

Analyse zur Prävalenz von Hypothyreose bei der Hunderasse
Eurasier und die prognostische Rolle von Antikörpern gegen
Thyreoglobulin

Von Martina Schlipf

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

Analyse zur Prävalenz von Hypothyreose bei der Hunderasse
Eurasier und die prognostische Rolle von Antikörpern gegen
Thyreoglobulin

von Martina Schlipf
aus Bad Mergentheim

München 2023

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

Lehrstuhl für Innere Medizin der Kleintiere

Arbeit angefertigt unter der Leitung von:

Prof. Dr. Andrea Fischer

Mitbetreuung durch:

Dr. Astrid Wehner-Fleischberger

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

Dekan: Univ.-Prof. Dr. Reinhard K. Straubinger, Ph.D.

Berichterstatter: Prof. Dr. Andrea Fischer

Korreferent: Univ.-Prof. Dr. Bernd Kaspers

Tag der Promotion: 22. Juli 2023

Meiner Familie und meinen Freunden

INHALTSVERZEICHNIS

I.	EINLEITUNG.....	1
II.	LITERATURÜBERSICHT	3
1.	Ursachen der primären erworbenen Hypothyreose (Adult-Onset-Hypothyroidism) des Hundes	3
1.1.	Überblick über die Physiologie und Histologie.....	4
1.1.1.	Hypothalamus-Hypophysen-Schilddrüsen-Achse und physiologische Schilddrüsenfunktion	4
1.1.2.	Normales histologisches Erscheinungsbild der Schilddrüse	7
1.2.	Lymphozytäre Thyreoiditis	7
1.2.1.	Histopathologie	10
1.2.2.	Immunologie	10
1.2.3.	Prädispositionen und familiäre Häufung	12
1.2.4.	Polyendokrinopathien	13
1.2.5.	Impfungen	14
1.3.	Idiopathische follikuläre Atrophie.....	15
1.4.	Neoplasien	15
1.5.	Jodüberschuss und Jodmangel.....	16
1.6.	Iatrogene Ursachen	18
1.6.1.	Medikamente	18
1.6.2.	Bestrahlung	20
1.6.3.	Schilddrüsenoperationen.....	20
2.	Klinische und labordiagnostische Veränderungen.....	21
2.1.	Klinische Symptome.....	22
2.1.1.	Metabolismus.....	22
2.1.2.	Haut.....	22
2.1.3.	Reproduktionstrakt.....	23
2.1.4.	Nervensystem.....	24
2.1.5.	Gastrointestinaltrakt.....	25
2.1.6.	Kardiovaskuläres System.....	26
2.1.7.	Blutungsneigung	27
2.1.8.	Augen.....	28
2.1.9.	Verhalten.....	28

2.2.	Labordiagnostische Auswirkungen	28
2.3.	Mögliche Komorbiditäten	29
2.4.	Komplikationen.....	30
3.	Diagnose	31
3.1.	Basale Schilddrüsenparameter	31
3.1.1.	Totales Thyroxin (TT4).....	32
3.1.2.	Freies Thyroxin (fT4).....	32
3.1.3.	Trijodthyronin (T3)	33
3.1.4.	Thyreotropin (TSH).....	34
3.1.5.	Thyreoglobulin-Autoantikörper (TgAA)	34
3.1.6.	Thyroxin- und Trijodthyronin-Autoantikörper (T4AA bzw. T3AA).....	35
3.1.7.	Kombination basaler Schilddrüsenparameter.....	35
3.1.8.	Beeinflussung der Schilddrüsenhormone durch Medikamente.....	36
3.2.	Stimulationstests.....	37
3.2.1.	TSH-Stimulationstest	37
3.2.2.	TRH-Stimulationstest.....	38
3.3.	Ultraschall	39
3.4.	Szintigraphie.....	41
3.5.	Jod	43
3.6.	Histologie	43
4.	Therapie und Prognose.....	44
III.	PUBLIKATION	49
IV.	DISKUSSION	73
V.	ZUSAMMENFASSUNG	91
VI.	SUMMARY.....	93
VII.	LITERATURVERZEICHNIS	95
VIII.	DANKSAGUNG	123

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

ACTH	Adrenocorticotropes Hormon
bzw.	beziehungsweise
ca.	circa
CLT	Canine Lymphocytic Thyroiditis, kanine lymphozytäre Thyreoiditis
d. h.	das heißt
DLA	Dog Leukocyte Antigen
DNA	Desoxyribonukleinsäure
evtl.	eventuell
FSH	Follikelstimulierendes Hormon
ft4	freies Thyroxin, freies Tetrajodthyronin
GH	Growth Hormone, Wachstumshormon, Somatotropin
IFN	Interferon
IGF-1	Insulin-like Growth Factor 1
IgG	Immunglobulin G
IL	Interleukin
kDa	Kilodalton, 1000 Dalton
kg	Kilogramm
LH	Luteinisierendes Hormon
MBq	Megabecquerel
MCH	Mean Corpuscular Hemoglobin, mittlerer korpuskulärer Hämoglobingehalt
MCHC	Mean Corpuscular Hemoglobin Concentration, mittlere korpuskuläre Hämoglobin-Konzentration
ME	Metabolisierbare Energie
mg	Milligramm
MHC	Major Histocompatibility Complex, Haupthistokompatibilitätskomplex
MHz	Megahertz

µg	Mikrogramm
MJ	Mega-Joule
NTI	Non-Thyroidal Illness, Euthyroid-Sick-Syndrom, nicht-thyreoidale Erkrankung
SDMA	Symmetrisches Dimethylarginin
sog.	sogenannte/r/s
T3	Trijodthyronin
T4	Thyroxin
TT4	Totales Thyroxin, Gesamtthyroxin
T3AA	Autoantikörper gegen Trijodthyronin
T4AA	Autoantikörper gegen Thyroxin
Tc	Zytotoxische T-Zelle
TgAA	Thyreoglobulin Auto-Antikörper
TGF	Transforming Growth Factor
Th	T-Helferzelle
Th1	Typ 1-T-Helferzelle
Th2	Typ 2-T-Helferzelle
TPO	Thyreoperoxidase
TSH	Thyreotropin, Thyreoidea-stimulierendes Hormon, thyreotropes Hormon
u. a.	unter anderem
z. B.	zum Beispiel

I. EINLEITUNG

In dieser kumulativen Arbeit sollte festgestellt werden, ob bei der Hunderasse Eurasier eine erhöhte Prävalenz von Hypothyreose und damit eine Prädisposition für diese Erkrankung besteht. Des Weiteren sollte herausgearbeitet werden, ob das Auftreten von Thyreoglobulin-Autoantikörpern (TgAA) prognostisch für das Vorhandensein einer Hypothyreose oder die spätere Entwicklung einer Hypothyreose ist. Zu diesem Zweck wurde ein Zuchtscreening eines Eurasier-Zuchtvereins, der *Kynologischen Zuchtgemeinschaft Eurasier e.V.*, ausgewertet.

Hypothyreose ist eine systemische Krankheit, die durch den Mangel an zirkulierenden Schilddrüsenhormonkonzentrationen entsteht (DIXON et al., 1999). Diese Endokrinopathie wird vermutlich von einer Kombination aus genetischen und Umweltfaktoren verursacht (BIANCHI et al., 2015). Da Schilddrüsenhormone ein breites Spektrum an physiologischen Effekten haben, sind die klinischen Auswirkungen eines Schilddrüsenhormonmangels auf den Körper tiefgreifend (SCOTT-MONCRIEFF, 2007). Für einige Rassen wurden bereits Prädispositionen festgestellt (FERM et al., 2009; BIANCHI et al., 2015; ZIENER et al., 2015; AHLGREN & UIMARI, 2016). Die primäre erworbene Hypothyreose ist die wichtigste Ursache einer Hypothyreose (MOONEY, 2011) und wird zu ca. 50 % durch lymphozytäre Thyreoiditis verursacht (GRAHAM et al., 2007). Dabei handelt es sich um einen immunmedierten bzw. autoimmunen pathologischen Prozess, in dessen Verlauf die Schilddrüsenfollikel sukzessive zerstört werden. Lymphozytäre Thyreoiditis wird höchstwahrscheinlich vererbt (GRAHAM et al., 2007). Thyreoglobulin-Antikörper treten bei lymphozytärer Thyreoiditis auf und werden als Marker zur Klassifizierung von lymphozytärer Thyreoiditis angesehen (MOONEY, 2011).

Die nachfolgende Literaturübersicht soll einen umfassenden Überblick über den derzeitigen Wissensstand zu den Ursachen und Formen der primären erworbenen Schilddrüsenunterfunktion verschaffen. Dabei soll auch auf klinische Symptome, labordiagnostische Veränderungen, die pathophysiologischen Veränderungen und die Diagnose eingegangen werden und Möglichkeiten zur Therapie und deren Erfolgsaussichten (Prognose) erläutert werden.

II. LITERATURÜBERSICHT

1. Ursachen der primären erworbenen Hypothyreose (Adult-Onset-Hypothyroidism) des Hundes

Die meisten Fälle von Schilddrüsenunterfunktion beim Hund werden durch eine erworbene Schilddrüsenenerkrankung verursacht, die mit einer irreversiblen Zerstörung der Schilddrüse einhergeht. Diese Form der Schilddrüsenunterfunktion tritt vor allem bei adulten Hunden auf (GRAHAM et al., 2007). Die erworbene Schilddrüsenunterfunktion ist in über 95 % der Fälle primär, d.h. in der Schilddrüse selbst, und in weniger als 5 % der Fälle zentral verursacht. Die zentrale erworbene Hypothyreose entsteht entweder durch einen Defekt in der Hypophyse (sekundäre Hypothyreose) oder im Hypothalamus (tertiäre Hypothyreose). Bei einer zentralen Hypothyreose kommt es zu einer atrophischen Degeneration der Schilddrüse (MOONEY, 2011).

In Hundepopulationen aus Überweisungscentren wurde eine allgemeine Prävalenz von Hypothyreose von 0,2 bis 0,87 % genannt (PANCIERA, 1994a; DIXON et al., 1999). Die Literatur beschreibt ein Auftreten von Hypothyreose vor allem bei Hunden mittleren Alters (drei bis acht Jahre) und einen Diagnosezeitpunkt um das siebte Lebensjahr (PANCIERA, 1994a; DIXON et al., 1999; SCOTT-MONCRIEFF, 2007; ZIENER et al., 2015; O'NEILL et al., 2022).

Rasseprädispositionen und eine familiäre Häufung von Hypothyreose sind hinweisend dafür, dass Hypothyreose vererbt wird (MOONEY, 2011). Hypothyreose kommt vor allem bei mittelgroßen bis größeren (MOONEY, 2011) und reinrassigen Hunden vor (MOONEY, 2011; BELLUMORI et al., 2013; OBERBAUER et al., 2015; O'NEILL et al., 2022).

Studien aus den USA ergaben für folgende Rassen ein erhöhtes Risiko für Hypothyreose: Golden Retriever, Dobermann, Dackel, Shetland Sheepdog, Irish Setter, Spitz, Schnauzer, Zwergschnauzer, Cocker Spaniel, Airedale Terrier, Deutsche Dogge, Pudeln und Boxer (NESBITT et al., 1980; MILNE & HAYES, 1981). *Milne und Hayes* vermuteten eine genetische Komponente, da Hunde mit einer scheinbaren Rasseprädisposition bereits im jüngeren Alter an Hypothyreose erkrankten (MILNE & HAYES, 1981).

Die meisten Fälle von Schilddrüsenunterfunktionen beim Hund werden also durch eine primäre erworbene Hypothyreose verursacht (MOONEY, 2011). Unter primärer Hypothyreose wird allgemein eine solche verstanden, die durch Insuffizienz des Schilddrüsenorgans entsteht (GRAHAM et al., 2007). Nach histologischen Kriterien erfolgt eine Einteilung der primären erworbenen Hypothyreose in die zwei Hauptgruppen lymphozytäre Thyreoiditis und idiopathische Atrophie, die etwa im Verhältnis 50:50 auftreten (KEMPPAINEN & CLARK, 1994; GRAHAM et al., 2007). Weitere Ursachen einer primären Hypothyreose sind möglich, aber im Allgemeinen selten. Dazu gehören Neoplasien der Schilddrüse, alimentärer Jodmangel oder -überschuss sowie bestimmte Medikamente und andere iatrogene Ursachen (FERGUSON, 2007; MOONEY, 2011; YUN et al., 2022).

1.1. Überblick über die Physiologie und Histologie

Bevor näher auf die Ätiologie der primären erworbenen Hypothyreose eingegangen wird, soll im Folgenden ein Überblick über die Physiologie der Hypothalamus-Hypophysen-Schilddrüsen-Achse und der Schilddrüsenhormonsynthese verschafft werden. Auch das normale histologische Erscheinungsbild der Schilddrüse wird zur Abgrenzung von pathologischen Veränderungen umrissen.

1.1.1. Hypothalamus-Hypophysen-Schilddrüsen-Achse und physiologische Schilddrüsenfunktion

Die Hypothalamus-Hypophysen-Schilddrüsen-Achse bestimmt den Sollwert der Konzentration der Schilddrüsenhormone. Thyreotropin-Releasing-Hormon (TRH) aus dem Hypothalamus stimuliert die Synthese und Sekretion des Thyreotropin (Thyreoida-Stimulierendes Hormon, TSH) in der Hypophyse, das wiederum die Schritte der Schilddrüsenhormonsynthese und -sekretion in der Schilddrüse stimuliert (ORTIGA-CARVALHO et al., 2016). Das Glykoprotein TSH wird in den thyreotropen Zellen der hypophysären Pars distalis produziert und aktiviert neben der oben genannten Funktion außerdem das Schilddrüsenwachstum (DAMINET & FERGUSON, 2003). Diese Wirkung von TSH auf die Schilddrüse wird durch Bindung an einen spezifischen TSH-Oberflächenrezeptor auf den Follikelzellen vermittelt, welcher eine Adenylylcyclase anregt (DAMINET &

FERGUSON, 2003). Adenylylcyclasen katalysieren nach extrazellulärer oder intrazellulärer Stimulation die Bildung von cyclischem Adenosinmonophosphat (cAMP) aus Adenosintriphosphat (ATP) unter Abspaltung von Pyrophosphat. Das cAMP hat dann als Second Messenger eine Schlüsselrolle in intrazellulären Signalkaskaden zur Weiterleitung von Signalen innerhalb der Zelle (TANG & HURLEY, 1998). In der Folge wird die Synthese von Schilddrüsenhormonen gesteigert (DAMINET & FERGUSON, 2003).

Die Schilddrüsenhormone Thyroxin (T4) und Trijodthyronin (T3) üben einen negativen Feedback-Effekt auf die Sekretion von TRH und TSH des Hypothalamus bzw. der Hypophyse aus und sorgen so für ein physiologisches Hormongleichgewicht (ORTIGA-CARVALHO et al., 2016). Dies ist der Hauptmechanismus, welcher die TSH-Ausschüttung reguliert. Bei diesem Mechanismus dejodieren die hypophysären thyreotropen Zellen T4 zu T3, das durch Veränderung der nukleären Rezeptorbindung, der mitochondrialen RNA-Transkription und der Proteinsynthese die TSH-Synthese und –Sekretion hemmt (DAMINET & FERGUSON, 2003). Neben dieser hormonellen Regulation können Umweltfaktoren (z. B. Kälte) über das Zentralnervensystem und neurosekretorische Zellbezirke des Hypothalamus eine gesteigerte Produktion von TRH bewirken (MÖSTL, 2010). Kommt es durch ein primäres Versagen der Schilddrüse zu einer verringerten Konzentration der Schilddrüsenhormone, wird die TRH- und TSH- Konzentration durch Wegfall der negativen Feedback-Funktion gesteigert (ORTIGA-CARVALHO et al., 2016).

Die Schilddrüsenhormone sind die einzigen jodierten organischen Verbindungen des Körpers. Aufgenommenes Jodid gelangt über den Gastrointestinaltrakt in die Zirkulation. Hunde weisen Jodid-Konzentrationen von 5 bis 10 µg/dl im Plasma auf (DAMINET & FERGUSON, 2003). Durch aktive Transportmechanismen, die durch den Natrium-Jodid-Symporter in der basolateralen Membran der Follikelepithelzelle vermittelt werden (BIZHANOVA & KOPP, 2009; DARROUZET et al., 2014), gelangt das Jodid vom Blutkreislauf in die Follikelepithelzellen (Thyreozyten) der Schilddrüse (DAMINET & FERGUSON, 2003; BIZHANOVA & KOPP, 2009). Dadurch wird eine intrazelluläre Jodid-Konzentration 10 bis 200 Mal höher als die im Serum erreicht. Dieser Vorgang wird ebenfalls durch die Wechselwirkung von TSH mit Oberflächenrezeptoren der Follikelzellen und die Aktivierung der Adenylylcyclase stimuliert (DAMINET

& FERGUSON, 2003). Anschließend wird das Jodid an der apikalen (dem Follikellumen zugewandten) Seite von den Epithelzellen in das Follikellumen abgegeben, was teilweise durch den in der apikalen Membran lokalisierten Anionen-Transporter Pendrin vermittelt wird (BIZHANOVA & KOPP, 2009). Sobald das Jodid die Zell-Kolloid-Grenzfläche erreicht, wird es durch das membranständige Enzym Thyreoperoxidase (TPO) zu Jod oxidiert, welches im Prozess der sogenannten Organifikation an Tyrosinreste von Thyreoglobulin angelagert wird (DAMINET & FERGUSON, 2003; BIZHANOVA & KOPP, 2009). Thyreoglobulin ist ein jodiertes Glykoprotein mit einer Molekularmasse von 670 kDa, das als Synthese- und Speicherstelle für die Schilddrüsenhormone und ihre Vorstufen im Schilddrüsenfollikel dient und die Sekretion der Schilddrüsenhormone 3,5,3'-Trijodthyronin (T3) und 3,5,3',5'-Tetraiodthyronin (Thyroxin, T4) ausführt (DESHPANDE & VENKATESH, 1999; DAMINET & FERGUSON, 2003). Es wird von den Follikelepithelzellen synthetisiert (DESHPANDE & VENKATESH, 1999) und in das Follikellumen sezerniert (BIZHANOVA & KOPP, 2009). Durch die Jodierung der Tyrosinreste werden Monojodtyrosin (MIT) und Dijodtyrosin (DIT) gebildet. In der Folge entstehen durch die Verpaarung zweier DIT bzw. eines MIT und eines DIT unter Abspaltung einer Seitenkette Thyroxin (T4) bzw. Trijodthyronin (T3) (DESHPANDE & VENKATESH, 1999; DAMINET & FERGUSON, 2003) in einer Reaktion, die ebenfalls durch die TPO katalysiert wird (BIZHANOVA & KOPP, 2009). Dieser Prozess wird Hormonogenese genannt (DESHPANDE & VENKATESH, 1999). Das jodierte Thyreoglobulin wird im Follikellumen als Kolloid gespeichert. Bei Bedarf wird es durch Pinozytose in die Thyreozyten aufgenommen und in Lysosomen verdaut, wodurch T4 und T3 freigesetzt werden und über noch nicht geklärte Mechanismen in den Blutkreislauf gelangen (BIZHANOVA & KOPP, 2009). Das T3 ist drei bis zehn Mal potenter als T4. Bei Jodmangel und drohendem Schilddrüsenversagen wird daher, als eine der Autoregulationsmechanismen der Schilddrüse, die Schilddrüsenproduktion auf das Hormon T3 umgestellt, da dieses jodsparender synthetisiert werden kann. Normalerweise wird vorwiegend T4 gebildet. Im gegenteiligen Fall, also bei einem Überangebot an Jod, setzt der Wolff-Chaikoff-Effekt als Regulationsmechanismus ein, durch den die TPO gehemmt und folglich die Organifikationsrate von Jodid gesenkt wird. Auf diese Weise wird einer massiven Schilddrüsenhormonbildung bei übermäßiger Verfügbarkeit von Jodid vorgebeugt

(DAMINET & FERGUSON, 2003).

Schilddrüsenhormone sind essentiell für die Entwicklung des Nervensystems, das Wachstum, den Energiemetabolismus und die Thermogenese. Sie regulieren außerdem den hepatischen Metabolismus von Nährstoffen, den Flüssigkeitshaushalt und das kardiovaskuläre System (ORTIGA-CARVALHO et al., 2016).

1.1.2. Normales histologisches Erscheinungsbild der Schilddrüse

Die Schilddrüse besteht aus von einer Basalmembran umgebenen Follikeln, in deren Lumen sich das Kolloid als ein visköses Gel befindet, welches hauptsächlich aus Thyreoglobulin besteht. Eine einzige Schicht aus Epithelzellen, die sich im Ruhezustand kubisch und im aktivierten Zustand hochprismatisch darstellen, bildet die Wand der Follikel (BIZHANOVA & KOPP, 2009; BOJANIC et al., 2011).

1.2. Lymphozytäre Thyreoiditis

Die lymphozytäre Thyreoiditis des Hundes ähnelt der Hashimoto Thyreoiditis beim Menschen und scheint damit eine autoimmune Erkrankung zu sein (BEIERWALTES & NISHIYAMA, 1968; KEMPPAINEN & CLARK, 1994). Kennzeichnend für eine lymphozytäre Thyreoiditis ist eine multifokale bis diffuse Infiltration der Schilddrüse mit Lymphozyten, Makrophagen und Plasmazellen, was zu einer langsam fortschreitenden Zerstörung von Schilddrüsenfollikeln führt (GOSSELIN et al., 1981; LUCKE et al., 1983; CONAWAY et al., 1985b; GRAHAM et al., 2007; MOONEY, 2011). Oft finden sich zirkulierende Autoantikörper gegen thyreoidale Antigene wie Thyreoglobulin, T4 und T3 im Blutkreislauf (HAINES et al., 1984a; KEMPPAINEN & CLARK, 1994; PATZL & MOSTL, 2003). Zwischen 36 und 59 % der hypothyreoten Hunde haben Autoantikörper gegen Thyreoglobulin (TgAA) (HAINES et al., 1984a, 1984b; BEALE et al., 1990; THACKER et al., 1992; DIXON & MOONEY, 1999a; PATZL & MOSTL, 2003). Bei 55 % der hypothyreoten Hunde wurden TgAA und/oder Autoantikörper gegen T3 (T3AA) bzw. T4 (T4AA) bis zu einem Titer von 1:1600 im Serum gefunden (PATZL & MOSTL, 2003). Von hypothyreoten

Hunden haben 26 % lediglich TgAA. Autoantikörper gegen T3 kommen bei 28 % der hypothyreoten Hunde vor, T4AA bei 8 %. Von TgAA-positiven hypothyreoten Hunden haben 49 % zusätzlich T4AA oder T3AA. Bei nur 5 % der hypothyreoten Hunde sind Autoantikörper gegen die Schilddrüsenhormone, aber keine TgAA vorhanden, d.h. T4AA und T3AA treten selten alleine auf (GRAHAM et al., 2007). Daneben kommen Autoantikörper gegen die Thyreoperoxidase vor. Diese wurden in 17 % der Seren von hypothyreoten Hunden mit TgAA, T4AA oder T3AA gefunden, aber nicht in Seren von hypothyreoten Hunden ohne diese anderen Autoantikörper (SKOPEK et al., 2006).

B- und T-Lymphozyten sind vorwiegend am Entzündungsgeschehen beteiligt (GRAHAM et al., 2007; MOONEY, 2011). Zytotoxische T-Zellen zerstören die Thyreozyten (PATZL & MOSTL, 2003). Schilddrüsengewebe wird mit Fortschreiten der Erkrankung sukzessive durch fibröses Bindegewebe ersetzt. Die zugrunde liegende Ursache für diesen immunmedierten Vorgang und die genauen immunologischen und molekularen Mechanismen in der Pathogenese sind noch nicht vollständig geklärt. Ehe sich eine Hypothyreose klinisch bemerkbar macht, kann es bereits zu umfassenden pathologischen Veränderungen der Schilddrüse gekommen sein (GRAHAM et al., 2007; MOONEY, 2011).

Die Krankheit entwickelt sich über die folgenden vier Stadien (nach GRAHAM et al., 2001b und GRAHAM et al., 2007):

1. Im Stadium der subklinischen (oder stillen) Thyreoiditis hat die Schilddrüse eine histologisch physiologische Erscheinung, abgesehen von fokalen und oft peripher auftretenden lymphozytären Infiltraten. Der immunmedierte Vorgang macht sich bereits dadurch bemerkbar, dass als einzige labordiagnostische Auffälligkeit TgAA vorhanden sind (GRAHAM et al., 2001b; GRAHAM et al., 2007).
2. Die Thyreoiditis erreicht das Stadium der Antikörper-positiven subklinischen Hypothyreose, wenn mehr als 60 bis 70 % des Schilddrüsengewebes pathologisch verändert sind. Die hypophysäre TSH-Ausschüttung wird kompensatorisch erhöht, um das noch verbleibende funktionierende Schilddrüsengewebe zu einer erhöhten Hormonproduktion anzuregen, weshalb die Konzentrationen der Schilddrüsenhormone T4 und T3 noch im Referenzbereich liegen. Die

kompensatorische TSH-Bildung äußert sich labordiagnostisch in Werten über dem Referenzbereich. Die autoimmune Zerstörung der Schilddrüse schreitet voran, erkennbar an einem weiterhin erhöhten TgAA-Titer im Serum. Histologisch verändern sich die follikulären epithelialen Zellen infolge der TSH-Stimulation von einer kubischen zu einer hochprismatischen Form (GRAHAM et al., 2001b; GRAHAM et al., 2007).

3. Im Stadium der Antikörper-positiven manifesten Hypothyreose ist kaum noch funktionelles Schilddrüsengewebe vorhanden und die Produktion von Schilddrüsenhormonen kann trotz andauernder TSH-Stimulation nicht mehr kompensiert werden, weshalb die Konzentrationen von T4 und T3 unter den Referenzbereich absinken. Eine Erhöhung von TSH und TgAA-Titer im Serum sind weiterhin bemerkbar. Die Hypothyreose kann sich nun in klinischen Symptomen äußern (GRAHAM et al., 2001b; GRAHAM et al., 2007).

4. Im Stadium der nichtentzündlichen atrophischen Hypothyreose wird Schilddrüsengewebe schließlich durch Binde- oder Fettgewebe ersetzt (GRAHAM et al., 2001b; GRAHAM et al., 2007). Zumindest theoretisch verringert sich die Stimulation des Immunsystems aufgrund der völligen Zerstörung des Schilddrüsengewebes (MOONEY, 2011). Die Entzündungszellen sind verschwunden und durch das Abklingen der Entzündung sinkt der TgAA-Titer allmählich wieder ab. Histologisch zeigt sich das Schilddrüsengewebe nicht entzündet, aber atrophisch. Dieses Stadium stellt das Endstadium einer lymphozytären Thyreoiditis dar (GRAHAM et al., 2001b; GRAHAM et al., 2007).

Die Erkrankung kann von Stadium zu Stadium unterschiedlich schnell fortschreiten und erkrankte Hunde können verschieden lange in einem Stadium verbleiben. Es ist sogar möglich, dass sie nie eine manifeste Unterfunktion der Schilddrüse erreichen (MOONEY, 2011). Die familiäre lymphozytäre Thyreoiditis in einer Kolonie von verwandten Borzoi-Hunden erschien progressiv. Die Geschwindigkeit des Fortschreitens der Erkrankung variierte auch auf histologischer Ebene zwischen individuellen Hunden, was laut den Autoren möglicherweise einer unterschiedlichen biologischen Ausprägung der Immunreaktion zuzuschreiben war. Das Endstadium der follikulären Atrophie der Schilddrüse trat spät im Verlauf der Erkrankung auf und wurde beispielsweise bei einem achtjährigen Hund beschrieben (CONAWAY et al., 1985b). Bei allen zehn

Nachkommen von zwei verpaarten Borzoi-Wurfgeschwistern mit lymphozytärer Thyreoiditis wurde bereits im Alter von zweieinhalb Jahren mittels Schilddrüsenbiopsie eine lymphozytäre Thyreoiditis diagnostiziert (CONAWAY et al., 1985a).

1.2.1. Histopathologie

Die Schilddrüse erscheint entweder atrophisch oder normal bis leicht vergrößert. Neben der Infiltration der Schilddrüse mit Lymphozyten, Plasmazellen und Makrophagen sind die Follikelzellen durch den Stimulus von TSH hochprismatisch. Die Basalmembran ist verdickt. Mit fortschreitender Erkrankung wird das Schilddrüsenparenchym zunehmend durch reifes faseriges Bindegewebe ersetzt. Die verbleibenden Follikel sind klein und enthalten nur wenig Kolloid. Die verbleibenden Follikelzellen erscheinen entweder degeneriert oder hypertrophisch. Im Endstadium der lymphozytären Thyreoiditis kommt es zu einer merklichen Zunahme an Kollagenfasern um die kleinen Follikel oder Gruppen von Follikelzellen (GOSSELIN et al., 1981; LUCKE et al., 1983).

1.2.2. Immunologie

Die Pathogenese der lymphozytären Thyreoiditis auf immunologischer Ebene ist immer noch unklar und es gibt vermutlich viele mögliche Mechanismen, die zur Pathogenese eines autoimmunen Prozesses beitragen (MILLER et al., 2015). Eine Studie von *Tani et al.* deutete als Erstes auf einen möglichen Zusammenhang zwischen lymphozytärer Thyreoiditis und zellulärer Immunität hin. Canines Thyreoglobulin ist möglicherweise eines der Hauptantigene von T-Lymphozyten. Vor allem CD4⁺-Zellen reagieren auf Thyreoglobulin. Der Verlust von Selbsttoleranz der CD4⁺-T-Zellen gegenüber Antigen in den Thyreozyten könnte ein bedeutender Faktor bei der Entwicklung sein. Außerdem war die Anzahl mononukleärer Zellen des peripheren Blutes (PBMC, peripheral blood mononuclear cells), die IgG und CD8 exprimierten, in dieser Studie bei hypothyreoten Hunden höher als bei klinisch normalen Hunden (TANI et al., 2005). Bei hypothyreoten Hunden fanden sich vorwiegend TgAA der Subklassen IgG1, IgG2 und IgG4 und sporadisch IgG3 (DAY, 1996). *Miller et al.* fanden bei hypothyreoten Hunden erhöhte Konzentrationen von Akute-Phase-Proteinen,

zirkulierenden Immunkomplexen und der Serumproteine α -, β - und γ -Globulin, was auf einen chronisch entzündlichen Prozess hinweist. Die CD4:CD8-Ratio im peripheren Blut war erniedrigt. Erkrankte Hunde wiesen eine höhere Expression von IFN (Interferon)- γ (Gen- und Proteinexpression) und eine höhere mRNA-, d. h. Gen-, Expression von CD28 auf, welche auf ein hohes Maß an zellulärer Aktivierung hindeutet. Lymphozytäre Thyreoiditis war mit einer Dominanz von Th1- und Tc1 (zytotoxische T-Zelle Tc1)-Immunität assoziiert. Die Befunde wiesen insgesamt auf eine systemische Entzündung mit dominierender zellulärer Immunantwort hin. Die Chronizität der Entzündung spiegelte sich in der Lymphozytenaktivierung und den erhöhten Konzentrationen von zirkulierenden Immunkomplexen und Akute-Phase-Proteinen wider, die sogar trotz Hormonersatztherapie bestehen bleibt (MILLER et al., 2015). Die systemische mRNA-Expression von Zytokinen war bei induzierter autoimmuner Thyreoiditis auch verändert und äußerte sich vor allem in einer erhöhten Expression von Typ1-Th-Zytokinen wie IL-15, IL-18 und IFN- γ , während sich die autoimmune Thyreoiditis entwickelte. Die Expression von Suppressor-T-Zell (regulatorische T-Zell)-Zytokinen, IL-10 und Transforming Growth Factor (TGF)- β war während der Antigen-Stimulation erhöht (CHOI et al., 2006).

Schilddrüsenhormone sind Haptene und können alleine keine Immunantwort auslösen (RAJATANAVIN et al., 1989; YOUNG et al., 1991; NACHREINER et al., 2002; PATZL & MOSTL, 2003). Die T3AA und T4AA wurden daher als Untergruppe zu den TgAA betrachtet (PATZL & MOSTL, 2003). Es wird u. a. vermutet, dass sich die Autoantikörper gegen die Schilddrüsenhormone als Folge einer Immunantwort gegen T3- oder T4-enthaltende Epitope im Thyreoglobulin-Molekül entwickeln (YOUNG et al., 1991; NACHREINER et al., 2002; PATZL & MOSTL, 2003). Diese Epitope unterscheiden sich von den Epitopen, die für die Entstehung der vorwiegenden Population von TgAA verantwortlich sind (YOUNG et al., 1991). Die Autoantikörper richten sich also gegen Fragmente im Thyreoglobulin-Molekül, die T4 oder T3 enthalten. Dadurch entstehen TgAA, die mit ungebundenem T3 oder T4 kreuzreagieren. Wenn Antikörper gegen Epitope gerichtet sind, die keine hormonbindenden Anteile enthalten, entstehen TgAA, die nicht mit den Schilddrüsenhormonen kreuzreagieren (GRAHAM et al., 2007).

Zirkulierende TgAA sind ein labordiagnostischer Marker für das Vorliegen einer lymphozytären Thyreoiditis (MOONEY, 2011). In einigen Studien wurde

außerdem ihre Rolle als prognostischer Marker für eine spätere Entwicklung einer Hypothyreose untersucht. In einer Antikörper-Studie von *Haines et al.* entwickelten zwei von elf TgAA-positiven Hunde, die 18 Monate lang überwacht wurden, zusätzliche Anzeichen einer vorliegenden Hypothyreose wie eine erniedrigte T4-Serumkonzentration und eine reduzierte Stimulierbarkeit auf eine exogene TSH-Stimulation (HAINES et al., 1984b). Autoantikörper gegen die Thyreoperoxidase scheinen beim Hund im Gegensatz zum Menschen in Bezug auf die lymphozytäre Thyreoiditis und deren Pathogenese keine bedeutende Rolle zu spielen (THACKER et al., 1995). Eine lymphozytäre Thyreoiditis muss jedoch nicht zwangsläufig zu einer funktionellen Hypothyreose führen (MOONEY, 2011). Von 171 TgAA-positiven Hunden ohne anfängliche hormonelle Veränderungen, die ein Jahr lang beobachtet wurden, entwickelten ca. 20 % hinweisende Schilddrüsenhormonveränderungen (erhöhtes TSH mit oder ohne erniedrigtes fT4) und nur ca. 5 % eine offensichtliche Hypothyreose (erniedrigtes fT4). Der TgAA-Titer wurde bei 15 % negativ, ohne dass eine Schilddrüsenunterfunktion entstand, und ca. 57 % der Hunde blieben lediglich TgAA positiv (GRAHAM et al., 2001a).

1.2.3. Prädispositionen und familiäre Häufung

Die lymphozytäre Thyreoiditis hat mit großer Wahrscheinlichkeit eine erbliche Genese. Bei vielen Hunderassen konnten schon Prädispositionen und familiäre Häufung festgestellt werden. Letzteres wurde z. B. bei Borzois festgestellt (CONAWAY et al., 1985b). Lymphozytäre Thyreoiditis trat in drei aufeinanderfolgenden Generationen einer durch Inzucht erzeugten Gruppe von Borzoi-Hunden auf und ein autosomal rezessiver Erbgang wurde vermutet (CONAWAY et al., 1985a). Die familiäre Häufung und Prädisposition wurde auch bei Beagle-Hunden in einer Zuchtkolonie ersichtlich, in der 26,3 % von 276 Tieren eine progressive lymphozytäre Thyreoiditis aufwiesen (BENJAMIN et al., 1996). Eine ähnlich hohe familiäre Inzidenz an lymphozytärer Thyreoiditis beim Beagle von 20 % bzw. 12 % fand sich zuvor in einer anderen Zucht (FRITZ et al., 1970) bzw. einer Forschungskolonie (MUSSER & GRAHAM, 1968). Deutsche Doggen, Irish Setter und Bobtails hatten häufiger TgAA im Serum als andere Rassen und Mischlinge, was auf eine Prädisposition dieser Rassen für lymphozytäre Thyreoiditis hindeuten könnte und eine familiäre Neigung zur

Autoimmunität der Schilddrüse wurde in einer Gruppe von Deutschen Doggen aufgezeigt (HAINES et al., 1984b). Riesenschnauzer und Hovawarts scheinen ebenfalls eine starke genetische Prädisposition aufzuweisen (FERM et al., 2009). Von Hunden mit klinischen Anzeichen von Hypothyreose hatten die Rassen Pointer, English Setter, English Pointer, Skye Terrier, Deutsch Drahthaar, Bobtail, Boxer, Malteser, Kuvasz und Petit Basset Griffon Vendéen die höchste Prävalenz an Schilddrüsenhormon-Autoantikörpern. Der prozentuale Anteil von Hunden mit Autoantikörpern betrug bei diesen Rassen zwischen 12,69 % und 19,49 %. Davon hatten im Vergleich mehr Hunde T3AA (6,35 - 14,14 %) als T4AA (0,85 - 3,17 %). Sowohl T3AA als auch T4AA hatten 0,00 % bis 6,78 % (NACHREINER et al., 2002).

1.2.4. Polyendokrinopathien

Es gibt vereinzelte Berichte von autoimmunem polyendokrinem Syndrom ähnlich dem Schmidt-Syndrom (autoimmunes polyendokrines Syndrom Typ II) beim Menschen (ADISSU et al., 2010; VANMAL et al., 2016), das als ein Zustand mit mindestens zwei der drei wesentlichen autoimmunen endokrinen Erkrankungen (Hypoadrenokortizismus, Hypothyreose oder Typ I Diabetes mellitus) definiert ist (ANDERSON, 2002). Allgemein kann von autoimmunem polyendokrinem Syndrom gesprochen werden, wenn mehrere entzündliche und atrophische Läsionen der endokrinen Drüsen vorliegen (ADISSU et al., 2010). Eine Kombination aus primärer Hypothyreose und primärem Hypoadrenokortizismus wurde bereits mehrfach beim Hund festgestellt (BARTGES & NIELSON, 1992; KOOISTRA et al., 1995; SMALLWOOD & BARSANTI, 1995; PIKULA et al., 2007; CARTWRIGHT et al., 2016; PAIK et al., 2016). Ein sechsjähriger weiblicher Russischer Schwarzer Terrier wies ein polyglanduläres Insuffizienzsyndrom einschließlich einer Hypothyreose und eines Hypoadrenokortizismus mit Mineralo- und Glukokortikoid-Mangel auf und wurde mit Levothyroxin, Hydrocortison und Fludrocortison behandelt. Es wurden jedoch nur Schilddrüsenautoantikörper und keine Autoantikörper gegen die Nebenniere gefunden (PIKULA et al., 2007). Bei einer achtjährigen Boxerhündin manifestierte sich die primäre Nebennierenrindeninsuffizienz dagegen nur in einem isolierten Glukokortikoid-Mangel und stellte sich histologisch als lymphozytäre Adrenalitis mit vollständiger Zerstörung der Zona fasciculata und

Zona reticularis dar. Daneben hatte diese Hündin eine primäre Hypothyreose bedingt durch eine Schilddrüsenatrophie. Klinisch äußerte sich die autoimmune Polyendokrinopathie in einer progressiven symmetrischen Alopezie am Rumpf, Lethargie und Kälteintoleranz (KOOISTRA et al., 1995). Ein viereinhalb Jahre alter weiblicher Pyrenäenberghund mit Hypothyreose und Hypoadrenokortizismus wies eine lymphozytäre Adenohypophysitis und Adrenalitis und eine follikuläre Schilddrüsenatrophie auf. Die Atrophie der Schilddrüse war vermutlich primär bedingt und nicht die Folge von einer Hypophysendysfunktion (ADISSU et al., 2010). Bei einer Dobermann Hündin mit primärer Hypothyreose und primärem Hypoadrenokortizismus mit Glukokortikoid-Mangel deuteten erhöhte Serumkonzentrationen von TgAA und 21-Hydroxylase Autoantikörpern auf eine immunmedierte Thyreoiditis bzw. Adrenalitis hin (CARTWRIGHT et al., 2016). Bei Leonbergern wurde eine familiäre Häufung von Hypoadrenokortizismus und Hypothyreose entsprechend eines Typ II polyglandulären autoimmunen Syndroms dokumentiert (SMALLWOOD & BARSANTI, 1995).

