wird ca. ab dem 25. Trächtigkeitstag gebildet und erleichtert durch Erschlaffung der Beckenbänder, Aufweichung der Geburtswege und Einbau von Oxytocinkanälen die Geburt (Feldman und Nelson 2004, Günzel-Apel et al. 2006, Johnson 2008b, Meinecke 2010, Stabenfeldt und Davidson 2004c, Tibary und Memon 2003). Da Relaxin ausschließlich in der Gravidität gebildet wird, eignet es sich hervorragend zur Trächtigkeitsdiagnose (Johnston et al. 2001b, Tibary und Memon 2003, Verstegen-Onclin und Verstegen 2008).

5.1.1.4 Prolaktin

Um die Schwangerschaft und die Progesteronproduktion aufrecht zu erhalten ist ca. ab dem 20. - 35. Tag der Trächtigkeit die gesteigerte Bildung des mitunter luteotrop wirksamen Prolaktins notwendig (Concannon 2009, Feldman und Nelson 2004,

Johnson 2008b, Johnston et al. 2001b, Onclin et al. 2000, Schaefers-Okkens und Kooistra 2010, Verstegen-Onclin und Verstegen 2008), was bei medikamentell induzierter Suppression dieses Hormons und dem daraus resultierenden Abort verdeutlicht werden kann (Concannon et al. 1988, Feldman und Nelson 2004, Schaefers-Okkens und Kooistra 2010).

Relaxin wird hierbei als die Prolaktinsekretion steigerndes Hormon in der Trächtigkeit diskutiert (Concannon et al. 2009, Günzel-Apel et al. 2006, Johnson 2008a, Verstegen-Onclin und Verstegen 2008). Abbildung 2 zeigt den parallelen Verlauf der Prolaktin- und Relaxinkonzentrationen im Verlauf der Gravidität.

Zum Ende der Trächtigkeit kann ein gegensätzliches Verhalten von Prolaktin und Progesteron beobachtet werden: während des antepartalen Progesteronabfalls kommt es gleichzeitig zur steigenden Ausschüttung von Prolaktin (Baan et al. 2008, Concannon et al. 2009, Gräf 1978, Johnston et al. 2001b, Kooistra und Okkens 2001). Nach Erreichen von Spitzenwerten um 117 ± 24 ng/ml kurz vor der Geburt fällt Prolaktin ab, um dann beim Säugen der Welpen wieder anzusteigen (Johnston et al. 2001b).

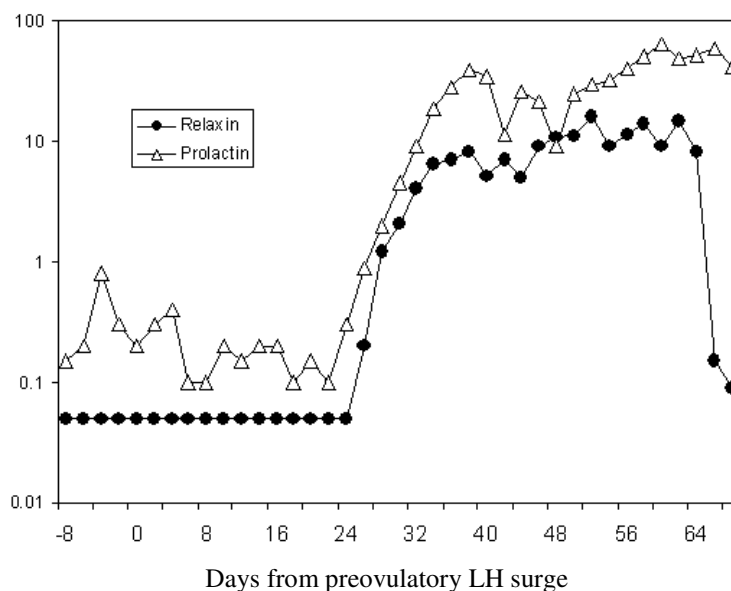


Abb. 2: Serumkonzentrationen von Relaxin und Prolaktin im Verlauf der caninen Gravidität (aus: Concannon et al. 2009: Endocrine control of ovarian function in dogs and other carnivores)

5.1.1.5 Cortisol

Cortisol spielt eine wichtige Rolle in der Geburtsvorbereitung. Es wird unter Einwirkung von Stress gegen Ende der Schwangerschaft vermehrt von der fetalen Nebennierenrinde gebildet und freigesetzt. Über die Plazenta gelangt es in den maternalen Blutkreislauf und wirkt sich positiv auf die Östrogenfreisetzung aus (Baan et al. 2008, Johnson 2008b, Johnston et al. 2001b, Schäfer-Somi 2010b, Tibary und Memon 2003). Concannon diskutiert ebenso wie McDonald und Verstegen-Onclin eine luteolytische Wirkung des Cortisols (Concannon et al. 1988, McDonald 1989, Verstegen-Onclin und Verstegen 2008).

5.1.1.6 ProstaglandinF_{2α}

Bei der Hündin ist vor allem der PGF_{2α}-Metabolit 13,14-dihydro-15-keto ProstaglandinF_{2α} (PGFM) von bedeutender Rolle und wird zum Trächtigkeitseende ausgeschüttet, wobei der genaue Bildungsort bis dato noch nicht ermittelt werden konnte. Vermutet wird jedoch eine utero- bzw. fetoplazentare Bildungsstätte (Concannon et al. 1988, Concannon 2009, Kowalewski et al. 2010, Luz et al. 2006, Schäfer-Somi 2010a). PGFM wirkt luteolytisch. Dadurch kommt es zum gleichzeitigen Abfall von Progesteron bei PGFM-Ausschüttung, was Abbildung 3 verdeutlicht. Als Resultat der PGFM-vermittelten Luteolyse wird unter schwindendem Progesteroneinfluss einerseits die Uterusblockade im Zusammenspiel mit Östrogen aufgelöst, andererseits hat PGFM einen direkten verstärkenden Einfluss auf die Uteruskontraktilität und die Oxytocinausschüttung aus dem Hypophysenhinterlappen (Baan et al. 2008, Concannon et al. 1988, Feldman und Nelson 2004, Johnston et al. 2001b, Luz et al. 2006, Verstegen-Onclin und Verstegen 2008).

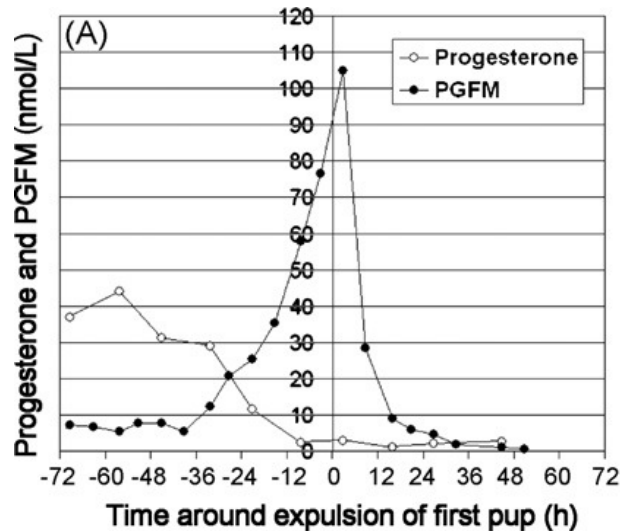


Abb. 3: Progesteronabfall bei der trächtigen Hündin vor Spontangeburt mit gleichzeitig steigenden PGFM-Konzentrationen (aus: Baan et al. 2008: Hormonal changes in spontaneous and aglépristone-induced parturition in dogs).

5.2 Die humane Gravidität

Die humane Schwangerschaft hat eine durchschnittliche Dauer von 40 Wochen \pm 10 Tage, gerechnet ab dem 1. Tag der letzten Periodenblutung, bzw. von ca. 38 Wochen, gerechnet ab der Ovulation (Reister 2007, Steldinger und Klosterhalfen 2005). Humane Eizellen bleiben nach der Ovulation ca. 8-12 (-24) Stunden befruchtungsfähig (Nieschlag et al. 2008, Reister 2007, Steldinger und Klosterhalfen 2005). Um ein optimales Befruchtungsergebnis zu erzielen, werden die bis zu drei Tage überlebends- und befruchtungsfähigen Spermien nach Kohabitation in den Krypten des Zervixkanals gespeichert (Reister 2007, Steldinger und Klosterhalfen 2005). Die dafür nötige Aszension der Spermien in den oberen Teil der Vagina wird im Laufe der Follikelphase zunehmend erleichtert, da es aufgrund steigender Östrogenkonzentrationen zur Verflüssigung des in anderen Zyklusphasen für die Spermien impermeablen Zervixschleimes kommt (Nieschlag et al. 2008).

Nach der Befruchtung im Eileiter finden innerhalb der nächsten Tage mehrere Furchungsteilungen statt, bevor der Conceptus nach 3-4 Tagen den Eileiter verlässt und in den Uterus wandert (Holzgreve et al. 2007, Nieschlag et al. 2008, Reister 2007, Steldinger und Klosterhalfen 2005). Nach einer weiteren 3(-4)-tägigen Spanne, in der die Blastozyste im Uteruslumen flottiert (Nieschlag et al. 2008, Reister 2007), erfolgt

die Nidation 5-6 Tage und die Implantation ca. 10 (Steldinger und Klosterhalfen 2005) - 14 Tage post fertilisationem (Holzgreve et al. 2007, Zygmunt 2006). Mit Abschluss der Implantation beginnt die Anbildung der für den Menschen typischen Placenta haemochorialis (Zygmunt 2006).

5.2.1 Funktionen der Plazenta

Eine funktionierende Plazenta ist aufgrund ihrer schützenden und ernährenden Funktionen essentiell für den sich entwickelnden Organismus. Einerseits bietet sie mechanischen Schutz, andererseits erfolgt über sie der materno-fetale Stoffaustausch, bei dem mittels Diffusion, aktivem Transport oder Pinozytose (Steldinger und Klosterhalfen 2005) ein Übertritt von Nährstoffen, Ionen, Wasser, Gasen, Immunglobulinen und Hormonen ermöglicht wird (Deutzmann 2010, Nieschlag et al. 2008, Reister 2007). Außerdem bildet die Plazenta eine Barriere zwischen maternalem und fetalem Kreislauf. Diese Barriere wird Plazentaschranke genannt (Steldinger und Klosterhalfen 2005).

Neben der Ernährungs- und Schutzfunktion erfüllt die Plazenta die Aufgabe einer endokrinen Drüse. Nach ihrer vollständigen Ausbildung werden von ihr die für die Schwangerschaft essentiellen Hormone hCG, hPL, Östrogen und Progesteron gebildet (Holzgreve et al. 2007, Reister 2007, Zygmunt 2006).

5.2.2 Hormonprofil der humanen Schwangerschaft

Im Gegensatz zur Hündin übersteigt die 40 Wochen dauernde humane Schwangerschaft deutlich die Länge der 14-tägigen Lutealphase des Zyklus, an deren Ende die Luteolyse steht. Zur Vermeidung des aus der Auflösung des Gelbkörpers resultierenden Progesteronabfalls und der unmittelbaren Gefährdung der Gravidität durch Regression und Abstoßung des Endometriums, muss die Progesteronsekretion durch Umwandlung des zyklischen Corpus luteum in das Corpus luteum graviditatis aufrechterhalten werden. Dies geschieht im ersten Trimenon – vor allem in den ersten 8-10 Schwangerschaftswochen – unter dem Einfluss des humanen Chorion-

gonadotropins hCG (Deutzmann 2010, Holzgreve et al. 2007, Reister 2007, Silbernagl und Despopoulos 2001, Steldinger und Klosterhalfen 2005).

5.2.2.1 Humanes Choriongonadotropin hCG

Dieses vom Trophoblasten gebildete Glykoprotein besteht aus einer α - und einer β -Untereinheit, wobei erstere identisch mit der α -Untereinheit von LH, FSH und TSH ist. Somit ist eine Unterscheidung besagter Hormone nur über die β -Untereinheit möglich (Holzgreve et al. 2007, Nieschlag et al. 2008, Zygmunt 2006). Diese Struktur-analogie kann vor allem in der Frühgravidität zu einer hCG-induzierten (Über-) Stimulation der TSH-Rezeptoren und einer daraus resultierenden Schwangerschaftshyperthyreose, bzw. Schwangerschaftsthyreotoxikose führen (Hershman 2000).

Neben der den Gelbkörper erhaltenden Funktion ist hCG unter anderem an der Stimulation der fetalen Nebennierenrinde zur Bildung des Steroids Dehydroepiandrosteron-S (DHEA-S) beteiligt (Holzgreve et al. 2007, Silbernagl und Despopoulos 2001, Steldinger und Klosterhalfen 2005, Zygmunt 2006).

Aufgrund seiner frühen Nachweisbarkeit im Blut und Urin eignet sich hCG zur Schwangerschaftsdiagnose und findet Verwendung in Schwangerschaftstests (Holzgreve et al. 2007, Nieschlag et al. 2008, Silbernagl und Despopoulos 2001, Steldinger und Klosterhalfen 2005, Zygmunt 2006). Konzentrationsmaxima werden ca. 10 Wochen nach Befruchtung erreicht und fallen danach allmählich ab (Steldinger und Klosterhalfen 2005, Zygmunt 2006).

5.2.2.2 Humanes Plazentalaktogen hPL

Ein weiteres plazentares Hormon ist das humane Plazentalaktogen hPL, welches ab der 8. bis zur 36. Schwangerschaftswoche in steigenden Konzentrationen gebildet wird (Holzgreve et al. 2007, Steldinger und Klosterhalfen 2005). Eine der Hauptaufgaben des bei der Mutter anabol und lipolytisch wirkenden Hormons ist die Stimulation der Brust und somit, im Zusammenspiel mit Prolaktin und den Steroidhormonen Progesteron und Östrogen, die Vorbereitung auf die Laktation (Holzgreve et al. 2007, Steldinger und Klosterhalfen 2005, Zygmunt 2006). Durch seine Ähnlichkeit mit dem hypophysären Wachstumshormon GH beeinflusst es außerdem das

Wachstum und die Entwicklung des Fetus (Reister 2007, Steldinger und Klosterhalfen 2005).

5.2.2.3 Progesteron

Wichtigstes schwangerschaftserhaltendes Hormon ist das zu 80% aus maternalem Cholesterol synthetisierte Gestagen Progesteron (Deutzmann 2010, Holzgreve et al. 2007, Nieschlag et al. 2008). Durch Tonusminderung im Uterus verhindert dieses Steroidhormon vorzeitige myometriale Kontraktionen (sog. „Uterusblock“) und wirkt östrogenantagonisierend. Während der Lutealphase werden wie beschrieben durch die Proliferation der Uterusschleimhaut optimale Bedingungen für die Nidation und Implantation des Conceptus geschaffen. Zusätzlich erfolgt durch Viskositätserhöhung des Zervixschleimes bei gleichzeitiger Verkleinerung des Muttermundes der Verschluss der Zervix (Silbernagl und Despopoulos 2001, Steldinger und Klosterhalfen 2005).

Vor allem gegen Ende der Schwangerschaft wirkt Progesteron stimulierend auf die Brustdrüse und trägt zur Vorbereitung auf die Laktation bei (Deutzmann 2010, Steldinger und Klosterhalfen 2005).

Bildungsort ist während der Lutealphase und der Frühgravidität (hier hCG-abhängig) das Corpus luteum – nach dessen Funktionsverlust fungiert ab der 8.-10. Schwangerschaftswoche die humane Plazenta als alleiniger Bildungsort (Steldinger und Klosterhalfen 2005).

5.2.2.4 Östrogen

Zum Ende der Schwangerschaft hin finden sich steigende Östrogenkonzentrationen (Silbernagl und Despopoulos 2001). Die damit verbundenen Veränderungen am Endometrium helfen bei der Auslösung der Geburt.

Östrogen, welches zu diesem Zeitpunkt in der Plazenta aus fetalem DHEA-S gebildet wird (Holzgreve et al. 2007, Reister 2007, Zygmunt 2006), sorgt am Ende der Schwangerschaft für den vermehrten Einbau von Oxytocinrezeptoren. Dadurch wird die Myometriumskontraktilität erhöht (Holzgreve et al. 2007). Gleichzeitig sorgt eine

östrogenvermittelte Depolarisierung des Uterus für eine gesteigerte Erregbarkeit (Silbernagl und Despopoulos 2001, Steldinger und Klosterhalfen 2005).

Seine stimulierende Wirkung auf die weibliche Brust trägt zur Vorbereitung auf die Milchbildung bei.

5.2.2.5 Prolaktin

Das hypophysäre Polypeptidhormon Prolaktin ist das für die Laktogenese essentielle Hormon des weiblichen Organismus (Greb und Kiesel 2007). Seine Ausschüttung ist vor allem während der 2. Schwangerschaftshälfte gesteigert, wo es in Verbindung mit Progesteron, Östrogen und humanem Plazentalaktogen stimulierend auf die Brustentwicklung wirkt (Silbernagl und Despopoulos 2001, Steldinger und Klosterhalfen 2005). Gehemmt wird Prolaktin durch Dopamin, wohingegen TRH sekretionssteigernd wirkt (Greb und Kiesel 2007, Holzgreve et al. 2007, Silbernagl und Despopoulos 2001). Ein Releasing-Hormon ist nicht bekannt (Holzgreve et al. 2007).

Weitere – hier untergeordnete – Schwangerschaftshormone sind Relaxin (welches in geringen Mengen in der Plazenta gebildet wird und für die Ruhigstellung des Uterus während der Gravidität sorgt (Steldinger und Klosterhalfen 2005)), Oxytocin und die Prostaglandine $\text{PGF}_{2\alpha}$ und PGE_2 (beide wichtig für die Auslösung von Wehen) (Steldinger und Klosterhalfen 2005).

6. Fruchtbarkeitsstörungen

6.1 Die canine Infertilität

Die Ursachen einer schlechten Zuchtperformance der Hündin sind vielgestaltig und bedürfen einer genauen Untersuchung.

Neben der organisch bedingten Unfruchtbarkeit kann schlechtes Management von Seiten des Züchters für mangelnden Zuchterfolg verantwortlich gemacht werden. Nelson und Feldman zufolge sind die meisten zur Untersuchung gebrachten Hündinnen fertil. Beide Autoren sehen falsches Deckmanagement als Hauptgrund für

züchterischen Misserfolg. Hierbei stehen die Wahl des falschen Deck- bzw. Inseminationszeitpunktes, die Auswahl einer nicht zuchtreifen Junghündin, die Verwendung von Hündinnen fortgeschrittenen Alters mit schwindender Fruchtbarkeit oder der Einsatz infertiler Rüden im Vordergrund (Busch und Zerobin 2009, Dreier 2010a, Feldman und Nelson 2004, Johnston et al. 2001c, Münnich 2010, Schaefers-Okkens 2006).

Vor allem bei jungen Hündinnen muss bei ausbleibendem Zuchterfolg eine mögliche Fehlbildung im Bereich der Geschlechtsorgane in Betracht gezogen werden. Dazu zählen z. B. Strikturen, vaginale Hypo- bzw. Hyperplasien, persistierende Hymina, Ovaraplasien, Chromosomenaberrationen, Hermaphroditismus oder der sehr selten beobachtete beidseitige Verschluss der Eileiter (Feldman und Nelson 2004, Goericke-Pesch 2010, Johnston et al. 2001c, Münnich 2010, Root Kustritz 2003, Schaefers-Okkens 2006, Troedsson und Madill 2004).

6.1.1 Zyklusanomalien

Neben den oben genannten rein mechanisch bedingten Fruchtbarkeitsstörungen finden sich häufig endogen bedingte Störungen im Reproduktionsgeschehen. Zyklusanomalien stehen hier an erster Stelle.

Hin und wieder tritt das Bild einer „Stillen Läufigkeit“ auf. Dabei handelt es sich um einen fertilen Zyklus, der ohne äußere Anzeichen einer Läufigkeit mit fehlender Blutung und fehlender Verhaltensänderung (Deckbereitschaft) einhergeht (England 2006, Feldman und Nelson 2004, Goericke-Pesch 2010, Münnich 2010, Root Kustritz 2003, Schaefers-Okkens und Kooistra 2010). Dieser, auch als weiße Läufigkeit bezeichnete Zyklus, kann ohne regelmäßige Progesteronbestimmung oder wöchentliche Zytologie leicht übersehen werden (Johnston et al. 2001c).

Ein weiteres, vornehmlich bei der jungen Hündin beobachtetes Phänomen ist der so genannte „Split-Östrus“, der durch eine Unterbrechung der Läufigkeit vor der Ovulation gekennzeichnet ist. Nach ca. 2-10 Wochen tritt die Hündin erneut in eine (jetzt fertile) Läufigkeitsphase mit Ovulation ein (Busch und Zerobin 2009, Dreier 2010a, England und Russo 2006, England 2006, Feldman und Nelson 2004, Goericke-Pesch 2010, Meyers-Wallen 2007, Schaefers-Okkens und Kooistra 2010). Johnston und Kustritz vermuten hinter dem Bild des geteilten Östrus eine ungenügende Gonadotropinsekretion (Johnston et al. 2001c).

Völliges Fehlen des Zyklusgeschehens wird als Anöstrie bezeichnet. Dabei ist zwischen dem primären (Hündin war noch nie läufig) und dem sekundären Anöstrus (Hündin hatte regelmäßige Zyklen die jetzt ausbleiben) zu unterscheiden (Dreier 2010a, Feldman und Nelson 2004, Goericke-Pesch 2010, Johnston et al. 2001c).

Als Gründe für einen primären Anöstrus sind z. B. Missbildungen oder eine vorausgegangene (dem Besitzer unbekannt) Frühkastration zu nennen.

Hauptmerkmal des sekundären Anöstrus ist ein verlängertes Interöstrusintervall auf mehr als 10-12 (-18) Monate. Ausnahmen hiervon bilden die bereits erwähnten monöstrischen Rassen, wie z. B. Basenji, Dingo oder Wolf-Hund-Mischlinge (Feldman und Nelson 2004, Goericke-Pesch 2010, Jöchle und Andersen 1977, Johnston et al. 2001a).

Physiologische Verlängerungen des Interöstrusintervalls werden oftmals bei älteren Hündinnen beobachtet. Dennoch können verschiedene Krankheitsbilder einen Anöstrus auslösen. So empfiehlt z. B. Dreier in Übereinstimmung mit anderen Autoren bei Vorliegen eines sekundären Anöstrus die Überprüfung der Schilddrüsen- und der Nebennierenfunktion, da seiner Meinung nach Dysfunktionen beider Organe mit Fruchtbarkeitsstörungen in Verbindung gebracht werden können (Busch und Zerobin 2009, Dreier 2010a, Feldman und Nelson 2004, Goericke-Pesch 2010, Johnston et al. 2001c, Münnich 2010, Root Kustritz 2003, Schaefers-Okkens 2006, Schaefers-Okkens und Kooistra 2010, Troedsson und Madill 2004).

Auch luteale Ovarzysten verlängern durch permanente Progesteronsekretion den Metöstrus und verhindern somit den Anöstrus und einen darauf folgenden neuen Zyklus (Feldman und Nelson 2004, Johnston et al. 2001c).

Iatrogen kann eine Anöstrie durch Medikamentengaben, wie z. B. Glucocorticoide, Anabolika, Androgene oder Progestagene ausgelöst werden (Goericke-Pesch 2010, Johnston et al. 2001c, Schaefers-Okkens 2006, Schaefers-Okkens und Kooistra 2010).

Verkürzungen des Interöstrusintervalls auf unter 4 Monate ziehen oft einen infertilen Zyklus nach sich, da die nötige Reparatur des Endometriums innerhalb dieses Zeitraumes nur insuffizient durchgeführt werden kann (Busch und Zerobin 2009,

Feldman und Nelson 2004, Goericke-Pesch 2010, Günzel-Apel et al. 2006, Johnston et al. 2001c, Meyers-Wallen 2007).

Eine weitere Variante der Zyklusstörungen ist der persistierende Östrus, bei dem die Hündin über einen Zeitraum von mehr als 21-28 Tagen Östrusanzeichen äußert. Der Hyperöstrinämie zugrunde liegende Ursachen sind einerseits östrogensezernierende Ovarzysten, Granulosazelltumoren oder – iatrogen bedingt – Östrogengaben zur Inkontinenzbehandlung (Dreier 2010a, Feldman und Nelson 2004, Goericke-Pesch 2010, Johnston et al. 2001c, Root Kustritz 2003, Schaefers-Okkens 2006, Schaefers-Okkens und Kooistra 2010).

6.1.2 Störungen der Gravidität

Findet trotz physiologischem Zyklus und erfolgreicher Bedeckung keine Geburt lebensfähiger Welpen statt, so wird dies als Infertilität bezeichnet. Die zugrunde liegenden Ursachen können entweder infektiösen oder nichtinfektiösen Charakter haben.

Zu den nichtinfektiösen Gründen von Fruchtresorptionen, Aborten oder Frühgeburten zählen sowohl der Einsatz von Medikamenten (Corticosteroide, Prolaktinhemmer), Traumata, akute / chronische oder endokrine Erkrankungen des Muttertieres wie Hypothyreose oder Morbus Cushing, die durch Progesteronmangel gekennzeichnete Gelbkörperinsuffizienz (Hypoluteinismus), Missbildungen der Feten oder Metropathien (Busch und Zerobin 2009, Dreier 2010a, Johnston et al. 2001c, Meyers-Wallen 2007, Münnich 2010, Schaefers-Okkens und Kooistra 2010).

Infektiös bedingte Trächtigkeitsstörungen können durch Virusinfektionen (canines Herpesvirus CHV-1, canines Adenovirus, Parvovirose, Staupe), Bakterien (E. coli, Streptokokken, Staphylokokken, Mycoplasma canis, Salmonellen, Campylobacter, Brucella canis) oder Parasiten (Toxoplasmen, Neospora caninum) hervorgerufen werden (Busch und Zerobin 2009, Dreier 2010a, Feldman und Nelson 2004, Johnston et al. 2001c, Münnich 2010, Root Kustritz 2003).

6.2 Die Unfruchtbarkeit der Frau

Ein unerfüllter Kinderwunsch ist oftmals Grund für den Besuch beim Gynäkologen und die genaue Erfassung der zugrunde liegenden Mechanismen.

Definitionsgemäß wird beim Menschen zwischen Infertilität und Sterilität unterschieden. Während der Begriff Infertilität für das Unvermögen eine bestehende Schwangerschaft auszutragen steht, bezeichnet der Terminus Sterilität die Unfähigkeit zur Konzeption trotz regelmäßigen ungeschützten Geschlechtsverkehrs innerhalb von 2 Jahren (Lübke 2009, Ludwig 2006, Neulen und Neises 2007, Schultze-Mosgau et al. 2007).

Die Auslöser der Kinderlosigkeit liegen sowohl bei der Frau (30-35%), beim Mann (25-30%) oder bei beiden Partnern (35-40%). In 5-10% der Fälle kann kein zugrunde liegendes Problem gefunden werden, man bezeichnet dies als idiopathische Sterilität (Neulen und Neises 2007).

Im Folgenden ist das Augenmerk auf Fruchtbarkeitsstörungen der Frau gerichtet.

6.2.1 Nichtorganische Ursachen

Wichtiger Faktor für eine sinkende Fruchtbarkeit der Frau ist das Lebensalter. Mit zunehmendem Alter sinkt die natürliche Fruchtbarkeit der Frau, was sich ab dem 40. Lebensjahr mit einer Konzeptionswahrscheinlichkeit von nur mehr 10% und ab dem 45. Jahr von unter 5% bei gleichzeitig steigendem Abortrisiko äußert (Imthurn et al. 2008, Ludwig 2006, Schultze-Mosgau et al. 2007, Spitzer 2001).

Neben dem Alter müssen auch die Lebensumstände der Betroffenen berücksichtigt werden. So können eine ungesunde Lebensweise (Rauchen, Ernährungsfehler, Untergewicht oder Stress), bestehende Allgemeinerkrankungen (z.B. endokrine Störungen, Autoimmunerkrankungen, Nierenerkrankungen) und die Einnahme bestimmter Medikamente die Gametenreifung negativ beeinflussen (Imthurn et al. 2008, Neulen und Neises 2007, Schultze-Mosgau et al. 2007, Spitzer 2001).

Auch psychische Komponenten, wie z.B. eine gestörte Sexualität der Geschlechtspartner oder Erfolgsdruck bei Kinderlosigkeit müssen in Betracht gezogen werden.

6.2.2 Organische Ursachen

Neben den sich in der Pubertät manifestierenden Störungen der Geschlechtsentwicklung wie Chromosomenanomalien, Gonadendysgenesien oder Intersexualität zählen auch Fehlbildungen der weiblichen Geschlechtsorgane wie Uterussepten oder ein Uterus bicornis zu den angeborenen Ursachen von Fruchtbarkeitsstörungen der Frau (Bühling 2009, Imthurn et al. 2008, Neulen und Neises 2007, Stauber 2005).

Vorausgegangene abdominale Operationen, Endometriosen, Infektionen oder Extrauterin graviditäten können zu massiver Entzündung mit daraus resultierender Verklebung und Funktionsstörung bis hin zum vollständigen Verschluss der Eileiter führen und werden den mechanischen Infertilitätsursachen zugeordnet (Imthurn et al. 2008, Ludwig 2006, Neulen und Neises 2007, Popovici 2009, Schultze-Mosgau et al. 2007, Spitzer 2001, Stauber 2005).

Weitere mechanisch-funktionelle Störungen finden sich im Uteruslumen. Hier beeinträchtigen intramurale Myome den ordnungsgemäßen Aufbau des Endometriums, während intrakavitäre Endometriumspolypen oder Verklebungen nach vorausgegangener Kürettage das Lumen verengen oder verlegen können (Bühling 2009, Imthurn et al. 2008, Ludwig 2006, Neulen und Neises 2007, Schultze-Mosgau et al. 2007, Stauber 2005).

