

Die Rolle der Hypothyreose in Bezug auf die dilatative Kardiomyopathie des Dobermanns

von Patricia Martina Beier geb. Renz

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

**Die Rolle der Hypothyreose in Bezug auf die dilatative
Kardiomyopathie des Dobermanns**

von Patricia Martina Beier geb. Renz

aus München

München 2015

Aus dem Zentrum für Klinische Tiermedizin der Tierärztlichen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität München

Lehrstuhl: Medizinische Kleintierklinik

Arbeit angefertigt unter der Leitung von: Priv.-Doz. Dr. Gerhard Wess

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

Dekan: Univ.-Prof. Dr. Joachim Braun

Berichterstatter: Priv.-Doz. Dr. Gerhard Wess

Korreferent/en: Univ.-Prof. Dr. Kaspar Matiasek

Tag der Promotion: 31. Januar 2015

Meiner Familie und meinem Mann

INHALTSVERZEICHNIS

I.	EINLEITUNG	1
II.	LITERATURÜBERSICHT	2
1.	Die dilative Kardiomyopathie beim Dobermann.....	2
1.1.	Ätiologie und Prävalenz.....	2
1.2.	Pathophysiologie	3
1.3.	Krankheitsverlauf	4
1.4.	Diagnostische Möglichkeiten	6
1.4.1.	Anamnese, Signalement und Symptome.....	6
1.4.2.	Kardiovaskuläre Untersuchung	7
1.4.3.	Röntgen	8
1.4.4.	Elektrokardiographie.....	8
1.4.4.1.	Kurzeit-EKG	8
1.4.4.2.	24-Stunden-EKG	9
1.4.5.	Echokardiographie	10
1.4.6.	Biomarker.....	11
1.4.7.	Pathologie.....	12
1.4.8.	Histopathologie	13
1.5.	Therapie im okkulten Stadium	14
1.6.	Therapie im overten Stadium	16
1.7.	Prognose	17
2.	Primäre erworbene Hypothyreose.....	18
2.1.	Ätiologie und Pathogenese.....	18
2.2.	Epidemiologie	19
2.3.	Physiologische Effekte der Schilddrüsenhormone.....	20
2.4.	Klinische Symptome	20
2.4.1.	Verminderte Stoffwechselrate.....	21
2.4.2.	Dermatologische Auffälligkeiten	21
2.4.3.	Reproduktionsstörungen.....	21
2.4.4.	Neurologische Störungen	21
2.4.5.	Ophthalmologische Auffälligkeiten	23
2.4.6.	Kardiovaskuläre Auffälligkeiten	23
2.5.	Diagnostische Möglichkeiten	23

2.5.1.	Schilddrüsenfunktionstests.....	23
2.5.1.1.	Trijodthyronin und freies Trijodthyronin.....	24
2.5.1.2.	Thyroxin	24
2.5.1.3.	Freies Thyroxin	24
2.5.1.4.	Thyreotropin.....	25
2.5.1.5.	Thyreoglobulin Autoantikörper.....	26
2.5.1.6.	TSH Stimulationstest.....	26
2.5.1.7.	Thyreotropin Releasing Hormon Stimulationstest.....	27
2.5.2.	Diagnostische Bildgebung.....	28
2.5.2.1.	Schilddrüsenultraschall	28
2.5.2.2.	Szintigraphie der Schilddrüse	29
2.5.2.3.	Computer- und Magnetresonanztomographie der Schilddrüse	30
2.5.3.	Therapieversuch	30
2.5.4.	Pathologie und Histologie	30
2.6.	Therapie.....	31
2.7.	Prognose	31
3.	Hypothyreose und das kardiovaskuläre System	32
3.1.	Humanmedizinische Literatur	32
3.2.	Veterinärmedizinische Literatur.....	33
III.	PUBLIKATION	34
IV.	DISKUSSION	65
1.	Diagnostische Mittel zur Bestimmung des Schilddrüsenstatus.....	65
2.	Prävalenz der Hypothyreose	66
3.	Euthyroid Sick Syndrom	67
4.	Hypothyreose und ventrikuläre Extrasystolen.....	68
5.	Einfluss der Hypothyreose auf die Ätiologie und Progression der DCM	69
6.	Limitationen und Ausblick.....	71
V.	ZUSAMMENFASSUNG	72
VI.	SUMMARY.....	74
VII.	LITERATURVERZEICHNIS	76

VIII.	DANKSAGUNG	97
--------------	-------------------------	-----------

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

ACE	Angiotensin Converting Enzyme (Angiotensin Konvertierendes Enzym)	TT ₄	total thyroxine
ATP	Adenosintriphosphat	TgAA	Thyreoglobulin Autoantikörper
cAMP	Zyklisches Adenosinmonophosphat	TSH	Thyroidea stimulierendes Hormon (Thyreotropin)
cTNI	Kardiales Troponin I	SSSM	Scheibchen-Summations-Methode nach Simpson
DCM	Dilatative Kardiomyopathie	VES	Ventrikuläre Extrasystolen
DLA	dog leukocyte antigen	WHF	World heart federation
EDV	Enddiastolisches Volumen	WHO	World health Organisation (Weltgesundheitsorganisation)
EPSS	E-point-to-septal-separation		
EKG	Elektrokardiographie		
ESV	Endsystolisches Volumen		
FT ₃	Freies Trijodthyronin		
FT ₄	Freies Thyroxin		
Holter	24-Stunden-EKG		
l	Liter		
L-T ₄	Synthetisches Natrium-L-Thyroxin		
LVIDd	Enddiastolischer linksventrikulärer Innendurchmesser		
LVIDs	Endsystolischer linksventrikulärer Innendurchmesser		
ml	Milliliter		
mm	Millimeter		
m ²	Quadratmeter		
µl	Mikroliter		
M-Mode	Motion-Mode		
NT-proBNP	N-terminales-B-natriuretisches Peptid		
PKD4	Pyruvat-Dehydrogenase-Kinase Isoenzym 4		
RIA	Radioimmunoassay		
T ₃	Trijodthyronin		
T ₄	Thyroxin		

I. EINLEITUNG

Die dilative Kardiomyopathie (DCM) ist die häufigste erworbene Herzerkrankung bei großen Hunden (TIDHOLM et al., 2001b; O'GRADY & O'SULLIVAN, 2004). Mit einer kumulativen Prävalenz von 58,2 % (WEISS et al., 2010c) tritt diese Erkrankung beim europäischen Dobermann überdurchschnittlich häufig auf (TIDHOLM & JONSSON, 1997; TIDHOLM et al., 2001b; BROSCHK & DISTL, 2005). Aufgrund familiärer Häufung, wird bei dieser Rasse ein autosomal dominanter Erbgang vermutet (MEURS et al., 2007; WEISS et al., 2010c).

Neben dem Auftreten von ventrikulären Rhythmusstörungen zeichnet sich die DCM beim Dobermann auch durch das Vorhandensein von systolischer Dysfunktion aus (CALVERT et al., 1982; CALVERT et al., 1997b; CALVERT et al., 2000a).

Neben der primären DCM gibt es einige andere Ursachen (z.B. entzündliche, infektiöse oder toxininduzierte myokardiale Krankheiten, biochemische Alterationen, oder Stoffwechselstörungen) für die systolische Dysfunktion (TIDHOLM et al., 2001b). Die erworbene primäre Hypothyreose, eine der häufigsten endokrinen Störungen beim Hund, ist eine der möglichen Stoffwechselstörungen (GRAHAM et al., 2007; SCOTT-MONCRIEFF, 2012). Auch für diese Erkrankung hat der Dobermann ein signifikant erhöhtes Risiko (DIXON et al., 1999). Da bei Hypothyreose eine verminderte linksventrikuläre Pumpfunktion beschrieben ist (PANCIERA, 1994a, 2001; SCOTT-MONCRIEFF, 2012) wird vermutet, dass die Hypothyreose eine Rolle bei der Entstehung und/oder Progression der DCM spielen könnte (KIENLE et al., 1994; SCOTT-MONCRIEFF, 2007). Obwohl andere Studien (TIDHOLM & JONSSON, 1997; CALVERT et al., 1998; TIDHOLM et al., 2001a) keine Verbindung zwischen den beiden Erkrankungen darstellen konnten, gibt es immer noch kontroverse Diskussionen. Das Ziel der in dieser Arbeit vorgestellten Studie war es eine mögliche Verbindung zwischen Hypothyreose und DCM, in einer großen Kohorte von Dobermännern mit den aktuellsten diagnostischen Methoden, zu untersuchen. Des Weiteren wurden die therapeutischen Effekte der Hypothyreosetherapie auf die Entwicklung der DCM und das Vorkommen eines Euthyroid Sick Syndroms (ESS) in den verschiedenen Stadien der DCM überprüft.

II. LITERATURÜBERSICHT

1. Die dilatative Kardiomyopathie beim Dobermann

Von der Weltgesundheitsorganisation (WHO) und der World heart federation (WHF) wird die DCM folgendermaßen definiert: Der Begriff dilatative Kardiomyopathie wird für eine primäre myokardiale Störung verwendet, die durch eine verminderte Kontraktilität und eine Dilatation der linken oder beider Hauptkammern gekennzeichnet ist (TIDHOLM et al., 2001b; O'GRADY & O'SULLIVAN, 2004). Die DCM ist eine der häufigsten, erworbenen Herzerkrankungen beim Hund (TIDHOLM & JONSSON, 1997; TIDHOLM et al., 2001b; O'GRADY & O'SULLIVAN, 2004). Besonders große Hunde und Riesenrassen sind davon betroffen (TIDHOLM et al., 2001b; O'GRADY & O'SULLIVAN, 2004; MARTIN et al., 2010). Einige Hunderassen, wie zum Beispiel der Dobermann Pinscher, sind überrepräsentiert (TIDHOLM & JONSSON, 1997; TIDHOLM et al., 2001b; BROSCHK & DISTL, 2005). Diese Rasse weist eine spezielle Form der DCM auf, bei der es vor dem Auftreten von Ultraschallveränderungen bereits zu Rhythmusstörungen kommen kann (O'GRADY & O'SULLIVAN, 2004).

1.1. Ätiologie und Prävalenz

Die häufigste Form der DCM ist die primäre idiopathische DCM. Es ist aber eine Vielzahl von Faktoren denkbar, die zu einer sogenannten sekundären DCM führen können (O'GRADY & O'SULLIVAN, 2004). Zum Einen sind familiäre und genetische Faktoren möglich. Aufgrund familiärer Häufung wird beim Dobermann ein autosomal dominanter Erbgang vermutet (MEURS et al., 2007; WESS et al., 2010c). Kürzlich konnte ein direkter Zusammenhang zwischen mehreren Einzelnukleotidpolymorphismen am caninen Chromosom 5 und DCM bei Dobermännern gezeigt werden. Da nur ungefähr die Hälfte, der an DCM erkrankten Dobermänner, dieses Risikoallel tragen, sind allerdings noch weitere bisher unentdeckte, kleinere genetische Risikofaktoren zu vermuten (MAUSBERG et al., 2011). Unlängst wurde eine Deletionsmutation an dem Gen der Pyruvat-Dehydrogenase-Kinase, Isoenzym 4 (PKD4) mit dem Auftreten der dilatativen Kardiomyopathie bei amerikanischen Dobermännern in Verbindung gebracht (MEURS et al., 2012). Dies konnte allerdings an einer europäischen

Dobermannkohorte nicht bestätigt werden (OWCZAREK-LIPSKA et al., 2013). Mangelernährung infolge von Taurin- oder Carnitinmangel können darüber hinaus eine myokardiale Hypokinesie verursachen (KEENE et al., 1991; KRAMER et al., 1995; KITTLESON et al., 1997; TIDHOLM et al., 2001b). Zum anderen sollten auch immunologische Prozesse, Infektionskrankheiten, biochemische Alterationen, Medikament-, Toxin- oder Tachykardie induzierte Kardiomyopathien in Betracht gezogen werden (ARMSTRONG et al., 1986; TIDHOLM et al., 2001b; O'GRADY & O'SULLIVAN, 2004). Hinzu kommen noch Stoffwechselstörungen, wie Diabetes mellitus, Hyperadrenokortizismus und Hypothyreose (ATKINS, 1991; TIDHOLM et al., 2001b).

Für den europäischen Dobermann Pinscher wurde eine kumulative Prävalenz von 58,2 % berichtet (WEISS et al., 2010c). In älteren Studien wurde eine rassenübergreifende Prävalenz von 0,35 bis 1,1 % für die DCM festgestellt (O'GRADY & O'SULLIVAN, 2004). Bei Dobermann Pinschern aus den USA oder Kanada reicht die Prävalenz von 45 bis 63 % (HAZLETT et al., 1983; O`GRADY & HORNE, 1998; CALVERT et al., 2000a). Ältere Studien beschreiben darüber hinaus eine gehäufte Erkrankung der männlichen Tiere (CALVERT et al., 1997a; O`GRADY & HORNE, 1998), neuere Studien hingegen konnten dies nicht bestätigen (CALVERT et al., 2000a; MEURS et al., 2007; WEISS et al., 2010c). Wess et al. konnten allerdings im klinischen Verlauf Unterschiede zwischen den Geschlechtern darstellen. Weibliche Tiere zeigen häufiger ventrikuläre Extrasystolen als das alleinige Krankheitszeichen, während männliche Tiere früher echokardiographische Veränderungen aufweisen (WEISS et al., 2010c).

1.2. Pathophysiologie

Pathophysiologisch lassen sich die bereits erwähnte verminderte Kontraktilität und die Dilatation der Ventrikel folgendermaßen erklären: Aufgrund einer inadäquaten Adenosintriphosphat (ATP) Produktion in den Mitochondrien der Myozyten kommt es zu einer verschlechterten Funktion der Atmungskette (MCCUTCHEON et al., 1992; TIDHOLM et al., 2001b). Auch über eine Reduzierung der Myoglobinkonzentration und über einen verminderten mitochondrialen Elektronentransport wurde berichtet (MCCUTCHEON et al., 1992; O'BRIEN, 1997). Des Weiteren könnte auch die Reduktion des cytosolischen Kalziums eine Rolle spielen (TIDHOLM et al., 2001b). Dies könnte

entweder durch Störungen der zyklischen Adenosinmonophosphat (cAMP) Produktion (PERREAUET al., 1992) oder durch anormale Kalziumkanal-Aktivität (CORY et al., 1994) hervorgerufen werden.

Aufgrund der verminderten Kontraktilität kommt es zu einer Vergrößerung des endsystolischen Diameters und des Volumens, wodurch folglich eine Abnahme des Schlagvolumens resultiert. Das Herz kompensiert die verminderte Funktion durch eine exzentrische Hypertrophie der Ventrikel. Diese Größenzunahme erfolgt sekundär aufgrund verschiedener körpereigener Mechanismen. Die renale Natrium- und Wasserretension, durch eine Aktivierung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems, führt zu einem Anstieg des Blutvolumens, der wiederum eine Erhöhung des intrakardialen Volumens nach sich zieht. Dadurch kommt es zu einer Dehnung des Myokards, die die Sarkomere zum Wachstum anregt und somit zur Kammervergrößerung. Als Folge dessen vergrößern sich der enddiastolische Durchmesser und das Volumen. Bei milden bis moderaten Krankheitsstadien kann diese Kammervergrößerung das Schlagvolumen normalisieren. Wenn die Kompensationsmechanismen des kardiovaskulären Systems nicht mehr ausreichen, steigt der linksventrikuläre enddiastolische Druck an und es kommt zum Lungenödem durch kongestives Herzversagen. Ist die rechte Seite ebenso betroffen, entsteht durch den enddiastolischen Druckanstieg Aszites (KITTLESON & KIENLE, 1998). Hunde bei denen beide Seiten betroffen sind, haben eine deutlich schlechtere Prognose (CALVERT et al., 1997a). Erschwerend können folgende Faktoren zu einem verfrühten Auftreten des Herzversagens führen: Bestehende Arrhythmien können das Schlagvolumen reduzieren und die Ventrikelfüllung kann aufgrund einer zusätzlichen diastolischen Dysfunktion, als Bestandteil der DCM, erschwert sein (KITTLESON & KIENLE, 1998). Häufig tritt eine sekundäre Insuffizienz der Mitralklappe als zusätzliche Komplikation auf. Diese sekundäre Insuffizienz entsteht entweder durch eine Erweiterung des Mitalannulus aufgrund der Volumenüberladung, oder durch eine Dysfunktion der Papillarmuskeln. Die Verhinderung des systolischen Klappenschlusses bewirkt eine funktionelle Regurgitation (BOLTWOOD et al., 1983; KONO et al., 1991; KONO et al., 1992).

1.3. Krankheitsverlauf

Der normale Krankheitsverlauf gliedert sich in drei Stadien (PETRIC et al., 2002;

O'GRADY & O'SULLIVAN, 2004; WESS et al., 2010c).

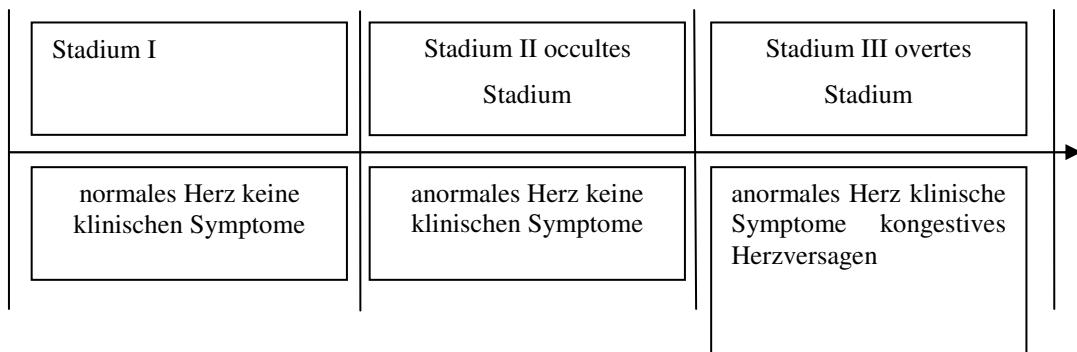


Abbildung 1: Ein Zeitstrahl mit dem natürlichen Verlauf der dilatativen Kardiomyopathie (DCM). Drei Stadien beschreiben den Verlauf zu den klinischen Symptomen des kongestiven Herzversagens, verursacht durch DCM (modifiziert nach (O'GRADY & O'SULLIVAN, 2004)).

Im Stadium I haben die Hunde ein morphologisch und elektrisch unauffälliges Herz und zeigen keine Anzeichen einer Herzerkrankung. Zu diesem Zeitpunkt liegt nur auf zellulärer Ebene ein Schaden vor.

Stadium II ist durch das Auftreten von morphologischen und/oder elektrischen Veränderungen bei gleichzeitiger Abwesenheit von klinischen Symptomen gekennzeichnet. Bei den morphologischen Veränderungen handelt es sich um die Vergrößerung des linken Ventrikels in der Systole und/oder Diastole. Ventrikuläre Extrasystolen (VES) stellen die elektrischen Veränderungen dar. Diese Veränderungen können im okkulten Stadium entweder gemeinsam, alleine oder zeitlich versetzt auftreten. Dieses Stadium wird okkult genannt, da die Besitzer der Hunde keine Veränderung im Verhalten ihrer Hunde feststellen können (HAZLETT et al., 1983; CALVERT et al., 2000b; CALVERT et al., 2000a; O'GRADY & O'SULLIVAN, 2004; O'GRADY et al., 2009). Die echokardiographischen Veränderungen entwickeln sich meist innerhalb von ein bis zwei Jahren, nachdem Arrhythmien diagnostiziert wurden (CALVERT & MEURS, 2009). Bevor weibliche Tiere zusätzlich morphologische Veränderungen am Herzen entwickeln, weisen sie meist zunächst einen langsameren Krankheitsverlauf und das vermehrte Vorhandensein von VES auf (WESS et al., 2010c). Herzultraschall und 24-Stunden-EKG sind die diagnostischen Werkzeuge in der okkulten Phase (CALVERT et al., 1997b; CALVERT et al., 2000b). Etwa 30 % der betroffenen Hunde sterben in der

okkulten Phase am plötzlichen Herztod, der durch Rhythmusstörungen verursacht werden kann. Aus anhaltenden ventrikulären Tachykardien kann Kammerflimmern entstehen und somit zum Sekundentod führen (CALVERT et al., 1997b; CALVERT & MEURS, 2009). Da das okkulte Stadium beim Dobermann durchschnittlich zwei bis vier Jahre dauert, wird gegenwärtig eine jährliche Kontrolle aller Dobermänner ab zwei Jahren empfohlen, um das subklinische Stadium möglichst früh zu erkennen (CALVERT & WALL, 2001; O'GRADY & O'SULLIVAN, 2004; CALVERT & MEURS, 2009).

Stadium III, die sogenannte overte Phase, zeichnet sich durch klinische Anzeichen von Herzversagen aus. Ab diesem Zeitpunkt zeigen die Hunde Symptome der DCM. Ferner können Synkopen, aufgrund der durch Arrhythmien verursachten Minderperfusion des Gehirns, auftreten (HAZLETT et al., 1983; CALVERT et al., 2000b; CALVERT et al., 2000a; O'GRADY & O'SULLIVAN, 2004; O'GRADY et al., 2009). Wenn eine durch Tachykardien hervorgerufene Synkope nicht therapiert wird, führt dies bei 50 % der Tiere innerhalb von sechs Wochen zum Sekundentod (CALVERT & MEURS, 2009). Mehr als zwei Synkopen überleben die Tiere selten. Tiere ohne Synkopen sterben an den klinischen Folgen des kongestiven Herzversagens (CALVERT & WALL, 2001; OYAMA et al., 2007; CALVERT & MEURS, 2009). Männliche Tiere entwickeln zudem öfter Herzversagen und sterben deshalb früher als weibliche Tiere (WESS et al., 2010c).

1.4. Diagnostische Möglichkeiten

Vor allem aus züchterischem Interesse und um früher therapeutisch in den Krankheitsverlauf eingreifen zu können ist eine frühzeitige Diagnose der DCM sehr wichtig. Da die Hunde im okkulten Stadium keine Veränderungen zeigen, wird die Krankheit häufig erst diagnostiziert, wenn die Tiere Symptome zeigen oder am Sekundentod gestorben sind (CALVERT et al., 2000a). Die Kombination von Echokardiographie und 24-Stunden-EKG (Holter-EKG) ist die Methode der Wahl zur Diagnose der DCM beim Dobermann. Zusätzliche internistische Erkrankungen müssen durch weitere Untersuchungen ausgeschlossen werden (CALVERT & BROWN, 1986; CALVERT et al., 2000b).

1.4.1. Anamnese, Signalement und Symptome

Hunde, die an DCM erkranken, sind vorwiegend mittleren Alters. Im Vergleich zu

anderen Rassen zeigt der Dobermann dagegen früher Symptome (O'GRADY & O'SULLIVAN, 2004). Calvert et al. diagnostizierten die meisten DCM-Erkrankungen bei Tieren mit einem Altersdurchschnitt von fünf bis zehn Jahren (CALVERT et al., 1997a). Selten können aber auch sehr junge oder alte Tiere (zwei bis 15 Jahre) klinisch symptomatisch werden.

Im okkulten Stadium zeigen die Hunde keine Symptome und sie sind für den Besitzer vollkommen unauffällig. In der klinischen Phase können Dyspnoe, Husten, Aszites, Kollapsesepisoden, Leistungsschwäche, Gewichtsverlust und Synkopen auftreten (CALVERT et al., 1982; CALVERT & BROWN, 1986; CALVERT et al., 2000b). Dobermänner entwickeln erst spät im Verlauf der Erkrankung Symptome. Studien zeigten eine normale Leistungsbereitschaft bis zu zwei Wochen vor der Entwicklung eines Herzversagens (O'GRADY & O'SULLIVAN, 2004).

1.4.2. Kardiovaskuläre Untersuchung

Hunde im okkulten Stadium können in der klinischen Untersuchung unauffällig sein. Arrhythmien, meist VES, können jedoch bereits detektiert werden (KITTLESON & KIENLE, 1998).

Hunde, die schon mit Symptomen vorgestellt werden, zeigen Anzeichen für linksventrikuläres oder beidseitiges Herzversagen. Zudem findet man Tachy- und/oder Dyspnoe aufgrund eines Lungenödems und/oder Thoraxerguss. Als Auskultationsbefunde der Lunge sind eine verschärzte bronchovesikuläre Atmung und knisternde Atemgeräusche möglich. Ein tonnenförmiges, undulierendes Abdomen und gestaute Jugularvenen können bei Rechtsherzversagen ebenfalls festgestellt werden (TIDHOLM & JONSSON, 1997). Als weitere häufige Befunde treten ein schwacher Puls, ein Pulsdefizit, ein leises Herzgeräusch (meist hervorgerufen durch eine sekundäre Mitralsuffizienz) oder ein Galopprhythmus und blasse Schleimhäute auf (MARTIN et al., 2009). Die blassen Schleimhäute, eine verlängerte kapilläre Rückfüllzeit, sowie allgemeine Schwäche sind Anzeichen für Dekompensation des Kreislaufs (KITTLESON & KIENLE, 1998). In diesem Stadium können auch oft Arrhythmien, hervorgerufen durch VES, Tachykardien oder Vorhofflimmern festgestellt werden (TIDHOLM et al., 2001b).

1.4.3. Röntgen

In den frühen Stadien der DCM sind auf einem Röntgenbild zunächst keinerlei pathologische Veränderungen zu erkennen. Ab Stadium II kann, eventuell noch vor dem Auftreten von Symptomen, eine Kardiomegalie detektiert werden. Aufgrund des langen, schmalen Brustkorbes des Dobermanns wirkt die Herzgröße aber oft scheinbar unauffällig. Die Messung der Herzgröße nach Buchanan (Vertebral Heart Score) liegt allerdings bei vorhandener Kardiomegalie über dem Referenzbereich (BUCHANAN & BUCHELER, 1995). Je nach Stadium sind das linke Atrium, der linke Ventrikel oder das rechte Herz vergrößert. In dem dekompensierten Stadium der DCM sind neben einer ausgeprägten Kardiomegalie, ein Lungenödem und gestaute Pulmonalvenen bei Linksherzversagen bzw. Pleuralerguss und/oder Aszites bei Rechtsherzversagen festzustellen (CALVERT et al., 1982; CALVERT, 1986; CALVERT & BROWN, 1986, 2004).

1.4.4. Elektrokardiographie

Zur Identifizierung von Rhythmusstörungen wird eine Elektrokardiographie durchgeführt, bei der morphologische Veränderungen wie eine verbreiterte P-Welle, Hypervoltage oder verbreiterte QRS-Komplexe detektiert werden können. Im Laufe der DCM kann es zum Auftreten von Bi- und Trigemini, Couplets, Triplets, Salven, ventrikulären Tachykardien bis hin zum Kammerflimmern kommen (CALVERT et al., 1982; CALVERT et al., 1997b; CALVERT et al., 2000b; CALVERT et al., 2000a; CALVERT & WALL, 2001; CALVERT & BROWN, 2004). Charakteristisch für die DCM beim Dobermann ist das Auftreten von mono- oder polymorphen VES (CALVERT et al., 1982; CALVERT et al., 2000b). Allerdings sind auch supraventrikuläre Extrasystolen und Vorhofflimmern möglich (CALVERT et al., 1982; CALVERT et al., 1997a).