1.2.5. Impfungen

Vor einigen Jahren wurden intensive Impfprotokolle als teilweise auslösender Faktor für die erhöhte Prävalenz an Autoimmunerkrankungen bei Hunden diskutiert (SCOTT-MONCRIEFF et al., 2002; SCOTT-MONCRIEFF et al., 2006). Eine experimentelle Studie mit Beagle-Hunden fand jedoch keinen Beweis dafür, dass Routine-Impfungen eine Thyreoiditis verursachen oder die hohe Prävalenz von Schilddrüsenenerkrankungen bei manchen Rassen begründen. Die Studie war jedoch aufgrund des unerwartet hohen Anteils an Thyreoiditis bei den ungeimpften Kontrollhunden nur bedingt aussagekräftig (SCOTT-MONCRIEFF et al., 2006). Dieselbe Forschergruppe stellte ein paar Jahre zuvor fest, dass eine kürzlich stattgefundene Impfung gegen Tollwut zu einem signifikanten Titeranstieg der TgAA führen kann. Sie räumten jedoch ein, dass die Rolle dieser Antikörper unbekannt sei, denn bei den Tollwut-geimpften Hunden konnten keine klinischen Symptome oder klinisch-pathologischen Anzeichen von Hypothyreose gefunden werden (SCOTT-MONCRIEFF et al., 2002; SCOTT-MONCRIEFF et al., 2006).

1.3. Idiopathische folliculäre Atrophie

Die idiopathische folliculäre Atrophie ist neben der lymphozytären Thyreoiditis eine der Hauptursachen für Schilddrüsenunterfunktion bei ausgewachsenen Hunden. Bei der idiopathischen Atrophie geht Schilddrüsengewebe verloren und wird durch Fett- oder Bindegewebe ersetzt (GOSSELIN et al., 1981; KEMPPAINEN & CLARK, 1994; GRAHAM et al., 2007; MOONEY, 2011). Eine Infiltration mit Entzündungszellen kommt höchstens minimal vor. Daher wird sie eher als degenerative Erkrankung betrachtet (GOSSELIN et al., 1981; MOONEY, 2011). Die genaue Ätiologie ist allerdings noch nicht bekannt (GOSSELIN et al., 1981; KEMPPAINEN & CLARK, 1994; GRAHAM et al., 2007; MOONEY, 2011). Es wird diskutiert, ob die idiopathische Atrophie eine eigenständige Erkrankung ist und durch eine Reihe von primären pathologischen Umständen bedingt wird oder das Endstadium einer lymphozytären Thyreoiditis (das vierte Stadium der nicht-inflammatorischen atrophischen Hypothyreose) darstellt (GRAHAM et al., 2007; MOONEY, 2011). Für die These, dass die idiopathische Atrophie ein späteres Stadium eines vorausgegangenen autoimmunen Geschehens repräsentiert, könnte sprechen, dass die lymphozytäre Thyreoiditis gehäuft im Alter von vier Jahren auftritt und die idiopathische Atrophie (Kriterium: erniedrigtes T4 und keine TgAA vorhanden) gehäuft im Alter von acht Jahren (FERGUSON, 2007).

Die Schilddrüse ist bei der idiopathischen Atrophie makroskopisch normalerweise klein. Histologisch zeigt sich ein zunehmender Verlust von Follikeln und deren Ersatz durch fetthaltiges Bindegewebe. Die Follikel sind ansonsten klein und enthalten oft wenig Kolloid. Die verbleibenden Follikelzellen sind hochprismatisch oder degeneriert mit pyknotischen Kernen und von einer fokal verdickten Basalmembran umgeben (GOSSELIN et al., 1981).

1.4. Neoplasien

Selten resultiert eine primäre Hypothyreose als Folge einer aggressiven Neoplasie, bei der die Schilddrüsenlappen bilateral zerstört werden (MOONEY, 2011). Unter Beagle-Hunden mit sowohl benignen als auch malignen Neoplasien der Schilddrüse wurden 15 % mit klinischer Hypothyreose diagnostiziert. Keiner der Hunde wies eine Hyperthyreose auf (HALEY et al., 1989). Maligne

Schilddrüsenkarzinome sind bei Hunden relativ häufig, wobei die meisten unilateral auftreten und nicht-funktionell sind (LIPTAK, 2007). Bei mehreren Familienmitgliedern von Alaskan Malamute-Mischlingshunden trat Schilddrüsenunterfunktion im Zusammenhang mit einem Calcitonin-positiven Schilddrüsenkarzinom auf. Ein Hund zeigte außerdem einen erhöhten Serumkalziumspiegel und eine multinoduläre adrenokortikale Hyperplasie. Die Befunde waren insgesamt der beim Menschen vorkommenden familiären Form des medullären Schilddrüsenkarzinoms, einem von den C-Zellen der Schilddrüse ausgehendes Calcitonin-produzierendem Schilddrüsenkarzinom, ähnlich und wurden in dieser Fallserie erstmalig beim Hund beschrieben. Die Autoren der Fallserie schlussfolgerten nach einer Genanalyse, dass beim Hund vermutlich eine andere prädisponierende Mutation zugrunde liegt als beim Menschen (LEE et al., 2006). Bei einer Mischlingshündin mit follikulärem Schilddrüsenkarzinom wurde ebenfalls eine hypothyreote Stoffwechsellaage festgestellt (ALTMANN et al., 2022).

1.5. Jodüberschuss und Jodmangel

Jod ist für die Schilddrüsenhormonsynthese unverzichtbar (MARKOU et al., 2001; BIZHANOVA & KOPP, 2009). Jedoch können erhöhte Konzentrationen im Futter die Schilddrüsenfunktion beeinträchtigen, die Schilddrüsenmorphologie verändern und eine Hypothyreose verursachen (CASTILLO et al., 2001a; CASTILLO et al., 2001b). Ein Überschuss an Jod, z. B. bei Fütterung von kommerziellen Diäten mit hohem Gehalt an Jod, kann Hypothyreose und Veränderungen im Knochenmetabolismus induzieren, da Schilddrüsenhormone eine direkte Wirkung auf die Knochenbildung haben. Das war bei Welpen, denen Futter mit einem Gehalt von 5,6 mg Kaliumjodid pro kg Trockenfutter gefüttert wurde, ersichtlich (CASTILLO et al., 2001b). Bei einem Überschuss an Jod verhindert normalerweise die Schilddrüse selbst die weitere Organifikation von Jod durch den sogenannten Wolff-Chaikoff-Effekt, dessen Mechanismus bislang noch nicht vollständig verstanden ist, der aber effektiv die Schilddrüse hemmt, große Mengen an Schilddrüsenhormonen zu synthetisieren. Es wird vermutet, dass dabei vorübergehend Jodpeptide gebildet werden, die die TPO-mRNA- und -Proteinsynthese und somit auch die Thyreoglobulin-Jodination behindern. Normalerweise hält der akute Effekt ein paar Tage an, unter gewissen Umständen

kann jedoch ein länger bestehender Effekt resultieren und eine klinische oder subklinische Hypothyreose ist die Folge. Beim Menschen ist diese Hypothyreose normalerweise transient und die Schilddrüsenfunktion kehrt meist zwei bis drei Wochen nach Absetzen von Jodid wieder zurück (MARKOU et al., 2001). Bei einer subklinischen Hypothyreose nimmt die Schilddrüsenleistung zwar zunehmend ab, durch die Erhöhung von TSH wird die Schilddrüsenfunktion aber weitgehend erhalten (BIONDI et al., 1999; DIXON & MOONEY, 1999b), so dass sich weder eine Erniedrigung der Schilddrüsenhormone im Blut noch deutliche klinische Symptome bemerkbar machen. Es treten höchstens subtile klinische Symptome auf (BIONDI et al., 1999).

Auf der anderen Seite kann ein Jodmangel eine Hypothyreose verursachen (MÖSTL, 2010; YUN et al., 2022). Bei Fütterung von selbstzubereiteten Diäten bestand ein höheres Risiko einer Jodunterversorgung, ebenso beim „All-Meat-Syndrom“ der Fleischfresser bei ausschließlicher Fleischfütterung (KÜBLBECK, 2003). In einem Fallbericht verursachte ein Jodmangel eine Hypothyreose einschließlich einer Struma, nachdem der betroffene Hund ein Jahr lang eine selbstzubereitete Diät erhalten hatte (YUN et al., 2022). Hunde entwickelten nach einer längeren und alleinigen Fütterung von Fleisch klinische und labordiagnostische Symptome entsprechend einer Hypothyreose mit oder ohne Ausbildung einer Struma (NUTTALL, 1986; KÜBLBECK, 2003). Im Zuge der immer beliebter werdenden sog. „Biologisch Artgerechten Rohfütterung“ (BARF) kommt es außerdem häufig zur Unter- oder Überversorgung mit verschiedenen Nährstoffen. In ca. der Hälfte aller BARF-Rationen liegt der Jodgehalt unter dem Mindestbedarf (DILLITZER et al., 2011; KÖLLE & SCHMIDT, 2015). Bezüglich der Untersuchung von kommerziellen Alleinfuttermitteln fiel auf, dass nur 58 % in Frankreich und 56 % in Deutschland einen ausreichenden Jodgehalt von 75,6 µg Jod/MJ ME (umsetzbare Energie) beinhalten (KÜBLBECK, 2003).

Ein Jodmangel, der sich früh im Leben manifestiert, behindert beim Menschen Wahrnehmung und Wachstum. Eine Erhöhung der Schilddrüsenaktivität kann bei mildem bis mäßigem Jodmangel die niedrige Jodaufnahme kompensieren und die euthyreote Stoffwechsellage meist aufrechterhalten (ZIMMERMANN & BOELAERT, 2015). Die Schilddrüse passt sich an einen Jodmangel durch die erhöhte Anreicherung von Jod aus der Zirkulation, die verbesserte Jodierung von Tyrosinresten im Thyreoglobulin, die verminderte Jodspeicherung verbunden mit

einem verbesserten Recycling von nicht hormonellem Jod und eine Hyperplasie der Schilddrüse, um mehr Synthesemöglichkeiten zu schaffen, an (SCHLIENGER et al., 1997). Allerdings bedingt die chronische Stimulation der Schilddrüse die Entstehung einer toxischen nodulären Struma und sogar einer Hyperthyreose, welche bei ausreichender Jodzufuhr wieder reversibel sind. Liegt ein schwerwiegender Jodmangel vor, entwickeln sich ein Kropf und eine Hypothyreose, wenn die Jodkonzentration trotz einer gesteigerten Schilddrüsenaktivität zu niedrig für die Produktion von Schilddrüsenhormonen ist. Beim Mensch ist eine erhöhte Jodaufnahme in einer Jodmangel-Population mit einem Prävalenzanstieg von subklinischer Hypothyreose und Schilddrüsen-Autoimmunität assoziiert, wobei unbekannt ist, ob diese reversibel sind (ZIMMERMANN & BOELAERT, 2015).

1.6. Iatrogene Ursachen

Zu den selteneren Ursachen für Hypothyreose gehören solche, die iatrogen bedingt sind (FERGUSON, 2007; MOONEY, 2011). Dazu zählen bestimmte Medikamente und Bestrahlungen von Schilddrüsentumoren, die als Nebenwirkung die Schilddrüsenfunktion beeinträchtigen (s. unten). Auch Operationen an der Schilddrüse zur Resektion von Schilddrüsentumoren ziehen häufig eine Hypothyreose nach sich, und beidseitige Thyreoidektomien führen per Definition schon zu einer Hypothyreose (VAIMAN et al., 2008).

1.6.1. Medikamente

Eine Behandlung mit potenzierten Sulfonamiden in einer hohen Dosierung kann in seltenen Fällen für eine Hypothyreose verantwortlich sein (MOONEY, 2011). Sulfonamide sind strumigen. Sie können eine Reduktion der Schilddrüsenhormonsynthese und -sekretion bedingen, was an Nagern gezeigt werden konnte (CAPEN, 1994; DAMINET & FERGUSON, 2003). Es wird vermutet, dass dies durch eine reversible, von der Dosis und der Dauer der Behandlung abhängige Hemmung der Thyreoperoxidase bedingt ist. Die proliferativen Veränderungen der Schilddrüse entstehen anschließend durch eine gesteigerte TSH-Stimulation infolge des Wegfalls der negativen Feedback-Funktion der Schilddrüsenhormone (DAMINET & FERGUSON, 2003; SEELIG

et al., 2008). Sulfonamide können bei manchen Hunden zu klinischer Hypothyreose führen (sulfonamid-induzierte iatrogene Hypothyreose). Es kann bis zu einigen Monaten dauern, bis sich der hypothyreote Zustand und die Ergebnisse von Schilddrüsenfunktionstests nach dem Absetzen wieder normalisieren (DAMINET & FERGUSON, 2003). So entwickelte ein vierjähriger Golden Retriever nach einer 18-wöchigen Behandlung mit potenzierten Sulfonamiden in der Dosierung 24 mg/kg eine Hypothyreose. Seine TT4-Konzentrationen waren sowohl vor als auch sechs Stunden nach TSH-Stimulation im Serum nicht messbar. Nach Biopsie der Schilddrüse waren zytologisch Veränderungen feststellbar, die mit diffuser hyperplastischer Struma vereinbar waren. Sieben Tage nach Absetzen der Therapie normalisierte sich die TT4-Konzentration wieder (TORRES et al., 1996; DAMINET & FERGUSON, 2003). Ähnliches zeigte sich bei einer neunjährigen Mischlingshündin, die nach längerer Therapie mit Trimethoprim-Sulfadiazin Symptome einer Hypothyreose entwickelte. Die Diagnose der Medikamenten-induzierten Hypothyreose wurde durch die vollständige Wiederherstellung der Schilddrüsenfunktion nach Absetzen von Trimethoprim-Sulfadiazin untermauert (GOOKIN et al., 1999; DAMINET & FERGUSON, 2003). In einem weiteren Fallbericht wies eine 16 Wochen alte Boxer-Hündin eine Struma auf, nachdem sie wegen einer Aspirationspneumonie fünf Wochen lang mit Trimethoprim-Sulfamethoxazol (30 mg/kg zweimal täglich) behandelt worden war. Die TT4-Konzentration war erniedrigt und die TSH-Konzentration erhöht. Drei Wochen nach dem Absetzen des Medikaments war die Struma bereits deutlich kleiner, die TT4-Konzentration war nur noch leicht erhöht und die TSH-Konzentration hatte sich normalisiert (SEELIG et al., 2008).

Eine Behandlung mit Toceranib-Phosphat, einem Tyrosin-Kinase-Inhibitor, das für die Behandlung von Mastzelltumoren und anderen Tumoren verwendet wird, könnte die Hypothalamus-Hypophysen-Schilddrüsen-Achse bei Hunden stören. Hunde mit Neoplasien, die Toceranib-Phosphat erhielten, zeigten hormonelle Veränderungen, die teilweise vereinbar mit einer primären Hypothyreose waren. Da die Hunde in dieser Studie nur 90 Tage lang beobachtet wurden, konnte nicht beurteilt werden, ob diese hormonellen Veränderungen transient oder progressiv verliefen (HUME et al., 2018). In einer weiteren Studie konnte zwar keine Hypothyreose bei mit Toceranib behandelten Hunden festgestellt werden, dafür

aber Erhöhungen der TSH-Konzentration (HARPER et al., 2020).

1.6.2. Bestrahlung

Hypothyreose ist eine häufige Nebenwirkung bei Strahlentherapien zur Behandlung von Schilddrüsenkarzinomen. Von 21 Hunden mit histologisch oder zytologisch bestätigtem Schilddrüsenkarzinom entwickelten 10 (47,6 %) unabhängig vom verwendeten Bestrahlungsprotokoll infolge der Bestrahlung nach einem medianen Zeitraum von sechs Monaten eine Schilddrüsenunterfunktion (AMORES-FUSTER et al., 2017). Eine strahlungsinduzierte Hypothyreose wurde bei zwei von 25 Hunden, die wegen nicht-resezierbaren Schilddrüsenkarzinomen mit einer Megavolt-Bestrahlung behandelt wurden, 13 und 29 Monate nach der Bestrahlung vermutet (THEON et al., 2000).

1.6.3. Schilddrüsenoperationen

Genau genommen ist eine postoperative Schilddrüsenunterfunktion keine postoperative Komplikation, sondern vielmehr ein zu erwartendes Ergebnis infolge der Entfernung eines Großteils oder der gesamten Schilddrüse. In einer humanmedizinischen Studie trat eine permanente Hypothyreose mit 87 % bzw. 100 % fast genauso häufig nach einer subtotalen (≤ 25 % eines Lappens verbleiben) und fast totalen (weniger als drei Gramm verbleiben dorsal am kontralateralen Lappen) Thyreoidektomie auf wie bei einer vollständigen Thyreoidektomie. Bei einer Hemithyreoidektomie, einer vollständigen Entfernung eines Schilddrüsenlappens (Lobektomie), wurden dagegen nur 28 % hypothyreot (VAIMAN et al., 2008).

Ähnliches wird auch in der Tiermedizin beobachtet. Eine postoperative Hypothyreose trat bei 64 % der Hunde auf, die mittels chirurgischer Exzision von funktionellen Schilddrüsentumoren behandelt wurden (SCHARF et al., 2020). Acht von 15 Hunden benötigten nach der Resektion von bilateralen, verschieblichen Schilddrüsenkarzinomen eine Langzeittherapie mit Schilddrüsenhormonen (TUOHY et al., 2012). Eine zehnjährige Australian-Cattle-Dog-Hündin mit hormonproduzierendem, follikulärem Schilddrüsenadenokarzinom entwickelte nach der chirurgischen Entfernung des

betroffenen linken Schilddrüsenlappens mitsamt der Parathyreoidea eine persistierende Hypothyreose, nachdem der Serumspiegel von TT4 präoperativ noch leicht erhöht gewesen war (GASSER, 2018). Ebenso benötigte eine zwölfjährige Alaskan Malamute-Hündin mit einem funktionellen, bilateralen, multilobulärem Schilddrüsenadenokarzinom nach Thyreoidektomie beider Schilddrüsenlappen und postoperativer Chemo- und Strahlentherapie eine Substitutionstherapie mit Levothyroxin, um die Thyroxin-Konzentration im Referenzbereich zu halten (SIMPSON & MCCOWN, 2009).

2. Klinische und labordiagnostische Veränderungen

Schilddrüsenhormone steigern den Grundumsatz und damit die Wärmebildung (LANG & FÖLLER, 2019). Sie sind wesentlich für die Entwicklung des Nervensystems, das normale Wachstum und das Längenwachstum der Knochen verantwortlich (SCOTT-MONCRIEFF, 2007; LANG & FÖLLER, 2019). Allgemein regen sie die Synthese von vielen Enzymen, Elementen der Signaltransduktion, Transport- und Strukturproteinen an (LANG & FÖLLER, 2019). Sie stimulieren die Proteinbiosynthese, die Kohlenhydratresorption im Darm, die Glukoneogenese und die Glykogenolyse in Muskel und Leber (MÖSTL, 2010; LANG & FÖLLER, 2019). Auf Muskel- und Fettgewebe wirken sie katabol. Sie regulieren die Synthese und den Abbau von Cholesterol (SCOTT-MONCRIEFF, 2007). Sie steigern den Anteil der α -Form der schweren Myosinkette und die Zahl und Affinität von β -Rezeptoren (SCOTT-MONCRIEFF, 2007) und sensibilisieren unter anderem das Herz für Katecholamine (LANG & FÖLLER, 2019). Sie wirken positiv inotrop und chronotrop auf das Herz (SCOTT-MONCRIEFF, 2007; LANG & FÖLLER, 2019) und erhöhen die Atemfrequenz (MÖSTL, 2010). In der Niere bewirken sie einen erhöhten Blutfluss, eine erhöhte glomeruläre Filtrationsrate und tubuläre Transportkapazität. In der Haut beeinflussen sie die Schweiß- und Talgdrüsenaktivität. Im Darm wirken sie fördernd auf die Motilität (LANG & FÖLLER, 2019). Sie stimulieren die Erythropoese (SCOTT-MONCRIEFF, 2007; MÖSTL, 2010; LANG & FÖLLER, 2019). Aus diesen zahlreichen Wirkungen ergibt sich bei einem Mangel der Schilddrüsenhormone ein breites Spektrum an klinischen und labordiagnostischen Veränderungen.

2.1. Klinische Symptome

Da ein Schilddrüsenhormonmangel sowohl den allgemeinen Metabolismus als auch spezifische Organe betrifft, können die klinischen Anzeichen vielfältig sein (PANCIERA, 2001). Im Folgenden wird auf die Auswirkungen auf die einzelnen Organsysteme eingegangen.

2.1.1. Metabolismus

Die häufigsten klinischen Symptome der Hypothyreose sind mit einem Vorkommen bei 84 % der hypothyreoten Hunde metabolische Symptome. Diese entstehen durch den reduzierten zellulären Metabolismus, welcher den allgemeinen Zustand und die Aktivität des betroffenen Hundes herabsetzt (DIXON et al., 1999). Die metabolischen Symptome umfassen Lethargie (20 – 76 %), Adipositas oder Gewichtszunahme (41 – 44 %), Belastungsintoleranz (24 %), allgemeine Schwäche (10 – 21 %), Kälteintoleranz (10 %) und Zittern (6 %) (PANCIERA, 1994a; DIXON et al., 1999). Der Schweregrad der metabolischen Symptome hängt vermutlich vom Schweregrad der Schilddrüsenerkrankung ab (DIXON et al., 1999).

2.1.2. Haut

Dermatologische Symptome kommen bei ca. 80 % der betroffenen Hunde vor. Das Verharren in der telogenen Phase des Haarfollikelwachstums bedingt eine Lichtung des Haarkleids bzw. eine Alopezie (26 – 56 %), die vor allem an den Flanken, am ventralen Thorax und am Schwanz und normalerweise bilateral symmetrisch auftritt (PANCIERA, 1994a; DIXON et al., 1999; PANCIERA, 2001; SCOTT-MONCRIEFF, 2007). Seborrhoe (bis zu 39 %), ein trockenes oder schlechtes Haarkleid (30 %), eine Hyperpigmentation der Haut (20 %) und eine Pyodermie (11 – 16 %) kommen ebenfalls relativ häufig vor (PANCIERA, 1994a; DIXON et al., 1999). Bei jeweils weniger als 10 % der Fälle sind Otitis, Hautverdickung, Hautgeruch, nasale Hypopigmentation und Komedone zu beobachten (DIXON et al., 1999). Das Haarkleid wächst nur langsam wieder nach (NESBITT et al., 1980) und kann stumpf oder verblichen erscheinen. Die Haare

können brüchig werden. Der Verlust des Deckhaares kann zu einem welpenartigen Fell führen. Eine schlechte Wundheilung der Haut ist ein weiteres Symptom. Infektionen mit Malassezien und Demodex-Milben können auftreten (SCOTT-MONCRIEFF, 2007). Hypothyreose kann rezidivierenden bakteriellen Pyodermien zugrunde liegen (SECKERDIECK & MUELLER, 2018). Ein Myxödem der Haut (dermale Muzinose) ist oft histologisch und nur gelegentlich makroskopisch in Form einer Verdickung der Haut sichtbar, was sich vor allem am Kopf und in einem klassischen „tragischen“ Gesichtsausdruck bemerkbar macht (PANCIERA, 2001). Der Hautschwellung liegt eine Ansammlung von Muzin, das in erster Linie aus Hyaluronsäure besteht, in der Haut zugrunde (DOLIGER et al., 1995; PANCIERA, 2001). In einem Fallbericht wies ein hypothyreoter Beagle eine schwere generalisierte kutane Muzinose auf, mit ausgeprägter Schwellung und übermäßiger Faltenbildung der Haut (MOMOTA et al., 2016).

Insgesamt gesehen treten bei 68 % der Hunde sowohl metabolische als auch dermatologische Symptome auf (DIXON et al., 1999).

2.1.3. Reproduktionstrakt

Ein Zusammenhang zwischen Hypothyreose und Fortpflanzungsstörungen wird bislang nur vermutet (SCOTT-MONCRIEFF, 2007). Zu den Fortpflanzungsstörungen werden ein verlängerter Zyklus, ein stiller Östrus, Azyklie, Wehenschwäche, spontaner Abort, kleine Wurfgrößen oder Welpen mit geringem Geburtsgewicht und schwache oder totgeborene Welpen gezählt. Männliche Fortpflanzungsstörungen, die mit Hypothyreose assoziiert werden, sind eine reduzierte Libido, Hodenatrophie, Hypospermie und Azoospermie (SCOTT-MONCRIEFF, 2007). *Johnson et al.* vermuteten, dass sich bei Hunden mit sehr ausgeprägter Hypothyreose noch am ehesten Fortpflanzungsstörungen manifestieren würden (JOHNSON, 1994). Andererseits konnten bei Rüden mit experimentell induzierter Hypothyreose keine Veränderungen der Fortpflanzungsfähigkeit festgestellt werden (JOHNSON et al., 1999).

2.1.4. Nervensystem

Die Ursache von neurologischen Funktionsstörungen bei erworbener Hypothyreose erscheint komplex (JAGGY et al., 1994; SCOTT-MONCRIEFF, 2007) und ein direkter und spezifischer kausaler Zusammenhang wurde in vielen Fällen nicht ausreichend bewiesen (CUDDON, 2002; ROSSMEISL, 2010; GIZA et al., 2016). Neurologische Symptome wurden bei etwa 4 % der hypothyreoten Hunde beschrieben (DIXON et al., 1999). Sie äußern sich am häufigsten am peripheren Nervensystem (JAGGY et al., 1994); eine Dysfunktion des zentralen Nervensystems zeigt sich hingegen bei der erworbenen Hypothyreose seltener (PULLEN & HESS, 2006; SCOTT-MONCRIEFF, 2007; PANCOTTO et al., 2010; GIZA et al., 2016). Eine Kausalität wird häufig aufgrund der Besserung unter Substitution von Schilddrüsenhormonen angenommen (JAGGY et al., 1994; BERTALAN et al., 2013; UTSUGI et al., 2014).

Neuromuskuläre Symptome wurden bei älteren Hunden großer Rassen beschrieben (JAGGY et al., 1994). Typische Symptome einer peripheren neuromuskulären Erkrankung sind Belastungsintoleranz und generalisierte Schwäche. Die Symptomatik ist meist langsam progressiv (SCOTT-MONCRIEFF, 2007). In Einzelfallberichten und einer Fallserie von 29 Hunden zeigten sich Paresen (Paraparese, Tetraparese) mit Symptomen des unteren motorischen Neurons wie reduzierte segmentale Reflexe, aber auch reduzierte propriozeptive Korrekturreaktion, Ataxie und Megaösophagus, Larynxparalyse und andere Hirnnervendefizite sowie peripheres Vestibularsyndrom (INDRIERI et al., 1987; JAGGY et al., 1994; UTSUGI et al., 2014). Auch das gemeinsame Auftreten von Hypothyreose und Myasthenia gravis wurde wiederholt in der Literatur beschrieben. Dabei kann die Hypothyreose zu den Symptomen einer neuromuskulären Schwäche bei der Myasthenia gravis wie Muskelschwäche und Megaösophagus beitragen (DEWEY et al., 1995; SCOTT-MONCRIEFF, 2007). Zwar wurde kein eindeutiger Zusammenhang zwischen Hypothyreose und erworbenem Megaösophagus gefunden (GAYNOR et al., 1997), aber in einer aktuelleren Untersuchung gehörte Hypothyreose mit einem Anteil von 8,8 % zu den Erkrankungen, die am häufigsten in Assoziation mit einem erworbenen Megaösophagus beobachtet wurden (HAINES, 2019). Für einen kausalen Zusammenhang zwischen Hypothyreose und Larynxparalyse gibt es ebenfalls keinen zuverlässigen Beweis (SCOTT-MONCRIEFF, 2007). Eine zentrale

vestibuläre Störung wurde in einer Fallserie von 10 Hunden als Manifestation einer Hypothyreose beschrieben. Diese Hunde zeigten einen vertikalen Nystagmus, Haltungs- und Stellreaktionsdefizite, Paresen des oberen motorischen Neurons, einen abnormalen Nystagmus, der die Richtung bei Veränderung der Kopfstellung änderte, Veränderungen im Bewusstsein oder vestibulozerebelläre Defizite (HIGGINS et al., 2006). Beim Hund ist die Hypothyreose häufig mit Hypercholesterolämie assoziiert. Diese ist ein Risikofaktor für das Auftreten von zerebrovaskulären Erkrankungen und wird als Ursache für das gehäufte Auftreten von Infarkten bei der Hypothyreose des Hundes beschrieben (BERTALAN et al., 2013). Eine andere, jedoch sehr seltene zentrale Manifestation der erworbenen Hypothyreose ist das Myxödem-Koma (PULLEN & HESS, 2006).

In einer prospektiven Längsschnittstudie bei neun Hunden mit experimentell induzierter Hypothyreose, die über den Zeitraum von 18 Monaten verfolgt wurden, konnte keine periphere Neuropathie induziert werden (ROSSMEISL, 2010). Bei allen hypothyreoten Hunden deuteten die Befunde der Elektromyographie und Histologie jedoch auf eine subklinische Myopathie hin (ROSSMEISL, 2010). Eine subklinische Myopathie kann zu den unspezifischen klinischen Symptomen einer Hypothyreose wie Lethargie und Leistungsschwäche beitragen (ROSSMEISL et al., 2009). Auf der anderen Seite wurden von anderen Autoren Befunde bei elektrodiagnostischen Messungen beschrieben, die auf eine periphere neuromuskuläre Erkrankung bei hypothyreoten Hunden hinwiesen (INDRIERI et al., 1987; GIZA et al., 2016). Hypothyreote Hunde zeigten eine reduzierte Leitgeschwindigkeit der motorischen Nerven, verringerte Amplituden sowie eine verlängerte Dauer der Muskelsummenaktionspotenziale, eine verlängerte distale Latenz und eine erhöhte F-Wellen-Latenz als Hinweis auf eine Polyneuropathie. Die Ergebnisse deuteten auf eine Demyelinisierung und axonale Schädigung der peripheren Nerven hin (GIZA et al., 2016). Auch Veränderungen in den Latenzzeiten der funktionellen auditorisch evozierten Potenziale (BAER - brainstem auditory evoked response) wurden bei hypothyreoten Hunden mit und ohne periphere vestibuläre Symptome beschrieben (GIZA et al., 2016).

2.1.5. Gastrointestinaltrakt

Eher selten (22,6 %) zeigen sich gastrointestinale Symptome wie Obstipation,

akute oder chronische Diarrhöe (3 – 12,9 %), akuter Vomitus (2 – 3,2 %), akutes Abdomen (3,2 %) und Anorexie (3,2 %) (DIXON et al., 1999; PANCIERA, 2001; BORETTI et al., 2003). Die Ursache hierfür ist unklar. Möglicherweise ist die elektrische Kontrollaktivität von Magen und Dünndarm und deren myoelektrische und mechanische Reaktion auf Reize reduziert (KOWALEWSKI & KOLODEJ, 1977; BORETTI et al., 2003). Eine bakterielle Überwucherung des Dünndarms wurde ebenfalls als Ursache genannt (PANCIERA, 2001). In einer aktuelleren Studie wurde berichtet, dass Schilddrüsenhormone die Motilität des oberen Verdauungstrakts ohne Vermittlung durch gastrointestinale Hormone aktivieren und die Motilität im hypothyreoten Zustand verändert ist (NAKAZAWA et al., 2021).

2.1.6. Kardiovaskuläres System

Eine Bradykardie wurde bei 14 % der hypothyreoten Hunde festgestellt (PANCIERA, 1994a). Es wurde von einigen Veränderungen berichtet, die sich negativ auf das Reizleitungssystem, die Kontraktilität, die Herzfrequenz und die diastolische Funktion auswirken (PANCIERA, 2001). Veränderungen der elektrischen Aktivität wie reduzierte P-Wellen- und R-Zacken-Amplituden sowie umgedrehte T-Wellen und der elektromechanischen Herzfunktion wurden gefunden (NIJHUIS et al., 1978; PANCIERA, 1994a; GUGLIELMINI et al., 2019). Möglicherweise kann Hypothyreose klinische Symptome einer kardialen Erkrankung verschlimmern. So könnte eine gleichzeitig vorliegende Hypothyreose zum Myokardversagen bei zwei Deutschen Doggen mit dilatativer Kardiomyopathie geführt haben, was dadurch bestätigt wurde, dass sich deren myokardiale Kontraktilität durch eine Substitutionstherapie mit Levothyroxin erheblich verbesserte (PHILLIPS & HARKIN, 2003; SCOTT-MONCRIEFF, 2007). Dagegen hatte Hypothyreose in einer prospektiven Studie mit 175 Dobermännern keinen Einfluss auf die Ätiologie oder das Fortschreiten einer dilatativen Kardiomyopathie. Trotz Therapie der Hypothyreose schritt die Herzerkrankung fort (BEIER et al., 2015). Daneben wurde in Fallstudien von Vorhofflattern (CHOW & FRENCH, 2014), arterieller Thromboembolie (MACGREGOR et al., 2004; CHOW & FRENCH, 2014) und Perikarderguss (MACGREGOR et al., 2004) im Zusammenhang mit Hypothyreose berichtet. Insgesamt fällt auf, dass die Veränderungen durch eine Substitutionstherapie mit

Levothyroxin zumindest teilweise reversibel sind (PANCIERA, 1994b; PHILLIPS & HARKIN, 2003; MACGREGOR et al., 2004; CHOW & FRENCH, 2014; GUGLIELMINI et al., 2019).

Hunde mit histopathologisch feststellbarer Atherosklerose hatten eine mehr als 51 Mal höhere Wahrscheinlichkeit, gleichzeitig an Hypothyreose erkrankt zu sein als Hunde ohne Atherosklerose. Das heißt, Hypothyreose könnte ein Risikofaktor für die Entwicklung von Atherosklerose bei Hunden sein (HESS et al., 2003; SCOTT-MONCRIEFF, 2007). Atherosklerose wurde bei hypothyreoten Hunden gefunden, die eine starke Fettstoffwechselstörung mit ausgeprägter Hyperlipoproteinämie und Hypercholesterolämie aufwiesen (MANNING, 1979).

2.1.7. Blutungsneigung

Avgeris et al. stellten fest, dass hypothyreote Hunde eine deutlich erniedrigte von-Willebrand-Faktor-Antigen-Konzentration im Vergleich zu euthyreoten Hunden hatten und eine Thyroxin-Substitution zu einem Konzentrationsanstieg führte (AVGERIS et al., 1990). Im Gegensatz dazu waren in einer Studie von *Panciera et al.* die von-Willebrand-Faktor-Konzentrationen bei hypothyreoten Hunden innerhalb des Referenzbereichs und sanken erst nach Levothyroxin-Behandlung signifikant ab, weshalb Hypothyreose letztendlich nicht als Ursache für von-Willebrand-Faktor-Mangel in Frage kam (PANCIERA & JOHNSON, 1994). Zu dem Schluss, dass Hypothyreose zu keiner erworbenen von-Willebrand-Krankheit oder zu sonstigen signifikanten Defekten der primären Homöostase führt, gelangte auch eine andere Studie (PANCIERA & JOHNSON, 1996). Die Hypothese, dass Levothyroxin von-Willebrand-Krankheit beim Hund effektiv behandeln kann, wurde durch von *Heseltine et al.* widerlegt, die keine direkte Wirkung von Levothyroxin auf die von-Willebrand-Faktor-Konzentration oder -Aktivität im Plasma bei euthyreoten Dobermännern mit von-Willebrand-Krankheit finden konnten (HESELTINE et al., 2005). Insgesamt ist es umstritten, ob Hypothyreose die Hämostase beeinflusst und eine Blutungsneigung bedingt (SCOTT-MONCRIEFF, 2007; MOONEY, 2011; SCUDERI et al., 2015).

2.1.8. Augen

Ophthalmologische Symptome treten selten aufgrund der mit Hypothyreose assoziierten Hyperlipidämie auf (SCOTT-MONCRIEFF, 2007) und äußern sich in kornealer Lipidose (CRISPIN & BARNETT, 1978), Uveitis (VIOLETTE & LEDBETTER, 2019), Hornhautulzeration, Austritt von Lipiden ins Kammerwasser, sekundärem Glaukom, retinaler Lipämie und Netzhautablösung (SCOTT-MONCRIEFF, 2007). Hypothyreose kann evtl. das Risiko für stromale intracorneale Blutungen erhöhen (VIOLETTE & LEDBETTER, 2017). Eine reduzierte Tränenproduktion und eine Neigung zur Ausbildung einer Keratokonjunktivitis sicca ist feststellbar (WILLIAMS et al., 2007).

2.1.9. Verhalten

Ein Zusammenhang zwischen Hypothyreose bzw. Schilddrüsenparametern und Verhaltensänderungen wurde zwar vielfach diskutiert, ist aber bislang nicht bewiesen (SCOTT-MONCRIEFF, 2007; CARTER et al., 2009; RADOSTA et al., 2012; CAMPS et al., 2019). Bei hypothyreoten Hunden war im Verlauf einer Substitutionstherapie mit Levothyroxin nur eine gesteigerte Aktivität zu verzeichnen, andere Verhaltensparameter veränderten sich jedoch nicht. Im neurohormonalen Status wurde bezüglich der Plasmakonzentrationen von Serotonin und Prolaktin ebenfalls keine Veränderung festgestellt (HROVAT et al., 2019).

2.2. Labordiagnostische Auswirkungen

An labordiagnostischen Veränderungen treten meist erhöhte Konzentrationen von Triglyzeriden (52,9 – 88 %), Cholesterol (71,9 – 78 %), Glucose (15,6 – 49 %) und Fruktosamin (43 – 69,2 %) sowie erhöhte Serumaktivitäten von Alkalischer Phosphatase (28,1 – 30 %) und Kreatinkinase (18 – 35 %) auf (PANCIERA, 1994a; DIXON et al., 1999; BORETTI et al., 2003). Daneben kommen mehrheitlich erniedrigte Konzentrationen an anorganischem Phosphat (63 %) vor (DIXON et al., 1999). Hämatologisch besteht oft eine aregenerative Anämie (32 %) (PANCIERA, 1994a) bzw. eine erniedrigte Anzahl roter Blutkörperchen (40 %) (DIXON et al., 1999). *Boretti et al.* fanden erhöhte Serumaktivitäten der Alanin-Aminotransferase bei 21,9 % und erhöhte Serumaktivitäten der Aspartat-

Aminotransferase bei 34,4 % der hypothyreoten Hunde (BORETTI et al., 2003). Eine aktuellere Studie zeigte außerdem, dass sich Hypothyreose auf die Serumkonzentrationen des Symmetrischen Dimethylarginin (SDMA) und des Kreatinin auswirken kann (DI PAOLA et al., 2021). Schilddrüsenhormone steigern die glomeruläre Filtrationsrate (LANG & FÖLLER, 2019). In einer Studie stieg die glomeruläre Filtrationsrate unter Therapie mit Levothyroxin bei hypothyreoten Hunden signifikant an, was nahelegte, dass diese bei Hypothyreose erniedrigt ist. Die Kreatinin-Konzentration nahm unter Therapie ab (GOMMEREN et al., 2009).

Für die aregenerative Anämie werden eine reduzierte Erythropoetin-Produktion und der mangelnde stimulatorische Effekt der Schilddrüsenhormone auf erythroide Vorläuferzellen verantwortlich gemacht (DIXON et al., 1999). Die erhöhten Fruktosamin-Konzentrationen sind vermutlich auf eine erniedrigte Proteinsynthese bzw. den verlangsamten Proteinmetabolismus aufgrund der hypothyreoten Stoffwechsellage zurückzuführen, unabhängig von der Glucose-Konzentration (REUSCH et al., 2002; BORETTI et al., 2003; SCOTT-MONCRIEFF, 2007). Die Kreatinkinase-Werte steigen wahrscheinlich entweder wegen einer reduzierten Verstoffwechsellung oder Exkretion oder aufgrund der mit Hypothyreose assoziierten Myopathie an (DIXON et al., 1999).