Zervikale und vaginale Ursachen einer Unfruchtbarkeit liegen in Veränderungen des Zervixschleimes (mangelnde Verflüssigung zum Zeitpunkt der Ovulation) oder Stenosen begründet (Bühling 2009).

Endokrine Imbalancen bilden mit ca. 40% eine der Hauptursachen für Störungen im Fortpflanzungsgeschehen. Vor allem ovarielle Beeinträchtigungen resultieren in Sterilität. Hierbei findet die Beeinflussung auf verschiedenen Ebenen statt: Störungen auf hypothalamisch-hypophysärer Ebene werden unter dem Begriff hypogonadotrope normoprolaktinämische Ovarialinsuffizienz zusammengefasst und ziehen eine unzureichende Ausschüttung von GnRH und demzufolge von FSH und LH nach sich. Für den weiblichen Zyklus bedeutet dies Amenorrhoe und Anovulation. Ovarielle Funktionseinschränkungen, die die Ausbildung des Corpus luteum betreffen, werden normogonadotrop normoprolaktinämisch genannt und entstehen durch Follikelreifungs-

störungen in der ersten Zyklushälfte. Beim Vorliegen dieses Krankheitsbildes unterbleibt die regelgerechte Anbildung eines funktionierenden Gelbkörpers, was wiederum das Aufrechterhalten einer Schwangerschaft unmöglich macht. Die primäre Funktionsstörung der Eierstöcke wird als hypergonadotrope Ovarialinsuffizienz bezeichnet und ist durch hohe FSH-Spiegel im Blut gekennzeichnet. Diesem Krankheitsbild liegt ein Mangel an aktivem Ovargewebe zugrunde. Frauen mit hyperandrogenämischer Ovarialinsuffizienz infolge von Ovar-, Nebennierenrinden- oder Hypophysentumoren zeigen deutliche Virilisierungserscheinungen bei massiv erhöhten Androgenkonzentrationen (Ludwig 2006, Neulen und Neises 2007, Schultze-Mosgau et al. 2007, Spitzer 2001, Stauber 2005).

Eine weitere fruchtbarkeitsrelevante Hormonstörung der Hypophyse ist die Hyperprolaktinämie, welche oft im Zusammenhang mit einer Hypothyreose beobachtet wird. Hohe Konzentrationen an Prolaktin hemmen die pulsatile Freisetzung von GnRH, wodurch die Ausschüttung der Gonadotropine LH und FSH gestoppt wird und infolgedessen die Stimulation des Ovars ausbleibt. Zu den klinischen Anzeichen einer Hyperprolaktinämie gehören die Galaktorrhoe und Zyklusstörungen wie Anovulation und Amenorrhoe. Aufgrund des Östrogenmangels und einer prolaktinvermittelten Stimulation der adrenalen Androgensynthese zeigen sich Androgenisierungserscheinungen bei der Patientin (Lübke 2009, Mattle und Wildt 2010, Neulen und Neises 2007, Rossmanith 2006, Schultze-Mosgau et al. 2007, Spitzer 2001, Stauber 2005).

6.2.3 Störungen der Gravidität

Komplikationen in der Schwangerschaft beim Menschen können sowohl von Seiten der Mutter, als auch durch das sich entwickelnde Kind ausgelöst werden. Im Gegensatz zum Tier finden bei der schwangeren Frau regelmäßige Untersuchungen statt, bei denen abnorme Entwicklungen frühzeitig festgestellt und nötige Behandlungen eingeleitet werden können. Im Folgenden werden einige Beispiele für Schwangerschaftskomplikationen genannt.

Nidationsstörungen wie die ektopische Gravidität erfordern genauso wie die Trophoblastenerkrankungen Chorionkarzinom und Blasenmole eine chirurgische Intervention, wohingegen es bei Chromosomenaberrationen des Fetus, Endokrino-

pathien der Mutter (Schilddrüsenstörungen, Diabetes mellitus), Gelbkörperinsuffizienzen, Infektionen, Anämien oder nach Traumata zum Spontanabort kommen kann. Auch das Vorliegen von maternalen Fehlbildungen, Tumoren oder Intoxikationen können zum Abbruch der Schwangerschaft führen (Schmider-Ross 2009).

7. Schilddrüse und Reproduktion

7.1 Schilddrüse und Reproduktion der Hündin

7.1.1 Die canine Schilddrüse und deren Einfluss auf die Fruchtbarkeit der Hündin

In der Literatur finden sich viele Textstellen in denen das Vorliegen einer Schilddrüsenstörung unmittelbar mit Fruchtbarkeitsstörungen der Hündin in Verbindung gebracht wird. Obwohl die zugrunde liegenden Mechanismen bis dato nicht vollständig geklärt sind und kontrovers diskutiert werden, sehen viele Autoren eine klinisch manifeste Hypothyreose als Ursache für Zyklusstörungen wie verlängertes Interöstrusintervall, verlängerten Proöstrus oder Anöstrie, bzw. für Infertilität, Scheinträchtigkeit, Störungen der Gametenreifung, Galactorrhoe oder Abort (Cooke et al. 2004, Davidson und Feldman 2006, Dreier 2010a, England 2006, Grundy et al. 2002, Johnston et al. 2001c, Münnich 2010, Okkens et al. 1992, Schaefers-Okkens und Kooistra 2010).

Vor allem das Wechselspiel zwischen dem vom Hypothalamus sezernierten TRH und dem hypophysären Prolaktin wird als mögliche Ursache für Zyklusstörungen beschrieben (England 2006, Goericke-Pesch 2010, Johnson 1994, Johnson 2002, Wehrend 2010a).

Hypothyreosebedingt kommt es im Rahmen der Hypothalamus-Hypophysen-Schilddrüsenachse zu einer gesteigerten Sekretion von TRH, welches die Ausschüttung von sowohl TSH, als auch von Prolaktin anregt. Diese Sekretionssteigerung von Prolaktin wiederum führt zu einer Hemmung der Gonadotropinsekretion von LH und FSH und somit zu Verschiebungen im Zyklusgeschehen der Hündin mit verlängertem Anöstrus. Chastain findet bei 3 von 12 Hündinnen mit klinisch manifester Hypothyreose eine Galactorrhoe vor und Cortese dokumentiert 1997 einen Fall von hypothyre-

osebedingter Galactorrhoe bei einer 2-jährigen Mischlingshündin, welche durch Thyroxinsupplementierung Symptomfreiheit erlangte (Chastain und Schmidt 1980, Cortese et al. 1997). Einen vergleichbaren Fall stellt Buckrell vor: eine von ihm untersuchte Chesapeake Bay Retriever Hündin zeigte ausgeprägte Anzeichen einer Hypothyreose bei gleichzeitig vorliegender Galactorrhoe. Auch hier konnte eine Substitution mit Thyroxin Abhilfe schaffen (Buckrell und Johnson 1986). Dreier und Wehrend empfehlen bei Vorliegen von verlängerten Interöstrusintervallen und Scheinträchtigkeiten eine Überprüfung der Schilddrüsenfunktion und der Prolaktinsekretion, um dann nötigenfalls mit einer Thyroxinsubstitution oder einer Antiprolaktintherapie zu arbeiten (Dreier 2010a, Wehrend 2010a).

Der positive Effekt einer Schilddrüsenhormonsupplementierung bei infertilen Hunden wird von mehreren Autoren berichtet, unter ethischen Aspekten gleichzeitig aber auch im Hinblick auf eine mögliche Vererbung dieses Krankheitsbildes kontrovers diskutiert.

Goericke-Pesch beschreibt in ihren Untersuchungen übereinstimmend mit England, Freshman, Grundy, Johnston, Okkens und Wehrend eine Normalisierung des Zyklusgeschehens unter Thyroxinsubstitution innerhalb von 4-6 Monaten (England und Russo 2006, Freshman 1991, Goericke-Pesch 2010, Grundy et al. 2002, Johnston et al. 2001b, Okkens et al. 1992, Wehrend 2010a). Eine Fallstudie von Peter stellt eine hypothyreote Boxerhündin vor, die nach mehreren gescheiterten Zuchtversuchen neun Monate nach Beginn der Substitutionstherapie trächtig wird und 4 Welpen wirft (Peter et al. 1989).

Eine Verbesserung der Fruchtbarkeit durch Verabreichung von Levothyroxin an schilddrüsengesunde Hunde kann Freshman zufolge jedoch nicht erzielt werden (Freshman 1991), gleiches wird von Guttierrez und Meredith für das Pferd berichtet (Guttierrez et al. 2002, Meredith und Dobrinski 2004).

Einen direkten Zusammenhang zwischen Zyklusstand und Schilddrüsenhormonkonzentrationen veranschaulichen Reimers et al. in ihren Untersuchungen. Sie demonstrieren 1984 in ihrer Studie an 30 Beagle-Hündinnen, dass die Thyroxinspiegel (sowohl basal, als auch nach Stimulation durch exogenes TSH) in den durch Progesteron beeinflussten Zyklusstadien (Diöstrus und Gravidität) deutlich höher sind

als in den übrigen Brunstphasen, bzw. im Anöstrus. Bezüglich der T_3 -Konzentration konnten erhöhte Werte bei diöstrischen Hündinnen im Vergleich zu männlichen oder den weiblichen Tieren im Pro- oder Anöstrus, der Gravidität oder der Laktation gemessen werden (Reimers et al. 1984).

Monty stützt diese These Jahre zuvor in seinen Versuchen mit radioaktiv markiertem ^{125}Iod . Auch er weist im Vergleich zum Anöstrus während des Diöstrus und in der Gravidität eine erhöhte Schilddrüsenaktivität und Umsetzung von ^{125}Iod nach. Ferner vermutet er eine östrogenbedingte Steigerung der Thyreoglobulinkonzentration im Blut, die eine erhöhte Sekretion von T_4 zur Folge hat (Monty et al. 1979).

Ganz im Gegensatz zu den oben genannten Untersuchungen steht die 2007 veröffentlichte Studie von Panciera. Darin beschäftigt er sich mit den Einflüssen einer induzierten Schilddrüsenunterfunktion auf die Reproduktionsleistung der Hündin und verwendet hierzu 9 induziert-hypothyreote und 9 schilddrüsengesunde Tiere. Beurteilt werden unter anderem Libido, fetale Resorptionsrate, Dauer der Gravidität, Qualität der Wehen, Wurfgröße, Geburtsgewicht und Überlebensrate der Welpen. Hierbei können keine signifikanten Störungen der Fruchtbarkeit oder des Zyklusablaufes bei den hypothyreoten Hündinnen festgestellt werden. Lediglich eine schwächere Wehentätigkeit, eine erhöhte perinatale Sterblichkeitsrate und allgemeine Lebensschwäche der Welpen im Vergleich zur Kontrollgruppe weisen auf Reproduktionsprobleme der hypothyreoten Muttertiere hin (Panciera et al. 2007).

Übereinstimmend mit diesen Ergebnissen beobachten weder Beale noch Graham und Nachreiner ein vermehrtes Auftreten von caniner Infertilität bei gestörter Schilddrüsenfunktion (Beale et al. 1992, Graham et al. 1999).

Auch die Untersuchung von Segalini und Hericher an insgesamt 204 Hunden fünf verschiedener Rassen kann keine negative Beeinflussung der Fruchtbarkeit durch das Vorliegen einer Schilddrüsenstörung nachweisen (Segalini et al. 2009).

Scott-Moncrief und Feldman/Nelson sehen Schilddrüsenstörungen als Infertilitätsursache für überbewertet an (Feldman und Nelson 2004, Scott-Moncrieff 2007). Johnson kommt zusammenfassend zu dem Schluss, dass Dysfunktionen der Schilddrüse nicht zwingend mit Reproduktionsstörungen vergesellschaftet sind (Johnson 1994).

7.1.2 Der Einfluss der Kastration der Hündin auf die Schilddrüsenfunktion

Van der Walt untersucht 1983 die Auswirkungen der bilateralen Ovariectomie auf den caninen Schilddrüsenhaushalt. Anhand von Serienblutuntersuchungen kann er bei den zwölf von ihm untersuchten anöstrischen Schäferhündinnen feststellen, dass es – wie erwartet – unmittelbar nach der Ovariectomie zum massiven Östrogenabfall und darüber hinaus zum gravierenden Abfall der Schilddrüsenhormonkonzentrationen kommt. Sowohl T_3 , als auch T_4 und fT_4 fallen mit zeitlicher Verzögerung von einer Woche post operationem ab und pendeln sich im weiteren Verlauf auf um bis zu 22% erniedrigten Werten ein. Auch einen Konzentrationsabfall von Thyroxinbindendem Globulin (TBG) kann van der Walt nachweisen, was er durch den erniedrigten Östrogenspiegel erklärt. Mit seiner Studie gelingt es van der Walt die von mehreren Autoren vermutete Beeinflussung der Schilddrüsenfunktion durch eine beidseitige Ovariectomie zu verifizieren (van der Walt et al. 1983). Sowohl Panciera, als auch Reimers, Johnston/Kustritz und Milne und Hayes sehen in der Kastration ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung einer Hypothyreose, wohingegen Dixon in seiner Arbeit keinen Zusammenhang zwischen Kastrationsstatus und Schilddrüsenstörungen beobachten kann (Dixon et al. 1999, Johnston et al. 2001c, Milne und Hayes 1981, Panciera 1994, Reimers et al. 1990).

7.1.3 Die canine Schilddrüse und deren Veränderungen im Verlauf der Trächtigkeit

Im Gegensatz zu den für Wiederkäuer und den Menschen verfügbaren Daten liegen beim Hund nur wenige Verlaufsuntersuchungen zum Einfluss der Trächtigkeit auf die Schilddrüse vor.

Im Hinblick auf die Hormonspiegel im Serum lieferten Monty und Reimers wie bereits erwähnt den Nachweis, dass die Schilddrüsenaktivität und die Thyroxinkonzentration des Muttertieres während der Gravidität und im Diöstrus im Vergleich zu den übrigen Reproduktionsstadien signifikant erhöht sind (Monty et al. 1979, Reimers et al. 1984).

Monty kann außerdem aufzeigen, dass die Hormonproduktion des Welpen ca. 48-72 Std. nach der Geburt Maximalwerte erreicht und bringt dies mit dem Erhalt der Homiothermie, bzw. den gesteigerten Anforderungen an die Wärmeproduktion in Zusammenhang (Monty et al. 1979).

Bezüglich des Auftretens von Aborten oder der Resorption von Welpen während der Trächtigkeit finden sich in der Literatur zwar Hinweise, jedoch keine klinische Untersuchung, die einen derartigen Zusammenhang belegen kann (Johnson 2002, Johnston et al. 2001b, Münnich 2010). Darüber hinaus dokumentiert Panciera in seiner Studie an Hündinnen mit künstlich induzierter Hypothyreose lediglich lebensschwache Welpen mit erhöhter Sterblichkeitsrate, jedoch keinen Fall von Abort oder Fruchtresorption (Panciera et al. 2007).

Eine frühe experimentelle Arbeit von Friedmann, die sich mit den Beziehungen zwischen der Schilddrüsenfunktion und der Schwangerschaft der Fleischfresser beschäftigt, kommt zu dem Ergebnis, dass für thyreoidektomierte Tiere keinerlei Einschränkungen in der Zuchtverwendung bestehen. Alle von ihm untersuchten Tiere (9 Hunde und 1 Katze) wurden regelmäßig läufig bzw. rollig und durchliefen mehrere erfolgreiche Trächtigkeiten, die jedoch teilweise mit Totgeburten endeten. Aborte, Resorptionen oder Störungen in der Laktationsphase kann Friedmann nicht beobachten, die mehrfach aufgetretene Tetanie führt er auf das Fehlen der Nebenschilddrüsen zurück (Friedmann 1932).

7.1.4 Schilddrüsensonographie während der Trächtigkeit

Untersuchungen bezüglich der sonographisch darstellbaren Volumenveränderungen der Thyreoidea in der Schwangerschaft beim Hund wurden bis dato nur von Reese durchgeführt (Reese 2002).

In seinen Verlaufsuntersuchungen an zwei trächtigen Beagle-Hündinnen ermittelt er die Veränderungen der absoluten und relativen Schilddrüsenvolumina im wöchentlichen Abstand. Während zu Beginn der Trächtigkeit (zwischen dem 5. und 20. Tag) eine signifikante Zunahme des absoluten und des relativen Schilddrüsenvolumens festgestellt werden kann, stagniert diese überproportionale Größenzunahme in den

folgenden Schwangerschaftswochen. In dieser Zeitspanne vergrößert sich das Schilddrüsenvolumen lediglich in Übereinstimmung mit der Gewichtszunahme des trächtigen Tieres, um dann, ca. eine Woche vor der Geburt, deutlich abzufallen.

Somit kann Reese erstmals eine Beeinflussung des caninen Schilddrüsenvolumens durch die Trächtigkeit aufzeigen (Reese 2002).

7.2 Schilddrüse und Reproduktion der Frau

7.2.1 Die humane Schilddrüse und deren Einfluss auf die Fruchtbarkeit der Frau

Im Gegensatz zum Hund kann beim Menschen ein eindeutiger Zusammenhang zwischen der Schilddrüsenfunktion und dem Reproduktionszyklus der Frau hergestellt werden: Störungen in der Sexualentwicklung mit verzögertem oder verfrühtem Einsetzen der Pubertät können z. B. auf das Vorliegen einer Hypo- bzw. einer Hyperthyreose zurückgeführt werden (Hanker 1991, Krassas et al. 1999, Longcope 2000a, Longcope 2000b).

Aufgrund dieser Tatsache empfiehlt sich neben der gynäkologischen Untersuchung die Überprüfung des Schilddrüsenstatus bei Sterilität oder Infertilität der Frau.

Mehrere Autoren bestätigen eine Zunahme des Schilddrüsenvolumens im Verlauf des weiblichen Zyklus. Vor allem Rasmussen und Hegedüs können in ihren Ultraschallstudien an insgesamt 21 gesunden Frauen eine signifikante Schilddrüsenvergrößerung ab dem 16.-23. Zyklustag mit nachfolgender rascher Volumenverkleinerung zum Beginn des nachfolgenden Zyklus hin feststellen. Beide diskutieren eine mögliche gesteigerte Durchblutung der Schilddrüse als Ursache für diese Volumenzunahme, wobei Rasmussen anhand von Serien-Blutuntersuchungen nachweisen kann, dass die Tg-Konzentration parallel zu TSH und dem Schilddrüsenvolumen im Verlauf des Menstruationszyklus steigt. Somit schließt sie im Gegensatz zu Hegedüs eine rein durchblutungsbedingte Volumenzunahme der Schilddrüse aus (Hegedüs et al. 1986, Rasmussen et al. 1989b).

Zu den fruchtbarkeitsrelevanten Schilddrüsenstörungen zählen sowohl die Hypo- als auch die Hyperthyreose. Beide Formen führen zu Menstruationsstörungen, die durch Veränderungen in der Zykluslänge und der Blutungsmenge gekennzeichnet sind. Daraus ergibt sich das Bild der Oligo-, Meno- oder Amenorrhoe (Poppe et al. 2007). Die damit meist vergesellschaftete Anovulation kann durch den fehlenden Temperaturabfall in der Zyklusmitte verifiziert werden.

Beim Bild der Hypothyreose können diese Zyklusstörungen durch eine gesteigerte Prolaktinproduktion hervorgerufen werden. Bedingt durch den hypothyreoten Zustand wird vermehrt TRH sezerniert. Dieses hypothalamische Hormon steigert einerseits die Ausschüttung von TSH und regt andererseits die Freisetzung von Prolaktin an, was zur Hemmung von GnRH und den Gonadotropinen FSH und LH führt. Daraus resultieren eine Ovarinsuffizienz mit fehlender Östrogenbildung, eine Verhinderung der durch den LH-Gipfel ausgelösten Ovulation und die fehlende Anbildung eines funktionsfähigen Gelbkörpers (Fink und Hintze 2006, Gärtner 2009, Ludwig 2006, Mattle und Wildt 2010, Poppe et al. 2007, Rossmann 2006). Hanger zufolge ist das Vorliegen einer Hyperprolaktinämie zu 40-60% für die Ausbildung einer Lutealinsuffizienz verantwortlich (Hanger 1991).

Frauen, die an einer milden oder subklinischen Hypothyreose leiden, können trotz gestörter Ovarialtätigkeit fertile Zyklen durchlaufen und schwanger werden. Dennoch ist bei diesen Patientinnen das Risiko eines Spontanabortes in der Frühgravidität massiv erhöht (Longcope 2000b, Ludwig und Schulte 2005, Pérez-López 2007, Poppe et al. 2007, Trokoudes et al. 2006).

Die Bildung der Transportproteine Sexualhormon bindendes Globulin (SHBG), Corticosteroid bindendes Globulin (CBG) und TBG finden unter anderem unter dem Einfluss der Schilddrüsenhormone statt. Bei einer hypothyreoten Stoffwechsellage fehlen diese thyreoidalen Stimuli, wodurch die SHBG-Konzentrationen im Blut sinken. Dieser Mangel an Bindungsglobulinen resultiert in erhöhten Mengen freier Sexualsteroiden (Östrogen und Testosteron). In Zusammenhang mit einer verminderten Konversionsrate von Androgenen zu Östrogen ergibt sich das Bild der Androgenisierung – oftmals in Verbindung mit polyzystischen Ovarien und Zyklusstörungen (Fink und Hintze 2006, Ludwig 2006).

Die genauen Zusammenhänge zwischen der Hyperthyreose und der weiblichen Fertilität sind bis heute noch nicht genau geklärt (Poppe et al. 2007). Sowohl Joshi, als auch Krassas können in ihren Untersuchungen einen Zusammenhang zwischen der hyperthyreoten Stoffwechsellage ihrer Patientinnen und Zyklusanomalien nachweisen. Beide Autoren belegen, dass hyperthyreote Frauen im Vergleich zu gesunden Kontrollen signifikant häufiger Menstruationsstörungen wie Hypomenorrhoe, Polymenorrhoe, Oligomenorrhoe oder Menorrhagie zeigen und machen hierfür Veränderungen im Östrogenmetabolismus verantwortlich (Joshi et al. 1993, Krassas et al. 1999). Im Gegensatz zur Hypothyreose finden bei der Hyperthyreose eine vermehrte Produktion von SHBG und eine gesteigerte Konversion von Androgenen zu Östrogenen statt (Poppe et al. 2007). Diese erhöhten Östrogenspiegel wiederum begünstigen die Entstehung von Eierstocksysten.

7.2.2 Die humane Schilddrüse und deren Veränderungen im Verlauf der Gravidität

Für den sich entwickelnden Organismus ist eine ausreichende Versorgung mit Schilddrüsenhormonen vor allem im Hinblick auf die Gehirnentwicklung von zentraler Bedeutung. Obwohl die fetale Schilddrüse bereits mit dem 49. Schwangerschaftstag vollständig angelegt ist, nimmt sie ihre Funktion erst zwischen der 10. und 12. Schwangerschaftswoche auf. Zuvor ist der Fetus vollkommen auf die maternale Versorgung mit Thyroxin angewiesen (Casey und Leveno 2006, Glinöer 1997, Gyamfi et al. 2009, Kilby et al. 2005, Kratzsch und Pulzer 2008, Ludwig und Schulte 2005, Morreale de Escobar et al. 2004, Shah et al. 2003).

Contempré kann 1993 erstmals nachweisen, dass bereits mit der 5,8. Schwangerschaftswoche, d.h. 3,8 Wochen post conceptionem, ein Thyroxin-Übertritt vom maternalen ins fetale Kompartiment möglich ist und bringt die zu diesem Zeitpunkt gesteigerte maternale Produktion von Thyroxin mit dieser Tatsache in Verbindung (Contempré et al. 1993). Mehrere Autoren (Calvo et al. 2002, Kilby et al. 2005, Lazarus 1994, Morreale de Escobar et al. 2004) bestätigen den materno-fetalen Transfer von Schilddrüsenhormonen, wobei James 2007 in ihrem Artikel die Notwendigkeit eines Transporters betont (James et al. 2007). Morreale de Escobar weist

den Transfer freier Hormone nach und deutet an, dass vom Fetus vor allem Thyroxin benötigt wird, da nur T_4 mittels Deiodinase D2 im fetalen Gehirn zum benötigten T_3 umgewandelt werden kann (Morreale de Escobar et al. 2004).

Die plazentaren Deiodinasen D2 und D3 fungieren zudem als Schranke und inaktivieren ankommendes T_3 und überschüssiges T_4 dahingehend, dass es zum biologisch inaktiven T_2 resp. rT_3 umgewandelt wird. Somit wird ein eventuelles Überangebot an Iodothyroninen bedarfsgerecht reguliert und auf den Fetus möglicherweise thyreotoxisch wirkende Hormonkonzentrationen inaktiviert (Lazarus 1994, Morreale de Escobar et al. 2004).

Um eine bestmögliche Entwicklung des Fetus zu ermöglichen, finden also schon früh im ersten Trimenon der humanen Schwangerschaft weit reichende Veränderungen im maternalen Schilddrüsenhaushalt statt.

Bereits 20 Tage nach der Ovulation steigen die Konzentrationen an maternalem TBG an (Brent 1997, Karabinas und Tolis 1998). Anlass dafür sind hohe Östrogenspiegel im mütterlichen Blut, die frühzeitig die verstärkte Bildung von TBG in der Leber auslösen. Darüber hinaus sorgt die östrogenvermittelte Veränderung der TBG-Abbaurrate für eine Verlängerung der Halbwertszeit dieses Transportproteins von 15 Minuten auf 3 Tage. Auf diese Weise erreichen die Konzentrationen des thyroxinaffinen Transportglobulins nach Ende des ersten Trimenons ein Plateau, das dem 2-3-fachen des Ausgangswertes entspricht und bis zum Ende der Graviddität aufrecht erhalten wird. Im Gegenzug zu den deutlich erhöhten TBG-Werten fällt die Konzentration des frei zirkulierenden Thyroxins geringgradig ab, wohingegen die Höhe der Gesamtthyroxinmenge steigt (Brent 1997, Dawson et al. 2009, Fantz et al. 1999, Glinioer 1999, Karger und Führer-Sakel 2009, Pérez-López 2007, Poppe et al. 2007, Shah et al. 2003, Tahboub und Arafah 2009).

Eine weitere wichtige Beeinflussung des maternalen Schilddrüsenhaushaltes findet unter dem Einfluss von hCG, dem von der Plazenta gebildeten humanen Choriongonadotropin, statt. Dieses luteotrop wirkende Hormon ist essentiell für die Aufrechterhaltung der Graviddität und wird im ersten Trimenon mit Spitzenwerten zwischen der 9. und 12. Schwangerschaftswoche ausgeschüttet. Danach sinken seine Konzentrationen ab. Es besteht aus einer α - und einer β -Untereinheit und besitzt eine Struktur-

analogie zu den hypophysären Hormonen LH, FSH und TSH, von denen es sich nur durch die β -Untereinheit unterscheidet (Dawson et al. 2009, Fantz et al. 1999, Gärtner 2009, Goodwin und Hershman 1997, Hershman 2000, Yoshimura und Hershman 1995).

Aufgrund seiner Strukturverwandtheit zu TSH ist hCG in der Lage an TSH-Rezeptoren zu binden und wirkt, wenn auch mit einer geringeren Potenz als TSH, thyreotrop. Hohe Konzentrationen von hCG stimulieren also transient die Neubildung freien Thyroxins bei gleichzeitiger Hemmung der hypophysären TSH-Ausschüttung. Dies manifestiert sich in niedrigen TSH-Konzentrationen bei gleichzeitig hohen hCG- und fT_4 -Werten im ersten Trimenon. Dabei korrelieren hCG und fT_4 positiv, hCG und TSH negativ (Gärtner 2009, Glinoeer 1997, Glinoeer 1999, Goodwin und Hershman 1997, Hershman 2008, Karabinas und Tolis 1998, Karger und Führer-Sakel 2009, Lazarus 1994, Morreale de Escobar et al. 2004, Pérez-López 2007, Shah et al. 2003).

Die hCG-vermittelte Steigerung der Schilddrüsenhormonproduktion sorgt ohne exogene Iodzufuhr in Verbindung mit dem materno-fetalen Transfer von Iod und Schilddrüsenhormonen zu einem sich mehr und mehr manifestierenden Iodmangel. Diese Mangelsituation wird durch eine zunehmende renale Iod-Ausscheidung der Mutter kompliziert und trägt in Gebieten mit unzureichender Iodversorgung sowohl bei der Mutter als auch beim Kind zur Kropfbildung und hypothyreoten Zuständen bei (Burrow et al. 1994, Dawson et al. 2009, Glinoeer 1999, Glinoeer 2004, Karabinas und Tolis 1998, Lazarus 1994, Pérez-López 2007, Shah et al. 2003, Smallridge et al. 2005).

Darüber hinaus sorgen die plazentaren Deiodinasen D2 und D3 für eine gesteigerte Umsatzrate der Iodothyronine, was sich in sinkenden Hormonkonzentrationen manifestiert. Bedingt durch die notwendige Neubildung der verstoffwechselten Hormone ergibt sich eine zusätzliche Steigerung des Iodverbrauchs (Fantz et al. 1999, Glinoeer 1999, Ludwig und Schulte 2005, Poppe et al. 2007, Shah et al. 2003, Smallridge et al. 2005).

7.2.3 Störungen der maternalen Schilddrüsenfunktion in der Schwangerschaft

Schilddrüsenassoziierte Schwangerschaftsstörungen können sowohl durch Iodmangel, vorhergegangene Therapien wie Thyreoidektomie und Radioiodidbehandlungen oder (subklinische) Hyper- bzw. Hypothyreosen ausgelöst werden. Während die Schwangerschaftsrate unbehandelter Frauen mit Schilddrüsendefizit jedoch aufgrund der negativen Beeinflussung der Fruchtbarkeit recht gering ist, finden sich dennoch Frauen, die subklinisch erkrankt sind und schwanger werden (Gärtner 2009, Lazarus 1994).