1.4.4.1. Kurzeit-EKG

Alle oben erwähnten Arrhythmien können in einem Kurzzeit-EKG festgestellt werden. Da die Aufzeichnungsduer eines Kurzzeit-EKGs allerdings nur zwei bis fünf Minuten beträgt, besteht das Risiko, dass bestehende Arrhythmien während der Aufzeichnung nicht auftreten. Deshalb ist die Sensitivität des Kurzzeit-EKGs deutlich geringer als die eines 24-Stunden-EKGs (MEURS et al., 2001; WESS et al., 2010b). Da die Kurzzeit-EKG-Geräte relativ preiswert und unkompliziert in

der Anwendung sind, sind sie in Tierarztpraxen weit verbreitet. Bei mindestens einer vorhandenen VES im Kurzzeit-EKG ist die Spezifität des Kurzzeit-EKGs sehr gut (WESS et al., 2010b). Es kann somit verwendet werden, um einen ersten Eindruck vom Patienten zu gewinnen, aber das Vorhandensein einer Arrhythmie nicht ausschließen (KITTELESON & KIENLE, 1998; MEURS et al., 2001; WESS et al., 2010b).

1.4.4.2. 24-Stunden-EKG

Ein 24-Stunden-EKG (Holter) zeichnet den Patientenrhythmus 24 Stunden lang in mehreren Ableitungen digital auf. Anschließend wird es mit Hilfe einer Computersoftware analysiert (CÔTÉ, 2009). Das Holter stellt die Methode der Wahl zur Untersuchung auf Arrhythmien im okkulten Stadium der DCM des Dobermanns dar (CALVERT et al., 2000b; CALVERT et al., 2000a; CALVERT & WALL, 2001; MEURS et al., 2001; CALVERT & MEURS, 2009). Gesunde Tiere weisen keine oder nur wenige Arrhythmien innerhalb 24 Stunden auf. Zweimal mehr als 50 VES in 24 Stunden sind diagnostisch für die DCM beim Dobermann (GERAGHTY, 2011). Bei einem Hund mit auffälligem Holterbefund, aber normaler echokardiographischer Untersuchung, treten meist innerhalb von ein bis zwei Jahren zusätzliche echokardiographische Veränderungen auf (CALVERT & MEURS, 2009). Ein vermehrtes Auftreten von Couplets oder Triplets scheint in Verbindung mit der Entwicklung von zusätzlichen echokardiographischen Veränderungen zu stehen (CALVERT et al., 2000a). In einer Follow-Up Studie zeigten 96 % der Dobermänner mit bereits verändertem Herzultraschall im 24-Stunden-EKG Couplets, 66 % Triplets und 64 % nicht anhaltende ventrikuläre Tachykardien. Alle Tiere mit ventrikulären Tachykardien, die länger als 30 Sekunden anhielten, verstarben in dieser Studie am Sekundentod (CALVERT et al., 2000b). In einer weiteren Studie kam es bei Hunden, die echokardiographische Messungen im Graubereich und mehr als 100 VES, Couplets, Triplets, oder ventrikuläre Tachykardien im Holter aufwiesen, innerhalb eines Jahres zu eindeutigen echokardiographischen Veränderungen (CALVERT & WALL, 2001).

Synkopen können beim Dobermann durch Vorhofflimmern, paradoxe Sinusbradykardie und vor allem durch ventrikuläre Tachykardien ausgelöst werden (CALVERT et al., 1996; CALVERT et al., 1997a; CALVERT & BROWN, 2004).

Eine Limitation des Holter-EKGs ist, dass es für die Humanmedizin entwickelt wurde und deshalb die Analyse des Programms für die Daten von Hunden nicht immer korrekt ist. Es muss daher manuell nacherkennet werden (CÔTÉ, 2009). Wenn man jedoch beachtet, dass die Frequenz der Arrhythmien täglichen Schwankungen bis zu 80 % unterliegen kann (SPIER & MEURS, 2004), dann ist das Holter-EKG, neben dem Herzultraschall, dennoch das wichtigste prognostische und diagnostische Mittel zur Diagnose der DCM beim Dobermann.

1.4.5. Echokardiographie

In der okkulten Phase können bereits echokardiographische Veränderungen vorliegen. Neben der anfänglichen systolischen Dysfunktion kommt es im Verlauf der Erkrankung zu einer zusätzlichen diastolischen Dysfunktion (O'SULLIVAN et al., 2007). Der Motion-Mode (M-Mode) galt lange Zeit als beste Methode zur DCM Diagnostik (CALVERT & BROWN, 1986; DUKES-MCEWAN et al., 2003; O'GRADY & O'SULLIVAN, 2004). Da einzelne Werte für eine Diagnose nicht ausreichend waren, wurde in einer Studie mit gesunden sowie an DCM erkrankten Dobermännern ein Punkteschema für die Diagnose erstellt. Messungen im 2D-Bild, M-Mode-Werte und Doppler-Werte flossen in die Beurteilung zur Diagnose mit ein (BALOI, 2003). In der Humanmedizin hingegen wird schon lange die Scheibchen-Summations-Methode nach Simpson (SSSM) als Methode der Wahl zur Volumenmessung empfohlen. Ungewöhnliche Ventrikelformen können mit dieser Methode besser gemessen werden und mathematische Fehler werden minimiert (LANG et al., 2006).

Auch in der Tiermedizin wurde gezeigt, dass die SSSM dem M-Mode bei der Diagnose der DCM des Dobermanns überlegen ist. Neben einer guten Reproduzierbarkeit dieser Methode konnte auch gezeigt werden, dass das enddiastolische und das endsystolische Volumen, sowohl in der rechtsparasternalen Längsachse, als auch im linksapikalen Vierkammerblick gemessen werden kann. Ein enddiastolisches Volumen (EDV) $> 95 \text{ ml/m}^2$ und ein endsystolisches Volumen (ESV) $> 55 \text{ ml/m}^2$ sprechen für das Vorliegen einer DCM beim Dobermann (WEISS et al., 2010e).

In Bezug auf die M-Mode-Werte, gilt ein enddiastolischer linksventrikulärer Innendurchmesser (LVIDd) größer oder gleich 48 mm beim männlichen Dobermann und über oder gleich 46 mm beim weiblichen Tier und der

endsystolische linksventrikuläre Innendurchmesser (LVIDSs) größer oder gleich 36 mm als abnormal (WESS et al., 2010d). Eine aktuelle Studie zeigte, dass E-point-to-septal-separation (EPSS) ein wertvoller Parameter zur Diagnose der DCM ist, welcher die diagnostische Aussagekraft der M-Mode-Werte verstärken kann (HOLLER & WESS, 2014). Zur Sicherung der Diagnose können moderne echokardiographische Techniken wie Gewebedoppler verwendet werden (SIMAK et al., 2011).

1.4.6. Biomarker

Es gibt einige biochemische Marker, die sich bei pathologischen kardialen Vorgängen erhöhen. Bluttests auf diese Biomarker sind für die Diagnosestellung sehr gefragt (WESS et al., 2010a), da sie eine preiswerte Alternative zu Herzultraschall- und Holter-Untersuchungen, die sehr teures Equipment und erfahrenes Personal erfordern, darstellen. Die Kennzeichen eines optimalen Biomarkers sind: Eine weit verbreitete Verfügbarkeit, eine leichte Bestimmbarkeit, eine minimalinvasive Probenentnahme, eine quantitative Schlussaussage sowie geringe Kosten (OYAMA & SISSON, 2004; OYAMA et al., 2007).

Das kardiale Troponin I (cTnI) ist spezifisch für das Herz. Es wird beim Verlust der Membranintegrität oder der Zellnekrose zerstörter Kardiomyozyten freigesetzt, wodurch es im Blut messbar wird (SCHOBER, 2005; OYAMA et al., 2007). Die DCM des Dobermanns geht mit einer Erhöhung des cTnIs einher. Ein Wert über 0,22 ng/ml im Plasma kann ein Hinweis auf eine beginnende Erkrankung sein. Deshalb sollten Hunde mit Werten über 0,22 ng/ml kardiologisch untersucht und regelmäßig kontrolliert werden (WESS et al., 2010a). Eine aktuelle Studie zeigte kürzlich eine neue Möglichkeit DCM erkrankte Hunde mit Hilfe eines neuen, hochsensitiven Troponin-I-Assay zu identifizieren. Bei einem Grenzwert von 0,104 ng/ml konnten mit einer Sensitivität von 82,9 % erkrankte Dobermännern erkannt werden (MAIER & WESS, 2012).

Ein weiterer kardialer Biomarker ist das N-terminale B-Typ natriuretische Peptid (NT-proBNP). Die natriuretischen Peptide fungieren als Schlüsselfaktoren für den Wasser- und Salzhaushalt des Körpers und kontrollieren den Blutdruck. Sie sind Antagonisten des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems sowie des

sympathischen Nervensystems. B-Typ natriuretisches Peptid (BNP) wird primär in den Vorhöfen des Herzens produziert. Bei pathologischen Zuständen des Herzens, wie chronischer Druck oder Volumenüberladung, produzieren aber vor allem die Myozyten der Herzkammern das Peptid. NT-proBNP stellt ein inaktives Spaltprodukt, dass bei der Spaltung des BNPs aus seiner Vorstufe entsteht, mit längerer Halbwertzeit als das aktive BNP dar. Das Spaltprodukt wird in der gleichen Menge wie BNP in die Zirkulation ausgeschüttet (SCHOBER, 2005). Bei allen Stadien der DCM des Dobermanns ist NT-proBNP im Vergleich zu Kontrolltieren erhöht und hat deshalb das Potential, als zusätzlicher, diagnostischer Marker eingesetzt zu werden (OYAMA et al., 2007; WESS et al., 2011; SINGLETARY et al., 2012). Bei einem Wert von > 400 pmol/l sollten eine weitere kardiologische Abklärung und regelmäßige Kontrollen erfolgen. Dieser Grenzwert gilt allerdings im Moment nur für folgenden Test: VetSign Canine CardioScreen (WESS et al., 2011; OYAMA et al., 2013). In dieser Untersuchung von Wess et al. konnten sogar Erhöhungen des NT-proBNP Wertes gemessen werden, bevor sich mit Hilfe des Goldstandards elektro- oder echokardiographische Veränderungen der DCM diagnostizieren ließen. Spätestens eineinhalb Jahre nach den erhöhten NT-proBNP Werten konnte die Diagnose mittels Goldstandard gestellt werden. Allerdings beeinflussen vermutlich verschiedene Faktoren, wie das Alter, die Werte und müssen für zukünftige Aussagen noch genauer untersucht werden (WESS et al., 2011). Des Weiteren zeigten beide Studien das vor allem echokardiographische Veränderungen durch erhöhte NT-proBNP Konzentrationen vorhergesagt werden können. Eine okkulte DCM, die durch ventrikuläre Arrhythmien gekennzeichnet ist kann nur mit viel geringerer Exaktheit identifiziert werden (WESS et al., 2011; SINGLETARY et al., 2012; OYAMA et al., 2013). Die Bestimmung von NT-proBNP kann bisher nur als diagnostisches Hilfsmittel, aber nicht zur Diagnosestellung verwendet werden (OYAMA et al., 2013). MicroRNAs (miRNAs) sind potentielle neue zirkulierende Biomarker in der Veterinärmedizin, allerdings müssen diese noch in größeren Studien genauer untersucht werden (STEUDEMANN et al., 2013).

1.4.7. Pathologie

In der pathologischen Untersuchung zeichnet sich ein an DCM erkranktes Herz durch eine Dilatation aller vier Herzkammern oder durch eine ausgeprägte Dilatation der linken Herzhälfte aus (TIDHOLM & JONSSON, 1997; TIDHOLM

et al., 2001b; TIDHOLM & JONSSON, 2005). Es kommt zur myokardialen exzentrischen Hypertrophie bei vergrößertem Herzgewicht/Körpergewichtindex und gleichzeitig verminderter linksventrikulärer Wanddicke im Bezug auf den Kammerdurchmesser. Diese Hypertrophie entsteht durch Volumenüberladung (TIDHOLM & JONSSON, 1996; TIDHOLM et al., 2001b; TIDHOLM & JONSSON, 2005). Die Papillarmuskeln erscheinen oft abgeflacht und atrophisch. Die Mitral- und die Trikuspidalklappe können je nach Alter des Tieres mild bis moderat verdickt sein und die Chordae tendinae erscheinen darüber hinaus verdickt und verlängert (SISSON et al., 1999). Zusätzlich können hepatische und pulmonäre Kongestion, Pleuralerguss und Aszites auftreten (CALVERT et al., 1982; VOLLMAR et al., 2003).

1.4.8. Histopathologie

In der Literatur werden zwei histologisch eindeutige Formen der caninen DCM unterschieden. Zum einen der Typ der verdünnten gewellten Fasern, der bei vielen Riesenrassen und bei mittelgroßen bis großen Hunden zu finden ist. Zum anderen tritt der Typ der fettigen degenerativen Infiltration vorwiegend bei Dobermännern und Boxern auf. Allerdings können sowohl Dobermänner, als auch Boxer in seltenen Fällen den ersten Typ aufweisen (TIDHOLM et al., 2001b; TIDHOLM & JONSSON, 2005). Die histologische Klassifikation der idiopathischen DCM scheint somit der Klassifizierung mit Hilfe von rassespezifischen Symptomen überlegen zu sein, da manche Rassen von beiden Formen betroffen sind. Die Diagnostizierung der vorliegenden Form ist allerdings im Moment am lebenden Tier nicht möglich (TIDHOLM et al., 2001b).

Die Atrophie der Muskelfasern des ersten Typs ist eine gewöhnliche Reaktion auf Prozesse, die die normale Kontraktilität verhindern, oder auf pathogene Stimuli. Die gewellten myokardialen Fasern, vor allem in Verbindung mit einem lokalen Ödem, sind charakteristisch für myokardiale Ischämie und DCM bei Mensch oder Hund (TIDHOLM & JONSSON, 2005). In einigen Fällen gibt es auch eine diffuse Infiltration mit subendokardialer Fibrose. Es wird empfohlen jeweils drei Proben von den zehn unterschiedlichen Probeentnahmestellen zu untersuchen, um die geschwächten welligen Fasern zu detektieren (TIDHOLM & JONSSON, 2005). Eine Detektion dieser Fasern hat eine 98 % Sensitivität für DCM. Die Spezifität in dieser Studie betrug sogar 100 %, da diese speziellen Fasern bei keinem der übrigen 147 autopsierten Hunde mit unterschiedlichen kardialen

Krankheiten und Volumenüberladung gefunden werden konnten (TIDHOLM et al., 1998). Da in einer Folgestudie mit für DCM prädisponierten Neufundländern diese Fasern bereits bei Tieren ohne klinische oder echokardiographische Anzeichen einer Erkrankung gefunden werden konnten (TIDHOLM et al., 2000), ist die Entwicklung solcher verdünnter gewellter Fasern keine Reaktion auf Kammervergrößerung oder Dehnung der Myozyten (TIDHOLM & JONSSON, 2005).

Der fettige, degenerative Infiltrationstyp wurde ursprünglich als Boxer Kardiomyopathie beschrieben. Bei dieser Form kommt es zur Lyse der Myozyten zur Degeneration der Muskelfasern, zur Vakuolenbildung und letztlich zur Atrophie der Myozyten mit extensiver Fibrose und fettiger Infiltration, sowie zum Ersetzen der Muskelfasern (TIDHOLM & JONSSON, 2005). Solche Veränderungen wurden schon 1982 von Calvert et al. und später auch von anderen Autoren beschrieben (CALVERT et al., 1982; HAZLETT et al., 1983; CALVERT et al., 1997b; EVERETT et al., 1999). Diese Abweichungen wurden beim Dobermann sowohl im intraventrikulären Septum und in der linksventrikulären freien Wand, als auch in den Papillarmuskeln des linken Ventrikels gefunden (CALVERT et al., 1982; EVERETT et al., 1999). In einer Studie wurde das Myokard durch dichte Bündel aus Kollagen und Ansammlungen von Adipozyten ersetzt. Des Weiteren konnten Spuren von chronischen Entzündungsprozessen beobachtet werden (EVERETT et al., 1999).

1.5. Therapie im okkulten Stadium

Es gibt keine eindeutigen Therapieempfehlungen für das okkulte Stadium der DCM, die Therapie wird basierend auf den kardiologischen Untersuchungsbefunden und den klinischen Symptomen individuell angepasst. Die Anwendung von Angiotensin-Converting-Enzym (ACE) Inhibitoren, Aldosteron-Rezeptor-Antagonisten und β -Blockern wird viel diskutiert. Studien, die einen eindeutig positiven Effekt dieser Substanzen beweisen, fehlen jedoch (O'GRADY & O'SULLIVAN, 2004; CALVERT & MEURS, 2009). Eine Studie konnte jedoch eine verlängerte Zeit des okkulten Stadiums bis zum Eintritt des overten Stadiums unter ACE-Hemmertherapie feststellen. Allerdings erfolgte die Klassifizierung nach „krank“ und „gesund“ nur mit Hilfe der Echokardiographie. Rhythmusstörungen wurden dagegen nicht beachtet (O'GRADY et al., 2009).

Bei Hunden die eine systolische Dysfunktion aufweisen, herrscht große Einigkeit über die Anwendung von Pimobendan, als Wirkstoff der Wahl (FUENTES et al., 2002; O'GRADY et al., 2008; SUMMERFIELD et al., 2012). Die positiv inotropen und vasodilatatorischen Eigenschaften dieses Medikamentes kommen dadurch zustande, dass es sich um einen Inhibitor der Phosphodiesterase III und einen Kalziumsensitizer handelt (CALVERT & MEURS, 2009; FUENTES, 2009). Die Anwendung von Pimobendan führt nicht nur im overten Stadium der DCM zu einer Verbesserung des Herzversagens und zu einer signifikanten Verlängerung der Überlebenszeit (FUENTES et al., 2002; O'GRADY et al., 2008), sondern auch im okkulten Stadium zu einem späteren Einsetzen von klinischen Symptomen und verlängert somit erneut die Überlebenszeit (SUMMERFIELD et al., 2012).

Die Anwendung und der optimale Anwendungszeitpunkt von Antiarrhythmika sind ebenfalls umstritten. Da die meisten Antiarrhythmika auch unerwünschte Wirkungen, wie proarrhythmogene Aktivität, negative Inotropie oder systemische Toxizität aufweisen, muss ihr Einsatz bei elektrokardiographischen Veränderungen abgewägt werden (CALVERT et al., 1996; THOMASON et al., 2008; KRAUS et al., 2009; GELZER et al., 2010). Man geht davon aus, dass antiarrhythmische Therapie den plötzlichen Herztod verzögern aber nicht verhindern kann (CALVERT & BROWN, 2004). Eine Therapie sollte daher gestartet werden, wenn aufgrund des Malignitätsgrades der Arrhythmien das Risiko des Sekundentodes die Nebenwirkungen überwiegt (CALVERT & BROWN, 2004). Malignitätskriterien, die für eine Therapie sprechen, sind folgende: Synkopen in Verbindung mit zahlreichen VES, das Auftreten von Couplets oder Triplets mit einer Anzahl von mehr als 6000 – 8000 VES in 24 Stunden oder VES mit einer Geschwindigkeit von mehr als 200 Schlägen pro Minute (CALVERT & MEURS, 2009).

Bisher existieren keine Langzeitstudien zu den einzelnen Antiarrhythmika und es kommen verschiedene Medikamente der Klassen I, II und III nach Vaughan-Williams zum Einsatz. β -Blocker, Sotalol, Mexiletin und Amiodaron werden häufig aufgrund von persönlichen Präferenzen und Erfahrungen verwendet (O'GRADY & O'SULLIVAN, 2004; CALVERT & MEURS, 2009; KRAUS et al., 2009). Amiodaron sollte vorsichtig eingesetzt werden, da es starke gastrointestinale und hepatotoxische Nebenwirkungen haben kann (KRAUS et al.,

2009). Bei der Anwendung dieses Antiarrhythmikums sollten regelmäßige Serumkontrollen erfolgen, um eventuelle Organschäden früh zu erkennen (CALVERT & MEURS, 2009; KRAUS et al., 2009). Mexiletin in Kombination mit einem β -adrenergen Rezeptorblocker ist der alleinigen Anwendung überlegen (GELZER et al., 2010).

Zusätzlich kann der Aldosteron-Rezeptorantagonist Spironolacton verwendet werden. Dieser kann eine antifibrotische Wirkung auf das Myokard ausüben, indem er die kardialen Fibroblasten inhibiert (CALVERT & MEURS, 2009).

1.6. Therapie im overten Stadium

Im Herzversagen sind die Ziele der Therapie die Beseitigung von Stauungserscheinungen sowie die Wiederherstellung und Erhaltung einer adäquaten Herzfunktion. Als Diuretikum der 1. Wahl wird Furosemid, ein Schleifendiuretikum eingesetzt. Die Kombination dieses Medikamentes mit Aldosteron-Rezeptorantagonisten, wie Spironolakton, oder Thiaziden, ist bei mangelnder Wirksamkeit möglich (KEENE & BONAGURA, 2009). Ferner gehören die ACE-Inhibitoren zur Standardtherapie bei Herzversagen (COVE, 1995; IMPROVE, 1995; ETTINGER et al., 1998). Weiterhin wird Pimobendan verwendet, da es die Lebensqualität verbessert und die Überlebenszeit verlängert (FUENTES et al., 2002; O'GRADY et al., 2008). Es gibt bisher keine veröffentlichten Studien, die die Tripeltherapie (Furosemid, ACE-Inhibitor, Pimobendan) mit Furosemid + Pimobendan vergleichen. In der QUEST-Studie wurde Furosemid + Pimobendan mit Furosemid + ACE-Inhibitor bei Hunden mit Mitralendokardiose verglichen. Die Gruppe die Pimobendan erhalten hatte, zeigte eine signifikant längere Überlebenszeit als die ACE-Inhibitorgruppe (HAGGSTROM et al., 2013).

Wenn elektrographische Störungen vorhanden sind, gilt das Gleiche wie im okkulten Stadium. Allerdings muss verstärkt darauf geachtet werden, dass alle Antiarrhythmika auch negativ inotrop sein können und somit das Herzversagen verschlechtern können (CALVERT et al., 1996). Am besten werden dann Antiarrhythmika der Klasse I, wie Lidocain für die Nofalltherapie und Mexiletin für die Dauertherapie eingesetzt, da diese nur minimal negativ inotrop sind (CALVERT, 1986).

1.7. Prognose

Die Prognose bei Feststellung der DCM ist generell ungünstig, da es sich um eine unheilbare Krankheit handelt. Um prognostische Aussagen treffen zu können, ist es wichtig den Schweregrad der elektrokardiographischen und echokardiographischen Veränderungen und somit das Krankheitsstadium zu bestimmen. Die Prognose ist umso schlechter, je jünger die Tiere sind (TIDHOLM & JONSSON, 1997; O'GRADY & O'SULLIVAN, 2004). Die meisten Hunde erkranken im Alter von drei bis sechs Jahren am okkulten Stadium. Im Verlauf der nächsten zwei bis drei Jahre fallen diese Tiere meist ins Herzversagen (CALVERT & MEURS, 2009). Bei bis zu 50 % der Tiere im okkulten Stadium können gefährliche Rhythmusstörungen auftreten, die sich als Synkope äußern oder zum Tod führen (CALVERT & MEURS, 2009). Der plötzliche Herztod, als erstes klinisches Anzeichen für eine Erkrankung, wird bei 30 – 50 % der erkrankten Dobermänner festgestellt (O'GRADY & O'SULLIVAN, 2004). Wenn betroffene Dobermänner eine Synkope überleben, aber nicht behandelt werden, dann sterben sie meist innerhalb der nächsten sechs Wochen an einer zweiten, dann in der Regel letalen Arrhythmie (CALVERT & MEURS, 2009). Bei entsprechender Therapie kann die Zeit bis zum Auftreten des Sekundentodes verlängert werden, sodass dieser meist erst innerhalb von einem Jahr nach der ersten Synkope auftritt (CALVERT & BROWN, 2004). Kommen die Hunde in das overte Stadium, und entwickeln sie ein Herzversagen, dann beträgt die Überlebenszeit beim Dobermann im Durchschnitt drei bis vier Monate (CALVERT & MEURS, 2009). Auch in dieser Phase können wieder 20 – 30 % der Tiere am Sekundentod versterben (CALVERT et al., 1997a; CALVERT et al., 2000a), die übrigen Tiere sterben an den Folgen des kongestiven Herzversagens (CALVERT et al., 1997a). In verschiedenen Studien wurden weitere prognostische Faktoren untersucht, die eine Aussage über die Überlebenszeit ermöglichen sollen. In einer Studie von Martin et al. hatte ein erhöhtes linksventrikuläres Volumen in der Systole die höchste prognostische Aussagekraft. Weitere prognostische Faktoren, die in dieser Studie über DCM bei allen Hunderassen für eine verkürzte Überlebenszeit sprachen, waren das Auftreten von Lungenödem oder VES, ein erhöhter Kreatinin- und ein erniedrigter Proteinspiegel im Plasma. Hunde der Rasse Great Dane, gefolgt von der Rasse Dobermann, zeigen die kürzesten Überlebenszeiten bei Herzversagen (MARTIN et al., 2010). Der Verlauf der overten Phase schreitet nach O'Grady

beim Dobermann schneller fort als bei anderen Rassen (O'GRADY & O'SULLIVAN, 2004). Des Weiteren scheinen Vorhofflimmern und bilaterales Herzversagen mit deutlich verkürzten Überlebenszeiten, bei Dobermännern mit DCM, assoziiert zu sein (CALVERT et al., 1997a).

2. Primäre erworbene Hypothyreose

Jeder Defekt in einem Teil der Hypothalamus-Hypophysen-Schilddrüsen-Achse kann zur Ausbildung einer Hypothyreose führen, die angeboren oder erworben sein kann. Die angeborene Schilddrüsenunterfunktion ist sehr selten, kann aber das Ergebnis von Schilddrüsenhyoplasie oder Aplasie, Dysgenesie oder Dyshormonogenesie darstellen. Die erworbene Hypothyreose tritt deutlich häufiger auf und kann primär oder zentral sein. Die zentrale Hypothyreose ist mit weniger als 5 % aller Fälle sehr selten (MOONEY, 2011). Die primäre Hypothyreose ist eine der häufigsten Stoffwechselstörungen bei Hunden (GRAHAM et al., 2007; MOONEY, 2011; SCOTT-MONCRIEFF, 2012).

2.1. Ätiologie und Pathogenese

In der Mehrzahl der Fälle handelt es sich beim Hund um eine primäre Hypothyreose. Sie resultiert aus einer verminderten Produktion der Schilddrüsenhormone Thyroxin (T_4) und Trijodthyronin (T_3) (SCOTT-MONCRIEFF, 2012), zu der es durch die irreversible Zerstörung der Schilddrüse kommt (GRAHAM et al., 2007). In den meisten Fällen verursachen eine lymphozytäre Thyroiditis oder idiopathische Atrophie die Erkrankung (GRAHAM et al., 2007; MOONEY, 2011). Die beiden Formen verteilen sich ungefähr im Verhältnis 1:1 (GRAHAM et al., 2007). Aggressive thyroidale Neoplasien oder die Behandlung mit sehr hohen Dosen von potenzierten Sulfonamiden können auch selten eine Rolle spielen (MOONEY, 2011).

Bei der Entwicklung der Hypothyreose kommt zu einer multifokalen oder diffusen Infiltration der Schilddrüse durch Lymphozyten, Plasmazellen und Makrophagen (GOSSELIN et al., 1981).

Idiopathische Atrophie ist gekennzeichnet durch den Verlust von Schilddrüsenparenchym, dem Ersatz durch fettiges Bindegewebe sowie minimaler Infiltration mit Entzündungszellen (GOSSELIN et al., 1981; MOONEY, 2011).