2.3. Mögliche Komorbiditäten

Begleitend zur Hypothyreose wurden Diabetes mellitus (10 %), muskuloskeletale Erkrankungen (Osteoarthritis, unilaterale Ruptur des kranialen Kreuzbands, zervikale Spondylopathie, Patellaluxation und ein Bänderriss im Fußwurzelbereich) (10 %), dilatative Kardiomyopathie (6 %), erworbene Demodikose (4 %), chronische Konjunktivitis (4 %), ein Gesäugetumor (2 %) und interdigitale Zysten (2 %) diagnostiziert (DIXON et al., 1999). In Bezug auf die Kardiomyopathie, Demodikose und Konjunktivitis ist die Hypothyreose als ursächlich anzusehen. Sie könnte auch die orthopädischen Probleme triggern durch die allgemeine Gewichtszunahme. In einer Studie hatten 4 % der Hunde mit Diabetes mellitus gleichzeitig eine Hypothyreose (HESS et al., 2000). Diabetes mellitus kann sich möglicherweise wegen einer durch Hypothyreose induzierten Insulinresistenz entwickeln (FORD et al., 1993; JOHNSTONE et al., 2014). Eine

übermäßige Produktion von Wachstumshormon wurde bei hypothyreoten Hunden festgestellt (LEE et al., 2001; DIAZ-ESPINEIRA et al., 2008b). Der durch Hypothyreose verursachte Wachstumshormonüberschuss könnte die Insulinresistenz hervorrufen (JOHNSTONE et al., 2014). Laut einer retrospektiven Studie entwickelten Beagle-Hunde durchschnittlich 2,8 Jahre nach der Diagnose von Hypothyreose einen Diabetes mellitus. Von 62 hypothyreoten Beaglen waren 11 von Diabetes mellitus betroffen (HARGIS et al., 1981). Somit wäre der Diabetes mellitus auch die Folge einer Hypothyreose. Es wurden aber auch gemeinsame genetische Risikofaktoren diskutiert. Der Haplotyp DLA-DRB1*009/DQA1*001/DQB1*008 war in einer britischen Hundepopulation am stärksten mit Diabetes assoziiert (CATCHPOLE et al., 2008). Zwischen dem darin enthaltenen DLA-DQA1*001-Allel und Hypothyreose war zuvor auch ein Zusammenhang gefunden worden (KENNEDY et al., 2006a). Die Verbindungen mit dem DLA-DQA1*001-Allel legen nahe, dass es sich um ein gemeinsames Allel handeln könnte, welches Hunde für immunvermittelte Endokrinopathien anfällig macht (CATCHPOLE et al., 2008). Primäre Hypothyreose trat sporadisch in Kombination mit einem primären Hypoadrenokortizismus beim Hund auf und könnte dem humanen Schmidt-Syndrom, einer autoimmun-bedingten polyglandulären Insuffizienz, ähneln (VANMAL et al., 2016).

2.4. Komplikationen

Ein Myxödem-Koma als Komplikation einer schweren Hypothyreose ist durch einen Stupor-ähnlichen Zustand mit stark reduzierter Stoffwechselaktivität gekennzeichnet (HENIK & DIXON, 2000) und mit einer hohen Mortalitätsrate verbunden (FINORA & GRECO, 2007). Es handelt sich um eine Art dekompensierter Hypothyreose mit starker Beeinträchtigung des zentralen Nervensystems und der kardiovaskulären Funktion (FLIERS & WIERSINGA, 2003) und stellt einen endokrinen Notfall dar (FLIERS & WIERSINGA, 2003; FINORA & GRECO, 2007). Die Bewusstseinstörung kann von einer veränderten Wachsamkeit bis hin zum Koma reichen (FINORA & GRECO, 2007). Neben dem charakteristischen Myxödem, bei dem nach Eindrücken der Haut keine Eindellung zurück bleibt (FINORA & GRECO, 2007; STREY et al., 2021), kann es außerdem zu Apathie und Bradykardie (HENIK & DIXON, 2000; KIM et al., 2012; STREY et al., 2021), Hypoventilation und Hypotension

(HENIK & DIXON, 2000) und vor allem zu Störungen in der Thermoregulation (HENIK & DIXON, 2000; FLIERS & WIERSINGA, 2003; FINORA & GRECO, 2007; KIM et al., 2012; STREY et al., 2021) kommen. Oft liegt eine Hypothermie, jedoch ohne Zittern, vor (HENIK & DIXON, 2000; FINORA & GRECO, 2007). Es kommt zur Vasokonstriktion in der Peripherie und einer Zentralisierung des Blutstroms (FINORA & GRECO, 2007). Des Weiteren bestehen allgemeine klinische und labordiagnostische Veränderungen einer Hypothyreose (HENIK & DIXON, 2000; FINORA & GRECO, 2007; KIM et al., 2012). Von einem Vorkommen beim Dobermann wurde häufiger berichtet (HENIK & DIXON, 2000).

3. Diagnose

Die Diagnosestellung der Hypothyreose kann herausfordernd sein. Das liegt zum einen an den unspezifischen klinischen Symptomen (PANCIERA, 1999; BRÖMEL et al., 2005) und zum anderen daran, dass es keinen leicht verfügbaren Test mit hoher Sensitivität und Spezifität gibt (PANCIERA, 1999). Zudem werden Schilddrüsenfunktionstests durch viele nicht-thyreoidale Faktoren beeinflusst. Die Diagnose wird aufgrund entsprechender klinischer Symptome, der Befunde bei der klinischen Untersuchung, des Blutbilds, der Serumbiochemie, abnormaler basaler Schilddrüsenhormone und schlussendlich auch eines adäquaten Ansprechens auf eine Schilddrüsenhormonersatztherapie gestellt. Dabei müssen all diese Aspekte kritisch bewertet werden (PANCIERA, 1999; BRÖMEL et al., 2005). Schilddrüsenfunktionstests sollten nur durchgeführt werden, wenn basale Hormonuntersuchungen zur Diagnosestellung nicht ausgereicht haben (PANCIERA, 1999).

3.1. Basale Schilddrüsenparameter

Im Folgenden wird der diagnostische Nutzen der Schilddrüsenhormone totales Thyroxin (TT4), freies Thyroxin (fT4) und Trijodthyronin (T3), des Hypophysenhormons Thyreotropin (Thyreoida-stimulierendes Hormon, TSH) sowie diverser Autoantikörper aufgezeigt. Deren basale Konzentrationen können unter dem Einfluss extra-thyreoidaler Faktoren stehen, was bei der Bestimmung

und Interpretation der Ergebnisse berücksichtigt werden muss (PANCIERA, 1999). Auf die Physiologie der Hormone wurde in Kapitel 1.1.1 eingegangen.

3.1.1. Totales Thyroxin (TT4)

Die Sensitivität eines erniedrigten TT4-Werts zur Diagnose von Hypothyreose liegt zwischen 89 und 100 %, die Spezifität zwischen 75 und 82 % (MOONEY, 2011). Besonders aufgrund der hohen Sensitivität eignet sich die Messung von TT4 gut als primärer Screening-Test.

In sehr seltenen Fällen kann TT4 durch Autoantikörper im Rahmen einer lymphozytären Thyreoiditis trotz bereits bestehender Hypothyreose im Referenzbereich oder darüber zu liegen kommen (NACHREINER et al., 2002; FERGUSON, 2007; GRAHAM et al., 2007). Acht Prozent der hypothyreoten Hunde und 14 % der TgAA-positiven hypothyreoten Hunde haben T4-Autoantikörper (GRAHAM et al., 2007).

Auf der anderen Seite sind niedrige TT4-Werte bei allen Windhunderassen normal (SHIEL et al., 2007; SHIEL et al., 2010). Ferner sinkt die TT4-Konzentration mit zunehmendem Lebensalter und kann bei alten gesunden Hunden sogar unter dem Referenzbereich liegen (MOONEY, 2011). Totales T4 kann durch nicht-thyreoidale Erkrankungen erniedrigt werden (KANTROWITZ et al., 2001; YILMAZ et al., 2003; SCHOEMAN et al., 2007; MOONEY et al., 2008; SCHOEMAN & HERRTAGE, 2008). Je höher der Schweregrad der Erkrankung, umso wahrscheinlicher ist TT4 erniedrigt (KANTROWITZ et al., 2001). In einer Studie hatten bis zu 34,7 % der Hunde mit nicht-thyreoidalen Erkrankungen ein erniedrigtes TT4 (MOONEY et al., 2008). Ferner können auch zahlreiche Medikamente TT4 erniedrigen (s. Kapitel 3.1.8). Aufgrund dieser Faktoren kann die Diagnose „Hypothyreose“ nie alleine auf Basis eines erniedrigten TT4-Wertes gestellt werden.

3.1.2. Freies Thyroxin (fT4)

Die Bestimmung eines niedrigen fT4 hat für die Diagnose von Hypothyreose eine Sensitivität zwischen 80 und 98 % und eine Spezifität von 93 % (MOONEY, 2011). Die Messung von fT4 wird daher als der genaueste Test für die Diagnose

einer Hypothyreose betrachtet (FERGUSON, 2007; MOONEY, 2011). Der Messwert ist jedoch nur nach Ultrafiltration der Probe oder bei Messung durch Equilibriums-Dialyse als zuverlässig zu erachten (MOONEY, 2011). Eine Studie stellte außerdem fest, dass die modifizierte Equilibriums-Dialyse so gut wie oder sogar besser als die Standard-Equilibriums-Dialyse ist (SCHACHTER et al., 2004). Wenn fT4 mittels Chemilumineszenz-Immunoassay (CLIA) bestimmt wird, können insbesondere bei TgAA-positiven Hunden die Konzentrationen fälschlicherweise normal ausfallen (RANDOLPH et al., 2015).

Freies T4 kann genau wie TT4 bei gesunden Windhunden erniedrigt sein (SHIEL et al., 2007; SHIEL et al., 2010). Es ist im Allgemeinen weniger durch nicht-thyreoidale Erkrankungen beeinflusst und war in einer Studie nur bei bis zu 4,5 % der Hunde mit nicht-thyreoidaler Erkrankung erniedrigt (MOONEY et al., 2008). Bei moderaten bis schweren nicht-thyreoidalen Erkrankungen können die Konzentrationen allerdings auch öfter unter dem Referenzbereich liegen (KANTROWITZ et al., 2001).

3.1.3. Trijodthyronin (T3)

Ein niedriges totales T3 ist mit einer Sensitivität von 10 % und einer Spezifität von 79 % von begrenztem diagnostischem Nutzen (FERGUSON, 2007; MOONEY, 2011). Nur 10 % der hypothyreoten Hunde haben ein erniedrigtes T3 (PETERSON et al., 1997). Auf der anderen Seite wird Trijodthyronin teilweise schon durch milde nicht-thyreoidale Erkrankungen erniedrigt (KANTROWITZ et al., 2001; YILMAZ et al., 2003; MOONEY, 2011). Bis zu 75,9 % der Hunde mit nicht-thyreoidaler Erkrankung wiesen ein erniedrigtes T3 auf (MOONEY et al., 2008). Die Bestimmung von T3 kann möglicherweise bei manchen Windhunderassen von Bedeutung sein. So weisen gesunde Greyhounds T3-Konzentrationen im Referenzbereich oder sogar darüber hinaus auf. Erniedrigte T3-Werte haben daher bei diesen Rassen eine bessere Aussagekraft über die Schilddrüsenfunktion als TT4 oder fT4 (SHIEL et al., 2007; MOONEY, 2011). Dagegen lagen bei gesunden Salukis über 40 % der T3-Werte unter dem Referenzbereich (SHIEL et al., 2010).

3.1.4. Thyreotropin (TSH)

Bei primärer Hypothyreose sollte das hypophysäre TSH aufgrund des fehlenden negativen Feedback-Mechanismus der Schilddrüsenhormone T3 und T4 erhöht sein. Die Bestimmung eines erhöhten TSH-Wertes zur Diagnose von Hypothyreose hat eine Sensitivität von 60 bis 87 % und eine Spezifität von 82 bis 100 % (MOONEY, 2011). Das bedeutet, dass TSH bei 60 bis 87 % der hypothyreoten Hunde erhöht war, beim Rest jedoch im Referenzbereich lag (PETERSON et al., 1997; SCOTT-MONCRIEFF et al., 1998; DIXON & MOONEY, 1999b; BORETTI & REUSCH, 2004). Ein normaler TSH-Wert schließt also eine Hypothyreose nicht aus. TSH kann außerdem bei hypothyreoten Hunden fluktuieren (BRUNER et al., 1998; KOOISTRA et al., 2000). Bei lang andauernder Hypothyreose kann es möglicherweise zu einer „Erschöpfung“ der Hypophyse kommen und sich die TSH-Sekretion zunehmend verringern (FERGUSON, 2007; DIAZ-ESPINEIRA et al., 2008a).

Die TSH-Konzentrationen im Serum bleiben bei nicht-thyreoidaler Erkrankung in der Regel supprimiert (KANTROWITZ et al., 2001), aber sie können möglicherweise in der Erholungsphase von nicht-thyreoidalen Erkrankungen oder durch bestimmte Medikamente wie Trimethoprim-Sulfonamide transient erhöht sein (DIXON & MOONEY, 1999b).

3.1.5. Thyreoglobulin-Autoantikörper (TgAA)

Die Bestimmung eines positiven TgAA-Titers mit gebräuchlichen Tests hat für die Diagnose von Hypothyreose eine Sensitivität von 36 bis 51 % und eine Spezifität von 94 % (MOONEY, 2011). Ein positiver TgAA-Titer sagt nichts über die Schilddrüsenfunktion selbst aus, sondern ist eher ein Hinweis auf die zugrundeliegende Pathologie der lymphozytären Thyreoiditis. Thyreoglobulin-Autoantikörper können bereits vorhanden sein, bevor sich eine manifeste Schilddrüsenunterfunktion entwickelt (GRAHAM et al., 2001b; GRAHAM et al., 2007; MOONEY, 2011). Ein positiver TgAA-Titer entsteht nicht als Folge von nicht-thyreoidalen Erkrankungen (NACHREINER et al., 1998; DIXON & MOONEY, 1999a; MOONEY, 2011). Umgekehrt schließt ein negativer TgAA-Titer eine Hypothyreose nicht aus, da nicht jede Hypothyreose die Folge einer lymphozytären Thyreoiditis ist. Wegen der hohen Spezifität eignet sich die

Bestimmung von TgAA gut als Ergänzungstest, besonders wenn die Ergebnisse von T4 und TSH nicht eindeutig sind (MOONEY, 2011).

3.1.6. Thyroxin- und Trijodthyronin-Autoantikörper (T4AA bzw. T3AA)

Thyreoglobulin-Autoantikörper, die mit T4 bzw. T3 kreuzreagieren, werden T4-kreuzreagierende Autoantikörper (T4AA) bzw. T3-kreuzreagierende Autoantikörper (T3AA) genannt. Die T4AA und T3AA stellen die THAA dar, die mit freien Schilddrüsenhormonen kreuzreagieren. Unter hypothyreoten Hunde haben 8% T4AA- und 28 % T3AA-positive Seren. Die THAA können je nach verwendeter Labormethode die Konzentration von T4 bzw. T3 im Serum fälschlicherweise erhöhen, was für die Interpretation der Laborergebnisse eine Rolle spielt. Diese Erhöhung kann zu einer Konzentration innerhalb oder sogar oberhalb des Referenzbereiches führen. Eine Bestimmung von T4-Autoantikörpern ist eigentlich nur von diagnostischem Interesse, wenn ein normaler oder hoher T4-Wert vorliegt und trotzdem eine Hypothyreose als wahrscheinlich erachtet wird (GRAHAM et al., 2007).

3.1.7. Kombination basaler Schilddrüsenparameter

Wenn totales oder freies T4 und TSH zusammen ausgewertet werden, ist die Spezifität höher als wenn T4 und TSH alleine betrachtet werden (PETERSON et al., 1997). In einer Studie erhöhte sich die Spezifität dadurch sogar auf 100 % (SCOTT-MONCRIEFF et al., 1998). *Dixon et al.* bestimmten eine Sensitivität von 86,7 und eine Spezifität von 92,2 % für eine TT4/TSH-Ratio und eine Sensitivität von 80 und eine Spezifität von 97,4 % für eine fT4/TSH-Ratio (DIXON & MOONEY, 1999b). Ein erhöhtes TSH in Kombination mit einem erniedrigten T4 ist damit für eine primäre Hypothyreose beweisend, wenn auch die Symptome der Erkrankung vorliegen (DIXON & MOONEY, 1999b; BORETTI & REUSCH, 2004; FERGUSON, 2007; MOONEY, 2011) (s. Tabelle 1). Tabelle 1 gibt einen Überblick, wie die Kombination aus TSH, TT4, fT4, TgAA und Jodgehalt zur Abgrenzung verschiedener Krankheitsursachen einer primären Hypothyreose herangezogen werden kann.

Wenn basale Schilddrüsenparameter nicht helfen, zwischen Hypo- und

Euthyreose zu unterscheiden, sollten bildgebende Verfahren der Schilddrüse oder Stimulationstests in Erwägung gezogen werden (MOONEY, 2011).

Tabelle 1: Schematische Tabelle, wie sich die einzelnen Schilddrüsenparameter TSH, TT4, fT4, TgAA und der Jodgehalt bei primärer (mit lymphozytärer Thyreoiditis, idiopathischer Atrophie und Jodmangel) verhalten (vereinfacht):

Schilddrüsenparameter	Primäre Hypothyreose		
	Canine lymphozytäre Thyreoiditis	Idiopathische Atrophie	Jodmangel
TSH	↑	↑	↑
TT4	↓	↓	↓
fT4	↓	↓	↓
TgAA	↑	=	=
Jodgehalt	=	=	↓

↑: erhöht; ↓: erniedrigt; =: normal.

3.1.8. Beeinflussung der Schilddrüsenhormone durch Medikamente

Viele Medikamente verursachen zwar keine Hypothyreose, aber können die Konzentration von Schilddrüsenhormonen bzw. die Ergebnisse von Schilddrüsenfunktionstests beeinflussen: Acetylsalicylsäure (DAMINET et al., 2003; PANCIERA et al., 2006), Glukokortikoide (KAPTEIN et al., 1992; DAMINET & FERGUSON, 2003), Phenobarbital, Sulfonamide, Carprofen (DAMINET & FERGUSON, 2003) und Clomipramin (GULIKERS & PANCIERA, 2003). Sie sollten also nach Möglichkeit vor der Messung von Schilddrüsenhormonen und vor der Durchführung von Schilddrüsenfunktionstests abgesetzt werden.

3.2. Stimulationstests

Wenn eine Bestimmung der basalen Schilddrüsenparameter nicht ausreichend für die Diagnosestellung ist, können sogenannte dynamische Schilddrüsenfunktionstests, wie TSH- und TRH-Stimulationstest, herangezogen werden (BORETTI et al., 2006b; MOONEY, 2011).

3.2.1. TSH-Stimulationstest

Der TSH-Stimulationstest gilt als der nicht-invasive „Goldstandard“ für die Diagnose einer Hypothyreose (MOONEY, 2011; STREY et al., 2021). Das Prinzip ist, dass die Schilddrüse durch die Verabreichung einer hohen Dosis von exogenem TSH maximal stimuliert wird und das daraufhin gemessene TT4 eine gute Einschätzung der funktionellen Reserve der Schilddrüse erlaubt (MOONEY, 2011). Das hilft, Hypothyreose von Euthyreose bzw. nicht-thyreoidalen Erkrankungen zu unterscheiden. Rekombinantes humanes TSH (rhTSH) kann heutzutage anstelle des bovinem TSH verwendet werden, welches seit einigen Jahren nicht mehr erhältlich ist (BORETTI et al., 2006a) bzw. von dessen Verwendung abgeraten wird, da es aufgrund von Kontamination mit Proteinen und einem hohen Endotoxin-Gehalt zu unerwünschten Reaktionen führen kann (SCHAEFER et al., 2013). Bei Verwendung von rhTSH macht es keinen Unterschied, ob dieses intramuskulär oder intravenös appliziert wird (BORETTI et al., 2006a). Allerdings herrscht weder über die Dosis von rhTSH noch über die TT4-Cut-off-Werte zur Unterscheidung von Hypothyreose und Euthyreose ein allgemeiner Konsens (CORSINI et al., 2021). Die TT4-Konzentration wird im Allgemeinen vor und sechs Stunden nach der Applikation von TSH gemessen. Als eine adäquate Reaktion der Schilddrüse und damit eine Bestätigung des euthyreoten Zustands galt in ein paar Studien von *Boretti et al.* ein Anstieg von TT4 nach sechs Stunden auf $\geq 2,5$ $\mu\text{g}/\text{dl}$ und mindestens das 1,5fache der basalen Konzentration (BORETTI et al., 2006b; BORETTI et al., 2006a; BORETTI et al., 2009). Eine neuere Studie schlug eine Dosierung von 75 $\mu\text{g}/\text{Tier}$ und einen Cut-Off-Wert von $> 1,7$ $\mu\text{g}/\text{dl}$ für eine normale Schilddrüsenfunktion vor (CORSINI et al., 2021). Der hervorgerufene Effekt durch die TSH-Stimulation scheint unabhängig vom Körpergewicht des Hundes zu sein (BORETTI et al., 2009). Jedoch spielt die verabreichte Dosis für die Differenzierung von primärer Hypothyreose von nicht-thyreoidalen Erkrankungen eine große Rolle: eine höhere

Dosis von 150 µg rhTSH liefert gegenüber der Dosis von 75 µg rhTSH eindeutiger Ergebnisse. Es wird daher empfohlen, die höhere Dosis rhTSH bei Hunden zu verwenden, die nicht-thyreoidale Begleiterkrankungen haben oder Medikamente bekommen (BORETTI et al., 2009). Die biologische Aktivität von rhTSH bleibt bei einer Lagerung bei –20°C für bis zu 12 Wochen (DAMINET et al., 2007) und bei 4°C für bis zu 4 Wochen (DE ROOVER et al., 2006) erhalten. Das ist für die praktische Anwendung von Bedeutung, da rhTSH sehr teuer in der Anschaffung ist (DE ROOVER et al., 2006). Hierbei ist allerdings zu beachten, dass laut Verordnung (EU) 2019/6 Kapitel VII Abschnitt 3 Artikel 106 (EUR-LEX) Tierarzneimittel nur gemäß ihren Zulassungsbedingungen angewandt werden dürfen, wobei erhältliche rhTSH-Präparate (Thyrogen®, Hersteller: Genzyme) laut ihrer Zulassung nach Anbruch nicht länger als 24 Stunden im Kühlschrank bei 2–8°C gelagert werden dürfen (Fachinformation (ROTE LISTE®)).

3.2.2. TRH-Stimulationstest

In der Theorie sollte die Stimulation mit TRH bei einer funktionierenden Hypothalamus-Hypophysen-Achse die Ausschüttung von TSH bewirken, was wiederum einen Anstieg von TT4 im Serum erzeugt (ORTIGA-CARVALHO et al., 2016).

Bei der praktischen Umsetzung hat sich jedoch gezeigt, dass der TRH-Stimulationstest mit konsekutiver TT4-Messung kaum geeignet ist, eine Hypothyreose zu diagnostizieren. Totales T4 war selbst bei euthyreoten Hunden nach TRH-Stimulation nur leicht erhöht oder sogar erniedrigt. Verglichen mit der Stimulation durch TSH fiel die Konzentration von TT4 nach TRH-Stimulation signifikant niedriger aus und Hunde mit nicht-thyreoidalen Erkrankungen hatten ebenfalls erniedrigte TT4-Werte nach TRH-Stimulation (FRANK, 1996). Bestenfalls schließt ein adäquater Anstieg von TT4 nach Stimulation eine Hypothyreose aus (MOONEY, 2011).

Die Reaktion von TSH nach Stimulation mit TRH wurde ausgewertet. Die TSH-Konzentration wurde vor und 30 Minuten nach TRH-Stimulation gemessen (SCOTT-MONCRIEFF & NELSON, 1998; DIAZ-ESPINEIRA et al., 2008b). Der prozentuelle Anstieg von TSH betrug im Median 207 % bei gesunden

Hunden, 167 % bei Hunden mit nicht-thyreoidaler Erkrankung und nur 24 % bei hypothyreoten Hunden, wobei es jedoch durch eine breite Streuung der Ergebnisse zu Überlappungen zwischen den Gruppen kam. Die Genauigkeit, mittels TRH-induzierter Reaktion von TSH hypothyreote Hunde zu identifizieren, lag bei 90 %. Damit kann der Test helfen, euthyreote Hunde von hypothyreoten zu differenzieren, hatte aber wenig Vorteile gegenüber der einfachen Messung der Parameter TSH, TT4 und fT4 (SCOTT-MONCRIEFF & NELSON, 1998). Auch in einer weiteren Studie wurde ein medianer Anstieg von TSH nach TRH-Stimulation mit 10 µg/kg Körpergewicht um 331 % bei gesunden, und nur um 6 % bei hypothyreoten Hunden festgestellt. Hypothyreose scheint die Ansprechbarkeit von TSH auf die Stimulation mit TRH zu senken (DIAZ-ESPINEIRA et al., 2008b). *Pijnacker et al.* bestimmten die Wachstumshormon (GH)- und TSH-Konzentrationen bei Hunden mit erniedrigten TT4-Konzentrationen und TSH-Konzentrationen im Referenzbereich vor und nach einer Stimulation mit TRH. Dadurch ließen sich Hunde mit nicht-thyreoidaler Erkrankung und hypothyreote Hunde differenzieren. Die basalen GH-Konzentrationen waren bei den hypothyreoten Hunden signifikant höher als bei den Hunden mit nicht-thyreoidaler Erkrankung, wobei sich die Ergebnisse minimal überlappten. Nach TRH-Stimulation (10 µg/kg Körpergewicht) stieg die GH-Konzentration bei den hypothyreoten und die TSH-Konzentration bei den Hunden mit nicht-thyreoidaler Erkrankung signifikant an, während sie sich in der jeweils anderen Gruppe nicht signifikant änderte. Nach 45 Minuten gab es für beide Parameter jeweils keine Überlappungen mehr zwischen den Gruppen. Cut-Off-Werte wurden bestimmt. Wachstumshormon-Konzentrationen von > 1,95 µg/L nach 30 Minuten und von > 1,75 µg/L nach 45 Minuten waren mit Hypothyreose vereinbar. Ein Anstieg von > 57 % im Vergleich zum basalen TSH nach 45 Minuten sprach für eine nicht-thyreoidale Erkrankung (PIJNACKER et al., 2018).

3.3. Ultraschall

Die Bestimmung der Größe und des Volumens der Schilddrüse mittels Ultraschalls könnte tatsächlich ein Ergänzungstest darstellen, um zwischen hypothyreoten und euthyreoten Hunden mit nicht-thyreoidaler Erkrankung zu unterscheiden, sofern die nötige Expertise für dieses Diagnostikum vorliegt. Die

sonographischen Befunde scheinen durch nicht-thyreoidale Erkrankungen nicht beeinflusst (BRÖMEL et al., 2005; REESE et al., 2005). Das Volumen der Schilddrüse wird durch die Gleichung für ein Ellipsoid errechnet: $\text{Volumen (ml)} = \pi/6 \times \text{Länge (cm)} \times \text{Breite (cm)} \times \text{Höhe (cm)}$ (BRÖMEL et al., 2005). Bei gesunden Hunden unterschiedlicher Rasse und Größe korrelierte das Volumen der Schilddrüse mit dem Körpergewicht und der Körperoberfläche. Die Größe und das Volumen variierten mehr als die Form, die Echogenität und die Homogenität (BRÖMEL et al., 2006). Wenn ein Cut-off-Wert für das relative Schilddrüsenvolumen von $< 0,05 \text{ ml/kg}^{0,75}$ verwendet wurde, war die Ultraschalluntersuchung mit einer Sensitivität von 81 %, einer Spezifität von 96 % und einer Genauigkeit von 91 % hinweisend für Hypothyreose (REESE et al., 2005). Die Echogenität der Schilddrüse wird anhand der umliegenden Muskulatur, vor allem des *Musculus sternothyroideus*, beurteilt (REESE et al., 2005; BRÖMEL et al., 2006). Die sonographischen Unterschiede zwischen hypo- und euthyreoten Hunden sind in Tabelle 2 zusammengefasst. Für die hypothyreoten Hunde ist für jeden Parameter die Sensitivität angegeben, wenn die Ultraschalluntersuchung bei der ersten Vorstellung durchgeführt wird (nach TAEYMANS et al., 2007).

Tabelle 2: Sonographische Befunde der Schilddrüse bei euthyreoten und hypothyreoten Hunden (nach BRÖMEL et al., 2005; BRÖMEL et al., 2006 und TAEYMANS et al., 2007). Die Sensitivität jedes Parameters ist für die hypothyreoten Hunde angegeben (nach TAEYMANS et al., 2007).

Parameter		Euthyreote Hunde	Hypothyreote Hunde
Größe und Volumen		normal	erniedrigt (Sensitivität 74,1 %)
Form	Longitudinal-schnitt	spindelförmig oder elliptisch mit einem runden kranialen Ende und einem spitzen kaudalen Ende	
	Transversal-schnitt	dreieckig oder rund bis oval	rund bis oval (Sensitivität 64,7 % für eine abnormale Form)
Schilddrüsenkapsel		glatt und hyperechogen	unregelmäßige Oberfläche (Sensitivität 70,6 %)

Echogenität (im Vergleich zur umliegenden Muskulatur)	<ul style="list-style-type: none"> • hyperechogen oder isoechogen • ähnliche Echogenität zwischen linkem und rechtem Schilddrüsenlappen 	<ul style="list-style-type: none"> • hypoechoegen (Sensitivität 76,5 %) • unterschiedliche Echogenität zwischen linkem und rechtem Schilddrüsenlappen
Homogenität	homogen	heterogenes/inhomogenes Parenchym (Sensitivität 64,7 %)

Taeymans et al. bestimmten eine Sensitivität von 94,1 % mittels Ultraschall eine erworbene Hypothyreose bei der Erstvorstellung des Patienten zu erkennen (TAEYMANS et al., 2007). *Reese et al.* fanden sogar eine Sensitivität von 98 %, wenn das relative Schilddrüsenvolumen und die Echogenität zusammen ausgewertet werden (REESE et al., 2005). Eine neuere Studie schlug das in der Transversalebene sonographisch ermittelte durchschnittliche Flächenverhältnis zwischen dem Schilddrüsenlappen und der *Arteria carotis communis* aus beiden Körperseiten als eine Maßgröße für die Schilddrüse unabhängig vom Körpergewicht vor (SASAKI et al., 2020).

Ferner stellt die Ultraschalluntersuchung einen der wichtigsten diagnostischen Tests dar, um Neoplasien der Schilddrüse zu diagnostizieren und um Umfangsvermehrungen der Schilddrüsen von anderen Umfangsvermehrungen des Halsbereichs zu unterscheiden (TAEYMANS, 2009).

Ein limitierender Faktor für den Erfolg der Diagnosestellung ist beim Ultraschall mit Sicherheit, dass er sehr von den Fertigkeiten und Erfahrungen des Untersuchers abhängt (MOONEY, 2011). Insbesondere die Längenmessung der Schilddrüse ist herausfordernd, weil das kaudale Ende nur schwer zu identifizieren ist. Außerdem erfolgt die Einschätzung der Form und der Kapselabgrenzung eher subjektiv (TAEYMANS et al., 2007).

3.4. Szintigraphie

Die Schilddrüsenzintigraphie kann für die Einschätzung der Schilddrüsenfunktion eingesetzt werden (DANIEL & NEELIS, 2014) und wird auch immer wieder als „Goldstandardtest“ diskutiert (MOONEY, 2011; YUN et

al., 2022). Die am häufigsten für die Darstellung der Schilddrüse verwendeten Radionuklide sind Technetium als Pertechnetat $^{99m}\text{TcO}_4$ und die Jod-Isotope ^{123}I und ^{131}I . Radioaktives Jod wird genau wie das stabile Jod ^{127}I aktiv durch die Follikelzellen in der Schilddrüse konzentriert und im Prozess der Organifikation in die Tyrosinreste des Thyreoglobulin aufgenommen. Das Pertechnetat-Ion wird ebenfalls in die Schilddrüse aufgenommen, wird jedoch weder organisch an Thyreoglobulin gebunden noch in der Schilddrüse gespeichert. Es kann auch von Speicheldrüsen und der Mucosa des Magens aufgenommen werden (KINTZER & PETERSON, 1994).

In einer Studie wurde die quantitative Messung der Aufnahme von radioaktivem Pertechnetat $^{99m}\text{TcO}_4^-$ durch die Schilddrüse sozusagen als ein neuer „Goldstandard“ postuliert, um zwischen primärer Hypothyreose und nicht-thyreoidalen Erkrankungen zu differenzieren (DIAZ ESPINEIRA et al., 2007; MOONEY, 2011). Die Hunde bekamen eine Dosis von 111 bis 166 MBq des Radiopharmakons $^{99m}\text{TcO}_4^-$ intravenös injiziert. Eine quantitative Messung der Aufnahme von $^{99m}\text{TcO}_4^-$ erfolgte 5, 10, 20, 30, 45, 60, 90 und 120 Minuten nach der Applikation. Bei hypothyreoten Hunden lag die Aufnahme nach 60 Minuten zwischen 0,03 und 0,26 % (Median 0,16 %) der injizierten Dosis, und bei Hunden mit nicht-thyreoidaler Erkrankung zwischen 0,39 und 1,86 % der injizierten Dosis (Median 0,62 %). Es gab zwischen beiden Gruppen keine Überschneidungen der Ergebnisse 45 bis 120 Minuten nach der Injektion. Bei Hunden mit primärer Hypothyreose ist die Aufnahme von $^{99m}\text{TcO}_4^-$ also deutlich reduziert (DIAZ ESPINEIRA et al., 2007).

Bei Greyhounds könnte die quantitative Messung der Aufnahme von $^{99m}\text{TcO}_4^-$ angewendet werden, um eine Euthyreose zu bestätigen. Bei dieser Rasse ist die Einschätzung der Schilddrüsenfunktion erschwert, da auch gesunde Hunde typischerweise niedrige Konzentrationen der Schilddrüsenhormone im Serum aufweisen (PINILLA et al., 2009).

Insgesamt besteht noch viel Forschungsbedarf über die Aussagekraft der Szintigraphie zur Diagnose der Hypothyreose. Viele Faktoren, die die Ergebnisse der Szintigraphie beeinflussen könnten, wie nicht-thyreoidale Erkrankungen und Medikamente, sind nur ansatzweise erforscht (MOONEY, 2011). So konnte eine Studie zeigen, dass bei Hyperadrenokortizismus oder der Einnahme von Glukokortikoiden ein Szintigramm festgestellt wurde, das für eine Hypothyreose

sprach (SHIEL et al., 2012).

3.5. Jod

Bei Verdacht auf Vorliegen eines Jodmangels oder -überschusses als Ursache für die primäre Hypothyreose kann zusätzlich die Konzentration des Jods im Serum gemessen (KÜBLBECK, 2003) oder der Jodgehalt in der Nahrung durch eine Ernährungsanalyse ermittelt und überprüft werden, ob nach den Empfehlungen des National Research Council (NRC) bedarfsdeckend gefüttert wird (NATIONAL RESEARCH COUNCIL et al., 2006). Zur Abklärung eines Jodmangels oder -überschusses als Ursache für die Hypothyreose bestimmten *Yun et al.* die Jodkonzentration im Urin des betroffenen Hundes und verglichen diese mangels etablierter Referenzwerte mit der von fünf gesunden Hunden, bei denen ebenfalls der Urin untersucht wurde (YUN et al., 2022). Insgesamt sind nach *Yun et al.* die Kriterien für die Diagnose einer Hypothyreose aufgrund eines Jodmangels nicht genau festgelegt. In der Diagnosestellung sollten daher neben verschiedenen Testergebnissen auch die Vorgeschichte und das Ansprechen auf eine Jodsupplementierung berücksichtigt werden (YUN et al., 2022).

3.6. Histologie

Auch wenn TSH-Stimulationstest und Szintigraphie immer wieder als Gold-Standard-Verfahren zur Erkennung einer Hypothyreose diskutiert werden (MOONEY, 2011), kann eigentlich nur die histologische Untersuchung des Schilddrüsengewebes nach Biopsieentnahme als definitive Methode erachtet werden, um eine Hypothyreose zu identifizieren (DIAZ ESPINEIRA et al., 2007; BOJANIC et al., 2011), allerdings muss auch beachtet werden, dass histologische Veränderungen nur bedingt mit dem Ausmaß einer funktionellen Störungen korrelieren (GRAHAM et al., 2001b; DIAZ ESPINEIRA et al., 2007; BOJANIC et al., 2011). Auf die wesentlichen histopathologischen Veränderungen der Schilddrüse wurde in den Kapiteln 1.2.1 (lymphozytäre Thyreoiditis) und 1.3 (idiopathische folliculäre Atrophie) eingegangen.

4. Therapie und Prognose

Bei der Therapie der erworbenen primären Hypothyreose gilt es, den entstandenen Schilddrüsenhormonmangel auszugleichen oder den Jodmangel zu beheben.

Vor allem bei den häufigen Formen lymphozytäre Thyreoiditis und idiopathische Atrophie ist eine Substitutionstherapie mit Schilddrüsenhormonen als ausreichende alleinige Maßnahme zu erachten (REUSCH & BORETTI, 2006). Wenn die Hypothyreose durch einen Jodmangel oder einen Jodüberschuss im Futter entstanden ist, muss vor allem die Ernährung optimiert werden. Ein Hund mit primärer Hypothyreose aufgrund eines Jodmangels wurde mit einer Jod-Supplementierung von 62,5 µg/kg täglich therapiert. Nach 31 Tagen hatten sich die klinischen Symptome abgesehen von der Struma gebessert und die TT4- und TSH-Konzentrationen normalisiert. Die Größe des Kropfes reduzierte sich mit der Zeit; jedoch war der Kropf auch noch nach einem Jahr vorhanden (YUN et al., 2022).

Tritt die Hypothyreose im Rahmen einer Polyendokrinopathie auf, müssen die Begleiterkrankungen wie Hypoadrenokortizismus oder Diabetes mellitus ebenfalls therapiert werden (BETTERLE et al., 2004; PIKULA et al., 2007; CARTWRIGHT et al., 2016). Wenn gleichzeitig ein Hypoadrenokortizismus und eine Hypothyreose im Sinne eines Schmidt-Syndroms vorliegen, sollte möglichst zuerst mit Gluko- und Mineralokortikoiden behandelt werden, bevor mit der Thyroxin-Ersatztherapie begonnen wird (CARTWRIGHT et al., 2016). Ansonsten kann aufgrund des gesteigerten Kortikosteroid-Stoffwechsels in der Leber eine Nebennierenkrise herbeigeführt werden (BETTERLE et al., 2004; CARTWRIGHT et al., 2016). Ist die Hypothyreose infolge einer Neoplasie entstanden, ist besonders bei malignen Tumoren eine Resektion oder Thyreoidektomie oder eine Bestrahlung indiziert (LIPTAK, 2007).

Nicht immer steht die Substitutionstherapie im Vordergrund: Medikamente, die die Schilddrüsenfunktion beeinträchtigen, sollten abgesetzt werden, damit sich die Schilddrüse erholen kann. Das ist jedoch nicht immer möglich. Allerdings führen nur wenige Medikamente wie das Trimethoprim-Sulfonamid zu einer manifesten Hypothyreose (DAMINET & FERGUSON, 2003). In den meisten Fällen verbleibt das fT4 im Normbereich (DAMINET & FERGUSON, 2003; MOONEY, 2011) und es entstehen keine Symptome einer Hypothyreose (DAMINET & FERGUSON, 2003).

Das Medikament der Wahl bei Hypothyreose ist synthetisches Levothyroxin. Die Applikation erfolgt oral in Tabletten- oder flüssiger Form (NELSON et al., 2010d). Teilweise entsteht durch Dejodierung des T4 das potentere T3. Die TSH-Konzentration fällt aufgrund des negativen Rückkoppelungsmechanismus ab. Bezüglich der Dosierung von Levothyroxin gibt es unterschiedliche Empfehlungen (REUSCH & BORETTI, 2006). Einige Autoren empfehlen eine Anfangsdosierung von 20 µg/kg Körpergewicht (KG) zweimal täglich (außer Präparate mit ausdrücklichem 24-Stunden-Rhythmus), wobei eine maximale Dosis von 800 µg/kg pro Gabe nicht überschritten werden sollte (REUSCH & BORETTI, 2006; FINORA & GRECO, 2007; NELSON et al., 2010d). *Le Traon et al.* empfehlen für ein flüssiges Levothyroxin-Präparat eine Anfangsdosis von 20 µg/kg KG alle 24 Stunden (LE TRAON et al., 2008) und *Lewis et al.* für ein Präparat in Tablettenform eine Anfangsdosis von 22 µg/kg KG alle 24 Stunden bzw. 11 µg/kg KG alle 12 Stunden (LEWIS et al., 2018). Ähnlich kamen *Dixon et al.* zu dem Schluss, dass eine durchschnittliche Anfangsdosis von 20 µg/kg KG bei den meisten Hunden angemessen ist (DIXON et al., 2002). Nach *Reusch und Boretti* sollte bei Vorliegen von Begleiterkrankungen wie einer Herzinsuffizienz, eines Diabetes mellitus, einer Leber- oder Niereninsuffizienz oder eines Hypoadrenokortizismus sowie bei geriatrischen Patienten eine niedrigere Anfangsdosis von ca. 5 µg/kg KG zweimal täglich gewählt werden. In diesem Fall sollte eine Nachkontrolle alle zwei Wochen erfolgen und die Dosis sukzessive erhöht werden (REUSCH & BORETTI, 2006). Die Bioverfügbarkeit von Levothyroxin wird durch die Fütterung eingeschränkt (REUSCH & BORETTI, 2006; LE TRAON et al., 2008), weshalb Fütterung und Behandlung jeden Tag zur gleichen Zeit erfolgen sollten, unabhängig davon, ob das Medikament mit dem Futter oder nüchtern gegeben wird (REUSCH & BORETTI, 2006).