Hypothyreosen beeinflussen eine bestehende Schwangerschaft dahingehend, als dass sie mit einem erhöhten Risiko von Spontanaborten, Plazentaablösungen, Präeklampsien, postpartalen Blutungen, dem Auftreten geringer Geburtsgewichte, Missbildungen und neonataler Sterblichkeit vergesellschaftet sind. Hierbei spielen sowohl die klinisch manifesten Schilddrüsenunterfunktionen, die mit einer Prävalenz von durchschnittlich 0,1-0,3% vorkommen, als auch die subklinischen Hypothyreosen im Sinne einer Autoimmunthyreoiditis, Morbus Hashimoto genannt, eine Rolle. Autoimmunthyreoiditiden verkomplizieren bis zu 2,5% aller Schwangerschaften und stellen insofern ein Problem dar, als dass sie relativ lange unerkannt bleiben und eine ausreichende Hormonsubstitution spät durchgeführt wird (Bühling et al. 2007, Burrow et al. 1994, Casey und Leveno 2006, Fantz et al. 1999, Gärtner 2009, Gyamfi et al. 2009, Lazarus 1994, Ludwig und Schulte 2005, Pérez-López 2007, Poppe et al. 2007, Shah et al. 2003).

Zudem können die maternalen Thyreoperoxidase-Antikörper (TPO-AK) die Plazenta passieren und somit eine fetale Hypothyreose auslösen (Lazarus 1994).

Ein weiteres Problem der maternalen Unterversorgung mit Thyroxin stellt die daraus für den Fetus resultierende, teilweise irreversible Störung der Gehirn- und Neuroentwicklung dar. Durch eine adäquate, den wachsenden Bedürfnissen angepasste maternale Thyroxinsupplementierung kann eine deutliche Milderung der durch das Schilddrüsendefizit drohenden Störungen für das Kind erzielt werden (Gärtner 2009, Glinöer 1997, Karabinas und Tolis 1998, Pérez-López 2007, Poppe et al. 2007, Shah et al. 2003).

Hyperthyreosen treten mit einer Prävalenz von 0,2-0,5% auf. Meist liegt dieser Schilddrüsenstörung Morbus Basedow, ein Autoimmungeschehen mit Bildung von TSH-Rezeptor-Antikörpern, zugrunde, aber auch autonome Schilddrüsenknoten oder die fehlerhafte, bzw. überdosierte Einnahme von Schilddrüsenhormonen tragen zur Entstehung dieser Erkrankung bei. Betroffene Patientinnen erleiden häufig Spontanaborte, Fehlgeburten oder Präeklampsien, wohingegen beim Kind fetale Wachstumsstörungen, angeborene Herzfehler und eine erhöhte Totgeburtenrate, bzw. neonatale Sterblichkeitsrate vorliegen (Casey und Leveno 2006, Fantz et al. 1999, Gärtner 2009, Karabinas und Tolis 1998, Kurioka et al. 2005, Lao 2005, Lazarus 1994, Ludwig und Schulte 2005, Shah et al. 2003).

Zudem kann bei diaplazentarem Übertritt von maternalen TSH-Rezeptor-Antikörpern beim Kind eine Hyperthyreose induziert werden (Fantz et al. 1999, Lao 2005, Ludwig und Schulte 2005, Mestman 2004).

Eine Behandlung der klinischen Hyperthyreose sollte mit Thyreostatika, allen voran Propylthiouracil, erfolgen, um Spätschäden für das Kind zu reduzieren. Ziel der thyreostatischen Therapie ist die Herstellung eines euthyreoten, bzw. geringgradig hyperthyreoten Zustandes, wobei Überdosierungen aufgrund der Plazentagängigkeit des Medikamentes zu vermeiden sind (Karabinas und Tolis 1998, Lao 2005, Lazarus 1994, Ludwig und Schulte 2005, Shah et al. 2003).

Die ausschließlich im ersten Trimenon auftretende Schwangerschaftsthyreotoxikose stellt eine Sonderform der Hyperthyreose dar. Sie tritt in ca. 0,1-1% aller Schwangerschaften auf und betrifft schilddrüsengesunde Frauen. Meist stellen sich die Patientinnen aufgrund eines übersteigerten Erbrechens, der Hyperemesis gravidarum, vergesellschaftet mit einem massiven Gewichtsverlust von mehr als 5% vor (Burrow 1993, Casey und Leveno 2006, Gärtner 2009, Glinioer 2000, Hershman 2004, Lao 2005, Rodien et al. 2004, Shah et al. 2003).

Typisch für dieses Krankheitsbild sind das Einsetzen in der Frühgravidität (6.-9. Schwangerschaftswoche) und sein spontanes Ende mit der 18.-20. Schwangerschaftswoche (Casey und Leveno 2006, Dawson et al. 2009, Fantz et al. 1999, Goodwin und Hershman 1997, Shah et al. 2003). Im Gegensatz zum M. Basedow finden sich bei dieser transienten Erkrankung keine TSH-R-Antikörper. Eine Kropfbildung bleibt aus (Burrow 1993, Fantz et al. 1999, Gärtner 2009, Yoshimura 1995).

Die zugrunde liegenden Pathomechanismen dieser transient vorliegenden Erkrankung beruhen auf einer hCG-vermittelten Überstimulation der maternalen Schilddrüse mit den daraus resultierenden Anzeichen einer Hyperthyreose. Dabei kann eine positive Korrelation zwischen der Höhe der hCG-Level und der Schwere des Erbrechens gefunden werden. Patientinnen mit Mehrlingsgraviditäten zeigen einen ausgeprägteren Verlauf der Erkrankung (Dawson et al. 2009, Gärtner 2009, Goodwin et al. 1992, Goodwin und Hershman 1997, Hershman 2004, Kurioka et al. 2005, Lao 2005, Ludwig und Schulte 2005, Shah et al. 2003).

Eine thyreostatische Intervention ist aufgrund der temporären Problematik nicht erforderlich, unterstützende Maßnahmen wie Infusionen erleichtern den Krankheitszustand (Gärtner 2009, Rodien et al. 2004).

Zu guter Letzt müssen Trophoblastenerkrankungen wie das Chorionkarzinom oder die Blasenmole genannt werden. Beide Störungen der Schwangerschaft sind hCG-assoziiert und bedürfen meist einer chirurgischen Intervention. Vom Chorionkarzinom oder der Blasenmole ausgeschüttetes hCG ist strukturverändert und hat dadurch eine deutlich gesteigerte thyreotrope Wirkung. Dies äußert sich darin, dass 25-64% der Frauen mit Trophoblastenerkrankungen erhöhte hCG-Konzentrationen und 5% Anzeichen einer manifesten Hyperthyreose zeigen. Nach Entfernung des Tumors normalisiert sich die Schilddrüsenfunktion (Dawson et al. 2009, de Geyter und Staub 2000, Fantz et al. 1999, Goodwin und Hershman 1997, Hershman 2004, Hershman 2008, Karabinas und Tolis 1998, Pérez-López 2007, Yoshimura und Hershman 1995).

7.2.4 Die Schilddrüsenonographie während der Schwangerschaft

Der Großteil der humanmedizinischen Studien zum Thema sonographisch erfassbarer Schilddrüsenveränderungen im Laufe der humanen Schwangerschaft bestätigt einen goitrogenen Effekt der Gravität. Vor allem zum Ende des dritten Trimenons kann eine teils massive Volumenzunahme der Schilddrüse von 17% bis zu 50% vom Ausgangswert gemessen werden. Hierbei wird vor allem der negative Einfluss eines bestehenden Iodmangels der Mutter auf die Schilddrüse hervorgehoben (Berghout und Wiersinga 1998, Fister et al. 2009, Novosel et al. 2000, Rasmussen et al. 1989a, Smyth et al. 1997). Nelson et al. bestätigen 1987 in ihren Untersuchungen an 16

Frauen im peri- bzw. postpartalen Zeitraum eine Vergrößerung der Schilddrüse die allmählich im Verlauf der Laktation um 13% zurückgeht. Sie vermuten, dass sich die endokrine Drüse im Zuge der Schwangerschaft vergrößert (Nelson et al. 1987).

Vila kann 2008 eine physiologische Volumenzunahme von 17% bei ausreichend mit Iod supplementierten Frauen einer Volumenzunahme von 42,5% bei unzureichend iodversorgten Frauen gegenüber stellen (Vila et al. 2008). Ähnliche Beobachtungen werden von Romano, Glinöer und Pedersen gemacht (Glinöer et al. 1995, Pedersen et al. 1993, Romano et al. 1991).

Die neben der mangelnden Iodversorgung zugrunde liegenden Mechanismen für die Kropfbildung im Laufe der Gravidität sind bis heute nicht bekannt und größtenteils spekulativ.

Brander untersucht an einem Patientinnenkollektiv von 21 graviden und 22 nongraviden Frauen die Beeinflussung der Schilddrüse durch eine bestehende Schwangerschaft. Dazu führt er bei 7 Frauen Verlaufsuntersuchungen mit Ultraschallterminen im 1.–3. Trimenon und an 14 Frauen im 2. und 3. Trimenon durch. Er kann keine signifikanten Volumenzunahmen im ersten und zweiten Trimenon darstellen, findet jedoch tendenzielle Vergrößerungen der Schilddrüsen zum Ende der Gravidität hin und vermutet als zugrunde liegenden Faktor eine vermehrte Durchblutung des Organs (Brander und Kivisaari 1989). Fister weist schließlich 2006 und 2009 erfolgreich nach, dass die Volumenzunahme im Verlauf der Schwangerschaft durch eine gesteigerte Durchblutung des Organs hervorgerufen wird (Fister et al. 2006, Fister et al. 2009).

Ferner wird eine übermäßige Stimulation der Schilddrüse durch das thyreotrop wirkende TSH vermutet, kann aber angesichts der im 3. Trimenon im Normbereich liegenden Konzentrationen dieses Hormons nicht nachvollzogen werden (Novosel et al. 2000, Rasmussen et al. 1989a). Darüber hinaus weisen Fister und Vila in ihren Untersuchungen eine negative Korrelation zwischen TSH und dem Schilddrüsenvolumen nach (Fister et al. 2009, Vila et al. 2008).

Ebenso wird eine Interaktion von hCG und Schilddrüsenwachstum gegen Ende der Gravidität ausgeschlossen, zumal hCG ausschließlich im ersten Trimenon in Höchstdosen ausgeschüttet wird. Das zu erwartende übermäßige Schilddrüsenwachstum im ersten Trimenon kann in keiner Studie nachgewiesen werden (Berghout und

Wiersinga 1998). Rasmussen vermutet 1989 in seiner Studie an 20 schwangeren Frauen einen schilddrüsenstimulierenden Effekt unbekannter Genese im Zeitraum vor der 18. Schwangerschaftswoche, da die von ihm ab diesem Zeitpunkt ermittelten Schilddrüsenvolumina bereits über dem von ihm 12 Monate nach der Geburt als Ausgangswert bestimmten Volumen liegen (Rasmussen et al. 1989a).

III. Material und Methoden

1. Material

1.1 Patientengut

In der vorliegenden Arbeit wurden an insgesamt 7 Cockerspanielhündinnen im Alter zwischen 3 und 8 Jahren Verlaufsuntersuchungen über jeweils eine Trächtigkeit und einen nichtträchtigen Zyklus durchgeführt, an 5 weiteren Hündinnen wurde die Veränderung der Schilddrüse im Verlauf des Metöstrus beobachtet. Der Untersuchungszeitraum erstreckte sich von September 2005 bis Februar 2009.

Alle in die Studie eingeschlossenen Hündinnen stammten aus derselben Zuchtstätte und hatten somit gleiche Haltungs- und Fütterungsbedingungen, sowie eine vergleichbare Körperstatur. Die durchschnittliche Körpermasse betrug bei den graviden Hündinnen 12,76 kg (11,64 kg – 17,2 kg) und bei den nongraviden Hündinnen 11,4 kg (10,41 kg – 13,23 kg).

Die Tiere waren ausnahmslos gesund mit gutem Allgemeinbefinden, frei von Parasiten, regelmäßig entwurmt und geimpft. Keine der Hündinnen war in den letzten Monaten vor Untersuchungsbeginn erkrankt oder bedurfte regelmäßiger Medikamentengaben. Schilddrüsenerkrankungen lagen nicht vor und im Vorbericht konnten keine Fruchtbarkeits-, bzw. Reproduktionsstörungen ermittelt werden.

Ausgeprägte Anzeichen einer Scheinschwangerschaft waren bei keiner Hündin feststellbar.

Zwei der Hündinnen waren primipar, der Rest multipar mit 2 bis zu 3 vorausgegangenen Trächtigkeiten, die allesamt komplikationslos verliefen.

Die durchschnittliche Trächtigkeitsdauer betrug 62,8 Tage (mit Schwankungen zwischen 61 und 64 Tagen), gemessen ab dem ersten Decktag.

Alle Geburten fanden spontan statt, keine Hündin benötigte eine medikamentelle Geburtseinleitung oder einen Kaiserschnitt.

Insgesamt wurden 44 lebende Welpen geboren. Die durchschnittliche Wurfgröße schwankte zwischen 5 und 7 Welpen pro Wurf bei einer Überlebensrate von 100%.

1.2 Ultraschallgerät

Sämtliche Ultraschalluntersuchungen wurden mit dem Siemens Sonoline Elegra im B-mode Verfahren durchgeführt. Hierbei fand der hochauflösende Linearschallkopf VF 13-5 mit einem Frequenzspektrum von 7-13 MHz und einer Eindringtiefe von 2 cm Verwendung. Durchgeführt wurde die Untersuchung mit einer Mittenfrequenz von 12 MHz. Um eine optimale und gleichmäßige Darstellung der Schilddrüse zu erreichen und bezüglich der Bildqualität konstante Untersuchungsergebnisse zu erlangen, wurde zu Beginn der Untersuchung die bestmögliche Einstellung ermittelt, abgespeichert und mit dieser in allen Folgeuntersuchungen gearbeitet. Die Größen- und Längenmessungen am Transversal- bzw. Longitudinalschnitt erfolgten vor Ort am gefreezten Bild mittels eines integrierten Messprogramms. Zur Dokumentation wurden sämtliche Ultraschallbilder und Messungen auf magnetoptischer Diskette abgespeichert.

2. Methoden

2.1 Untersuchungsfrequenz

Sämtliche Ultraschalluntersuchungen wurden ab Beginn des Proöstrus zweimal wöchentlich (Montags und Donnerstags) durchgeführt. In der letzten Trächtigkeitswoche wurde die Untersuchungsfrequenz teilweise auf einen zweitägigen Rhythmus erhöht. Zur Ermittlung der Anöstruswerte wurden die Hündinnen an 1-2 Terminen im Anöstrus untersucht.

Als Beginn des Proöstrus wurden die ersten äußeren Anzeichen einer Läufigkeit gedeutet. Hierzu zählte vor allem blutiger Ausfluss und Attraktion von Rüden bei ausbleibender Duldung. Den Beginn des Östrus kennzeichnete eine zunehmende Deckbereitschaft. Als erster Tag der Trächtigkeit wurde der Tag der ersten Bedeckung gezählt.

Der Metöstrus definierte sich durch Nachlassen der Deckbereitschaft und Abklingen der Läufigkeitsanzeichen. Während dieser Zyklusphase wurden Ultraschalluntersuchungen über einen Zeitraum von bis zu 81 Tagen ab Östrus durchgeführt.

Eine Progesteronbestimmung oder eine zytologische Untersuchung zur Ermittlung des Zyklusstandes, bzw. des optimalen Deckzeitpunkts wurde nicht vorgenommen.

2.2 Vorbereitungen zur Ultraschalluntersuchung

Um in der nachfolgenden Auswertung am Computer zusätzlich zum absoluten das relative Schilddrüsenvolumen berechnen zu können, wurde unmittelbar vor Beginn jeder Untersuchung das aktuelle Gewicht der jeweiligen Hündin ermittelt und dokumentiert.

Anschließend erfolgte die Vorbereitung des zu untersuchenden Areals. Hierzu wurden die Hündinnen unterhalb des Kehlkopfes auf einer Fläche von ca. 4x4 cm geschoren um eine optimale und artefaktfreie Ankoppelung des Schallkopfes zu ermöglichen. Idealerweise erfolgte die Schur bereits am Tag zuvor, da nach unmittelbarer Rasur kurz vor Untersuchungsbeginn in den folgenden Tagen teilweise Hautirritationen mit Ekzembildung auftraten.

Nach Freischeren der Schallstelle wurde die Haut mit Desinfektionsmittel benetzt und anschließend der mit Kontaktgel bestrichene Schallkopf aufgesetzt.

2.3 Durchführung der Untersuchung

Die Anfertigung der Ultraschallbilder erfolgte am sitzenden und unsedierten Tier. Im Zuge der Fixation des Tieres umfasste eine Hilfsperson die Schnauze, um mit leichter Überstreckung des Kopfes ohne seitliche Verdrehung eine optimale Voraussetzung für die folgende sonographische Untersuchung zu schaffen. Dies wurde von allen Hündinnen gut toleriert.

Die Untersuchung der Schilddrüse erfolgte nach standardisierter Vorgehensweise. Hierzu wurde stets mit der Darstellung und Vermessung des linken Schilddrüsenlappens begonnen, bevor die Untersuchung des rechten Lappens stattfand. Um eine Nachbearbeitung der gewonnenen Daten am Computer zu ermöglichen, wurde jedes Ultraschallbild mit Messergebnissen auf magnetoptischer Diskette gespeichert.

Zur Abbildung der Schilddrüse im Quer- oder Transversalschnitt wurde der Linear-schallkopf etwas lateral der Trachea parallel zum ventralen Kehlkopftrand aufgesetzt und die sich homogen darstellende, zwischen der A. carotis communis und der Trachea gelegene Schilddrüse aufgesucht. Der größte Querschnitt des betreffenden Schilddrüsenlappens konnte durch eine kaudal gerichtete Abwärtsbewegung der Ultraschallsonde ermittelt und anschließend in maximaler Breite und Tiefe vermessen werden. Zu diesem Zwecke wurden auf Höhe des größten Durchmessers am Übergang von der Schilddrüsenkapsel zur Muskulatur zwei senkrecht zueinander gestellte Linien von einem Schilddrüsenpol zum anderen gezogen und deren Länge im Messprogramm berechnet.

Zur Erzeugung des Längs- oder Longitudinalschnittes wurde der Schallkopf anschließend auf Höhe des größten Schilddrüsen-Querschnitts um 90° gedreht. Durch fächerförmiges Schwenken des Schallkopfes parallel zur Luftröhre konnte die spindelförmige Kontur des Organs mit rundem Kranial- und spitz zulaufendem Kaudalpol im Längsschnitt dargestellt werden. Im Anschluss dazu erfolgte die Längenmessung am gefreezten Bild mittels Distanzmessung von einem Pol zum anderen.

2.4 Auswertung

2.4.1 Einteilung in Gruppen

Jede der 7 Zuchthündinnen wurde über zwei komplette Zyklen überwacht. Dabei handelte es sich jeweils um eine Läufigkeit mit anschließender Trächtigkeit und Geburt und um einen nongraviden Zyklus. Die nicht zur Zucht eingesetzten Hündinnen wurden über den Zeitraum der Läufigkeit und des Metöstrus sonographiert.

Die Länge des Untersuchungszeitraumes richtete sich nach dem Zyklusstand: trächtige Tiere wurden über die Dauer der Gravidität (in der Regel 63 Tage), nongravide über eine Zeitspanne von bis zu 81 Tagen ab Östrus untersucht. Der längere Überwachungszeitraum der nichtträchtigen Tiere ergab sich durch den im Vergleich zur Trächtigkeit länger dauernden Metöstrus.

2.4.2 Bearbeitung und Auswertung der sonographisch ermittelten Daten

Die Auswertung der Ultraschallbilder und deren Verarbeitung erfolgten im Computerraum des Institutes für Tieranatomie.

Hierzu wurden die gewonnenen Daten der einzelnen Tiere in Excel-Tabellen übertragen. Dabei wurden der Name des Tieres, das Untersuchungsdatum, der jeweilige Zyklusstand, das individuelle Gewicht kurz vor Beginn der Untersuchung und die Messergebnisse der Transversal- und Longitudinalschnitte in separaten Spalten berücksichtigt. Anschließend wurde anhand der Ellipsoidformel nach Hulse ($\text{Vol} = \pi/6 \times B \times T \times L$) das absolute Schilddrüsenvolumen berechnet und dokumentiert (Hulse et al. 1972). Das Gesamtvolumen ergab sich aus der Addition der Volumina von rechtem und linkem Schilddrüsenlappen.

Im Sinne einer besseren Vergleichbarkeit der gewonnenen Werte wurde das relative Schilddrüsenvolumen durch Bezugnahme des absoluten Volumens auf die Körpermasse ermittelt. Dies war vor allem für die während der Trächtigkeiten gemessenen Daten wichtig, da in diesem Zeitraum die Körpermasse der Hündinnen stieg. Es ist bekannt, dass eine Korrelation zwischen Körpermasse und Schilddrüsenvolumen besteht. Um die Schilddrüsenvolumina unabhängig vom Einfluss der Körpermasse, z.B. mit den Werten des Metöstrus vergleichen zu können, wurden die relativen Schilddrüsenvolumina benötigt.

Ergänzend zur Volumenberechnung erfolgte die Flächenmessung der einzelnen Lappen am maximalen Querschnitt. Dazu wurden sämtliche Schilddrüsenquerschnitte im Bildanalyseprogramm Scion Image für Windows 4.03 am Computer umfahren und deren Fläche anschließend vom Programm berechnet. Zur erleichterten Vergleichbarkeit wurden auch hier neben den absoluten die relativen Schilddrüsenflächen ermittelt.

Zuletzt erfolgte die Einzelauswertung der Längsschnitte, welche sowohl als Absolut- als auch als Relativwerte gegenüber gestellt wurden.

2.4.3 Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung erfolgte mit Hilfe des Statistikprogrammes SPSS Version 17.0 für Windows. Als Signifikanzniveau bei Einzeltest wurde $\alpha = 0,05$ gewählt und bei parallelen Mehrfachvergleichen $\alpha = 0,01$. Als biologisch relevante Differenz wurde ein Mindestunterschied von 15% zwischen den verschiedenen Volumina festgelegt. Mit Hilfe der Software G*Power 3.0 (Erdfelder et al. 1996) wurde sichergestellt, dass die für diese Untersuchung zur Verfügung stehende Tierzahl bei einer Teststärke (Power) von mindestens 80% ausreichend ist.

In einem ersten Schritt wurden alle Werte anhand des Kolmogorow-Smirnow-Tests auf Normalverteilung überprüft. Dies war in allen Gruppen gegeben. Um zu überprüfen, ob über den zeitlichen Verlauf des Zyklus, des Metöstrus und der Gravidität signifikante Veränderungen der Schilddrüsenvolumina auftraten, wurde der Friedman-Test verwendet. Wenn mit Hilfe des Friedman-Tests signifikante Veränderungen der Schilddrüsenvolumina innerhalb des zeitlichen Verlaufs detektiert wurden, kam der Paarvergleichstest (t-Test für abhängige Werte) zum Einsatz, um im Test aller möglichen Paarungen zu ermitteln, zu welchen konkreten Zeiträumen signifikante Veränderungen der Schilddrüsenvolumina auftraten. Für den direkten Vergleich der Werte vom Metöstrus und den entsprechenden Zeiträumen der Gravidität kam ebenfalls der Paarvergleichstest zum Einsatz.

IV. Ergebnisse

1. Die Darstellung der caninen Schilddrüse

Die Beurteilung der Schilddrüse erfolgte bei allen Hündinnen anhand von Quer- und Längsschnitten. Dazu wurde pro Seite ein Bilderpaar erstellt und vermessen.

Insgesamt war der Querschnitt leichter zu erzeugen, denn meist bot sich bereits unmittelbar nach Ansetzen des Schallkopfes ein zufrieden stellendes Bild, in dem die der Schilddrüse angrenzenden Strukturen gut identifizierbar waren. Durch Rotation des Schallkopfes auf Höhe des größten Schilddrüsendurchmessers um 90° und fächerförmiges Kippen parallel zur Luftröhre konnte der Longitudinalschnitt angefertigt werden. Die Schwierigkeit in der Darstellung des Längsschnittes bestand darin, das spitz zulaufende Kaudalende korrekt abzubilden.

Als prominente Struktur im Transversalbild zeigte sich die der Schilddrüse medial anliegende Trachea mit ihren echogenen Knorpelspangen und dem von ihr ausgehenden dorsalen Schallschatten. Die lateral gelegene hypoechogene A. carotis communis wies eine runde Form auf und ließ im Vergleich mit der Schilddrüse erste Rückschlüsse auf eventuelle Größenveränderungen der endokrinen Drüse zu. Auf der linken Seite schob sich die Speiseröhre zwischen die dorsal gelegene Muskulatur und die Schilddrüse und erleichterte somit die korrekte Darstellung dieses Lappens. Teilweise konnte eine Verschiebung des Ösophagus auf die rechte Seite beobachtet werden. Der Vergleich des Schilddrüsenparenchyms mit der angrenzenden hypoechogenen Muskulatur ermöglichte eine Beurteilung hinsichtlich seiner Echogenität.

Keine der Hündinnen wies von der Norm abweichende Befunde auf. Die Schilddrüsen stellten sich im Querschnitt als trianguläre bis ovale und im Longitudinalschnitt als fusiforme Strukturen mit rundem Kranialpol und spitz auslaufendem Kaudalende dar (Abb. 4-6). Durch die echogene Kapsel, die teilweise als feine und helle um das Organ ziehende Linie abgebildet werden konnte, erfolgte eine deutliche Abgrenzung zur umgebenden echoärmeren Muskulatur. Die Schilddrüse selbst wies eine homogene feinkörnige Struktur mittlerer Echogenität mit einem teilweise erkennbaren individuellen Verteilungsmuster intrathyreoidaler Blutgefäße auf. Sowohl im Transversal- wie auch im Longitudinalschnitt konnten rund-ovale hypoechogene Gebilde im

Schilddrüsenparenchym dargestellt werden. Hierbei handelte es sich um die Nebenschilddrüsen.

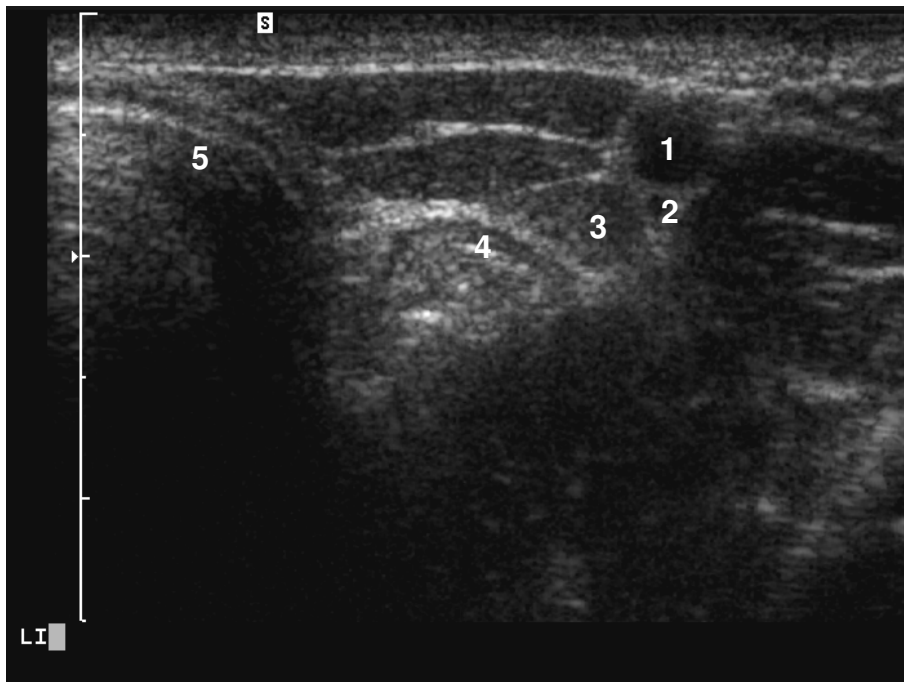


Abb. 4: linker Schilddrüsenquerschnitt. Zu erkennen sind rechts im Bild die A. carotis communis (1) mit Truncus vagosympathicus (2), links anschließend die polygonal geformte Schilddrüse (3), der Oesophagus (4) und die Trachea (5).

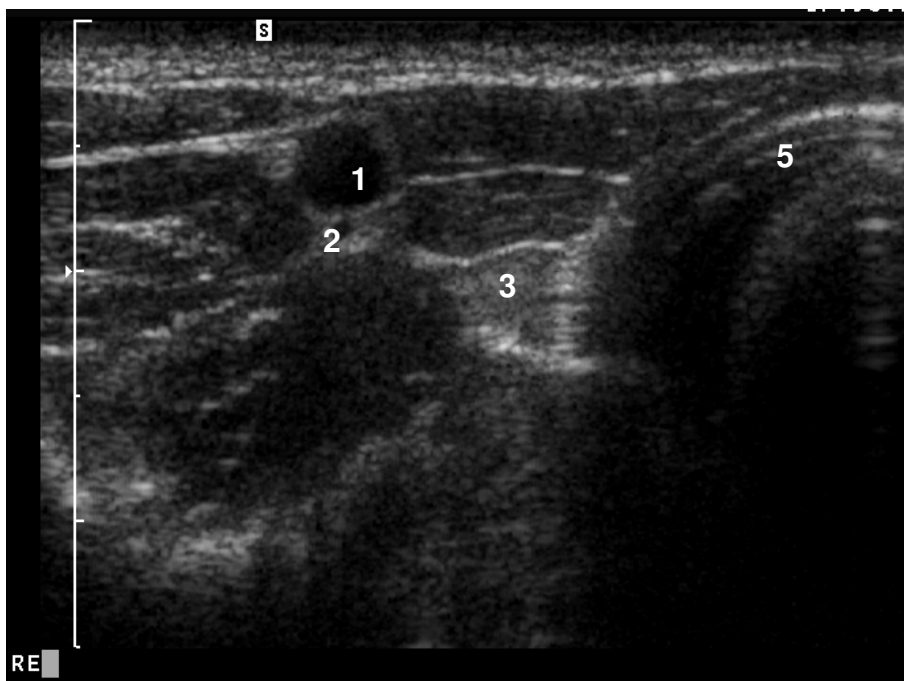


Abb. 5: rechter Schilddrüsenquerschnitt. Zu erkennen sind links im Bild die A. carotis communis (1) mit Truncus vagosympathicus (2), rechts anschließend die polygonal geformte Schilddrüse (3) und die Trachea (5).