Die Ätiologie dieser Form ist bis heute ungeklärt und es wird kontrovers diskutiert, ob es sich wirklich um eine eigenständige Erkrankungsform handelt oder ob die Atrophie eine Spätform der lymphozytären Thyroiditis darstellt (MOONEY, 2011). In wenigen Einzelfällen konnte histopathologisch nachgewiesen werden, dass sich lymphozytäre Thyroiditis zu idiopathischer Atrophie weiterentwickelt hat (CONAWAY et al., 1985).

Bei der lymphozytären Thyroiditis kommt es zu einer fortschreitenden Zerstörung des normalen Schilddrüsengewebes, das im Laufe der Zeit durch reifes Bindegewebe ersetzt wird. Die Ätiologie ist immunmediert, aber die zugrunde liegende Ursache ist noch immer unklar (MOONEY, 2011).

Rassenprädisposition und die familiäre Natur der Hypothyreose lassen eine erbliche Komponente vermuten. Viele klinische und epidemiologische Studien weisen darauf hin, dass Hypothyreose vor allem eine Erkrankung der mittleren bis großen reinrassigen Hunde darstellt (GRAHAM et al., 2007; MOONEY, 2011). MHC (Major histocompatibility complex) DLA (dog leukocyte antigen) Haplotypen oder Allelverbindungen werden bei einigen Rassen im Zusammenhang mit Hypothyreose oder lymphozytärer Thyroiditis beschrieben (KENNEDY et al., 2006a; KENNEDY et al., 2006b; WILBE et al., 2010). So ist z.B. der Haplotyp DLADRB1*01201/DQA*00101/DQB*00201 assoziiert mit einem signifikant höherem Risiko für lymphozytäre Thyroiditis beim Dobermann (KENNEDY et al., 2006a). Die Tatsache, dass das Vorhandensein dieses Allels nicht bei allen Hunderassen, wie z.B. beim Boxer, zu einer Erkrankung führt, zeigt die Komplexität der Verbindungen. Spezielle individuelle Allele oder Kombinationen von Allelen erhöhen das Risiko an Hypothyreose zu erkranken. Hypothyreose entwickelt sich wahrscheinlich aufgrund von komplexen Interaktionen verschiedenster Gene und Umweltfaktoren, von denen die meisten bisher unklar sind (MOONEY, 2011).

2.2. Epidemiologie

Die Prävalenz der Hypothyreose wird mit 0,2 - 0,8 % beschrieben (PANCIERA, 1994b; DIXON et al., 1999; SCOTT-MONCRIEFF, 2007). Das durchschnittliche Alter zum Zeitpunkt der Diagnose beträgt sieben Jahre, mit einer Spanne von einem halben Jahr bis zu 15 Jahren (PANCIERA, 1994b; DIXON et al., 1999; SCOTT-MONCRIEFF et al., 2006; SCOTT-MONCRIEFF, 2007). Einige Rassen,

darunter der Dobermann, haben ein höheres Risiko an einer Hypothyreose zu erkranken (PANCIERA, 1994b; MEEKING, 2005; MOONEY, 2011; SCOTT-MONCRIEFF, 2012). Auch kastrierte Rüden oder Hündinnen hatten in einer Studie ein erhöhtes Risiko an Hypothyreose zu erkranken, als unkastrierte Tiere (PANCIERA, 1994b). In einer anderen Studie aus England konnte dieser Zusammenhang allerdings nicht bestätigt werden (DIXON et al., 1999).

2.3. Physiologische Effekte der Schilddrüsenhormone

Die Schilddrüsenhormone (T_4 , T_3) sind Jod enthaltende Aminosäuren und werden in der Schilddrüse synthetisiert. Das gesamte T_4 , aber nur 20 % des T_3 , werden in der Schilddrüse gebildet. Die restlichen 80 % entstehen durch enzymatische Umwandlung des T_4 außerhalb der Schilddrüse. Im Blut sind mehr als 99 % der Schilddrüsenhormone an Plasmaproteine gebunden. Nur die übrigen freien Hormone können in die Zellen eintreten, um einen biologischen oder einen negativen Feedbackeffekt auf die Hypophyse oder den Hypothalamus auszulösen (SCOTT-MONCRIEFF, 2007, 2012).

Schilddrüsenhormone haben eine Vielzahl von physiologischen Effekten, die zu den verschiedenen klinischen Symptomen bei Schilddrüsenunterfunktion führen. Schilddrüsenhormone erhöhen die Stoffwechselrate und den Sauerstoffverbrauch der meisten Gewebe. Sie haben katabole Effekte auf Muskel- und Fettgewebe, stimulieren die Erythropoese und regulieren die Cholesterinsynthese und den Abbau. Des Weiteren sind sie für das Wachstum und die Entwicklung des neurologischen Systems sowie des Skeletts verantwortlich (SCOTT-MONCRIEFF, 2007, 2012).

Schilddrüsenhormone wirken positiv inotrop und chronotrop auf das Herz. Sie vervielfachen die Anzahl der beta-adrenergen Rezeptoren und erhöhen ihre Affinität. Des Weiteren verstärken sie die Antwort auf Katecholamine (SCOTT-MONCRIEFF, 2007, 2012).

2.4. Klinische Symptome

Der Beginn der Hypothyreose lässt sich meist nicht genau festlegen, da die Erkrankung fortschreitet und die klinischen Symptome, aufgrund der Vielzahl der betroffenen Organe und Funktionen, in der Regel unspezifisch sind (PANCIERA, 1999; SCOTT-MONCRIEFF, 2007; MOONEY, 2011). Die meisten Hunde werden mit einer Kombination aus dermatologischen und metabolischen

Symptome vorgestellt (MOONEY, 2011). Weniger häufige, aber gut dokumentierte, klinische Manifestationen sind: neurologische Auffälligkeiten, Effekte auf das kardiovaskuläre System sowie auf das feminine Reproduktionssystem. Aufgrund der Vielzahl der klinischen Szenarios wird Hypothyreose sehr häufig auch überdiagnostiziert (SCOTT-MONCRIEFF, 2007).

2.4.1. Verminderte Stoffwechselrate

Eine verminderte Stoffwechselrate äußert sich klinisch durch Lethargie, Schwäche, Gewichtszunahme, mentale Trägheit, Kälteintoleranz und durch eine verminderten Leistungsbereitschaft (PANCIERA, 1994b; DIXON et al., 1999).

2.4.2. Dermatologische Auffälligkeiten

Dermatologische Auffälligkeiten werden bei 60 - 80 % der hypothyreoten Hunde gefunden (PANCIERA, 1994b; DIXON et al., 1999). Typische dermatologische Symptome sind: bilateral symmetrische Aloperie, schlecht nachwachsende, spröde leicht auszureißende Haare, stumpfes farbloses Fell und welpenartiges Haarkleid (SCOTT-MONCRIEFF, 2007). Des Weiteren wurde über trockene Haut, Seborrhoe, oberflächliche Pyodermie, Hyperkeratose, Hyperpigmentation, Hypertrichie, zeruminöse Otitis, erhöhte Empfindlichkeit und schlechte Wundheilung berichtet (SCOTT-MONCRIEFF, 2007). In seltenen Fällen kann es sogar zum Myxödem kommen (DOLIGER et al., 1995).

2.4.3. Reproduktionsstörungen

Folgende Störungen sind für weibliche Hunde beschrieben: verlängerter Interöstrus, stiller Östrus, spontane Aborte, sehr kleine und leichte Welpen, Wehenschwäche, sowie schwache oder totgeborene Welpen (PANCIERA et al., 2007; SCOTT-MONCRIEFF, 2007). Allerdings sind die Beweise für einen Zusammenhang mit der Hypothyreose schwach (SCOTT-MONCRIEFF, 2007).

Männliche Reproduktionsstörungen, die mit Hypothyreose in Verbindung gebracht werden, sind: erniedrigte Libido, Hodenatrophie, Hypospermie und Azoospermie (SCOTT-MONCRIEFF, 2007). Bei sechs männlichen Beagles konnten bei durch ^{131}I induzierter Hypothyreose keine derartigen Symptome festgestellt werden (JOHNSON et al., 1999).

2.4.4. Neurologische Störungen

Sowohl das periphere, als auch das zentrale Nervensystem können von der

Hypothyreose betroffen sein (PANCIERA, 1994b; DIXON et al., 1999). Allerdings sind meist Störungen des peripheren Nervensystem die Ursache für neurologische Manifestationen (INDRIERI et al., 1987; JAGGY et al., 1994; SCOTT-MONCRIEFF, 2007). Die klinischen Symptome verschwinden durch L-Thyroxingabe (SCOTT-MONCRIEFF, 2007). Typische Störungen sind: Leistungsschwäche, generalisierte Schwäche, Ataxien, Quadriparese oder Paralyse, sowie peripheres oder zentrales Vestibularsyndrom (JAGGY et al., 1994). Myopathien hingegen wurden in der Literatur selten bei Hypothyreose beschrieben (SCOTT-MONCRIEFF, 2007). Des Weiteren wurde über Dysfunktionen der Kopfnerven (Facial-, Trigeminal-, Vestibulocochlearnerv) mit oder ohne Gangstörungen oder Veränderungen der Haltungsreaktionen berichtet (JAGGY et al., 1994; VITALE & OLBY, 2007). Das Auftreten eines Megaösophagus im Zusammenhang mit einer Schilddrüsenunterfunktion wird kontrovers diskutiert, da der Megaösophagus in der Regel auch nicht durch Schilddrüsenhormongabe zu behandeln ist (JAGGY et al., 1994; PANCIERA, 1994b; SCOTT-MONCRIEFF, 2007). Das Selbe gilt für die Larynxparalyse. Erschwerend kommt dort hinzu, dass die meisten Tiere nicht nur mit Schilddrüsenhormonen sondern chirurgisch behandelt werden. Derzeit gibt es nur wenige Hinweise, die für einen kausalen Zusammenhang zwischen der Hypothyreose und der Larynxparalyse sprechen (SCOTT-MONCRIEFF, 2007). In sehr seltenen Fällen kann es zu Krämpfen, Orientierungsverlust und Kreislaufen aufgrund von zerebraler Arteriosklerose oder schwerwiegender Hyperlipidämie kommen. Aber es gibt wenig Hinweise, die für die Hypothyreose als kausale Ursache von Krämpfen bei Hunden sprechen (LIU et al., 1986; ZEISS & WADDLE, 1995). Auch die früher vermutete Verbindung der cervicalen Spondylomyelopathie mit einer Schilddrüsenunterfunktion scheint das Ergebnis ähnlicher Rasseprädispositionen (Dobermann) der beiden Krankheiten zu sein (PANCIERA, 2001).

Zwei aktuellere Studien wiesen allerdings auf einen möglichen Zusammenhang von zentralem Vestibularsyndrom und Schilddrüsenunterfunktion hin (HIGGINS et al., 2006; VITALE & OLBY, 2007).

Darüber hinaus werden noch Aggression (BEAVER & HAUG, 2003), sowie kognitive Dysfunktion als Verhaltensauffälligkeiten bei der Hypothyreose beschrieben (SCOTT-MONCRIEFF, 2007).

2.4.5. Ophthalmologische Auffälligkeiten

Lipidose der Hornhaut, Hornhautulzerationen, Uveitis, Fetteinlagerungen im Glaskörper, sekundäres Glaukom, Lipaemia retinalis und Netzhautablösungen sind die Augenveränderungen, die bei einer Hypothyreose festgestellt werden können (CRISPIN & BARNETT, 1978; KERN & RIIS, 1980). Diese Veränderungen treten aufgrund von Hyperlipidämie auf und scheinen bei hypothyreoten Hunden sehr selten zu sein (SCOTT-MONCRIEFF, 2007). Keratokonjunktivitis sicca wird ebenfalls mit Hypothyreose in Verbindung gebracht (WILLIAMS et al., 2007; MOONEY, 2011).

2.4.6. Kardiovaskuläre Auffälligkeiten

Die kardiovaskulären Auffälligkeiten werden unter 3.2 Hypothyreose und das kardiovaskuläre System, veterinärmedizinische Literatur beschrieben.

2.5. Diagnostische Möglichkeiten

Aufgrund der Vielzahl der betroffenen Organe und Funktionen, der unspezifischen klinischen Symptome und dem Mangel an diagnostischen Tests mit akzeptabler Sensitivität und Spezifität, stellt die Hypothyreose eine diagnostische Herausforderung dar (PANCIERA, 1999). Erschwerend kommt hinzu, dass die Schilddrüsenfunktionstests von vielen nicht thyroidalen Faktoren beeinflusst werden können (FERGUSON, 1994). Schilddrüsendiagnostik sollte nur dann durchgeführt werden, wenn es klinische Hinweise auf das Vorhandensein einer Hypothyreose gibt, die auf einer Evaluation der Krankheitsgeschichte und der klinischen Untersuchung basieren. Routinemäßiges Screening asymptomatischer Hunde auf Hypothyreose birgt eine hohe Gefahr für falsch-positive Ergebnisse (PANCIERA, 1999; FERGUSON, 2007; SCOTT-MONCRIEFF, 2012).

2.5.1. Schilddrüsenfunktionstests

Es gibt eine große Anzahl an Tests auf Hypothyreose, die Empfehlungen für ihre Verwendung und ihre Interpretation variieren allerdings (MOONEY, 2011). Zudem existiert kein einzelner hämatologischer oder biochemischer Test, der für sich alleine betrachtet, abschließend die Diagnose ermöglicht (FERGUSON, 1994, 2007). Das größte Problem bei der Interpretation stellen jedoch die nichtthyroidalen Faktoren dar, die die Schilddrüsenhormonkonzentrationen beeinflussen können (MOONEY, 2011). Beschrieben sind als beeinflussende

Faktoren: Geschlecht, Übergewicht, körperliche Anstrengung, Rasse, Alter, Euthyroid Sick Syndrom sowie einige Medikamente (FERGUSON, 2007; MOONEY, 2011).

2.5.1.1. Trijodthyronin und freies Trijodthyronin

Trijodthyronin (T_3) ist das wirksamste Schilddrüsenhormon auf zellulärer Ebene. Beim Hund wird jedoch ein großer Anteil davon nicht in der Schilddrüse produziert und es ist nicht das vorherrschende Hormon in der Zirkulation (FERGUSON, 2007). Außerdem sind die Sensitivität und die Genauigkeit der Serum T_3 Messung niedrig (PETERSON et al., 1997; DIXON & MOONEY, 1999a; KANTROWITZ et al., 2001). Somit stellt die Messung der Serum T_3 -Konzentration einen wenig geeigneten Test für das Screening nach Hypothyreose dar (FERGUSON, 2007; MOONEY, 2011). Das Gleiche gilt für Immunoassays zur Bestimmung der Serumkonzentration von dem freien Trijodthyronin (FT_3). Auch diese sind nur von geringem diagnostischen Wert (FERGUSON, 2007).

2.5.1.2. Thyroxin

Die Bestimmung der Serum Thyroxin (T_4) Konzentration mit Hilfe eines Radioimmunoassays ist dann aussagekräftig, wenn der Wert normal oder erhöht ist. Im Wesentlichen kann Hypothyreose durch die Feststellung eines normalen T_4 -Wertes ausgeschlossen werden (FERGUSON, 2007). Nur in seltenen Fällen kann es bei einem hypothyreoten Hund und gleichzeitigem Vorhandensein von T_4 Autoantikörpern zu einem T_4 -Wert innerhalb des Referenzbereiches kommen (GRAHAM et al., 2007; MOONEY, 2011). Ein erniedrigter T_4 -Wert kann jedoch verschiedenste Ursachen haben. Abgesehen von einer echten Hypothyreose können ein hohes Alter, spezielle Rassen, verschiedenste Medikamente und eine Vielzahl nichtthyroidaler Faktoren zur Erniedrigung des T_4 -Wertes führen (FERGUSON, 2007; MOONEY, 2011; SCOTT-MONCRIEFF, 2012).

2.5.1.3. Freies Thyroxin

Die Messung des freien, also des ungebunden Thyroxins (FT_4), ermöglicht eine Erfassung der Hormonkonzentration, die dem Gewebe tatsächlich zur Verfügung steht. FT_4 scheint sehr gut mit dem klinischen Status des Tieres zu korrelieren (FERGUSON, 2007; SCOTT-MONCRIEFF, 2012). Es wird weniger von den Faktoren beeinflusst, die zu einer veränderten Proteinbindung führen können.

(PETERSON et al., 1997; PANCIERA, 1999). Die Genauigkeit der FT₄ Messung hängt allerdings von der gewählten Testmethode ab (PANCIERA, 1999).

Equilibrium Dialyse ist der Goldstandard für die Messung des FT₄ (PANCIERA, 1999; FERGUSON, 2007). Mit einer Genauigkeit von 95 % und einer Spezifität von 93 % ist dies der zuverlässigste Test eines einzelnen Schilddrüsenfunktionstest (DIXON & MOONEY, 1999a; KANTROWITZ et al., 2001). Es wird momentan diskutiert, dass nur die Dialysemessung des FT₄ die zusätzlichen Informationen bieten kann, die zur Unterscheidung zwischen einem erniedrigten T₄-Wert aufgrund von nichtthyroidalen Faktoren oder aufgrund von Hypothyreose nötig sind (FERGUSON, 2007). Allerdings ist diese Testmethode auch teuer und nicht überall verfügbar (MOONEY, 2011).

Immunoassays ohne Dialyse sind weniger gut geeignet, da die enthaltenen Reagenzien für das humane Serum optimiert wurden und deshalb bei Hunden keine optimalen Ergebnisse bringen (FERGUSON, 2007). In einer Studie wurden die Ergebnisse der FT₄ Messung mit Dialysemethoden sowie mit verschiedenen Radioimunoassays (RIA) verglichen. Die Radioimunoassays lieferten niedrigere FT₄ Werte, sodass das Vorliegen von Hypothyreose überschätzt wurde. Zusätzlich zeigten die RIAs auch die höchste Anzahl an erniedrigten FT₄ -Werten bei gleichzeitigem Vorhandensein einer nichtthyroidalen Erkrankung (Euthyroid Sick Syndrom). Diese Tests können deshalb häufiger zu falschen Testergebnissen führen (SCHACHTER et al., 2004).

Unabhängig von der Testmethode können jedoch Rasseunterschiede, Medikamente und nichtthyroidale Erkrankungen, zu einer Erniedrigung der FT₄-Konzentrationen führen, wenn auch geringer als beim T₄ (MOONEY, 2011; SCOTT-MONCRIEFF, 2012).

2.5.1.4. Thyreotropin

Thyreotropin, auch Thyroidea stimulierendes Hormon (TSH) genannt, kann auch als diagnostisches Kriterium verwendet werden, da die Konzentrationen des caninen TSH (cTSH) im Serum aufgrund des negativen Feedback Mechanismus bei erniedrigtem T₄-Wert hoch sein sollte. In den meisten Studien war dies aber nur bei circa 60 - 85 % der untersuchten Tiere der Fall. Die übrigen Tiere hatten cTSH Werte im Referenzbereich (PETERSON et al., 1997; SCOTT-MONCRIEFF et al., 1998; DIXON & MOONEY, 1999a; BORETTI & REUSCH,

2004). Mögliche Ursachen für diese niedrige diagnostische Sensitivität sind eine pulsatile ultradiane Freisetzung des TSHs, eine „Erschöpfung“ der Hypophyse bei länger andauernder Hypothyreose und die Möglichkeit, dass aktuelle Assays nicht in der Lage sind, alle möglichen Isomere des caninen TSH zu messen (KOOISTRA et al., 2000; FERGUSON, 2007; MOONEY, 2011). Da euthyreote Hunde nur sehr selten ein erhöhtes TSH aufweisen, hat die Bestimmung des caninen TSH also eine exzellente Spezifität (100 %) bei niedriger Sensitivität (60 %) (BORETTI & REUSCH, 2004; FERGUSON, 2007). Die alleinige Bestimmung des TSH kann nicht als Screeningtest empfohlen werden (FERGUSON, 2007; SCOTT-MONCRIEFF, 2012). In Kombination mit der Messung des T₄-Wertes oder des FT₄-Wertes erhöht sich die Sensitivität allerdings wesentlich (PETERSON et al., 1997; SCOTT-MONCRIEFF et al., 1998; DIXON & MOONEY, 1999a; FERGUSON, 2007). Ein erniedrigter T₄-Wert bei gleichzeitig erhöhtem TSH spricht sehr spezifisch für das Vorliegen einer primären Hypothyreose (DIXON & MOONEY, 1999a; BORETTI & REUSCH, 2004).

2.5.1.5. Thyreoglobulin Autoantikörper

Positive Titer von Thyreoglobulin Autoantikörpern (TgAA) sind fast immer mit lymphozytärer Thyroiditis assoziiert. Diese können jedoch lange vorher messbar sein, bevor ein Tier eine klinische Hypothyreose entwickelt (FERGUSON, 2007; GRAHAM et al., 2007; MOONEY, 2011). Nicht alle Tiere, die einen positiven TgAA Titer aufweisen, entwickeln im Laufe ihres Lebens überhaupt eine klinisch manifeste Hypothyreose (FERGUSON, 2007). Der Nachweis dieser Antikörper liefert somit keine Aussage über die Schilddrüsenfunktion an sich, sondern über die zugrundeliegende Pathologie (MOONEY, 2011). Bei nichtthyroidalen Erkrankungen ist das Vorliegen erhöhter TgAA-Titer unwahrscheinlich (DIXON & MOONEY, 1999b). Das heißt aber auch, dass klinisch unauffällige Hunde mit erhöhten TgAA-Werten häufiger auf das Vorliegen einer Hypothyreose untersucht werden sollten, aber nicht nur auf Grund erhöhter TgAA Werte behandelt werden sollten (FERGUSON, 2007). TgAA bieten also zusätzliche diagnostische Anhaltspunkte (MOONEY, 2011).

2.5.1.6. TSH Stimulationstest

Mit Hilfe des TSH-Stimulationstests wird die Reservekapazität der Schilddrüse

getestet. Durch die intravenöse Gabe einer überphysiologischen Dosis von exogenem TSH kommt es zu einer maximalen Stimulation der Schilddrüse. Anhand einer darauffolgenden Messung (in der Regel 6 Stunden später) der Konzentration des zirkulierenden T₄ im Serum, im Vergleich zu der Konzentration vor der Stimulation, kann die funktionale Reservekapazität der Schilddrüse gemessen werden (MOONEY, 2011). Dieser Test gilt immer noch als der Goldstandard zur Beurteilung der Schilddrüsenfunktion, sein Gebrauch wird jedoch durch die Kosten für das TSH limitiert (FERGUSON, 2007; SCOTT-MONCRIEFF, 2012). Ursprünglich wurde das bovine TSH für den TSH-Stimulationstest verwendet. Da es aber nicht mehr als pharmazeutische Zubereitung zu erhalten war, wurde stattdessen rekombinantes humanes TSH eingesetzt (FERGUSON, 2007; MOONEY, 2011). Einige Studien zeigten, dass die Verwendung von rekombinantem humanem TSH vergleichbare Ergebnisse erzielte (SAUVE & PARADIS, 2000; BORETTI et al., 2006; DAMINET et al., 2007). Im Laufe der verschiedenen Studien stellte sich heraus, dass eine Dosis von 150 µg/Hund, unabhängig vom Körpermassengewicht, am besten geeignet ist, um Hypothyreose von nichtthyroidalen Erkrankungen unterscheiden zu können (BORETTI et al., 2009; MOONEY, 2011). Obwohl der Test teurer und mit größerem Aufwand verbunden ist, als andere Tests, wird er dennoch besonders bei fraglichen Fällen oder Verdacht auf nichthyroidale Erkrankungen empfohlen (PANCIERA, 1999; MOONEY, 2011). Ein T₄-Wert >2,5 µg/dl und zumindest 1,5 mal der basalen T₄ Konzentration wird als euthyreot klassifiziert. Hunde mit T₄-Werten < 1,6 µg/dl und < 1,5 mal der basalen T₄ Konzentration haben eine bestätigte Hypothyreose (BORETTI et al., 2006; BORETTI et al., 2009). Klinische Symptome und die Schwere konkurrierender systemischer Erkrankungen müssen bei der Interpretation intermediärer Testergebnisse immer berücksichtigt werden (SCOTT-MONCRIEFF, 2012).

2.5.1.7. Thyreotropin Releasing Hormon Stimulationstest

Beim Thyreotropin Releasing Hormone (TRH)-Stimulationstest wird die T₄-Konzentration im Serum vor und nach Applikation von TRH gemessen. Zunächst wurde dieser Test als Alternative zum TSH-Stimulationstest verwendet, da er jedoch weniger verlässlich als die verfügbaren Basistestmethoden ist, wird er heute nicht mehr empfohlen (MOONEY, 2011). Bei einer guten Reaktion konnte mit diesem Test bestenfalls Hypothyreose ausgeschlossen werden (PANCIERA,

1999; MOONEY, 2011). Jedoch spricht eine fehlende Reaktionsbestätigung auf das TRH keinesfalls bestätigend für Hypothyreose, sondern ist ein häufiges Phänomen, sowohl bei nichtthyroidalen Erkrankungen, als auch bei der Therapie mit verschiedenen Medikamenten (FRANK, 1996).

Als Zweites ist auch die Messung des TSHs nach Stimulation durch TRH möglich (DIAZ-ESPINEIRA et al., 2008). Zirkulierendes canines TSH erreicht seinen Peak 20 Minuten nach der intravenösen Applikation von TRH. Die Antwort auf die TRH Injektion fällt allerdings im Gegensatz zum Menschen gering aus (MOONEY, 2011). Darüber hinaus liefert dieser Test wenig zusätzliche diagnostische Information und wird somit nicht mehr empfohlen (SCOTT-MONCRIEFF & NELSON, 1998).

2.5.2. Diagnostische Bildgebung

Da diagnostische Bildgebungsverfahren zur Untersuchung der Schilddrüse bei Überfunktion und Neoplasien bereits gut etabliert sind, wurden diese Techniken in letzter Zeit auch vermehrt für die Diagnose von caniner Hypothyreose eingesetzt (MOONEY, 2011). Im Allgemeinen vermutet man, dass diagnostische Bildgebungsverfahren weniger von nichtthyroidalen Erkrankungen und Medikamentenapplikation beeinflusst werden, als die basalen Schilddrüsenhormonkonzentrationen (MOONEY, 2011).