Innerhalb ein bis zwei Wochen nach Beginn der Levothyroxintherapie stellt sich normalerweise eine Besserung des Verhaltens und der Aktivität ein (PANCIERA, 2001; DIXON et al., 2002; FINORA & GRECO, 2007; NELSON et al., 2010d), was durch eine Normalisierung der Stoffwechselrate bedingt wird. Bei hypothyreoten Hunden ist der Energieverbrauch um ca. 15 % niedriger als bei euthyreoten Hunden. Durchschnittlich drei Monate nach Beginn der Levothyroxintherapie normalisiert sich der Energieverbrauch laut Messung mit indirekter Kalometrie wieder (PANCIERA, 2001). Das Körpergewicht verringert sich innerhalb von drei Monaten um durchschnittlich 10 % (DIXON et al., 2002).

Obwohl eine Besserung neurologischer Symptome innerhalb weniger Tage nach Behandlungsbeginn möglich ist, kann eine Verbesserung auch Monate dauern (JAGGY et al., 1994; FINORA & GRECO, 2007; SCOTT-MONCRIEFF, 2007; UTSUGI et al., 2014). Bis zur Besserung einer zentralen Neuropathie können bis zu sechs Monate vergehen (REUSCH & BORETTI, 2006).

Eine Besserung dermatologischer Symptome benötigt normalerweise bis zu drei Monate (DIXON et al., 2002). Innerhalb des ersten Behandlungsmonats beginnt das Fell nachzuwachsen. Bis zur Minderung einer auftretenden Hyperpigmentation können einige Monate vergehen (NELSON et al., 2010d).

Kardiovaskuläre Symptome bessern sich innerhalb von ein bis zwei Monaten (REUSCH & BORETTI, 2006). In einem Fallbericht einer sechsjährigen Mischlingshündin konnte allein durch die Therapie mit Levothyroxin das Vorhofflattern nach ca. 2 Wochen in einen Sinusrhythmus umgewandelt werden. Die systolische Funktion verbesserte sich ebenfalls (CHOW & FRENCH, 2014). Bei einem achtjährigen Alaskan Malamute mit dilatativer Kardiomyopathie und schwerer Hypothyreose verbesserte sich unter Therapie ebenfalls die myokardiale Funktion (FLOOD & HOOVER, 2009).

Eine Hyperlipidämie sollte nach zwei bis vier Wochen behoben sein, eine Anämie nach ca. 3 Monaten (REUSCH & BORETTI, 2006). Beagle mit vor Therapie noch stark erhöhten Cholesterolverwerten im Serum zeigten einen raschen Abfall der Cholesterol-Serumkonzentration (MANNING, 1979). *Dixon et al.* stellten ebenfalls eine relativ schnelles Absinken der Cholesterol- und Triglyzerid-Konzentrationen fest (DIXON et al., 2002).

Vier bis acht Wochen nach Beginn der Therapie mit Levothyroxin sollte das klinische Ansprechen beurteilt und die TT4- und TSH-Serumkonzentrationen vier bis sechs Stunden nach der letzten Medikamentenapplikation bestimmt werden. Idealerweise sollte der TT4-Wert dann im Referenzbereich oder leicht darüber liegen und der TSH-Wert normal sein (NELSON et al., 2010d). Wird ein einmal täglich zu verabreichendes Präparat verwendet, kann die TT4-Serumkonzentration direkt vor und vier bis sechs Stunden nach der Levothyroxinapplikation gemessen werden (FINORA & GRECO, 2007; NELSON et al., 2010d); der Messwert vor der Gabe sollte dann im Referenzbereich liegen (NELSON et al., 2010d). Eine weiterhin erhöhte TSH-Konzentration kann als Indiz für eine erforderliche Dosiserhöhung gesehen werden; umgekehrt garantiert aber eine TSH-Konzentration im Referenzbereich nicht die Angemessenheit der Therapie

(DIXON et al., 2002). Zwei bis vier Wochen nach jeder Dosisänderung können die TT4- und TSH-Konzentrationen erneut geprüft werden und die Dosierung des Medikaments entsprechend angepasst werden. (REUSCH & BORETTI, 2006; NELSON et al., 2010d). Wenn die Dosierung individuell gut eingestellt ist, sollte eine Kontrolle der Schilddrüsenhormonwerte und des klinischen Zustands alle vier bis sechs Monate erfolgen (REUSCH & BORETTI, 2006).

Pancierera et al. stellten in den meisten Fällen ein gutes Ansprechen auf die Therapie fest, außer es lagen gleichzeitig eine andere schwere Erkrankung oder starke neurologische Auffälligkeiten vor (PANCIERA, 1994a). *Finora und Greco* bezeichneten die Prognose unter geeigneter Substitutionstherapie als exzellent (FINORA & GRECO, 2007). Auch *Reusch und Boretti* bewerteten die Prognose für die primäre erworbene Hypothyreose als gut (REUSCH & BORETTI, 2006).

Nur beim Vorliegen eines Myxödem-Koma, das eine seltene und lebensbedrohliche Manifestation einer schweren Hypothyreose darstellt, kann Levothyroxin auch intravenös eingesetzt werden (FINORA & GRECO, 2007). *Henik et al.* empfahlen ein Myxödem-Koma mit einer Kombination aus intravenös und peroral applizierten Levothyroxin zu therapieren. Ein 7-jähriger männlicher English Coonhound mit Myxödem-Koma, begleitender schwerer Hypothermie und metabolischen Anomalien wurde durch äußerliche Wärmezufuhr und Verabreichung von Levothyroxin intravenös (1 µg/kg alle 12 Stunden) und per os (4 µg/kg alle 12 Stunden), Sauerstoff und Infusionen mit 0,9%iger Kochsalzlösung erfolgreich therapiert (HENIK & DIXON, 2000). Auch wenn für die intravenöse Applikation von Levothyroxin allgemein eine Dosis von 5 µg/kg alle 12 Stunden angegeben wird, sollte bei Bedenken bezüglich der kardialen Funktion eine gemäßigte Dosierung gewählt werden (HENIK & DIXON, 2000; FINORA & GRECO, 2007). Die Wiederherstellung einer normalen Körpertemperatur sollte passiv und über mehrere Stunden erfolgen, da ein zu schnelles Aufwärmen zu peripherer Vasodilatation, Hypotension und kardiovaskulärem Kollaps führen kann (FLIERS & WIERSINGA, 2003; FINORA & GRECO, 2007). Das Myxödem-Koma kann durch die intensive unterstützende Therapie und die intravenöse Levothyroxin-Applikation erfolgreich behandelt werden, die Mortalitätsrate bleibt jedoch hoch (FINORA & GRECO, 2007).

III. PUBLIKATION

Laboratory indicators of hypothyroidism and TgAA-positivity in the Eurasian dog breed

Schlipf M, Fischer A, Patzl M, Hartmann K, Pankraz A, Dick M, Zablotski Y, Küchenhoff H, Wehner A. Laboratory indicators of hypothyroidism and TgAA-positivity in the Eurasian dog breed. PLoS One. 2023 Jan 24; 18(1): e0280906. doi: 10.1371/journal.pone.0280906.

RESEARCH ARTICLE

Laboratory indicators of hypothyroidism and TgAA-positivity in the Eurasian dog breed

Martina Schlipf¹, Andrea Fischer¹, Martina Patzl², Katrin Hartmann¹, Alexander Pankraz³, Martina Dick³, Yury Zablotski¹, Helmut Küchenhoff⁴, Astrid Wehner^{1*}

1 Clinic of Small Animal Medicine, Centre for Clinical Veterinary Medicine, LMU Munich, Munich, Germany, **2** Institute of Immunology, Department of Pathobiology, University of Veterinary Medicine, Vienna, Austria, **3** Biocontrol, Bioscientia Healthcare GmbH, Ingelheim, Germany, **4** Institute of Statistics, LMU Munich, Munich, Germany

* a.wehner@medizinische-kleintierklinik.de

Abstract

Background

Hereditary hypothyroidism represents a concern for dog breeders; thus, surveillance programs have been established for several dog breeds.

Methods

Thyroid profiles (total thyroxine (TT4), thyrotropin (thyroid stimulating hormone (TSH)), and thyroglobulin autoantibodies (TgAA)) collected as part of a breed surveillance program in Eurasians (2009–2017) were retrospectively analyzed. The study included data from 1,501 Eurasians from a German breeding club. Classification was exclusively based on laboratory data. Hypothyroidism was defined as a combined decrease in TT4 and increase in TSH in serum and was classified as TgAA-positive and TgAA-negative hypothyroidism. Thyroglobulin autoantibodies (TgAA) independent of the concentrations of TT4 and TSH were determined. The overall prevalence of hypothyroidism, TgAA-positive hypothyroidism, TgAA-negative hypothyroidism and TgAA-positivity was assessed when the dogs entered the program. Follow-up laboratory data was available for 324 dogs without hypothyroidism on initial examination.

Results

The initial screening was performed at a median age of 18 months (interquartile range (IQR): 15–29). The overall prevalence of hypothyroidism was 3.9% (n = 58; 95% CI: 2.9–4.8%) and the prevalence of a positive TgAA status was 7.9% (n = 118; 95% CI: 6.6–9.3%). The prevalence of TgAA-positive and TgAA-negative hypothyroidism was 1.7% (n = 26; 95% CI: 1.1–2.4%) and 2.1% (n = 32; 95% CI: 1.4–2.9%), respectively. 22.0% of dogs with positive TgAA status (26/118) were already hypothyroid on initial examination. Overall, 42.5% (17/40) of TgAA-positive dogs on initial examination developed hypothyroidism on follow-up.



OPEN ACCESS

Citation: Schlipf M, Fischer A, Patzl M, Hartmann K, Pankraz A, Dick M, et al. (2023) Laboratory indicators of hypothyroidism and TgAA-positivity in the Eurasian dog breed. PLoS ONE 18(1): e0280906. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0280906>

Editor: Benito Soto-Blanco, Universidade Federal de Minas Gerais, BRAZIL

Received: May 24, 2022

Accepted: January 10, 2023

Published: January 24, 2023

Copyright: © 2023 Schlipf et al. This is an open access article distributed under the terms of the [Creative Commons Attribution License](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited.

Data Availability Statement: All relevant data are within the paper and its [Supporting Information](#) files.

Funding: The authors received no specific funding for this work.

Competing interests: The authors have declared that no competing interests exist.

Conclusion

The results of this study demonstrate that the Eurasian dog breed exhibits a relevant risk for hypothyroidism and presence of TgAA. The predictive value of TgAA for hypothyroidism or developing hypothyroidism was high in this breed. Further investigations with longitudinal studies in individual dogs are warranted.

Introduction

Increasing evidence indicates that the prevalence of hypothyroidism is particularly high in some dog breeds and that a hereditary component is involved in the pathogenesis at least in some of the breeds [1–4].

The Eurasian is a relatively new breed and was first bred in Germany. Initially, Wolf Spitz (Keeshond) and Chow Chow were mated, and Samoyed was crossed thereafter. The breed was recognized in 1973 by the Fédération Cynologique Internationale [5] and the name of the breed symbolizes their combined European and Asian heritage. Since 2009, the largest breeding club of Eurasians in Germany and worldwide [6] has identified several dogs affected by hypothyroidism and implemented a surveillance program. Regarding the Eurasian's ancestral breeds, there are some hints to a possible genetic basis for thyroid disease. To the authors' knowledge, the Chow Chow does not exhibit a predisposition for hypothyroidism. Similarly, the Keeshond is also not widely recognized as a breed primarily affected by this disease; however, a study by Bellumori *et al.* (2013) listed this breed in the top 5 breeds affected by hypothyroidism in a Californian veterinary hospital population, with a prevalence of 6.6% based on the hospital's electronic records [7]. Samoyeds were found to have a prevalence of 8.8% (n = 3/35) in a recent study in an Indian veterinary hospital population [8].

In humans, Hashimoto's thyroiditis, a chronic autoimmune inflammation of the thyroid gland, represents the most common cause of hypothyroidism and is the most frequent autoimmune disease [9, 10]. Women have a higher risk than men [9, 11]. Clinically, the thyroid gland enlarges regardless of whether hypothyroidism has already manifested. Histologically, lymphocytic infiltration of the thyroid is present [9]. Lymphocytes come in close contact with thyrocytes and are believed to be mediators of thyrocyte destruction [9]. Autoantibodies against thyroid antigens (thyroid peroxidase autoantibodies and thyroglobulin autoantibodies (TgAA)) are typically present; however, the role of these antibodies in the disease remains unclear. These circulating antibodies are considered the best serum marker for the diagnosis of Hashimoto's thyroiditis [9]. Antibodies against thyroid peroxidase are the most prevalent, but TgAA precede their appearance and indicate the initial phases of an immune response. Antibodies can occur years before the onset of hypothyroidism [9]. Hashimoto's thyroiditis is thought to arise from a combination of genetic susceptibility, epigenetic effects, and various environmental triggers (e.g., dietary iodine content, infections, and pregnancy) [11, 12].

The pathogenesis of canine lymphocytic thyroiditis (CLT) is believed to be comparable to that of Hashimoto's thyroiditis [4, 13, 14]. Hypothyroidism in dogs is assumed to be a primarily immune-mediated disease [15, 16] that results from defective immune regulation [13, 17]. Although the destruction of canine thyroid tissue can be fully explained by direct T-cell toxicity, autoantibodies are also thought to be important in the pathogenesis of CLT [18, 19]. In dogs, TgAA are found most frequently, followed by antibodies against the thyroid hormones thyroxine (T4) and triiodothyronine (T3) [3, 13, 20]. Antibodies against thyroid peroxidase seem to play a minor role in dogs [21]. Autoantibody-positive hypothyroid individuals have

been identified in several dog breeds [1–3]. One study has shown that at least 50% of dogs affected by hypothyroidism suffer from CLT based on TgAA measurements [13]. Lymphocytic thyroiditis in dogs is characterized by lymphocytes, plasma cells, and macrophages infiltrating the thyroid gland, resulting in the destruction of thyroid follicles and replacement with fibrous connective tissue [22, 23]; however, goiter has not yet been recognized [13]. The progression from the occurrence of TgAA to the manifestation of hypothyroidism in dogs encompasses different stages [3, 13], which is similar to that noted in humans. In the first stage, which has been classified as silent thyroiditis, TgAA are present in sera, but parameters of thyroid function such as total thyroxine (TT4), free thyroxine (fT4) and thyrotropin (thyroid stimulating hormone (TSH)) remain normal. During this first stage, lymphocytic infiltration of the thyroid gland develops. The second stage is called subclinical hypothyroidism. To compensate for the beginning of thyroid dysfunction, the secretion of TSH from the pituitary gland increases, and the TSH level is elevated. Thyroglobulin autoantibodies (TgAA) are present and the circulating TSH concentration is increased, but TT4 and fT4 remain within the reference range. In the third stage, TgAA-positive hypothyroidism develops and the physiological architecture of the thyroid lobes is gradually lost. Affected dogs have low TT4 and fT4 concentrations, while TSH concentrations typically remain elevated. Various TgAA titers are noted, and clinical signs of hypothyroidism are frequently present. The fourth and final stage is called noninflammatory atrophic hypothyroidism or TgAA-negative hypothyroidism and is probably linked to the disappearance of TgAA and atrophy of the thyroid gland. At this point, the fT4 and TT4 levels are low, and the TSH levels remain elevated or are starting to decrease. The time period from thyroiditis to antibody-negative hypothyroidism is reported to range between one and two years but is variable. Progression through all stages may not necessarily occur, and clinical hypothyroidism might not be reached in all cases [3, 13, 24]. Therefore, TgAA provide evidence that CLT is present but do not impart information on thyroid function per se.

The objectives of this study were to calculate the overall prevalence of laboratory indicators of hypothyroidism (a total T4 (TT4) concentration below reference interval (RI) combined with a TSH concentration above RI) and TgAA in a population of Eurasians participating in a breed surveillance program. The secondary aim was to evaluate a possible association with sex and to provide follow-up evaluations of dogs, which were retested later.

Methods

Ethical approval

Ethical approval was obtained from the Ethics Committee of the Faculty of Veterinary Medicine, LMU Munich, Germany (accession number 161-13-3-2019). Informed written consent was obtained from the breeding club, which had obtained informed verbal consent from their members. Personal data of dog owners were deleted and only anonymized data were provided for analysis.

Breed surveillance program of the Eurasian club

Thyroid testing (TT4, TSH and TgAA) was implemented by a German Eurasian breeding club (Kynologische Zuchtgemeinschaft Eurasier e.V.). For the study, data obtained between January 1, 2009, and December 31, 2017, was analyzed retrospectively. Participation in this program was mandatory for all Eurasians currently involved in breeding and those which would be intended for breeding at a later time point; however, Eurasians that were not used for breeding were also allowed to participate. If breeding was desired, the first testing for TT4, TSH and TgAA was recommended at the age of 12–16 months, and retesting was advised within the first 3 years of life and before mating. Retesting was also encouraged when thyroid testing

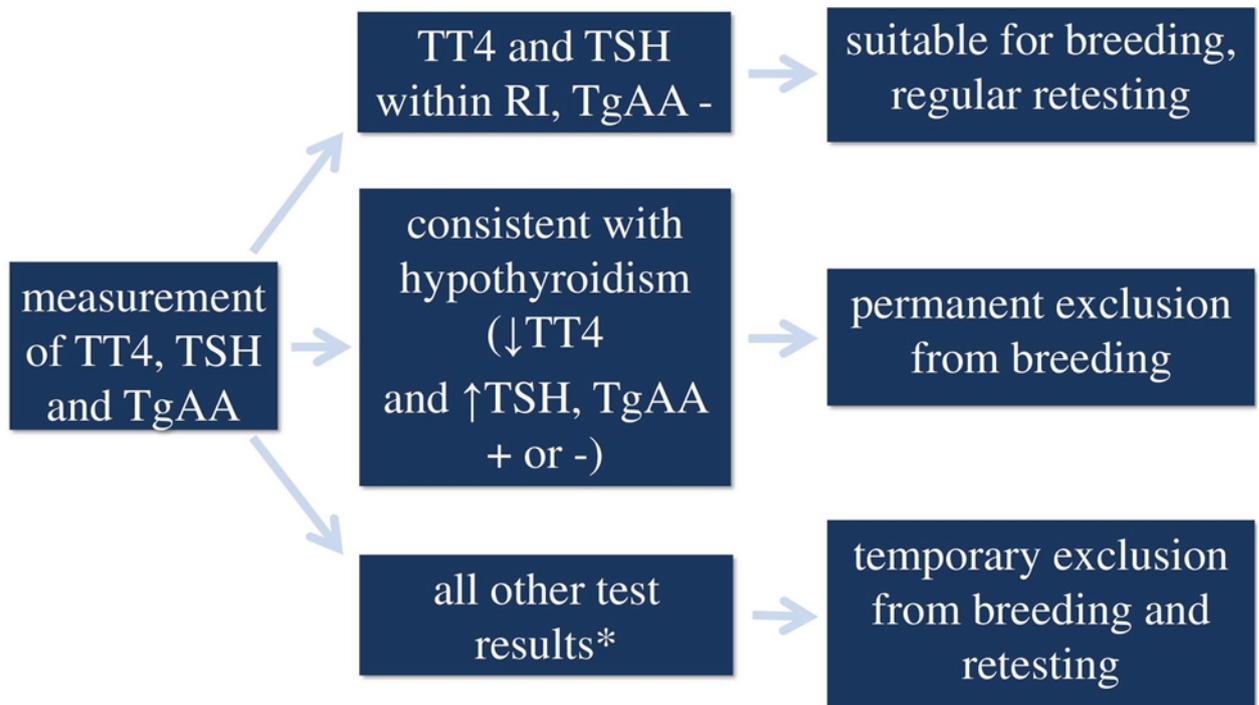


Fig 1. Thyroid screening scheme in Eurasian dogs participating in the screening program. TT4: total thyroxine concentration; TSH: thyrotropin concentration; TgAA: presence of thyroglobulin autoantibodies; RI: reference interval; +: positive; -: negative; ↑: greater than RI of the laboratory; ↓: less than RI of the laboratory. * See classification/characteristics of groups 3, 4, 5 and 6.

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0280906.g001>

revealed any abnormalities (see “all other results” in Fig 1). Retesting for TgAA was recommended if a dog had previously tested TgAA negative; however, the extent to which dogs were involved depended on the owners of the participating dogs. Only clinically healthy dogs with no known diseases were allowed to participate. Their health status was assessed with a questionnaire from the breeding club in which the owners had to respond to questions about any past or current diseases or medications, changes in behavior or temperament and haircoat or skin changes noticed in their dogs. To minimize any effects of vaccination, the breeding club recommended collecting the blood samples not at the time when the dog was vaccinated. New dogs were continuously included in the thyroid screening program by the breeding club, and some of the dogs were tested repeatedly over the years. Screening of the participating dogs was continued until a dog developed hypothyroidism, was affected by another chronic disease, or the owners chose to withdraw from the program as they did not want to continue with the breeding process.

Laboratory analysis

All serum samples from dogs that were involved in the breeding program were sent to a diagnostic laboratory that participated in the Quality Assurance Scheme of the European Society of Veterinary Endocrinology (Biocontrol, Ingelheim, Germany). A detailed description of the applied methods and reference ranges is provided below:

Total T4 (TT4) was analyzed using a chemiluminescence enzyme immunoassay (CLEIA) based on the Immulite Canine T4 assay on an Immulite 2000 test system according to the manufacturer’s specification (Siemens Healthineers, Erlangen, Germany). Total T4 (TT4)

concentrations were converted from $\mu\text{g}/\text{dl}$ to nmol/l by multiplying the $\mu\text{g}/\text{dl}$ value by 12.87. This test has been frequently used to measure TT4 in dogs and is incorporated in the quality assurance scheme of the European Society of Veterinary Endocrinology [25]. In addition, this test has been compared to the validated Immulite 1000 TT4 assay and a strong correlation of results was demonstrated ($r = 0.99$) [26]. A recent study compared test results of the Immulite 2000 TT4 assay to a validated enzyme immunoassay (EIA) [27] and found an excellent correlation of both tests ($r = 0.99$). Bland-Altman plot showed a good agreement of both tests. A proportional bias was only noted at high concentrations ($>77.2 \text{ nmol}/\text{l}$) [28]. The lower and upper limits of detection were $6.4 \text{ nmol}/\text{l}$ and $193.1 \text{ nmol}/\text{l}$, respectively. Values greater than $154.5 \text{ nmol}/\text{l}$ were also analyzed after dilution to confirm the results and to exclude the possibility that a value is beyond the linear measurement range. The intra-assay variation was 7.7% at $20.7 \text{ nmol}/\text{l}$. The results reported as $<6.4 \text{ nmol}/\text{l}$ were changed to $6.4 \text{ nmol}/\text{l}$ for statistical evaluation. The laboratory reference range for TT4 was $19.3\text{--}51.5 \text{ nmol}/\text{l}$.

Thyrotropin (TSH) was measured using a chemiluminescence enzyme immunoassay (CLEIA) with the Canine TSH Kit on an Immulite 2000 test system according to the manufacturer's specifications (Siemens Healthineers, Erlangen, Germany) [29–40]. The lower and upper limits of detection were $0.03 \text{ ng}/\text{ml}$ and $12 \text{ ng}/\text{ml}$, respectively. Samples with values greater than $8 \text{ ng}/\text{ml}$ were analyzed after dilution to confirm the result and to exclude the possibility that a value is beyond the linear measurement range. The intra-assay coefficients of variation ranged from 3.4% at $2.04 \text{ ng}/\text{ml}$ to 4.5% at $0.48 \text{ ng}/\text{ml}$. The results reported as $<0.03 \text{ ng}/\text{ml}$ were changed to $0.03 \text{ ng}/\text{ml}$ for statistical evaluation. The reference range of the laboratory was $<0.3 \text{ ng}/\text{ml}$, and a range of 0.3 to $<0.5 \text{ ng}/\text{ml}$ was assessed as inconclusive. For the purpose of this study, we considered only values $\geq 0.5 \text{ ng}/\text{ml}$ as increased.

Autoantibodies directed against canine thyroglobulin were measured using an in-house ELISA. The validation of this assay in dogs has been described in detail elsewhere [41] and the present protocol included two modifications. For the estimation of individual serum background (to exclude false-positive results), biotinylated (succinimidyl-6-(biotinamido) hexanoate) canine thyroglobulin was replaced by assay buffer in corresponding wells on the same plate. A pool of negative canine sera was used for the calculation of the threshold (180% of the mean) and was analyzed 8 times; all other samples were analyzed in duplicate. Sera with a background optical density greater than the threshold were designated as not assessable. For the purpose of this study, we only considered if TgAA were present (positive) or not (negative).

Data processing

The breeding club entered all laboratory data into the software “Breedmaster” (Breedmaster-Pedigreedatenbank, Hilpoltstein, Germany) together with the name of the dog, its identification number (ID) given by the breeding club, date of birth, sex, names and IDs of the sire and dam, and their dates of birth. Additionally, the date of each laboratory examination, the overall condition of the dog (based on the owners' answers to the breeding club's questionnaire) and whether thyroid replacement therapy had been started by the owner were recorded.

Datasets were exported to Microsoft Excel (Microsoft Office, 2009) by the breeding club, and the anonymized data was then forwarded to the authors for data analysis. Datasets were reviewed, and data cleaning was performed. The data cleaning process involved the removal of incomplete datasets and any results which could be affected by thyroid hormone supplementation, which was evident from comments inserted by the breeding club. For the calculation of prevalence of hypothyroidism and TgAA, only data from the first examination of a dog was considered. If data from follow-up examinations were available, this data was analyzed

separately. Follow-up examinations were evaluated from dogs which were not hypothyroid on initial examination to observe disease progression. For this analysis, the last available laboratory result of these dogs was included.

Based on the laboratory results of TT4, TSH and TgAA measurements, dogs were classified into different groups which were formed according to the progression of stages from lymphocytic thyroiditis to overt thyroid functional failure as previously described by Graham *et al.* [3, 13]:

- hypothyroidism (group 1): a combination of a TT4 concentration less than the RI and a TSH concentration greater than the RI
- TgAA-positive hypothyroidism (group 1a): dogs of group 1 with a positive TgAA status
- TgAA-negative hypothyroidism (group 1b): dogs of group 1 with a negative TgAA status
- euthyroidism (group 2): a combination of a TT4 and TSH concentration within their respective RIs and a negative TgAA status
- subclinical hypothyroidism (group 3): a combination of a TT4 concentration within the RI, a TSH concentration greater than the RI and a positive TgAA status
- TgAA-positive dogs with unremarkable thyroid function (group 4): a combination of TT4 and TSH concentrations within their respective RIs and a positive TgAA status
- potential nonthyroidal illness (group 5): a combination of a TT4 concentration less than the RI, a TSH concentration within the RI and a negative TgAA status
- unclassified (group 6): a combination of a TT4 concentration within the RI, a TSH concentration greater than the RI and a negative TgAA status; a combination of a TT4 concentration greater than the RI, a TSH concentration within or greater than the RI and a negative or positive TgAA status; or a combination of a TT4 concentration less than the RI, a TSH concentration within the RI and a positive TgAA status

Statistical analysis

The R 4.0.3 statistical package (R Core Team, 2020) was used for statistical analysis.

Prevalences were calculated based on the Wald method, including a 95% confidence interval. The normality of the data distribution was tested using the Shapiro–Wilk test, and non-parametric tests were used, as most data was not normally distributed. Groups were compared using the Kruskal–Wallis test. Partial epsilon squared was calculated to assess the impact of the groups on age, TT4 and TSH, and Dunn pairwise test was performed as a post hoc test. To determine whether gender and groups are dependent on each other, p values as well as the V Cramer, Bayesian V Cramer and Bayes factor were calculated. The confidence level was 0.95. For the analysis of the follow-up examinations, only descriptive statistical methods were used.

Results

A total of 2,077 datasets were exported to Microsoft Excel (Microsoft Office, 2009). After data cleaning, thyroid screening results of 1,501 Eurasians (770 female, 731 male) were evaluated. Dogs entered the screening program at a median age of 18 months (range: 8–160 months). The median TT4 concentration was 27.0 nmol/l (interquartile range (IQR): 20.6–34.8 nmol/l). The median TSH concentration was 0.09 ng/ml (IQR: 0.05–0.15 ng/ml). Follow-up examinations were available from 324 dogs.

Prevalence

Overall, 3.86% of Eurasians were hypothyroid on initial testing and 118/1,501 dogs (groups 1a, 3, and 4 as well as 8 dogs in group 6) tested positive for TgAA, leading to a prevalence of TgAA of 7.86% (95% CI: 6.55–9.34%) in the entire population. Altogether, 74.22% of Eurasians had unremarkable thyroid test results. Detailed data of the different groups (groups 1–6) is presented in [Table 1](#).

Of the 55 unclassified dogs (group 6), 19 had a TSH concentration greater than the RI, 28 had a TT4 concentration greater than the RI, 2 dogs had a TT4 concentration greater than the RI and a positive TgAA status, and 6 dogs had a TT4 concentration less than the RI and a positive TgAA status.

The calculated prevalence of hypothyroidism of 3.9% represents the lowest possible prevalence in this population because 25% of hypothyroid dogs have a TSH concentration within the RI [42–44]. Thus, the 58 hypothyroid dogs (group 1) in this study may only represent 75% of the actual total number; the other 25% (19 dogs) may contribute to this actual hypothyroid group, resulting in a total of 77/1,501 (5.1%) hypothyroid dogs.

Group characteristics

Age. Dogs with TgAA-negative hypothyroidism (group 1b) were significantly older than dogs of all other groups ([Table 2](#), [Fig 2](#)). Also, dogs with potential nonthyroidal illness (group 5) were older than dogs with isolated TgAA positivity (group 4) and euthyroid dogs (group 2) ([Fig 2](#)).

Sex. Females were significantly overrepresented in TgAA-negative hypothyroidism (group 1b), euthyroidism (group 2), and subclinical hypothyroidism (group 3); whereas in potential nonthyroidal illness (group 5), more males were affected (p values see [Fig 3](#)).

TT4. The TT4 concentrations were significantly lower in hypothyroid dogs (groups 1a, 1b) and dogs with potential nonthyroidal illness (group 5) than in all other groups. Total T4 concentrations above RI were only documented in a few unclassified dogs (group 6) ([Fig 4](#)).

TSH. TSH concentrations were significantly higher in hypothyroid dogs (groups 1a, 1b) and dogs with subclinical hypothyroidism (group 3) than in all other groups, whereas dogs with potential nonthyroidal illness (group 5) had the lowest TSH concentrations ([Fig 5](#)).

Descriptive statistics are provided in detail for each group in [Table 2](#).

Follow-up examinations

Testing was repeated in 324 out of 1,501 (21.6%) dogs (179 females, 145 males) which were not hypothyroid on initial examination. The median age at the first examination was 19 months

Table 1. Prevalence of hypothyroidism (group 1), subclinical hypothyroidism (group 3) and TgAA-positivity with unremarkable thyroid function (group 4) in Eurasian dogs (N = 1,501) on initial screening.

Group	Characteristics	n	Prevalence (%)	Lower 95% CI	Upper 95% CI
Hypothyroidism (group 1)	↓TT4, ↑TSH	58	3.86	2.89%	4.84%
TgAA-positive hypothyroidism (group 1a)	↓TT4, ↑TSH, TgAA pos.	26	1.73	1.07%	2.39%
TgAA-negative hypothyroidism (group 1b)	↓TT4, ↑TSH, TgAA neg.	32	2.13	1.4%	2.86%
Euthyroidism (group 2)	= TT4, = TSH, TgAA neg.	1,114	74.22	72%	76.43%
Subclinical hypothyroidism (group 3)	= TT4, ↑TSH, TgAA pos.	11	0.73	0.3%	1.16%
TgAA-positive dogs with unremarkable thyroid function (group 4)	= TT4, = TSH, TgAA pos.	73	4.86	3.78%	5.95%
Potential nonthyroidal illness (group 5)	↓TT4, = TSH, TgAA neg.	190	12.66	10.98%	14.34%
Unclassified (group 6)	all other combinations	55	3.66	2.71%	4.61%

↑: greater than the RI of the laboratory; ↓: less than the RI of the laboratory; =: within the RI of the laboratory

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0280906.t001>

Table 2. Age of the dogs, TT4 and TSH concentrations in the different groups. The data is provided as median and IQR if not normally distributed, and as mean and SD (*) if normally distributed.

Group	Age (years) Median (IQR)	TT4 (nmol/l) Median (IQR)	TSH (ng/ml) Median (IQR)
1: Hypothyroidism	3.000 (3.750)	7.080 (6.114)	2.565 (2.473)
1a: TgAA-positive hypothyroidism	1.000 (1.000)	9.654 (8.367)	2.495 (2.553)
1b: TgAA-negative hypothyroidism	4.000 (3.000)	6.436 (4.183)	2.675 (2.212)
2: Euthyroidism	1.000 (1.000)	29.606 (11.585)	0.090 (0.080)
3: Subclinical hypothyroidism	1.000 (1.000)	25.276 (5.093)*	1.370 (0.540)
4: TgAA-positive dogs with unremarkable thyroid function	1.000 (1.000)	28.865 (7.651)*	0.090 (0.090)
5: Potential nonthyroidal illness	1.000 (3.000)	15.446 (5.149)	0.070 (0.098)
6: Unclassified	1.000 (1.000)	52.775 (37.972)	0.090 (0.540)

TT4 reference interval: 19.308–51.488 nmol/l; TSH reference interval: <0.5 ng/ml. IQR: interquartile range; SD: standard deviation.

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0280906.t002>

(range: 12–111 months). The median time span between the first and the last examination was 733 days (range: 12–3,019 days). The median age at the last examination was 51 months (range: 14–166 months). The number of re-examinations varied from one to five. Most dogs received only one re-examination (220 dogs). The other dogs received 2 (60 dogs), 3 (38 dogs), 4 (5 dogs) and 5 (1 dog) re-examinations.

The change in thyroid test results of the 324 dogs between the first and the last examination is presented in [Table 3](#).

In total, 8% (26/324) of dogs developed hypothyroidism at a later point in time (group 1a or group 1b at the follow-up examination).

Overall, 62% (201/324) of the retested dogs had a normal thyroid profile at their initial examination (group 2). Of those, 80.6% (162/201) remained unremarkable. Almost 15 (14.9%) percent of dogs (30/201) with a normal thyroid profile showed thyroid test results consistent with nonthyroidal illness at their follow-up examination. Another 3.5 percent of dogs (7/201) with a normal thyroid profile developed TgAA-negative hypothyroidism. One dog with a normal thyroid profile demonstrated a TgAA-positive status at follow-up, and another dog depicted thyroid test results that were unclassified.

Subclinical hypothyroidism (group 3) was initially present in 1.9% (6/324) of the retested dogs. Four dogs with subclinical hypothyroidism had TgAA-positive hypothyroidism at the time of their final examination. One dog with subclinical hypothyroidism developed normal thyroid test results, while another dog had thyroid test results that could not be classified at follow-up. In this dog, the TSH level remained elevated, but the TgAA status had turned negative.

A positive TgAA status with unremarkable thyroid function (group 4) was detected in 9% (29/324) of the retested dogs at the first examination. Of those, 34.5% (10/29) exhibited a normal thyroid profile at follow-up. However, TgAA were not reassessed in 3 dogs. Thirty-one percent (9/29) developed TgAA-positive hypothyroidism. Seven dogs (7/29; 24.1%) remained TgAA-positive. One dog developed subclinical hypothyroidism, while another dog had a thyroid profile suggestive of nonthyroidal illness at its last examination. In a third dog, the test results could not be classified when retested. In this dog, the TgAA titer remained positive, and the TT4 concentration was below RI.

Test results suggestive of nonthyroidal illness (group 5) were initially present in 21.3% (69/324) of the retested dogs. Of those, 56.5% (39/69) tested unremarkably at follow-up. Twenty-eight dogs (28/69; 40.6%) remained in this group. One dog developed TgAA-positivity and another dog had thyroid test results that could not be classified at the follow-up examination.

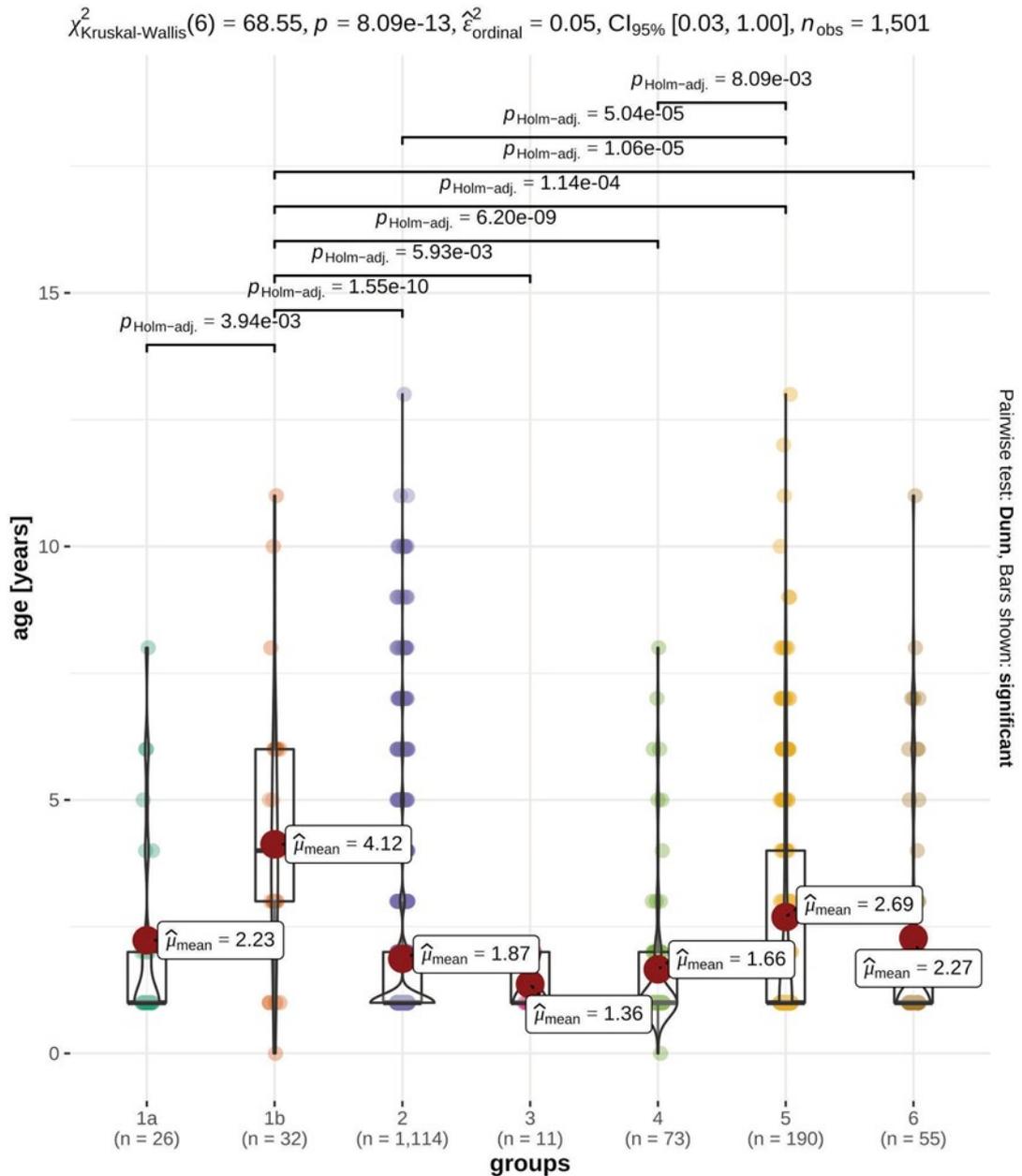


Fig 2. Box and violin plots illustrate the distribution of age in the different groups. TgAA-positive hypothyroidism (group 1a), TgAA-negative hypothyroidism (group 1b), euthyroidism (group 2), subclinical hypothyroidism (group 3), TgAA-positive dogs with unremarkable thyroid function (group 4), potential nonthyroidal illness (group 5), unclassified dogs (group 6). The x-axis shows the different groups, and the y-axis represents the age of the dogs in years. The p value of 8.09e-13 ($p < 0.001$) (in the first line of the graphic) provides very strong evidence that at least one of the groups is different from the others [45]. However, partial epsilon squared ($\hat{\epsilon}^2_{\text{ordinal}}$) with a 95% CI as the measure of the effect size for Kruskal–Wallis test is 0.05. This finding indicates that the effect of the groups on the age distribution is minimal [45]. Using Dunn pairwise tests, the displayed p values illustrate the groups between which a significant difference exists [45]. A significant difference in the age distribution was noted in group 1b (TgAA-negative hypothyroidism) compared with all the other groups (1b/1a, 1b/3, $p < 0.01$; 1b/2, 1b/4-6, $p < 0.001$), between group 5 (potential nonthyroidal illness) and groups 2 ($p < 0.001$) and 4 ($p < 0.01$).