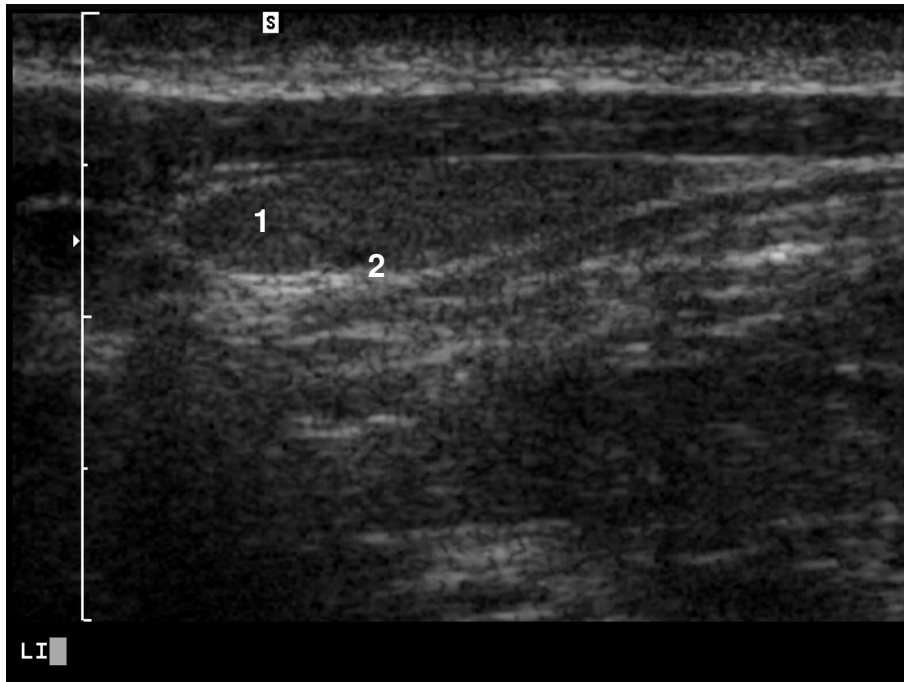


Abb. 6: Longitudinalschnittbild. Zu erkennen ist die sich fusiform darstellende von der hyperechogenen Kapsel umgrenzte Schilddrüse (1) mit in das Parenchym eingelagerter hypoechogener Nebenschilddrüse (2).

2. Gruppeneinteilung

Zunächst erfolgte eine Einteilung der Hündinnen in die zwei Gruppen Gravidität und Metöstrus. In erstgenannter Gruppe befanden sich insgesamt 7 Tiere, wohingegen die Metöstrus-Gruppe 12 Tiere enthielt.

Um die Körpermassen- und Schilddrüsenvolumenentwicklung im Verlauf des Untersuchungszeitraums besser vergleichen zu können, erfolgte eine Einteilung entlang der Zeitachse in geeignet erscheinende Phasen. Diese beinhalteten für beide Gruppen den Anöstrus, Proöstrus und Östrus. Für den Metöstrus wurde ein Überwachungszeitraum von bis zu 81 Tagen festgelegt, während die Trächtigkeit vom ersten Decktag bis zur Geburt reichte. Im Rahmen dieser Zeitspanne nach dem Östrus ergaben sich folgende, in Tabelle 1 zusammengefasste Phasen:

Phase	Metöstrustag	Trächtigkeitstag
1	1-7	1-7
2	8-14	8-14
3	15-47	15-47
4	48-54	48-54
5	55-57	55-57
6	58-63	58-Geburt
7	64-81	

Tabelle. 1: Überblick über die einzelnen Zyklusabschnitte. Die Unterteilung in die relativ lange Phase 3 und die kurzen Zeitabstände in den Phasen 4 – 6 wurde gewählt, um den kurzfristigen deutlichen Veränderungen in der Körpermasse und dem Schilddrüsenvolumen innerhalb der letzten zwei Trächtigkeitswochen gerecht zu werden.

3. Die Körpermasse im Verlauf der Trächtigkeit und des Zyklus

Wie bereits durch mehrere Studien belegt werden konnte, hat die Körpermasse einen signifikanten Einfluss auf das Schilddrüsenvolumen. Aus diesem Grund wurde unmittelbar vor jeder Untersuchung die aktuelle Körpermasse ermittelt, um daraus anhand der absoluten die relativen Schilddrüsenvolumina zu berechnen.

Sämtliche Hündinnen zeigten über den Zeitraum vom Proöstrus bis zum Ende des Metöstrus keinerlei zyklusbedingte Gewichtszu- oder abnahmen. Alle Tiere erhielten konstant bleibende, individuell angepasste Futterrationen. Eventuell auftretende Gewichtsschwankungen bewegten sich in geringem Ausmaß, wobei kein einheitliches, mit einer bestimmten Zyklussituation assoziierbares, sondern vielmehr – wie in Tabelle 2 ersichtlich – ein individuelles und zufälliges Verteilungsmuster erkennbar war.

Ergebnisse

Hündin	Phase 1	Phase 2	Phase 3	Phase 4	Phase 5	Phase 6	Phase 7
1	12,4	12,3	12,3	12,3	12,2	12,3	12,1
2	13,4	13,4	13,1	13,1	13,3	13,4	13,1
3	11,4	11,4	11,3	11,1	11,0	10,9	11,0
4	10,2	9,9	10,1				
5	10,8	11,2	11,3	11,3	11,2	11,3	11,3
6	11,4	11,7	11,5	11,3	11,5	11,3	11,6
7	10,8	10,8	11,3	11,2	11,0	11,0	10,9
8	10,2	10,2	10,4	10,6	10,8	10,4	10,6
9	10,9	10,7	10,5	10,5	10,8	10,8	10,7
10	12,7	12,8	12,7	13,0	12,9	13,0	12,9
11	13,4	13,0	13,2	13,1	13,3	13,1	13,1
12	14,6	14,7	14,7	14,7	14,6	14,7	

Tabelle 2: Körpermasse der einzelnen Hündinnen im Verlauf des Metöstrus in Kilogramm. Keine relevanten und statistisch signifikanten Gewichtsschwankungen.

Im Gegensatz zur nongraviden Hündin im Metöstrus erhöhte sich die Körpermasse der trächtigen Hündin im Laufe der Gravidität hochsignifikant (Friedman-Test $p < 0,001$). Als Ursache für diese kontinuierliche Gewichtszunahme bis zur Geburt können einerseits die sich entwickelnden Feten und andererseits die ab dem 40. Trächtigkeitstag erhöhte Fütterungsfrequenz und Futtermenge genannt werden. Über den Gesamtzeitraum der Trächtigkeit konnten kontinuierliche Gewichtszunahmen von durchschnittlich 26% ($\pm 3,2\%$) ermittelt werden, welche sich ab dem 35. – 40. Trächtigkeitstag bemerkbar machten und sich in den anschließenden Phasen 4–6 manifestierten.

Die Körpermasse der einzelnen trächtigen Hündinnen in Kilogramm sind Tabelle 3 zu entnehmen, Abb. 7 zeigt die Gewichtsentwicklung im Verlauf der Trächtigkeit.

Ergebnisse

Hündin	Phase 1	Phase 2	Phase 3	Phase 4	Phase 5	Phase 6
1	12,4	12,3	13,0	15,0	15,5	15,7
2	12,6	12,6	13,0	15,6	16,4	17,2
3	11,1	10,9	11,8	13,9	14,6	15,6
4	10,7	10,8	11,4	13,1	14,0	14,3
5	11,9	11,9	12,1	14,1	14,5	15,4
6	12,0	12,0	12,6	14,4	14,9	15,8
7	10,6	10,6	11,5	14,0	15,0	15,8

Tabelle 3: Mittlere Körpermasse der Hündinnen in den einzelnen Trächtigkeitsphasen in Kilogramm. Hochsignifikante Gewichtszunahme im Verlauf der Gravidität (Friedman-Test $p < 0,001$) Einen Überblick über die jeweiligen Phasen gibt Tabelle 1, S. 78

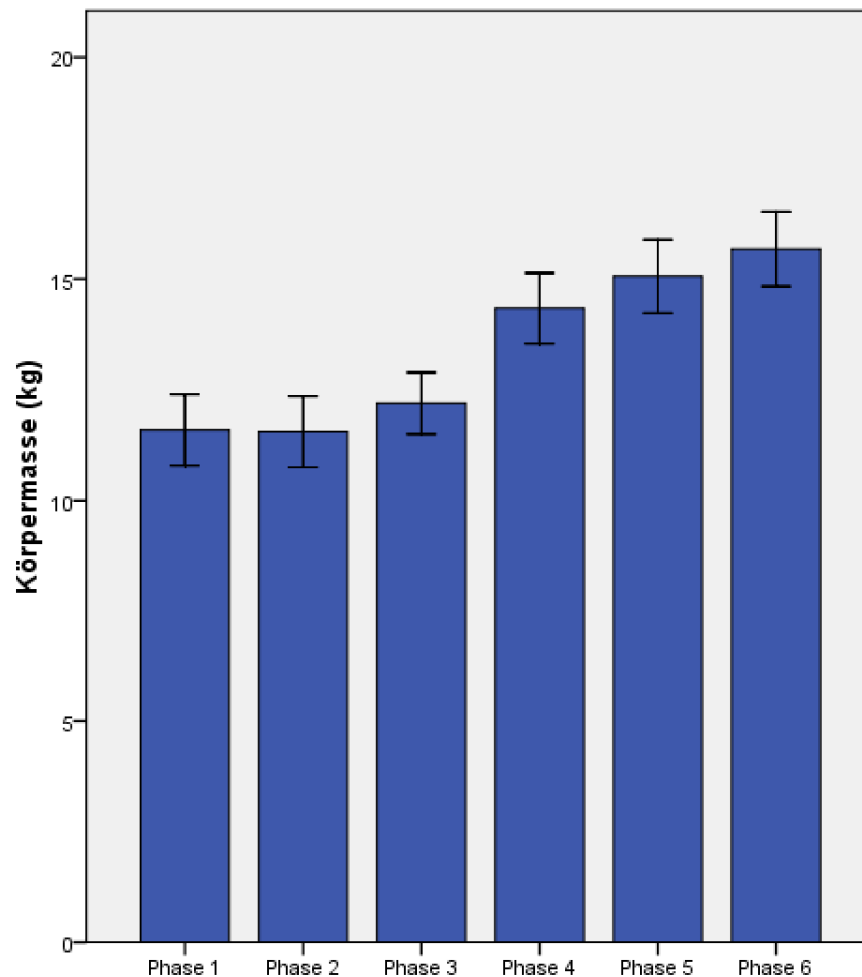


Abb.7: Gewichtsentwicklung der Hündinnen im Verlauf der Trächtigkeit mit hochsignifikanter Gewichtszunahme (Friedman-Test $p < 0,001$) ab Phase 4 (= 48. – 54. Trächtigkeitstag).

4. Volumetrie

Die Vermessung der Schilddrüsen erfolgte wie bereits im Kapitel Material und Methoden beschrieben. Anhand der maximalen Durchmesser im Quer- und Längsschnitt wurden die jeweiligen absoluten, und, unter Berücksichtigung der Körpermasse, die relativen Schilddrüsenvolumina mittels der Ellipsoidformel nach Hulse ($\text{Vol} = \pi/6 \times B \times T \times L$) berechnet (Hulse et al. 1972).

Neben der Volumenbestimmung anhand der maximalen Breite, Tiefe und Länge der Schilddrüsenlappen wurden auch Flächenbestimmungen durchgeführt, was die Genauigkeit der Untersuchungsergebnisse verbessern sollte, da der Haupt-Messfehler – der in der Schwierigkeit der korrekten Darstellung des Longitudinalschnittes lag – dadurch ausgeschlossen werden konnte.

5. Das absolute Schilddrüsenvolumen im Verlauf des Zyklus, des Metöstrus und der caninen Gravidität

5.1 Absolutes Schilddrüsenvolumen im Zyklus

Bei Auswertung der absoluten Schilddrüsenvolumina im Anöstrus und während des Proöstrus und Östrus machte sich eine tendenzielle Verkleinerung der absoluten Schilddrüsenvolumina im Zyklus bemerkbar. Die im Vergleich zum Anöstrus oder dem nachfolgenden Metöstrus gesunkenen Volumenwerte im Verlauf der Läufigkeit waren jedoch weder biologisch relevant, noch statistisch signifikant (Friedman-Test $p = 0,282$). Abb. 8 verdeutlicht diese geringgradigen Volumenschwankungen.

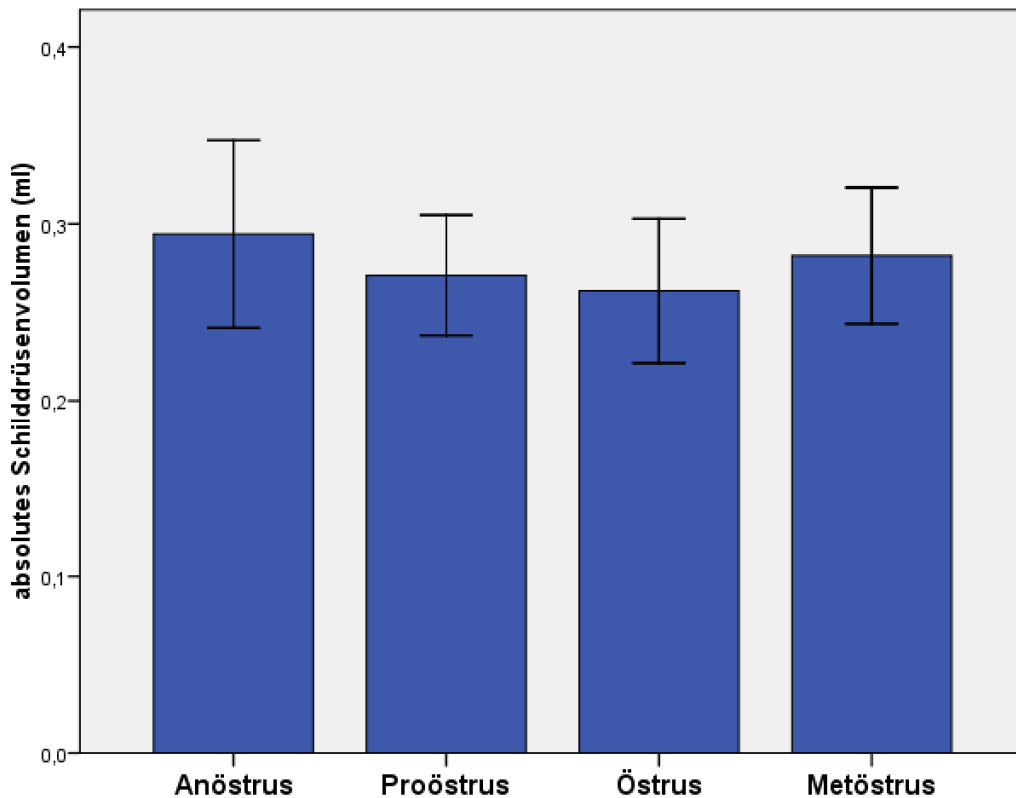


Abb. 8: Übersicht über die absoluten Volumina der nongraviden Hündinnen während der Läufigkeit und anschließend, zu einer Phase zusammengefasstem Metöstrus in ml. Keine biologisch relevante Differenz oder statistisch signifikante Volumenschwankungen zwischen den einzelnen Zyklusabschnitten (Friedman-Test $p = 0,282$).

5.2 Absolutes Schilddrüsenvolumen im Metöstrus

Im Großen und Ganzen blieben die Schilddrüsenvolumina im Verlauf des Metöstrus konstant. Die in Abb. 9 ersichtlichen nicht relevanten und statistisch signifikanten Volumenschwankungen waren individuell bedingt und konnten – ähnlich wie die Körpermasse – nicht mit dem Faktor Metöstrus in Verbindung gebracht werden.

5.3 Absolutes Schilddrüsenvolumen in der Gravidität

Im Gegensatz zum Metöstrus stiegen die absoluten Schilddrüsenvolumina im Verlauf der Trächtigkeit sukzessive um durchschnittlich 26,5% ($\pm 8,35\%$) auf Maximalwerte zwischen dem 48. und 54. Trächtigkeitstag (= Phase 4) an. Daran anschließend

machte sich ab Phase 5 (= 55.–57. Trächtigkeitstag) ein konstanter Volumenverlust von durchschnittlich 25,2% (\pm 13,2%) mit Minimalwerten kurz vor der Geburt bemerkbar. Dieser zwischen den Phasen 4 und 6 und den Phasen 5 und 6 manifeste Volumenunterschied war deutlich signifikant (Paarvergleichstest $p = 0,007$, resp. $0,005$). Abb. 9 stellt die absoluten Volumenwerte von Metöstrus und Trächtigkeit gegenüber, Tabelle 4 gibt die absoluten Volumina im Verlauf der Trächtigkeit wieder.

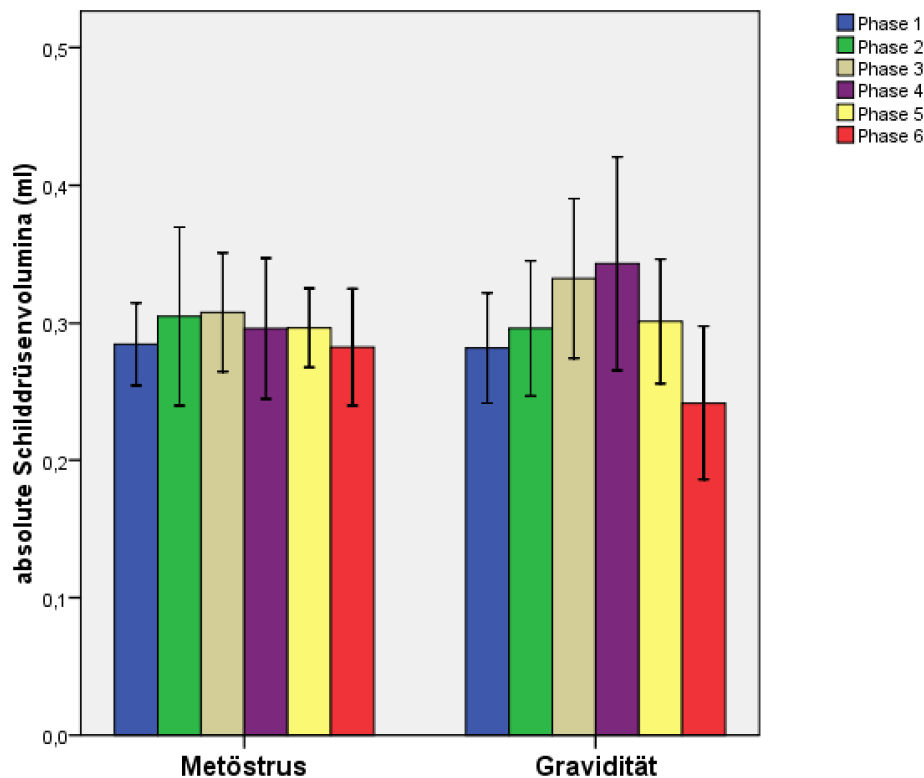


Abb. 9: Übersichtsdigramm über die absoluten Schilddrüsenvolumina während des Metöstrus im Vergleich zur Gravidität. Signifikanter Volumenabfall (Friedman-Test, $p = 0,008$) am Ende der Gravidität bei gleich bleibenden absoluten Schilddrüsenvolumina im Verlauf der entsprechenden Phasen des Metöstrus. Metöstrusphase 7 (nicht abgebildet) zeigte einen zu den übrigen Metöstrusphasen vergleichbaren Verlauf der absoluten Schilddrüsenvolumina. Aufschlüsselung der einzelnen Phasen s. S. 78, Tabelle 1

Hündin	Phase 1	Phase 2	Phase 3	Phase 4	Phase 5	Phase 6
1	0,309	0,355	0,41	0,437	0,371	0,184
2	0,291	0,275	0,354	0,414	0,3	0,256
3	0,262	0,2485	0,281	0,298	0,278	0,222
4	0,223	0,238	0,257	0,254	0,299	0,194
5	0,319	0,293	0,306	0,264		0,228
6	0,338	0,32	0,32	0,276	0,236	0,259
7	0,268	0,34	0,373	0,38	0,324	0,337

Tabelle 4: Absolute Schilddrüsenvolumina der einzelnen Hündinnen im Verlauf der Trächtigkeit in ml. Verdeutlichung des signifikanten Volumenabfalls am Ende der caninen Gravidität auf Werte, die teilweise unter den Ausgangswerten zu Beginn des Proöstrus lagen. Aufschlüsselung der einzelnen Phasen s. S. 78, Tabelle 1

6. Das relative Schilddrüsenvolumen im Verlauf des Metöstrus und der caninen Gravidität

6.1 Relatives Schilddrüsenvolumen im Metöstrus

Die relativen Schilddrüsenvolumina im Verlauf des Metöstrus schwankten im Bereich von 0,018 ml bis 0,038 ml bei einem Durchschnittsvolumen von 0,025 ml ($\pm 0,003$ ml) und einer durchschnittlichen Körpermasse der Hündinnen von 11,86 kg ($\pm 1,10$ kg). Erwartungsgemäß konnten im Hinblick auf die konstanten Körpermassen und absoluten Schilddrüsenvolumina im Metöstrus keine relevanten und statistisch signifikanten Veränderungen im relativen Schilddrüsenvolumen registriert werden.

6.2 Relatives Schilddrüsenvolumen in der Gravidität

Wie schon für die Gewichtsentwicklung und die absoluten Volumina beschrieben, erhöhte sich auch das relative Schilddrüsenvolumen im Verlauf der Gravidität stetig auf Maximalwerte in der 3. Trächtigkeitsphase (15. - 47. Trächtigkeitstag). Dieser weder biologisch relevante, noch statistisch signifikante geringgradige Volumenanstieg betrug durchschnittlich 7,1% ($\pm 10,6\%$).

Nach Erreichen der maximalen relativen Schilddrüsenvolumina in Phase 3 manifestierte sich ein hochsignifikanter und kontinuierlicher Volumenverlust von durch-

schnittlich 42,9% ($\pm 6,3\%$) bis zum Geburtstermin, welcher im Vergleich mit den Absolutvolumina schon früher (ab dem 48. vs. dem 55. Trächtigkeitstag) eintrat. Im direkten Vergleich der einzelnen Trächtigkeitsphasen ergaben sich hierbei hochsignifikante Unterschiede zwischen der Phase 3 und 4 (Paarvergleichstest $p = 0,006$), der Phase 3 und 5 (Paarvergleichstest $p = 0,005$) und jeweils zwischen den Phasen 1-4 und der Phase 6 (Paarvergleichstest $p < 0,001$), welche in Abb. 10 bildlich erfasst sind.

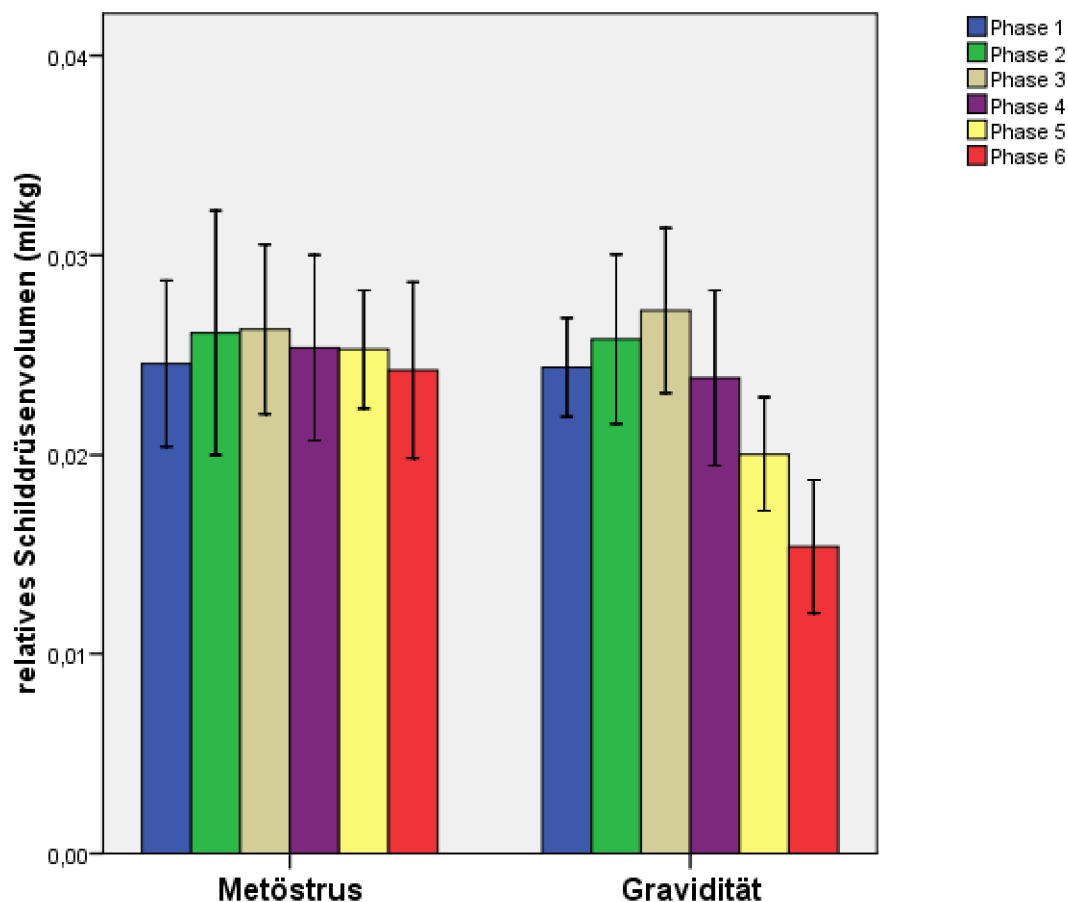


Abb. 10: Gleichmäßig verteilte relative Schilddrüsen volumina im Verlauf des Metöstrus. Nicht relevanter und signifikanter geringgradiger Anstieg des relativen Schilddrüsen volumens in der Frühträchtigkeit bis zum Erreichen von Maximalwerten in Phase 3 bei anschließend massivem und kontinuierlichem Volumenverlust bis zur Geburt. Hochsignifikanter Volumenunterschied im direkten Vergleich der einzelnen Trächtigkeitsphasen mit Phase 6 (Paarvergleichstest $p < 0,001$). Der Paarvergleichstest zwischen der Phase 6 im Metöstrus und der Gravidität zeigte einen deutlich signifikanten Volumenunterschied ($p = 0,003$). Aufschlüsselung der einzelnen Phasen s. S. 78, Tabelle 1

7. Die Schilddrüsenquerschnittsflächen im Verlauf des Zyklus, des Metöstrus und der caninen Gravidität

Um durch fehlerhafte Längenmessungen verursachte Messfehler im Schilddrüsenvolumen ausschließen zu können, wurden zusätzlich die maximalen Schilddrüsenflächen am Querschnittsbild ermittelt.

7.1 Absolute Schilddrüsenquerschnittsfläche im Zyklus

Bei Ausmessung der absoluten maximalen Schilddrüsenquerschnittsflächen im Anöstrus, Proöstrus und Östrus im Vergleich zum Metöstrus konnten nahezu identische Gesamtflächen ermittelt werden. Abb. 11 zeigt minimal verkleinerte absolute Schilddrüsenquerschnittsflächen während der Läufigkeitsphasen Proöstrus und Östrus. Dieser Unterschied ist jedoch weder biologisch relevant, noch statistisch signifikant (Friedman-Test $p = 0,449$).

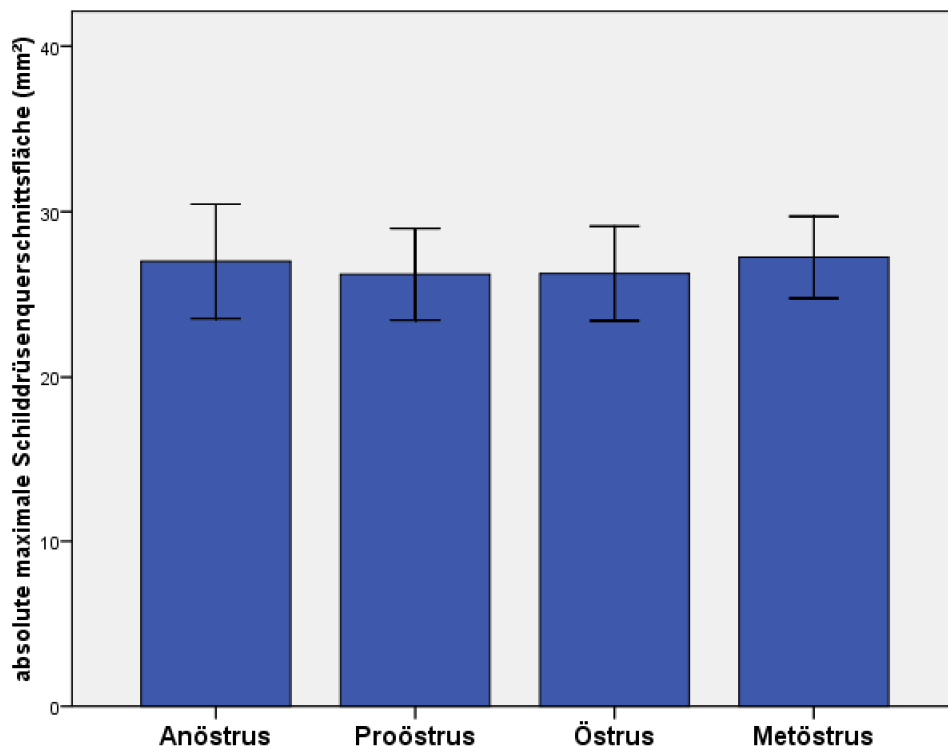


Abb. 11: Übersicht über die absoluten Schilddrüsenflächen der nongraviden Hündinnen während der Läufigkeit mit anschließendem Metöstrus in mm². Keine biologisch relevanten und statistisch signifikanten Unterschiede im Vergleich der einzelnen Zyklusphasen und dem zu einer Phase zusammengefassten Metöstrus (Friedman-Test $p = 0,449$).