2.5.2.1. Schilddrüsenultraschall

Da die Schilddrüse oberflächlich 1,5 - 2cm unter der Haut liegt, eignet sie sich hervorragend für die Ultraschalluntersuchung mit hochfrequenten Schallköpfen mit mindestens 10 MHz (TAEYMANS et al., 2007a). Die Erscheinung der Schilddrüse im Ultraschall wurde sowohl an gesunden als auch an hypothyreoten Hunden beschrieben (BROMEL et al., 2005; TAEYMANS et al., 2007b). Bei euthyreoten Hunden stellen sich die einzelnen Schilddrüsenlappen als spindelförmig im Längsschnitt und dreieckig im Querschnitt mit einer weichen Kapsel dar. Die Echogenität ist homogen und iso- oder hyperechogen im Vergleich zum Musculus sternothyroideus. Außerdem korreliert die Größe der Schilddrüse mit der Größe des Hundes (WISNER et al., 1991; WISNER & NYLAND, 1998; BROMEL et al., 2006). Im Gegensatz dazu zeigen die Schilddrüsenlappen bei TgAA-positiven oder -negativen hypothyreoten Hunden eine signifikant verringerte Echogenität. Bei TgAA negativen Fällen stellen sich

die Schilddrüsenlappen heterogen dar, bei positivem TgAA-Status jedoch homogen (BROMEL et al., 2005; REESE et al., 2005; TAEYMANS et al., 2007a). Das Volumen der Schilddrüse kann berechnet werden. Bei hypothyreoten Hunden kommt es zur Reduzierung der Länge, der Breite, der Höhe und des Volumens der Schilddrüse. Bei Hunden, die am Euthyroid Sick Syndrom erkrankt sind sowie bei gesunden Hunden ergeben sich keine Veränderungen der Schilddrüse (BROMEL et al., 2005; REESE et al., 2005). Somit ist der Schilddrüsenultraschall gut dazu geeignet, Hunde mit nichtthyroidalen Erkrankungen von hypothyreoten Hunden zu unterscheiden (BROMEL et al., 2005; REESE et al., 2005). Bei Kombination von Größe und Echogenität wurde eine Sensitivität von 98 % für den Schilddrüsenschall beschrieben (REESE et al., 2005). Allerdings scheint es größere Rasseunterschiede zu geben als erwartet (BROMEL et al., 2006). Erschwerend kommt auch noch hinzu, dass die Qualität des Ultraschalls sehr von den Fähigkeiten und der Erfahrung des Untersuchenden abhängt (MOONEY, 2011). Eine relativ hohe Interobserver Variabilität wurde nachgewiesen (TAEYMANS et al., 2005). Vergleiche zwischen Hunden oder Kontrolluntersuchungen sollten am besten von ein und demselben Untersuchenden durchgeführt werden (TAEYMANS et al., 2007a). Von den berichteten Schwierigkeiten abgesehen, bietet die Ultraschalluntersuchung der Schilddrüse viele Vorteile: weit verbreitete Verfügbarkeit, geringe Kosten, keine radioaktive Strahlung, kurze Untersuchungsdauer und die Tatsache, dass in der Regel weder Anästhesie noch Sedation erforderlich sind (TAEYMANS et al., 2007a).

2.5.2.2. Szintigraphie der Schilddrüse

Die Szintigraphie mit der Anwendung von Technetium-99M (als Pertechnat $^{99\text{M}}\text{TcO}_4^-$) und nachfolgender quantitativer Berechnung der Pertechnataufnahme in die Schilddrüse wurde als der neue „Goldstandard“ zur Diagnose der primären Hypothyreose vorgeschlagen (DIAZ ESPINEIRA et al., 2007). Die Berechnung der Pertechnataufnahme in die Schilddrüse ermöglichte in der Studie eine verlässliche Differenzierung hypothyreoter von euthyreoten Hunden (DIAZ ESPINEIRA et al., 2007). Andere Studien zeigten jedoch, dass die Werte auch nicht diagnostisch sein können oder durch andere Faktoren wie z. B. Thyroiditis oder Medikamente beeinflusst werden können (TAEYMANS et al., 2007a; SHIEL et al., 2012). Zusätzlich erfordert diese Technik überdies spezielle

Ausrüstung und Quarantäneeinrichtungen für radioaktive Strahlung. Daher gilt dieser Test im Moment nicht als Methode der ersten Wahl für die Diagnose der Hypothyreose, sodass weitere Studien nötig sind, um ihre Rolle als neuer Goldstandard zu evaluieren (MOONEY, 2011; SHIEL et al., 2012).

2.5.2.3. Computer- und Magnetresonanztomographie der Schilddrüse

Die Untersuchung der Schilddrüse mit diesen bildgebenden Verfahren ist möglich. Es wurden bisher aber nur die Befunde einer gesunden Schilddrüse beim Hund beschrieben (TAEYMANNS et al., 2008b; TAEYMANNS et al., 2008a). Bei der hohen benötigten technischen Ausstattung für die kostenintensive Untersuchung ist es sehr unwahrscheinlich, dass sich diese Methoden bei der Diagnose der Hypothyreose beim Hund etablieren werden (MOONEY, 2011).

2.5.3. Therapieversuch

Wenn die diagnostischen Tests nicht eindeutig sind, empfiehlt sich in bestimmten Fällen ein Therapieversuch mit synthetischem Natrium L-Thyroxin (L-T₄) (FERGUSON, 2007; SCOTT-MONCRIEFF, 2012). Ein Therapieversuch sollte allerdings nur gestartet werden, wenn die klinischen Symptome eindeutig für eine Hypothyreose sprechen, nichtthyroidale Erkrankungen ausgeschlossen wurden und ein klinisches Symptom oder eine Läsion vorliegt, die während des Therapieversuchs objektiv überprüft werden kann (FERGUSON, 2007). Tritt eine Verbesserung der Symptome auf, so sollte die Therapie vorübergehend wieder abgesetzt werden. Ein Wiederauftreten der klinischen Symptome gilt als Bestätigung für eine Hypothyreose (SCOTT-MONCRIEFF, 2012). Es darf dabei jedoch nicht vergessen werden, dass L-T₄ auch in Patienten ohne diagnostischen Beweis einer Hypothyreose pharmakologische Effekte haben kann (FERGUSON, 2007). Obwohl der Therapieversuch oft als kostengünstige Variante für den Besitzer gerechtfertigt wird, sollte bedacht werden, dass jede unnötige lebenslange Therapie einen erheblichen Kostenfaktor darstellt und eine verzögerte Diagnose zugrundeliegender anderer Erkrankungen schädlich sein kann und darüber hinaus diagnostische Tests nach einem Therapieversuch erheblich schwieriger zu interpretieren sind (FERGUSON, 2007).

2.5.4. Pathologie und Histologie

Eine von Hypothyreose betroffene Schilddrüse stellt sich in der Pathologie fester und blasser als gewöhnlich dar (LUCKE et al., 1983).

Wie im Abschnitt 2.1 schon erwähnt, lässt sich die primäre Hypothyreose histologisch in zwei pathologische Kategorien unterteilen: die lymphozytäre Thyroiditis und die idiopathische Schilddrüsendegeneration (idiopathische folliculäre Atrophie) (GRAHAM et al., 2007). Lymphozytäre Thyroiditis zeichnet sich durch die Infiltration der Schilddrüse mit Lymphozyten und progressiver Zerstörung der Schilddrüsenfollikel aus (GRAHAM et al., 2007). Bei der idiopathischen Atrophie kommt es zum Verlust von Schilddrüsenparenchym bei gleichzeitigem Ersatz durch Fett oder Bindegewebe (GRAHAM et al., 2007).

2.6. Therapie

Unabhängig von der zugrundeliegenden Ursache ist L-T₄ das Medikament der Wahl zur Behandlung der caninen Hypothyreose (MEEKING, 2005; SCOTT-MONCRIEFF, 2012). Synthetisches T₃ wird aufgrund seiner kürzeren Halbwertzeit und seiner größeren Wahrscheinlichkeit, eine iatrogene Hyperthyreose zu produzieren, nur bei inadäquater gastrointestinaler Absorption von L-T₄ empfohlen, da T₃ im Gastrointestinaltrakt besser absorbiert wird (SCOTT-MONCRIEFF, 2012). Eine Startdosis von 0,2 mg/kg alle 12 Stunden, also zweimal täglich, wird empfohlen (MEEKING, 2005; FERGUSON, 2007; SCOTT-MONCRIEFF, 2012). Wenn sich die klinischen Symptome bessern und die T₄-Konzentrationen, vier bis acht Wochen nach Therapiestart, im gewünschten therapeutischen Bereich liegen, dann kann die T₄-Gabe auf ein Mal täglich reduziert werden (MEEKING, 2005; SCOTT-MONCRIEFF, 2012). Auf Grund individueller Variabilität in der T₄ Absorption und der Halbwertzeit im Serum sollte die Dosis auf Basis einer T₄-Serumwert Messung vier bis sechs Stunden nach Medikamentengabe angepasst werden. Bei bis auf die Hypothyreose ansonsten gesunden Hunden, sollte der Serum T₄ -Wert vier bis sechs Stunden nach Medikamentengabe am oberen Ende oder etwas oberhalb des Referenzbereiches liegen (MEEKING, 2005; SCOTT-MONCRIEFF, 2012). Jedoch sollte die Therapie basierend auf klinischer Antwort, dem gleichzeitigem Vorhandensein von Begleiterkrankungen, dem Alter und der gleichzeitigen Gabe anderer Medikamente individuell angepasst werden (SCOTT-MONCRIEFF, 2012).

2.7. Prognose

Die Prognose für primäre Hypothyreose, die adäquat behandelt wird, ist

hervorragend. Bei angemessener Behandlung hat die Erkrankung keinen Einfluss auf die Lebenserwartung oder die Lebensqualität (MEEKING, 2005; SCOTT-MONCRIEFF, 2009).

3. Hypothyreose und das kardiovaskuläre System

Schildrüsenhormone haben positiv inotrope und chronotrope Effekte auf das Herz (SCOTT-MONCRIEFF, 2012). Sie erhöhen die Anzahl und Affinität der beta-adrenergen Rezeptoren und verstärken die Antwort auf Katecholamine (KLEIN & DANZI, 2007; SCOTT-MONCRIEFF, 2007, 2012). Unter experimentellen Bedingungen, sowie bei hypothyreoten Hunden unter Therapie scheint der inotope Status des linken Ventrikels direkt mit dem Schildrüsenstatus zusammenzuhängen (TAYLOR et al., 1969; PANCIERA, 1994a).

3.1. Humanmedizinische Literatur

Bei hypothyreoten Menschen kann sich eine Hypothyreose am Herzen durch Bradykardie, eine reduzierte linksventrikuläre Pumpfunktion, Koronararterien-erkrankungen, beschleunigte Arteriosklerose und milde diastolische Hypertonie äußern (SANTOS et al., 1980; KLEIN & DANZI, 2007). Des Weiteren erhöht die Hypothyreose beim Menschen das Risiko für einen Schlaganfall (DANZI & KLEIN, 2003) und für einen proteinreichen perikardialen oder pleuralen Erguss (KHALEELI & MEMON, 1982). Die meisten dieser Veränderungen lassen sich durch synthetisches T₄ beeinflussen (CROWLEY et al., 1977; KHALEELI & MEMON, 1982). Da Hypothyreose zu verminderter linksventrikulärer Funktion (KAHALY et al., 1995; KLEIN & OJAMAA, 2001; KAHALY & DILLMANN, 2005) führen kann, wird von einigen Autoren vermutet, dass Hypothyreose eine bereits bestehende myokardiale Dysfunktion verschlechtern und sogar zum Herzversagen führen kann (KAHALY & DILLMANN, 2005; BIONDI, 2012; MANSOURIAN, 2012; PARRAT & MEYER, 2013). Deshalb wird Hypothyreose beim Mensch auch als mögliche Ursache für die dilatative Kardiomyopathie gesehen (LADENSON et al., 1992; BEZDAH et al., 2004; KHOCHTALI et al., 2011). Die meisten Autoren gehen jedoch davon aus, dass die Hypothyreose bestehende kardiale Grunderkrankungen verschlechtert, weshalb bei kardialen Erkrankungen auch immer die Schilddrüse mit abgeklärt werden sollte (BENGEL et al., 2000; BIONDI, 2012; MANSOURIAN, 2012).

3.2. Veterinärmedizinische Literatur

Bei hypothyreoten Hunden kann es zu Störungen des kardiovaskulären Systems wie Bradykardie, schwachem Herzspitzenstoß, niedriger QRS-Spannung und umgekehrten T-Wellen kommen (PANCIERA, 1994b, 2001; SCOTT-MONCRIEFF, 2012). Eine verminderte linksventrikuläre Pumpfunktion wurde ebenfalls dokumentiert (TAYLOR et al., 1969; PANCIERA, 1994a). Deshalb wird vermutet, dass die Hypothyreose bei der Entwicklung der DCM eine Rolle spielen könnte (KIENLE et al., 1994; SCOTT-MONCRIEFF, 2007). Diese Hypothese konnte allerdings in anderen Studien nicht bestätigt werden (TIDHOLM & JONSSON, 1997; TIDHOLM et al., 2001a). In einer Studie mit zwei Gruppen von Dobermännern, mit und ohne Kardiomyopathie, konnte kein Unterschied in der Prävalenz für Hypothyreose zwischen den beiden Gruppen festgestellt werden (CALVERT et al., 1998). Hypothyreose kann jedoch die klinischen Symptome bei Hunden mit zugrundeliegender Herzerkrankung verschlechtern (SCOTT-MONCRIEFF, 2007). Fallberichte belegen eine Verbesserung der kardialen Funktion nach der Behandlung mit Schilddrüsenhormonen bei gleichzeitig auftretender DCM und Hypothyreose (PANCIERA, 1993; PHILLIPS & HARKIN, 2003; FLOOD & HOOVER, 2009). Erkrankungen des Perikards werden auch mit Hypothyreose in Verbindung gebracht (MACGREGOR et al., 2004).

Hypothyreose scheint ein Risikofaktor für die Entwicklung einer Arteriosklerose beim Hund darzustellen (HESS et al., 2003). Die Arteriosklerose entsteht wahrscheinlich aufgrund der Hypercholesterolemie und ist eine seltene Komplikation, die allerdings zu anderen kardiovaskulären Manifestationen wie beeinträchtigter linksventrikulärer Funktion und Vorhofflimmern führen kann (CALVERT et al., 1982; SCOTT-MONCRIEFF, 2007). In einer Studie wurde sogar behauptet, dass Hypothyreose häufiger bei Hunden mit Vorhofflimmern im Vergleich zu gesunden Hunden zu finden ist (GERRITSEN et al., 1996).

III. PUBLIKATION

Von: Ivy@ACVIM.org

Datum: 4. September 2014 20:48:40 MESZ

An: gwess@med.vetmed.uni-muenchen.de

Kopie: patricia.beier@gmx.de, s.reese@anat.vetmed.uni-muenchen.de,

P.Holler@medizinische-kleintierklinik.de, julia_simak@web.de,

guychut@gmail.com

**Betreff: Journal of Veterinary Internal Medicine - Decision on Manuscript
ID JVIM-SA-14-070.R3**

04-Sep-2014

Dear Dr. Wess:

It is a pleasure to accept your manuscript entitled "The role of hypothyroidism in the etiology and progression of dilated cardiomyopathy (DCM) in Doberman Pinschers" in its current form for publication in the Journal of Veterinary Internal Medicine.

If you would like for your article to be available to non-subscribers, you may do so through the Wiley-Blackwell OnlineOpen website. This service requires an additional \$3,000 fee paid to Wiley-Blackwell. For more information <http://olabout.wiley.com/WileyCDA/Section/id-406241.html>.

This letter is provided to all authors of the manuscript although correspondence regarding the manuscript will only be received by the Journal from the corresponding author. If you are not the corresponding author and have concerns or comments related to the decision letter, you should direct these to the corresponding author and not the Journal. The corresponding author can then collate and consider any approach to the Journal.

Thank you for choosing the Journal of Veterinary Internal Medicine for publication of your work.

Sincerely,

Prof. Kenneth Hinchcliff

Editor in Chief, Journal of Veterinary Internal Medicine

**The Role of Hypothyroidism in the Etiology and Progression of
Dilated cardiomyopathy in Doberman Pinschers**

Patricia Beier¹, Sven Reese², Peter J. Holler¹, Julia Simak¹, Guy Tater¹, Gerhard
Wess¹

¹Clinic of Small Animal Medicine, University of Munich, Munich, Germany

²Institute of Veterinary Anatomy, University of Munich, Munich, Germany

Address correspondence to:

Gerhard Wess, Clinic of Small Animal Medicine, University of Munich,
Veterinaerstr. 13, 80539 Munich, Germany

Tel: +498921801671

Fax: +49892180991671

Email: gwess@lmu.de

Running head: hypothyroidism and DCM

Keywords: dogs, echocardiography, euthyroid sick syndrome, thyroid sonography,

Abbreviation table:

Autoantibodies against TT₄

Body surface area (BSA)

Body weight (BW)

Canine thyroid stimulating hormone (cTSH)

Diagnostic Center for Population and Animal Health (DCPAH)

Dilated cardiomyopathy (DCM)

Euthyroid sick syndrome (ESS)

Fractional shortening (FS)

Free total thyroxine (fT₄)

24-hour ambulatory ECG (Holter)

Left ventricle (LV)

Left ventricular end-diastolic volume (LVEDV)

Left ventricular end-systolic volume (LVESV)

Relative risk (RR)

Relative thyroid volume (RTV)

Simpson method of disc (SMOD)

Thyroglobulin autoantibodies (TgAA)

Thyroid sonography (TS)

Total thyroxine (TT₄)

Total thyroide volume (TV)

Ventricular premature complexes (VPCs)

Background: Hypothyroidism and dilated cardiomyopathy (DCM) are both common diseases in Doberman Pinschers. A possible influence of hypothyroidism on the etiology and progression of DCM is controversial.

Objectives: Evaluation of the role of hypothyroidism in etiology and progression of DCM.

Animals: A total of 175 Doberman Pinschers.

Methods: In this longitudinal prospective study, echocardiography and 24-hour-ambulatory ECG recordings were performed in all dogs as screening tests for DCM. Total thyroxine (TT₄) and thyroid ultrasonography served as initial screening tests for hypothyroidism and low TT₄ values were followed-up by a thyroid stimulating hormone (TSH) test or free total thyroxine (fT₄)/cTSH measurements. Additionally, a follow-up study of dogs affected by both DCM and hypothyroidism under optimal treatment for hypothyroidism was conducted.

Results: A total of 107 dogs were healthy, 45 dogs had DCM, 11 hypothyroidism and 12 dogs had both DCM and hypothyroidism. TT₄ values as well as the thyroid volumes were equivalent in the healthy dogs and in those with DCM. Neither ventricular premature complexes nor echocardiographic parameters differed between healthy and hypothyroid dogs. Dogs with DCM had a 2.26-fold (CI_{0.95} = 1.1 – 4.8) higher risk of also being affected by hypothyroidism. Despite optimal thyroid treatment of dogs with hypothyroidism and DCM, there was a progression of the heart disease.

Conclusions and clinical importance: This study did not confirm a role of hypothyroidism in the etiology or progression of DCM. Treatment of hypothyroidism did not improve the clinical outcome.

Introduction

Dilated cardiomyopathy (DCM) is the most common acquired cardiac disease in large and giant-breed dogs.^{1,2} Certain breeds, like the Doberman Pinscher, are over-represented.²⁻⁴ The reported cumulative prevalence of DCM in Dobermanns is 58.2 %. The authors calculated a cumulative prevalence, because the prevalence differs in various age groups.⁵ Because of familial clustering an autosomal dominant inheritance is suspected regarding this breed.^{5,6}

Besides a familial or genetic etiology of DCM, several other etiologies are known to cause secondary cardiomyopathies, including nutritional, inflammatory, infectious, infiltrative, ischemic and drug- or toxin-induced myocardial diseases.² Furthermore, immunological abnormalities, biochemical alterations, tachycardia-induced cardiomyopathies and metabolic disorders can be causative.² One of these possible metabolic disorders is hypothyroidism, which is one of the most common endocrine disorders in dogs.^{7,8} Doberman Pinschers are particularly prone to develop hypothyroidism.⁹

Thyroid hormones have positive inotropic and chronotropic effects.⁷ They multiply the number of beta-adrenergic receptors and increase their affinity and the response to catecholamines.^{7,10} The inotropic state of the left ventricle seems to be related to the thyroid state in experimental conditions and also in hypothyroid dogs undergoing medical treatment.^{11,12} In case of hormone deficiency, reduced left ventricular systolic function, low QRS voltages, inverted T waves, weak apex beat and sinus bradycardia are common cardiovascular abnormalities.^{7,13,14} Therefore it has been assumed, that hypothyroidism might play a role in the development or progression of DCM.¹⁰ Other studies however have failed to show a relationship between these 2 diseases.^{4,15} No relation could

be detected between hypothyroidism and DCM in Doberman Pinscher dogs.¹⁶ A common problem encountered in veterinary practice is the euthyroid sick syndrome (ESS), also known as sick euthyroid syndrome, which refers to a state, where concurrent nonthyroidal illness causes suppression of serum concentrations of circulating thyroid hormone without true pathology of the thyroid gland. Decreased concentrations of total thyroxine (TT₄) and to a lesser degree free total thyroxine (fT₄) in ESS can be misleading and might result in an erroneous diagnosis of hypothyroidism.¹⁷ ESS has been described to occur with various cardiac diseases,¹⁷ for example, in Doberman Pinschers with CHF.¹⁶ Thyroid sonography is an effective tool to discriminate between hypothyroid and euthyroid sick dogs.¹⁸

Because there are still many controversial discussions as well as different opinions regarding DCM and hypothyroidism, the diagnosis of DCM might be delayed and some dogs with DCM might receive only treatment for hypothyroidism, but not for their cardiac disease. Some owners or veterinarians are reluctant to give cardiac drugs, because they think that treatment for hypothyroidism would be sufficient. These dogs might have potentially life-threatening arrhythmias or a morphologically abnormal heart. A treatment of these changes would not only prolong their lives, but could also increase their quality of life.¹⁹

Therefore the aim of this study was to examine if hypothyroidism has a modifying affect on the onset and clinical course of DCM in a large cohort of Doberman Pinschers. Furthermore, the therapeutic benefits of hypothyroidism treatment on the clinical outcome and the presence of ESS in different stages of DCM were evaluated.

Material and methods

Study design and animals – This study was a prospective clinical trial from September 2011 to February 2013. Doberman Pinschers were recruited according to the inclusion and exclusion criteria listed below. The animals were all client-owned dogs. The study fulfilled the general German guidelines for prospective studies with informed owners' consent. The study consisted of two parts: 1.) Assessment of DCM and of hypothyroidism in Doberman Pinschers. 2.) Follow-up study of dogs affected by both, DCM and hypothyroidism, under optimal treatment for hypothyroidism.

Inclusion criteria - The study included all Doberman Pinschers, which were presented to the department of cardiology of the Clinic of Small Animal Medicine, LMU University of Munich between September 2011 and February 2013. Main reasons for the presentation of the dogs at the clinic were DCM screening purposes or regular recheck visits, if they had been previously diagnosed with DCM.

Exclusion criteria - Dogs were excluded, if they had a severe systemic (eg, acute kidney failure, sepsis) or chronic disease (eg, diabetes mellitus, chronic kidney failure) of any kind other than hypothyroidism or DCM. In nonthyroidal illness, the TT₄ concentration tends to decrease and this complicates the diagnosis of hypothyroidism.^{7,20} Furthermore, dogs participating in this study were not allowed to receive corticosteroids, nonsteroidal anti-inflammatory drugs, phenobarbital, or sulfonamides during the whole study duration, because these drugs might influence the thyroid gland.^{7,21,22} Besides DCM all other congenital or acquired heart diseases led to study exclusion.

Examinations – A detailed history was acquired and all dogs were subject

to a clinical examination.

Cardiac examination - In all dogs an in-house ECG, a 24-hour ambulatory ECG (Holter), as well as a complete echocardiographic study, were performed. The ECG^a was recorded in right lateral recumbency according to standard technique. The Holter recordings were analyzed with one of two commercial software programs.^{b,c} Manual adjustments and accuracy verification of the arrhythmias recognized by the software were performed. The presence and number of ventricular premature complexes VPCs were recorded.

The echocardiography was performed in right and left lateral recumbency in nonsedated dogs. A high frame rate ultrasound system^d with a 2.0/4.3 MHz transducer was used. Left ventricular volume was measured by Simpson's method of discs (SMOD) in the right parasternal long-axis view and additionally in the left parasternal apical 4-chamber view. The end-diastolic and end-systolic LV volumes (LVEDV, LVESV) were indexed to body surface area (BSA).²³ For determination of the DCM status and the statistical analysis only the larger value of both views, was used. Color-Doppler was used to search for congenital or acquired cardiac diseases. Pulsed-wave Doppler was used to measure the velocities over the aortic and the pulmonic valves. For inclusion these velocities had to be < 2.2 m/s. The follow-up interval for the cardiac status was dependent on the observed findings. Healthy dogs were rechecked once a year, the dogs with congestive heart failure every 3-6 months, the others dependent of their needs. The complete cardiac examination, inclusive echocardiography and Holter were repeated.

Determination of the DCM status

Dogs were classified as having DCM, if LVEDV/BSA was > 95 ml/m² or

LVESV/BSA was $> 55 \text{ ml/m}^2$.²³ More than 100 VPCs in 24 hours in the Holter-ECG were indicative of DCM.²⁴ Dogs that had between 50 and 100 VPCs/24 hours and a normal echocardiographic examination were considered equivocal and were not included in the statistical analysis.^{23,24}

Cardiac treatment

All dogs with systolic dysfunction received Pimobendan.^e Depending on Holter results and the individual disease progression, dogs received further medication, either one drug or a combination of the following: Ramipril,^f Sotalol Hydrochloride,^g Amiodarone Hydrochloride,^h Mexiletine.ⁱ In case of decompensation (presence of pulmonary edema, pleural effusion or ascites), Furosemide^j was added.

Investigation of hypothyroidism

As a first screening test, a thyroid ultrasound and TT₄ measurements were performed. Plasma TT₄ concentrations were measured with a chemiluminescent enzyme immunoassay. The reference range was 12.9 – 51.5 nmol/L (1.0 – 4.0 µg/dL).

The thyroid sonography was performed by an experienced investigator (SR) in a quiet room, with unsedated dogs in a sitting position. One of two high frame rate ultrasound systems (My Lab Twice and My Lab 40^k) with a 7.5-13 MHz linear array probe^l was used. Thyroid glands were scanned in longitudinal and transversal planes. Size, echogenicity and homogeneity of the thyroid lobes were examined.⁷ The thyroid lobe volume was calculated and related to metabolic weight (BW^{0,75}). A relative thyroid volume (RV) $< 0,05 \text{ ml/kg}^{0,75}$ was indicative of hypothyroidism.¹⁸

Dogs with a TT₄ below the reference range or an abnormal thyroid ultrasound received one or several additional thyroid tests. In agreement with the owners and if the dogs were not yet under treatment for hypothyroidism, a TSH-stimulating test was performed.⁷ For this test, TT₄ was measured before and six hours after the administration of 150 µg/dog recombinant human TSH (thyrotropin alpha)^m.²⁵ The results of the TSH-stimulation tests were interpreted according to criteria established in previously published studies.^{25,26} Briefly, a poststimulation TT₄ concentration of >2.5 µg/dL and values being at least 1.5 times the basal TT₄ concentration were considered a normal euthyroid test result. TSH-stimulation test results with post-TSH TT₄ concentrations between 1.6 and 2.5µg/dL and a post-TSH TT₄ concentration of >1.5 times basal TT₄ in dogs without clinical signs of hypothyroidism were also considered normal in this study. Dogs with post-TSH TT₄ concentrations of <1.6 µg/dL and <1.5 times the basal TT₄ were classified as hypothyroid. Additionally, all blood samples of dogs with low or high TT₄ altered thyroid sonography, or both were sent to the Diagnostic Center for Population and Animal Health (DCPAH) at Michigan State University, in order to run a detailed canine thyroid diagnostic profile,ⁿ including fT₄ by equilibrium dialysis, canine TSH (cTSH), thyroglobulin autoantibodies (TgAA), and autoantibodies directed against TT₄ (T₄AA). Dogs with a low TT₄, but a normal thyroid profile as well as a normal thyroid ultrasound, were classified as euthyroid.