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0280906.g002>

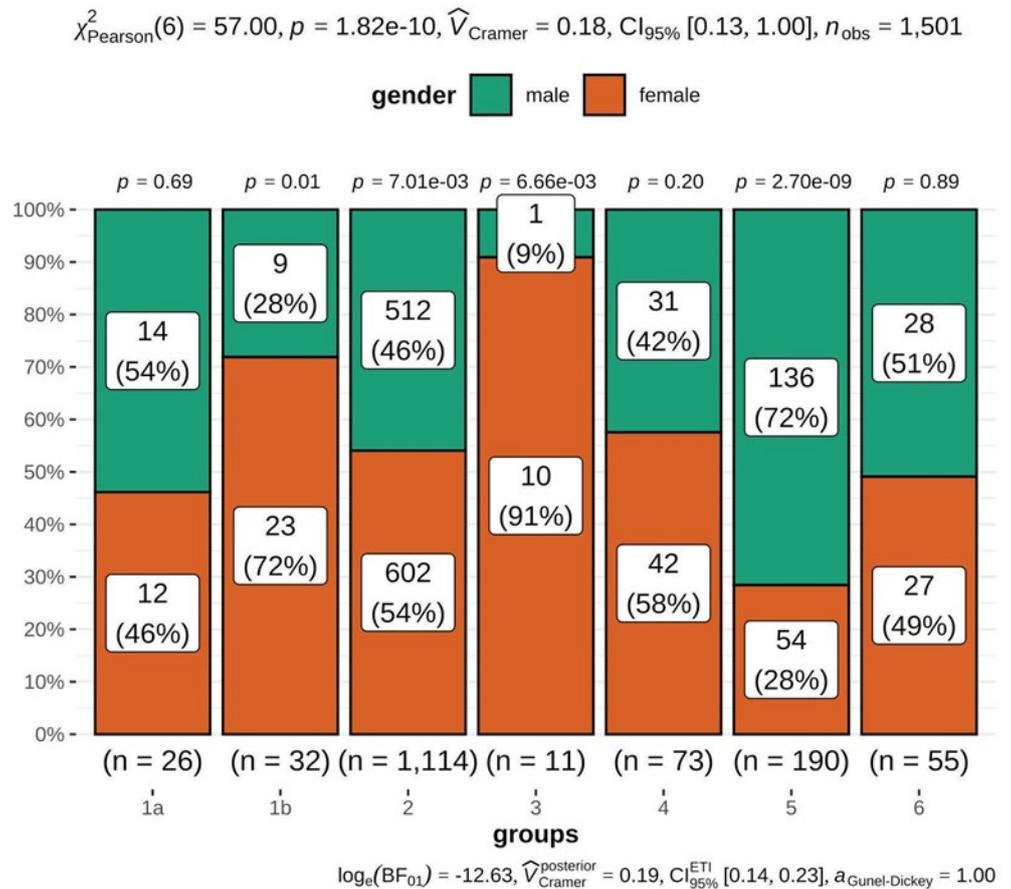


Fig 3. Stacked bar charts show the proportions of female and male dogs in the different groups. TgAA-positive hypothyroidism (group 1a), TgAA-negative hypothyroidism (group 1b), euthyroidism (group 2), subclinical hypothyroidism (group 3), TgAA-positive dogs with unremarkable thyroid function (group 4), potential nonthyroidal illness (group 5), unclassified dogs (group 6). The groups are displayed on the x-axis, and percentages are displayed on the y-axis. Absolute numbers and percentages are displayed in each category. The p value of <0.001 indicates that gender and groups are dependent on each other; however, the V Cramer value of 0.18 with its 95% CI as the effect size next to the p value indicates only a weak association [46]. The Bayesian V Cramer effect size ($\hat{V}_{\text{Cramer}}^{\text{posterior}}$) with its 95% highest density intervals of 0.20 also only shows a mild to moderate association [46]. In contrast, the Bayes factor ($\log_e(\text{BF}_{01})$) indicates decisive evidence for an association [46]. Proportion tests in each group show that the proportions of females and males differ significantly in groups 1b, 2, 3 ($p \leq 0.01$) and 5 ($p < 0.001$).

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0280906.g003>

In the latter, the TT4 concentration remained low, but the TgAA status had become positive. In this group, no dog progressed to hypothyroidism.

In 5.9% (19/324) of the retested dogs, the thyroid test results could not be classified initially (group 6). More than half (52.6%; 10/19) of the dogs showed a normal thyroid profile at follow-up. In 8 of those 10 dogs, the TT4 concentration had been elevated at the first examination (6 dogs had been 1 year of age at that time), and in the other 2 dogs, the TSH concentration had been above RI. Four dogs (4/19; 21.1%) developed TgAA-positive hypothyroidism. In all 4 dogs, the TgAA titer had been positive in the first examination, while the TT4 concentration had been below RI in 3 dogs and above RI in 1 dog. By the time of their follow-up examination, 2 dogs (2/19; 10.5%) had progressed to TgAA-negative hypothyroidism. In both of those dogs, the TSH concentration had been elevated, but their TgAA status had been negative and the TT4 concentration had been within RI at the first examination. In another dog, where initially

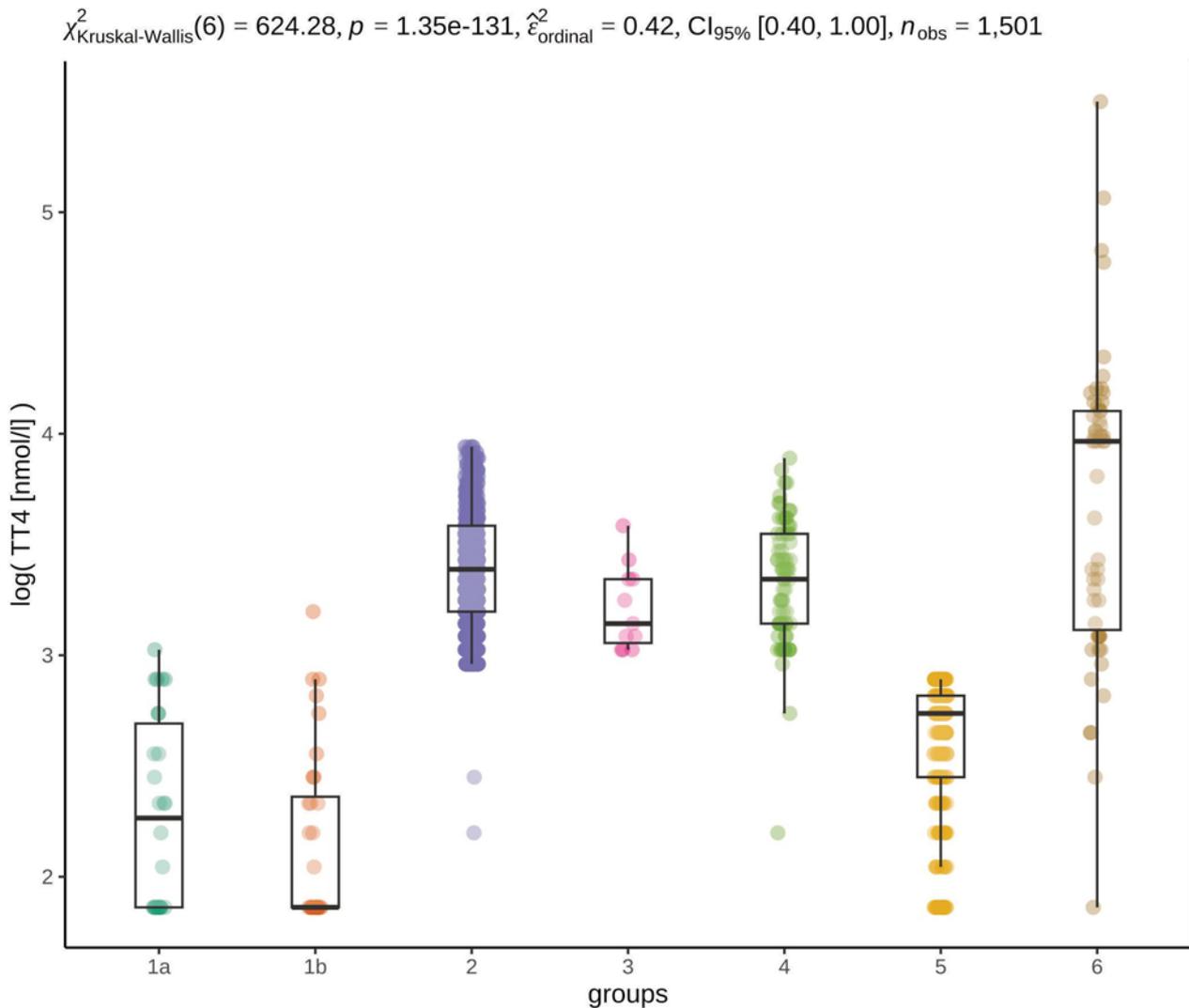


Fig 4. Box and dot plots illustrate the distribution of TT4 concentrations in the different groups. TgAA-positive hypothyroidism (group 1a), TgAA-negative hypothyroidism (group 1b), euthyroidism (group 2), subclinical hypothyroidism (group 3), TgAA-positive dogs with unremarkable thyroid function (group 4), potential nonthyroidal illness (group 5), unclassified dogs (group 6). The different groups are shown on the x-axis, and logarithmical TT4 values in the unit nmol/l are shown on the y-axis. At least one of the groups differs from the other groups, as suggested by the p value of 1.35e-131 ($p < 0.001$) displayed in the first line of the graphic [45]. Partial epsilon squared ($\hat{\epsilon}^2_{\text{ordinal}}$) with a 95% CI as the measure of the effect size for Kruskal–Wallis test is 0.42 and demonstrates that the effect of the groups on the distribution of TT4 concentrations is large [45]. Dunn pairwise test was used as a post hoc test. A significant difference was found in the distribution of TT4 concentrations in group 1a (1a/2, 1a/4, 1a/6, $p < 0.001$; 1a/3, $p < 0.01$), group 1b (1b/2, 1b/4, 1b/6, $p < 0.001$; 1b/3 $p < 0.01$) and group 5 (5/2, 5/4, 5/6, $p < 0.001$; 5/3, $p < 0.01$) compared with all the other groups, but not with each other, and group 6 was significantly different from all the other groups (6/1a, 6/1b, 6/5, $p < 0.001$; 6/4, $p < 0.01$; 6/2, 6/3, $p < 0.05$).

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0280906.g004>

the TT4 level had been greater than the RI and a positive TgAA status had been present, the TT4 normalized to the RI at follow-up, but the positive TgAA status remained. Two dogs remained in group 6 (in both dogs, TSH had been elevated and remained elevated).

Predictive value of TgAA

One hundred eighteen dogs were TgAA-positive at their first screening, of which 22.0% (26/118) were already hypothyroid. Follow-up examinations were available from 40 TgAA-positive

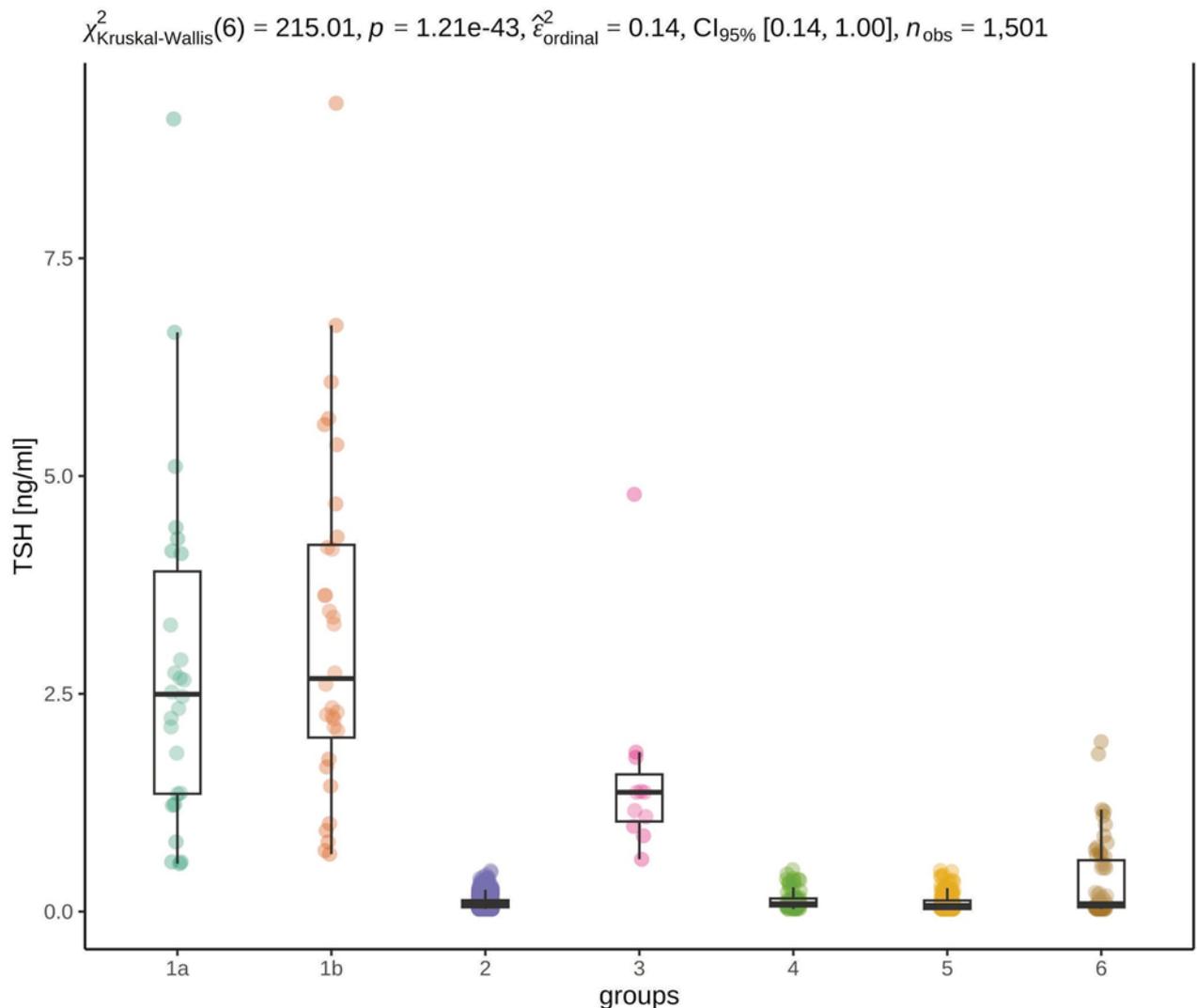


Fig 5. Box and dot plots show the distribution of TSH concentrations in the different groups. TgAA-positive hypothyroidism (group 1a), TgAA-negative hypothyroidism (group 1b), euthyroidism (group 2), subclinical hypothyroidism (group 3), TgAA-positive dogs with unremarkable thyroid function (group 4), potential nonthyroidal illness (group 5), unclassified dogs (group 6). The groups are displayed on the x-axis, and the y-axis shows the TSH concentrations of the dogs in ng/ml. The p value of 1.21e-43 ($p < 0.001$) (in the first line of the graphic) provides very strong evidence that at least one of the groups differs from the others [45]. Partial epsilon squared ($\hat{\epsilon}^2_{\text{ordinal}}$) with a 95% CI as the measure of the effect size for Kruskal-Wallis test is 0.14, indicating that the effect of the groups on the distribution of TSH concentrations is large [45]. P values were determined by Dunn pairwise tests. A significant difference in the distribution of TSH concentrations was observed in groups 1a, 1b and 3 compared with all the other groups ($p < 0.001$ in all cases), but not among each other, and between groups 5 and 2/4/6 ($p \leq 0.01$).

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0280906.g005>

dogs. Of those, 42.5% (17/40) developed hypothyroidism (Table 4): 66.7% with subclinical hypothyroidism (4/6), 31% with TgAA-positivity and an unremarkable thyroid function (9/29), and 80% with an initially positive TgAA status in group 6 (not classified, 4/5). Sensitivity, specificity, positive predictive value (PPV) and negative predictive value (NPV) of TgAA to predict the presence of hypothyroidism were 44.8%, 93.6%, 22.0% and 97.7%, respectively. Sensitivity, specificity, PPV and NPV of TgAA to predict development of hypothyroidism at a later time were 65.4%, 92.3%, 42.5% and 96.8%, respectively.

Table 3. Outcome of 324 dogs in which follow-up data were available. The first and third columns provide the classification based on the first examination and the classification based on the last available examination, respectively.

First examination*	Number of dogs	Last examination*	Number of dogs (%)
Euthyroidism (group 2)	201	group 1b	7 (3.5%)
		group 2 (unchanged)	162** (80.6%)
		group 4	1 (0.5%)
		group 5	30 (14.9%)
		group 6	1 (0.5%)
Subclinical hypothyroidism (group 3)	6	group 1a	4 (66.6%)
		group 2	1 (16.7%)
		group 6	1 (16.7%)
TgAA-positive dogs with unremarkable thyroid function (group 4)	29	group 1a	9 (31.0%)
		group 2	10*** (34.4%)
		group 3	1 (3.5%)
		group 4 (unchanged)	7 (24.1%)
		group 5	1 (3.5%)
		group 6	1 (3.5%)
Consistent with non-thyroidal illness (group 5)	69	group 2	39 (56.5%)
		group 4	1 (1.5%)
		group 5 (unchanged)	28 (40.5%)
		group 6	1 (1.5%)
Unclassified (group 6)	19	group 1a	4 (21.0%)
		group 1b	2 (10.5%)
		group 2	10 (52.7%)
		group 4	1 (5.3%)
		group 6 (unchanged)	2 (10.5%)

* 1a = TgAA-positive hypothyroidism, 1b = TgAA-negative hypothyroidism, 2 = euthyroidism, 3 = subclinical hypothyroidism, 4 = TgAA-positive dogs with unremarkable thyroid function, 5 = potential nonthyroidal illness, 6 = unclassified

**TgAA were not reassessed in 78 dogs

***TgAA were not reassessed in 3 dogs

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0280906.t003>

Only 3.2% (9/284) of dogs with negative TgAA status at the initial examination (201 dogs euthyroidism, 69 dogs nonthyroidal illness, 14 dogs unclassified) developed hypothyroidism later on. Those 9 dogs comprised 7 euthyroid dogs (group 2) and 2 unclassified dogs (group 6).

Discussion

The aim of this study was to assess a possible predisposition towards hypothyroidism and TgAA-positivity in the Eurasian dog breed in Germany. Therefore we reviewed a breed

Table 4. Cross table for sensitivity, specificity, positive predictive value and negative predictive value of TgAA status at the initial screening and follow-up examination.

	Hypothyroid (n)	Not hypothyroid (n)	Total (n)
Initial screening			
TgAA positive	26	92	118
TgAA negative	32	1,351	1,383
Follow-up			
TgAA positive	17	23	40
TgAA negative	9	275	284

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0280906.t004>

surveillance program for hypothyroidism with measurement of TT4, TSH and TgAA of a German Eurasian breed club. The results indicate an overall remarkable prevalence of 3.9% for hypothyroidism and 7.9% for TgAA-positivity in this population.

Overall, it is challenging to cite a representative rate of hypothyroidism in the general dog population because certain breeds demonstrate a higher prevalence of hypothyroidism. In addition, there are difficulties in diagnosing the disease reliably in all cases based on laboratory measurements, as up to 40% of hypothyroid dogs have normal TSH concentrations [24, 42, 43]. A general prevalence of hypothyroidism of 0.2–0.8% was previously described in populations of dogs from referral centers [31, 47]. A 1.88% prevalence of hypothyroidism was reported at the University of California-Davis in 2013 based on review of electronic records [7]. In 2014, the prevalence of endocrinopathies in dogs attending primary-care veterinary practices in England was 1.9% [48]. A recent study analyzed a population of dogs in the vet hospital with signs of endocrinopathies in Punjab, India, between June 2018 and February 2020, including 20,108 dogs aged 1 year or older. The prevalence of hypothyroidism in this preselected population was approximately 0.2% (35 dogs) [8]. Considering that Eurasians in the current study underwent a breeding surveillance program and were overall young and healthy, the 3.9% prevalence rate can be considered high. In addition, the true prevalence in this study was probably underestimated. Dogs affected by nonthyroidal illnesses may have TT4 concentrations less than the RI, but their TSH concentrations are more likely to remain within the RI [49]. However, as 25–40% of dogs with hypothyroidism have a TSH concentration within or less than the RI [42, 43], hypothyroid dogs may also display the same laboratory combination and can be indistinguishable from dogs with nonthyroidal illnesses. Therefore, it is possible that dogs assessed as potential nonthyroidal illness (group 5) included dogs which were in the final stage of autoimmune thyroiditis as described by Graham *et al.* [3, 13]. Adding 25% to dogs with hypothyroidism (group 1a and group 1b), this would sum up to a prevalence of hypothyroidism of 5.1%. In addition, TT4 concentrations of dogs with subclinical hypothyroidism (group 3) and unclassified results (group 6) could have been elevated by the presence of T4 autoantibodies [3]. Apart from hypothyroidism (3.9%), 21.9% of the Eurasians had other abnormalities in thyroid parameters (groups 3, 4, 5 and 6). Overall, dogs with subclinical hypothyroidism (group 3), isolated TgAA-positivity (group 4) and unclassified thyroid test results (group 6) already had evidence of thyroid dysfunction indicated by either increased TSH concentrations or increased TT4 concentrations and/or presence of TgAA and could also have developed hypothyroidism in the long term. This was demonstrated by the 17 dogs of groups 3, 4 and 6 that were diagnosed as hypothyroid during follow-up examinations.

The overall prevalence of hypothyroidism in Eurasians is comparable to the prevalence noted in other predisposed breeds, however, breeds with an even higher prevalence have been reported, but diagnostic criteria varied between studies. In Beagles, 15.9% were reported to be hypothyroid at their time of death in a closed breeding colony [50]; however, inbreeding was a concern in this population. The diagnosis of hypothyroidism was based on clinical observations, necropsy examination, histopathologic interpretations and additional laboratory data [50]. In a cohort study by Ferm *et al.* (2009), 7.2% of Giant Schnauzers and 3.2% of Hovawarts were considered hypothyroid. An additional 9.3% of Giant Schnauzers and 9.5% of Hovawarts had laboratory findings suggestive of CLT or hypothyroidism (elevated TSH and/or positive TgAA titer) but had not developed clinical signs. The diagnosis of hypothyroidism or CLT was based on elevated TSH concentrations and/or positive TgAA status accompanied by information gained from a dog owner questionnaire [1]. Therefore, in contrast to the present study, TT4 measurements were not included in the diagnosis in the study by Ferm *et al.*; in addition, an elevated TSH concentration was considered diagnostic for hypothyroidism, although

elevated TSH concentrations could also occur in euthyroid dogs [42, 51] or dogs with nonthyroidal illness [44, 49, 52].

Published literature to date suggests that hypothyroidism is a disease of middle aged dogs [2, 31, 47, 53]. Specifically, hypothyroidism had been diagnosed in the Gordon Setter at median of 6.4 years, in the English Setter at 7.7 years [2], in Giant Schnauzers and Hovawarts at 6–7 years [1], in Beagles at 2.7–6.8 years [54] and in a mixed population of hypothyroid dogs at a mean age of 7.6 years [51]. Dixon *et al.* noted that dogs can be affected at any age, but the disease is rarely identified before two years of age [47]. High-risk breeds have been reported to have an earlier onset of hypothyroidism [55, 56]. The present study shows that hypothyroidism is already diagnosed frequently in two- to four-year-old Eurasians. This finding confirms that screenings should be performed at regular intervals in young dogs of the Eurasian dog breed. However, TgAA-negative hypothyroidism in Eurasians was diagnosed in older dogs as well (up to the age of 11 years). The literature suggests that previously high TSH serum concentrations decrease in hypothyroid dogs over time [57], so hypothyroidism was possibly not detected in some of the older dogs in this study.

Females were more frequently affected by TgAA-negative hypothyroidism (group 1b) and subclinical hypothyroidism (group 3) ($p < 0.05$ in both cases). As Eurasians in this study were generally young and given the lack of a statistically significant gender difference in groups 1a (TgAA-positive hypothyroidism) and 4 (TgAA-positivity with unremarkable thyroid function), female dogs might progress through the stages described by Graham *et al.* [3, 13] faster than males. However, the data of the present study cannot clarify this notion. There have been contradictory reports on whether sex and neutering status influence the likelihood of developing hypothyroidism [31, 47, 50, 55, 56, 58–60]. To date, a clear consensus on a sex-based predisposition is not available. There were also statistically significant differences in regard to gender in euthyroid dogs (group 2) and dogs with potential nonthyroidal illness (group 5). The overrepresentation of males in group 5 might indicate that their TT4 concentrations have a greater tendency to decrease in the case of nonthyroidal illness.

In this study, 7.9% (118/1,501) of all dogs included and also 45% (26/58) of hypothyroid dogs had a positive TgAA status. The presence of TgAA could indicate CLT as described by Graham *et al.* [3], however, the term is technically based on histopathology, although TgAA status may be used as indirect evidence of the presence of CLT [61]. The authors of this study were reluctant to use the term CLT as histology was not performed and the TgAA status was assessed only once in the majority of dogs. However, the given prevalence of hypothyroidism and the high predictive value of TgAA, which was indicated by our data, suggest that TgAA-positivity truly resembled presence of CLT in this population of Eurasians. As a consequence, CLT seems to be an important cause of hypothyroidism in the Eurasian dog breed. In general, approximately 50% of hypothyroid dogs test positive for TgAA [13, 17, 20, 62–64]. Graham *et al.* reported that specific breeds are predominantly affected by TgAA-positive hypothyroidism [3, 13]. For example, 84% of hypothyroid English Setters had TgAA, whereas only 16% of hypothyroid Dachshunds were TgAA positive. This finding may indicate a different pathogenesis of thyroid dysfunction and different progression rates of the diseases [3, 13]. Graham *et al.* stated that the high prevalence of TgAA among different dog breeds supports the genetic basis of CLT [13] and serves as a marker of thyroiditis [3].

In the present study, the Eurasians with TgAA-positive hypothyroidism were approximately 2 years younger than those with TgAA-negative hypothyroidism. It is very well possible that some of the TgAA-negative hypothyroid dogs had previously been TgAA-positive and antibodies had disappeared over time, which would explain the older age of these dogs. This observation is also consistent with the literature, as studies have shown that TgAA-positive

hypothyroid dogs are younger (mean age 6.6 years) than TgAA-negative hypothyroid dogs (mean age 8.1 years) [3, 55].

In the present study, a previously proposed classification scheme was used to describe progression of TgAA-positivity to functional thyroid failure. This scheme was based on the four stages described by Graham *et al.* [3, 13]. Although our classification of the different groups was artificial to some extent, in retrospect this scheme seems adequate, as the follow-up data of dogs truly showed progression from thyroiditis or subclinical hypothyroidism to hypothyroidism. In dogs with subclinical hypothyroidism, 4/6 dogs progressed to TgAA-positive hypothyroidism. In dogs with TgAA-positivity, 9/29 dogs progressed to TgAA-positive hypothyroidism and another dog progressed from TgAA-positivity to subclinical hypothyroidism. In dogs with unclassified thyroid test results, 6/19 dogs progressed to hypothyroidism (4 TgAA-positive and 2 TgAA-negative hypothyroidism).

Follow-up examination of 324 dogs revealed two important aspects. First, 3.5% (7/201) of dogs that had an unremarkable first test result developed hypothyroidism at a later examination. This finding indicates that hypothyroidism can still develop later on even if no abnormalities were previously detected. Second, the predictive value of TgAA to be hypothyroid or to develop hypothyroidism was quite high in the present study. Specifically, 22% (26/118) of dogs with a positive TgAA status were already diagnosed hypothyroid, and 42.5% (17/40) of dogs with a positive TgAA status, which were not initially classified as hypothyroid, subsequently developed hypothyroidism. The latter percentage may have been even higher with a longer follow-up. Graham *et al.* reported that 1 of 5 TgAA-positive dogs developed progressive thyroid dysfunction within one year, and 1 of 20 TgAA-positive dogs were already hypothyroid [3]. Our findings support the findings of Graham *et al.* and indicate an even higher predictive value of TgAA in the Eurasian dog breed. On the other hand, only 3.2% (9/284) of dogs with absence of TgAA at the initial examination subsequently developed hypothyroidism, indicating a high NPV when no TgAA are present. In a previous investigation from Germany, 156 TgAA-positive dogs with nonthyroidal illnesses were followed-up by the University of Munich for two years [65]. No clinical signs of thyroid dysfunction were noted at initial examination. Of these TgAA-positive dogs, 22.5% developed overt hypothyroidism within two years, 13.5% had a TT4 concentration less than the RI, and 6.4% had a TSH concentration greater than the RI at follow-up examination but no clinical signs of hypothyroidism were observed. In 14.1% of TgAA-positive dogs, the TgAA titer decreased [65]. As mentioned above, in the present study, an even higher percentage (42.5% of the repeatedly tested TgAA-positive dogs) developed hypothyroidism on follow-up, which highlights that TgAA are an important screening parameter. Consequently, the presence of TgAA should be taken seriously and regarded as a clinically relevant marker of thyroid disease. Therefore, thyroid function testing, including the measurement of TgAA titers, should be performed at various follow-up time points, especially in predisposed breeds.

In this study, only TgAA were measured, and other autoantibodies were not tested. However, TgAA seem to be the most important anti-thyroidal autoantibodies in dogs (in 51% of hypothyroid dogs) followed by antibodies against T3 (T3AA) (28%) and T4 (T4AA) (8%) [3, 13, 17, 20, 66]; both T3AA and T4AA were found in 6% of hypothyroid dogs [3]. Of hypothyroid dogs, 26% have only TgAA but no thyroid hormone antibodies (i.e. T3AA and T4AA). In contrast, only 5% of hypothyroid dogs had antibodies against thyroid hormones but no TgAA [3].

Vaccination of dogs can induce various autoantibodies [67]. Thyroglobulin autoantibodies (TgAA) can be borderline positive in the months after vaccination [68]. However, this was not demonstrated in all studies [67] and no association between vaccinations and thyroiditis at postmortem examination was found [69]. To minimize any effects of vaccination, breeders of

this study were advised to schedule blood sampling as late as possible after vaccination. However, this was only a recommendation and it was not evident from the data provided, how much time had elapsed between the last vaccination and performance of the thyroid panel.

Several dog breeds have different reference ranges for TT4 and TSH. This is well documented in sighthounds (e.g., Greyhounds, Sloughis and Salukis). These dogs have lower TT4 and fT4 reference ranges than nonsighthound dogs [70–72]. In the Samoyed breed, which also contributed to the gene pool of Eurasians, TT4 serum concentrations matched the reported reference range for dogs [73]. Future studies should focus to establish breed-specific-reference ranges in Eurasian dogs.

One limitation of this study is the retrospective analysis of the data. Another limitation of this study was that the diagnosis of hypothyroidism was only established by means of laboratory test results and that the dogs were not clinically examined. Hypothyroidism in this study was based on a combination of a low TT4 concentration and a high TSH concentration. A sensitivity of 86.7% and a specificity of 92.2% for diagnosing hypothyroidism were reported for the TT4/TSH ratio [51]. In hypothyroid dogs, TSH can be within the reference range [42–44, 51, 52], as noted previously. Therefore, potentially not all hypothyroid dogs in this study were identified, leading to an underestimation of hypothyroidism. The lack of a breed-specific reference range for TT4 and TSH can be referred to as further limitation.

Unfortunately, only 21.6% (324/1,501) of dogs were retested, and a negative TgAA status was not always reassessed. The breeding club provided recommendations to the owners that participating dogs undergo retesting, however, owners decided whether their dog participated in regular and complete screenings (retesting of TT4, TSH and TgAA status). In dogs, in which TgAA were measured, a titer was not reported for all dogs. Therefore, analysis was only possible based on the categorization of “positive” versus “negative”. The impact of the TgAA titer level itself on the development of hypothyroidism was not analyzed. As mainly young Eurasians were included in this study, longer follow-up times and retesting at regular intervals in more individuals would have been desirable and could have generated more distinct results.

Conclusion

This study indicated that the Eurasian dog breed is predisposed to hypothyroidism. The relevant proportion of TgAA-positive dogs suggests an immune-mediated mechanism of the disease. Thyroglobulin autoantibodies (TgAA) are a valuable marker to predict the occurrence of hypothyroidism. This marker should be implemented in breeding programs and positive titers should be followed carefully. Therefore, breeding clubs should encourage owners to keep their dogs involved in screening programs including the measurement of TgAA, and such programs should be established in any dog breed where hypothyroidism and CLT are suspected to be heritable diseases. Further investigations with longitudinal studies are warranted.

The study also showed that careful surveillance programs might help to discover inherent predispositions for a disease in a population of breeding dogs. This practice should be acknowledged as a very responsible and proactive management technique by the Eurasian breeding club.

Supporting information

S1 Fig. Age distribution in groups 1 (all dogs with hypothyroidism), 2 (euthyroid), 3 (sub-clinical hypothyroidism), 4 (TgAA-positive dogs with unremarkable thyroid function), 5 (potential nonthyroidal illness) and 6 (unclassified).
(TIF)

S2 Fig. Prevalence of males and females in the different groups (group 1 = all dogs with hypothyroidism, group 2 = euthyroid, group 3 = subclinical hypothyroidism, group 4 = TgAA-positive dogs with unremarkable thyroid function, group 5 = potential nonthyroidal illness, and group 6 = unclassified).

(TIF)

S3 Fig. Distribution of TT4 concentrations in groups 1 (all dogs with hypothyroidism), 2 (euthyroid), 3 (subclinical hypothyroidism), 4 (TgAA-positive dogs with unremarkable thyroid function), 5 (potential nonthyroidal illness) and 6 (unclassified).

(TIF)

S4 Fig. Distribution of TSH concentrations in groups 1 (all dogs with hypothyroidism), 2 (euthyroid), 3 (subclinical hypothyroidism), 4 (TgAA-positive dogs with unremarkable thyroid function), 5 (potential nonthyroidal illness) and 6 (unclassified).

(TIF)

S1 File. Raw data table of the 1,501 dogs analyzed.

(XLSX)

S2 File. Raw data table of 324 dogs that were re-tested.

(XLSX)

Acknowledgments

The authors thank the breed club Kynologische Zuchtgemeinschaft Eurasier e.V., Glattbach, Germany, for initiating this investigation and for their outstanding efforts and support throughout this study. The authors are grateful to all dog owners and breeders who shared pedigree data of their dogs. A special thanks goes to Dr. Peter Schibol, for the collection of Eurasian data and for his support for this study.

Author Contributions

Conceptualization: Martina Schlipf, Andrea Fischer, Katrin Hartmann, Astrid Wehner.

Data curation: Yury Zablotzki, Astrid Wehner.

Formal analysis: Yury Zablotzki, Helmut Küchenhoff.

Investigation: Martina Schlipf, Astrid Wehner.

Methodology: Martina Schlipf, Martina Patzl, Alexander Pankraz, Martina Dick, Yury Zablotzki, Astrid Wehner.

Project administration: Andrea Fischer, Astrid Wehner.

Resources: Martina Patzl.

Software: Yury Zablotzki.

Supervision: Andrea Fischer, Katrin Hartmann, Astrid Wehner.

Validation: Yury Zablotzki.

Writing – original draft: Martina Schlipf.

Writing – review & editing: Martina Schlipf, Andrea Fischer, Martina Patzl, Katrin Hartmann, Alexander Pankraz, Martina Dick, Astrid Wehner.