7.2 Absolute Schilddrüsenquerschnittsfläche im Metöstrus

Nachfolgend sind in Abb. 12 die absoluten Schilddrüsenflächen im Verlauf des Metöstrus und der Trächtigkeit gegenübergestellt. Übereinstimmend mit den Ergebnissen der absoluten Schilddrüsenvolumina zeigten auch die einzelnen absoluten Flächen im Verlauf des Metöstrus keine relevanten und signifikanten Schwankungen.

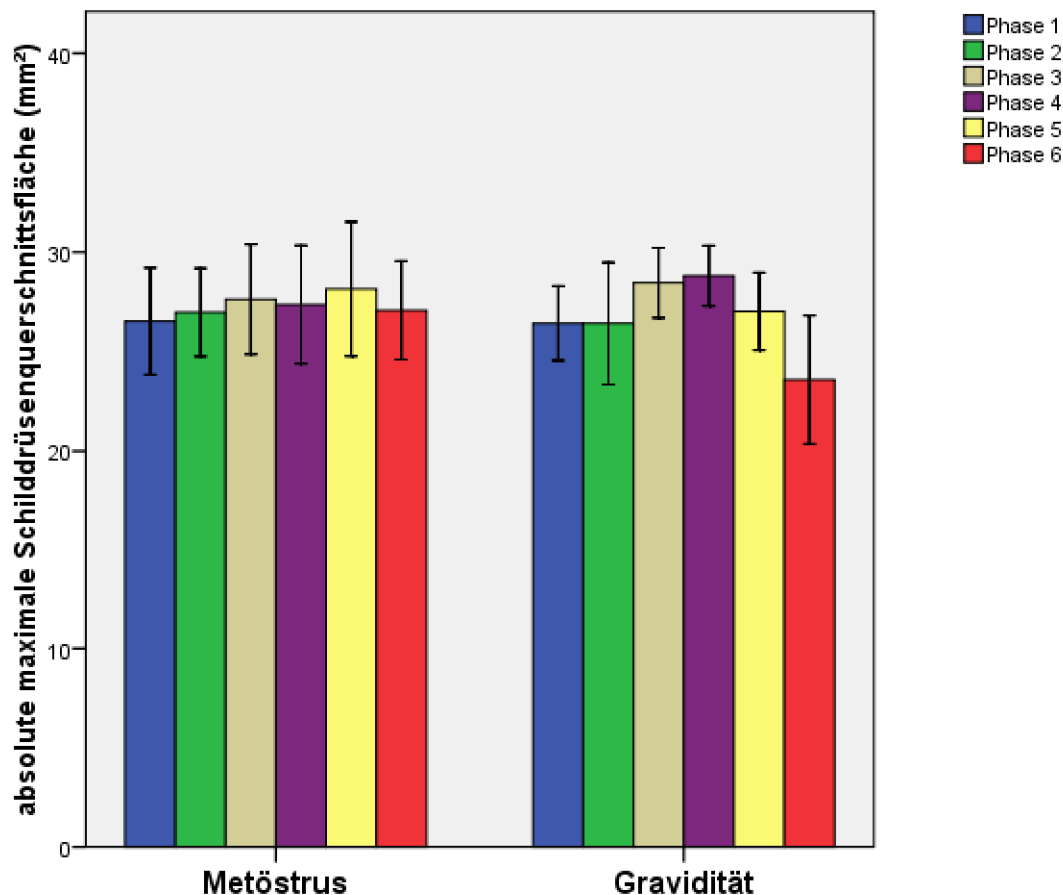


Abb. 12: Vergleich der einzelnen Schilddrüsenquerschnittsflächen. Im Metöstrus deutlich erkennbar keine relevanten und signifikanten Schwankungen der Schilddrüsenfläche, im Gegensatz dazu stehend die Verläufe in der Gravidität. Signifikanter Anstieg der Fläche zwischen den Phasen 1 und 3 (Paarvergleichstest $p = 0,009$) und den Phasen 2 und 3 ($p = 0,002$). Hochsignifikant nachweisbare Flächenverkleinerung im Vergleich der Trächtigkeitsphasen 1, 3, 4 mit der Trächtigkeitsphase 6 ($p = 0,009$, $0,004$ und $0,003$) Aufschlüsselung der einzelnen Phasen s. S. 78, Tabelle 1

7.3 Absolute Schilddrüsenquerschnittsfläche in der Gravidität

Im Verlauf der Gravidität ließ sich ein Anstieg der absoluten Schilddrüsenfläche von durchschnittlich 6,86% bis zu Maximalwerten in Phase 4 darstellen. Hierbei fand die Vergrößerung hauptsächlich zwischen der 2. (= 8. – 14. Trächtigkeitstag) und der 3. Phase (15. – 57. Tag) statt. Abb. 12 zeigt die deutlich signifikante Verkleinerung der Querschnittsfläche um 17,8%, beginnend ab Phase 4, bis zu Minimalwerten zum Zeitpunkt der Geburt.

Der Paarvergleichstest zwischen den jeweiligen Phasen 6 im Metöstrus und in der Gravidität ergab einen statistisch signifikanten Unterschied von $p = 0,007$.

7.4 Relative Schilddrüsenquerschnittsfläche im Metöstrus

Direkt vergleichbar mit den Ergebnissen für die relativen Schilddrüsenvolumina ergab sich keine biologisch relevante und signifikante Veränderung der relativen Schilddrüsenflächen im Verlauf des Metöstrus.

7.5 Relative Schilddrüsenquerschnittsfläche in der Gravidität

Die Auswertung der über den Zeitraum der Gravidität ermittelten relativen Schilddrüsenflächen ergab jedoch hochsignifikante Ergebnisse. Während die auf die Körpermasse bezogenen Schilddrüsenflächen im Verlauf der ersten Trächtigkeitsphasen konstant blieben, konnte mit Eintreten in Phase 4 (= 48. – 54. Trächtigkeitstag) eine konstante, massive Verkleinerung der relativen Querschnittsflächen von durchschnittlich 35,7% ($\pm 3,58\%$) bis zum Geburtstermin beobachtet werden. Diese Verkleinerung war sowohl im Verlauf der Gravidität, als auch im Paarvergleich der Phasen 4, 5 und 6 mit den ersten Trächtigkeitsphasen (1 und 3) hochsignifikant ($p < 0,001$). Abb. 13 legt diese massiven Flächenabnahmen im Verlauf der Gravidität im Vergleich mit dem Metöstrus dar.

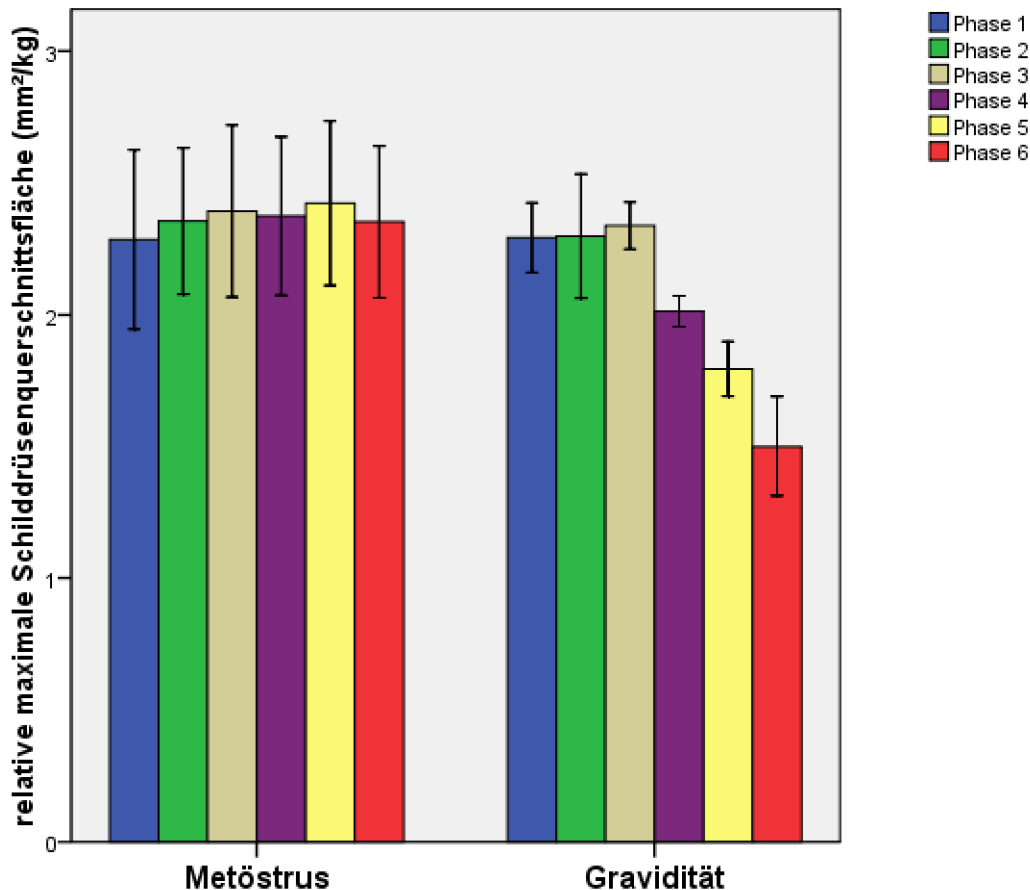


Abb. 13: Hochsignifikante relative Flächenverkleinerung im Verlauf der Gravidität (Friedman-Test $p < 0,001$) bei konstant bleibenden relativen Flächen während des Metöstrus und der Trächtigkeit bis Phase 3 (= 15.-47. Trächtigkeitstag). Direkte Vergleiche der jeweiligen Metöstrusphasen mit den dazugehörigen Trächtigkeitsphasen ergaben für die Phase 4 keine (Paarvergleichstest $p = 0,042$), für die Phasen 5 und 6 jedoch deutliche Signifikanzen (Paarvergleichstest 0,01, resp. $p = 0,001$). Aufschlüsselung der einzelnen Phasen s. S. 78, Tab. 1

8. Die Schilddrüsenlängen im Verlauf des Metöstrus und der caninen Gravidität

Eine Vergrößerung der Schilddrüse kann sowohl durch Zunahme ihres Querschnittes, als auch durch ein vermehrtes Längenwachstum hervorgerufen werden. Um zu eruieren, ob der in der vorliegenden Studie beobachteten Veränderung des Schilddrüsenvolumens auch eine Verlängerung, bzw. eine Verkürzung des Organs zugrunde lag, wurden die einzelnen Längenmessungen separat verglichen.

8.1 Absolute Schilddrüsenlänge im Metöstrus und in der Gravidität

Bezüglich der absoluten Schilddrüsenlängen konnten sowohl im Verlauf des Metöstrus, wie auch über die Zeitspanne der Gravidität keine relevanten und statistisch signifikanten Unterschiede beobachtet werden, was Abb. 14 verdeutlicht.

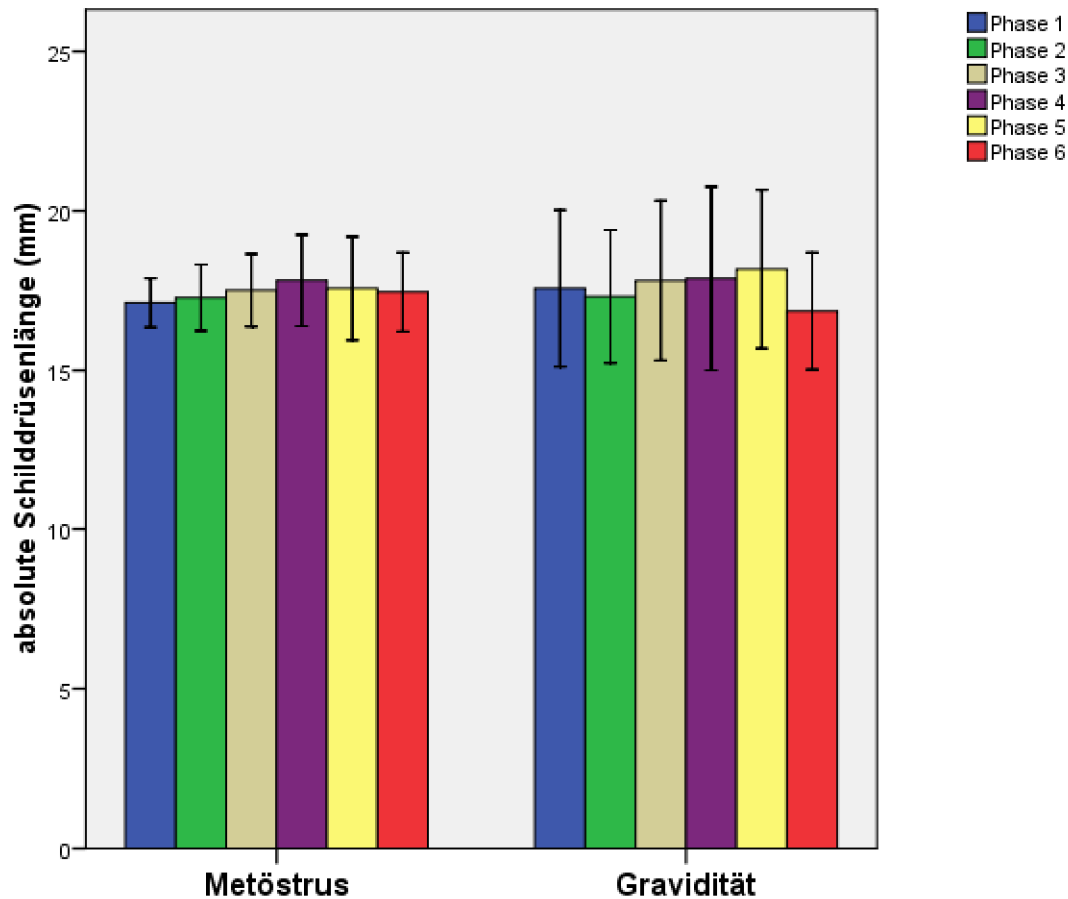


Abb. 14: Werte der absoluten Schilddrüsenlängen im Vergleich zwischen Metöstrus und Gravidität. Keine relevanten und statistisch signifikanten Längenschwankungen. Aufschlüsselung der einzelnen Phasen s. S. 78, Tab. 1

8.2 Relative Schilddrüsenlänge im Metöstrus

Bei Bezugnahme der absoluten Schilddrüsenlängen auf die im Metöstrus konstante Körpermasse konnten in allen 7 Metöstrusphasen erwartungsgemäß keine relevanten und signifikanten Schwankungen in der relativen Organlänge dokumentiert werden, wie Abb. 15 zu entnehmen ist.

8.3 Relative Schilddrüsenlänge in der Gravidität

In der Trächtigkeitphase war hingegen eine statistisch hochsignifikante Abnahme der relativen Schilddrüsenlängen um durchschnittlich 24,26% ($\pm 2,55\%$) beobachtbar (Friedman-Test $p < 0,001$). Während die Längenverhältnisse – den zu diesem Zeitpunkt noch konstanten Gewichtsverhältnissen folgend – in den ersten 3 Trächtigkeitphasen unverändert waren, machte sich ab der 4. Trächtigkeitphase, d.h. ab dem 48. Tag der Gravidität bis zur Geburt hin eine im Vergleich zu den Phasen 1-3 hochsignifikante Abnahme der relativen Schilddrüsenlängen bemerkbar. Auch der Paarvergleichstest zwischen den Metöstrusphasen 4–6 und den dazugehörigen Trächtigkeitabschnitten spiegelte diese deutlich signifikanten Abweichungen wieder ($p = 0,005$ (Phase 4), $p < 0,001$ (Phasen 5 und 6)).

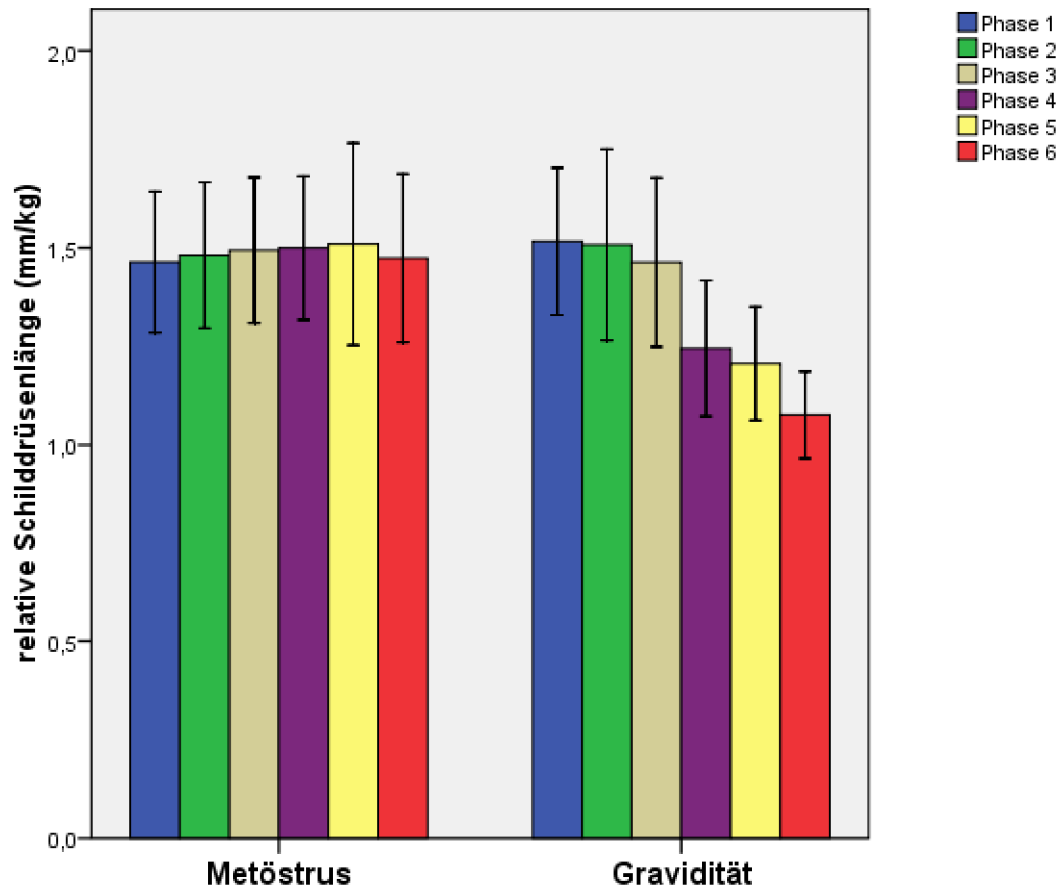


Abb. 15: Vergleich zwischen den relativen Schilddrüsenlängen im Verlauf von Metöstrus und Gravidität: hochsignifikante Längenabnahme im Verlauf der letzten 3 Trächtigkeitphasen (Friedman-Test $p < 0,001$)



V. Diskussion

Ziel der vorliegenden Arbeit war es, einerseits einen vergleichenden Überblick über die zum Thema Schilddrüse und weibliche Reproduktion bei Hund und Mensch verfügbare Literatur zu geben und andererseits sonographisch erfassbare Veränderungen der Schilddrüse im Verlauf des caninen Zyklus und des Metöstrus, bzw. der caninen Trächtigkeit aufzuzeigen.

Bei der Sichtung der zum Thema Schilddrüse und weibliche Fertilität verfügbaren Literatur wurde schnell klar, dass für die Spezies Hund kein allgemeingültiger Konsens vorherrscht. Die Auswertung der verfügbaren Studien verdeutlichte die Divergenz der Untersuchungsergebnisse, die keine allgemeingültige Aussage bezüglich eventueller Wechselwirkungen zwischen caniner Schilddrüse und Reproduktion zulässt.

Zugrunde liegende Pathomechanismen oder detaillierte Informationen werden aufgrund fehlender Forschungsergebnisse nur selten geliefert. Die in Zeitschriften veröffentlichten Untersuchungsergebnisse und Reviews verschiedener Forschergruppen geben zwar einen tieferen Einblick in die Materie, aber auch hier stellt sich das Problem, dass die durchaus überschaubare Anzahl dieser Veröffentlichungen teilweise vollkommen konträr zueinander stehen.

So postulieren unter anderem z.B. Goericke-Pesch, Münnich und Johnston den direkten Zusammenhang zwischen Zyklusstörungen und klinisch manifesten Hypothyreosen, wohingegen weder Panciera, noch Beale, Johnson oder Segalini derartige Ergebnisse belegen können (Beale et al. 1992, Goericke-Pesch 2010, Johnson 1994, Johnston et al. 2001b, Münnich 2010, Panciera et al. 2007, Segalini et al. 2009). Zudem kommen in den Studien mit Ausnahme von Segalini meist nur kleine Hundepopulationen zum Einsatz (Segalini et al. 2009).

Im Gegensatz zu den spärlich gesäten Veröffentlichungen in der Kleintiermedizin findet sich in der humanmedizinischen Literatur eine Vielfalt von Studien und Lehrbüchern zum Thema Reproduktion und Schilddrüse, was in der Tatsache, dass Schilddrüsenstörungen als ätiologischer Faktor für Reproduktionsstörungen der Frau gemeinhin anerkannt und erforscht sind, begründet liegt. Eine große Anzahl medizinischer Fallstudien belegt pathologische Wechselwirkungen zwischen der gestörten

Schilddrüsenfunktion und der Fruchtbarkeit der Frau, bzw. einer bestehenden Schwangerschaft. Als Beispiele hierfür können unter anderem die Schwangerschaftsthyreotoxikose oder die mit einem erhöhten Abortrisiko vergesellschaftete Hypothyreose genannt werden (Burrow 1993, Casey und Leveno 2006, Gärtner 2009, Glinoe 2000, Hershman 2004, Lao 2005, Pérez-López 2007, Poppe et al. 2007, Rodien et al. 2004, Shah et al. 2003).

Angesichts dieses Ungleichgewichts an Informationen erscheint eine Übertragung der in der Humanmedizin gewonnenen Untersuchungsergebnisse auf den Hund verlockend, ist jedoch aufgrund der sehr unterschiedlichen Reproduktionsbiologie von Mensch und Hund nur eingeschränkt möglich.

Die neben der Literaturrecherche an zweiter Stelle stehende Zielsetzung der vorliegenden Arbeit war der sonographische Nachweis einer möglichen Volumenveränderung der Schilddrüse über den caninen Zyklus, im Verlauf des Metöstrus und der Gravidität.

Während für die Frau neben Veränderungen der Schilddrüsenhormonkonzentrationen im Verlauf des Zyklus, der Menstruation und der Gravidität auch schwankende Schilddrüsenvolumina im Zyklus und der Menstruation nachgewiesen werden konnten (Hegedüs et al. 1986, Rasmussen et al. 1989b), sind Volumenschwankungen und deren Ursachen im Verlauf der Gravidität umstritten (Berghout und Wiersinga 1998, Brander und Kivisaari 1989, Vila et al. 2008).

Für die Hündin konnten zwar Nachweise erbracht werden, dass die Hormonkonzentrationen in den von Progesteron dominierten Zyklusphasen Schwankungen unterliegen (Reimers et al. 1984), in Bezug auf Veränderungen der Schilddrüsenvolumina in diesem Zeitraum wurden jedoch – mit Ausnahme von Reese, der Verlaufsuntersuchungen an 2 Beagle-Hündinnen über die Trächtigkeit durchführte (Reese 2002) – keine Untersuchungen angestellt. Ziel war es, die von Reese beobachteten Volumenschwankungen der Schilddrüse im Verlauf des Zyklus, des Metöstrus und Trächtigkeit an einer größeren Anzahl von Hunden zu verifizieren.

Dazu wurden an insgesamt 12 Cockerspanielhündinnen über den Zeitraum der Läufigkeit mit anschließendem Metöstrus und zusätzlich an 7 dieser Hündinnen im Verlauf einer Trächtigkeit Ultraschalluntersuchungen der Schilddrüse durchgeführt.

Die sonographische Untersuchung erfolgte gemäß den Ausführungen von Brömel, Reese, Schmidt und Taeymans mit der Erstellung von je zwei Transversal- und Longitudinalschnittbildern pro Seite (Brömel et al. 2006, Reese 2008, Schmidt 1998, Taeymans et al. 2007b). Bezüglich des Untersuchungsgangs ergaben sich hierbei keine Unterschiede zu den vorangegangenen Studien. Die Durchführung erfolgte am Ultraschallgerät Siemens Sonoline Elegra mit dem hochauflösenden 7-13 MHz Linearschallkopf am ungedrängten sitzenden Tier mit dem Kopf in Überstreckung.

Hierbei stellten die Darstellung und Vermessung des Querschnittes keinerlei Probleme dar, wohingegen die schlechte Abgrenzbarkeit des kaudalen Schilddrüsenpols im Longitudinalschnitt zu teils abweichenden Messergebnissen führte. Auch konnten die ins Schilddrüsenparenchym integrierten Nebenschilddrüsen – wie bereits von Reese und Taeymans thematisiert – die im Longitudinalschnitt ermittelten Längswerte verfälschen (Reese 2002, Taeymans et al. 2005). Um Messungenauigkeiten im Longitudinalbild in der nachfolgenden Auswertung vernachlässigen zu können, wurde zusätzlich zur Berechnung der absoluten und relativen Schilddrüsenvolumina anhand der Ellipsoidformel nach Hulse die absolute und relative maximale Schilddrüsenquerschnittsfläche ermittelt (Hulse et al. 1972). Trotz aufwändigerer Nachbearbeitung der Transversalbilder mittels des Computerprogramms Scion Image für Windows 4.03 am Computer mit manueller Umgrenzung der einzelnen Schilddrüsenlappen ist diese Methode insofern von Vorteil, als dass sie den Hauptfehler Längenmessung außer Acht lässt (Reese 2002).

Sowohl die Volumen- als auch die Flächenmessung ergaben übereinstimmende Ergebnisse. Es stellte sich heraus, dass der potentielle Messfehler im Längsschnitt keine gravierenden Auswirkungen auf das Gesamtergebnis hatte und die Messergebnisse für Schilddrüsenfläche und Volumen vergleichbar waren.

Im Vergleich mit vorangegangenen Studien zeigte sich, dass sowohl die absoluten, als auch die relativen Schilddrüsenvolumina der untersuchten Cockerspanielhündin-

nen im Vergleich zu den von Reese an Hunden vergleichbaren Gewichts ermittelten Volumina durchschnittlich etwas kleiner waren (Reese 2002). Taeymans errechnete in seiner Studie an Beagle Hündinnen von durchschnittlich 12,8 kg Körpermasse ein durchschnittliches absolutes Schilddrüsenvolumen von $0,38 \text{ cm}^3$, welches ebenfalls über den Ergebnissen dieser Arbeit lag (Taeymans et al. 2005). Dieser Unterschied erwies sich im Einstichproben t-Test als statistisch hochsignifikant ($p < 0,001$).

Die Gründe für die im untersuchten Patientenkollektiv beobachteten kleineren Schilddrüsenvolumina sind nicht klar ersichtlich. Denkbar wäre jedoch eine rasse-spezifische Eigenart der Cockerspanielhündinnen.

Im Verlauf des Proöstrus und Östrus konnten keine relevanten und statistisch signifikanten, durch den Zyklus bedingten Schwankungen der Schilddrüsenabmessungen erfasst werden, was im Widerspruch zu den aus der Humanmedizin bekannten Volumenzunahmen zwischen dem 16.-23. Tag des Menstruationszyklus bei der Frau steht (Hegedüs et al. 1986, Rasmussen et al. 1989b).

Parallel zum Zyklus zeigten sich während des nongraviden Metöstrus keine relevanten und signifikanten Volumenveränderungen. Zwar unterlagen die Körpermasse und das Schilddrüsenvolumen in dieser Zeitspanne leichten individuellen Schwankungen, diese konnten jedoch nicht mit dem Zyklusgeschehen in Zusammenhang gebracht werden.

Im Verlauf der caninen Trächtigkeit nahmen die Schilddrüsenvolumina und –flächen in der ersten Schwangerschaftshälfte den steigenden Körpermassen folgend zu, wohingegen ein massiver Volumen- und Flächenabfall zum Ende der Trächtigkeit beobachtet werden konnte. Diese unerwartete, deutlich signifikante Volumen- und Flächenabnahme begann um den 50. Trächtigkeitstag und potenzierte sich mit steigender Gestationsdauer auf Werte, die unter den Ausgangswerten vor Beginn der Trächtigkeit lagen.

Hinsichtlich der morphologisch darstellbaren Größenschwankungen von Schilddrüsen ergeben sich aus dieser Untersuchung neue Erkenntnisse. Anhand der in den letzten Trächtigkeitstagen hochsignifikant sinkenden Schilddrüsenabmessungen (Friedman-Test: $p < 0,001$) konnte unter Zuhilfenahme der maximalen absoluten und

relativen Schilddrüsenquerschnittsfläche in Verbindung mit den absoluten und relativen Längenmessungen aufgezeigt werden, dass die Größenabnahme der Schilddrüse nicht aus einer Längen- sondern vielmehr aus einer Dickenabnahme resultierte: bei konstant gleich bleibenden absoluten Schilddrüsenlängen sanken simultan die absoluten maximalen Querschnittsflächen. Bezug nehmend auf die relativen Schilddrüsenabmessungen wurde dieser Effekt noch deutlicher: trotz zunehmender Körpermasse verringerte sich die relative Schilddrüsenlänge parallel zur sinkenden relativen Querschnittsfläche hochsignifikant (Friedman-Test $p < 0,001$).