Determination of the thyroid status - Dogs were classified as hypothyroid, 1.) if they had a positive TSH stimulation test; 2.) if they had a TT₄ value below the reference range and a cTSH higher than the reference range; or 3.) if they were presented under treatment, the relative thyroid volume had to be < 0,05 ml/kg^{0,75} and they had to have a reduced echogenicity and homogeneity of the thyroid gland.^{18,27} Ongoing treatment for hypothyroidism was not stopped to confirm the

diagnosis of hypothyroidism, if it was likely that these dogs suffer from hypothyroidism (relative thyroid volume $<0.5 \text{ ml/kg}^{0.75}$), because it was considered to be unethical. Dobermans were classified as euthyroid if 1.) TT₄ was within the reference range and the thyroid sonography showed no abnormalities; or if 2.) TT₄ and the thyroid profile were normal and no evidence of clinical signs of hypothyroidism, despite an abnormal relative thyroid volume but normal echogenicity and homogeneity.

The thyroid status was declared questionable, if the value of TT₄ was low or high and there was no confirmatory test possible. Dogs were classified as euthyroid sick, if they had a low TT₄ only and DCM. The rest of the thyroid diagnostics were normal in this case. The term ESS was also used in previously published studies to describe a low TT₄ in combination with a nonthyroidal illness.^{18,20,28} In Figure 1, the determination of the thyroid status is displayed graphically.

Treatment of hypothyroidism

Once hypothyroidism was confirmed, the dogs received a starting dose of 0.02 mg/kg Levothyroxine^o 2 times a day. The TT₄ was rechecked 4 weeks after starting treatment - 6 hours after tablet administration. If necessary, the treatment was adjusted. Treatment was considered optimal, if the value of TT₄ was in the upper part or slightly above the reference range.²⁹ If dogs were in congestive heart failure (CHF), the starting dose was reduced to 0.01 mg/kg Levothyroxine 2 times a day, due to potential worsening of heart failure by restoring the euthyroid state.³⁰

Group classification and statistical analysis

Two commercially available software programs were used for statistical analysis.^{p,q} According to the initial examination of each dog, dogs were assigned

to one of the four following groups: 1.) healthy, 2.) DCM, 3.) hypothyroidism or 4.) DCM + hypothyroidism. These 4 groups were applied for all further investigations. Relative frequencies, as well as relative risks (RRs) and 95% confidence intervals were calculated.³¹ The RR is the ratio of the probability of an event occurring in an exposed group to the probability of the event occurring in a comparison, non-exposed group. It is used to compare the risk of developing a disease.^{31,32} To compare the prevalence of hypothyroidism in the healthy versus the DCM group, we used the chi-square test.³¹ The influence of age and the SMOD results were examined using a 1-way ANOVA test and post-hoc Bonferroni correction. Students t-test for independent samples was used to analyze the influence of weight and to investigate the results of the thyroid sonography. The influence of VPCs in the different groups was evaluated with the Kruskal-Wallis test and a post-hoc Mann-Whitney-U test. To test equivalence, the equivalence test for averages by B. Schneider was used.³³ Furthermore the effect sizes and their 95% confidence intervals of age, TT₄, thyroid sonography and SMOD values were determined. An effect size (Cohen's d) >0.80 is indicative for a great influence of the disease status on the examined parameter.³⁴

As a second part of the study the course of the heart disease of those dogs, affected by both, DCM and hypothyroidism, was evaluated. A paired t-test was used to compare SMOD values before and under hypothyroidism treatment, additionally a Wilcoxon test was used to examine the number of VPCs between the first and the second examination. A P-value <.05 was considered statistically significant.

Results

Dogs- A total of 184 dogs Doberman Pinschers were examined during the study

period; 175 Doberman Pinschers with a median body weight of 35.0 kg (range 22.6 - 49.8 kg) and a median age of 6.00 years (range 1 - 13 years) fulfilled the inclusion and exclusion criteria. Eight dogs were excluded because their cardiac status was ambiguous. They were neither definitely ill nor healthy. One dog was excluded because of a total thyroxine above the reference range and no follow up. Ninety-seven (55.1%) of the 175 dogs were female and 78 (44.9 %) male. At the time of study inclusion 118/175 (67.4%; CI_{0.95} = 60.4% - 74.3%) of the dogs had a normal cardiac examination including echocardiography and Holter, 57 (32.6%) dogs were diagnosed with DCM. Of the dogs with DCM, 17 (9.7%) dogs had only VPCs, 20 (11.4%) dogs showed only echocardiographic changes and 12 (6.9%) patients had both, VPCs and echocardiographic changes. Eight (4.6%) dogs were in CHF. Six of the CHF dogs had VPCs and echocardiographic changes, the remaining two dogs only had echocardiographic changes. Hypothyroidism was diagnosed in 23 (13.1%) Doberman Pinschers. The results of the thyroid classification and how the diagnosis was made are shown in figure 2. According to a combined thyroid and cardiac status, the dogs were assigned to one of the 4 groups as mentioned earlier: 1.) healthy (n=107, 61.1%), 2.) DCM only (n=45, 25.7%), 3.) hypothyroidism only (n=11, 6.3%) and 4.) DCM + hypothyroidism (n=12, 6.9%). Table 1 shows the mean, or the median and the range of the examined cardiac and thyroid parameters in the four groups. Table 2 shows the same parameters, but split up by the DCM status for the DCM + hypothyroidism and the DCM only group. The prevalence of hypothyroidism was higher in the DCM group (12/57, 21.1%) compared to the healthy group (11/118, 9.3%) in this study ($p=.031$). Seven dogs in this study had DCM and a low TT4 and were classified as ESS.

Relative risk

A Doberman Pinscher, diagnosed with hypothyroidism, has a 1.76 fold ($CI_{0.95} = 1.1 - 3.0$) increased risk to develop DCM. Furthermore a dog suffering from DCM has a 2.26 fold ($CI_{0.95} = 1.1 - 4.8$) increased risk to develop hypothyroidism.

Group comparisons

Age and body weight

Healthy dogs (median: 5.00 years) were significantly ($p<.001$) younger than dogs diagnosed with DCM (median: 7.00 years) or with DCM + hypothyroidism (median: 9.00 years). Hypothyroid dogs had a median age of 6.00 years and were significantly ($p=.036$) younger than the DCM + hypothyroidism group. The hypothyroid dogs (mean weight: 38.35 kg) were 9 % heavier ($p=.027$) than the healthy dogs (mean weight: 34.54 kg). Dogs belonging to the DCM + hypothyroidism group had a mean body weight of 37.18 kg, whereas dogs in the DCM only group had a mean weight of 36.62 kg – not statistically significant ($p=.770$).

Cardiac variables

Regarding the number of VPCs/24 hours there was neither a difference between healthy (median: 1.00) and hypothyroid dogs (median: 1.00) ($p=.514$), nor a statistically significant ($p=.394$) difference between dogs with DCM (median: 249.00) and dogs with both, DCM and hypothyroidism (median: 155.00). Dogs with DCM or both diseases had significantly more VPCs than healthy or hypothyroid dogs ($p<.001$).

There was no significant difference of LVEDV/BSA and LVESV/BSA between the healthy and the hypothyroid group ($p=1.00$). However, both groups had significantly smaller LVEDV/BSA and LVESV/BSA SMOD values compared to

both, the DCM group and the DCM + hypothyroidism group (for all $p<.001$, Table 1). There was no significant difference in heart size between the DCM and the DCM + hypothyroidism group assessed by LVEDV/BSA ($p=.130$) and LVESV/BSA ($p=.294$). With respect to LVEDV/BSA statistical equivalence between these groups was demonstrated ($p=.050$). The effect sizes, showing the influence of hypothyroidism on SMOD values, were low ($d=0.34$ LVEDV/BSA ($CI_{0.95} = - 0.28 - 0.96$), $d=0.63$ LVESV/BSA ($CI_{0.95} = 0.00 - 1.25$) healthy versus hypothyroid dogs, $d=0.48$ LVEDV/BSA ($CI_{0.95} = - 0.17 - 1.1$), $d=0.39$ LVESV/BSA ($CI_{0.95} = - 0.25 - 1.03$) DCM versus DCM + hypothyroidism group). Therefore these low effect sizes indicate no relevant influence of hypothyroidism on the SMOD values.

Thyroid variables

The TT₄ measurements of healthy dogs and dogs suffering from DCM were equivalent ($p=.050$). The effect sizes of the hypothyroid group versus DCM + hypothyroidism group ($d=0.28$ ($CI_{0.95} = - 0.55 - 1.09$)) and the healthy versus the DCM group ($d=0.010$ ($CI_{0.95} = - 0.34 - 0.36$)) were very low and consequently indicate no influence of DCM on TT₄ values. A low TT₄ value was documented in 13.1 % of the healthy dogs and in 15.6 % of the dogs in the DCM group.

Total and relative thyroid volume (TV, RV) of dogs suffering from DCM and healthy dogs was statistically equivalent ($p=.050$). Hypothyroid dogs had a significant smaller TV ($p = .0021$) and RV ($p<.001$) than healthy dogs or those affected with DCM (TV: $p=.0080$, RV: $p<.001$). Furthermore, dogs suffering from both diseases showed likewise a significant difference compared with healthy ($p<.001$) and DCM dogs ($p<.001$). Again, the effect sizes of the hypothyroid group versus DCM + hypothyroidism group ($d=0.18$ ($CI_{0.95} = - 0.65 - 0.99$)) and

the healthy versus the DCM group ($d=0.16$ ($CI_{0.95} = -0.19 - 0.51$)) were low and indicate no relevant influence of DCM on the thyroid sonography measurements.

Follow-up examinations

Eight of the twelve dogs included in the DCM + hypothyroidism group were presented for a recheck examination (mean 4 months, range 3 – 6 months). The second investigation was carried out with optimal adjusted thyroid therapy (as described in material and methods section). Three dogs were newly diagnosed with hypothyroidism; five dogs had already been diagnosed with hypothyroidism and treatment with Levothyroxine had been started already. The remaining four dogs could not be rechecked, because they died before the follow-up appointment. Two dogs died because of congestive heart failure, one because of sudden death and one dog was lost on follow-up. The dogs showed significantly more VPCs at the second examination ($p=.018$). Furthermore the SMOD values progressed significantly at the re-check visit, as indicated by an increase of LVEDV/BSA ($p=.010$) and LVESV/BSA ($p=.021$) compared to the values of the first visit.

Discussion

Hypothyroidism and DCM are both common diseases in Doberman Pinschers.^{5,12,35-37} Although it appears that there might be a link between both diseases according to the results of this study, which showed that Doberman Pinschers with DCM have a 2.26 fold increased risk to develop hypothyroidism, hypothyroidism does not seem to play a role in the etiology or progression of DCM in this breed. This statement is supported by several findings of the present study, such as that there was no difference in cardiac size or number of VPCs comparing the healthy group and the hypothyroid group and also by the ongoing deterioration of the SMOD values and the number of VPCs despite optimal

thyroid therapy in dogs affected by both DCM and hypothyroidism.

The role of hypothyroidism regarding the etiology of DCM is discussed controversially in the literature. Several authors state that hypothyroidism leads to impaired left ventricular function in dogs.^{7,13,14} The same finding is described in the human literature.³⁸⁻⁴¹ However, this systolic dysfunction is rarely clinically important.^{30,36,41} But in the veterinary^{14,42-44} as well as in the human literature^{39,45-47} some authors suspected that hypothyroidism could exacerbate a preexisting myocardial dysfunction and even lead to heart failure. Because of this, hypothyroidism was mentioned to possibly cause DCM in dogs^{10,48} and in humans.⁴⁹⁻⁵¹ Other veterinary studies however, could not identify a relationship between hypothyroidism and cardiomyopathy with or without congestive heart failure, including a study in Doberman Pinschers.^{15,16,52,53} In the present study we did not find a significant difference in cardiac size between the healthy and the hypothyroid group and there was also no difference between the DCM and DCM + hypothyroidism group. Also, whereas in a few cases an improvement of cardiac function has been reported under thyroid treatment⁴²⁻⁴⁴, no improvement of the cardiac variables or at least a disease standstill was observed in the dogs of the DCM + hypothyroidism group in the follow-up study under optimal adjusted thyroid therapy. These results speak clearly against a role of hypothyroidism in the etiology or progression of DCM in Doberman Pinschers.

A feature of DCM in Doberman Pinschers is the common presence of VPCs and ventricular tachyarrhythmias.²⁴ In humans malignant ventricular arrhythmias are reported to occur in some patients with hypothyroidism.^{54,55} However, these ventricular arrhythmias seem to disappear with thyroid treatment in humans.^{56,57} Assuming hypothyroidism would cause VPCs in dogs and potentially by doing that a secondary tachycardia-induced DCM, one would expect to find more VPCs

in dogs with only hypothyroidism. However, in the present study, there was neither a significant difference regarding the number of VPCs between the healthy and the hypothyroid nor the DCM and the DCM + hypothyroidism group. Additionally, in the follow-up study the VPCs did not disappear under thyroid treatment, they even became more severe. Therefore, according to the results of our study, VPCs in Dobermanns are related to DCM and not to hypothyroidism.

The published all-breed prevalence of hypothyroidism is between 0.2-0.8 %.^{9,10,12} Doberman Pinschers have an increased risk to be additionally affected by hypothyroidism^{12,35,36} and this is in agreement with the results of the current study, in which the relative frequency of hypothyroidism in Doberman Pinschers was 13.1%. Whereas the incidence of hypothyroidism in the DCM group (21.1%) was higher than in the healthy group (9.2 %) in the present study, one study reported that the prevalence of hypothyroidism in the DCM group was not higher compared to the group with non-cardiac diseases.¹⁶ An explanation for this discrepancy might be the significantly lower age of the healthy group in the current study, as the average age at diagnosis of hypothyroidism is seven years^{9,10,12} and DCM in Doberman Pinschers is also more frequently diagnosed in older dogs.^{2,5} Therefore it is not surprising, that hypothyroidism was more often diagnosed in the DCM group compared with the healthy group.

Whereas hypothyroidism did not play a role in the etiology or progression of DCM in this study, we found that the RR to be additionally affected by DCM was increased in hypothyroid dogs. Dogs suffering from DCM even have a 2.26-fold higher risk to be also affected by hypothyroidism. One possible explanation could be that Doberman Pinschers have a breed predisposition for both diseases,

independent from each other. Thus, there might be a more frequent joint occurrence of the two diseases, without having a causal relationship.¹⁰ This hypothesis is strengthened by the fact, that both diseases tend to affect older dogs and the dogs in the healthy group in this study were significantly younger. Another possibility might be a common pathway in the pathogenesis of both diseases, as for example an immune-mediated origin. Immunological processes might play a role in the pathogenesis of DCM^{1,2,58,59}, as well as in the development of hypothyroidism^{7,60}, but further studies are needed to confirm this hypothesis.

ESS is a condition in dogs, where concurrent non-thyroidal illness causes suppression of serum concentrations of circulating thyroid hormone without true pathology of the thyroid gland. Decreased concentrations of TT₄, and to a lesser degree fT₄, with ESS can be misleading and result in an erroneous diagnosis of hypothyroidism.¹⁷ According to the results of our study, ESS appears to be an uncommon finding in Doberman Pinschers with DCM. Low TT₄ values were detected in 14 dogs in the control group and 7 dogs in the DCM group, in which the confirmatory thyroid function tests ruled out hypothyroidism. Therefore seven dogs would fulfill the criterion for ESS, but it is questionable whether this represents real ESS because of DCM or low TT₄ values attributable to other reasons, like in the healthy group. Possible other origins for low TT₄ values are normal fluctuation⁶¹, extreme exercise²⁰, and inadequate caloric intake⁶². Speaking against ESS is the fact, that the TT₄ values as well as the percentages of low TT₄ dogs in the healthy and DCM group are similar (13.1% / 15,6%). Additionally one would suspect to find ESS more often in advanced DCM stages¹⁷, however, this was not the case, as the 7 dogs are distributed to 3 of the 4 possible DCM subgroups. Since the thyroid sonography is an effective tool to discriminate

between hypothyroid and euthyroid sick¹⁸, the thyroid gland of each dog was scanned. The TV and RV did neither differ between the healthy group and the DCM group nor the hypothyroid group and the DCM + hypothyroidism group. Consequently, DCM does not have any influence on thyroid sonography. If it is assumed, that hypothyroidism and DCM influence each other, there should have been more abnormal thyroid sonographies in the DCM group.

A limitation of the study is that all dogs suffering from cardiac disease received cardiac treatment depending on their needs. Therefore, especially in the DCM + hypothyroidism group almost every dog received a different therapy. But this cardiac treatment was not changed between the first and the recheck examination. However, the influence of cardiac treatment on the results cannot be ruled out completely. Another important limitation is the low numbers of dogs in the follow-up study; larger studies, with a control group should be conducted. Because of the low number in the DCM + hypothyroidism group some confidence intervals of the effect sizes were very wide. However, because all values of the effect sizes are far away from the limit $d > 0.80$, which indicates a great influence of the disease status on the examined parameters, they are still convincing.³⁴

In conclusion, this study shows that both, hypothyroidism and DCM are common diseases in Doberman Pinschers, but there is no influence of hypothyroidism on the etiology and progression of DCM. Also, the occurrence of an ESS is very uncommon in Doberman Pinschers suffering from DCM with or without symptoms.

Footnotes

- a: Schiller Cardiovit AT-10, SCHILLER Medizintechnik GmbH, Germany
- b: Custo tera, Arcon Systems GmbH, Starnberg, Germany
- c: Amedtech ECGpro Holter software, EP 810 digital Recorder, Medizintechnik Aue GmbH, Aue, Germany
- d: Vivid 7 dimension, General Electric Medial System, Waukesha, WI, USA
- e: Vetmedin®, Boehringer Ingelheim, Ingelheim, Germany
- f: Vasotop®, MSD Animal Health GmbH, Unterschleißheim, Germany
- g: Sotalol-ratiopharm®, ratiopharm GmbH, Ulm, Germany
- h: Amiodaron 200®, 1 A Pharma GmbH, Oberhaching, Germany
- i: Ritalmex 200®, Valeant Pharmaceuticals International Inc. Laval, Quebec, Canada
- j: Dimazon®, MSD Animal Health GmbH, Unterschleißheim, Germany
- k: Esaote_Piemedical, Köln, Germany
- l: Lineararray type LA523, Esaote_Piemedical, Köln, Germany
- m: Thyrogen®, genzyme therapeutics, Genzyme corporation, Cambridge, Mass, UK
- n: Premium canine thyroid profile, Order Code 20011
- o: Forthyron®, Eurovet Animal Health B.V., Bladel, Netherlands
- p: PASW Statistics 18 SPSS for Windows, Version 13.0, SPSS Inc., Chicago, Illinois
- q: : MedCalc, Version 8.1, Mariakerke, Belgium

References:

1. O'Grady MR, O'Sullivan ML. Dilated cardiomyopathy: an update. *The Veterinary clinics of North America Small animal practice* 2004;34:1187-1207.
2. Tidholm A, Haggstrom J, Borgarelli M, et al. Canine idiopathic dilated cardiomyopathy. Part I: Aetiology, clinical characteristics, epidemiology and pathology. *Vet J* 2001;162:92-107.
3. Broschek C, Distl O. [Dilated cardiomyopathy (DCM) in dogs--pathological, clinical, diagnosis and genetic aspects]. *Dtsch Tierarztl Wochenschr* 2005;112:380-385.
4. Tidholm A, Jonsson L. A retrospective study of canine dilated cardiomyopathy (189 cases). *Journal of the American Animal Hospital Association* 1997;33:544-550.
5. Wess G, Schulze A, Butz V, et al. Prevalence of dilated cardiomyopathy in Doberman Pinschers in various age groups. *J Vet Intern Med* 2010;24:533-538.
6. Meurs KM, Fox PR, Norgard M, et al. A prospective genetic evaluation of familial dilated cardiomyopathy in the Doberman pinscher. *J Vet Intern Med* 2007;21:1016-1020.
7. Scott-Moncrieff JC. Thyroid disorders in the geriatric veterinary patient. *The Veterinary clinics of North America Small animal practice* 2012;42:707-725, vi-vii.
8. Graham PA, Refsal KR, Nachreiner RF. Etiopathologic findings of canine hypothyroidism. *The Veterinary clinics of North America Small animal practice* 2007;37:617-631, v.
9. Dixon RM, Reid SW, Mooney CT. Epidemiological, clinical, haematological and biochemical characteristics of canine hypothyroidism. *The Veterinary record* 1999;145:481-487.
10. Scott-Moncrieff JC. Clinical signs and concurrent diseases of hypothyroidism in dogs and cats. *The Veterinary clinics of North America Small animal practice* 2007;37:709-722, vi.
11. Taylor RR, Covell JW, Ross J, Jr. Influence of the thyroid state on left

ventricular tension-velocity relations in the intact, sedated dog. *The Journal of clinical investigation* 1969;48:775-784.

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

13. Panciera DL. Conditions associated with canine hypothyroidism. *The Veterinary clinics of North America Small animal practice* 2001;31:935-950.

14. Panciera DL. An echocardiographic and electrocardiographic study of cardiovascular function in hypothyroid dogs. *Journal of the American Veterinary Medical Association* 1994;205:996-1000.

15. Tidholm A, Haggstrom J, Hansson K. Effects of dilated cardiomyopathy on the renin-angiotensin-aldosterone system, atrial natriuretic peptide activity, and thyroid hormone concentrations in dogs. *Am J Vet Res* 2001;62:961-967.

16. Calvert CA, Jacobs GJ, Medleau L, et al. Thyroid-stimulating hormone stimulation tests in cardiomyopathic Doberman pinschers: a retrospective study. *J Vet Intern Med* 1998;12:343-348.

17. Kantrowitz LB, Peterson ME, Melian C, et al. Serum total thyroxine, total triiodothyronine, free thyroxine, and thyrotropin concentrations in dogs with nonthyroidal disease. *Journal of the American Veterinary Medical Association* 2001;219:765-769.

18. Reese S, Breyer U, Deeg C, et al. Thyroid sonography as an effective tool to discriminate between euthyroid sick and hypothyroid dogs. *J Vet Intern Med* 2005;19:491-498.

19. Summerfield NJ, Boswood A, O'Grady MR, et al. Efficacy of pimobendan in the prevention of congestive heart failure or sudden death in Doberman Pinschers with preclinical dilated cardiomyopathy (the PROTECT Study). *J Vet Intern Med* 2012;26:1337-1349.

20. Ferguson DC. Testing for hypothyroidism in dogs. *The Veterinary clinics of North America Small animal practice* 2007;37:647-669, v.

21. Daminet S, Ferguson DC. Influence of drugs on thyroid function in dogs. *J Vet Intern Med* 2003;17:463-472.

22. Gulickers KP, Panciera DL. Influence of various medications on canine thyroid function in dogs. Compendium on Continuing Education for the Practising Veterinarian 2002;24:511-523.
23. Wess G, Maurer J, Simak J, et al. Use of Simpson's method of disc to detect early echocardiographic changes in Doberman Pinschers with dilated cardiomyopathy. J Vet Intern Med 2010;24:1069-1076.
24. Wess G, Schulze A, Geraghty N, et al. Ability of a 5-minute electrocardiography (ECG) for predicting arrhythmias in Doberman Pinschers with cardiomyopathy in comparison with a 24-hour ambulatory ECG. J Vet Intern Med 2010;24:367-371.
25. Boretti FS, Sieber-Ruckstuhl NS, Wenger-Riggenbach B, et al. Comparison of 2 doses of recombinant human thyrotropin for thyroid function testing in healthy and suspected hypothyroid dogs. J Vet Intern Med 2009;23:856-861.
26. Boretti FS, Sieber-Ruckstuhl NS, Willi B, et al. Comparison of the biological activity of recombinant human thyroid-stimulating hormone with bovine thyroid-stimulating hormone and evaluation of recombinant human thyroid-stimulating hormone in healthy dogs of different breeds. Am J Vet Res 2006;67:1169-1172.
27. Taeymans O, Daminet S, Duchateau L, et al. Pre- and post-treatment ultrasonography in hypothyroid dogs. Veterinary radiology & ultrasound : the official journal of the American College of Veterinary Radiology and the International Veterinary Radiology Association 2007;48:262-269.
28. Ramsey IK, Evans H, Herrtage ME. Thyroid-stimulating hormone and total thyroxine concentrations in euthyroid, sick euthyroid and hypothyroid dogs. Journal of Small Animal Practice 1997;38:540-545.
29. Scott-Moncrieff JC. Hypothyroidism. In: Ettinger SJ, Feldman EC, eds. Textbook of Veterinary Internal Medicine : Diseases of the dog and the cat 7 th ed. St. Louis, Mo.: Elsevier; 2009:1751-1761.
30. Ladenson PW. Recognition and management of cardiovascular disease related to thyroid dysfunction. The American journal of medicine 1990;88:638-641.
31. Kreihenbrock L, Schach S. Epidemiologische Methoden. München: Elsevier; 2005.

32. Sistrom CL, Garvan CW. Proportions, odds, and risk. *Radiology* 2004;230:12-19.
33. Schneider B. Äquivalenztests. Selbstverlag MHH Hannover 1998.
34. Nakagawa S, Cuthill IC. Effect size, confidence interval and statistical significance: a practical guide for biologists. *Biological Reviews* 2007;82:591-605.
35. Meeking SA. Thyroid disorders in the geriatric patient. *The Veterinary clinics of North America Small animal practice* 2005;35:635-653.
36. Mooney CT. Canine hypothyroidism: a review of aetiology and diagnosis. *New Zealand veterinary journal* 2011;59:105-114.
37. O`Grady MR, Horne R. The prevalence of dilated cardiomyopathy in Doberman pinschers: a 4,5 year follow-up. *J Vet Intern Med* 1998;12:199.
38. Kahaly G, Mohr-Kahaly S, Beyer J, et al. Left ventricular function analyzed by Doppler and echocardiographic methods in short-term hypothyroidism. *The American journal of cardiology* 1995;75:645-648.
39. Kahaly GJ, Dillmann WH. Thyroid hormone action in the heart. *Endocrine reviews* 2005;26:704-728.
40. Klein I, Danzi S. Thyroid disease and the heart. *Circulation* 2007;116:1725-1735.
41. Klein I, Ojamaa K. Thyroid hormone and the cardiovascular system. *The New England journal of medicine* 2001;344:501-509.
42. Stephan I, Nolte I, Hoppen HO. [The effect of hypothyroidism on cardiac function in dogs]. *Dtsch Tierarztl Wochenschr* 2003;110:231-239.
43. Flood JA, Hoover JP. Improvement in myocardial dysfunction in a hypothyroid dog. *The Canadian veterinary journal La revue veterinaire canadienne* 2009;50:828-834.
44. Phillips DE, Harkin KR. Hypothyroidism and myocardial failure in two Great Danes. *Journal of the American Animal Hospital Association* 2003;39:133-137.
45. Mansourian AR. A review on cardiovascular diseases originated from subclinical hypothyroidism. *Pakistan journal of biological sciences: PJBS*

2012;15:58-67.

46. Parrat D, Meyer P. [Endocrinology in 2012: what's new?]. Revue medicale suisse 2013;9:36-39.
47. Biondi B. Mechanisms in endocrinology: Heart failure and thyroid dysfunction. European journal of endocrinology / European Federation of Endocrine Societies 2012;167:609-618.
48. Kienle RD, Bruyette D, Pion PD. Effects of thyroid hormone and thyroid dysfunction on the cardiovascular system. The Veterinary clinics of North America Small animal practice 1994;24:495-507.
49. Bezdah L, Slimene H, Kammoun M, et al. [Hypothyroid dilated cardiomyopathy]. Annales de cardiologie et d'angiologie 2004;53:217-220.
50. Ladenson PW, Sherman SI, Baughman KL, et al. Reversible alterations in myocardial gene expression in a young man with dilated cardiomyopathy and hypothyroidism. Proceedings of the National Academy of Sciences 1992;89:5251-5255.
51. Khochtali I, Hamza N, Harzallah O, et al. Reversible dilated cardiomyopathy caused by hypothyroidism. International archives of medicine 2011;4:20.
52. Calvert CA, Chapman WL, Jr., Toal RL. Congestive cardiomyopathy in Doberman pinscher dogs. Journal of the American Veterinary Medical Association 1982;181:598-602.
53. Mooney CT. Canine hypothyroidism: a review of aetiology and diagnosis. In: N Z Vet J. New Zealand: 2011;59:105-114.
54. Kumar A, Bhandari AK, Rahimtoola SH. Torsade de pointes and marked QT prolongation in association with hypothyroidism. Annals of internal medicine 1987;106:712-713.
55. Pechter RA, Osborn LA. Polymorphic ventricular tachycardia secondary to hypothyroidism. In: Am J Cardiol. United States: 1986;57:882-884.
56. Ellis CR, Murray KT. When an ICD is not the answer... hypothyroidism-induced cardiomyopathy and torsades de pointes. In: J Cardiovasc Electrophysiol. United States: 2008;19:1105-1107.