References

1. Ferm K, Bjornerfeldt S, Karlsson A, Andersson G, Nachreiner R, Hedhammar A. Prevalence of diagnostic characteristics indicating canine autoimmune lymphocytic thyroiditis in giant schnauzer and hovawart dogs. *J Small Anim Pract.* 2009; 50(4):176–179. <https://doi.org/10.1111/j.1748-5827.2008.00696.x> PMID: 19320811
2. Ziener ML, Dahlgren S, Thoresen SI, Lingaas F. Genetics and epidemiology of hypothyroidism and symmetrical onychomadesis in the Gordon setter and the English setter. *Canine Genet Epidemiol.* 2015; 2:12. <https://doi.org/10.1186/s40575-015-0025-6> PMID: 26401340
3. Graham PA, Refsal KR, Nachreiner RF. Etiopathologic findings of canine hypothyroidism. *Vet Clin North Am Small Anim Pract.* 2007; 37(4):617–631, v. <https://doi.org/10.1016/j.cvsm.2007.05.002> PMID: 17619002
4. Bianchi M, Dahlgren S, Massey J, Dietschi E, Kierczak M, Lund-Ziener M, et al. A Multi-Breed Genome-Wide Association Analysis for Canine Hypothyroidism Identifies a Shared Major Risk Locus on CFA12. *PloS one.* 2015; 10(8):e0134720. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0134720> PMID: 26261983
5. Fédération Cynologique Internationale, FCI—Standard No. 291 16.06.1999 [cited 08.11.2018]. Available from: <http://www.fci.be/Nomenclature/Standards/291g05-en.pdf>.
6. Kynologische Zuchtgemeinschaft Eurasier e.V. [cited 20.04.2018]. Available from: <http://www.kzgeurasier.de/>.
7. Bellumori TP, Famula TR, Bannasch DL, Belanger JM, Oberbauer AM. Prevalence of inherited disorders among mixed-breed and purebred dogs: 27,254 cases (1995–2010). *J Am Vet Med Assoc.* 2013; 242(11):1549–1555. <https://doi.org/10.2460/javma.242.11.1549> PMID: 23683021
8. Kour H, Chhabra S, Randhawa CS. Prevalence of hypothyroidism in dogs. *The Pharma Innovation Journal* 2020. 2020; SP-9(11) (SP-9(11)): 70–72.
9. Caturegli P, De Remigis A, Rose NR. Hashimoto thyroiditis: clinical and diagnostic criteria. *Autoimmun Rev.* 2014; 13(4–5):391–397. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2014.01.007> PMID: 24434360
10. Delemer B, Aubert JP, Nys P, Landron F, Bouée S. An observational study of the initial management of hypothyroidism in France: the ORCHIDÉE study. *Eur J Endocrinol.* 2012; 167(6):817–823. <https://doi.org/10.1530/eje-11-1041> PMID: 23034782
11. Hiromatsu Y, Satoh H, Amino N. Hashimoto's thyroiditis: history and future outlook. *Hormones (Athens, Greece).* 2013; 12(1):12–18. <https://doi.org/10.1007/BF03401282> PMID: 23624127
12. Hasham A, Tomer Y. Genetic and epigenetic mechanisms in thyroid autoimmunity. *Immunol Res.* 2012; 54(1–3):204–213. <https://doi.org/10.1007/s12026-012-8302-x> PMID: 22457094
13. Graham PA, Nachreiner RF, Refsal KR, Provencher-Bolliger AL. Lymphocytic thyroiditis. *Vet Clin North Am Small Anim Pract.* 2001; 31(5):915–933, vi-vii. [https://doi.org/10.1016/s0195-5616\(01\)50005-4](https://doi.org/10.1016/s0195-5616(01)50005-4) PMID: 11570132
14. Kempainen RJ, Behrend EN. Diagnosis of canine hypothyroidism. Perspectives from a testing laboratory. *Vet Clin North Am Small Anim Pract.* 2001; 31(5):951–962, vii. [https://doi.org/10.1016/s0195-5616\(01\)50007-8](https://doi.org/10.1016/s0195-5616(01)50007-8) PMID: 11570134
15. Gosselin SJ, Capen CC, Martin SL, Krakowka S. Autoimmune lymphocytic thyroiditis in dogs. *Vet Immunol Immunopathol.* 1982; 3(1):185–201. [https://doi.org/10.1016/0165-2427\(82\)90035-6](https://doi.org/10.1016/0165-2427(82)90035-6) PMID: 7101721
16. Happ GM. Thyroiditis—A model canine autoimmune disease. In: Dodds WJ, editor. *Advances in Veterinary Science and Comparative Medicine.* Volume 39: Academic Press; 1995. p. 97–139.
17. Beale KM, Halliwell RE, Chen CL. Prevalence of antithyroglobulin antibodies detected by enzyme-linked immunosorbent assay of canine serum. *J Am Vet Med Assoc.* 1990; 196(5):745–748. PMID: 2307612
18. Day MJ, Schultz RD. The biology of B lymphocytes. In: Day MJ, Schultz RD, editors. *Veterinary Immunology—Principles and Practice.* 2nd ed. Florida, USA: CRC Press Taylor & Francis Group; Boca Raton, Florida, USA; 2014. pp. 113–124.
19. Tizard IR. Autoimmunity: General principles. In: Tizard IR, editor. *Veterinary Immunology.* 10th ed. Missouri, USA: Elsevier Inc.; St. Louis, Missouri, USA; 2018. pp. 401–408.
20. Thacker EL, Refsal KR, Bull RW. Prevalence of autoantibodies to thyroglobulin, thyroxine, or triiodothyronine and relationship of autoantibodies and serum concentrations of iodothyronines in dogs. *Am J Vet Res.* 1992; 53(4):449–453. PMID: 1586011
21. Thacker EL, Davis JM, Refsal KR, Bull RW. Isolation of thyroid peroxidase and lack of autoantibodies to the enzyme in dogs with autoimmune thyroid disease. *Am J Vet Res.* 1995; 56(1):34–38. PMID: 7695146

22. Gosselin SJ, Capen CC, Martin SL. Histologic and Ultrastructural Evaluation of Thyroid Lesions Associated with Hypothyroidism in Dogs. *Vet Pathol.* 1981; 18(3):299–309. <https://doi.org/10.1177/030098588101800302> PMID: 6894816
23. Lucke VM, Gaskell CJ, Wotton PR. Thyroid pathology in canine hypothyroidism. *J Comp Pathol.* 1983; 93(3):415–421. [https://doi.org/10.1016/0021-9975\(83\)90028-2](https://doi.org/10.1016/0021-9975(83)90028-2) PMID: 6688431
24. Mooney CT. Canine hypothyroidism: A review of aetiology and diagnosis. *N Z Vet J.* 2011; 59(3):105–114. <https://doi.org/10.1080/00480169.2011.563729> PMID: 21541883
25. Graham P. ESVE Veterinary Endocrinology External Quality Assessment Scheme. ESVE report (released May 2019, updated December 18, 2019). [cited 30.08.2022]. Available from: <https://www.esve.org/esve/eve-qas/ESVE-Report-014.pdf>.
26. PIL2KCT-5 Immulite 2000 Canine Total T4 (June 27, 2005) [cited 29.08.2022]. Available from: http://www.dpcweb.com/package_inserts/immulite_2000/pdfs/Veterinary/l2kct-5.pdf.
27. Anderson R, Mueller R, Reese S, Wehner A. Evaluation of an automated enzyme-linked fluorescent assay for thyroxine measurement in cat and dog sera. *J Vet Diagn Invest.* 2017; 29(3):278–286. <https://doi.org/10.1177/1040638717696442> PMID: 28355954
28. Wolff EDS, Billbrough G, Moore G, Guptill L, Scott-Moncrieff JC. Comparison of 2 assays for measuring serum total thyroxine concentration in dogs and cats. *J Vet Intern Med / American College of Veterinary Internal Medicine.* 2020; 34(2):607–615. <https://doi.org/10.1111/jvim.15703> PMID: 32017235
29. Healthcare S, Ltd. DP, Glyn Rhonwy L, 4EL GL, Kingdom U. IMMULITE 2000 Canine TSH (PIL2KKT-15, 2017-03-06) [cited 19.12.2021]. Available from: http://www.mediatecno.pt/Upload/Product/Archive/Canine_TSH_-_IMMULITE_2000.pdf.
30. Ferguson DC. Thyroid function tests in the dog. Recent concepts. *Vet Clin North Am Small Anim Pract.* 1984; 14(4):783–808. [https://doi.org/10.1016/s0195-5616\(84\)50081-3](https://doi.org/10.1016/s0195-5616(84)50081-3) PMID: 6385448
31. Panciera DL. Hypothyroidism in dogs: 66 cases (1987–1992). *J Am Vet Med Assoc.* 1994; 204(5):761–767. PMID: 8175472
32. Nesbitt GH, Izzo J, Peterson L, Wilkins RJ. Canine hypothyroidism: a retrospective study of 108 cases. *J Am Vet Med Assoc.* 1980; 177(11):1117–1122. PMID: 7440313
33. Nachreiner RF, Refsal KR. Radioimmunoassay monitoring of thyroid hormone concentrations in dogs on thyroid replacement therapy: 2,674 cases (1985–1987). *J Am Vet Med Assoc.* 1992; 201(4):623–629. PMID: 1517142
34. Budsberg SC, Moore GE, Klappenbach K. Thyroxine-responsive unilateral forelimb lameness and generalized neuromuscular disease in four hypothyroid dogs. *J Am Vet Med Assoc.* 1993; 202(11):1859–1860. PMID: 8320155
35. Beale KM. Current diagnostic techniques for evaluating thyroid function in the dog. *Vet Clin North Am Small Anim Pract.* 1990; 20(6):1429–1441. [https://doi.org/10.1016/s0195-5616\(90\)50153-9](https://doi.org/10.1016/s0195-5616(90)50153-9) PMID: 2251734
36. Ferguson DC. Update on diagnosis of canine hypothyroidism. *Vet Clin North Am Small Anim Pract.* 1994; 24(3):515–539.
37. Gonzalez E, Quadri SK. Effects of aging on the pituitary-thyroid axis in the dog. *Exp Gerontol.* 1988; 23(3):151–160. [https://doi.org/10.1016/0531-5565\(88\)90002-2](https://doi.org/10.1016/0531-5565(88)90002-2) PMID: 3144459
38. Kaptein EM, Hays MT, Ferguson DC. Thyroid hormone metabolism. A comparative evaluation. *Vet Clin North Am Small Anim Pract.* 1994; 24(3):431–466. [https://doi.org/10.1016/s0195-5616\(94\)50051-2](https://doi.org/10.1016/s0195-5616(94)50051-2) PMID: 8053105
39. Kempainen RJ, Clark TP. Etiopathogenesis of canine hypothyroidism. *Vet Clin North Am Small Anim Pract.* 1994; 24(3):467–476. [https://doi.org/10.1016/s0195-5616\(94\)50052-4](https://doi.org/10.1016/s0195-5616(94)50052-4) PMID: 8053106
40. Scarlett JM. Epidemiology of thyroid diseases of dogs and cats. *Vet Clin North Am Small Anim Pract.* 1994; 24(3):477–486. [https://doi.org/10.1016/s0195-5616\(94\)50053-6](https://doi.org/10.1016/s0195-5616(94)50053-6) PMID: 8053107
41. Patzl M, Mostl E. Determination of autoantibodies to thyroglobulin, thyroxine and triiodothyronine in canine serum. *J Vet Med A Physiol Pathol Clin Med.* 2003; 50(2):72–78. <https://doi.org/10.1046/j.1439-0442.2003.00491.x> PMID: 12667197
42. 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(11):1396–1402. PMID: 9394888
43. Boretti FS, Reusch CE. Endogenous TSH in the diagnosis of hypothyroidism in dogs. *Schweizer Archiv für Tierheilkunde.* 2004; 146(4):183–188. <https://doi.org/10.1024/0036-7281.146.4.183> PMID: 15124775

44. 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(3):387–391. PMID: [9470049](#)
45. Zablotski Y. yuzaR-Blog: R demo | Kruskal-Wallis test | How to conduct, visualize, interpret & more 16.05.2022 [cited 29.07.2022]. Available from: <https://yuzaR-blog.netlify.app/posts/2022-04-13-kw/>.
46. Zablotski Y. yuzaR-Blog: R demo | Chi-Square Test | how to conduct, visualize & interpret | + pairwise post-hoc tests. 20.12.2021 [cited 29.07.2022]. Available from: <https://yuzaR-blog.netlify.app/posts/2021-12-14-how-to-conduct-chi-square-test-in-r/>.
47. Dixon RM, Reid SW, Mooney CT. Epidemiological, clinical, haematological and biochemical characteristics of canine hypothyroidism. *Vet Rec.* 1999; 145(17):481–487. <https://doi.org/10.1136/vr.145.17.481> PMID: [10596870](#)
48. O. Neill DG, Church DB, McGreevy PD, Thomson PC, Brodbelt DC. Prevalence of disorders recorded in dogs attending primary-care veterinary practices in England. *PloS one.* 2014; 9(3):e90501. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0090501> PMID: [24594665](#)
49. 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(6):765–769. <https://doi.org/10.2460/javma.2001.219.765> PMID: [11561650](#)
50. Benjamin SA, Stephens LC, Hamilton BF, Saunders WJ, Lee AC, Angleton GM, et al. Associations between lymphocytic thyroiditis, hypothyroidism, and thyroid neoplasia in beagles. *Vet Pathol.* 1996; 33(5):486–494. <https://doi.org/10.1177/030098589603300502> PMID: [8885174](#)
51. Dixon RM, Mooney CT. Evaluation of serum free thyroxine and thyrotropin concentrations in the diagnosis of canine hypothyroidism. *J Small Anim Pract.* 1999; 40(2):72–78. <https://doi.org/10.1111/j.1748-5827.1999.tb03040.x> PMID: [10088086](#)
52. Ramsey IK, Evans H, Herrtage ME. Thyroid-stimulating hormone and total thyroxine concentrations in euthyroid, sick euthyroid and hypothyroid dogs. *J Small Anim Pract.* 1997; 38(12):540–545. <https://doi.org/10.1111/j.1748-5827.1997.tb03313.x> PMID: [9444634](#)
53. Scott-Moncrieff JC. Clinical Signs and Concurrent Diseases of Hypothyroidism in Dogs and Cats. *Vet Clin North Am Small Anim Pract.* 2007; 37(4):709–722. <https://doi.org/10.1016/j.cvs.2007.03.003> PMID: [17619007](#)
54. Fritz TE, Zeman RC, Zelle MR. Pathology and familial incidence of thyroiditis in a closed beagle colony. *Exp Mol Pathol.* 1970; 12(1):14–30. [https://doi.org/10.1016/0014-4800\(70\)90071-7](https://doi.org/10.1016/0014-4800(70)90071-7) PMID: [5467188](#)
55. Dixon RM, Mooney CT. Canine serum thyroglobulin autoantibodies in health, hypothyroidism and nonthyroidal illness. *Res Vet Sci.* 1999; 66(3):243–246. <https://doi.org/10.1053/rvsc.1998.0268> PMID: [10333466](#)
56. Milne KL, Hayes HM Jr. Epidemiologic features of canine hypothyroidism. *Cornell Vet.* 1981; 71(1):3–14. PMID: [7226844](#)
57. Diaz-Espineira MM, Mol JA, van den Ingh TS, van der Vlugt-Meijer RH, Rijnberk A, Kooistra HS. Functional and morphological changes in the adenohipophysis of dogs with induced primary hypothyroidism: loss of TSH hypersecretion, hypersomatotropism, hypoprolactinemia, and pituitary enlargement with transdifferentiation. *Domest Anim Endocrinol.* 2008; 35(1):98–111. <https://doi.org/10.1016/j.domaniend.2008.03.001> PMID: [18400449](#)
58. Reimers TJ, Lawler DF, Sutaria PM, Correa MT, Erb HN. Effects of age, sex, and body size on serum concentrations of thyroid and adrenocortical hormones in dogs. *Am J Vet Res.* 1990; 51(3):454–457. PMID: [2316925](#)
59. Haines DM, Lording PM, Penhale WJ. Survey of thyroglobulin autoantibodies in dogs. *Am J Vet Res.* 1984; 45(8):1493–1497. PMID: [6476560](#)
60. Ahlgren J, Uimari P. Heritability of hypothyroidism in the Finnish Hovawart population. *Acta Vet Scand.* 2016; 58(1):39. <https://doi.org/10.1186/s13028-016-0221-8> PMID: [27267591](#)
61. Nachreiner RF, Refsal KR, Graham PA, Hauptman J, Watson GL. Prevalence of autoantibodies to thyroglobulin in dogs with nonthyroidal illness. *American journal of veterinary research.* 1998; 59(8):951–5. Epub 1998/08/26. PMID: [9706197](#).
62. Haines DM, Lording PM, Penhale WJ. The detection of canine autoantibodies to thyroid antigens by enzyme-linked immunosorbent assay, hemagglutination and indirect immunofluorescence. *Can J Comp Med.* 1984; 48(3):262–267. PMID: [6383578](#)
63. Gosselin SJ, Capen CC, Martin SL, Targowski SP. Biochemical and immunological investigations on hypothyroidism in dogs. *Can J Comp Med.* 1980; 44(2):158–168. PMID: [7407688](#)
64. Vollset I, Larsen HJ. Occurrence of autoantibodies against thyroglobulin in Norwegian dogs. *Acta Vet Scand.* 1987; 28(1):65–71. <https://doi.org/10.1186/BF03548257> PMID: [3120525](#)

65. Breyer U, Reese S, Deeg C, Kaspers B, Kraft W. Diagnostische und prädiktive Wertigkeit von thyroglobulinspezifischen Autoantikörpern (TgAAK) beim Hund. *Tierärztliche Praxis Ausgabe K: Kleintiere/Heimtiere*. 2004; 32(04):207–213.
66. Young DW, Haines DM, Kemppainen RJ. The relationship between autoantibodies to triiodothyronine (T3) and thyroglobulin (Tg) in the dog. *Autoimmunity*. 1991; 9(1):41–46. <https://doi.org/10.3109/08916939108997122> PMID: [1727018](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1727018/)
67. Hogenesch H, Azcona-Olivera J, Scott-Moncrieff C, Snyder PW, Glickman LT. Vaccine-induced autoimmunity in the dog. *Adv Vet Med*. 1999; 41:733–747. [https://doi.org/10.1016/s0065-3519\(99\)80056-1](https://doi.org/10.1016/s0065-3519(99)80056-1) PMID: [9890057](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9890057/)
68. Scott-Moncrieff JC, Azcona-Olivera J, Glickman NW, Glickman LT, HogenEsch H. Evaluation of antithyroglobulin antibodies after routine vaccination in pet and research dogs. *J Am Vet Med Assoc*. 2002; 221(4):515–521. <https://doi.org/10.2460/javma.2002.221.515> PMID: [12184701](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12184701/)
69. 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(4):818–821. [https://doi.org/10.1892/0891-6640\(2006\)20\[818:loabrv\]2.0.co;2](https://doi.org/10.1892/0891-6640(2006)20[818:loabrv]2.0.co;2) PMID: [16955802](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16955802/)
70. Shiel RE, Sist M, Nachreiner RF, Ehrlich CP, Mooney CT. Assessment of criteria used by veterinary practitioners to diagnose hypothyroidism in sighthounds and investigation of serum thyroid hormone concentrations in healthy Salukis. *J Am Vet Med Assoc*. 2010; 236(3):302–308. <https://doi.org/10.2460/javma.236.3.302> PMID: [20113242](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20113242/)
71. Shiel RE, Brennan SF, Omodo-Eluk AJ, Mooney CT. Thyroid hormone concentrations in young, healthy, pretraining greyhounds. *Vet Rec*. 2007; 161(18):616–619. <https://doi.org/10.1136/vr.161.18.616> PMID: [17982140](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17982140/)
72. Panakova L, Koch H, Kolb S, Mueller RS. Thyroid Testing in Sloughis. *J Vet Intern Med*. 2008; 22(5):1144–1148. <https://doi.org/10.1111/j.1939-1676.2008.0155.x> PMID: [18681922](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18681922/)
73. Hegstad-Davies RL, Torres SM, Sharkey LC, Gresch SC, Muñoz-Zanzi CA, Davies PR. Breed-specific reference intervals for assessing thyroid function in seven dog breeds. *J Vet Diagn Invest*. 2015; 27(6):716–727. <https://doi.org/10.1177/1040638715606953> PMID: [26472744](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26472744/)

IV. DISKUSSION

Das Ziel dieser Studie war es, eine mögliche Prädisposition der Hunderasse Eurasier für Hypothyreose und das Auftreten von Thyreoglobulin-Autoantikörpern (TgAA) in einer Population in Deutschland zu untersuchen. Hierfür wurden Daten ausgewertet, die im Zuge eines Zuchtscreenings vom Eurasier-Zuchtverein *Kynologische Zuchtgemeinschaft Eurasier e.V.* erhoben und zur Verfügung gestellt wurden. Im Rahmen des Zuchtscreenings sollten in regelmäßigen Zeitabständen Daten zur Schilddrüsenfunktion wie Thyreotropin (Thyreoida-Stimulierendes Hormon, TSH), totales Thyroxin (TT4) und freies Thyroxin (fT4) sowie TgAA als möglicher Marker einer lymphozytären Thyreoiditis ermittelt werden. Anhand eines Fragebogens wurden das Allgemeinbefinden, die Fütterung und die mögliche Gabe von Schilddrüsenhormonen durch den Verein abgefragt. Besitzer von Hunden des Zuchtverbandes wurden ermutigt, ihre Hunde regelmäßig an den Untersuchungen teilnehmen zu lassen. Der Hintergrund für das Zuchtscreening war die Häufung von Hypothyreose-Fällen insbesondere bei verwandten Individuen. Der Verein ist bekannt, die Hunde-Population sehr sorgfältig zu überwachen. In den vergangenen Jahren wurden schon Untersuchungen zu vererbbaaren neurologischen Erkrankungen vorgenommen und publiziert (BERNARDINO et al., 2015; GERBER et al., 2015; LAUDA et al., 2017). Die Daten des Zuchtscreenings wurden in Form einer Excel-Tabelle vom Verein bereitgestellt. Zu jedem Hund wurden der Name, die Zucht-Identifikationsnummer, das Wurfdatum, die Daten der Elterntiere, das Datum der Laborkontrolle, der Name des Labors und weitere Informationen aus dem Fragebogen eingetragen. Zunächst wurde eine Datenbereinigung durchgeführt. Hunde, die mit Schilddrüsenhormonen therapiert wurden, wurden ausgeschlossen. Hunde, die labordiagnostisch eine Hypothyreose entwickelt hatten (erhöhtes TSH mit erniedrigtem TT4), wurden nach diesem Datum ausgeschlossen. Wenn zu einem Hund Mehrfachuntersuchungen vorhanden waren, wurden zunächst nur die Ergebnisse der ersten Untersuchung herangezogen. Der Verlauf der Mehrfachmessungen wurde separat ausgewertet. Parameter, die zur Auswertung herangezogen wurden, waren das Geschlecht der Hunde, das Alter zum jeweiligen Untersuchungszeitpunkt und die Ergebnisse der Labordaten TSH, TT4 und TgAA. Die Eurasier wurden anhand dieser Labordaten

in verschiedene Gruppen eingeteilt. Die Einteilung basierte auf den vier von *Graham et al.* dargestellten Stadien zum Ablauf einer autoimmunen Thyreoiditis. Demnach schreitet die Erkrankung von einer subklinischen bzw. stillen Thyreoiditis (1. Stadium) über eine Antikörper-positive subklinische Hypothyreose (2. Stadium) zu einer Antikörper-positiven manifesten Hypothyreose (3. Stadium) fort. Im Endstadium (4. Stadium) liegt eine nichtentzündliche atrophische Hypothyreose vor (GRAHAM et al., 2001b; GRAHAM et al., 2007). Demzufolge wurden Eurasier mit einer erhöhten TSH- und einer erniedrigten TT4-Konzentration als hypothyreot eingestuft (Gruppe 1). Die Hypothyreose wurde dann weiter unterteilt. Wenn TgAA im Serum vorhanden waren, wurde dies analog zum 3. Stadium nach *Graham et al.* als das Vorliegen einer TgAA-positiven Hypothyreose betrachtet (Gruppe 1a). Wenn keine TgAA nachweisbar waren, lag analog des 4. Stadiums eine TgAA-negative Hypothyreose vor (Gruppe 1b). Eurasier, deren Labordaten keinerlei Auffälligkeit zeigten, wurden als euthyreot angesehen (Gruppe 2). Das Vorliegen einer erhöhten TSH-Konzentration und eines positiven TgAA-Titers wurde analog des 2. Stadiums nach *Graham et al.* als subklinische Hypothyreose gewertet (Gruppe 3). Wenn nur der TgAA-Titer positiv war und die TSH- und TT4-Konzentrationen normal waren, so waren dies TgAA-positive Hunde mit unauffälliger Schilddrüsenfunktion (Gruppe 4). Diese Gruppe entsprach dem 1. Stadium nach *Graham et al.* Wenn allein die TT4-Konzentration erniedrigt war, wurde dies als das potenzielle Vorliegen einer nicht-thyreoidalen Erkrankung (Non-Thyroidal Illness, NTI) bewertet (Gruppe 5). Alle weiteren Kombinationen der Labordaten wurden als unklassifizierbare Ergebnisse bezeichnet (Gruppe 6).

Die Analyse ergab eine Prävalenz von 3,9 % für das labordiagnostische Auftreten einer Hypothyreose und von 7,9 % für TgAA-Positivität in dieser Population von 1.501 Eurasiern.

Die Prävalenz der Hypothyreose in dieser Eurasier-Population wurde zur besseren Einordnung der Ergebnisse mit Prävalenzangaben für Hypothyreose in anderen Hundepopulationen verglichen. Es ist insgesamt jedoch problematisch, in der allgemeinen Hundepopulation eine repräsentative Prävalenz für Hypothyreose zu bestimmen. Ein Grund ist, dass bei bestimmten Rassen aufgrund einer (genetischen) Prädisposition eine erhöhte Prävalenz der Krankheit zu verzeichnen

ist, was das Ergebnis beeinflussen würde, wenn diese Rassen vorwiegend oder nicht eingeschlossen werden würden. Außerdem ist eine Hypothyreose nicht in allen Fällen anhand der TSH- und TT4-Konzentration zu diagnostizieren. Dies liegt unter anderem daran, dass bis zu 40 % der hypothyreoten Hunde TSH-Konzentrationen innerhalb des Referenzbereichs aufweisen (PETERSON et al., 1997; BORETTI & REUSCH, 2004; MOONEY, 2011), was teilweise auf eine pulsierende Sekretion von TSH (BRUNER et al., 1998; KOOISTRA et al., 2000) oder eine mögliche „Erschöpfung“ der Hypophyse bei einer bereits länger bestehenden Hypothyreose zurückgeführt wurde (FERGUSON, 2007; DIAZ-ESPINEIRA et al., 2008a). Zudem könnten Begleiterkrankungen zu einer Suppression führen (MEBIS & VAN DEN BERGHE, 2011). Daher kann eine normale TSH-Konzentration eine Hypothyreose nicht ausschließen (DIXON & MOONEY, 1999b; BORETTI & REUSCH, 2004).

Aus diesen Gründen wurde bisher nach unserem Kenntnisstand noch keine Studie durchgeführt, die die Prävalenz hypothyreoter Hunde in einer zufällig gewählten Stichprobe aus einer weit gestreuten, repräsentativen Hundepopulation untersucht hätte. So konnten zum Vergleich nur Studien herangezogen werden, deren Studienpopulation sich aus Hunden rekrutierte, die einer Klinikpopulation angehörten oder die im Rahmen eines Rasse-Screenings untersucht wurden. Die Prävalenz von Hypothyreose in Hundepopulationen aus Überweisungscentren betrug 0,2 - 0,8 % (PANCIERA, 1994a; DIXON et al., 1999). An der Universität von California-Davis wurden elektronische Aufzeichnungen von 90.004 reinrassigen, Mischlings- und Pit-Bull-artigen Hunden aus einem 15-Jahres-Zeitraum (1. Januar 1995 - 1. Januar 2010) ausgewertet. In dieser Population konnte eine Prävalenz von 1,88 % für Hypothyreose festgestellt werden (BELLUMORI et al., 2013). In einer Studie wurden Daten aus elektronischen Patientenakten von 148.741 Hunden gesammelt, die 93 Tierarztpraxen der Primärversorgung in Mittel- und Südostengland aufgesuchten hatten. Aus dieser Population wurde eine Zufallsstichprobe der elektronischen Daten von 3.884 Hunden aus 89 Kliniken generiert. Die Analyse ergab eine Prävalenz von Endokrinopathien von 1,9 % (O. NEILL et al., 2014). In einer Untersuchung, die an einer Tierklinik in Punjab in Indien durchgeführt wurde, wurden Hunde mit Symptomen einer endokrinen Erkrankung untersucht. Die Population schloss 20.108 Hunde im Alter von einem Jahr oder älter ein, die zwischen Juni 2018 und

Februar 2020 vorgestellt wurden. Die Prävalenz der Hypothyreose in dieser vorselektierten Population betrug circa 0,2 % (35 Hunde) (KOUR et al., 2020). In einer kürzlich veröffentlichten Studie wurde anhand von elektronischen Patientendaten von 2016 aus Praxen der tierärztlichen Primärversorgung eine jährliche Prävalenz von 0,23 % und ein jährliches Inzidenzrisiko von 0,04 % für Hypothyreose bestimmt (O'NEILL et al., 2022). Zeitgleich mit der Publikation dieser Studie wurde eine Untersuchung aus Norwegen publiziert, die ebenfalls die Hunderasse Eurasier als Rasse mit erhöhtem Risiko für Hypothyreose identifizierte (RINGSTAD et al., 2022).

Die Prävalenzen anderer Endokrinopathien können zwar nur bedingt als Vergleichswert herangezogen werden, erlauben aber dennoch eine gewisse Einordnung der Ergebnisse unserer Studie. In Bezug auf Diabetes mellitus wurde eine geschätzte Prävalenz von 0,32 % unter versicherten Hunden im Vereinigten Königreich beschrieben (DAVISON et al., 2005). Die Prävalenz der eher seltenen Erkrankung Hypoadrenokortizismus betrug 0,09 % in einer Population versicherter schwedischer Hunde (HANSON et al., 2016). Die Inzidenz eines Hyperadrenokortizismus wurde auf ein bis zwei Fälle pro 1000 Hunde (0,1 - 0,2 %) pro Jahr geschätzt (VAN RIJN et al., 2016). Die Eurasier in der vorliegenden Studie wurden einem Zuchtscreening unterzogen und waren mit einem medianen Alter von 18 Monaten insgesamt jung, und es ist anzunehmen, dass die meisten klinisch unauffällig waren. In Anbetracht dessen und verglichen mit den vorher zitierten Studien ist die Prävalenz von 3,9 % für Hypothyreose als hoch einzustufen. Allerdings wurden bei anderen Rassen durchaus auch höhere Prävalenzen für Hypothyreose ermittelt. Die Kriterien für die Feststellung einer Hypothyreose waren jedoch in den einzelnen Studien unterschiedlich und unterschieden sich auch von dieser Studie, wodurch ein direkter Vergleich erschwert wird. In einer geschlossenen Zuchtkolonie von Beaglen wurde eine lymphozytäre Thyreoiditis bei 26,3 % der Tiere gefunden und 15,9 % waren zum Zeitpunkt ihres Todes hypothyreot (BENJAMIN et al., 1996). Allerdings bestanden in dieser Population Bedenken aufgrund von Inzucht. In die Diagnosestellung wurden klinische Befunde, Obduktionen, histopathologische Untersuchungen von Schilddrüse und Hypophyse und zusätzliche Labordaten (Hypercholesterolämie, nicht-regenerative Anämie etc.) einbezogen (BENJAMIN et al., 1996). In einer Kohortenstudie von *Ferm et al.* wurden 7,2 % der

Riesenschnauzer und 3,2 % der Hovawarte als hypothyreot eingestuft. Laborbefunde, die in Form eines erhöhten TSH und/oder eines positiven TgAA-Titers auf eine kanine lymphozytäre Thyreoiditis (CLT) oder eine Hypothyreose hindeuteten, wurden bei weiteren 9,3 % der Riesenschnauzer und 9,5 % der Hovawarte festgestellt. Diese Hunde zeigten aber zum Zeitpunkt der Untersuchung keine klinischen Symptome. Grundlage für die Diagnose einer Hypothyreose oder einer CLT war in dieser Studie eine erhöhte TSH-Konzentration und/oder ein positiver TgAA-Status. Ferner wurden Informationen aus einem Fragebogen, den die Hundebesitzer beantworteten, zur Diagnosestellung heran gezogen (FERM et al., 2009). Messungen von TT4 wurden in der Studie von *Ferm et al.* im Gegensatz zur vorliegenden Studie nicht in der Diagnosestellung berücksichtigt. Zudem wurde eine erhöhte TSH-Konzentration schon als diagnostisch für Hypothyreose angesehen. Hier muss als Kritikpunkt angeführt werden, dass es Studien gibt, in denen erhöhte TSH-Konzentrationen auch bei euthyreoten Hunden (PETERSON et al., 1997; DIXON & MOONEY, 1999b) oder bei Hunden mit nicht-schilddrüsenassoziierten Erkrankungen beobachtet wurden (RAMSEY et al., 1997; SCOTT-MONCRIEFF et al., 1998; KANTROWITZ et al., 2001).

Da, wie zuvor erläutert, die Diagnosestellung einer Hypothyreose mittels TSH und TT4 nicht immer gelingt, kann die Ermittlung einer Prävalenz, die auf diesen beiden Labordaten beruht, die tatsächliche Prävalenz unterschätzen. Bei Vorliegen einer NTI kann die TT4-Konzentration der betroffenen Hunde unter dem Referenzbereich liegen, jedoch ist das TSH niedrig und bleibt innerhalb des Referenzbereichs (KANTROWITZ et al., 2001). In der vorliegenden Studie wiesen 190 Hunde eine TT4-Konzentration unterhalb des Referenzbereichs und eine TSH-Konzentration innerhalb des Referenzbereichs auf und wurden als Hunde mit einer möglichen NTI klassifiziert. Da aber die TSH-Konzentration bei 25 - 40 % der hypothyreoten Hunde ebenfalls innerhalb des Referenzbereichs (PETERSON et al., 1997; BORETTI & REUSCH, 2004) liegt, sind diese nicht von Hunden mit NTI zu unterscheiden. Damit ist es möglich, dass unter den Eurasiern, die in dieser Studie als NTI eingestuft wurden, sich auch hypothyreote Individuen befanden (GRAHAM et al., 2001b; GRAHAM et al., 2007). Somit ist es möglich, dass in dieser Studie nur 75 % der tatsächlich hypothyreoten Eurasier mittels der angewendeten Labormethoden erkannt wurden, so dass auch eine

Prävalenz für Hypothyreose von 5,1 % in dieser Eurasier-Population vorliegen könnte. Es muss berücksichtigt werden, dass die Prävalenz der Hypothyreose in dieser Studie auch höher hätte ausfallen können, wenn mehr ältere Hunde eingeschlossen worden wären. *Diaz-Espineira et al.* berichteten, dass zuvor hohe TSH-Serumkonzentrationen bei hypothyreoten Hunden im Laufe der Zeit abnehmen können (DIAZ-ESPINEIRA et al., 2008a). Das könnte in der vorliegenden Studie dazu geführt haben, dass das tatsächliche Vorliegen einer Hypothyreose bei manchen älteren Eurasiern nicht erkannt wurde.

Die kanine Hypothyreose gilt allgemein als eine Krankheit, die hauptsächlich Hunde mittleren Alters betrifft (DIXON et al., 1999; SCOTT-MONCRIEFF, 2007). So waren Gordon Setter im Mittel 6,4 Jahre alt, English Setter im Mittel 7,7 Jahre (ZIENER et al., 2015), Riesenschnauzer und Hovawarte 6 - 7 Jahre (FERM et al., 2009) und Hunde in zwei unterschiedlichen gemischten Populationen im Mittel 7,6 Jahre (DIXON & MOONEY, 1999b) und im Median 7,65 Jahre (O'NEILL et al., 2022). Rassen, die ein hohes Risiko haben, an Hypothyreose zu erkranken, können möglicherweise früher erkranken (MILNE & HAYES, 1981; DIXON & MOONEY, 1999a). *Dixon et al.* stellten aber fest, dass die Krankheit in jedem Alter auftreten kann. Sie würde jedoch selten vor dem Alter von zwei Jahren diagnostiziert (DIXON et al., 1999). In der vorliegenden Studie waren bereits zwei- bis vierjährige Eurasier häufig von Hypothyreose betroffen, was für die zuvor genannte Aussage spricht, dass Rassen mit einem höheren Krankheitsrisiko in einem jüngeren Lebensalter erkranken. Diese Feststellung ist sehr wichtig, da bei der Planung eines Zuchtscreenings auch schon jüngere Hunde untersucht werden sollten. So wurde in dieser Eurasier-Population aber auch festgestellt, dass Hypothyreose bei älteren Hunden auftreten kann und eine TgAA-negative Hypothyreose bis zu einem Alter von 11 Jahren vorlag.

Bei der Analyse der Geschlechterverteilung waren weibliche Tiere häufiger von einer TgAA-negativen Hypothyreose und einer subklinischen Hypothyreose betroffen ($p < 0,05$ in beiden Gruppen). In den Gruppen mit TgAA-positiver Hypothyreose und mit TgAA-Positivität war kein statistisch signifikanter Unterschied festzustellen. Daher erscheint es wenig wahrscheinlich, dass weibliche Tiere eher eine Hypothyreose entwickeln. Es ist aber möglich, dass weibliche Hunde die von *Graham et al.* (GRAHAM et al., 2001b; GRAHAM et al., 2007) beschriebenen Stadien bis hin zu einer TgAA-negativen Hypothyreose

schneller durchlaufen als männliche. Die Eurasier, die eine TgAA-negative Hypothyreose aufwiesen, waren allgemein signifikant älter als diejenigen aus der Gruppe der TgAA-positiven Hypothyreose. Andere Autoren haben in dieser Hinsicht ähnliche Feststellungen gemacht. Laut deren Untersuchungen sind TgAA-negative hypothyreote Hunde ebenfalls älter (Durchschnittsalter 8,1 Jahre nach *Dixon et al.*) als TgAA-positiv hypothyreote Hunde (Durchschnittsalter 6,6 Jahre nach *Dixon et al.*) (DIXON & MOONEY, 1999a; BREYER et al., 2004; GRAHAM et al., 2007). In der Studie von *Breyer et al.* wurde außerdem beobachtet, dass bei allen nachuntersuchten 30 Hunden mit TgAA-positiver Hypothyreose der TgAA-Titer innerhalb eines Zeitraums von maximal zweieinhalb Jahren unter die Nachweisgrenze absank (BREYER et al., 2004). Die weiblichen Eurasier in Gruppe 1b könnten also zuvor TgAA gehabt haben, aber zum Zeitpunkt der Untersuchung bereits in einen TgAA-negativen Status übergegangen sein. In der Literatur wird Widersprüchliches zu der Frage berichtet, ob Geschlecht und Kastrationsstatus die Wahrscheinlichkeit der Entwicklung einer Hypothyreose beeinflussen. Manche Autoren berichteten, dass eine Kastration sowohl bei männlichen als auch bei weiblichen Tieren ein Risikofaktor für die Entwicklung einer Hypothyreose darstellt (MILNE & HAYES, 1981; PANCIERA, 1994a; SUNDBURG et al., 2016; O'NEILL et al., 2022). Im Unterschied dazu fanden andere Autoren keinen Einfluss des Geschlechts (BENJAMIN et al., 1996; AHLGREN & UIMARI, 2016) oder des Kastrationsstatus und des Geschlechts (DIXON & MOONEY, 1999a; DIXON et al., 1999). *Panciera et al.* berichteten von einem verringerten relativen Risiko für die Entwicklung einer Hypothyreose bei geschlechtlich intakten Hündinnen (PANCIERA, 1994a). Daher muss die Frage nach einer geschlechtsspezifischen Prädisposition und dem Einfluss des Kastrationsstatus abschließend als unbeantwortet angesehen werden. Allerdings sind weibliche Hunde bei anderen Endokrinopathien wie Hypoadrenokortizismus (NELSON et al., 2010a; HANSON et al., 2016), Diabetes mellitus (NELSON et al., 2010b) und Hyperadrenokortizismus (NELSON et al., 2010c) überrepräsentiert. Hypoadrenokortizismus und Diabetes mellitus sind ebenfalls Erkrankungen, die auf eine Unterfunktion einer endokrinen Drüse zurückzuführen sind und bei denen immunvermittelte Mechanismen der Organzerstörung wie bei der Hypothyreose diskutiert werden (FRANK et al., 2013; BOAG & CATCHPOLE, 2014; NELSON & REUSCH, 2014; GONZÁLEZ-VILLAR & PÉREZ-BRAVO, 2021).

Statistisch signifikante Unterschiede in der Geschlechterverteilung gab es auch bei den euthyreoten Hunden und Hunden mit potenzieller NTI. Da die Verteilung von weiblichen und männlichen Eurasiern in der Gruppe der schilddrüsengesunden Hunde fast gleich war (54 % gegenüber 46 %), ist der ermittelte Unterschied zu vernachlässigen. Der überwiegende Anteil von Rüden in der Gruppe mit NTI lässt mutmaßen, dass deren TT4-Konzentration im Falle einer nicht-thyreoidalen Erkrankung im Vergleich zu Hündinnen möglicherweise eher oder schneller abnimmt.

Ein positiver TgAA-Status war bei 7,9 % (118/1.501) aller einbezogenen Eurasier und bei 45 % (26/58) der hypothyreoten Hunde dieser Studie festzustellen. Das Vorhandensein von TgAA könnte auf das Vorliegen einer CLT hinweisen, welche durch eine lymphozytäre Infiltration der Schilddrüse und eine damit einhergehende fortschreitende Zerstörung der Schilddrüsenfollikel gekennzeichnet ist (GRAHAM et al., 2007). Auch wenn dem Begriff streng genommen eine histopathologische Beurteilung zugrunde liegen sollte, wird ein positiver TgAA-Status auch als indirekter Nachweis für das Vorliegen einer CLT verwendet (NACHREINER et al., 1998). *Dixon et al.* waren der Meinung, dass ein TgAA-Titer die Diagnose einer Hypothyreose unterstützen kann (DIXON & MOONEY, 1999a). In unserer Studie wurde ein TgAA-Titer nicht gleichgesetzt mit dem Begriff CLT. Hintergrund dieses Vorgehens war, dass zum einen keine histologische Untersuchung der Schilddrüse durchgeführt und zum anderen der TgAA-Status bei der Mehrzahl der Hunde nur einmal bestimmt wurde. Zum Zeitpunkt der Etablierung des Material- und Methoden-Teils waren wir der Meinung, dass einem einmalig ermittelten positiven TgAA-Status nicht immer eine CLT zugrunde liegen muss (s. S. 85/86 in der Diskussion). Da die Prävalenz der Hypothyreose (3,9 %) und der prädiktive Wert der TgAA (22 % für das Vorhandensein einer Hypothyreose, 42,5 % für die zukünftige Entwicklung einer Hypothyreose) in dieser Studie jedoch relativ hoch waren, ist es wahrscheinlich, dass die TgAA-positiven Titer in dieser Population von Eurasiern tatsächlich das Vorliegen einer CLT anzeigen. Daraus folgt, dass die CLT eine wichtige Ursache für Hypothyreose bei der Hunderasse Eurasier darstellt. Generell liegt ein positiver TgAA-Status bei etwa 50 % der hypothyreoten Hunde vor (GOSSELIN et al., 1980; HAINES et al., 1984a; VOLLSET & LARSEN, 1987; BEALE et al., 1990; THACKER et al., 1992; GRAHAM et al., 2001b). Nach *Graham et al.* sind

im Durchschnitt 50 % von TgAA-positiver und 50 % von TgAA-negativer Hypothyreose betroffen, jedoch unterscheiden sich die relativen Anteile zwischen verschiedenen Rassen (GRAHAM et al., 2001b; GRAHAM et al., 2007). So wurden beispielsweise bei 84 % der hypothyreoten English Setter TgAA entdeckt, wohingegen nur 16 % der hypothyreoten Dackel TgAA-positiv waren. (GRAHAM et al., 2001b; GRAHAM et al., 2007). *Graham et al.* stellten fest, dass eine hohe Prävalenz von TgAA bei einer Hunderasse für eine Erbllichkeit der CLT spricht (GRAHAM et al., 2001b).