Neben Reese, der nach einer ersten explorativen Untersuchung an zwei Hündinnen eine Veränderung des Schilddrüsenvolumens im Laufe der Trächtigkeit aufzeigte, ist dies die erste Untersuchung, die einen derartigen Zusammenhang an einer größeren Gruppe von Hunden nachweist. Im Gegensatz zu Reese konnte die von ihm postulierte überproportionale Volumenzunahme um 40% zwischen dem 5. und 20. Trächtigkeitstag in vorliegender Studie nur abgeschwächt (Zunahme der relativen Schilddrüsenvolumina um 7,1%) beobachtet werden. Eine Vergrößerung des Schilddrüsenvolumens ist somit also nicht geeignet um eine Frühträchtigkeit anhand steigender Schilddrüsenvolumina zu detektieren. Bezüglich der sinkenden Schilddrüsengröße zum Trächtigkeitseende hin konnten jedoch übereinstimmende Ergebnisse gewonnen werden (Reese 2002).

Im Hinblick auf die Ursache der von Reese beobachteten ansteigenden Schilddrüsenvolumina in der Frühträchtigkeit kann nur spekuliert werden, da beim Hund kein Mechanismus bekannt ist, der eine derartige Veränderung in Gang bringen könnte. Vom Menschen ist bekannt, dass zu Beginn der Schwangerschaft eine hCG-vermittelte Stimulation der Schilddrüse erfolgt, die in steigenden fT_4 - und fallenden TSH-Konzentrationen resultiert (Glinoe 1999, Pérez-López 2007, Shah et al. 2003). HCG, bzw. ein canines Choriongonadotropin, als thyreotroper Faktor kann bei der Hündin vernachlässigt werden, zumal ein derartiges plazentares Hormon bei dieser Spezies bis dato nicht gefunden wurde und auch angesichts der vergleichbar langen Lutealphase im Metöstrus und in der Trächtigkeit nicht erforderlich ist (Verstegen-Onclin und Verstegen 2008). Darüber hinaus konnte mit Ausnahme von Smyth, der seine Untersuchungen in Irland, in einer Region mit mäßiger Iodversorgung anstellte,

bei der Frau sonographisch kein massiver Volumenanstieg der Schilddrüse im ersten Trimenon zwischen der 9. und 12. Schwangerschaftswoche nachgewiesen werden (Berghout und Wiersinga 1998, Novosel et al. 2000, Smyth et al. 1997).

In vorliegender Arbeit wird demnach davon ausgegangen, dass die im Verlauf der Trächtigkeit allmählich steigenden Schilddrüsenvolumina durch die physiologische Adaptation des maternalen Stoffwechsels an die Schwangerschaft und die steigende Körpermasse hervorgerufen werden, denn, wie bereits erläutert, sind Körpermasse und Schilddrüsenvolumen eng miteinander verbunden. Im Zuge der trächtigkeitsbedingten Zunahme an Körpermasse steigt auch der Verbrauch an Schilddrüsenhormonen, was sinkende fT_4 -Konzentrationen, eine kompensatorische Schilddrüsenstimulation durch das thyreotrop wirkende TSH, und somit eine Vergrößerung der endokrinen Drüse nach sich zieht.

Ein weiterer, die Schilddrüse stimulierender Faktor ist Östrogen. Unter Östrogeneinfluss wird zum einen vermehrt Thyroxinbindendes Globulin in der Leber synthetisiert, und zum anderen die Halbwertszeit des bestehenden TBGs von 15 Minuten auf 3 Tage verlängert. Dies hat zur Folge, dass das im Serum verfügbare freie Thyroxin bevorzugt gebunden wird und dessen Konzentration somit stetig abfällt. Über negative Rückkoppelung wird die Schilddrüse via TSH zur vermehrten Neubildung von freien Iodothyroninen angeregt, was unter dem thyreotropen Einfluss des TSH zum Volumenanstieg der Schilddrüse führt.

Bei der Hündin steigen die Östrogenspiegel ca. 3 Wochen vor der Geburt wieder an. Monty und Reimers gelingt es, in ihren Studien eine gesteigerte Schilddrüsenaktivität, bzw. erhöhte Thyroxinspiegel im Verlauf des Metöstrus und der Trächtigkeit nachzuweisen, die Monty zufolge möglicherweise durch eine östrogenvermittelte Steigerung der TBG-Konzentrationen hervorgerufen wurden (Monty et al. 1979, Reimers et al. 1984). Folglich müsste in diesem Zeitraum unabhängig vom Vorliegen einer Trächtigkeit eine sonographisch erfassbare Volumenzunahme der Schilddrüse beobachtbar sein, was nicht der Fall ist.

Als Ursache für die deutlichen Volumenverluste gegen Ende der Trächtigkeit scheidet Östrogen ebenfalls aus. Baan ermittelt zwar in seinen Untersuchungen an trächtigen Hündinnen einen Östrogenabfall zum Ende der Gravidität hin, dieser findet jedoch erst 30 Stunden vor der Geburt statt – deutlich zu spät für die in vorliegender

Untersuchung ab dem 50.-55. Tag beobachteten Volumenverluste der Schilddrüse (Baan et al. 2008).

Steigende Cortisolspiegel spielen in der Geburtsauslösung bei den Haussäugetieren eine entscheidende Rolle. Vermutlich durch die gegen Ende der Trächtigkeit zunehmende Enge des Uterus bedingt kommt es beim caninen Fetus zu einer stressvermittelten Ausschüttung von ACTH aus dem Hypophysenvorderlappen und nachfolgend zur Produktion von Cortisol in der fetalen Nebennierenrinde (Barber 2003, Schäfer-Somi 2010a). Durch feto-maternalen Transfer gelangt dieses Steroidhormon in den mütterlichen Blutkreislauf und trägt hier auf der einen Seite zur Bildung von Östrogen und dadurch zur Kontraktilitätserhöhung des Myometriums, und auf der anderen Seite zur vermehrten Prostaglandinausschüttung mit nachfolgender Luteolyse und Stimulation der Oxytocinausschüttung bei (Concannon et al. 1988).

Glucocorticoide haben einen direkten inhibierenden Einfluss auf die Hypothalamus-Hypophysen-Schilddrüsen-Achse und führen dadurch zu sinkenden Konzentrationen an fT_4 , T_4 , oder T_3 (Daminet und Ferguson 2003). Diese, nicht im Zusammenhang mit einer Schilddrüsenerkrankung stehende Verminderung der zirkulierenden Schilddrüsenhormonkonzentration, wird auch als „non-thyroidal illness“, bzw. „euthyroid sick syndrome“ bezeichnet.

Reese, Brömel und Taeymans erbringen in ihren Ultraschallstudien den Nachweis, dass sich die Schilddrüse bei einer nonthyreoidalen Erkrankung sonographisch weder in der Parenchymstruktur, der Form, noch in der Größe vom gesunden Organ unterscheidet. Organveränderungen im Sinne einer Hypothyreose liegen bei diesem Krankheitsbild demnach nicht vor (Brömel et al. 2005, Reese et al. 2005, Taeymans et al. 2007a). Somit werden steigende Cortisolkonzentrationen zum Ende der Trächtigkeit als Ursache für sinkende Schilddrüsenvolumina ausgeschlossen, zumal die Verkleinerung der caninen Schilddrüse deutlich vor dem Cortisolanstieg beginnt.

Ein Hormon des weiblichen Zyklus, für das eine Interaktion mit der Schilddrüse bekannt ist, ist Prolaktin. TRH wirkt als stimulierender Faktor für Prolaktin, was sowohl für die Frau (Mattle und Wildt 2010, Rossmann 2006), als auch für die Hündin (Cortese et al. 1997, Goericke-Pesch 2010, Panciera 2001) belegt ist. Dabei wirkt Prolaktin sowohl bei der trächtigen, wie auch bei der nicht trächtigen Hündin als lu-

teotroper Faktor und wird ca. ab dem 20.-35. Zyklustag in bis zur Geburt steigenden Konzentrationen ausgeschüttet (Baan et al. 2008, Barber 2003, Concannon et al. 2009, Kooistra und Okkens 2001). Maximalwerte des Peptidhormons werden kurz vor der Geburt erreicht. Zu diesem Zeitpunkt findet ein massiver Prolaktinanstieg bei gleichzeitigem Abfall an Progesteron statt (Baan et al. 2008).

Inwiefern Prolaktin einen Effekt im Sinne einer negativen Rückkoppelung auf TRH hat, ist nicht bekannt. Die Tatsache, dass sich die Schilddrüse zum Trächtigkeitseende hin verkleinert und im Metöstrus unverändert groß bleibt, lässt den Rückschluss zu, dass Prolaktin für den beobachteten trächtigkeitsassoziierten Volumenverlust in den letzten Tagen bis zur Geburt nicht verantwortlich ist, zumal der Prolaktinanstieg sowohl in der Trächtigkeit, wie auch im Metöstrus ab dem 20. Tag beginnt.

In der Humanmedizin wird eine Volumenzunahme der Schilddrüse häufig mit Iodmangelzuständen des Körpers in Verbindung gebracht. Vor allem in Gebieten mit mangelnder Iodversorgung kann eine erhöhte Strumaprävalenz im Vergleich zu Gegenden mit ausreichendem Iodvorkommen beobachtet werden (Gómez et al. 2000, Gutekunst et al. 1986, Reiners et al. 2004).

Die Pathomechanismen einer durch Iodmangel bedingten Schilddrüsenstörung sollen nochmals kurz rekapituliert werden. Bedingt durch die unzureichende Verfügbarkeit des essentiellen Spurenelements können keine ausreichenden Mengen an Iodothyroninen gebildet werden, was sinkende Schilddrüsenhormonspiegel im Serum und kompensatorisch steigende Spiegel an TSH zur Folge hat. Das hypophysäre TSH regt die Schilddrüse zur Hormonproduktion an und sorgt darüber hinaus aufgrund seiner thyreotropen Eigenschaften für das Größenwachstum des einzelnen Thyreozyten und daraus resultierend für eine Volumenzunahme und Vergrößerung der Schilddrüse. Die auf diese Weise entstandene Struma kann schlussendlich vom behandelnden Arzt per Palpation oder besser noch per Sonographie dargestellt und beurteilt werden.

Vor allem im Zusammenhang mit der Schwangerschaft kann selbst ein latent bestehender Iodmangel zu massiven Störungen bei Mutter und Kind führen. Die im Rah-

men der Schwangerschaft auftretenden Stoffwechselveränderungen bei der Mutter umfassen unter anderem eine gesteigerte renale Iodausscheidung. Durch den materno-fetalen Transfer von Iod und geringer Mengen von Iodothyroninen in Verbindung mit der gesteigerten Neubildung von Schilddrüsenhormonen erhöht sich der Iodbedarf der Mutter massiv. Um einer Minderversorgung entgegenzuwirken wird eine Iodsupplementierung schwangerer Frauen von 200-250 µg/Tag empfohlen (Glinöer 2004, Karger und Führer-Sakel 2009, Pérez-López 2007). Glinöer betont in seinen Artikeln die Möglichkeit die Ausbildung eines Kropfes durch Verabreichung von Iod zu verhindern, bzw. die Ausprägung abzuschwächen (Glinöer 1997, Glinöer 2004).

In Deutschland herrscht ein milder Iodmangel vor. Diesem Umstand wird mit der Anreicherung des Speisesalzes mit Iod entgegengewirkt, was sich in einer sinkenden Strumahäufigkeit in der Population bemerkbar macht.

Inwiefern der milde Iodmangel in Deutschland eine Auswirkung auf die canine Schilddrüse hat, wird 1999 von Löscher untersucht. In seiner Feldstudie an insgesamt 100 Hunden aus dem Großraum München ermittelt er die Iod-Ausscheidung im Urin und zieht daraus Rückschlüsse auf den Iodhaushalt der untersuchten Tiere. Er kommt zu dem Ergebnis, dass die Iodversorgung zwar insuffizient, jedoch für die Entstehung von Schilddrüsenerkrankungen im Sinne einer Hypothyreose vernachlässigbar ist, zumal keines der untersuchten Tiere Anzeichen einer manifesten Schilddrüsenstörung zeigte. Als Ursache für die ungenügende Versorgung mit Iod sieht er die verabreichten mangelhaft supplementierten Fertigfuttermittel, was er anhand von Futtermittelanalysen unterstreicht (Löscher 1999).

Bezogen auf die vorliegende Arbeit bietet ein eventueller Iodmangel keine Erklärung für die Volumenschwankungen der Schilddrüse im Verlauf der Schwangerschaft. Vor allem die in den letzten Tagen der Trächtigkeit auftretende Verkleinerung des endokrinen Organs steht im Gegensatz zu der durch Iodmangel verursachten Schilddrüsenvergrößerung beim Menschen (Vila et al. 2008).

Zu den maternalen Adaptationsvorgängen an eine bestehende Schwangerschaft gehört neben der Zunahme an Körpermasse unter anderem eine Vermehrung des Blutvolumens um bis zu 50% (Brander und Kivisaari 1989). Dieser gesteigerte Blutfluss

wird von einigen Autoren als Erklärung für steigende Schilddrüsenvolumina im Verlauf der Schwangerschaft postuliert (Brander und Kivisaari 1989, Casey und Leveno 2006). 2006 und 2009 gelingt Fister der dopplersonographische Nachweis einer Volumenvergrößerung der Schilddrüse durch vermehrten intrathyreoidalen Blutfluss (Fister et al. 2006, Fister et al. 2009). Dieses Ergebnis wurde in vorliegender Untersuchung nicht berücksichtigt, da keine Untersuchungen mit Doppler durchgeführt wurden. Aus diesem Grunde kann zu dieser Thematik keine Stellung genommen werden. Es wäre jedoch interessant, in weiteren Untersuchungen die Durchblutungsverhältnisse der caninen Schilddrüse während der Schwangerschaft zu ermitteln und zu klären, ob der Rückschluss, dass eine verminderte Durchblutung der Schilddrüse gegen Ende der Trächtigkeit für die Volumenabnahme des Organs verantwortlich sein könnte, zutrifft.

Mehrere Autoren beobachten fallende Schilddrüsenhormonkonzentrationen beim Muttertier gegen Ende der Trächtigkeit, welche in Minimalkonzentrationen zum Zeitpunkt der Geburt gipfeln. Hierzu finden sich vorwiegend Studien an Wiederkäuern (Rind: Nath, Schaf: Sen, Assane, Ziege: McDonald, Wasserbüffel: Pichaicharnarong) (Assane und Sere 1990, McDonald et al. 1988, Nath et al. 2005, Pichaicharnarong et al. 1982, Sen und Irmak 2003), aber auch an Schweinen (Benjaminsen 1981). Im direkten Gegensatz dazu stehen die Untersuchungen von Nathanielsz (Rind und Schaf), Bhattacharyya (Ziege), Dussault, Mellor und Nwosu (alle Schaf), die keinerlei Veränderungen im maternalen Schilddrüsenhaushalt innerhalb der letzten Trächtigkeitstage feststellen können (Bhattacharyya et al. 1991, Dussault et al. 1971, Mellor et al. 1976, Nathanielsz und Fisher 1979, Nwosu et al. 1978).

Übereinstimmend bestätigen jedoch alle vorgenannten Untersucher in den letzten Tagen vor der Geburt moderat steigende Level an T_3 und T_4 beim Fetus, die unmittelbar post natum im Vergleich zum Muttertier nochmals überproportional ansteigen.

Auch Simon kann 2002 in ihrer Verlaufsuntersuchung an Ziegen einen hoch signifikanten Abfall des maternalen Thyroxins in den 2 Tagen vor der Geburt und steigende Hormonkonzentrationen bei den Lämmern beobachten. Sie vermutet eine Interaktion zwischen der antepartal steigenden Cortisolkonzentration und den Schilddrüsenhormonen (Simon 2002).

Ein ursächlicher Faktor für die Schilddrüsenverkleinerung und fallende Schilddrüsenhormonkonzentrationen bei der Mutter gegen Ende der Gravidität könnte eine auf die maternale Schilddrüse wirkende negative Rückkoppelung von die Plazenta passierenden fetalen Schilddrüsenhormonen sein.

Die bei den Säugetieren unterschiedliche Art der Plazentation wirkt hierbei als limitierender Faktor für den Übertritt. Je nachdem, wie viele trennende Schichten zwischen den maternalen und fetalen Blutgefäßen erhalten sind, spricht man von einer Placenta haemochorialis, endotheliochorialis, bzw. epitheliochorialis (Rüsse 2008, Schnorr und Kressin 2006).

Die epitheliochoriale Plazenta bildet hierbei die stärkste Barriere zwischen dem maternalen und fetalen Kompartiment, da bei ihr alle trennenden Schichten der Placenta materna (maternales Blutgefäßendothel, Uterusepithel) und der Placenta fetalis (Chorionepithel, fetales Blutgefäßendothel incl. Basalmembranen) vorhanden sind. Dadurch kann z.B. kein diaplazentarer Transfer von Immunglobulinen stattfinden und das Neugeborene ist obligat auf Kolostrumversorgung durch das Muttertier angewiesen.

Bei der endotheliochorialen Plazentation dringt der fetale Anteil so weit in das Endometrium ein, dass ein Stoffaustausch nur durch die Chorionschichten und das maternale Blutgefäßendothel erschwert wird. Somit ist ein Immunoglobulinaustausch von 10% möglich.

Die durchlässigste Plazentaschranke bildet sich nach vollständiger Auflösung der Placenta materna und anschließendes Eintauchen des Chorions in maternale Blutlakunen. Hierbei kann noch eine weitere Unterteilung der so genannten hämochorialis Plazenta in haemomonochorialis (einschichtiges synzytiales Chorionepithel), haemodichorialis (äußere synzytiale und innere zelluläre Trophoblastenschicht) und haemotrichorialis (äußere zelluläre und innere synzytiale Trophoblastenschicht) vorgenommen werden (Rüsse 2008, Schnorr und Kressin 2006).

Während die Frau eine hämomonochoriale und die Ratte und Maus eine hämotrichoriale Plazenta ausbilden, finden sich bei Hund und Katze eine endothelio- und bei den Wiederkäuern, Schwein und Pferd eine epitheliochoriale Plazenta (Schnorr und Kressin 2006).

Mehrere Untersuchungen befassen sich mit dem Thema des diaplazentaren Transfers von Schilddrüsenhormonen von der Mutter zum Kind. Während eine freie Passage von TRH, Iod, Thyreostatika, aber auch von Schilddrüsen-Antikörpern hypo- bzw. hyperthyreoter Frauen möglich ist, findet nur ein begrenzter Übertritt der freien Iodothyronine statt. Dieser Hormontransfer ist für den sich entwickelnden Organismus jedoch von herausragender Bedeutung, da aus Thyroxin gewonnenes T_3 nachgewiesenermaßen essentiell für die störungsfreie Entwicklung des ZNS ist. Dass die hierzu benötigten Schilddrüsenhormone von der Mutter kommen müssen, bestätigt die Tatsache, dass die fetale Schilddrüse zwar mit der 7. Schwangerschaftswoche bereits vollständig angelegt ist, die Umwandlung von Iod mit Produktion von Thyroxin aber erst nach der 12. Gestationswoche beginnt (Bühling et al. 2007, Burrow et al. 1994, Gyamfi et al. 2009, Kratzsch und Pulzer 2008, Lazarus 1994). Kinder mit angeborener Hypothyreose haben darüber hinaus zum Zeitpunkt der Geburt noch ausreichend hohe Schilddrüsenhormonlevel, welche postpartal schließlich aufgrund der fehlenden mütterlichen Versorgung sinken (Morreale de Escobar et al. 2004, Pérez-López 2007). Des Weiteren kann bei insuffizient substituierten hypothyreoten Müttern eine höhere Prävalenz geistig retardierter oder intelligenzverminderter Kinder beobachtet werden. Das Bild des Kretinismus mit Wachstumsstörungen, Intelligenzverlust und angeborener Taubheit kann noch heute in extremen Iodmangelgebieten angetroffen werden (Pérez-López 2007, Shah et al. 2003).

Contempré veröffentlicht 1993 Untersuchungsergebnisse bezüglich des materno-fetalen Transfers von Schilddrüsenhormonen in der Frühgravidität und kann bereits 3,8 Wochen post conceptionem, d.h. in der 5,8. Schwangerschaftswoche von der Mutter stammende Schilddrüsenhormone in der Amnionflüssigkeit nachweisen (Contempré et al. 1993).

Der transplazentare Übertritt maternaler Schilddrüsenhormone, vornehmlich Thyroxin, auf den Fetus wird von mehreren Autoren bestätigt und teilweise durch die Verfügbarkeit energieabhängiger plazentarer Hormontransporter unterstrichen (James et al. 2007, Kilby et al. 2005, Ludwig und Schulte 2005, Morreale de Escobar et al. 2004). Morreale de Escobar betont in Übereinstimmung mit anderen Autoren die Notwendigkeit der plazentaren Deiodinasen, die die maternal angelieferten Hormonmengen für das sich entwickelnde Kind bedarfsgerecht umwandeln, um somit die mit

einem Überangebot von Schilddrüsenhormonen einhergehenden, möglicherweise thyreotoxischen Effekte auf den fetalen Organismus zu verhindern (James et al. 2007, Lazarus 1994, Morreale de Escobar et al. 2004).

In der veterinärmedizinischen Literatur finden sich bezüglich des thyreoidalen Status von Muttertier und Neugeborenem größtenteils Studien an Wiederkäuern, allen voran an Schafen und Ziegen. Diese Untersuchungen – meist älteren Datums – negieren jeglichen Transfer der Schilddrüsenhormone über die epitheliochoriale Plazenta vom Muttertier auf den Fetus und weisen dies teilweise anhand von radioaktiv markiertem Iod nach (Agarwal et al. 1989, Davicco et al. 1982, Dussault et al. 1971, McDonald et al. 1988, Nathanielsz et al. 1973).

Für die Nager erbringt Calvo den Nachweis, dass ein materno-fetaler Transfer von Schilddrüsenhormonen bei der Ratte möglich ist (Calvo et al. 2002). Inwiefern die Passage der Schilddrüsenhormone für erniedrigte Hormonkonzentrationen oder verminderte Schilddrüsenvolumina bei den Rattenmüttern verantwortlich ist, ist derzeit noch nicht geklärt.

Wu gelingt in seinen Studien an permanent in-utero katheterisierten Schaf-Feten der Nachweis des feto-maternalen Transfers von T_3S . In den von ihm durchgeführten Untersuchungen misst er nach fetaler Infusion eines Bolus an T_3 , bzw. T_3S die T_3S -Ausscheidung im maternalen Urin und zusätzlich die maternale T_3S -Konzentration im Blut. In beiden Untersuchungen findet ein massiver Anstieg der maternalen T_3S -Urin-Ausscheidung bei gleichzeitig unveränderten T_3 -Konzentrationen im Blut statt. Dieser Anstieg fällt nach Infusion von T_3 stärker aus als nach Verabreichung des sulfatierten Metaboliten. Anhand der zugrunde liegenden Daten kommt Wu zu dem Schluss, dass ein feto-maternaler Transfer von Schilddrüsenhormon beim Schaf möglich ist (Wu et al. 1995, Wu et al. 1999).

Ob ein derartiger Übertritt von Schilddrüsenhormonen vom caninen Fetus auf die Hündin stattfindet, ist fraglich, aber durchaus möglich. Der Hund besitzt mit seiner Placenta endotheliochorialis eine durchlässigere Plazentaschranke als der Wiederkäuer und Rüsse zufolge kommt es zusätzlich zwischen dem 50. – 60. Trächtigkeitstag zum Dickenverlust des maternalen Endothels (und somit der Plazentaschranke), was eine Passage der Schilddrüsenhormone erleichtern könnte (Rüsse

2008). Beierwaltes kann zudem nachweisen, dass die fetale Schilddrüse ab dem 42. Trächtigkeitstag in der Lage ist, eigenständig T4 zu synthetisieren, was er in seiner Studie an in der Trächtigkeit thyreoidektomierten Beagle-Hündinnen und deren Feten anhand von radioaktiv markiertem Iod verdeutlicht (Beierwaltes 1967).

In Anbetracht der vorgenannten Fakten könnte somit eine durchlässigere Plazentaschranke ab dem 50. Trächtigkeitstag in Verbindung mit einer gesteigerten fetalen Schilddrüsenhormonproduktion eine negative Rückkoppelung auf die maternale Hypothalamus-Hypophysen-Schilddrüsen-Achse mit Hemmung der TSH-Ausschüttung bedeuten und daraus die in vorliegender Arbeit ab dem 50. Trächtigkeitstag beobachtete deutliche Volumenabnahme der maternalen Schilddrüse bei unveränderter Echogenität resultieren.

Welche Mechanismen letzten Endes zur massiven Volumenverminderung der Schilddrüse am Ende der Trächtigkeit führen, müssen zukünftige Untersuchungen klären.

Denkbar wären

1. eine verminderte Proliferation der maternalen Schilddrüsenzellen nach Verringerung der TSH-Stimulation
2. eine massive Entspeicherung mit Abbau großer Mengen an Schilddrüsenkolloid
3. eine veränderte Durchblutungssituation der Schilddrüse

zu 1: Große Mengen diaplazentar vom Fetus zur Mutter transportierter Schilddrüsenhormone stellen die wahrscheinlichste Ursache für den Volumenverlust der maternalen Schilddrüse dar. Der noch nachzuweisende Übertritt fetalen Thyroxins resultiert möglicherweise in negativer Rückkoppelung auf die maternale Hypothalamus-Hypophysen-Schilddrüsen-Achse und somit in einer verminderten Ausschüttung von TSH. TSH sorgt generell für ein Wachstum des Thyreozyten, was sich in einer Umformung des einschichtigen isoprismatischen zum hochprismatischen Epithel äußert. Bei ausbleibendem Einfluss dieses thyreotropen Hormons auf die Zellen verringert sich folglich die Epithelhöhe, woraus die beobachtete Abnahme des Schilddrüsenvolumens resultieren könnte.

zu 2: Bezüglich der Entspeicherungstheorie in Verbindung mit massiver Abnahme an Thyreoglobulin und gesteigerter Schilddrüsenhormon-Ausschüttung stellt sich einerseits die Frage nach dem auslösenden Faktor, und andererseits nach dem Verbleib der freigewordenen Mengen an Thyroxin und Triiodthyronin, denn keine der Hündinnen zeigte ansatzweise Zeichen eines hyperthyreoten Zustandes am Ende der Trächtigkeit. Eine Bestimmung der Schilddrüsenparameter (T_4 , fT_4 , TSH) im maternalen Serum könnte in dieser Fragestellung Klarheit schaffen.

zu 3: Ob am Ende der caninen Gravidität ein verminderter intrathyreoidaler Blutfluss die Ursache für die beschriebene Volumenabnahme ist, ist – wie bereits betont – durch dopplersonographische Untersuchungen abzuklären. In vorliegenden Untersuchungen konnte allerdings bisher nur gezeigt werden, dass eine vermehrte Durchblutung zur Vergrößerung einer Schilddrüse führen kann (Fister et al. 2006, Fister et al. 2009). Ob eine Minderdurchblutung der Schilddrüse zum Ende der Gravidität vorliegt ist unbekannt, aber sehr unwahrscheinlich und ob so eine Minderperfusion eine deutliche Verkleinerung der Schilddrüse bewirken kann, ist auch nicht wirklich vorstellbar.

VI. Zusammenfassung

Vorliegende Arbeit stellt neben einer Auswertung der zum Thema Schilddrüse und Reproduktion bei Hund und Mensch zugänglichen Literatur die sonographisch erfassbare Auswirkung des Zyklus, des Metöstrus und der Trächtigkeit auf die canine Schilddrüse dar.

Im Literaturüberblick wurden dazu vornehmlich für den Menschen und den Hund zum Thema Schilddrüse und Reproduktion verfügbare Literaturstellen gesichtet und deren Ergebnisse im Vergleich gegenüber gestellt. Hierbei wurde der Forschungsbedarf für die Spezies Hund deutlich sichtbar. Während bei der Frau Schilddrüsenstörungen in der gynäkologischen Praxis als Unfruchtbarkeitsursache vollkommen akzeptiert und umfassend untersucht sind, fehlen in der Veterinärmedizin vergleichbare Studien in großer Zahl. Die Diversität der wenigen tiermedizinischen Untersuchungen zu diesem Thema mit teilweise geringer Patientenzahl lässt darüber hinaus keine definitive Aussage bezüglich der gegenseitigen Beeinflussung von Reproduktion und caniner Schilddrüse bei der sexuell intakten Hündin zu.

Im praktischen Teil wurden die Schilddrüsen von 7 gesunden Cockerspaniel-Hündinnen im Verlauf von Trächtigkeit, Zyklus und Metöstrus im Abstand von 3-4 Tagen sonographisch untersucht. Fünf weitere Hündinnen wurden im gleichen Rhythmus über den Zeitraum der Läufigkeit und des Metöstrus überwacht.

Im Verlauf dieser Untersuchungen konnten im Metöstrus und der Läufigkeit keine relevanten oder signifikanten, mit dem Zyklusgeschehen assoziierbaren, Volumenschwankungen der Schilddrüse aufgezeigt werden.