57. Osborn LA, Skipper B, Arellano I, et al. Results of resting and ambulatory electrocardiograms in patients with hypothyroidism and after return to euthyroid status. *Heart disease (Hagerstown, Md)* 1999;1:8-11.
58. Limas CJ. Autoimmunity in dilated cardiomyopathy and the major histocompatibility complex. *International journal of cardiology* 1996;54:113-116.
59. Caforio AL, Grazzini M, Mann JM, et al. Identification of alpha- and beta-cardiac myosin heavy chain isoforms as major autoantigens in dilated cardiomyopathy. *Circulation* 1992;85:1734-1742.
60. Kennedy LJ, Huson HJ, Leonard J, et al. Association of hypothyroid disease in Doberman Pinscher dogs with a rare major histocompatibility complex DLA class II haplotype. *Tissue antigens* 2006;67:53-56.
61. Panciera DL. Is it possible to diagnose canine hypothyroidism? *The Journal of small animal practice* 1999;40:152-157.
62. Diaz Espineira MM, Mol JA, Peeters ME, et al. Assessment of thyroid function in dogs with low plasma thyroxine concentration. *J Vet Intern Med* 2007;21:25-32.

Table 1:

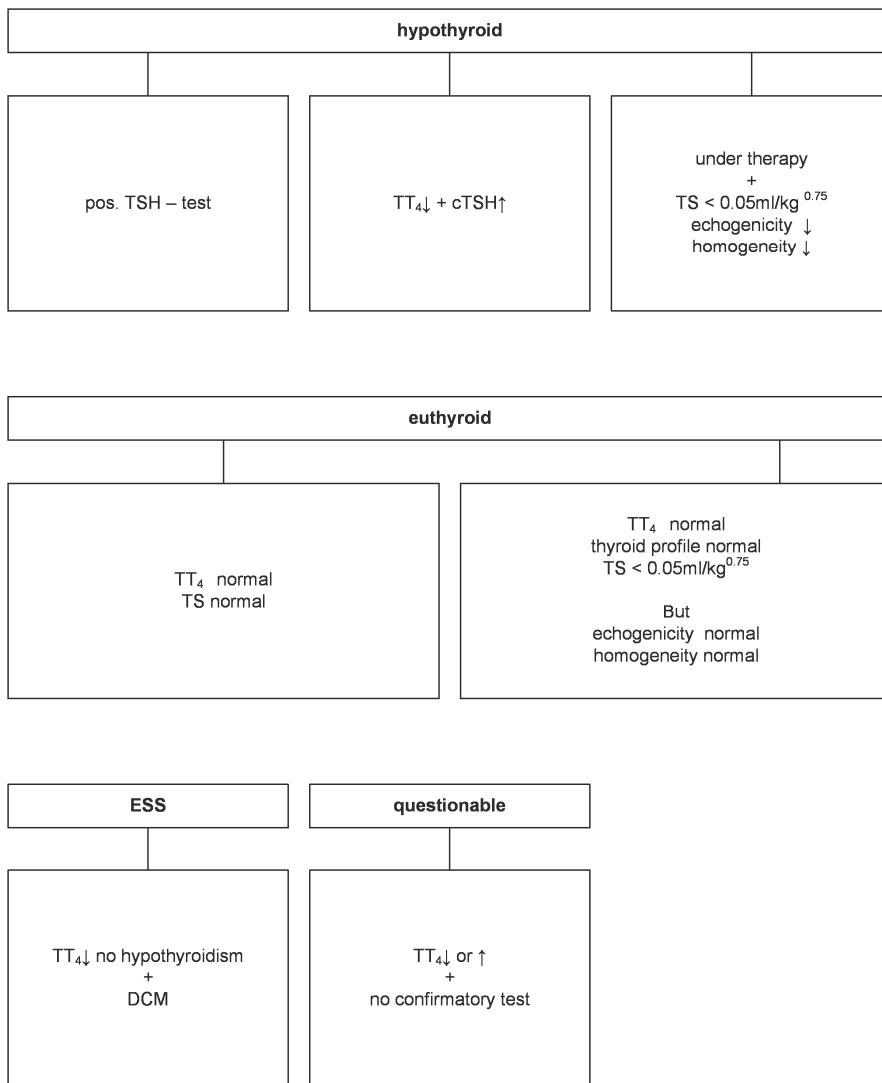
Variables	Healthy (n=107)	DCM Only (n=45)	Hypothyroidism (n=11)	DCM + Hypothyroidism (n=12)
TT ₄ (nmol/L) mean range	19.54 9.01-45.04	19.59 9.01-34.75	10.06 9.01-11.58	9.76 9.01-11.58
Relative Thyroid volume (ml/kg ^{0.75}) mean range	0.08 0.04-0.18	0.07 0.05-0.13	0.05 0.03-0.10	0.05 0.02-0.10
Holter VPCs median range	1 0-49	249 0-16512	1 0-5	155 0-53815
LVEDV/BSA (ml/m ²) mean range	79.85 55.50-94.90	105.08 68.20-207.90	76.75 69.90-89.20	119.31 78.31-191.10
LVESV/BSA (ml/m ²) mean range	40.60 17.20-54.80	64.96 33.20-154.00	35.77 25.10-50.40	75.73 35.03-164.10

Mean or median and range of total thyroxine (TT₄), relative thyroid volume (RV), the number of Holter ventricular premature complexes (VPCs) and Simpson method of disc left ventricular end-systolic and end-diastolic volume (LVEDV, LVESV) indexed to body surface area (BSA) of the 175 study participating dogs.

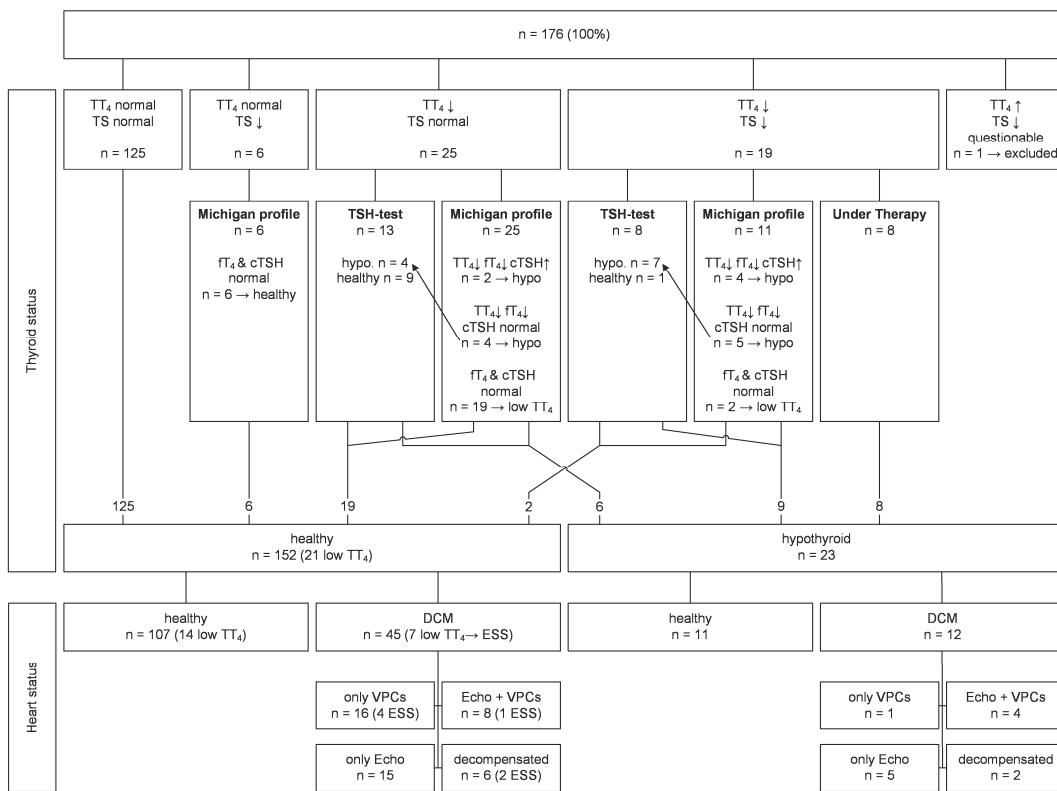
Table 2:

DCM Category	VPCs Only		ECHO Only		VPCs+ECHO		Decompensated	
	DCM Only (n=16)	DCM+hypo (n=1)	DCM Only (n=15)	DCM+hypo (n=5)	DCM Only (n=8)	DCM+hypo (n=4)	DCM Only (n=6)	DCM+hypo (n=2)
TT ₄ (nmol/L)	17.45 mean range	10.30 9.01-30.89	19.39 12.87-27.03	9.78 9.01-11.58	23.17 10.30-34.75	9.97 9.01-11.58	21.02 9.01-32.17	9.01 9.01
Thyroid volume (ml/kg ^{0.75})	0.07 0.05-0.13	0.07 0.05-0.11	0.07 0.05-0.11	0.05 0.03-0.07	0.07 0.05-0.10	0.04 0.02-0.05	0.09 0.07-0.12	0.07 0.04-0.10
Holter VPCs								
median	1413	231	4	1	573	407	241	2499
range	114-10000	231	0-27	0-6	345-16512	102-53815	64-3010	733-4265
LVEDV(ml/m ²)	81.26 mean range	78.31 68.20-92.90	108.73 96.90-149.50	105.70 86.00-142.30	120.98 96.20-207.90	111.15 95.70-124.60	138.32 99.10-194.40	190.15 189.20-191.10
LVESV (ml/m ²)	43.83 mean range	35.03 33.20-54.70	66.65 53.90-97.20	65.32 55.50-89.90	76.83 57.10-154.00	69.27 59.56-88.80	101.27 66.30-138.40	135.05 106.00-164.10

Mean or median and range of total thyroxine (TT₄), relative thyroid volume (RV), the number of Holter VPCs and Simpson method of disc left ventricular end-systolic and end-diastolic volume (LVEDV, LVESV) indexed to body surface area (BSA) of DCM only (DCM, highlighted) and the DCM+hypothyroidism (DCM+hypo unhighlighted) group divided according to their dilated cardiomyopathy (DCM) status. ECHO only: only echocardiographic changes.

Figure 1:

Flowchart to demonstrate the determination of the thyroid status. Pos. TSH-test: positive test result in the thyroid stimulating hormone test, TT₄: total thyroxine, TS: Thyroid sonography, cTSH: canine TSH, DCM: dilated cardiomyopathy, ESS: euthyroid sick syndrome.

Figure 2:

Flowchart to show the results of the classification of the thyroid status. TT₄: total thyroxine, TS: Thyroid sonography, TSH-test: thyroid stimulating hormone test, fT₄: free T₄, cTSH: canine TSH, hypo: hypothyroid, n= number of dogs, DCM: dilated cardiomyopathy, VPCs: ventricular premature complexes, Only ECHO: only echocardiographic changes, ESS: euthyroid sick syndrome.

IV. DISKUSSION

Die DCM und die Hypothyreose sind zwei sehr häufige Erkrankungen beim Dobermann Pinscher (DIXON et al., 1999; O'GRADY & O'SULLIVAN, 2004). Diese Studie untersuchte mit den aktuellsten Methoden in einer großen Kohorte von Dobermann Pinschern erneut, ob ein Zusammenhang zwischen den beiden Krankheiten besteht.

1. Diagnostische Mittel zur Bestimmung des Schilddrüsenstatus

Da die Hypothyreose, wie beschrieben, eine diagnostische Herausforderung (PANCIERA, 1999) darstellt, war die Wahl der diagnostischen Mittel zur Bestimmung des Schilddrüsenstatus für diese Studie von großer Bedeutung. Bei der Vielzahl der diagnostischen Möglichkeiten fiel die Wahl für den ersten Screeningtest auf die Bestimmung der Gesamt-T₄-Konzentration mit Hilfe eines Radioimmunoassays. Dieser Test wurde gewählt, da eine Hypothyreose im Wesentlichen ausgeschlossen werden kann, wenn der T₄-Wert innerhalb des Referenzbereichs liegt. Dieser Test hat daher nur dann zuverlässige Aussagekraft, wenn der T₄-Wert normal oder erhöht ist (FERGUSON, 2007). Ein Wert unterhalb des Referenzbereiche erlaubt nicht den Umkehrschluss, auf das Vorliegen einer Hypothyreose, da ein erniedriger T₄-Wert auch aufgrund anderer Ursachen (Euthyroid Sick Syndrom, nichtthyroidale Erkrankungen, Medikamente) zustande kommen kann (SCOTT-MONCRIEFF, 2009). Zusätzlich stellt dieser Wert den kostengünstigsten Schilddrüsenwert dar und wird in allen Routineaboren durchgeführt.

Da der Schilddrüsenultraschall ein effektives Mittel ist um hypothyreote Hunde von Hunden mit Euthyroid Sick Syndrom zu unterscheiden (REESE et al., 2005), wurde in der vorliegenden Studie zusätzlich bei allen Hunden ein Schilddrüsenultraschall durchgeführt. Da die Aussagekraft des Schilddrüsenultraschalls wesentlich von der Erfahrung des Untersuchers abhängt (TAEYMANS et al., 2005; TAEYMANS et al., 2007a; MOONEY, 2011), wurden aus diesem Grund alle Ultraschalluntersuchungen der Schilddrüsen von ein und demselben erfahrenen Untersucher Dr. Sven Reese durchgeführt.

Zur Klassifizierung fraglicher Fälle wurde von allen Hunden mit unklarer Diagnose ein vollständiges Schilddrüsenprofil (T_3 , T_4 , FT_4 , cTSH, TgAA) angefertigt und, wenn die Besitzer einverstanden waren, ein TSH-Stimulationstest durchgeführt. Die o.g. Schilddrüsenparameter wurden aufgrund der folgenden Überlegungen ausgewählt. Das FT_4 , bestimmt durch die Equilibriumsdialyse, wird weniger von anderen Faktoren beeinflusst, die ebenfalls zu einer veränderten Proteinbindung führen können (PANCIERA, 1999; FERGUSON, 2007). Ein erhöhtes cTSH in Kombination mit einem erniedrigten T_4 spricht mit sehr hoher Spezifität für das Vorliegen einer primären Hypothyreose (DIXON & MOONEY, 1999a; BORETTI & REUSCH, 2004). Anhand dieser beiden Parameter konnten die Ursachen für einen erniedrigten T_4 -Wert also genauer abgeklärt werden. Ein erniedrigtes T_4 in Kombination mit erhöhtem cTSH konnte als primäre Hypothyreose diagnostiziert werden. Ein erniedrigtes T_4 bei normalen FT_4 in Kombination mit einem normalen cTSH und normalem Schilddrüsenultraschallbefund hingegen sprach gegen das Vorliegen einer primären Hypothyreose. Das Schilddrüsenprofil wurde bei allen Studienteilnehmern mit verändertem T_4 -Wert durchgeführt. Der TSH-Stimulationstest wurde als Bestätigungstest gewählt, da er als Goldstandard zur Beurteilung der Schilddrüsenfunktion gilt (FERGUSON, 2007; SCOTT-MONCRIEFF, 2012). Aufgrund der Kosten und des hohen zeitlichen Aufwandes, (zwei Blutabnahmen im Abstand von sechs Stunden) konnte dieser Test nicht bei allen Hunden mit unklarer Diagnose durchgeführt werden. Durch die Kombination des Screeningparameters T_4 mit dem Schilddrüsenultraschallbefund und den Bestätigungstests bei fraglichen Fällen war eine Bestimmung des Schilddrüsenstatus aller Studienteilnehmer möglich.

2. Prävalenz der Hypothyreose

In der Literatur wird eine Prävalenz von 0,2 - 0,8 % für Hypothyreose über alle Rassen beschrieben (PANCIERA, 1994b; DIXON et al., 1999; SCOTT-MONCRIEFF, 2007). Dobermänner haben jedoch ein erhöhtes Risiko für Hypothyreose (PANCIERA, 1994b; MEEKING, 2005; MOONEY, 2011). In der hier vorgestellten Studie betrug die relative Häufigkeit für Hypothyreose beim Dobermann Pinscher 13,1 %. Dabei war jedoch die Inzidenz der Hypothyreose in der Gruppe der Tiere mit DCM (21,1 %) höher als in der gesunden Gruppe (9,2 %). Calvert et al. stellten in ihrer Untersuchung jedoch fest, dass die

Prävalenz für Hypothyreose in der DCM Gruppe nicht höher war, als in der Gruppen mit nichtkardialen Krankheiten (CALVERT et al., 1998). Eine mögliche Erklärung für diese Diskrepanz könnte das signifikant geringere Alter der Gruppe der gesunden Hunde in dieser Studie darstellen. Das Durchschnittsalter bei der Diagnose der Hypothyreose beträgt sieben Jahre (PANCIERA, 1994b; DIXON et al., 1999). Auch die DCM wird beim Dobermann häufiger in älteren Hunden diagnostiziert (TIDHOLM et al., 2001b; WESS et al., 2010c). Damit lässt sich erklären, dass Hypothyreose häufiger in der DCM Gruppe im Vergleich zu der Gruppe mit gesunden Hunden diagnostiziert wurde.

3. Euthyroid Sick Syndrom

Das Euthyroid Sick Syndrom stellt ein häufiges Problem in der veterinärmedizinischen Praxis dar. Als Euthyroid Sick Syndrom wird der Zustand bezeichnet, bei dem gleichzeitig auftretende nichtthyroidale Erkrankungen eine Unterdrückung der zirkulierenden Schilddrüsenhormonkonzentration im Serum verursachen, ohne dass ein pathologischer Zustand der Schilddrüse vorliegt. Da dieses Syndrom erniedrigte T₄-Werte und zu einem geringen Anteil erniedrigte FT₄-Werte hervorruft, kann es zu falsch positiven Hypothyreosediagnosen kommen (KANTROWITZ et al., 2001; SCOTT-MONCRIEFF, 2009). Das Euthyroid Sick Syndrom wurde sowohl bei verschiedenen Herzerkrankungen (KANTROWITZ et al., 2001) als auch bei Dobermännern im Herzversagen (CALVERT et al., 1998) beschrieben. Da Dobermann Pinscher häufig an DCM erkrankt sind, war es ein Ziel der Studie herauszufinden, ob die DCM erniedrigte Schilddrüsenwerte aufgrund eines Euthyroid Sick Syndroms verursacht oder ob die erniedrigten Schilddrüsenwerte auf eine Hypothyreose zurückzuführen sind. Die Ergebnisse der hier vorgestellten Studie sprechen dafür, dass das Euthyroid Sick Syndrom ein seltes Phänomen bei Dobermann Pinschern mit DCM darstellt. Die T₄-Werte, sowie der Anteil der Hunde mit erniedrigtem T₄ waren in der gesunden Gruppe genauso hoch wie in der DCM kranken Gruppe. Da die Schilddrüsenultraschalluntersuchung ein effektives Mittel ist, um hypothyreote Hunde von Euthyroid Sick Syndrom kranken Hunden zu unterscheiden (REESE et al., 2005), wurden die Schilddrüsen von allen Patienten mittels Ultraschall untersucht. Weder das totale noch das relative Schilddrüsenvolumen unterschieden sich in der DCM versus der gesunden Gruppen und der Hypothyreose versus der DCM + Hypothyreose Gruppe. Daraus folgt, dass die

DCM bei den untersuchten Tieren keinen Einfluss auf den Schilddrüsenultraschall hat. Unter der Annahme, dass DCM und Hypothyreose sich gegenseitig beeinflussen, wären mehr anormale Schilddrüsenultraschallbefunde in der DCM Gruppe zu erwarten. Vierzehn Hunde in der Kontrollgruppe und sieben Hunde in der DCM Gruppe hatten erniedrigte T₄-Werte, obwohl in den anschließenden Bestätigungstests eine Hypothyreose ausgeschlossen werden konnte. Die sieben Hunde der DCM Gruppe erfüllten damit die Kriterien eines Euthyroid Sick Syndroms, i.e. erniedrigte T₄-Werte ohne zugrundeliegenden pathologischen Zustand der Schilddrüse bei gleichzeitiger nichtthyroidaler Erkrankung. Dabei verbleibt allerdings die Frage, ob es sich um ein echtes Euthyroid Sick Syndrom handelte oder ob die T₄-Werte, wie bei den 14 Tieren der gesunden Gruppe, auf Grund von anderen Ursachen erniedrigt waren. Mögliche andere Ursachen sind normale Fluktuation (PANCIERA, 1999), extreme Anstrengung (FERGUSON, 2007) sowie inadäquate Kalorienaufnahme (DIAZ ESPINEIRA et al., 2007). Wenn die DCM der Auslöser des Euthyroid Sick Syndrom wäre, würde man das Euthyroid Sick Syndrom vor allem in den fortgeschrittenen Krankheitsstadien der DCM erwarten (KANTROWITZ et al., 2001). Die sieben DCM kranken Hunde mit erniedrigten T₄ Werten waren auf drei der vier möglichen DCM Untergruppen verteilt. Somit spricht diese Studie dafür, dass ein Euthyroid Sick Syndrom aufgrund einer DCM sehr unwahrscheinlich ist.

4. Hypothyreose und ventrikuläre Extrasystolen

Die DCM beim Dobermann zeichnet sich durch das häufige Vorhandensein von ventrikulären Extrasystolen und ventrikulären Tachyarrhythmien aus (WEISS et al., 2010b). Bei einigen Menschen mit Hypothyreose wurden bösartige ventrikuläre Arrhythmien beschrieben (PECHTER & OSBORN, 1986; KUMAR et al., 1987). Diese Arrhythmien scheinen durch die Therapie der Hypothyreose bei den Menschen zu verschwinden (OSBORN et al., 1999; ELLIS & MURRAY, 2008). Ausgehend von der Hypothese, dass die Hypothyreose ventrikuläre Extrasystolen bei Hunden verursacht und es dadurch zu einer sekundären durch Tachykardie induzierten DCM kommt, würde man mehr ventrikuläre Extrasystolen bei Hunden, die nur an Hypothyreose erkrankt sind, erwarten. In der hier vorgestellten Studie gab es jedoch weder einen signifikanten Unterschied in der Anzahl der ventrikulären Extrasystolen zwischen der gesunden und hypothyreoten Gruppe, noch zwischen der DCM und der DCM + Hypothyreose

Gruppe. Zusätzlich vergrößerte sich die Anzahl der ventrikulären Extrasystolen in der Follow Up Studie unter optimal eingestellter Hypothyreosetherapie. Aufgrund der Ergebnisse dieser Studie, sind die ventrikulären Extrasystolen beim Dobermann durch die DCM und nicht durch die Hypothyreose bedingt.

5. Einfluss der Hypothyreose auf die Ätiologie und Progression der DCM

Sowohl die DCM (O`GRADY & HORNE, 1998; WESS et al., 2010c), als auch die Hypothyreose (PANCIERA, 1994b; MEEKING, 2005; MOONEY, 2011) sind beides häufige Erkrankungen beim Dobermann Pinscher. Obwohl diese Studie zeigte, dass Dobermänner mit DCM ein 2,26-fach erhöhtes Risiko haben zusätzlich eine Hypothyreose zu entwickeln, scheint die Hypothyreose keine Rolle in der Entwicklung oder Progression der DCM zu spielen. Diese Aussage wird durch mehrere Ergebnisse der vorliegenden Studie untermauert.

So gab es zum einen keinen Unterschied in der kardialen Größe oder der Anzahl der ventrikulären Extrasystolen zwischen der Gruppe mit den gesunden Hunden im Vergleich zu der hypothyreoten Gruppe. Zum anderen kam es zum Fortschreiten der DCM trotz optimal eingestellter Hypothyreose Therapie bei Hunden, die von beiden Krankheiten betroffen waren. Da Hypothyreose eine verminderte Kontraktilität des Herzens verursachen kann (PANCIERA, 2001; KLEIN & DANZI, 2007; SCOTT-MONCRIEFF, 2012), wird in der Literatur immer noch kontrovers diskutiert, ob Hypothyreose eine DCM auslösen kann oder nicht (MOONEY, 2011). Wie oben schon genannt, gab es keinen Unterschied in der kardialen Größe zwischen der gesunden und der hypothyreoten Gruppe oder der DCM kranken und der DCM + Hypothyreose Gruppe. Obwohl in ein paar Fallberichten (PHILLIPS & HARKIN, 2003; FLOOD & HOOVER, 2009) eine Verbesserung der kardialen Funktion unter Therapie der Hypothyreose nachgewiesen werden konnte, kam es bei den Hunden in der Follow-Up Studie trotz optimal eingestellter Hypothyreosetherapie zu einer Verschlechterung der echokardiographischen Parameter. Des Weiteren konnte weder ein Unterschied des Gesamt- oder relativen Schilddrüsenvolumens im Schilddrüsenultraschall, noch des Gesamt T₄-Wertes zwischen der gesunden und der DCM kranken Gruppe oder zwischen der hypothyreoten und der DCM + Hypothyreose Gruppe festgestellt werden. Es hätte mehr anormale Schilddrüsenvultraschallbefunde und

erniedrigte T₄-Werte in der DCM kranken Gruppe geben müssen, wenn man vermutet, dass sich die DCM und die Hypothyreose gegenseitig beeinflussen. Diese ganzen Ergebnisse sprechen eindeutig gegen eine Rolle der Hypothyreose in der Ätiologie oder Progression der DCM in Dobermann Pinschern.

Wenn die Hypothyreose keine Rolle in der Ätiologie oder Progression der DCM in Dobermann Pinschern spielt, stellt sich die Frage wie dann das 2,26-fach erhöhte relative Risiko bei DCM erkrankten Dobermännern zusätzlich von Hypothyreose betroffen zu sein erklärt werden kann? Eine mögliche Begründung ist, dass Dobermänner eine Rasseprädisposition für beide Erkrankungen, völlig unabhängig voneinander aufweisen. Deshalb könnte es zu einem häufigeren gemeinsamen Auftreten der beiden Krankheiten, ohne eine ursächliche Verbindung, kommen (SCOTT-MONCRIEFF, 2007). Diese Hypothese wird durch die Tatsache bestärkt, dass beide Erkrankungen vorwiegend ältere Hunde betreffen und die Hunde der gesunden Gruppe in dieser Studie im Vergleich zu den DCM kranken Hunden signifikant jünger waren.