Die Klassifizierung der Hunde in die verschiedenen Gruppen nur anhand labordiagnostischer Parameter war zunächst theoretisch. Rückblickend hat sich diese Einteilung jedoch bewährt. Das spiegelte sich in der Tatsache wider, dass die Follow-up-Daten der Hunde eine Progression von Thyreoiditis oder subklinischer Hypothyreose hin zu einer Hypothyreose zeigten. In der Gruppe der Eurasier mit TgAA-Positivität entwickelten neun von 29 Hunden eine TgAA- positive Hypothyreose. Ein weiterer Hund dieser Gruppe entwickelte eine subklinische Hypothyreose. Bei den Eurasiern mit subklinischer Hypothyreose hatten vier von sechs Hunden beim letzten zur Verfügung stehenden Untersuchungsergebnis eine TgAA- positive Hypothyreose. Sechs von 19 Hunden aus der Gruppe der Hunde mit unklassifizierten Schilddrüsentesterggebnissen wurden im Verlauf bis zu ihrem letzten Untersuchungsergebnis hypothyreot (vier mit positivem TgAA-Status und zwei mit negativem TgAA-Status). Der praktische Nutzen dieses Klassifizierungsschemas wird auch durch die Tatsache bekräftigt, dass die Prävalenz der TgAA-positiven Hunde insgesamt (7,9 %) in dieser Studie etwa doppelt so hoch war wie die Prävalenz der Hypothyreose (3,9 %). Das könnte als Hinweis gewertet werden, dass die Bildung von TgAA der Manifestation einer Hypothyreose vorausgeht und würde der Literatur entsprechen (GRAHAM et al., 2001b; GRAHAM et al., 2007). Damit wären auch einmalig ermittelte TgAA bedeutsam, da sie das Vorliegen einer Thyreoiditis anzeigen.

Bei der Auswertung der Nachuntersuchungen, die bei 324 der 1.501 Hunde durchgeführt wurden, wurden zwei wichtige Aspekte festgestellt. Erstens entwickelten 3,5 % (7/201) der Eurasier, die in der initialen Untersuchung ein unauffälliges Schilddrüsenprofil hatten, bei einer späteren Untersuchung eine Hypothyreose. Das bedeutet, dass eine Hypothyreose auch zu einem späteren

Zeitpunkt noch entstehen kann und normale Testergebnisse der Erstuntersuchung diese Entwicklung nicht ausschließen können. Zweitens war der prädiktive Wert der TgAA für eine Hypothyreose oder die Entwicklung einer Hypothyreose relativ hoch. So wurde bei 22 % (26/118) der Hunde mit positivem TgAA-Status bei der Erstuntersuchung zeitgleich eine Hypothyreose diagnostiziert und 42,5 % (17/40) der Hunde mit positivem TgAA-Status, die anfänglich nicht als hypothyreot eingestuft waren, entwickelten zu einem späteren Zeitpunkt eine Hypothyreose. Der Anteil dieser Hunde wäre möglicherweise noch höher ausgefallen, wenn die teilnehmenden Hunde der Studie länger nachverfolgt worden wären. In der Vergangenheit wurden ähnliche Untersuchungen hinsichtlich des Vorhersagewerts der TgAA durchgeführt. *Graham et al.* stellten in einer Untersuchung fest, dass ca. 20 % der TgAA-positiven Hunden innerhalb eines Jahres Hinweise für eine fortschreitende Schilddrüsenfunktionsstörung entwickelten wie erhöhte TSH-Konzentrationen mit oder ohne erniedrigtem fT4 und ca. 5 % hypothyreot wurden (GRAHAM et al., 2001a; GRAHAM et al., 2007). Unsere Ergebnisse untermauern somit die Ergebnisse von *Graham et al.* Sie deuten sogar auf einen höheren positiven prädiktiven Wert der TgAA bei der Hunderasse Eurasier hin. In einer Studie des Animal Health Diagnostic Laboratory der Michigan State University entwickelten 20 % der Hunde, die nur TgAA positiv waren und sonst keine Hinweise auf das Vorliegen einer Hypothyreose zeigten, innerhalb eines Jahres zusätzliche klinische oder labordiagnostische Anzeichen von Hypothyreose (FERGUSON, 2007). In einer Untersuchung an der Ludwig-Maximilians-Universität München wurden 156 TgAA-positive Hunde mit nicht-schilddrüsenbedingten Erkrankungen über einen Untersuchungszeitraum von zwei Jahren nachverfolgt (BREYER et al., 2004). Die Hunde waren wegen internistischer oder chirurgischer Probleme vorgestellt worden. Bei ihrer Erstuntersuchung konnten keine klinischen Anzeichen einer Schilddrüsenfunktionsstörung festgestellt werden. Von diesen TgAA-positiven Hunden entwickelten 22,5 % innerhalb von zwei Jahren eine manifeste Hypothyreose, 13,5 % hatten bei der Nachuntersuchung eine TT4-Konzentration unterhalb des Referenzbereichs und 6,4 % eine TSH-Konzentration über dem Referenzbereich. Bei 14,1 % der TgAA-positiven Hunde sank der TgAA-Titer im Verlauf des Untersuchungszeitraumes. Ein relativ hoher Anteil von 41 % konnte aufgrund von Versterben oder einer fehlenden Einwilligung der Tierhalter nicht weiter untersucht werden; 2,6 % entwickelten ein Schilddrüsenkarzinom

(BREYER et al., 2004). Verglichen mit diesen Ergebnissen wurde in der vorliegenden Studie ein noch höherer Anteil, nämlich 42,5 % der TgAA-positiven Eurasier, die wiederholt getestet wurden, bis zu ihrer letzten Untersuchung hypothyreat.

Die Follow-up-Untersuchungen konnten zeigen, dass nur 3,2 % (9/284) der Hunde, die bei ihrer ersten Untersuchung keine TgAA aufwiesen, später eine Hypothyreose entwickelten. Das lässt auf einen hohen negativen prädiktiven Wert schließen, wenn keine TgAA nachgewiesen werden können. Beide prädiktiven Werte unterstreichen die Bedeutung der TgAA als wichtigen Parameter zur Vorhersage einer Hypothyreose. Folglich sollte das Vorhandensein von TgAA ernst genommen und als klinisch relevanter Marker für eine Schilddrüsenerkrankung angesehen und bei geplanten Zuchtuntersuchungen zur Identifikation von prädisponierten Rassen eingesetzt werden.

Nicht in allen Fällen muss eine Thyreoiditis schnell oder überhaupt fortschreiten und betroffene Hunde können lange Zeit im subklinischen Stadium der Thyreoiditis verbleiben (FRITZ et al., 1970; GRAHAM et al., 2001b; GRAHAM et al., 2007; MOONEY, 2011). In der bereits erwähnten Studie von *Graham et al.* entwickelten ca. 57 % der TgAA-positiven Hunde innerhalb von 12 Monaten keine Schilddrüsenunterfunktion und blieben TgAA-positiv (GRAHAM et al., 2001a). Möglicherweise könnte es auch transiente Verlaufsformen geben, aber das ist noch nicht abschließend geklärt (GRAHAM et al., 2001b). So wurden in der Untersuchung der TgAA-positiven Hunde durch *Graham et al.* 15 % innerhalb des Ein-Jahres-Zeitraums TgAA-negativ, ohne dass sich die Schilddrüsenfunktion verschlechterte (GRAHAM et al., 2001a). Diese Befunde deuten darauf hin, dass TgAA nicht immer die Entwicklung einer Hypothyreose oder Schilddrüsenfunktionsstörung vorhersagen. Thyreoglobulin-Autoantikörper zeigen zudem nicht die Schilddrüsenfunktion an sich an, sondern geben nur Hinweise auf eine eventuell zugrunde liegende Pathologie im Sinne einer lymphozytären Thyreoiditis (MOONEY, 2011). In unserer Untersuchung hatten 34,4 % der nachuntersuchten TgAA-positiven Eurasier, die ansonsten keine weiteren Auffälligkeiten im Schilddrüsenprofil hatten, bei ihrer Nachuntersuchung ein unauffälliges Schilddrüsenprofil. Weitere 24,1 % blieben TgAA-positiv, ohne weitere labordiagnostische Anzeichen einer veränderten Schilddrüsenfunktion zu entwickeln. Da die Gruppe der nachuntersuchten TgAA-

positiven Hunde jedoch nur aus 29 Hunden bestand, sind diese Zahlen vorsichtig zu interpretieren.

Insgesamt verdeutlichen die Nachuntersuchungen die Wichtigkeit von späteren Kontrollen. Das zeigte sich allein schon in den 66,6 % der nachuntersuchten Eurasier mit subklinischer Hypothyreose und in den 31,5 % der nachuntersuchten Eurasier mit nicht-klassifizierten Ergebnissen, die im Laufe der Zeit hypothyreot wurden. Autoantikörper gegen Thyroxin (T4AA) kommen insbesondere bei Hunden mit positivem TgAA-Status vor und können zu fälschlich höheren TT4-Konzentrationen führen (NACHREINER et al., 2002; GRAHAM et al., 2007). Die TT4-Konzentrationen von Hunden mit subklinischer Hypothyreose und nicht klassifizierbaren Ergebnissen könnten somit zumindest teilweise durch das potenzielle Vorkommen von T4AA fälschlich in oder über den Referenzbereich erhöht worden sein, wodurch sie nach den Kriterien dieser Studie nicht als hypothyreot erkannt wurden. Unter den Eurasiern mit Nachuntersuchungen, deren Ergebnis bei der initialen Untersuchung nicht klassifizierbar war, hatten allerdings auch 52,7 % anscheinend nur temporäre Veränderungen und bei ihrer letzten Untersuchung schließlich ein normales Schilddrüsenprofil. Bei den meisten davon waren zuvor erhöhte TT4-Konzentrationen zu verzeichnen gewesen, was wahrscheinlich auf ihr junges Alter zurückzuführen war (BOOK, 1977; WOLFORD et al., 1988; BOJANIC et al., 2011). Projiziert man diese Beobachtung auf sämtliche Hunde mit nicht-klassifizierten Ergebnissen, war vermutlich nicht mehr als die Hälfte dieser Gruppe tatsächlich von einer Schilddrüsenfunktionsstörung betroffen, auch wenn die geringen Fallzahlen keine gänzlich verlässliche Aussage erlauben. Neben einer Hypothyreose (3,9 %) wiesen im Gesamten betrachtet 21,9 % der Eurasier andere Auffälligkeiten bezüglich der Schilddrüsenparameter auf (TgAA-Positivität, subklinische Hypothyreose, potenzielle NTI bzw. erniedrigtes TT4, andere nicht-klassifizierbare Ergebnisse), sodass tatsächlich nur 74,2 % der Eurasier ein gänzlich unauffälliges Schilddrüsenprofil hatten. Wobei selbst unter den vermeintlich euthyreoten Hunden solche mit zugrundeliegender Schilddrüsenpathologie gewesen sein könnten, da zum Zeitpunkt ihrer letzten Untersuchung immerhin 3,5 % aus der Gruppe der nachuntersuchten euthyreoten Hunde eine TgAA-negative Hypothyreose entwickelt hatten und weitere 15,9 % andere Auffälligkeiten in einem späteren Schilddrüsenprofil aufwiesen. Insgesamt

hatten also Hunde mit subklinischer Hypothyreose, alleiniger TgAA-Positivität und nicht-klassifizierten Schilddrüsentestergebnissen bereits Anzeichen einer Schilddrüsenfehlfunktion. Dies war entweder anhand erhöhter TSH-Konzentrationen oder erhöhter TT4-Konzentrationen und/oder durch das Vorhandensein von TgAA erkennbar. Diese Vermutung wird mitunter durch die 17 Hunde mit TgAA-Positivität, subklinischer Hypothyreose oder nicht-klassifizierbaren Ergebnissen bestätigt, bei denen in ihrer letzten Untersuchung eine Schilddrüsenunterfunktion diagnostiziert wurde.

In dieser Studie wurden lediglich TgAA gemessen. Andere Autoantikörper wurden nicht untersucht. Thyreoglobulin-Autoantikörper scheinen die wichtigsten Schilddrüsenautoantikörper bei Hunden zu sein. Sie kommen bei 51 % der hypothyreoten Hunde vor. Autoantikörper gegen Trijodthyronin (T3), kurz T3AA, und Autoantikörper gegen Thyroxin (T4), kurz T4AA, liegen bei 28 % bzw. 8 % der hypothyreoten Hunde vor (BEALE et al., 1990; YOUNG et al., 1991; THACKER et al., 1992; GRAHAM et al., 2001b; GRAHAM et al., 2007). Unter hypothyreoten Hunden haben 26 % nur TgAA, aber keine T3AA und T4AA. Dahingegen hatten nur 5 % der hypothyreoten Hunde Antikörper gegen die Schilddrüsenhormone T3 und T4, aber keine TgAA. Das gemeinschaftliche Auftreten von T3AA und T4AA wurde bei 6 % der hypothyreoten Hunde festgestellt (GRAHAM et al., 2007). Während T3AA alleine, ohne das Vorhandensein von T4AA, bei 21 % zu finden waren, kommen T4AA alleine, d.h. ohne T3AA, nur bei 2 % der hypothyreoten Hunde vor (GRAHAM et al., 2007). Dies zeigt, dass T4AA fast nur bei Hunden vorkommen, die auch T3AA haben, und dass beide Schilddrüsenhormon-Antikörper fast ausschließlich nur bei Hunden auftreten, die auch TgAA aufweisen (GRAHAM et al., 2007). Antikörper gegen die Thyreoperoxidase scheinen bei Hunden anders als beim Menschen eine untergeordnete Rolle zu spielen (THACKER et al., 1995), wo sie bei ca. 95 % der Hypothyreose-Patienten zu finden sind (CATUREGLI et al., 2014). Bei Hunden wurden Antikörper gegen die Thyreoperoxidase nur bei bis zu 17 % der hypothyreoten Hunde identifiziert. Diese testeten dann auch positiv für TgAA oder Schilddrüsenhormon-Autoantikörper (SKOPEK et al., 2006).

Durch Impfungen können bei Hunden verschiedene Autoantikörper induziert werden (HOGENESCH et al., 1999). Die TgAA können in den ersten Monaten nach einer Impfung grenzwertig positiv sein, was auf eine vermehrte

unspezifische Bindung von Immunglobulin G (IgG) zurückzuführen ist (HOGENESCH et al., 1999; SCOTT-MONCRIEFF et al., 2002). Immunglobuline G werden nach Stimulation des Immunsystems produziert (HOGENESCH et al., 1999; DODDS, 2001). Ein Zusammenhang zwischen Impfungen und Thyreoiditis konnte bei einer postmortalen Untersuchung nicht gefunden werden (SCOTT-MONCRIEFF et al., 2006). Auch die Unterschiede in der verwendeten TgAA-Messmethodik müssen berücksichtigt werden (KEMPPAINEN & BEHREND, 2001). Eine neuere Technik zur Messung von TgAA hat die hohe unspezifische Bindung verringert (IVERSEN et al., 1998). Um in der vorliegenden Studie eine mögliche Auswirkung der Impfung so gering wie möglich zu halten, wurde den Züchtern von Vereinsseite geraten, die Blutentnahme so spät wie möglich nach einer Impfung zu terminieren. Dabei handelte es sich jedoch nur um eine Empfehlung. Aus den bereitgestellten Daten des Zuchtvereins ging nicht hervor, wie viel Zeit tatsächlich zwischen einer Impfung und der Blutabnahme verstrichen war.

Für einige Hunderassen gelten abweichende Referenzbereiche für TT4 und TSH, so z. B. für Windhunde, darunter Greyhounds, Sloughis und Salukis. Die Referenzbereiche des TT4 und des fT4 fallen bei diesen Hunden niedriger aus als bei Nicht-Windhunderassen (SHIEL et al., 2007; PANAKOVA et al., 2008; SHIEL et al., 2010). Für deren TSH-Referenzbereich wurden widersprüchliche Ergebnisse berichtet. Es ist möglich, dass die TSH-Konzentrationen bei Windhunden im Vergleich zu Nicht-Windhunden höher liegen (PANAKOVA et al., 2008; SHIEL et al., 2010). Die Rasse Eurasier entstand ursprünglich aus einer Kreuzung von Chow Chow und Wolfspitz, genannt „Wolf Chow“, und der darauffolgenden Einkreuzung von Samojeden (FCI, 2020). Der ermittelte, für Samojeden rassespezifische Referenzbereich für TT4 war ähnlich dem nicht-rassespezifischen Referenzbereich einer früheren Studie (PETERSON et al., 1997); vereinzelte Messungen befanden sich jedoch unterhalb des Referenzbereiches. Der für Samojeden rassespezifische obere Referenzwert für die TSH-Konzentration lag jedoch höher als der früher berichtete nicht-rassespezifische TSH-Referenzbereich. Eine subklinische lymphozytäre Thyreoiditis konnte jedoch bei manchen Hunden der Studienpopulation nicht vollkommen ausgeschlossen werden (HEGSTAD-DAVIES et al., 2015). Für die Hunderasse Eurasier oder die anderen verwandten Rassen sind den Autoren dieser

Studie keine abweichenden Referenzbereiche bekannt. Es ist jedoch möglich, dass Eurasier-Hunde auch rassespezifische TT4- und TSH-Referenzbereiche benötigen und dass die tatsächliche Prävalenz der Hypothyreose in der vorliegenden Studie überschätzt wurde. Die hohe Prävalenz von TgAA-positiven Hunden spricht jedoch gegen diese Vermutung. Zukünftige Studien sollten sich darauf konzentrieren, rassespezifische Referenzbereiche für TT4 und TSH für verschiedene Hunderassen zu ermitteln.

Der Vererbungsmodus von lymphozytärer Thyreoiditis bei Hunden ist noch immer unbekannt (GRAHAM et al., 2001b). Anhand der Ergebnisse der Studie von *Musser und Graham* wurde eine polygene Ursache dieser Autoimmunerkrankung vermutet (MUSSER & GRAHAM, 1968; GRAHAM et al., 2001b). *Conaway et al.* nahmen einen autosomal rezessiven Vererbungsmodus bei Barsois an (CONAWAY et al., 1985a). *Benjamin et al.* kamen zu dem Schluss, dass die Entwicklung von Hypothyreose in einer Beagle-Zuchtkolonie möglicherweise durch ein wichtiges Gen beeinflusst wurde (BENJAMIN et al., 1996). Durch Desoxyribonukleinsäure (DNA)-Sequenzierungen konnten sich Studien der letzten Jahre an die genetischen Hintergründe von Hypothyreose heranarbeiten. Eine Prädisposition für die Entwicklung der CLT scheint durch Haupthistokompatibilitätskomplex (MHC)-Klasse II-Gene bedingt zu sein (WILBE et al., 2010). Ein seltener Haplotyp, Dog Leukocyte Antigen DLA - DRB1*01201/DQA1*00101/DQB1*00201, der bislang nur bei Dobermännern und Labradoren entdeckt worden war, wurde fast doppelt so häufig bei hypothyreoten (ca. 56 %) wie bei euthyreoten (ca. 30 %) Dobermännern gefunden. Dieser MHC-Haplotyp war demnach mit Hypothyreose bei Dobermännern assoziiert. *Kennedy et al.* räumten jedoch ein, dass derselbe seltene Haplotyp wahrscheinlich bei anderen Hunderassen nicht mit Hypothyreose in Zusammenhang steht, sondern dort unterschiedliche Haplotypen eine Rolle spielten. Möglicherweise könnten auch andere Gene in der MHC-Region für die Hypothyreose verantwortlich sein, im entsprechenden Fall wäre der MHC ein Marker für diese Gene (KENNEDY et al., 2006b). Derselbe Risiko-Haplotyp DLA-DRB1*01201/DQA1*00101/DQB1*00201, der bei Dobermännern und Labradoren gefunden wurde, wurde ein paar Jahre später bei Riesenschnauzern als Risikofaktor für die Entwicklung von CLT entdeckt und scheint somit ein wichtiger genetischer Risikofaktor bei einigen Rassen zu sein (WILBE et al.,

2010). Der Haplotyp, der DQA1*00101 trägt, kam bei hypothyreoten Hunden vermehrt vor, wobei manche Rassen (Dobermann, English Setter, Boxer, Rhodesian Ridgeback) überrepräsentiert waren (KENNEDY et al., 2007). In einer weiteren Studie von *Kennedy et al.* wurde untersucht, ob das Risiko einer Entwicklung einer immunmedierten Hypothyreose oder von TgAA bei anderen Rassen ebenfalls mit spezifischen MHC-Gen-Polymorphismen korreliert ist. Das Allel DLA-DQA1*00101 war signifikant mit dem Vorliegen einer Hypothyreose assoziiert. Bei einer genaueren Untersuchung der einzelnen Rassen bezüglich des Allels fiel auf, dass DQA1*00101 bei Dobermännern, Rhodesian Ridgebacks und English Settern mit Hypothyreose erhöht war, aber nicht bei Boxern. Bei letzteren trat dagegen der seltene DLA-Haplotyp DLA-DRB1*00401/DQA1*00201/DQB1*01501 gehäuft auf. Es wurde deutlich, dass Thyreoiditis bei verschiedenen Rassen unterschiedlich mit dem MHC assoziiert sein könnte und bei manchen Rassen könnte sogar gar keine Assoziation mit dem MHC bestehen. Möglicherweise sind andere mit MHC verbundene Gene, die im Kopplungs-Ungleichgewicht mit Thyreoiditis-assoziierten Klasse II-Allelen und -Haplotypen stehen, krankheitsverursachend (KENNEDY et al., 2006a). DLA Klasse II Haplotypen können jedoch auch als schützender Faktor gegen die Entwicklung von lymphozytärer Thyreoiditis wirken, so beispielsweise der Haplotyp DLA-DRB1*01301/DQA1*00301/DQB1*00501 bei Riesenschnauzern (WILBE et al., 2010) oder der Haplotyp DLA-DRB1*01801/DQA1*00101/DQB1*00802 bei Gordon Settern, der bei dieser Rasse jedoch gleichzeitig mit einem erhöhten Risiko von symmetrischer Onychomadese assoziiert war (ZIENER et al., 2015). Bei drei Rassen mit einem hohen Risiko für Hypothyreose (Gordon Setter, Hovawart und Rhodesian Ridgeback) wurde ein disponierender Haplotyp auf Chromosom 12 gefunden, der drei Gene (LHFPL5, SRPK1 und SLC26A8), nicht jedoch den Gen-Cluster aus DLA-Klasse II in der Nähe umfasst (BIANCHI et al., 2015). Im Gegensatz dazu fanden *Ziener et al.* bei Gordon Settern und English Settern sehr wohl DLA-Allele, die mit Hypothyreose assoziiert waren: DLA-DQB1*00201 bei Gordon Settern und DLA-DQA1*00101 bei English Settern (ZIENER et al., 2015). Bei letzteren wurde damit das Ergebnis der Studie von *Kennedy et al.* bestätigt (s.o.). Insgesamt scheint es, als ob die genetische Veranlagung zu Hypothyreose in jeder Rasse unterschiedlich ist. DLA-Allele scheinen dabei auf jeden Fall eine große Rolle zu spielen.

Eine der Einschränkungen dieser Studie bestand in der retrospektiven Analyse der Daten. Weiterhin war limitierend, dass die Diagnose einer Hypothyreose allein aufgrund von Laborergebnissen gestellt wurde. Die Eurasier wurden nicht klinisch untersucht. Die Diagnose einer Hypothyreose basierte in dieser Studie auf einer Kombination aus einer erniedrigten TT4-Konzentration und einer erhöhten TSH-Konzentration. Für das TT4/TSH-Verhältnis wurden eine Sensitivität von 86,7 % und eine Spezifität von 92,2 % angegeben, um eine Hypothyreose zu diagnostizieren (DIXON & MOONEY, 1999b). Wie bereits erwähnt, kann die TSH-Konzentration bei hypothyreoten Hunden aber auch innerhalb des Referenzbereichs liegen (PETERSON et al., 1997; RAMSEY et al., 1997; SCOTT-MONCRIEFF et al., 1998; DIXON & MOONEY, 1999b; BORETTI & REUSCH, 2004). Daher wurden in dieser Studie möglicherweise nicht alle hypothyreoten Hunde identifiziert.

Es wäre auch wünschenswert gewesen, möglichst viele Hunde labordiagnostisch weiter zu verfolgen. Leider wurden nur 21,6 % (324/1.501) der Hunde erneut untersucht, und ein negativer TgAA-Status wurde nicht immer kontrolliert. Der Zuchtverband legte den Besitzern zwar nahe, teilnehmende Hunde wiederholt testen zu lassen. Die Besitzer entschieden jedoch selbst, ob ihr Hund an regelmäßigen und vollständigen Screenings, welche eine erneute Blutabnahme beinhalten sollten, teilnahm. Somit wurden womöglich einige Fälle übersehen, in denen TgAA-negative Hunde im Laufe der Zeit TgAA-positiv geworden sein könnten. Bei Hunden, bei denen der TgAA-Status bestimmt wurde, wurde nicht für alle Hunde ein Titer angegeben. Daher war eine Analyse nur anhand der Einteilung des TgAA-Status in "positiv" und "negativ" möglich. Der Einfluss der TgAA-Titerhöhe auf die Entwicklung einer Hypothyreose wurde nicht analysiert. Ob die Höhe oder die Persistenz des Titers einen prädiktiven Einfluss hat, könnte Gegenstand zukünftiger Untersuchungen sein. Da hauptsächlich junge Eurasier an dieser Studie teilnahmen, wären auch längere Follow-up-Zeiten wünschenswert gewesen und hätten möglicherweise zu eindeutigeren Ergebnissen führen können. Wenn mehr Nachbeobachtungen bei mehr Individuen zur Verfügung gestanden hätten, hätte man den Krankheitsverlauf umfassender bewerten und die Prävalenz genauer bestimmen können.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass bei der Hunderasse Eurasier eine Prädisposition für Hypothyreose besteht. Der hohe Anteil an TgAA-positiven Hunden in dieser Eurasier-Population lässt auf einen immunvermittelten Mechanismus der Erkrankung und damit auf das Vorliegen einer lymphozytären Thyreoiditis schließen. Thyreoglobulin-Autoantikörper (TgAA) sind ein wertvoller Marker sowohl zur Diagnose einer Hypothyreose als auch zur Vorhersage des Auftretens von Hypothyreose bei der Rasse Eurasier. Screening-Programme, die die Messung der TgAA umfassen, sollten bei Hunderassen eingeführt werden, bei denen der Verdacht besteht, dass Hypothyreose und CLT genetisch bedingte Krankheiten sind. Positive Titer sollten sorgfältig durch regelmäßige Kontrollmessungen überwacht werden. Aus diesem Grund sollten Zuchtvereine Besitzer ermutigen, ihre Hunde kontinuierlich an Screening-Programmen teilnehmen und auch den TgAA-Titer konsequent über Jahre messen zu lassen. Weiterführende Untersuchungen mit Längsschnittstudien erscheinen angebracht.

Sorgfältige Überwachungsprogramme eines Hundezuchtvereins tragen wesentlich dazu bei, die Veranlagung für eine Krankheit in einer Population von Zuchthunden zu entdecken. Diese Vorgehensweise des Eurasier-Zuchtvereins *Kynologische Zuchtgemeinschaft Eurasier e.V.* sollte als eine sehr verantwortungsvolle und proaktive Managementmethode anerkannt werden. Der Zuchtverein trug schon in der Vergangenheit dazu bei, Krankheiten in der Rasse zu identifizieren und Krankheitsmarker zu entwickeln (BERNARDINO et al., 2015; GERBER et al., 2015; LAUDA et al., 2017). So konnte bei Eurasiern die zugrundeliegende Genmutation für eine Dandy-Walker-Fehlbildung identifiziert werden, einer Entwicklungsstörung des Gehirns, die hauptsächlich durch eine Kleinhirnhypoplasie gekennzeichnet ist und bei betroffenen Hunden zu einer nicht-progressiven zerebellären Ataxie führt. Durch die Lokalisierung der Mutation im VLDLR-Gen, das für den Very-Low-Density-Lipoprotein-Rezeptor kodiert, wurde die Möglichkeit zur Entwicklung eines genetischen Tests und die Ausmerzung dieser Erbkrankheit in der Eurasier-Population geschaffen (GERBER et al., 2015).

V. ZUSAMMENFASSUNG

Sobald Hinweise auf ein erhöhtes Aufkommen einer Erkrankung bestehen, sollten entsprechende Überwachungsprogramme in einer Zucht eingeführt werden, um zunächst die Prävalenz zu ermitteln. Eine hohe Prävalenz einer Erkrankung in einer Hunderasse würde für eine vererbare Krankheit sprechen. Die Identifikation eines Markers, der eine Krankheitsprädisposition anzeigt, wäre wünschenswert, sobald ein erhöhtes Krankheitsgeschehen dokumentiert ist.

Der Zuchtverein *Kynologische Zuchtgemeinschaft Eurasier e.V.* führt seit 2009 ein Zuchtscreening auf Hypothyreose durch und empfiehlt Tierhaltern von Hunden des Zuchtvereins, in vorgegebenen Zeitintervallen Blutproben ihres Hundes zur Erstellung eines Schilddrüsenprofils entnehmen und untersuchen zu lassen. Dieses Profil soll unter anderem die Messung der Serumkonzentrationen von totalem Thyroxin (TT4), Thyreotropin (Thyreoida-stimulierendes Hormon, TSH) und Thyreoglobulin-Autoantikörpern (TgAA) enthalten. Die Daten, die zwischen 2009 und 2017 erhoben wurden, wurden retrospektiv analysiert. Nach der Datenbereinigung umfasste die Studienpopulation Daten von 1.501 Eurasiern (770 weiblich, 731 männlich). Die Klassifizierung der Hunde in verschiedene Gruppen erfolgte ausschließlich anhand von Labordaten. Hypothyreose wurde als eine Kombination von einer unter den Referenzbereich erniedrigten TT4-Konzentration und einer über den Referenzbereich erhöhten TSH-Konzentration im Serum definiert und je nach Vorhandensein oder Fehlen von TgAA in TgAA-positive bzw. TgAA-negative Hypothyreose unterteilt. Des Weiteren wurde die Gesamtzahl von Eurasiern mit TgAA unabhängig von den Konzentrationen von TT4 und TSH erfasst. Die allgemeine Prävalenz von Hypothyreose, TgAA-positiver Hypothyreose, TgAA-negativer Hypothyreose und TgAA-Positivität wurde anhand des ersten Untersuchungsergebnisses eines jeden Hundes ermittelt. Von 324 Eurasiern, bei denen in der Erstuntersuchung keine Hypothyreose festgestellt wurde, lagen Labordaten zu Nachuntersuchungen vor, welche separat ausgewertet wurden.

Die Erstuntersuchung wurde im medianen Alter von 18 Monaten durchgeführt (Interquartilsbereich: 15 - 29). Die Prävalenz von Hypothyreose in dieser Eurasier-Population betrug insgesamt 3,9 % (n = 58; 95% CI: 2,9 - 4,8 %) und die

Prävalenz von Eurasiern mit einem positiven TgAA-Status 7,9 % (n = 118; 95% CI: 6,6 - 9,3 %). Die Prävalenz von TgAA-positiver und TgAA-negativer Hypothyreose betrug 1,7 % (n = 26; 95 % CI: 1,1 - 2,4 %) bzw. 2,1 % (n = 32; 95 % CI: 1,4 - 2,9 %). Bei den Hunden mit positivem TgAA-Status waren bereits 22 % (26/118) zum Zeitpunkt der Erstuntersuchung hypothyreot. Im Verlauf der Nachuntersuchung entwickelten 42,5 % (17/40) der Eurasier, die bei der Erstuntersuchung TgAA-positiv, aber noch nicht hypothyreot waren, eine Hypothyreose. Insgesamt wurden 8 % (26/324) der nachuntersuchten Eurasier bis zu ihrem letzten Untersuchungsergebnis hypothyreot.

Die Ergebnisse dieser Studie zeigen, dass die Hunderasse Eurasier ein relevantes Risiko für Hypothyreose und eine Neigung zur Bildung von TgAA aufweist. Der prädiktive Wert von TgAA für Hypothyreose oder die Entwicklung einer Hypothyreose war bei dieser Rasse hoch. Thyreoglobulin-Autoantikörper sind damit ein wichtiger klinischer Marker für das Vorliegen oder die Entwicklung einer Hypothyreose. Sie deuten ferner auf eine lymphozytäre Thyreoiditis als zugrundeliegende Ursache hin. Der TgAA-Status sollte bei Eurasiern, die zur Zucht eingesetzt werden, regelmäßig bestimmt werden, um für Hypothyreose prädisponierte Individuen zu identifizieren. Weitere Untersuchungen mit Längsschnittstudien an einer größeren Population wären wünschenswert.

VI. SUMMARY

As soon as there is any indication of an increased occurrence of a disease, appropriate surveillance programs should be implemented in breeding, in order to first determine its prevalence. A high prevalence of a disease in a dog breed would be suggestive of a heritable disease. Identifying a marker that indicates a predisposition to the disease would be desirable once an increased incidence of the disease has been documented.

The breeding club *Kynologische Zuchtgemeinschaft Eurasier e.V.* has been carrying out a breed surveillance program for hypothyroidism since 2009 and advises dog owners of the breeding club to have blood samples of their dog taken and tested for a thyroid profile at predefined time intervals. This profile is to include the measurement of serum concentrations of total thyroxine (TT4), thyrotropin (thyroid-stimulating hormone, TSH), and thyroglobulin autoantibodies (TgAA). Data collected between 2009 and 2017 were retrospectively analyzed. Following data cleaning, the study population comprised data from 1,501 Eurasiers (770 female, 731 male). Classification of dogs into different groups was exclusively based on laboratory data. Hypothyroidism was defined as a combination of a TT4 serum concentration below the reference range and a TSH serum concentration above the reference range and was further divided into TgAA-positive and TgAA-negative hypothyroidism, respectively, depending on the presence or absence of TgAA. In addition, the total number of Eurasiers with a positive TgAA status was ascertained independently of the concentrations of TT4 and TSH. The overall prevalence of hypothyroidism, TgAA-positive hypothyroidism, TgAA-negative hypothyroidism, and TgAA-positivity was determined on the basis of each dog's first examination result. Laboratory data from follow-up examinations was available from 324 Eurasiers in which hypothyroidism was not detected at the first examination, and was evaluated separately.

The first examination was performed at a median age of 18 months (interquartile range: 15-29). Overall, the prevalence of hypothyroidism in this population of Eurasiers was 3.9% (n = 58; 95% CI: 2.9-4.8%) and the prevalence of Eurasiers with a positive TgAA status was 7.9% (n = 118; 95% CI: 6.6-9.3%). The

prevalence of TgAA-positive and TgAA-negative hypothyroidism was 1.7% (n = 26; 95% CI: 1.1-2.4%) and 2.1% (n = 32; 95% CI: 1.1-2.9%), respectively. Among the dogs with a positive TgAA status, 22% (26/118) were already hypothyroid at the time of their first examination. During the follow-up, 42.5% (17/40) of Eurasiers that had been TgAA-positive but not yet hypothyroid at the time of their first examination developed hypothyroidism. In total, 8% (26/324) of retested Eurasiers had become hypothyroid by the time of their last test result.

The results of this study show that the Eurasier dog breed has a relevant risk for hypothyroidism and a tendency to develop TgAA. The predictive value of TgAA for hypothyroidism or the development of hypothyroidism was high in this breed. Consequently, TgAA are an important clinical marker for the presence or the development of hypothyroidism. Furthermore, they indicate lymphocytic thyroiditis as the underlying cause. Thyroglobulin autoantibodies status should be determined regularly in Eurasiers that are used for breeding to identify individuals predisposed to hypothyroidism. Further investigations with longitudinal studies in a larger population would be desirable.

VII. LITERATURVERZEICHNIS

Adissu HA, Hamel-Jolette A, Foster RA. Lymphocytic adenohypophysitis and adrenalitis in a dog with adrenal and thyroid atrophy. *Vet Pathol* 2010; 47: 1082-5.

Ahlgren J, Uimari P. Heritability of hypothyroidism in the Finnish Hovawart population. *Acta Vet Scand* 2016; 58: 39.

Altmann H, Cui Y, Henrich M, Schaub S, Thiel C, Moritz A, Bauer R, Bauer N. [99m-Technetium-pertechnetate- and 99m-Technetium-sestamibi-scintigraphy for visualization of hypofunctioning thyroid tissue and staging in a dog with thyroid carcinoma]. *Tierarztl Prax Ausg K Kleintiere Heimtiere* 2022; 50: 446-56.

Amores-Fuster I, Cripps P, Blackwood L. Post-radiotherapy hypothyroidism in dogs treated for thyroid carcinomas. *Vet Comp Oncol* 2017; 15: 247-51.

Anderson MS. Autoimmune endocrine disease. *Curr Opin Immunol* 2002; 14: 760-4.

Avgeris S, Lothrop CD, Jr., McDonald TP. Plasma von Willebrand factor concentration and thyroid function in dogs. *J Am Vet Med Assoc* 1990; 196: 921-4.

Bartges JW, Nielson DL. Reversible megaesophagus associated with atypical primary hypoadrenocorticism in a dog. *J Am Vet Med Assoc* 1992; 201: 889-91.

Beale KM, Halliwell RE, Chen CL. Prevalence of antithyroglobulin antibodies detected by enzyme-linked immunosorbent assay of canine serum. *J Am Vet Med Assoc* 1990; 196: 745-8.

Beier P, Reese S, Holler PJ, Simak J, Tater G, Wess G. The role of hypothyroidism in the etiology and progression of dilated cardiomyopathy in Doberman Pinschers. *J Vet Intern Med* 2015; 29: 141-9.

Beierwaltes WH, Nishiyama RH. Dog thyroiditis: occurrence and similarity to Hashimoto's struma. *Endocrinology* 1968; 83: 501-8.

Bellumori TP, Famula TR, Bannasch DL, Belanger JM, Oberbauer AM. Prevalence of inherited disorders among mixed-breed and purebred dogs: 27,254 cases (1995–2010). *J Am Vet Med Assoc* 2013; 242: 1549-55.

Benjamin SA, Stephens LC, Hamilton BF, Saunders WJ, Lee AC, Angleton GM, Mallinckrodt CH. Associations between lymphocytic thyroiditis, hypothyroidism, and thyroid neoplasia in beagles. *Vet Pathol* 1996; 33: 486-94.

Bernardino F, Rentmeister K, Schmidt MJ, Bruehschwein A, Matiasek K, Matiasek LA, Lauda A, Schoon HA, Fischer A. Inferior cerebellar hypoplasia resembling a Dandy-Walker-like malformation in purebred Eurasier dogs with familial non-progressive ataxia: a retrospective and prospective clinical cohort study. *PLoS One* 2015; 10: e0117670.

Bertalan A, Glass EN, Kent M, Lahunta AD. Hypothyroid-associated neurologic signs in dogs. *Veterinary Medicine* 2013; 108: 242-54.

Betterle C, Lazzarotto F, Presotto F. Autoimmune polyglandular syndrome Type 2: the tip of an iceberg? *Clin Exp Immunol* 2004; 137: 225-33.

Bianchi M, Dahlgren S, Massey J, Dietschi E, Kierczak M, Lund-Ziener M, Sundberg K, Thoresen SI, Kampe O, Andersson G, Ollier WE, Hedhammar A, Leeb T, Lindblad-Toh K, Kennedy LJ, Lingaas F, Rosengren Pielberg G. A Multi-Breed Genome-Wide Association Analysis for Canine Hypothyroidism Identifies a Shared Major Risk Locus on CFA12. *PLoS One* 2015; 10: e0134720.

Biondi B, Fazio S, Palmieri EA, Carella C, Panza N, Cittadini A, Bonè F, Lombardi G, Saccà L. Left ventricular diastolic dysfunction in patients with subclinical hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 2064-7.

Bizhanova A, Kopp P. Minireview: The sodium-iodide symporter NIS and pendrin in iodide homeostasis of the thyroid. *Endocrinology* 2009; 150: 1084-90.

Boag AM, Catchpole B. A review of the genetics of hypoadrenocorticism. *Top Companion Anim Med* 2014; 29: 96-101.

Bojanic K, Acke E, Jones BR. Congenital hypothyroidism of dogs and cats: a review. *N Z Vet J* 2011; 59: 115-22.

Book SA. Age related changes in serum throxine and 125I-triiodothyronine resin sponge uptake in the young dog. *Lab Anim Sci* 1977; 27: 646-50.

Boretti FS, Breyer-Haube I, Kaspers B, Reusch CE. [Clinical, hematological, biochemical and endocrinological aspects of 32 dogs with hypothyroidism]. *Schweiz Arch Tierheilkd* 2003; 145: 149-56, 58-9.

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* 2006a; 67: 1169-72.