Im Gegensatz zum Metöstrus konnten jedoch deutliche und teilweise hochsignifikante Volumenschwankungen der Schilddrüse im Verlauf der caninen Gravidität beobachtet werden. Während die Volumina in der ersten Schwangerschaftshälfte weitgehend konstant blieben, konnte ca. ab dem 35.-40. Trächtigkeitstag eine deutliche Vergrößerung der endokrinen Drüse festgestellt werden, die sich sowohl in steigenden absoluten, wie auch in weniger ausgeprägt ansteigenden relativen Schilddrüsenvolumina manifestierte. Dieser Trend setzte sich jedoch im Gegensatz zur Frau

nicht bis zum Ende der Trächtigkeit fort. Bereits 10 Tage vor der Geburt begannen die Schilddrüsenvolumina trotz steigender Körpermasse rapide und hochsignifikant (Friedman-Test $p < 0,001$) zu sinken und erreichten um den Geburtstermin Minimalwerte, die größtenteils unter den Ausgangsvolumina vor Beginn der Trächtigkeit lagen.

Unter Zuhilfenahme der maximalen Schilddrüsenquerschnittsflächen in Verbindung mit den maximalen Ergebnissen der Längenmessung konnte erstmals aufgezeigt werden, dass die Veränderungen der Schilddrüsengröße aus einer Dickenzu- bzw. abnahme, nicht aber aus einem gesteigerten, respektive verminderten Längenwachstum resultieren. Dieser Zusammenhang konnte vor allem vom 48. Trächtigkeitstag bis zur Geburt dargestellt werden.

Unter Berücksichtigung der vorliegenden Daten gelang somit der Nachweis einer sonographisch darstellbaren, schwangerschaftsassozierten Beeinflussung der caninen Schilddrüsenvolumina, welche in allen Zyklusphasen der nongraviden Hündin fehlte.

VII. Summary

Interaction between thyroid gland, estrous cycle and pregnancy in the bitch

- a review of the literature and a sonographic study -

Present study reviews the literature on human, respectively canine thyroid glands and reproduction and shows ultrasonographically detectable effects of canine estrous cycle, diestrous and pregnancy on the thyroid glands of the bitch.

In the review all accessible literature dealing with canine and human thyroid glands and reproduction were sighted and compared. Whilst studying the literature, the need for further investigations concerning the species dog was revealed. Whereas thyroid disorders as a reason for infertility are commonly accepted and thoroughly examined in human gynaecology, veterinary medicine is lacking on comparable studies in larger quantities. The diversity of the few veterinary studies, mainly with small numbers of patients, impedes definitive statements concerning the mutual interaction of reproduction and thyroid function in the sexually intact bitch.

The thyroid glands of 7 healthy Cocker spaniel-bitches were examined sonographically every 3-4 days during pregnancy, estrous cycle and diestrous. In five additional bitches examinations were performed solely during estrous cycle and diestrous following the same rhythm as in the pregnant group.

During these examinations neither relevant nor statistical significant changes in thyroid volume could be obtained during the estrous cycle and diestrous.

In contrast to diestrous the changes of the thyroid gland volume during pregnancy were partly highly significant. In the first half of pregnancy volumes remained largely stable, whereas starting on day 35-40, especially the absolute and – to a lesser extend – the relative thyroid volumes increased. In contrast to the pregnant woman, this increase could not be observed until birth. 10 days preceding labour thyroid volumes decreased rapidly despite increasing bodyweight. This decline in thyroid

volume was highly significant (Friedman-test $p < 0,001$) and minimum values, which fell below the basic values at the beginning of pregnancy, were reached at birth.

With determination of the maximum mean cross-sectional surface area of the thyroids in combination with the results of the maximum length measurement in longitudinal section it has been demonstrated for the first time, that changes of thyroid gland size are the result of a gain, respectively a loss in thickness, and not of changes in the length of the gland. This correlation was verified starting on day 48 of pregnancy until birth.

Under consideration of the present results of thyroid sonography it has been proven, that pregnancy has an impact on thyroid volume which is absent in the estrous cycle or diestrous in the non-pregnant bitch.

VIII. Literaturverzeichnis

- Agarwal SP, Khanna ND, Agarwal VK, Dwaraknath PK (1989)
Circulating concentrations of thyroid hormones in pregnant camels (*Camelus dromedarius*).
Theriogenology; **31**: 1239-47.
- Andermann P, Schlögl S, Mäder U, Luster M, Lassmann M, Reiners C (2007)
Intra- and interobserver variability of thyroid volume measurements in healthy adults by 2D versus 3D ultrasound.
Nuklearmedizin; **46**: 1-7.
- Assane M, Sere A (1990)
Influence de la saison et de la gestation sur la concentration plasmatique des hormones thyroïdiennes: triiodothyronine (T₃) et thyroxine (T₄), chez la bebris peulh du Sahel.
Ann Rech Vet; **21**: 285-9.
- Austad R, Lunde A, Sjaastad OV (1976)
Peripheral plasma levels of oestradiol-17 β and progesterone in the bitch during the oestrous cycle, in normal pregnancy and after dexamethasone treatment.
J Reprod Fertil; **46**: 129-36.
- Baan M, Taverne MAM, de Gier J, Kooistra HS, Kindahl H, Dielemann SJ, et al. (2008)
Hormonal changes in spontaneous and aglépristone-induced parturition in dogs.
Theriogenology; **69**: 399-407.
- Barber JA (2003)
Parturition and Dystocia.
In: Root Kustritz MV: *Small animal theriogenology*.
St. Louis: Butterworth Heinemann p. 241-81.
- Barrière X, Valeix P, Preziosi P, Bensimon M, Pelletier B, Galan P, et al. (2000)
Determinants of thyroid volume in healthy French adults participating in the SU.VI.MAX cohort.
Clin Endocrinol; **52**: 273-8.
- Beale KM, Bloomberg MS, van Gilder J, Wolfson BB, Keisling K (1992)
Correlations of racing and reproductive performance in greyhounds with response to thyroid function testing.
J Am Anim Hosp Assoc; **28**: 263-9.
- Beierwaltes WH (1967)
Thyroid hormone secretion by the fetal thyroid gland.
Endocrinology; **80**: 545-51.

- Beijerink NJ, Kooistra HS, Dielemann SJ, Okkens AC (2004)
Serotonin antagonist-induced lowering of prolactin secretion does not affect the pattern of pulsatile secretion of follicle-stimulating hormone and luteinizing hormone in the bitch.
Reproduction; **128**: 181-8.
- Benjaminsen E (1981)
Plasma thyroxine in the sow during pregnancy and lactation and during resumption of ovarian activity after weaning.
Acta Vet Scand; **22**: 369-81.
- Berghold S, Horn F (2009)
Schilddrüsenhormone.
In: Horn F: Biochemie des Menschen.
Stuttgart: Georg Thieme Verlag p. 370-6.
- Berghout A, Wiersinga W, Smits NJ, Toubert JL (1987)
Determinants of thyroid volume as measured by ultrasonography in healthy adults in a non-iodine deficient area.
Clin Endocrinol; **26**: 273-80.
- Berghout A, Wiersinga W (1998)
Thyroid size and thyroid function during pregnancy: an analysis.
Eur J Endocrinol; **138**: 536-42.
- Bhattacharyya B, Varshney VP, Sanwal PC, Pandey JK (1991)
Thyroid status during late phase of pregnancy in goat.
Indian Vet J; **68**: 586-7.
- Bischof P (2004)
Update Endokrinologie: Sonographie der Schilddrüse.
Praxis; **93**: 695-700.
- Böhme G (1992)
Endokrine Drüsen, Glandulae sine ductibus.
In: Nickel R, Schummer A, Seiferle E: Lehrbuch der Anatomie der Haussäugetiere.
Berlin und Hamburg: Paul Parey p. 473-501.
- Brander A, Kivisaari L (1989)
Ultrasonography of the thyroid during pregnancy.
J Clin Ultrasound; **17**: 403-6.
- Brent GA (1997)
Maternal thyroid function: Interpretation of thyroid function tests in pregnancy.
Clin Obstet Gynecol; **40**: 3-17.

- Brömel C, Pollard RE, Kass PH, Samii VF, Davidson AP, Nelson RW (2005)
Ultrasonographic evaluation of the thyroid gland in healthy, hypothyroid and euthyroid golden retrievers with nonthyroidal illness.
J Vet Intern Med; **19**: 499-506.
- Brömel C, Pollard RE, Kass PH, Samii VF, Davidson AP, Nelson RW (2006)
Comparison of ultrasonographic characteristics of the thyroid gland in healthy small-, medium-, and large-breed dogs.
Am J Vet Res; **67**: 70-7.
- Brunn J, Block U, Bos I, Kunze WP, Scriba PC (1981)
Volumetrie der Schilddrüsenlappen mittels Real-time-Sonographie.
Dtsch med Wschr **106**: 1338-40.
- Buckrell BC, Johnson WH (1986)
Anestrous and spontaneous galactorrhea in a hypothyroid bitch.
Can Vet J: 204-5.
- Bühling KJ, Schaff J, Dudenhausen JW (2007)
Schilddrüse und Schwangerschaft.
Geburtsh Frauenheilk; **67**: 120-6.
- Bühling KJ (2009)
Sexuelle Differenzierung und ihre Störungen,
Struktur und Funktion der Fortpflanzungsorgane und der Brustdrüse.
In: Bühling KJ, Friedmann W: Intensivkurs Gynäkologie und Geburtshilfe.
München: Urban & Fischer Verlag p. 2-14.
- Burrow GN (1993)
Thyroid function and hyperfunction during gestation.
Endocrine Reviews; **14**: 194-202.
- Burrow GN, Fisher DA, Larsen PR (1994)
Maternal and fetal thyroid function.
N Engl J Med; **331**: 1072-8.
- Busch W, Zerobin K (2009)
Fruchtbarkeitskontrolle beim Hund.
In: Busch W, Zerobin K: Fruchtbarkeitskontrolle bei Groß- und Kleintieren.
Stuttgart: Enke Verlag p. 344-73.
- Calvo RM, Jauniaux E, Gulbis B, Asunción M, Gervy C, Contempré B, et al. (2002)
Fetal tissues are exposed to biologically relevant free thyroxine concentrations during early phases of development.
J Clin Endocrinol Metab; **87**: 1768-77.

- Capen CC (2000)
Comparative anatomy and physiology.
In: Braverman LE, Utiger RD: Werner & Ingbar's The Thyroid.
Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins p. 21-51.
- Capen CC (2004)
Part 3: Pathophysiology of the thyroid gland.
In: Dunlop RH, Malbert C-H: Veterinary Pathophysiology.
Berlin: Blackwell Publishing p. 444-69.
- Casey BM, Leveno KJ (2006)
Thyroid disease in pregnancy.
Obstet Gynecol; **108**: 1283-92.
- Chanoine JP, Toppet V, Lagasse R, Spehl M, Delange F (1991)
Determination of thyroid volume by ultrasound from the neonatal period to late adolescence.
Eur J Pediatr; **150**: 395-9.
- Chastain CB, Schmidt B (1980)
Galactorrhoea associated with hypothyroidism in intact bitches.
J Am Anim Hosp Assoc; **16**: 851-4.
- Concannon PW, Butler WR, Hansel W, Knight PJ, Hamilton JM (1978)
Parturition and lactation in the bitch: serum progesterone, cortisol and prolactin.
Biol Reprod; **19**: 1113-8.
- Concannon PW (1986)
Canine pregnancy and parturition.
Vet Clin N Am Small Anim Pract; **16**: 453-75.
- Concannon PW, Isaman L, Frank DA, Michel FJ, Currie WB (1988)
Elevated concentrations of 13,14-dihydro-15-keto-prostaglandin F-2 α in maternal plasma during parturition and luteolysis in dogs (*Canis familiaris*).
J Reprod Fertil; **84**: 71-7.
- Concannon PW (2009)
Endocrinologic control of normal canine ovarian function.
Reprod Dom Anim; **44 (Suppl 2)**: 3-15.
- Concannon PW, Castracane VS, Temple M, Montanez A (2009)
Endocrine control of ovarian function in dogs and other carnivores.
Anim Reprod **6**: 172-93.
- Concannon PW (2010)
Reproductive cycles of the domestic bitch.
Anim Reprod Sci.

Contempré B, Jauniaux E, Calvo R, Jurkovic D, Campbell S, Morreale de Escobar G (1993)

Detection of thyroid hormones in human embryonic cavities during the first trimester of pregnancy.

J Clin Endocrin Metab; **77**: 1719-22.

Cooke PS, Holsberger DR, Witorsch RJ, Sylvester PW, Meredith JM, Treinen KA, et al. (2004)

Thyroid hormone, glucocorticoids, and prolactin at the nexus of physiology, reproduction, and toxicology.

Toxicology and Applied Pharmacology; **194**: 309-35.

Cortese L, Oliva G, Verstegen J, Ciaramella P, Persechino A (1997)

Hyperprolactinaemia and galactorrhoea associated with primary hypothyroidism in a bitch.

J Small Anim Pract **38**: 572-5.

Daminet S, Ferguson DC (2003)

Influence of drugs on thyroid function in dogs.

J Vet Intern Med; **17**: 463-72.

Davicco J-M, Vigouroux E, Dardillat C, Barlet J-P (1982)

Thyroxine, triiodothyronine and iodide in different breeds of newborn calves.

Reprod Nutr Develop; **22**: 355-62.

Davidson AP, Feldman EC (2006)

Ovarian and Estrous Cycle Abnormalities.

In: Ettinger SJ, Feldman EC: Textbook of veterinary internal medicine.

Philadelphia: W.B. Saunders Company p. 1649-55.

Dawson A, Schröer A, Hehrmann R (2009)

Physiologische Veränderungen der Schilddrüsenfunktion in der Schwangerschaft.

Gyn Endokrinologie; **7**: 219-23.

de Geyter C, Staub JJ (2000)

Die Rolle von Schilddrüsenerkrankungen in der weiblichen Fertilität.

Reproduktionsmedizin; **16**: 384-9.

de Gier J, Kooistra HS, Djajadiningrat-Laanen SC, Dielemann SJ, Okkens AC (2006)

Temporal relations between plasma concentrations of luteinizing hormone, follicle-stimulating hormone, estradiol-17 β , progesterone, prolactin, and α -melanocyte-stimulating hormone during the follicular, ovulatory, and early luteal phase in the bitch.

Theriogenology; **65**: 1346-59.

- Deutzmann R (2010)
Hormonelle Regulation.
In: Behrends JC, Bischofberger J, Deutzmann R, Ehmke H, Frings S, Grissmer S, et al.: Physiologie.
Stuttgart: Georg Thieme Verlag p. 334-409.
- Dixon RM, Reid SWJ, Mooney CT (1999)
Epidemiological, clinical, haematological and biochemical characteristics of canine hypothyroidism.
Vet Rec; **145**: 481-7.
- Dreier H-K (2010a)
Ursachen für Fruchtbarkeitsstörungen während der Läufigkeit.
In: Dreier H-K: Klinik der Reproduktionsmedizin des Hundes.
Hannover: Schlütersche p. 63-74.
- Dreier H-K (2010b)
Gynäkologie (Theriogenologie).
In: Dreier H-K: Klinik der Reproduktionsmedizin des Hundes.
Hannover: Schlütersche p. 11-42.
- Dussault JH, Hobel CJ, Fisher DA (1971)
Maternal and fetal thyroxine secretion during pregnancy in the sheep.
Endocrinol; **88**: 1-47.
- Edens MSD, Heath AM (2003)
Breeding management in the bitch and queen.
In: Root Kustritz MV: Small animal theriogenology.
St. Louis: Butterworth Heinemann p. 33-60.
- England G, Russo M (2006)
Conception problems in the bitch.
In Practice; **28**: 588-97.
- England GCW (2006)
Canine female infertility.
In: Ettinger SJ, Feldman EC: Textbook of veterinary internal medicine.
Philadelphia: W.B. Saunders Company p. 1680-5.
- Erdfelder E, Faul F, Buchner A (1996)
GPOWER: A general power analysis program.
Behavior Research Methods, Instruments and Computers; **28**: 1-11.
- Fantz CR, Dagogo-Jack S, Ladenson JH, Gronowski AM (1999)
Thyroid function during pregnancy.
Clin Chemistry; **45**: 2250-8.

- Felberbaum R, Weiss JM, Lopens A (2007)
Hormonelle Regulation.
In: Diedrich K, Schultze-Mosgau A, Holzgreve W, Jonat W, Schneider K-TM, Weiss JM: Gynäkologie und Geburtshilfe.
Heidelberg: Springer Medizin Verlag p. 59-77.
- Feldman E, Nelson R (2004)
Breeding, pregnancy and parturition.
In: Feldman E, Nelson R: Canine and feline endocrinology and reproduction.
Philadelphia: W.B. Saunders Company p. 788-807.
- Fink HJ, Hintze G (2006)
Aktuelle Schilddrüsendiagnostik und -therapie bei Fertilitätsstörungen und Schwangerschaft.
Med Klin; **101**: 645-52.
- Fister P, Gaberscek S, Zaletel K, Krhin B, Gersak K, Hojker S (2006)
Thyroid volume and intrathyroidal blood flow increase during pregnancy.
Clin Endocrinol; **65**: 828-9.
- Fister P, Gaberscek S, Zaletel K, Krhin B, Gersak K, Hojker S (2009)
Thyroid volume changes during pregnancy and after delivery in an iodine-sufficient Republic of Slovenia.
Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol; **145**: 45-8.
- Frank LA, Hnilica KA, May ER, Sargent SJ, Davis JA (2005)
Effects of sulfamethoxazole-trimethoprim on thyroid function in dogs.
Am J Vet Res; **66**: 256-9.
- Freshman JL (1991)
Clinical approach to infertility in the cycling bitch.
Vet Clin N Am Small Anim Pract; **21**: 427-35.
- Friedmann J (1932)
Tierexperimentelle Untersuchungen über Beziehungen zwischen Schwangerschaft und Schilddrüse.
Arch Gynäk; **153**: 48-63.
- Gärtner R, Reincke M (2006)
Schilddrüse.
In: Siegenthaler W, Blum: Klinische Pathophysiologie.
Stuttgart: Georg Thieme Verlag p. 270-90.
- Gärtner R (2009)
Schilddrüsenerkrankungen in der Schwangerschaft.
Dtsch med Wochenschr; **134**: 83-6.

Gaughan KR, Bruyette DS (2001)
Thyroid function testing in Greyhounds.
Am J Vet Res; **62**: 1130-3.

Gilmore JW, Venzke WG, Foust HL (1940)
Growth changes in body organs. Part II. Growth changes in the thyroid of the normal dog.
Am J Vet Res; **1**: 66-72.

Glinoer D, De Nayer P, Delange F (1995)
A randomized trial for the treatment of mild iodine deficiency during pregnancy: maternal and neonatal effects.
J Clin Endocrinol Metab; **80**: 258-69.

Glinoer D (1997)
Maternal and fetal impact of chronic iodine deficiency.
Clin Obstet Gynecol; **40**: 102-16.

Glinoer D (1999)
What happens to the normal thyroid during pregnancy?
Thyroid; **9**: 631-5.

Glinoer D (2000)
Thyroid disease during pregnancy.
In: Braverman LE, Utiger RD: Werner & Ingbar's The Thyroid - A fundamental and clinical text.
Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins p. 1013-26.

Glinoer D (2004)
The regulation of thyroid function during normal pregnancy: importance of the iodine nutrition status.
Best Practice & Research Clin Endocrinol & Metabolism; **18**: 133-52.

Goericke-Pesch S (2010)
Physiologie und Pathologie des caninen Zyklus - Chancen und Grenzen der Diagnostik und Therapie.
Kleintiermedizin; **10**: 130-2.

Gómez JM, Maravall FJ, Gómez N, Gumà A, Soler J (2000)
Determinants of thyroid volume as measured by ultrasonography in healthy adults randomly selected.
Clin Endocrinol; **53**: 629-34.

Gönczi J, Szabolcs I, Kovacs Z, Kakosy T, Goth M, Szilagyí G (1994)
Ultrasonography of the thyroid gland in hospitalized, chronically ill geriatric patients: thyroid volume, its relationship to age and disease, and the prevalence of diffuse and nodular goiter.
J Clin Ultrasound; **22**: 257-61.

Goodwin TM, Montoro M, Mestman JH, Pekary AE, Hershman JM (1992)
The role of chorionic gonadotropin in transient hyperthyroidism of hyperemesis
gravidarum.
J Clin Endocrinol Metab; **75**: 1333-7.

Goodwin TM, Hershman JM (1997)
Hyperthyroidism due to inappropriate production of human chorionic gonadotropin.
Clin Obstet Gynecol; **40**: 32-64.

Gräf K-J (1978)
Serum oestrogen, progesterone and prolactin concentrations in cyclic, pregnant and
lactating beagle dogs.
J Reprod Fertil; **52**: 9-14.

Graham PA, Nachreiner RF, Refsal KR. The prevalence of clinical signs in different
categories of canine thyroid disease and dysfunction Proceedings 17 th Annual
ACVIM Forum. Chicago; 1999. p. 736.

Gratzl M (2005)
Schilddrüse, Nebenschilddrüse, Pankreasinseln, Nebennieren und Epiphyse.
In: Gratzl M: Junqueira, Carneiro Histologie.
Heidelberg: Springer Medizin Verlag p. 352-67.

Grau H (1985)
Die Schilddrüse.
In: Ellenberger W, Baum H: Handbuch der vergleichenden Anatomie der
Haussäugetiere.
Berlin: Springer Verlag p. 597-600.

Greb R, Kiesel L (2007)
Weibliches Hormonsystem.
In: Kiechle M: Gynäkologie und Geburtshilfe.
München: Urban & Fischer p. 99-111.

Greco D, Stabenfeldt GH (2002)
Endocrine glands and their function.
In: Cunningham JG: Textbook of veterinary physiology.
Philadelphia: W.B.Saunders Company p. 341-72.

Grundy SA, Feldman E, Davidson AP (2002)
Evaluation of infertility in the bitch.
Clin Tech Small Anim Pract; **17**: 108-15.

Günzel-Apel A-R, Zabel S, Bunck CF, Dielemann SJ, Einspanier A, Hoppen H-O
(2006)
Concentrations of progesterone, prolactin and relaxin in the luteal phase and
pregnancy in normal and short-cycling German Shepherd dogs.
Theriogenology; **66**: 1431-5.

Gutekunst R, Smolarek H, Wächter W, Scriba PC (1985)
Strumaepidemiologie.
Dtsch med Wochenschr; **110**: 50-4.

Gutekunst R, Smolarek H, Hasenpusch U, Stubbe P, Friedrich H-J, Wood WG, et al. (1986)
Goitre epidemiology: thyroid volume, iodine excretion, thyroglobulin and thyrotropin in Germany and Sweden.
Acta Endocrinol; **112**: 494-501.

Gutjahr G, Störkel S, Kraus W, Albert G, Thelen M (1984)
Sonographie der Schilddrüse.
Fortschr Röntgenstr; **141**: 297-303.

Guttierez CV, Riddle WT, Bramlage LR (2002)
Serum thyroxine concentrations and pregnancy rates 15 to 16 days after ovulation in broodmares.
JAVMA; **220**: 64-6.

Gyamfi C, Wapner RJ, D'Alton ME (2009)
Thyroid dysfunction in pregnancy
The basic science and clinical evidence surrounding the controversy in management.
Obstet Gynecol; **113**: 702-7.

Haensly WE, Jermier JA, Getty R (1964)
Age changes in the weight of the thyroid gland of the dog from birth to senescence.
J Gerontol; **19**: 54-6.

Hämmerling R, Rotermund A, Hoppen H-O (2009a)
Non-thyroidal Illness (NTI).
In: Hämmerling R: Praxis der endokrinologischen Krankheitsbilder bei Hund und Katze.
Stuttgart: Parey p. 22-4.

Hämmerling R, Rotermund A, Hoppen H-O (2009b)
Hypothyreose.
In: Hämmerling R: Praxis der endokrinologischen Krankheitsbilder bei Hund und Katze.
Stuttgart: Parey p. 25-42.

Hanker JP (1991)
Schilddrüse und Fertilität der Frau.
medwelt; **42**: 8-10.

Hegedüs L, Perrild H, Poulsen LR, Andersen JR, Holm B, Schnohr P, et al. (1983)
The determination of thyroid volume by ultrasound and its relationship to body weight, age and sex in normal subjects.
J Clin Endocrin Metab **56**: 260-3.

- Hegedüs L, Karstrup S, Rasmussen N (1986)
Evidence of cyclic alterations of thyroid size during the menstrual cycle in healthy women.
Am J Obstet Gynecol; **155**: 142-5.
- Hegedüs L (1990)
Thyroid size determined by ultrasound.
Dan med Bull; **37**: 249-63.
- Hegedüs L (2001)
Thyroid ultrasound.
Endocrin Metab Clin N Am; **30**: 339-60.
- Heller O (1932)
Beitrag zur makroskopischen Anatomie der Schilddrüse von Hund und Katze, insbesondere zur Kenntnis der Maß- und Gewichtsverhältnisse und des Isthmus.
Gegenbaurs Morphol Jahrbuch; **70**: 364-93.
- Hershman JM (2000)
Hyperthyroidism caused by chorionic gonadotropin.
In: Braverman LE, Utiger RD: Werner & Ingbar's The Thyroid.
Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins p. 573-7.
- Hershman JM (2004)
Physiological and pathological aspects of the effect of human chorionic gonadotropin on the thyroid.
Best Practice & Research Clin Endocrinol & Metabolism; **18**: 249-65.
- Hershman JM (2008)
The role of human chorionic gonadotropin as a thyroid stimulator in normal pregnancy.
J Clin Endocrinol Metab; **93**: 3305-6.
- Hinney B, Emons G (2007)
Menstrueller Zyklus.
In: Kiechle M: Gynäkologie und Geburtshilfe.
München: Urban & Fischer p. 129-40.
- Hoffmann B, Riesenbeck A, Klein R (1996)
Reproductive endocrinology of bitches.
Anim Reprod Sci; **42**: 275-88.
- Holzgreve W, Geipel A, Ludwig M, Schneider K-TM, Schultze-Mosgau A (2007)
Normale Schwangerschaft und Geburt.
In: Diedrich K, Holzgreve W, Jonat W, Schultze-Mosgau A, Schneider K-TM, Weiss JM: Gynäkologie und Geburtshilfe.
Heidelberg: Springer Medizin Verlag p. 329-87.

Hopkins CR, Reading CC (1995)
Thyroid and parathyroid imaging.
Seminars in Ultrasound, CT and MRI; **16**: 279-95.

Hullinger RL (1993)
The endocrine system.
In: Evans H: Miller´s anatomy of the dog.
Philadelphia: Saunders p. 559-85.

Hulse R, Wolf R, Fischer J, Gamm H, Hahn K. Determination of organ volume by scintigraphy and ultrasonics. Proceedings of the Symposium on Medical Radioisotope Scintigraphy. Monte Carlo; 1972. p. 124.

Igl W, Lukas P, Leisner B, Fink U, Seiderer M, Pickardt CR, et al. (1981)
Sonographische Volumenbestimmung der Schilddrüse, Vergleich mit anderen Methoden.
Nucl-Med; **20**: 64-71.

Imthurn B, Maurer-Major E, Stiller R (2008)
Sterilität/Infertilität - Ursachen und Abklärung.
Schweiz Med Forum; **8**: 124-30.

James SR, Franklyn JA, Kilby MD (2007)
Placental transport of thyroid hormone.
Best Practice & Research Clin Endocrinol & Metabolism; **21**: 253-64.

Jöchle W, Andersen AC (1977)
The estrous cycle in the dog: a review.
Theriogenology; **7**: 113-40.

Johnson CA (1994)
Reproductive manifestations of thyroid disease.
Vet Clin N Am Small Anim Pract; **24**: 509-14.

Johnson CA (2008a)
High-risk pregnancy and hypoluteoidism in the bitch.
Theriogenology; **70**: 1424-30.

Johnson CA (2008b)
Pregnancy management in the bitch.
Theriogenology; **70**: 1412-7.

Johnston SD, Root Kustritz MV, Olson PNS (2001a)
The canine estrous cycle.
In: Johnston SD, Root Kustritz MV, Olson PNS: Canine and feline theriogenology.
Philadelphia: W.B. Saunders Company.

- Johnston SD, Root Kustritz MV, Olson PNS (2001b)
Canine pregnancy.
In: Johnston SD, Root Kustritz MV, Olson PNS: Canine and feline theriogenology.
Philadelphia: W.B. Saunders Company p. 66-104.
- Johnston SD, Root Kustritz MV, Olson PNS (2001c)
Clinical approach to infertility in the bitch.
In: Johnston SD, Root Kustritz MV, Olson PNS: Canine and feline theriogenology.
Philadelphia: W.B. Saunders Company p. 257-73.
- Joshi JV, Bhandarkar SD, Chadha M, Balaiah D, Shah R (1993)
Menstrual irregularities and lactation failure may precede thyroid dysfunction or
goitre.
J Postgrad Med; **39**: 137-41.
- Kaptein EM, Hays MT, Ferguson DC (1994)
Thyroid hormone metabolism.
Vet Clin N Am Small Anim Pract; **24**: 431-63.
- Karabinas CD, Tolis GJ (1998)
Thyroid disorders and pregnancy.
J Obstet Gynecol; **18**: 509-15.
- Karger S, Führer-Sakel D (2009)
Schilddrüsenerkrankungen und Schwangerschaft.
Med Klin; **104**: 450-6.
- Khati N, Adamson T, Johnson KS, Hill MC (2003)
Ultrasound of the thyroid and parathyroid glands.
Ultrasound Quarterly; **19**: 162-76.
- Kilby MD, Barber K, Hobbs E, Franklyn JA (2005)
Thyroid hormone action in the placenta.
Placenta; **26**: 105-13.
- Köhler H (1942)
Altersveränderungen der Schilddrüse (Glandula thyreioidea) und der
Epithelkörperchen (Glandulae parathyreoideae) des Hundes.
Z Altersforschung; **3**: 125-39.
- Köhrle J, Petrides PE (2007)
Hypothalamus-Hypophysen-Schilddrüsenhormonachse.
In: Löffler G, Petrides PE, Heinrich PC: Biochemie und Pathobiochemie.
Heidelberg: Springer Medizin Verlag p. 847-61.