Eine andere Möglichkeit wäre ein gemeinsamer Pfad in der Pathogenese der beiden Erkrankungen, wie zum Beispiel eine immunmediierte Ursache. Immunologische Prozesse könnten eine Rolle in der Pathogenese der DCM spielen (TIDHOLM et al., 2001b; O'GRADY & O'SULLIVAN, 2004). Bei Versuchstieren, sowie beim Menschen wurden Autoantikörper gegen den kardialen β-Rezeptor (LIMAS, 1996), gegen die schweren α- und β-Myosin Ketten (CAFORIO et al., 1992) und weitere kardiale Strukturen (TIDHOLM et al., 2001b) gefunden. Eine andere Studie scheiterte jedoch daran, anormale antimyokardiale Antikörper bei Hunden mit DCM nachzuweisen (COBB et al., 1994). In einer Kolonie Cocker Spaniels mit DCM konnten jedoch antimitochondriale Antikörper in 30 % der Fälle gefunden werden (DAY, 1996).

Erworbene primäre Hypothyreose wird in die zwei pathologische Formen lymphozytäre Thyroiditis und idiopathische Atrophie unterteilt (GRAHAM et al., 2007; SCOTT-MONCRIEFF, 2007). Es wurde viel Forschung betrieben, um die Ursache und den Verlauf der lymphozytären Thyroiditis besser zu verstehen. Das dog leukocyte antigen (DLA) DLA-DQA1*00101 Allel wird mit einem erhöhten Risiko für Hypothyreose in Verbindung gebracht. Dieses Allel ist besonders beim Dobermann Pinscher verbreitet (KENNEDY et al., 2006a). Überdies tritt Hypothyreose oft gemeinsam mit anderen immunmedierten Erkrankungen, wie

Hypoadrenokortizismus oder Diabetes mellitus, auf (FORD et al., 1993; SCOTT-MONCRIEFF, 2007). Somit ist eine gemeinsame Pathogenese auch eine denkbare Erklärung für das häufige gemeinsame Auftreten von DCM und Hypothyreose. Aber weitere Studien sind notwendig um diese Hypothese zu bestätigen.

6. Limitationen und Ausblick

Eine Limitation der Studie war, dass alle Hunde, die an DCM erkrankt waren, kardiale Therapie abgestimmt auf ihren individuellen Bedarf bekamen. Deshalb erhielt, besonders in der DCM + Hypothyreose Gruppe, fast jeder Hund eine unterschiedliche kardiale Therapie. Diese kardiale Therapie wurde aber zwischen der ersten Untersuchung und der Kontrolluntersuchung der Follow-Up Studie nicht verändert. Jedoch kann aus diesem Grund ein Einfluss der kardialen Therapie auf die Ergebnisse dieser Studie nicht vollständig ausgeschlossen werden. Eine weitere wichtige Limitation ist die geringe Anzahl der Hunde in der Follow-Up Studie.

In dieser Studie wurde mit Hilfe der aktuellsten diagnostischen Methoden in einer großen Kohorte von Dobermännern die Rolle der Hypothyreose in Bezug auf die dilatative Kardiomyopathie des Dobermanns erneut untersucht. Basierend auf den Ergebnissen dieser Studie lässt sich schlussfolgern, dass die Hypothyreose keinen Einfluss auf die Ätiologie oder Progression der DCM beim Dobermann Pinscher hat. Außerdem ist das Euthyroid Sick Syndrom ein ungewöhnlicher Befund beim Dobermann mit DCM. Daraus folgt, dass alle Hunde mit erniedrigten T₄- Werten auf das Vorhandensein einer Hypothyreose untersucht werden sollten.

Obwohl die Aussagekraft der Follow-Up Studie aufgrund der niedrigen Tierzahl nur gering ist, lässt sich dennoch erkennen, dass es unter optimal eingestellter Hypothyreosetherapie beim Dobermann mit DCM zu keinem Stillstand oder einer Verbesserung, sondern im Gegenteil, zu einer weiteren Verschlechterung der kardialen Parameter kommt. Um diese Hypothese zu bekräftigen, sollte dieser Effekt allerdings in Folgestudien mit größeren Tierzahlen und einer Kontrollgruppe überprüft werden. Nichtsdestotrotz sollte ein Dobermann, der sowohl an DCM, als auch an Hypothyreose erkrankt ist, für beide Krankheiten therapiert werden. Eine alleinige Therapie der Hypothyreose ist nicht ausreichend.

V. ZUSAMMENFASSUNG

Die dilative Kardiomyopathie (DCM) ist die häufigste erworbene Herzerkrankung bei großen Hunden (TIDHOLM et al., 2001b; O'GRADY & O'SULLIVAN, 2004). Mit einer kumulativen Prävalenz von 58,2 % ist der europäische Dobermann für diese Erkrankung überrepräsentiert (WESS et al., 2010c). Die DCM ist gekennzeichnet durch das einzelne oder gemeinsame Auftreten von ventrikulären Arrhythmien und systolischer Dysfunktion (CALVERT et al., 1997b; CALVERT et al., 2000a).

Eine systolische Dysfunktion kann auch durch eine erworbene primäre Hypothyreose verursacht werden. Diese ist eine der häufigsten endokrinen Störungen beim Hund (GRAHAM et al., 2007). Erneut hat der Dobermann für diese Krankheit ein erhöhtes Risiko (DIXON et al., 1999). Aus diesem Grund wird kontrovers diskutiert, ob die Hypothyreose eine Rolle bei der Ätiologie und der Progression der DCM spielen könnte (KIENLE et al., 1994; SCOTT-MONCRIEFF, 2007).

Ziel dieser Studie war es deshalb, eine mögliche Verbindung zwischen Hypothyreose und DCM in einer großen Kohorte von Dobermännern mit den aktuellen diagnostischen Möglichkeiten zu untersuchen. Des Weiteren sollten die therapeutischen Effekte der Hypothyreosetherapie auf die DCM und das Vorkommen eines Euthyroid Sick Syndroms in den verschiedenen Stadien der DCM überprüft werden. Das Euthyroid Sick Syndrom bezeichnet einen Zustand, bei dem gleichzeitig auftretende nichtthyroidale Erkrankungen eine Erniedrigung der Serumkonzentration der zirkulierenden Schilddrüsenhormone bewirken, ohne dass eine Pathologie der Schilddrüse vorliegt. Aus diesem Grund erniedrigte Thyroxin (T_4)-Werte und in seltenen Fällen auch freies Thyroxin (FT_4)-Werte können irreführend sein und zur Fehldiagnose von Hypothyreose führen (KANTROWITZ et al., 2001).

In dieser prospektiven Studie wurden 175 Dobermann Pinscher mit Herzultraschall und 24-Stunden-EKG auf das Vorhandensein einer DCM untersucht. Das Gesamt T_4 im Serum und ein Schilddrüsenultraschall fungierten als erste Screeningparameter für die Hypothyreose. Erniedrigte T_4 -Werte wurde mit Hilfe eines Thyroidea stimulierendes Hormon (TSH)-Stimulationstestes oder

FT₄ /canines TSH Messungen weiter abgeklärt. Zusätzlich wurde eine Follow-Up Studie bei den Hunden der DCM + Hypothyreose Gruppe durchgeführt.

Mit Hilfe dieser Tests konnten die Hunde in die folgenden vier Gruppen eingeteilt und miteinander verglichen werden: 1. Gesund (107 Hunde), 2. Hypothyreot (11 Hunde), 3. DCM (45 Hunde), 4. DCM + Hypothyreose (12 Hunde). Die gesunden Hunde waren signifikant jünger als die DCM oder die DCM + Hypothyreose Gruppe. Des Weiteren waren die hypothyreoten Hunde signifikant jünger als die Hunde der DCM + Hypothyreose Gruppe. Die T₄-Werte, sowie die Schilddrüsenvolumina, waren äquivalent in der gesunden und der DCM kranken Gruppe. Das Euthyroid Sick Syndrom wurde diagnostiziert, wenn die Hunde nur einen erniedrigten T₄-Wert und DCM hatten, die übrigen Schilddrüsentests allerdings unauffällig waren (sieben Hunde). Weder ventrikuläre Extrasystolen, noch echokardiographische Parameter unterschieden sich zwischen der gesunden und der hypothyreoten, noch der DCM und der DCM + Hypothyreose Gruppe. DCM kranke Hunde hatten jedoch ein 2,26-fach erhöhtes Risiko zusätzlich von Hypothyreose betroffen zu sein. Trotz optimal eingestellter Hypothyreosetherapie kam es bei den Hunden, die sowohl an DCM, als auch an Hypothyreose erkrankt waren, zum Fortschreiten der Herzerkrankung.

Somit sollte ein Dobermann, der sowohl an DCM als auch an Hypothyreose erkrankt ist, für beide Krankheiten therapiert werden. Eine alleinige Therapie der Hypothyreose ist nicht ausreichend. Des Weiteren ist das Euthyroid Sick Syndrom ein ungewöhnliches Phänomen bei den Dobermann Pinschern mit DCM, da die T₄-Werte sowie die Prozentzahlen der Hunde mit erniedrigten T₄-Werten in der gesunden sowie der DCM kranken Gruppe gleich waren. Zusätzlich würde man das Euthyroid Sick Syndrom vor allem in den fortgeschrittenen DCM Stadien erwarten, dies war jedoch nicht der Fall. Die sieben Hunde mit Euthyroid Sick Syndrom verteilten sich auf drei von vier möglichen DCM Untergruppen. Deshalb sollten an DCM erkrankte Dobermänner mit erniedrigten T₄-Werten auf das Vorliegen einer Hypothyreose untersucht werden.

Obwohl Dobermann Pinscher mit DCM ein erhöhtes Risiko haben, zusätzlich von Hypothyreose betroffen zu sein, konnte basierend auf den Ergebnissen dieser Studie kein Einfluss der Hypothyreose auf die Ätiologie oder Progression der DCM festgestellt werden.

VI. SUMMARY

Dilated cardiomyopathy (DCM) is the most common acquired cardiac disease in large and giant breed dogs (TIDHOLM et al., 2001b; O'GRADY & O'SULLIVAN, 2004). The Doberman Pinscher is with a cumulative prevalence of 58.2 % over-represented (WEISS et al., 2010c). The DCM in this breed is characterized by the presence of ventricular arrhythmias, which can be detected alone or in combination with a systolic dysfunction, which represents the classical form of DCM (CALVERT et al., 1997b; CALVERT et al., 2000a).

A systolic dysfunction could also be caused by acquired primary hypothyroidism. This disease is one of the most common endocrine disorders in dogs (GRAHAM et al., 2007). Again the Doberman Pinscher bears a significantly higher risk (DIXON et al., 1999). This is why it is still controversially discussed, if hypothyroidism might play a role in the etiology or progression of DCM (KIENLE et al., 1994; SCOTT-MONCRIEFF, 2007).

Therefore the aim of this study was to examine a possible relationship between hypothyroidism and DCM in a large cohort of Doberman Pinschers using the most recent diagnostic methods. Additionally the therapeutic benefits of hypothyroid treatment on the progression of DCM and the presence of the euthyroid sick syndrome in different stages of DCM should be evaluated. The euthyroid sick syndrome refers to a state, where concurrent nonthyroidal illness causes suppression of serum concentrations of circulating thyroid hormone without true pathology of the thyroid gland. Decreased total thyroxine (TT₄) and to a lesser degree free total thyroxine (fT₄) in euthyroid sick syndrome can be misleading and might result in an erroneous diagnosis of hypothyroidism (KANTROWITZ et al., 2001).

In this prospective trial 175 Doberman Pinschers were examined using echocardiography and 24-hour-ambulatory ECG recordings as screening tests for DCM. The TT₄ and the thyroid ultrasonography were used as initial screening tests for hypothyroidism. Low TT₄ values were followed-up by a thyroidea stimulating hormone (TSH)-test or fT₄/cTSH measurements. Additionally, a follow-up study of dogs affected by both, DCM and hypothyroidism, under optimal treatment for hypothyroidism was conducted.

With the help of these tests, the dogs could be categorized into the following four groups. 1. Healthy (107 dogs), 2. Hypothyroid (11 dogs), 3. DCM (45 dogs), and 4. DCM + hypothyroidism (12 dogs). Healthy dogs were significantly younger than dogs diagnosed with DCM or DCM + hypothyroidism. Furthermore, the hypothyroid dogs were significantly younger than the DCM + hypothyroidism group. TT₄ values as well as the thyroid volumes were equivalent in the healthy dogs and in those with DCM. Dogs were classified as euthyroid sick, if they had a low TT₄ only and DCM. The rest of the thyroid diagnostics were normal in this case. Neither ventricular premature complexes nor echocardiographic parameters differed between the healthy and the hypothyroid dogs or the DCM or DCM + hypothyroidism group. Dogs with DCM had a 2.26-fold higher risk of also being affected by hypothyroidism. Despite optimal thyroid treatment in dogs suffering from hypothyroidism and DCM, there was a progression of the heart disease.

Consequently a Dobermann Pinscher suffering from DCM and hypothyroidism should be treated for both diseases. A sole treatment of the hypothyroidism is not sufficient. Additionally an euthyroid sick syndrome is an unusual phenomenon in Doberman Pinschers with DCM, because the TT₄ values as well as the the percentages of low TT₄ dogs in the healthy and DCM group were similar in this study. Furthermore one would suspect to find the euthyroid sick syndrome more often in advanced disease stages, however, this was not the case, as the seven euthyroid sick dogs are distributed to three of the four possible DCM subgroups. This is why Doberman Pinschers affected by DCM, which have low TT₄ values, should be tested for the presence of hypothyroidism.

Although Doberman Pinschers with DCM have an increased risk to be additionally affected by hypothyroidism, based on the results of this study, it could be demonstrated, that hypothyroidism has no influence on the etiology or progression of the DCM.

VII. LITERATURVERZEICHNIS

Armstrong PW, Stopps TP, Ford SE, de Bold AJ. Rapid ventricular pacing in the dog: pathophysiologic studies of heart failure. *Circulation* 1986; 74: 1075-84.

Atkins CE. The role of noncardiac disease in the development and precipitation of heart failure. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 1991; 21: 1035-80.

Baloi PA (2003) Konventionelle und moderne Methoden der Echokardiografie zur Erweiterung und Verbesserung der Frühdiagnostik der dilatativen Kardiomyopathie beim Dobermann. In: Diss vet med. Ludwig-Maximilians-Universität, München

Beaver BV, Haug LI. Canine behaviors associated with hypothyroidism. *J Am Anim Hosp Assoc* 2003; 39: 431-4.

Bengel FM, Nekolla SG, Ibrahim T, Weniger C, Ziegler SI, Schwaiger M. Effect of thyroid hormones on cardiac function, geometry, and oxidative metabolism assessed noninvasively by positron emission tomography and magnetic resonance imaging. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 1822-7.

Bezdah L, Slimene H, Kammoun M, Haddad A, Belhani A. [Hypothyroid dilated cardiomyopathy]. *Ann Cardiol Angeiol (Paris)* 2004; 53: 217-20.

Biondi B. Mechanisms in endocrinology: Heart failure and thyroid dysfunction. *Eur J Endocrinol* 2012; 167: 609-18.

Boltwood CM, Tei C, Wong M, Shah PM. Quantitative echocardiography of the mitral complex in dilated cardiomyopathy: the mechanism of functional mitral regurgitation. *Circulation* 1983; 68: 498-508.

Boretti FS, Reusch CE. Endogenous TSH in the diagnosis of hypothyroidism in dogs. *Schweiz Arch Tierheilkd* 2004; 146: 183-8.

Boretti FS, Sieber-Ruckstuhl NS, Willi B, Lutz H, Hofmann-Lehmann R, Reusch CE. Comparison of the biological activity of recombinant human thyroid-stimulating hormone with bovine thyroid-stimulating hormone and evaluation of recombinant human thyroid-stimulating hormone in healthy dogs of different breeds. Am J Vet Res 2006; 67: 1169-72.

Boretti FS, Sieber-Ruckstuhl NS, Wenger-Riggenbach B, Gerber B, Lutz H, Hofmann-Lehmann R, Reusch CE. Comparison of 2 doses of recombinant human thyrotropin for thyroid function testing in healthy and suspected hypothyroid dogs. J Vet Intern Med 2009; 23: 856-61.

Bromel C, Pollard RE, Kass PH, Samii VF, Davidson AP, Nelson RW. Ultrasonographic evaluation of the thyroid gland in healthy, hypothyroid, and euthyroid Golden Retrievers with nonthyroidal illness. J Vet Intern Med 2005; 19: 499-506.

Bromel C, Pollard RE, Kass PH, Samii VF, Davidson AP, Nelson RW. Comparison of ultrasonographic characteristics of the thyroid gland in healthy small-, medium-, and large-breed dogs. Am J Vet Res 2006; 67: 70-7.

Broschek C, Distl O. [Dilated cardiomyopathy (DCM) in dogs--pathological, clinical, diagnosis and genetic aspects]. Dtsch Tierarztl Wochenschr 2005; 112: 380-5.

Buchanan JW, Bucheler J. Vertebral scale system to measure canine heart size in radiographs. J Am Vet Med Assoc 1995; 206: 194-9.

Caforio AL, Grazzini M, Mann JM, Keeling PJ, Bottazzo GF, McKenna WJ, Schiaffino S. Identification of alpha- and beta-cardiac myosin heavy chain isoforms as major autoantigens in dilated cardiomyopathy. Circulation 1992; 85: 1734-42.

Calvert CA, Chapman WL, Jr., Toal RL. Congestive cardiomyopathy in Doberman pinscher dogs. J Am Vet Med Assoc 1982; 181: 598-602.

Calvert CA. Dilated Congestive Cardiomyopathy in Doberman Pinschers. Compendium on Continuing Education for the Practising Veterinarian 1986; 8(6): 417-30.

Calvert CA, Brown J. Use of M-mode echocardiography in the diagnosis of congestive cardiomyopathy in Doberman pinschers. J Am Vet Med Assoc 1986; 189: 293-7.

Calvert CA, Jacobs GJ, Pickus CW. Bradycardia-associated episodic weakness, syncope, and aborted sudden death in cardiomyopathic Doberman Pinschers. J Vet Intern Med 1996; 10: 88-93.

Calvert CA, Pickus CW, Jacobs GJ, Brown J. Signalment, survival, and prognostic factors in Doberman pinschers with end-stage cardiomyopathy. J Vet Intern Med 1997a; 11: 323-6.

Calvert CA, Hall G, Jacobs G, Pickus C. Clinical and pathologic findings in Doberman pinschers with occult cardiomyopathy that died suddenly or developed congestive heart failure: 54 cases (1984-1991). J Am Vet Med Assoc 1997b; 210: 505-11.

Calvert CA, Jacobs GJ, Medleau L, Pickus CW, Brown J, McDermott M. Thyroid-stimulating hormone stimulation tests in cardiomyopathic Doberman pinschers: a retrospective study. J Vet Intern Med 1998; 12: 343-8.

Calvert CA, Jacobs GJ, Smith DD, Rathbun SL, Pickus CW. Association between results of ambulatory electrocardiography and development of cardiomyopathy during long-term follow-up of Doberman pinschers. J Am Vet Med Assoc 2000a; 216: 34-9.

Calvert CA, Jacobs G, Pickus CW, Smith DD. Results of ambulatory electrocardiography in overtly healthy Doberman Pinschers with echocardiographic abnormalities. J Am Vet Med Assoc 2000b; 217: 1328-32.

Calvert CA, Wall M. Results of ambulatory electrocardiography in overtly healthy Doberman Pinschers with equivocal echocardiographic evidence of dilated cardiomyopathy. *J Am Vet Med Assoc* 2001; 219: 782-4.

Calvert CA, Brown J. Influence of antiarrhythmia therapy on survival times of 19 clinically healthy Doberman pinschers with dilated cardiomyopathy that experienced syncope, ventricular tachycardia, and sudden death (1985-1998). *J Am Anim Hosp Assoc* 2004; 40: 24-8.

Calvert CA, Meurs KM. Cardiomyopathy in Doberman Pinschers. In: Kirk's Current Veterinary Therapy XIV. Bonagura JD, Twedt DC, eds. St. Louis: Saunders Elsevier 2009: 800-3.

Cobb MA, Odedra R, Latif N, Dunn MJ. Use of indirect immunofluorescence and western blotting to assess the role of circulating antimyocardial antibodies in dogs with dilated cardiomyopathy. *Res Vet Sci* 1994; 56: 245-51.

Conaway DH, Padgett GA, Bunton TE, Nachreiner R, Hauptman J. Clinical and histological features of primary progressive, familial thyroiditis in a colony of borzoi dogs. *Vet Pathol* 1985; 22: 439-46.

Cory CR, Shen H, O'Brien PJ. Compensatory asymmetry in down-regulation and inhibition of the myocardial Ca²⁺ cycle in congestive heart failure produced in dogs by idiopathic dilated cardiomyopathy and rapid ventricular pacing. *J Mol Cell Cardiol* 1994; 26: 173-84.

Côté E. Electrocardiography and Cardiac Arrhythmias. In: Textbook of Veterinary Internal Medicine. Ettinger SJ, Feldman EC, eds. St. Louis: Elsevier Saunders 2009 2009: 1159-87.

COVE. Controlled clinical evaluation of enalapril in dogs with heart failure: results of the Cooperative Veterinary Enalapril Study Group. The COVE Study Group. *J Vet Intern Med* 1995; 9: 243-52.

Crispin SM, Barnett KC. Arcus lipoides corneae secondary to hypothyroidism in the Alsatian. *J Small Anim Pract* 1978; 19: 127-42.

Crowley WF, Jr., Ridgway EC, Bough EW, Francis GS, Daniels GH, Kourides IA, Myers GS, Maloof F. Noninvasive evaluation of cardiac function in hypothyroidism. Response to gradual thyroxine replacement. *N Engl J Med* 1977; 296: 1-6.

Daminet S, Fifle L, Paradis M, Duchateau L, Moreau M. Use of recombinant human thyroid-stimulating hormone for thyrotropin stimulation test in healthy, hypothyroid and euthyroid sick dogs. *Can Vet J* 2007; 48: 1273-9.

Danzi S, Klein I. Thyroid hormone and blood pressure regulation. *Curr Hypertens Rep* 2003; 5: 513-20.

Day MJ. Inheritance of serum autoantibody, reduced serum IgA and autoimmune disease in a canine breeding colony. *Vet Immunol Immunopathol* 1996; 53: 207-19.

Diaz-Espineira MM, Galac S, Mol JA, Rijnberk A, Kooistra HS. Thyrotropin-releasing hormone-induced growth hormone secretion in dogs with primary hypothyroidism. *Domest Anim Endocrinol* 2008; 34: 176-81.

Diaz Espineira MM, Mol JA, Peeters ME, Pollak YW, Iversen L, van Dijk JE, Rijnberk A, Kooistra HS. Assessment of thyroid function in dogs with low plasma thyroxine concentration. *J Vet Intern Med* 2007; 21: 25-32.

Dixon RM, Mooney CT. Evaluation of serum free thyroxine and thyrotropin concentrations in the diagnosis of canine hypothyroidism. *J Small Anim Pract* 1999a; 40: 72-8.

Dixon RM, Mooney CT. Canine serum thyroglobulin autoantibodies in health, hypothyroidism and non-thyroidal illness. *Res Vet Sci* 1999b; 66: 243-6.

Dixon RM, Reid SW, Mooney CT. Epidemiological, clinical, haematological and biochemical characteristics of canine hypothyroidism. *Vet Rec* 1999; 145: 481-7.

Doliger S, Delverdier M, More J, Longeart L, Regnier A, Magnol JP. Histochemical study of cutaneous mucins in hypothyroid dogs. *Vet Pathol* 1995; 32: 628-34.

Dukes-McEwan J, Borgarelli M, Tidholm A, Vollmar AC, Haggstrom J. Proposed guidelines for the diagnosis of canine idiopathic dilated cardiomyopathy. *J Vet Cardiol* 2003; 5: 7-19.

Ellis CR, Murray KT. When an ICD is not the answer... hypothyroidism-induced cardiomyopathy and torsades de pointes. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2008; 19: 1105-7.

Ettinger SJ, Benitz AM, Ericsson GF, Cifelli S, Jernigan AD, Longhofer SL, Trimboli W, Hanson PD. Effects of enalapril maleate on survival of dogs with naturally acquired heart failure. The Long-Term Investigation of Veterinary Enalapril (LIVE) Study Group. *J Am Vet Med Assoc* 1998; 213: 1573-7.

Everett RM, McGann J, Wimberly HC, Althoff J. Dilated cardiomyopathy of Doberman pinschers: retrospective histomorphologic evaluation of heart from 32 cases. *Vet Pathol* 1999; 36: 221-7.

Ferguson DC. Update on diagnosis of canine hypothyroidism. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 1994; 24: 515-39.

Ferguson DC. Testing for hypothyroidism in dogs. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 2007; 37: 647-69, v.

Flood JA, Hoover JP. Improvement in myocardial dysfunction in a hypothyroid dog. *Can Vet J* 2009; 50: 828-34.

Ford SL, Nelson RW, Feldman EC, Niwa D. Insulin resistance in three dogs with hypothyroidism and diabetes mellitus. *J Am Vet Med Assoc* 1993; 202: 1478-80.

Frank LA. Comparison of thyrotropin-releasing hormone (TRH) to thyrotropin (TSH) stimulation for evaluating thyroid function in dogs. *J Am Anim Hosp Assoc* 1996; 32: 481-7.

Fuentes VL, Corcoran B, French A, Schober KE, Kleemann R, Justus C. A double-blind, randomized, placebo-controlled study of pimobendan in dogs with dilated cardiomyopathy. *J Vet Intern Med* 2002; 16: 255-61.

Fuentes VL. Inotropes: Inodilators. In: Textbook of veterinary internal medicine. Ettinger SJ, feldman EC, eds. St. Louis, Missouri: Saunders, Elsevier 2009: 1202-6.

Gelzer AR, Kraus MS, Rishniw M, Hemsley SA, Moise NS. Combination therapy with mexiletine and sotalol suppresses inherited ventricular arrhythmias in German shepherd dogs better than mexiletine or sotalol monotherapy: a randomized cross-over study. *J Vet Cardiol* 2010; 12: 93-106.

Geraghty N (2011) Vergleich zweier verschiedener Holterkriterien zur Diagnose des arrhythmischen Stadiums der dilatativen Kardiomyopathie beim Dobermann. In: Diss med vet. Ludwig-Maximilians-Universität, Munich. 1-105

Gerritsen RJ, van den Brom WE, Stokhof AA. Relationship between atrial fibrillation and primary hypothyroidism in the dog. *Vet Q* 1996; 18: 49-51.

Gosselin SJ, Capen CC, Martin SL. Histologic and ultrastructural evaluation of thyroid lesions associated with hypothyroidism in dogs. *Vet Pathol* 1981; 18: 299-309.

Graham PA, Refsal KR, Nachreiner RF. Etiopathologic findings of canine hypothyroidism. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 2007; 37: 617-31, v.

Haggstrom J, Boswood A, O'Grady M, Jons O, Smith S, Swift S, Borgarelli M, Gavaghan B, Kresken JG, Patteson M, Ablad B, Bussadori CM, Glaus T, Kovacevic A, Rapp M, Santilli RA, Tidholm A, Eriksson A, Belanger MC, Deinert M, Little CJ, Kvart C, French A, Ronn-Landbo M, Wess G, Eggertsdotter A, Lynne O'Sullivan M, Schneider M, Lombard CW, Dukes-McEwan J, Willis R, Louvet A, Difruscia R. Longitudinal Analysis of Quality of Life, Clinical, Radiographic, Echocardiographic, and Laboratory Variables in Dogs with Myxomatous Mitral Valve Disease Receiving Pimobendan or Benazepril: The QUEST Study. *J Vet Intern Med* 2013;

Hazlett MJ, Maxie MG, Allen DG, Wilcock BP. A retrospective study of heart disease in doberman pinscher dogs. *Can Vet J* 1983; 24: 205-10.