Boretti FS, Sieber-Ruckstuhl NS, Favrot C, Lutz H, Hofmann-Lehmann R, Reusch CE. Evaluation of recombinant human thyroid-stimulating hormone to test thyroid function in dogs suspected of having hypothyroidism. *Am J Vet Res* 2006b; 67: 2012-6.

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.

Breyer U, Reese S, Deeg C, Kaspers B, Kraft W. Diagnostische und prädiktive Wertigkeit von thyreoglobulinspezifischen Autoantikörpern (TgAAk) beim Hund. *Tierärztliche Praxis Ausgabe K: Kleintiere/Heimtiere* 2004; 32: 207-13.

Brömel 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.

Brömel 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.

Bruner JM, Scott-Moncrieff JC, Williams DA. Effect of time of sample collection on serum thyroid-stimulating hormone concentrations in euthyroid and hypothyroid dogs. *J Am Vet Med Assoc* 1998; 212: 1572-5.

Camps T, Amat M, Manteca X. A Review of Medical Conditions and Behavioral Problems in Dogs and Cats. *Animals (Basel)* 2019; 9

Capen CC. Mechanisms of chemical injury of thyroid gland. *Prog Clin Biol Res* 1994; 387: 173-91.

Carter GR, Scott-Moncrieff JC, Luescher AU, Moore G. Serum total thyroxine and thyroid stimulating hormone concentrations in dogs with behavior problems. *Journal of Veterinary Behavior: Clinical Applications and Research* 2009; 4: 230-6.

Cartwright JA, Stone J, Rick M, Dunning MD. Polyglandular endocrinopathy type II (Schmidt's syndrome) in a Dobermann pinscher. *J Small Anim Pract* 2016; 57: 491-4.

Castillo VA, Lalia JC, Junco M, Sartorio G, Marquez A, Rodriguez MS, Pisarev MA. Changes in thyroid function in puppies fed a high iodine commercial diet. *Vet J* 2001a; 161: 80-4.

Castillo VA, Pisarev MA, Lalia JC, Rodriguez MS, Cabrini RL, Marquez G. Commercial diet induced hypothyroidism due to high iodine. A histological and radiological analysis. *Vet Q* 2001b; 23: 218-23.

Catchpole B, Kennedy LJ, Davison LJ, Ollier WE. Canine diabetes mellitus: from phenotype to genotype. *J Small Anim Pract* 2008; 49: 4-10.

Caturegli P, De Remigis A, Rose NR. Hashimoto thyroiditis: clinical and diagnostic criteria. *Autoimmun Rev* 2014; 13: 391-7.

Choi EW, Shin IS, Bhang DH, Lee DH, Bae BK, Kang MS, Kim DY, Hwang CY, Lee CW, Youn HY. Hormonal change and cytokine mRNA expression in peripheral blood mononuclear cells during the development of canine autoimmune thyroiditis. *Clin Exp Immunol* 2006; 146: 101-8.

Chow B, French A. Conversion of atrial fibrillation after levothyroxine in a dog with hypothyroidism and arterial thromboembolism. *J Small Anim Pract* 2014; 55: 278-82.

Conaway DH, Padgett GA, Nachreiner RF. The familial occurrence of lymphocytic thyroiditis in borzoi dogs. *Am J Med Genet* 1985a; 22: 409-14.

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* 1985b; 22: 439-46.

Corsini A, Faroni E, Lunetta F, Fracassi F. Recombinant human thyrotropin stimulation test in 114 dogs with suspected hypothyroidism: a cross-sectional study. *J Small Anim Pract* 2021; 62: 257-64.

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

Cuddon PA. Acquired canine peripheral neuropathies. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 2002; 32: 207-49.

Damiet S, Croubels S, Duchateau L, Debunne A, van Geffen C, Hoybergs Y, van Bree H, de Rick A. Influence of acetylsalicylic acid and ketoprofen on canine thyroid function tests. *Vet J* 2003; 166: 224-32.

Damiet S, Ferguson DC. Influence of drugs on thyroid function in dogs. *J Vet Intern Med* 2003; 17: 463-72.

Damiet 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.

Daniel GB, Neelis DA. Thyroid scintigraphy in veterinary medicine. *Semin Nucl Med* 2014; 44: 24-34.

Darrouzet E, Lindenthal S, Marcellin D, Pellequer J-L, Pourcher T. The sodium/iodide symporter: State of the art of its molecular characterization. *Biochim Biophys Acta* 2014; 1838: 244-53.

Davison LJ, Herrtage ME, Catchpole B. Study of 253 dogs in the United Kingdom with diabetes mellitus. *Vet Rec* 2005; 156: 467-71.

Day MJ. IgG subclasses of canine anti-erythrocyte, antinuclear and anti-thyroglobulin autoantibodies. *Res Vet Sci* 1996; 61: 129-35.

De Roover K, Duchateau L, Carmichael N, van Geffen C, Damiet S. Effect of storage of reconstituted recombinant human thyroid-stimulating hormone (rhTSH) on thyroid-stimulating hormone (TSH) response testing in euthyroid dogs. *J Vet*

Intern Med 2006; 20: 812-7.

Deshpande V, Venkatesh SG. Thyroglobulin, the prothyroid hormone: chemistry, synthesis and degradation. *Biochim Biophys Acta* 1999; 1430: 157-78.

Dewey CW, Shelton GD, Bailey CS, Willard MD, Podell M, Collins RL (1995). Neuromuscular dysfunction in five dogs with acquired myasthenia gravis and presumptive hypothyroidism. *Progress in veterinary neurology (USA)*.

Di Paola A, Carotenuto G, Dondi F, Corsini A, Corradini S, Fracassi F. Symmetric dimethylarginine concentrations in dogs with hypothyroidism before and after treatment with levothyroxine. *J Small Anim Pract* 2021; 62: 89-96.

Diaz-Espineira MM, Mol JA, van den Ingh TS, van der Vlugt-Meijer RH, Rijnberk A, Kooistra HS. Functional and morphological changes in the adenohypophysis of dogs with induced primary hypothyroidism: loss of TSH hypersecretion, hypersomatotropism, hypoprolactinemia, and pituitary enlargement with transdifferentiation. *Domest Anim Endocrinol* 2008a; 35: 98-111.

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* 2008b; 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.

Dillitzer N, Becker N, Kienzle E. Intake of minerals, trace elements and vitamins in bone and raw food rations in adult dogs. *Br J Nutr* 2011; 106 Suppl 1: S53-6.

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

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

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

Dixon RM, Reid SW, Mooney CT. Treatment and therapeutic monitoring of canine hypothyroidism. *J Small Anim Pract* 2002; 43: 334-40.

Dodds WJ. Vaccination protocols for dogs predisposed to vaccine reactions. *J Am Anim Hosp Assoc* 2001; 37: 211-4.

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.

EUR-Lex Access to European Union law. Verordnung (EU) 2019/6 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 11. Dezember 2018 über Tierarzneimittel und zur Aufhebung der Richtlinie 2001/82/EG. [abgerufen am: 22.03.2023]. Verfügbar unter: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/DE/TXT/?uri=celex%3A32019R0006>.

FCI Fédération Cynologique Internationale (AISBL). FCI – Standard No. 291. Eurasier (Eurasian). 2020 [abgerufen am: 12.03.2023]. Verfügbar unter: <http://www.fci.be/Nomenclature/Standards/291g05-en.pdf>.

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

Ferm K, Bjornerfeldt S, Karlsson A, Andersson G, Nachreiner R, Hedhammar A. Prevalence of diagnostic characteristics indicating canine autoimmune lymphocytic thyroiditis in giant schnauzer and hovawart dogs. *J Small Anim Pract*

2009; 50: 176-9.

Finora K, Greco D. Hypothyroidism and myxedema coma. *Compend Contin Educ Vet* 2007; 29: 19-31; quiz 31-2.

Fliers E, Wiersinga WM. Myxedema coma. *Rev Endocr Metab Disord* 2003; 4: 137-41.

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 CB, Valentin SY, Scott-Moncrieff JC, Miller MA. Correlation of inflammation with adrenocortical atrophy in canine adrenalitis. *J Comp Pathol* 2013; 149: 268-79.

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.

Fritz TE, Zeman RC, Zelle MR. Pathology and familial incidence of thyroiditis in a closed beagle colony. *Exp Mol Pathol* 1970; 12: 14-30.

Gasser K. [Hormone-producing thyroid carcinoma in a female 10-year-old Australian Cattle Dog]. *Tierarztl Prax Ausg K Kleintiere Heimtiere* 2018; 46: 35-40.

Gaynor AR, Shofer FS, Washabau RJ. Risk factors for acquired megaesophagus in dogs. *J Am Vet Med Assoc* 1997; 211: 1406-12.

Gerber M, Fischer A, Jagannathan V, Drögemüller M, Drögemüller C, Schmidt

MJ, Bernardino F, Manz E, Matiasek K, Rentmeister K, Leeb T. A deletion in the VLDLR gene in Eurasier dogs with cerebellar hypoplasia resembling a Dandy-Walker-like malformation (DWLM). *PLoS One* 2015; 10: e0108917.

Giza EG, Plonek M, Nicpon JM, Wrzosek MA. Electrodiagnostic studies in presumptive primary hypothyroidism and polyneuropathy in dogs with reevaluation during hormone replacement therapy. *Acta Vet Scand* 2016; 58: 32.

Gommeren K, Van Hoek I, Lefebvre HP, Benchekroun G, Smets P, Daminet S. Effect of Thyroxine Supplementation on Glomerular Filtration Rate in Hypothyroid Dogs. *J Vet Intern Med* 2009; 23: 844-9.

González-Villar F, Pérez-Bravo F. Determination of autoantibodies in dogs with diabetes mellitus. *Vet World* 2021; 14: 2694-8.

Gookin JL, Trepanier LA, Bunch SE. Clinical hypothyroidism associated with trimethoprim-sulfadiazine administration in a dog. *J Am Vet Med Assoc* 1999; 214: 1028-31, 1.

Gosselin SJ, Capen CC, Martin SL, Targowski SP. Biochemical and immunological investigations on hypothyroidism in dogs. *Can J Comp Med* 1980; 44: 158-68.

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, Lundquist RB, Refsal KR, Nachreiner RF. A 12-month prospective study of 234 thyroglobulin antibody positive dogs which had no laboratory evidence of thyroid dysfunction (Abstract). *J Vet Intern Med* 2001a: 298.

Graham PA, Nachreiner RF, Refsal KR, Provencher-Bolliger AL. Lymphocytic thyroiditis. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 2001b; 31: 915-33, vi-vii.

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

Guglielmini C, Berlanda M, Fracassi F, Poser H, Koren S, Baron Toaldo M. Electrocardiographic and echocardiographic evaluation in dogs with hypothyroidism before and after levothyroxine supplementation: A prospective controlled study. *J Vet Intern Med* 2019; 33: 1935-42.

Gulikers KP, Panciera DL. Evaluation of the effects of clomipramine on canine thyroid function tests. *J Vet Intern Med* 2003; 17: 44-9.

Haines DM, Lording PM, Penhale WJ. The detection of canine autoantibodies to thyroid antigens by enzyme-linked immunosorbent assay, hemagglutination and indirect immunofluorescence. *Can J Comp Med* 1984a; 48: 262-7.

Haines DM, Lording PM, Penhale WJ. Survey of thyroglobulin autoantibodies in dogs. *Am J Vet Res* 1984b; 45: 1493-7.

Haines JM. Survey of owners on population characteristics, diagnosis, and environmental, health, and disease associations in dogs with megaesophagus. *Res Vet Sci* 2019; 123: 1-6.

Haley PJ, Hahn FF, Muggenburg BA, Griffith WC. Thyroid neoplasms in a colony of beagle dogs. *Vet Pathol* 1989; 26: 438-41.

Hanson JM, Tengvall K, Bonnett BN, Hedhammar Å. Naturally Occurring Adrenocortical Insufficiency--An Epidemiological Study Based on a Swedish-Insured Dog Population of 525,028 Dogs. *J Vet Intern Med* 2016; 30: 76-84.

Hargis AM, Stephens LC, Benjamin SA, Brewster RD, Brooks RK. Relationship of hypothyroidism to diabetes mellitus, renal amyloidosis, and thrombosis in purebred beagles. *Am J Vet Res* 1981; 42: 1077-81.

Harper A, Blackwood L, Mason S. Investigation of thyroid function in dogs treated with the tyrosine kinase inhibitor toceranib. *Vet Comp Oncol* 2020; 18: 433-7.

Hegstad-Davies RL, Torres SM, Sharkey LC, Gresch SC, Muñoz-Zanzi CA, Davies PR. Breed-specific reference intervals for assessing thyroid function in seven dog breeds. *J Vet Diagn Invest* 2015; 27: 716-27.

Henik RA, Dixon RM. Intravenous administration of levothyroxine for treatment of suspected myxedema coma complicated by severe hypothermia in a dog. *J Am Vet Med Assoc* 2000; 216: 713-7, 685.

Heseltine JC, Panciera DL, Troy GC, Monroe WE, Brooks MB, Feldman BF. Effect of levothyroxine administration on hemostatic analytes in Doberman Pinschers with von Willebrand disease. *J Vet Intern Med* 2005; 19: 523-7.

Hess RS, Saunders HM, Van Winkle TJ, Ward CR. Concurrent disorders in dogs with diabetes mellitus: 221 cases (1993-1998). *J Am Vet Med Assoc* 2000; 217: 1166-73.

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.

Hogenesch H, Azcona-Olivera J, Scott-Moncrieff C, Snyder PW, Glickman LT. Vaccine-induced autoimmunity in the dog. *Adv Vet Med* 1999; 41: 733-47.

Hrovat A, De Keuster T, Kooistra HS, Duchateau L, Oyama MA, Peremans K, Daminet S. Behavior in dogs with spontaneous hypothyroidism during treatment with levothyroxine. *J Vet Intern Med* 2019; 33: 64-71.

Hume KR, Rizzo VL, Cawley JR, Balkman CE. Effects of Toceranib Phosphate on the Hypothalamic-Pituitary-Thyroid Axis in Tumor-Bearing Dogs. *J Vet Intern Med* 2018; 32: 377-83.

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.

Iversen L, Jensen AL, Hoier R, Skydsgaard M, Kristensen F. Development and validation of an improved enzyme-linked immunosorbent assay for the detection of thyroglobulin autoantibodies in canine serum samples. *Domest Anim Endocrinol* 1998; 15: 525-36.

Jaggy A, Oliver JE, Ferguson DC, Mahaffey EA, Jun TG. 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 ¹³¹I-Induced Hypothyroidism on Indices of Reproductive Function in Adult Male Dogs. *J Vet Intern Med* 1999; 13: 104-10.

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

Johnstone T, Terzo E, Mooney CT. Hypothyroidism associated with acromegaly and insulin-resistant diabetes mellitus in a Samoyed. *Aust Vet J* 2014; 92: 437-42.

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.

Kaptein EM, Moore GE, Ferguson DC, Hoenig M. Effects of prednisone on thyroxine and 3,5,3'-triiodothyronine metabolism in normal dogs. *Endocrinology*

1992; 130: 1669-79.

Kemppainen RJ, Clark TP. Etiopathogenesis of canine hypothyroidism. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 1994; 24: 467-76.

Kemppainen RJ, Behrend EN. Diagnosis of canine hypothyroidism. Perspectives from a testing laboratory. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 2001; 31: 951-62, vii.

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 WER. Association of canine hypothyroidism with a common major histocompatibility complex DLA class II allele. *Tissue Antigens* 2006a; 68: 82-6.

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* 2006b; 67: 53-6.

Kennedy LJ, Barnes A, Short A, Brown JJ, Seddon J, Fleeman L, Brkljacic M, Happ GM, Catchpole B, Ollier WE. Canine DLA diversity: 3. Disease studies. *Tissue Antigens* 2007; 69 Suppl 1: 292-6.

Kim Y-H, Kim J-H, Lee H-S, Cho H-S, Park J-H, Park C. A case of hypothyroidism concurrent with myxedema coma in a Cocker spaniel dog. *Korean J Vet Serv* 2012; 35: 159-63.

Kintzer PP, Peterson ME. Nuclear medicine of the thyroid gland. Scintigraphy and radioiodine therapy. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 1994; 24: 587-605.

Kölle P, Schmidt M. [Raw-meat-based diets (RMBD) as a feeding principle for dogs]. *Tierarztl Prax Ausg K Kleintiere Heimtiere* 2015; 43: 409-19; quiz 20.

Kooistra HS, Rijnberk A, van den Ingh TSGAM. Polyglandular deficiency syndrome in a boxer dog: Thyroid hormone and glucocorticoid deficiency. *Veterinary Quarterly* 1995; 17: 59-63.

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.

Kour H, Chhabra S, Randhawa CS. Prevalence of hypothyroidism in dogs. *Pharma Innov J* 2020; 9: 70-72.

Kowalewski K, Kolodej A. Myoelectrical and mechanical activity of stomach and intestine in hypothyroid dogs. *Am J Dig Dis* 1977; 22: 235-40.

Küblbeck C (2003). Untersuchungen zur Jodversorgung von Hunden und Katzen in Frankreich. In: Institut für Physiologie, Physiologische Chemie und Tierernährung, Lehrstuhl für Tierernährung und Diätetik. Ludwig-Maximilians-Universität München, München.

Lang F, Föller M. Schilddrüsenhormone. In: *Physiologie des Menschen: mit Pathophysiologie*. Brandes R, Lang F, Schmidt RF, editors. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg 2019. 932-936.

Lauda A, Bruehschwein A, Ficek J, Schmidt MJ, Klima A, Meyer-Lindenberg A, Fischer A. Caudal Fossa Ratio in Normal Dogs and Eurasier Dogs with VLDLR-Associated Genetic Cerebellar Hypoplasia. *Front Vet Sci* 2017; 4: 241.

Le Traon G, Burgaud S, Horspool LJI. Pharmacokinetics of total thyroxine in dogs after administration of an oral solution of levothyroxine sodium. *J Vet Pharmacol Ther* 2008; 31: 95-101.

Lee JJ, Larsson C, Lui WO, Hoog A, Von Euler H. A dog pedigree with familial medullary thyroid cancer. *Int J Oncol* 2006; 29: 1173-82.

Lee WM, Diaz-Espineira M, Mol JA, Rijnberk A, Kooistra HS. Primary hypothyroidism in dogs is associated with elevated GH release. *J Endocrinol* 2001; 168: 59-66.

Lewis VA, Morrow CMK, Jacobsen JA, Lloyd WE. A Pivotal Field Study to Support the Registration of Levothyroxine Sodium Tablets for Canine Hypothyroidism. *J Am Anim Hosp Assoc* 2018; 54: 201-8.

Liptak JM. Canine thyroid carcinoma. *Clin Tech Small Anim Pract* 2007; 22: 75-81.

Lucke VM, Gaskell CJ, Wotton PR. Thyroid pathology in canine hypothyroidism. *J Comp Pathol* 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.

Manning PJ. Thyroid gland and arterial lesions of Beagles with familial hypothyroidism and hyperlipoproteinemia. *Am J Vet Res* 1979; 40: 820-8.

Markou K, Georgopoulos N, Kyriazopoulou V, Vagenakis AG. Iodine-Induced hypothyroidism. *Thyroid* 2001; 11: 501-10.

Mebis L, Van den Berghe G. Thyroid axis function and dysfunction in critical illness. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism* 2011; 25: 745-57.

Miller J, Popiel J, Chelmonska-Soyta A. Humoral and Cellular Immune Response in Canine Hypothyroidism. *J Comp Pathol* 2015; 153: 28-37.

Milne KL, Hayes HM, Jr. Epidemiologic features of canine hypothyroidism.

Cornell Vet 1981; 71: 3-14.

Momota Y, Yamamoto M, Yoshimatsu H, Satoshi N, Shigihara K, Yasuda A, Hayakawa N, Ikezawa M, Tani K, Mori A, Sako T. Nodular cutaneous mucinosis in a hypothyroid dog--a severe form of myxoedema. *Vet Dermatol* 2016; 27: 61-2.

Mooney CT, Shiel RE, Dixon RM. Thyroid hormone abnormalities and outcome in dogs with non-thyroidal illness. *J Small Anim Pract* 2008; 49: 11-6.

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

Möstl E. Spezielle Endokrinologie. In: Engelhardt Wv, Breves G, editors. *Physiologie der Haustiere*, 3., vollständig überarbeitete Auflage. Stuttgart: Enke Verlag in MVS Medizinverlage Stuttgart GmbH & Co. KG 2010. 515-534.

Musser E, Graham WR. Familial occurrence of thyroiditis in purebred beagles. *Lab Anim Care* 1968; 18: 58-68.

Nachreiner RF, Refsal KR, Graham PA, Hauptman J, Watson GL. Prevalence of autoantibodies to thyroglobulin in dogs with nonthyroidal illness. *Am J Vet Res* 1998; 59: 951-5.

Nachreiner RF, Refsal KR, Graham PA, Bowman MM. Prevalence of serum thyroid hormone autoantibodies in dogs with clinical signs of hypothyroidism. *J Am Vet Med Assoc* 2002; 220: 466-71.

Nakazawa N, Sohda M, Ogata K, Baatar S, Ubukata Y, Kuriyama K, Hara K, Suzuki M, Yanoma T, Kimura A, Kogure N, Sano A, Sakai M, Yokobori T, Oue A, Mochiki E, Kuwano H, Shirabe K, Koibuchi N, Saeki H. Thyroid hormone activated upper gastrointestinal motility without mediating gastrointestinal hormones in conscious dogs. *Sci Rep* 2021; 11: 9975.

National Research Council, Division on Earth and Life Studies, Board on Agriculture and Natural Resources, Committee on Animal Nutrition, Subcommittee on Dog and Cat Nutrition. Nutrient Requirements of Dogs and Cats. Animal nutrition series. Nutrient Requirements of Domestic Animals. National Academies Press, Washington, D.C. 2006. 424.

Nelson RW, Couto CG, Grauer GF, Hawkins EC, Johnson CA, Lappin MR, Scott-Moncrieff JCR, Taylor SM, Ware WA, Watson PJ, Willard MD, Bunch SE, Delaney SJ, Elliott DA. Hypoadrenokortizismus. In: Innere Medizin der Kleintiere, 2. Auflage. Nelson RW, Couto CG, editors. München, Deutschland: Elsevier GmbH, Urban & Fischer Verlag, München 2010a. 865-70.

Nelson RW, Couto CG, Grauer GF, Hawkins EC, Johnson CA, Lappin MR, Scott-Moncrieff JCR, Taylor SM, Ware WA, Watson PJ, Willard MD, Bunch SE, Delaney SJ, Elliott DA. Caniner Diabetes mellitus. In: Innere Medizin der Kleintiere, 2. Auflage. Nelson RW, Couto CG, editors. München, Deutschland: Elsevier GmbH, Urban & Fischer Verlag, München 2010b. 796-813.

Nelson RW, Couto CG, Grauer GF, Hawkins EC, Johnson CA, Lappin MR, Scott-Moncrieff JCR, Taylor SM, Ware WA, Watson PJ, Willard MD, Bunch SE, Delaney SJ, Elliott DA. Caniner Hyperadrenokortizismus. In: Innere Medizin der Kleintiere, 2. Auflage. Nelson RW, Couto CG, editors. München, Deutschland: Elsevier GmbH, Urban & Fischer Verlag, München 2010c. 839-859.

Nelson RW, Couto CG, Grauer GF, Hawkins EC, Johnson CA, Lappin MR, Scott-Moncrieff JCR, Taylor SM, Ware WA, Watson PJ, Willard MD, Bunch SE, Delaney SJ, Elliott DA. Canine Hypothyreose. In: Innere Medizin der Kleintiere, 2. Auflage. Nelson RW, Couto CG, editors. München: Elsevier GmbH, Urban & Fischer Verlag, München 2010d. 755-773.

Nelson RW, Reusch CE. Animal models of disease: classification and etiology of diabetes in dogs and cats. *J Endocrinol* 2014; 222: T1-9.

Nesbitt GH, Izzo J, Peterson L, Wilkins RJ. Canine hypothyroidism: a

retrospective study of 108 cases. *J Am Vet Med Assoc* 1980; 177: 1117-22.

Nijhuis AH, Stokhof AA, Huisman GH, Rijnberk A. ECG changes in dogs with hypothyroidism. *Tijdschr Diergeneeskd* 1978; 103: 736-41.

Nuttall WO. Iodine deficiency in working dogs. *N Z Vet J* 1986; 34: 72.

O'Neill DG, Khoo JSP, Brodbelt DC, Church DB, Pegram C, Geddes RF. Frequency, breed predispositions and other demographic risk factors for diagnosis of hypothyroidism in dogs under primary veterinary care in the UK. *Canine Med Genet* 2022; 9: 11.

O'Neill DG, Church DB, McGreevy PD, Thomson PC, Brodbelt DC. Prevalence of disorders recorded in dogs attending primary-care veterinary practices in England. *PLoS One* 2014; 9: e90501.

Oberbauer AM, Belanger JM, Bellumori T, Bannasch DL, Famula TR. Ten inherited disorders in purebred dogs by functional breed groupings. *Canine Genet Epidemiol* 2015; 2: 9.

Ortiga-Carvalho TM, Chiamolera MI, Pazos-Moura CC, Wondisford FE. Hypothalamus-Pituitary-Thyroid Axis. *Compr Physiol* 2016; 6: 1387-428.

Paik J, Kang JH, Chang D, Yang MP. Cardiogenic Pulmonary Edema in a Dog Following Initiation of Therapy for Concurrent Hypoadrenocorticism and Hypothyroidism. *J Am Anim Hosp Assoc* 2016; 52: 378-84.

Panakova L, Koch H, Kolb S, Mueller RS. Thyroid Testing in Sloughis. *J Vet Intern Med* 2008; 22: 1144-8.

Pancieria DL, Johnson GS. Plasma von Willebrand factor antigen concentration in dogs with hypothyroidism. *J Am Vet Med Assoc* 1994; 205: 1550-3.

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

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

Panciera DL, Johnson GS. Plasma von Willebrand factor antigen concentration and buccal mucosal bleeding time in dogs with experimental hypothyroidism. *J Vet Intern Med* 1996; 10: 60-4.

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, Refsal KR, Sennello KA, Ward DL. Effects of deracoxib and aspirin on serum concentrations of thyroxine, 3,5,3'-triiodothyronine, free thyroxine, and thyroid-stimulating hormone in healthy dogs. *Am J Vet Res* 2006; 67: 599-603.

Pancotto T, Rossmeisl JH, Jr., Panciera DL, Zimmerman KL. Blood-brain-barrier disruption in chronic canine hypothyroidism. *Vet Clin Pathol* 2010; 39: 485-93.

Patzl M, Mostl E. Determination of autoantibodies to thyroglobulin, thyroxine and triiodothyronine in canine serum. *J Vet Med A Physiol Pathol Clin Med* 2003; 50: 72-8.

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.

Phillips DE, Harkin KR. Hypothyroidism and myocardial failure in two Great

Danes. *J Am Anim Hosp Assoc* 2003; 39: 133-7.

Pijnacker T, Kooistra HS, Vermeulen CF, van der Vinne M, Prins M, Galac S, Mol JA. Use of basal and TRH-stimulated plasma growth hormone concentrations to differentiate between primary hypothyroidism and nonthyroidal illness in dogs. *J Vet Intern Med* 2018; 32: 1319-24.

Pikula J, Pikulova J, Bandouchova H, Hajkova P, Faldyna M. Schmidt's syndrome in a dog: a case report. *Veterinari Medicina* 2007: 419-22.

Pinilla M, Shiel RE, Brennan SF, McAllister H, Mooney CT. Quantitative thyroid scintigraphy in greyhounds suspected of primary hypothyroidism. *Vet Radiol Ultrasound* 2009; 50: 224-9.

Pullen WH, Hess RS. Hypothyroid dogs treated with intravenous levothyroxine. *J Vet Intern Med* 2006; 20: 32-7.

Radosta LA, Shofer FS, Reisner IR. Comparison of thyroid analytes in dogs aggressive to familiar people and in non-aggressive dogs. *Vet J* 2012; 192: 472-5.

Rajatanavin R, Fang SL, Pino S, Laurberg P, Braverman LE, Smith M, Bullock LP. Thyroid hormone antibodies and Hashimoto's thyroiditis in mongrel dogs. *Endocrinology* 1989; 124: 2535-40.

Ramsey IK, Evans H, Herrtage ME. Thyroid-stimulating hormone and total thyroxine concentrations in euthyroid, sick euthyroid and hypothyroid dogs. *J Small Anim Pract* 1997; 38: 540-5.

Randolph JF, Lamb SV, Cheraskin JL, Schanbacher BJ, Salerno VJ, Mack KM, Scarlett JM, Place NJ. Free thyroxine concentrations by equilibrium dialysis and chemiluminescent immunoassays in 13 hypothyroid dogs positive for thyroglobulin antibody. *J Vet Intern Med* 2015; 29: 877-81.

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.

Reusch CE, Gerber B, Boretti FS. Serum fructosamine concentrations in dogs with hypothyroidism. *Vet Res Commun* 2002; 26: 531-6.

Reusch CE, Boretti FS. Hypothyreose beim Hund. *Fachpraxis* 2006; 49: 2-12.

Ringstad NK, Lingaas F, Thoresen SI. Breed distributions for diabetes mellitus and hypothyroidism in Norwegian dogs. *Canine Med Genet* 2022; 9: 9.

Rossmeisl JH, Duncan RB, Inzana KD, Panciera DL, Shelton GD. Longitudinal study of the effects of chronic hypothyroidism on skeletal muscle in dogs. *Am J Vet Res* 2009; 70: 879-89.

Rossmeisl JH, Jr. Resistance of the peripheral nervous system to the effects of chronic canine hypothyroidism. *J Vet Intern Med* 2010; 24: 875-81.

Rote Liste® Service GmbH. Rote Liste PatientenInfoService Gebrauchsinformationsverzeichnis Deutschland: THYROGEN 0,9 mg Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung. 2023 [abgerufen am: 22.03.2023]. Verfügbar unter: <https://www.patienteninfo-service.de/a-z-liste/t/thyrogen-09-mg-pulver-zur-herstellung-einer-injektionsloesung>.

Sasaki N, Nagata N, Morishita K, Osuga T, Sasaoka K, Yokoyama N, Ohta H, Takiguchi M. An area ratio of thyroid gland to common carotid artery for evaluating the thyroid gland size. *J Vet Med Sci* 2020; 82: 1012-6.

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.

Schaefer S, Hassa PO, Sieber-Ruckstuhl NS, Piechotta M, Reusch CE, Roschitzki B, Boretti FS. Characterization of recombinant human and bovine thyroid-stimulating hormone preparations by mass spectrometry and determination of their endotoxin content. *BMC Vet Res* 2013; 9: 141.

Scharf VF, Oblak ML, Hoffman K, Skinner OT, Neal KM, Cocca CJ, Duffy DJ, Wallace ML. Clinical features and outcome of functional thyroid tumours in 70 dogs. *J Small Anim Pract* 2020; 61: 504-11.

Schlienger JL, Goichot B, Grunenberger F. [Iodine and thyroid function]. *Rev Med Interne* 1997; 18: 709-16.

Schoeman JP, Rees P, Herrtage ME. Endocrine predictors of mortality in canine babesiosis caused by *Babesia canis rossi*. *Vet Parasitol* 2007; 148: 75-82.

Schoeman JP, Herrtage ME. Serum thyrotropin, thyroxine and free thyroxine concentrations as predictors of mortality in critically ill puppies with parvovirus infection: a model for human paediatric critical illness? *Microbes Infect* 2008; 10: 203-7.

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, Azcona-Olivera J, Glickman NW, Glickman LT, HogenEsch H. Evaluation of antithyroglobulin antibodies after routine vaccination in pet and research dogs. *J Am Vet Med Assoc* 2002; 221: 515-21.

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.

Scuderi M, Bessey L, Snead E, Burgess H, Carr A. Congenital Type III von Willebrand's disease unmasked by hypothyroidism in a Shetland sheepdog. *Can Vet J* 2015; 56: 937-41.

Seckerdieck F, Mueller RS. Recurrent pyoderma and its underlying primary diseases: a retrospective evaluation of 157 dogs. *Vet Rec* 2018; 182: 434.

Seelig DM, Whittemore JC, Lappin MR, Myers AM, Avery PR. Goitrous hypothyroidism associated with treatment with trimethoprim-sulfamethoxazole in a young dog. *J Am Vet Med Assoc* 2008; 232: 1181-5.

Shiel RE, Brennan SF, Omodo-Eluk AJ, Mooney CT. Thyroid hormone concentrations in young, healthy, pretraining greyhounds. *Vet Rec* 2007; 161: 616-9.

Shiel RE, Sist M, Nachreiner RF, Ehrlich CP, Mooney CT. Assessment of criteria used by veterinary practitioners to diagnose hypothyroidism in sighthounds and investigation of serum thyroid hormone concentrations in healthy Salukis. *J Am Vet Med Assoc* 2010; 236: 302-8.

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.

Simpson AC, McCown JL. Systemic hypertension in a dog with a functional thyroid gland adenocarcinoma. *J Am Vet Med Assoc* 2009; 235: 1474-9.

Skopek E, Patzl M, Nachreiner RF. Detection of autoantibodies against thyroid peroxidase in serum samples of hypothyroid dogs. *Am J Vet Res* 2006; 67: 809-14.

Smallwood LJ, Barsanti JA. Hypoadrenocorticism in a family of leonbergers. *J Am Anim Hosp Assoc* 1995; 31: 301-5.

Strey S, Mischke R, Rieder J. [Hypothyroidism in dogs: an overview]. *Tierarztl Prax Ausg K Kleintiere Heimtiere* 2021; 49: 195-205.

Sundburg CR, Belanger JM, Bannasch DL, Famula TR, Oberbauer AM. Gonadectomy effects on the risk of immune disorders in the dog: a retrospective study. *BMC Vet Res* 2016; 12: 278.

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

Taeymans O. Thyroid Ultrasound in Dogs: a Review. *Ultrasound* 2009; 17: 137-43.

Tang WJ, Hurley JH. Catalytic Mechanism and Regulation of Mammalian Adenylyl Cyclases. *Mol Pharmacol* 1998; 54: 231-40.

Tani H, Nabetani T, Sasai K, Baba E. Proliferative responses to canine thyroglobulin of peripheral blood mononuclear cells from hypothyroid dogs. *J Vet Med Sci* 2005; 67: 363-8.

Thacker EL, Refsal KR, Bull RW. Prevalence of autoantibodies to thyroglobulin, thyroxine, or triiodothyronine and relationship of autoantibodies and serum concentrations of iodothyronines in dogs. *Am J Vet Res* 1992; 53: 449-53.

Thacker EL, Davis JM, Refsal KR, Bull RW. Isolation of thyroid peroxidase and lack of autoantibodies to the enzyme in dogs with autoimmune thyroid disease.

Am J Vet Res 1995; 56: 34-8.

Theon AP, Marks SL, Feldman ES, Griffey S. Prognostic factors and patterns of treatment failure in dogs with unresectable differentiated thyroid carcinomas treated with megavoltage irradiation. J Am Vet Med Assoc 2000; 216: 1775-9.

Torres SMF, McKeever PJ, Johnston SD. Hypothyroidism in a dog associated with trimethoprim-sulphadiazine therapy. Vet Dermatol 1996; 7: 105-8.

Tuohy JL, Worley DR, Withrow SJ. Outcome following simultaneous bilateral thyroid lobectomy for treatment of thyroid gland carcinoma in dogs: 15 cases (1994-2010). J Am Vet Med Assoc 2012; 241: 95-103.

Utsugi S, Saito M, Shelton GD. Resolution of polyneuropathy in a hypothyroid dog following thyroid supplementation. J Am Anim Hosp Assoc 2014; 50: 345-9.

Vaiman M, Nagibin A, Hagag P, Kessler A, Gavriel H. Hypothyroidism following partial thyroidectomy. Otolaryngol Head Neck Surg 2008; 138: 98-100.

van Rijn SJ, Galac S, Tryfonidou MA, Hesselink JW, Penning LC, Kooistra HS, Meij BP. The Influence of Pituitary Size on Outcome After Transsphenoidal Hypophysectomy in a Large Cohort of Dogs with Pituitary-Dependent Hypercortisolism. J Vet Intern Med 2016; 30: 989-95.

Vanmal B, Martlé V, Binst D, Smets P, Daminet S, Paepe D. Combined atypical primary hypoadrenocorticism and primary hypothyroidism in a dog. Vlaams Diergeneeskundig Tijdschrift 2016; 85: 355-364.

Violette NP, Ledbetter EC. Intracorneal stromal hemorrhage in dogs and its associations with ocular and systemic disease: 39 cases. Vet Ophthalmol 2017; 20: 27-33.

Violette NP, Ledbetter EC. Lipemic uveitis and its etiologies in dogs: 75 cases.

Vet Ophthalmol 2019; 22: 577-83.

Vollset I, Larsen HJ. Occurrence of autoantibodies against thyroglobulin in Norwegian dogs. Acta Vet Scand 1987; 28: 65-71.

Wilbe M, Sundberg K, Hansen IR, Strandberg E, Nachreiner RF, Hedhammar Å, Kennedy LJ, Andersson G, Björnerfeldt 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.

Wolford ST, Schroer RA, Gohs FX, Gallo PP, Falk HB, Dente AR. Effect of age on serum chemistry profile, electrophoresis and thyroid hormones in beagle dogs two weeks to one year of age. Vet Clin Pathol 1988; 17: 35-42.

Yilmaz, Z., Golcu, E., Yalcin, E., Aytug, N. T3, T4 and TSH concentrations in dogs with non-thyroidal illness. Indian Veterinary Journal 2003; 80 (1): 49-51.

Young DW, Haines DM, Kemppainen RJ. The relationship between autoantibodies to triiodothyronine (T3) and thyroglobulin (Tg) in the dog. Autoimmunity 1991; 9: 41-6.

Yun T, Na Y, Lee D, Koo Y, Chae Y, Nam H, Kang BT, Yang MP, Kim H. Case Report: Technetium-99m Pertechnetate Scintigraphy Findings in a Dog With Iodine Deficiency-Induced Goitrous Hypothyroidism. Front Vet Sci 2022; 9: 922456.

Ziener ML, Dahlgren S, Thoresen SI, Lingaas F. Genetics and epidemiology of hypothyroidism and symmetrical onychomadesis in the Gordon setter and the English setter. Canine Genet Epidemiol 2015; 2: 12.

Zimmermann MB, Boelaert K. Iodine deficiency and thyroid disorders. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2015; 3: 286-95.

VIII. DANKSAGUNG

Als erstes möchte ich Frau Prof. Dr. Katrin Hartmann dafür danken, dass sie mir die Promotion am Lehrstuhl für Innere Medizin der Kleintiere ermöglicht hat.

Im Besonderen möchte ich mich ganz herzlich bei Frau Prof. Dr. Andrea Fischer und Frau Dr. Astrid Wehner-Fleischberger für ihre Unterstützung und Betreuung sowohl fachlicher als auch organisatorischer Art und ihre Begleitung während des Promotionsvorhabens bedanken. Ihre unermüdlichen Korrekturen, konstruktiven Verbesserungsvorschläge und die effektiven Besprechungen haben mir im Wesentlichen dabei geholfen, das Paper und die Dissertation fortlaufend zu verbessern.

Außerdem möchte ich Herrn Prof. Dr. Helmut Küchenhoff und Herrn Dr. Yuri Zablotki für die Beratung hinsichtlich der Statistik und ihre Unterstützung bei der statistischen Analyse danken.

Des Weiteren danke ich allen Co-Autoren des Papers für ihre Korrekturen und Beiträge.

Mein ausdrücklicher Dank geht ferner an den Zuchtverein *Kynologische Zuchtgemeinschaft Eurasier e.V.* für das Sammeln und die Bereitstellung der Daten. Ohne ihr Engagement wäre diese Arbeit nicht möglich gewesen. Insbesondere möchte ich Herrn Dr. Peter Schibol und Herrn Walter Vorbeck danken.

In diesem Zuge möchte ich natürlich auch allen Besitzern und ihren Hunden danken, die am Programm des Zuchtvereins teilgenommen und somit die Datensammlung überhaupt ermöglicht haben.

Abschließend danke ich von ganzem Herzen meiner Familie und von meinen Freunden besonders Nadja Schäfer und Rosemarie Francis-Binder, dass sie mich während dieser ganzen Zeit bestärkt, unterstützt und ermutigt haben und mir stets und unermüdlich mit ihren Ratschlägen zur Seite standen. Durch eure Unterstützung konnte ich auch schwierigere Zeiten durchstehen, vielen lieben Dank!