Kölle S, Wehrend A (2008)

Gravidität und Geburt.

In: Wehrend A: Neonatologie beim Hund

Von der Geburt bis zum Absetzen.

Hannover: Schlütersche Verlagsgesellschaft p. 1-12.

König HE, Liebich H-G (2009)

Schilddrüse (Glandula thyroidea).

In: Liebich H-G: Anatomie der Haussäugetiere.

Stuttgart: Schattauer Verlagsgesellschaft p. 559-61.

Kooistra HS, Okkens AC (2001)

Secretion of prolactin and growth hormone in relation to ovarian activity in the dog.

Reprod Dom Anim; **36**: 115-9.

Kowalewski MP, Beceriklisoy HB, Pfarrer C, Aslan S, Kindahl H, Kücükaslan I, et al. (2010)

Canine placenta: a source of prepartal prostaglandins during normal and antiprogesterin-induced parturition.

Reproduction; **139**: 655-64.

Kraft W, Dietl A (1994)

Gesamtthyroxin (T₄) und freies Thyroxin (fT₄) bei Hypothyreose und nichtthyreoidalen Krankheiten des Hundes.

Tierärztl Prax (K); **22**: 472-9.

Krassas GE, Pontikides N, Kaltsas T, Papadopoulou P, Paunkovic J, Paunkovic N, et al. (1999)

Disturbances of menstruation in hypothyroidism.

Clin Endocrinol; **50**: 655-9.

Kratzsch J, Pulzer F (2008)

Thyroid gland development and defects.

Best Practice & Research Clin Endocrinol & Metabolism; **22**: 57-75.

Kühnel W (2002)

Endokrine Drüsen.

In: Kühnel W: Taschenatlas der Zytologie, Histologie und mikroskopischen Anatomie.

Stuttgart: Thieme Verlag p. 254-71.

Kurioka H, Takahashi K, Miyazaki K (2005)

Maternal thyroid function during pregnancy and puerperal period.

Endocrine J; **52**: 587-91.

Lao TT (2005)

Thyroid disorders in pregnancy.

Curr Opin Obstet Gynecol; **17**: 123-7.

Larsson M, Pettersson T, Carlström A (1985)
Thyroid hormone binding in serum of 15 vertebrate species: isolation of thyroxine-binding globulin and prealbumin analogs.
General and Comparative Endocrinology; **58**: 360-75.

Lazarus JH (1994)
Thyroid disease and pregnancy.
In: Wheeler MH, Lazarus JH: Diseases of the thyroid.
London: Chapman & Hall p. 269-79.

Liebich H-G (2010)
Endokrines System (Systema endocrinum).
In: Liebich H-G: Funktionelle Histologie der Haussäugetiere und Vögel.
Stuttgart: Schattauer GmbH p. 173-90.

Loevner LA (1996)
Imaging of the thyroid gland.
Seminars in Ultrasound, CT and MRI; **17**: 539-62.

Löffler G (2001)
Biochemie und Pathobiochemie des endokrinen Systems.
In: Löffler G: Basiswissen Biochemie mit Pathobiochemie.
Berlin: Springer Verlag p. 461-72.

Longcope C (2000a)
The male and female reproductive systems in thyrotoxicosis.
In: Braverman LE, Utiger RD: Werner & Ingbar's The Thyroid.
Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins p. 652-8.

Longcope C (2000b)
The male and female reproductive systems in hypothyroidism.
In: Braverman LE, Utiger RD: Werner & Ingbar's The Thyroid.
Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins p. 824-7.

Löscher S (1999)
Untersuchungen zur Jodversorgung des Hundes. Diss. med. vet. München.

Löw O (1980)
Morphometrie an der Schilddrüse.
Gegenbaurs Morphol Jahrbuch; **126**: 393-7.

Lübke M (2009)
Fertilitätsstörungen und ovarielles Überstimulationssyndrom.
In: Bühling KJ, Friedmann W: Intensivkurs Gynäkologie und Geburtshilfe.
München: Urban & Fischer Verlag p. 38-47.

Ludwig M, Schulte HM (2005)
Schilddrüse bei unerfülltem Kinderwunsch, in Schwangerschaft und Stillzeit.
Gynäk Endokrinologie; **3**: 45-54.

Ludwig M (2006)

Ovar.

In: Siegenthaler W, Blum: Klinische Pathophysiologie.

Stuttgart: Georg Thieme Verlag p. 368-405.

Luz MR, Bertan CM, Binelli M, Lopes MD (2006)

Plasma concentrations of 13,14-dihydro-15-keto prostaglandin F₂-alpha (PGFM), progesterone and estradiol in pregnant and nonpregnant diestrus cross-bred bitches. Theriogenology; **66**: 1436-41.

Mattle V, Wildt L (2010)

Ätiologie, Diagnostik und Therapie der Ovarialinsuffizienz - ein Update

Teil 2: Hyperprolaktinämische und primäre Ovarialinsuffizienz.

J Reproduktionsmed Endokrinol; **7**: 106-12.

McDonald BJ, Stocks DC, Connell JA, Hoey WA (1988)

Thyroxine concentration in maternal and foetal plasma during pregnancy in Australian feral goats.

J Agric Sci; **110**: 25-30.

McDonald LE (1989)

Pregnancy and parturition.

In: McDonald LE: Veterinary endocrinology and reproduction.

Philadelphia: Lea & Febiger.

Meinecke B (2010)

Reproduktion bei weiblichen Haussäugetieren.

In: von Engelhardt W, Breeves G: Physiologie der Haustiere.

Stuttgart: Enke Verlag p. 535-60.

Meissner M (1924)

Die Schilddrüse beim Zwerghund.

Z Anat **70**: 598-600.

Mellor DJ, Matheson IC, Small J, Wright H (1976)

Plasma thyroxine concentrations in ewes and their fetuses during the last six weeks of pregnancy.

Res Vet Sci; **21**: 102-3.

Meredith TB, Dobrinski I (2004)

Thyroid function and pregnancy status in broodmares.

JAVMA; **224**: 892-4.

Mestman JH (2004)

Hyperthyroidism in pregnancy.

Best Practice & Research Clin Endocrinol & Metabolism; **18**: 267-88.

- Meyers-Wallen VN (2007)
Unusual and abnormal canine estrous cycles.
Theriogenology; **68**: 1205-10.
- Milne KL, Hayes HM (1981)
Epidemiologic features of canine hypothyroidism.
Cornell Vet; **71**: 3-14.
- Monty DE, Wilson O, Stone JM (1979)
Thyroid studies in pregnant and newborn beagles, using ¹²⁵I.
Am J Vet Res; **40**: 1249-56.
- Morreale de Escobar G, Obregón MJ, Escobar del Rey F (2004)
Maternal thyroid hormones early in pregnancy and fetal brain development.
Best Practice & Research Clin Endocrinol & Metabolism; **18**: 225-48.
- Möstl E (2010)
Spezielle Endokrinologie.
In: von Engelhardt W, Breeves G: Physiologie der Haustiere.
Stuttgart: Enke Verlag p. 515-34.
- Müller-Leisse C, Tröger J, Khabirpour F, Pöckler C (1988)
Schilddrüsenvolumen-Normwerte.
Dtsch med Wochenschr; **113**: 1872-5.
- Mulligan RM, Francis KC (1951)
Weights of thyroid and parathyroid glands of normal male dogs.
Anat Rec **110**: 139-43.
- Münnich A (2010)
Fruchtbarkeitsstörungen bei der Hündin aus klinischer Sicht.
Kleintiermedizin; **10**: 134-44.
- Nadler NJ (1974)
Anatomical features.
In: Greer MA, Solomon DH: Handbook of physiology.
Washington: American Physiological Society p. 39-54.
- Nagele W, Nagele J (2009)
Aktueller Stand der B-Bild-Schilddrüsen-sonographie.
J Klin Endokrin Stoffw; **2**: 7-14.
- Nath HC, Baruah KK, Baruah A (2005)
Serum triiodothyronine and thyroxine levels in indigenous cows of Assam during different stages of reproduction.
Indian Vet J; **82**: 257-9.

- Nathanielsz PW, Comline RS, Silver M, Thomas AL (1973)
Thyroid function in the foetal lamb during the last third of gestation.
J Endocrinol; **58**: 535-40.
- Nathanielsz PW, Fisher DA (1979)
Thyroid function in the perinatal period.
Anim Reprod Sci; **2**: 57-62.
- Nelson M, Wickus GG, Caplan RH, Beguin EA (1987)
Thyroid gland size in pregnancy. An ultrasound and clinical study.
J Reprod Med **32**: 888-90.
- Neulen J, Neises M (2007)
Infertilität und Sterilität - Reproduktionsmedizin.
In: Kiechle M: Gynäkologie und Geburtshilfe.
München: Urban & Fischer Verlag p. 199-211.
- Nieschlag E, Weinbauer GF, Cooper TG, Wittkowski W, Cantz T (2008)
Reproduktion.
In: Speckmann, Hescheler, Köhling: Physiologie.
München: Urban & Fischer p. 651-74.
- Novosel SA, Roncevic S, Lukinac L, Nöthig-Hus D, Herman R, Kusic Z (2000)
Ultrasonographic analysis of the thyroid gland during pregnancy.
Acta Clin Croat; **39**: 71-5.
- Nunez EA, Becker DV, Furth ED, Belshaw BE, Scott JP (1970)
Breed differences and similarities in thyroid function in purebred dogs.
Am J Physiol; **218**: 1337-41.
- Nwosu UC, Kaplan MM, Utiger RD, Delivoria-Papadopoulos M (1978)
Surge of fetal plasma triiodothyronine before birth in sheep.
Am J Obstet Gynecol; **132**: 489-94.
- Okkens AC, Bevers MM, Dielemann SJ, van Haften B, van Sluijs FJ (1992)
Fertility problems in the bitch.
Anim Reprod Sci; **28**: 379-87.
- Olbricht T, Schmitka T, Mellinghoff U, Benker G, Reinwein D (1983)
Sonographische Bestimmung von Schilddrüsenvolumina bei Schilddrüsengesunden.
Dtsch med Wochenschr; **108**: 1355-8.
- Olbricht T, Hoff H-G (1988)
Faktoren mit Einfluss auf das Schilddrüsenvolumen.
Med Klin; **83**: 279-84.

- Onclin K, Versteegen J, Concannon PW (2000)
Time-related changes in canine luteal regulation: *in vivo* effects of LH on progesterone and prolactin during pregnancy.
J Reprod Fertil; **118**: 417-24.
- Oohashi E, Yagi K, Uzuka Y, Tanabe S, Sarashina T, Ishida T (2001)
Seasonal changes in serum total thyroxine, free thyroxine, and canine thyroid-stimulating hormone in clinically healthy beagles in Hokkaido.
J Vet Med Sci; **63**: 1241-3.
- Panakova L, Koch H, Kolb S, Müller RS (2009)
Schilddrüsenhormone bei Sloughis.
Kleintierpraxis; **54**: 141-8.
- Panciera DL (1994)
Hypothyroidism in dogs: 66 cases (1987-1992).
J Am Vet Med Assoc; **204**: 761-7.
- Panciera DL (2001)
Conditions associated with canine hypothyroidism.
Vet Clin North Am Small Anim Pract; **31**: 935-49.
- Panciera DL, Ritchey JW, Ward DL (2003)
Endotoxin-induced nonthyroidal illness in dogs.
Am J Vet Res; **64**: 229-34.
- 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.
Am J Vet Res; **67**: 599-603.
- Panciera DL, Purswell BJ, K.A. K (2007)
Effect of short-term hypothyroidism on reproduction in the bitch.
Theriogenology; **68**: 316-21.
- Pedain C (2010)
Sexualentwicklung und Reproduktionsphysiologie.
In: Behrends JC, Bischofberger J, Deutzmann R, Ehmke H, Frings S, Grissmer S, et al.: Physiologie.
Stuttgart: Georg Thieme Verlag p. 412-55.
- Pedersen KM, Laurberg P, Iversen E (1993)
Amelioration of some pregnancy-associated variations in thyroid function by iodine supplementation.
J Clin Endocrinol Metab; **77**: 1078-83.
- Pérez-López FR (2007)
Iodine and thyroid hormones during pregnancy and postpartum.
Gynecol Endocrin **23**: 414-28.

- Peter AT, Gaines JD, Smith CL (1989)
Association of weak estrual signs and irregular estrous cycles with hypothyroidism in a bitch.
Can Vet J; **30**: 957-8.
- Pichaicharnarong A, Loypetjra P, Chaiyabutr N, Usanakornkul S, Djurdjevic DJ (1982)
Thyroid activities of non-pregnant, pregnant, post-partum and newborn swamp buffaloes.
J Agric Sci; **98**: 483-6.
- Pineda MH (1989)
Reproductive patterns of dogs.
In: McDonald LE: Veterinary endocrinology and reproduction.
Philadelphia: Lea & Febiger p. 460-86.
- Popovici R (2009)
Endometriose und Infertilität.
Der Gynäkologe; **42**: 43-9.
- Poppe K, Velkeniers B, Glinooer D (2007)
Thyroid disease and female reproduction.
Clin Endocrinol; **66**: 309-21.
- Prange H (2001)
Schilddrüsenproliferate beim Hund im mitteldeutschen Jodmangelgebiet.
Tierärztl Prax (K); **29**: 236-42.
- Rasmussen N, Hornnes P, Hegedüs L (1989a)
Ultrasonographically determined thyroid size in pregnancy and post partum: The goitrogenic effect of pregnancy.
Am J Obstet Gynecol; **160**: 1216-20.
- Rasmussen N, Hornnes P, Hegedüs L, Feldt-Rasmussen U (1989b)
Serum thyroglobulin during the menstrual cycle, during pregnancy and post partum.
Acta Endocrinol (Copenh); **121**: 168-73.
- Rasmussen SN, Hjorth L (1974)
Determination of thyroid volume by ultrasonic scanning.
J Clin Ultrasound; **2**: 143-7.
- Reese S (2002)
Schilddrüsenultrasonographie bei Hund und Katze - eine angewandte anatomische Studie-[Habil]. Diss. med. vet. München.
- Reese S, Breyer U, Deeg C, Kraft W, Kaspers B (2005)
Thyroid Sonography as an Effective Tool to Discriminate between Euthyroid Sick and Hypothyroid Dogs.
J Vet Intern Med; **19**: 491-8.

Reese S (2008)

Hypothyreose - Sonographische Diagnostik beim Hund.
Fachpraxis; **54**: 36-40.

Reimers TJ, Mummery LK, Mc Cann JP, Cowan RG, Concannon PW (1984)

Effects of reproductive state on concentrations of thyroxine, 3,5,3'-triiodothyronine and cortisol in serum of dogs.
Biol Reprod; **31**: 148-54.

Reimers TJ, Lawler DF, Sutaria PM, Correa MT, Erb HN (1990)

Effects of age, sex, and body size on serum concentrations of thyroid and adrenocortical hormones in dogs.
Am J Vet Res; **51**: 454-7.

Reiners C, Wegscheider K, Schicha H, Theissen P, Vaupel R, Wrbitzky R, et al. (2004)

Prevalence of thyroid disorders in the working population of Germany: ultrasonography screening in 96,278 unselected employees.
Thyroid; **14**: 926-32.

Reister F (2007)

Entstehung und Entwicklung einer Schwangerschaft.
In: Kiechle M: Gynäkologie und Geburtshilfe.
München: Urban & Fischer Verlag p. 219-37.

Rodien P, Jordan N, Lefèvre A, Royer J, Vasseur C, Savagner F, et al. (2004)

Abnormal stimulation of the thyrotropin receptor during gestation.
Human Reprod Update; **10**: 95-105.

Romano R, Jannini EA, Pepe M (1991)

The effect of iodophylaxis on thyroid size during pregnancy.
Am J Obstet Gynecol; **164**: 482-5.

Root Kustritz MV (2003)

Infertility in the dog and cat.
In: Root Kustritz MV: Small animal theriogenology.
St. Louis: Butterworth Heinemann p. 561-98.

Rossmannith WG (2006)

Hyperprolaktinämie
Eine praxisnahe Darstellung.
Gynäkologie; **39**: 883-98.

Rüsse I (2008)

Frühgravidität, Implantation und Plazentation.
In: Rüsse I, Sinowatz F: Lehrbuch der Embryologie der Haustiere.
3 Aufl. München p. 147-91.

Sari R, Balci MK, Altunbas H, Karayalcin U (2003)
The effect of body weight and weight loss on thyroid volume and function in obese women.
Clin Endocrinol; **59**: 258-62.

Schaefers-Okkens AC (2006)
Estrous cycle and breeding management of the healthy bitch.
In: Ettinger SJ, Feldman EC: Textbook of veterinary internal medicine.
Philadelphia: Elsevier Saunders p. 1640-9.

Schaefers-Okkens AC, Kooistra HS (2010)
Ovaries.
In: Rijnberk A, Kooistra HS: Clinical endocrinology of dogs and cats.
Hannover: Schlütersche p. 203-34.

Schäfer-Somi S (2010a)
Klinik der physiologischen Geburt.
In: Dreier H-K: Klinik der Reproduktionsmedizin.
Hannover: Schlütersche Verlagsgesellschaft p. 91-8.

Schäfer-Somi S (2010b)
Klinik der physiologischen Trächtigkeit.
In: Dreier H-K: Klinik der Reproduktionsmedizin des Hundes.
Hannover: Schlütersche Verlagsgesellschaft p. 75-82.

Schmider-Ross A (2009)
Trophoblastenerkrankungen, ektopre Schwangerschaft und Fehlgeburt.
In: Bühling KJ, Friedmann W: Intensivkurs Gynäkologie und Geburtshilfe.
München Urban & Fischer Verlag p. 114-22.

Schmidt B (1998)
Sonographische Volumenbestimmung der Schilddrüse beim Hund. Diss. med. vet.
München.

Schnorr B, Kressin M (2006)
Plazentation beim Säuger und Embryonalhüllen beim Vogel.
In: Schnorr B, Kressin M: Embryologie der Haustiere.
5 Aufl. Stuttgart: Enke Verlag p. 80-116.

Schultze-Mosgau A, Schill T, Strik D, Germer U (2007)
Sterilität und Infertilität.
In: Diedrich K, Holzgreve W, Jonat W, Schultze-Mosgau A, Schneider K-TM, Weiss JM: Gynäkologie und Geburtshilfe.
Heidelberg Springer Medizin Verlag p. 97-107.

Schweinhuber E (1910)
Luftröhre, Lunge und Schilddrüse der Haussäugetiere. Diss. med. vet. Leipzig.

Scott-Moncrieff JC (2007)

Clinical signs and concurrent diseases of hypothyroidism in dogs and cats.
Vet Clin Small Anim; **37**: 709-22.

Seelig DM, Whittemore JC, Lappin MR, Myers AM, Avery PR (2008)

Goitrous hypothyroidism associated with treatment with trimethoprim-sulfamethoxazole in a young dog.
J Am Vet Med Assoc; **232**: 1181-5.

Segalini V, Hericher T, Grellet A, Rosenberg D, Garnier F, Fontbonne A (2009)

Thyroid function and infertility in the dog: a survey in five breeds.
Reprod Dom Anim; **44 (Suppl 2)**: 211-3.

Seifert-Klauss V (2007)

Peri- und Postmenopause.

In: Kiechle M: Gynäkologie und Geburtshilfe.

München Urban & Fischer p. 155-66.

Semiz S, Senol U, Bircan O, Gümüslü S, Bilmen S, Bircan I (2001)

Correlation between age, body size and thyroid volume in an endemic area.
J Endocrinol Invest; **24**: 559-63.

Sen I, Irmak K (2003)

Changes in serum thyroid hormone levels during pregnancy and at post-partum ewes.

Indian Vet J; **80**: 337-8.

Senchenkov A, Staren ED (2004)

Ultrasound in head and neck surgery: thyroid, parathyroid and cervical lymph nodes.
Surg Clin N Am; **84**: 973-1000.

Shah MS, Davies TF, Stagnaro-Green A (2003)

The thyroid during pregnancy: a physiological and pathological stress test.

Minerva Endocrinol; **28**: 233-45.

Silbernagl S, Despopoulos A (2001)

Hormone, Reproduktion.

In: Silbernagl S, Despopoulos A: Taschenatlas der Physiologie.

Stuttgart: Thieme Verlag p. 266-309.

Simon C (2002)

Der thyreoidale Status von Ziegenlämmern und deren Müttern in der peripartalen Periode. Diss. med. vet. Gießen.

Sinowatz F (2000)

Schilddrüse (Glandula thyreoidea).

In: Hees H, Sinowatz F: Histologie.

Köln: Deutscher Ärzte-Verlag p. 437-41.

Smallridge RC, Glinoe D, Hollowell JG, Brent G (2005)
Thyroid function inside and outside of pregnancy: what do we know and what don't we know?
Thyroid; **15**: 54-9.

Smollich A (1985)
Schilddrüse.
In: Smollich A, Michel G: Mikroskopische Anatomie der Haustiere.
Jena: Fischer p. 297-9.

Smyth PPA, Hetherington AMT, Smith DF, Radcliff M, O'Herlihy C (1997)
Maternal iodine status and thyroid volume during pregnancy: correlation with neonatal iodine intake.
J Clin Endocrin Metab; **82**: 2840-3.

Spitzer D (2001)
Begriffsbestimmung und Pathogenese: Sterilität - Infertilität.
J Fertil Reprod; **5**: 37-9.

Stabenfeldt GH, Davidson AP (2004a)
Control of gonadal and gamete development.
In: Cunningham JG: Textbook of Veterinary Physiology.
Philadelphia: W.B. Saunders p. 374-81.

Stabenfeldt GH, Davidson AP (2004b)
Reproductive cycles.
In: Cunningham JG: Textbook of veterinary physiology.
Philadelphia: W.B. Saunders Company p. 389-97.

Stabenfeldt GH, Davidson AP (2004c)
Pregnancy and parturition.
In: Cunningham JG: Textbook of veterinary physiology.
Philadelphia: W.B. Saunders p. 398-405.

Stabenfeldt GH, Davidson AP (2004d)
Control of ovulation and the corpus luteum.
In: Cunningham JG: Textbook of veterinary physiology.
Philadelphia: W.B. Saunders Company p. 382-8.

Stauber M (2005)
Sterilität und Infertilität.
In: Stauber M, Weyerstahl T: Gynäkologie und Geburtshilfe.
Stuttgart: Georg Thieme Verlag p. 429-55.

Steldinger R, Klosterhalfen T (2005)
Regelgerechte Anlage und Entwicklung der Schwangerschaft.
In: Stauber M: Gynäkologie und Geburtshilfe.
Stuttgart: Georg Thieme Verlag p. 456-79.

- Stockham SL, Scott MA (2008)
Thyroid function.
In: Stockham SL, Scott MA: Fundamentals of veterinary pathology.
Berlin: Blackwell Publishing p. 783-803.
- Taeymans O, Duchateau L, Schreurs E, Kramer M, Daminet S, Saunders JH (2005)
Intra- and interobserver variability of ultrasonographic measurements of the thyroid gland in healthy beagles.
Vet Radiol Ultrasound; **46**: 139-42.
- Taeymans O, Daminet S, Duchateau L, Saunders JH (2007a)
Pre- and post- treatment ultrasonography in hypothyroid dogs.
Vet Radiol Ultrasound; **48**: 262-9.
- Taeymans O, Peremans K, Saunders JH (2007b)
Thyroid imaging in the dog: current status and future directions.
J Vet Intern Med; **21**: 673-84.
- Tahboub R, Arafah BM (2009)
Sex steroids and the thyroid.
Best Practice & Research Clin Endocrinol & Metabolism; **23**: 769-80.
- Tas F, Bulut S, Egilmez H, Öztoprak I, Törel A, Candan EF (2002)
Normal thyroid volume by ultrasonography in healthy children.
Annals of Tropical Paediatrics; **22**: 375-9.
- Teschner A, Hinrichsen M (2005)
Gynäkologische Endokrinologie.
In: Stauber M, Weyerstahl T: Gynäkologie und Geburtshilfe.
Stuttgart: Georg Thieme Verlag p. 78-136.
- Tibary A, Memon M (2003)
Pregnancy.
In: Root Kustritz MV: Small animal theriogenology.
St. Louis: Butterworth Heinemann p. 207-40.
- Troedsson MHT, Madill S (2004)
Pathophysiology of the reproductive system.
In: Dunlop RH, Malbert C-H: Veterinary Pathophysiology.
Berlin: Blackwell Publishing p. 213-31.
- Trokoudes KM, Skordis N, Picolos MK (2006)
Infertility and thyroid disorders.
Curr Opin Obstet Gynecol; **18**: 446-51.
- Tsutsui T, Hori T, Kirihara N, Kawakami E, Concannon PW (2006)
Relation between mating or ovulation and the duration of gestation in dogs.
Theriogenology; **66**: 1706-8.

Tucková M, Fialkovicová M, Baranová D, Bekeová E, Kozák M, Pálenik L (1995)
Seasonal effect on serum levels of thyroid hormones in German shepherds and dachshunds and their health status.
Vet Med (Praha); **40**: 249-52.

van der Walt JA, van der Walt LA, Le Roux PH (1983)
Functional endocrine modification of the thyroid following ovariectomy in the canine.
J South African Vet Assoc; **54**: 225-9.

van Geffen C, Bavegems V, Duchateau L, De Roover K, Daminet S (2006)
Serum thyroid hormone concentrations and thyroglobulin autoantibodies in trained and non-trained healthy whippets.
The Veterinary Journal; **172**: 135-40.

Verstegen-Onclin K, Verstegen J (2008)
Endocrinology of pregnancy in the dog: A review.
Theriogenology; **70**: 291-9.

Vila L, Legaz G, Barrionuevo C, Espinel ML, Casamitjana R, Munoz J, et al. (2008)
Iodine status and thyroid volume changes during pregnancy: Results of a survey in Aran Valley (Catalan Pyrenees).
J Endocrinol Invest; **31**: 851-5.

Wehrend A (2010a)
Hündin wird nicht läufig.
In: Wehrend A: Leitsymptome Gynäkologie und Geburtshilfe beim Hund.
Stuttgart: Enke Verlag p. 77-84.

Wehrend A (2010b)
Pubertät, Geschlechtsreife, Zuchtreife.
In: Wehrend A: Leitsymptome Gynäkologie und Geburtshilfe beim Hund.
Stuttgart: Enke Verlag p. 24-6.

Wiesner W, Engel H, Steinbrich W, Oertli D (2006)
Sonographische Diagnostik der Schilddrüse.
Praxis; **95**.

Williamson NL, Frank LA, Hnilica KA (2002)
Effects of short-term trimethoprim-sulfamethoxazole administration on thyroid function in dogs.
J Am Vet Med Assoc; **221**: 802-6.

Wisner ER, Mattoon JS, Nyland TG, Baker TW (1991)
Normal ultrasonographic anatomy of the canine neck.
Vet Radiol; **32**: 185-90.

Wisner ER, Nyland TG (1998)
Ultrasonography of the thyroid and parathyroid glands.
Vet Clin N Am Small Anim Pract; **28**: 973-91.

Wisner ER, Mattoon JS, Nyland TG (2002)

Neck.

In: Nyland: Small animal diagnostic ultrasound.

2 Aufl. Philadelphia: W.B. Saunders Company p. 288-92.

Wollman SH (1980)

Structure of the thyroid gland.

In: Visscher M: Comprehensive endocrinology - The thyroid gland.

New York: Raven Press p. 1-19.

Wu S-Y, Polk DH, Fisher DA, Huang W-S, Reviczky AL, Chen WL (1995)

Identification of 3,3'-T₂S as a fetal thyroid hormone derivate in maternal urine in sheep.

Am J Physiol (Endocrinol Metab); **268**: E33-E9.

Wu S-Y, Polk DH, Huang W-S, Fisher DA (1999)

Fetal-to-maternal transfer of 3,3',5-triiodothyronine sulfate and its metabolite in sheep.

Am J Physiol (Endocrinol Metab); **277**: E915-9.

Yamakawa K, Naito S. Application of ultrasonography for the disease of the thyroid.

In: Grossmann C, Holmes C, Joyner E, Purnell E, editors. Proceedings of the First International Conference on Diagnostic Ultrasound. New York: Plenum Press; 1966. p. 44.

Yoshimura M, Hershman JM (1995)

Thyrotropic action of human chorionic gonadotropin.

Thyroid; **5**: 425-34.

Zarrin K, Hänichen T (1974)

Comparative histopathological study of the canine thyroid gland in London and Munich.

J Small Anim Pract; **15**: 329-42.

Zwingenberger A, Wisner ER (2008)

Neck.

In: Pennick D, d'Anjou M-A: Atlas of small animal ultrasonography. Blackwell Publishing p. 98-114.

Zygmunt M (2006)

Plazenta.

In: Siegenthaler W, Blum HE: Klinische Pathophysiologie.

Stuttgart: Thieme Verlag p. 406-27.

Danksagung

Mein besonderer Dank gilt Herrn PD Dr. Sven Reese für die Überlassung des interessanten Themas und die allzeit freundliche und kompetente Unterstützung bei der Anfertigung dieser Arbeit.

Bei meinem Arbeitgeber Dr. Ernst Meier möchte ich mich im Besonderen dafür bedanken, dass er mir verständnisvoll genügend freie Zeit zur Fertigstellung dieser Arbeit gegeben hat. Ebenso danke ich meinen Kolleginnen Bianca, Barbara, Christina, Marion, Martina und Nina, die während dieses Zeitraums meine Lücke schlossen.

Bei den Familien Jurk, Wolf und Maier bedanke ich mich für das entgegengebrachte Vertrauen und dafür, dass sie mir ihre Hunde vollkommen unkompliziert zur Verfügung gestellt haben.

Vor allem möchte ich mich bei meiner Familie bedanken, die mich in jeder Situation verständnisvoll unterstützt und mir den Rücken freigehalten hat.

Zu guter Letzt möchte ich meine Hunde für ihre Geduld bei den Ultraschalluntersuchungen loben.