Hess RS, Kass PH, Van Winkle TJ. Association between diabetes mellitus, hypothyroidism or hyperadrenocorticism, and atherosclerosis in dogs. *J Vet Intern Med* 2003; 17: 489-94.

Higgins MA, Rossmeisl JH, Jr., Panciera DL. Hypothyroid-associated central vestibular disease in 10 dogs: 1999-2005. *J Vet Intern Med* 2006; 20: 1363-9.

Holler PJ, Wess G. Sphericity Index and E-Point-to-Septal-Separation (EPSS) to Diagnose Dilated Cardiomyopathy in Doberman Pinschers. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 2014; 28: 123-9.

IMPROVE. Acute and short-term hemodynamic, echocardiographic, and clinical effects of enalapril maleate in dogs with naturally acquired heart failure: results of the Invasive Multicenter PROspective Veterinary Evaluation of Enalapril study. The IMPROVE Study Group. *J Vet Intern Med* 1995; 9: 234-42.

Indrieri RJ, Whalen LR, Cardinet GH, Holliday TA. Neuromuscular abnormalities associated with hypothyroidism and lymphocytic thyroiditis in three dogs. *J Am Vet Med Assoc* 1987; 190: 544-8.

Jaggy A, Oliver JE, Ferguson DC, Mahaffey EA, Glaus T, Jr. Neurological

manifestations of hypothyroidism: a retrospective study of 29 dogs. J Vet Intern Med 1994; 8: 328-36.

Johnson C, Olivier NB, Nachreiner R, Mullaney T. Effect of ^{131}I -induced hypothyroidism on indices of reproductive function in adult male dogs. J Vet Intern Med 1999; 13: 104-10.

Kahaly G, Mohr-Kahaly S, Beyer J, Meyer J. Left ventricular function analyzed by Doppler and echocardiographic methods in short-term hypothyroidism. Am J Cardiol 1995; 75: 645-8.

Kahaly GJ, Dillmann WH. Thyroid hormone action in the heart. Endocr Rev 2005; 26: 704-28.

Kantrowitz LB, Peterson ME, Melian C, Nichols R. Serum total thyroxine, total triiodothyronine, free thyroxine, and thyrotropin concentrations in dogs with nonthyroidal disease. J Am Vet Med Assoc 2001; 219: 765-9.

Keene BD, Bonagura JD. Management of Heart Failure in Dogs. In: Kirk's Current Veterinary Therapy XIV. Bonagura JD, Twedt DC, eds. St. Louis: Saunders Elsevier 2009:

Keene BW, Panciera DP, Atkins CE, Regitz V, Schmidt MJ, Shug AL. Myocardial L-carnitine deficiency in a family of dogs with dilated cardiomyopathy. J Am Vet Med Assoc 1991; 198: 647-50.

Kennedy LJ, Huson HJ, Leonard J, Angles JM, Fox LE, Wojciechowski JW, Yuncker C, Happ GM. Association of hypothyroid disease in Doberman Pinscher dogs with a rare major histocompatibility complex DLA class II haplotype. Tissue Antigens 2006a; 67: 53-6.

Kennedy LJ, Quarmby S, Happ GM, Barnes A, Ramsey IK, Dixon RM, Catchpole B, Rusbridge C, Graham PA, Hillbertz NS, Roethel C, Dodds WJ,

Carmichael NG, Ollier WE. Association of canine hypothyroidism with a common major histocompatibility complex DLA class II allele. *Tissue Antigens* 2006b; 68: 82-6.

Kern T, Riis R. Ocular manifestations of secondary hyperlipidemia associated with hypothyroidism and uveitis in a dog. *J Am Anim Hosp Assoc* 1980; 16: 907-14.

Khaleeli AA, Memon N. Factors affecting resolution of pericardial effusions in primary hypothyroidism: a clinical, biochemical and echocardiographic study. *Postgrad Med J* 1982; 58: 473-6.

Khochtali I, Hamza N, Harzallah O, Hamdi S, Saad J, Golli M, Mahjoub S. Reversible dilated cardiomyopathy caused by hypothyroidism. *Int Arch Med* 2011; 4: 20.

Kienle RD, Bruyette D, Pion PD. Effects of thyroid hormone and thyroid dysfunction on the cardiovascular system. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 1994; 24: 495-507.

Kittleson MD, Keene B, Pion PD, Loyer CG. Results of the multicenter spaniel trial (MUST): taurine- and carnitine-responsive dilated cardiomyopathy in American cocker spaniels with decreased plasma taurine concentration. *J Vet Intern Med* 1997; 11: 204-11.

Kittleson MD, Kienle RD (1998) *Small Animal Cardiovascular Medicine*, 1 st. edn. Mosby Inc., St. Louis. 1-558

Klein I, Ojamaa K. Thyroid hormone and the cardiovascular system. *N Engl J Med* 2001; 344: 501-9.

Klein I, Danzi S. Thyroid disease and the heart. *Circulation* 2007; 116: 1725-35.

Kono T, Sabbah HN, Stein PD, Brymer JF, Khaja F. Left ventricular shape as a determinant of functional mitral regurgitation in patients with severe heart failure secondary to either coronary artery disease or idiopathic dilated cardiomyopathy. Am J Cardiol 1991; 68: 355-9.

Kono T, Sabbah HN, Rosman H, Alam M, Jafri S, Goldstein S. Left ventricular shape is the primary determinant of functional mitral regurgitation in heart failure. J Am Coll Cardiol 1992; 20: 1594-8.

Kooistra HS, Diaz-Espineira M, Mol JA, van den Brom WE, Rijnberk A. Secretion pattern of thyroid-stimulating hormone in dogs during euthyroidism and hypothyroidism. Domest Anim Endocrinol 2000; 18: 19-29.

Kramer GA, Kittleson MD, Fox PR, Lewis J, Pion PD. Plasma taurine concentrations in normal dogs and in dogs with heart disease. J Vet Intern Med 1995; 9: 253-8.

Kraus MS, Thomason JD, Fallaw TL, Calvert CA. Toxicity in Doberman Pinchers with ventricular arrhythmias treated with amiodarone (1996-2005). J Vet Intern Med 2009; 23: 1-6.

Kumar A, Bhandari AK, Rahimtoola SH. Torsade de pointes and marked QT prolongation in association with hypothyroidism. Ann Intern Med 1987; 106: 712-3.

Ladenson PW, Sherman SI, Baughman KL, Ray PE, Feldman AM. Reversible alterations in myocardial gene expression in a young man with dilated cardiomyopathy and hypothyroidism. Proceedings of the National Academy of Sciences 1992; 89: 5251-5.

Lang RM, Bierig M, Devereux RB, Flachskampf FA, Foster E, Pellikka PA, Picard MH, Roman MJ, Seward J, Shanewise J, Solomon S, Spencer KT, St John Sutton M, Stewart W. Recommendations for chamber quantification. Eur J Echocardiogr 2006; 7: 79-108.

Limas CJ. Autoimmunity in dilated cardiomyopathy and the major histocompatibility complex. *Int J Cardiol* 1996; 54: 113-6.

Liu SK, Tilley LP, Tappe JP, Fox PR. Clinical and pathologic findings in dogs with atherosclerosis: 21 cases (1970-1983). *J Am Vet Med Assoc* 1986; 189: 227-32.

Lucke VM, Gaskell CJ, Wotton PR. Thyroid pathology in canine hypothyroidism. *Journal of Comparative Pathology* 1983; 93: 415-21.

MacGregor JM, Rozanski EA, McCarthy RJ, Sharkey LC, Winter MD, Brown DJ, Rush JE. Cholesterol-based pericardial effusion and aortic thromboembolism in a 9-year-old mixed-breed dog with hypothyroidism. *J Vet Intern Med* 2004; 18: 354-8.

Maier E, Wess G (2012) Analytische und klinische Evaluierung eines hochsensitiven Troponin-I-Assay bei der Dilatativen Kardiomyopathie des Dobermanns. 20. Jahrestagung der FG "Innere Medizin und klinische Labordiagnostik" der DVG (InnLab). Tierärztliche Praxis Kleintiere, Göttingen. A10

Mansourian AR. A review on cardiovascular diseases originated from subclinical hypothyroidism. *Pak J Biol Sci* 2012; 15: 58-67.

Martin MW, Stafford Johnson MJ, Celona B. Canine dilated cardiomyopathy: a retrospective study of signalment, presentation and clinical findings in 369 cases. *J Small Anim Pract* 2009; 50: 23-9.

Martin MWS, Stafford Johnson MJ, Strehlau G, King JN. Canine dilated cardiomyopathy: a retrospective study of prognostic findings in 367 clinical cases. *Journal of Small Animal Practice* 2010; 51: 428-36.

Mausberg TB, Wess G, Simak J, Keller L, Drogemuller M, Drogemuller C,

Webster MT, Stephenson H, Dukes-McEwan J, Leeb T. A locus on chromosome 5 is associated with dilated cardiomyopathy in Doberman Pinschers. PLoS One 2011; 6: e20042.

McCutcheon LJ, Cory CR, Nowack L, Shen H, Mirsalami M, Lahucky R, Kovac L, O'Grady M, Horne R, O'Brien PJ. Respiratory chain defect of myocardial mitochondria in idiopathic dilated cardiomyopathy of Doberman pinscher dogs. Can J Physiol Pharmacol 1992; 70: 1529-33.

Meeking SA. Thyroid disorders in the geriatric patient. Vet Clin North Am Small Anim Pract 2005; 35: 635-53.

Meurs KM, Spier AW, Wright NA, Hamlin RL. Comparison of in-hospital versus 24-hour ambulatory electrocardiography for detection of ventricular premature complexes in mature Boxers. J Am Vet Med Assoc 2001; 218: 222-4.

Meurs KM, Fox PR, Norgard M, Spier AW, Lamb A, Koplitz SL, Baumwart RD. A prospective genetic evaluation of familial dilated cardiomyopathy in the Doberman pinscher. J Vet Intern Med 2007; 21: 1016-20.

Meurs KM, Lahmers S, Keene BW, White SN, Oyama MA, Mauceli E, Lindblad-Toh K. A splice site mutation in a gene encoding for PDK4, a mitochondrial protein, is associated with the development of dilated cardiomyopathy in the Doberman pinscher. Hum Genet 2012; 131: 1319-25.

Mooney CT. Canine hypothyroidism: a review of aetiology and diagnosis. N Z Vet J 2011; 59: 105-14.

O'Brien PJ. Deficiencies of myocardial troponin-T and creatine kinase MB isoenzyme in dogs with idiopathic dilated cardiomyopathy. Am J Vet Res 1997; 58: 11-6.

O'Grady MR, O'Sullivan ML. Dilated cardiomyopathy: an update. Vet Clin North

Am Small Anim Pract 2004; 34: 1187-207.

O'Grady MR, Minors SL, O'Sullivan ML, Horne R. Effect of pimobendan on case fatality rate in Doberman Pinschers with congestive heart failure caused by dilated cardiomyopathy. J Vet Intern Med 2008; 22: 897-904.

O'Grady MR, O'Sullivan ML, Minors SL, Horne R. Efficacy of benazepril hydrochloride to delay the progression of occult dilated cardiomyopathy in Doberman Pinschers. J Vet Intern Med 2009; 23: 977-83.

O'Sullivan ML, O'Grady MR, Minors SL. Assessment of diastolic function by Doppler echocardiography in normal Doberman Pinschers and Doberman Pinschers with dilated cardiomyopathy. J Vet Intern Med 2007; 21: 81-91.

O`Grady MR, Horne R. The prevalence of dilated cardiomyopathy in Doberman pinschers: a 4,5 year follow-up. J Vet Intern Med 1998; 12: 199.

Osborn LA, Skipper B, Arellano I, MacKerrow SD, Crawford MH. Results of resting and ambulatory electrocardiograms in patients with hypothyroidism and after return to euthyroid status. Heart Dis 1999; 1: 8-11.

Owczarek-Lipska M, Mausberg TB, Stephenson H, Dukes-McEwan J, Wess G, Leeb T. A 16-bp deletion in the canine PDK4 gene is not associated with dilated cardiomyopathy in a European cohort of Doberman Pinschers. Anim Genet 2013; 44: 239.

Oyama MA, Sisson DD. Cardiac troponin-I concentration in dogs with cardiac disease. J Vet Intern Med 2004; 18: 831-9.

Oyama MA, Sisson DD, Solter PF. Prospective screening for occult cardiomyopathy in dogs by measurement of plasma atrial natriuretic peptide, B-type natriuretic peptide, and cardiac troponin-I concentrations. Am J Vet Res 2007; 68: 42-7.

Oyama MA, Boswood A, Connolly DJ, Ettinger SJ, Fox PR, Gordon SG, Rush JE, Sisson DD, Stepien RL, Wess G, Zannad F. Clinical usefulness of an assay for measurement of circulating N-terminal pro-B-type natriuretic peptide concentration in dogs and cats with heart disease. J Am Vet Med Assoc 2013; 243: 71-82.

Panciera DL. M-Mode echocardiographic and electrographic findings before and after levothyroxine treatment in hypothyroid dogs [abstract]. J Vet Intern Med 1993; 7

Panciera DL. An echocardiographic and electrocardiographic study of cardiovascular function in hypothyroid dogs. J Am Vet Med Assoc 1994a; 205: 996-1000.

Panciera DL. Hypothyroidism in dogs: 66 cases (1987-1992). J Am Vet Med Assoc 1994b; 204: 761-7.

Panciera DL. Is it possible to diagnose canine hypothyroidism? J Small Anim Pract 1999; 40: 152-7.

Panciera DL. Conditions associated with canine hypothyroidism. Vet Clin North Am Small Anim Pract 2001; 31: 935-50.

Panciera DL, Purswell BJ, Kolster KA. Effect of short-term hypothyroidism on reproduction in the bitch. Theriogenology 2007; 68: 316-21.

Parrat D, Meyer P. [Endocrinology in 2012: what's new?]. Rev Med Suisse 2013; 9: 36-9.

Pechter RA, Osborn LA. Polymorphic ventricular tachycardia secondary to hypothyroidism. Am J Cardiol 1986; 57: 882-4.

Perreault CL, Shannon RP, Komamura K, Vatner SF, Morgan JP. Abnormalities

in intracellular calcium regulation and contractile function in myocardium from dogs with pacing-induced heart failure. *J Clin Invest* 1992; 89: 932-8.

Peterson ME, Melian C, Nichols R. Measurement of serum total thyroxine, triiodothyronine, free thyroxine, and thyrotropin concentrations for diagnosis of hypothyroidism in dogs. *J Am Vet Med Assoc* 1997; 211: 1396-402.

Petric AD, Stabej P, Zemva A. Dilated cardiomyopathy in Doberman Pinschers: Survival, Causes of Death and a Pedigree Review in a Related Line. *J Vet Cardiol* 2002; 4: 17-24.

Phillips DE, Harkin KR. Hypothyroidism and myocardial failure in two Great Danes. *J Am Anim Hosp Assoc* 2003; 39: 133-7.

Reese S, Breyer U, Deeg C, Kraft W, Kaspers B. Thyroid sonography as an effective tool to discriminate between euthyroid sick and hypothyroid dogs. *J Vet Intern Med* 2005; 19: 491-8.

Santos AD, Miller RP, Mathew PK, Wallace WA, Cave WT, Jr., Hinojosa L. Echocardiographic characterization of the reversible cardiomyopathy of hypothyroidism. *Am J Med* 1980; 68: 675-82.

Sauve F, Paradis M. Use of recombinant human thyroid-stimulating hormone for thyrotropin stimulation test in euthyroid dogs. *Can Vet J* 2000; 41: 215-9.

Schachter S, Nelson RW, Scott-Moncrieff C, Ferguson DC, Montgomery T, Feldman EC, Neal L, Kass PH. Comparison of serum-free thyroxine concentrations determined by standard equilibrium dialysis, modified equilibrium dialysis, and 5 radioimmunoassays in dogs. *J Vet Intern Med* 2004; 18: 259-64.

Schober KE. Biochemical Markers of Cardiovascular Disease. In: *Textbook of Veterinary Internal Medicine*. Ettinger SJ, Feldman EC, eds. St. Louise: Elsevier Saunders 2005: 940-8.

Scott-Moncrieff JC, Nelson RW. Change in serum thyroid-stimulating hormone concentration in response to administration of thyrotropin-releasing hormone to healthy dogs, hypothyroid dogs, and euthyroid dogs with concurrent disease. *J Am Vet Med Assoc* 1998; 213: 1435-8.

Scott-Moncrieff JC, Nelson RW, Bruner JM, Williams DA. Comparison of serum concentrations of thyroid-stimulating hormone in healthy dogs, hypothyroid dogs, and euthyroid dogs with concurrent disease. *J Am Vet Med Assoc* 1998; 212: 387-91.

Scott-Moncrieff JC, Glickman NW, Glickman LT, HogenEsch H. Lack of association between repeated vaccination and thyroiditis in laboratory Beagles. *J Vet Intern Med* 2006; 20: 818-21.

Scott-Moncrieff JC. Clinical signs and concurrent diseases of hypothyroidism in dogs and cats. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 2007; 37: 709-22, vi.

Scott-Moncrieff JC. Hypothyroidism. In: *Textbook of Veterinary Internal Medicine : Diseases of the dog and the cat* 7 th edn. Ettinger SJ, Feldman EC, eds. St. Louis, Mo.: Elsevier 2009: 1751-61.

Scott-Moncrieff JC. Thyroid disorders in the geriatric veterinary patient. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 2012; 42: 707-25, vi-vii.

Shiel RE, Pinilla M, McAllister H, Mooney CT. Assessment of the value of quantitative thyroid scintigraphy for determination of thyroid function in dogs. *J Small Anim Pract* 2012; 53: 278-85.

Simak J, Keller L, Killich M, Hartmann K, Wess G. Color-coded longitudinal interventricular septal tissue velocity imaging, strain and strain rate in healthy Doberman Pinschers. *J Vet Cardiol* 2011; 13: 1-11.

Singletary GE, Morris NA, Lynne O'Sullivan M, Gordon SG, Oyama MA.

Prospective evaluation of NT-proBNP assay to detect occult dilated cardiomyopathy and predict survival in Doberman Pinschers. J Vet Intern Med 2012; 26: 1330-6.

Sisson DD, O`Grady MR, Calvert CA. Myocardial Diseases of Dogs. In: Textbook of Canine and Feline Cardiology: Principles and Clinical Practice. Fox PR, Sisson DD, Moise NS, eds. Philadelphia: W. B. Saunders Company 1999: 583-4.

Spier AW, Meurs KM. Evaluation of spontaneous variability in the frequency of ventricular arrhythmias in Boxers with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. J Am Vet Med Assoc 2004; 224: 538-41.

Steudemann C, Bauersachs S, Weber K, Wess G. Detection and comparison of microRNA expression in the serum of Doberman Pinschers with dilated cardiomyopathy and healthy controls. BMC Vet Res 2013; 9: 12.

Summerfield NJ, Boswood A, O'Grady MR, Gordon SG, Dukes-McEwan J, Oyama MA, Smith S, Patteson M, French AT, Culshaw GJ, Braz-Ruivo L, Estrada A, O'Sullivan ML, Loureiro J, Willis R, Watson P. Efficacy of pimobendan in the prevention of congestive heart failure or sudden death in Doberman Pinschers with preclinical dilated cardiomyopathy (the PROTECT Study). J Vet Intern Med 2012; 26: 1337-49.

Taeymans O, Duchateau L, Schreurs E, Kramer M, Daminet S, Saunders JH. INTRA- AND INTEROBSERVER VARIABILITY OF ULTRASONOGRAPHIC MEASUREMENTS OF THE THYROID GLAND IN HEALTHY BEAGLES. Veterinary Radiology & Ultrasound 2005; 46: 139-42.

Taeymans O, Peremans K, Saunders JH. Thyroid imaging in the dog: current status and future directions. J Vet Intern Med 2007a; 21: 673-84.

Taeymans O, Daminet S, Duchateau L, Saunders JH. Pre- and post-treatment ultrasonography in hypothyroid dogs. Vet Radiol Ultrasound 2007b; 48: 262-9.

Taeymans O, Schwarz T, Duchateau L, Barberet V, Gielen I, Haskins M, Van Bree H, Saunders JH. Computed tomographic features of the normal canine thyroid gland. *Vet Radiol Ultrasound* 2008a; 49: 13-9.

Taeymans O, Dennis R, Saunders JH. Magnetic resonance imaging of the normal canine thyroid gland. *Vet Radiol Ultrasound* 2008b; 49: 238-42.

Taylor RR, Covell JW, Ross J, Jr. Influence of the thyroid state on left ventricular tension-velocity relations in the intact, sedated dog. *J Clin Invest* 1969; 48: 775-84.

Thomason JD, Kraus MS, Surdyk KK, Fallaw T, Calvert CA. Bradycardia-associated syncope in 7 Boxers with ventricular tachycardia (2002-2005). *J Vet Intern Med* 2008; 22: 931-6.

Tidholm A, Jonsson L. Dilated cardiomyopathy in the Newfoundland: a study of 37 cases (1983-1994). *J Am Anim Hosp Assoc* 1996; 32: 465-70.

Tidholm A, Jonsson L. A retrospective study of canine dilated cardiomyopathy (189 cases). *J Am Anim Hosp Assoc* 1997; 33: 544-50.

Tidholm A, Haggstrom J, Jonsson L. Prevalence of attenuated wavy fibers in myocardium of dogs with dilated cardiomyopathy. *J Am Vet Med Assoc* 1998; 212: 1732-4.

Tidholm A, Haggstrom J, Jonsson L. Detection of attenuated wavy fibers in the myocardium of Newfoundlands without clinical or echocardiographic evidence of heart disease. *Am J Vet Res* 2000; 61: 238-41.

Tidholm A, Haggstrom J, Hansson K. Effects of dilated cardiomyopathy on the renin-angiotensin-aldosterone system, atrial natriuretic peptide activity, and thyroid hormone concentrations in dogs. *Am J Vet Res* 2001a; 62: 961-7.

Tidholm A, Haggstrom J, Borgarelli M, Tarducci A. Canine idiopathic dilated cardiomyopathy. Part I: Aetiology, clinical characteristics, epidemiology and pathology. *Vet J* 2001b; 162: 92-107.

Tidholm A, Jonsson L. Histologic characterization of canine dilated cardiomyopathy. *Vet Pathol* 2005; 42: 1-8.

Vitale CL, Olby NJ. Neurologic dysfunction in hypothyroid, hyperlipidemic Labrador Retrievers. *J Vet Intern Med* 2007; 21: 1316-22.

Vollmar A, Fox PR, Meurs KM, Liu SK. Dilated cardiomyopathy in juvenile doberman pinschers. *J Vet Cardiol* 2003; 5: 23-7.

Wess G, Simak J, Mahling M, Hartmann K. Cardiac troponin I in Doberman Pinschers with cardiomyopathy. *J Vet Intern Med* 2010a; 24: 843-9.

Wess G, Schulze A, Geraghty N, Hartmann K. Ability of a 5-minute electrocardiography (ECG) for predicting arrhythmias in Doberman Pinschers with cardiomyopathy in comparison with a 24-hour ambulatory ECG. *J Vet Intern Med* 2010b; 24: 367-71.

Wess G, Schulze A, Butz V, Simak J, Killich M, Keller LJ, Maeurer J, Hartmann K. Prevalence of dilated cardiomyopathy in Doberman Pinschers in various age groups. *J Vet Intern Med* 2010c; 24: 533-8.

Wess G, Mäurer J, Simak J, Hartmann K (2010d) Comparison of New Reference Values of Biplane Simpson Rule and New M-Mode Reference Values to Detect Early Echocardiographic Changes in Doberman Pinschers with DCM. American Collage of Veterinary Internal Medicine Forum 2010. Anaheim, California, USA. 156-7

Wess G, Maurer J, Simak J, Hartmann K. Use of Simpson's method of disc to detect early echocardiographic changes in Doberman Pinschers with dilated

cardiomyopathy. J Vet Intern Med 2010e; 24: 1069-76.

Wess G, Butz V, Mahling M, Hartmann K. Evaluation of N-terminal pro-B-type natriuretic peptide as a diagnostic marker of various stages of cardiomyopathy in Doberman Pinschers. Am J Vet Res 2011; 72: 642-9.

Wilbe M, Sundberg K, Hansen IR, Strandberg E, Nachreiner RF, Hedhammar A, Kennedy LJ, Andersson G, Bjornerfeldt S. Increased genetic risk or protection for canine autoimmune lymphocytic thyroiditis in Giant Schnauzers depends on DLA class II genotype. Tissue Antigens 2010; 75: 712-9.

Williams DL, Pierce V, Mellor P, Heath MF. Reduced tear production in three canine endocrinopathies. J Small Anim Pract 2007; 48: 252-6.

Wisner ER, Mattoon JS, Nyland TG, Baker TW. NORMAL ULTRASONOGRAPHIC ANATOMY OF THE CANINE NECK. Veterinary Radiology 1991; 32: 185-90.

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

Zeiss CJ, Waddle G. Hypothyroidism and atherosclerosis in dogs. The Compendium on Continuing Education 1995; 17: 1117-22.

VIII. DANKSAGUNG

An der Entwicklung, Durchführung und Fertigstellung meiner Dissertation waren folgende Personen beteiligt, bei denen ich mich hiermit recht herzlich bedanken möchte:

Herrn Privatdozent Dr. Gerhard Wess, meinem Doktorvater, der mich bei der Planung, Durchführung und Auswertung der vorliegenden Arbeit jederzeit mit fachlich sehr wertvollen Ratschlägen unterstützt hat. Gerhard, vielen Dank für die exzellente wissenschaftliche und praktische Ausbildung in der Kardiologie, deine Unterstützung und das mir entgegengebrachte Vertrauen.

Herrn Privatdozent Dr. Sven Reese, für Ihre Hilfe bei der Erstellung dieser Dissertation. Vielen Dank, für die Durchführung der vielen Schilddrüsenultraschalle zu jeder Zeit auch ganz spontan. Vielen Dank für Ihre Zeit, Ihr stets offenes Ohr, Ihre geduldige und sehr ausführliche statistische Beratung.

Frau Univ.-Prof. Dr. Kathrin Hartmann für die Möglichkeit diese Arbeit an der Medizinischen Kleintierklinik zu erstellen.

Dem ganzen Kardio-Team. Danke an unsere Residents Dr. Julia Simak, Dr. Peter Holler, Dr. Guy Tater, dass Ihr euch immer Zeit genommen und bereitwillig euer Wissen mit uns geteilt habt. Danke für Euer jederzeit offenes Ohr und Eure Geduld. Ich danke meinen Kolleginnen, Juli, Nadine und Conny für ihre Unterstützung bei der Untersuchung der vielen Dobermänner, für eure Freundschaft, für die unglaublich tolle Zeit in der Kardiologie, die ohne Euch niemals so viel Spaß gemacht hätte. Unseren „Neuen“ Livi, Lena, Maria und Alex, ihr habt unser Team erst komplett gemacht. Es war einfach eine wunderschöne Zeit mit euch.

Der größte Dank gilt meiner Familie. Danke für Eure allgegenwärtige Unterstützung, Beratung und Zuversicht. Für das Korrekturlesen, das Ertragen meiner Launen und, dass Ihr einfach immer an mich geglaubt habt.

Manuel, meinem Mann, der mich trotz immer wieder auftretender Selbstzweifel die ganze Zeit ertragen hat und meine Rettung war, nicht nur in allen IT-Belangen, sondern auch für mein körperliches, geistiges und seelisches

Wohlbefinden gesorgt hat.

Zu guter Letzt meinen beiden Katzen Dino und Kira, die mir die unzähligen Stunden am Schreibtisch durch beruhigendes Schnurren auf meinem Schoß erträglich gemacht haben.