

# Klinische, hämatologische, biochemische und endokrinologische Aspekte bei 32 Hunden mit Hypothyreose

F. S. Boretti<sup>1</sup>, I. Breyer-Haube<sup>2</sup>, B. Kaspers<sup>2</sup>, C. E. Reusch<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Klinik für Kleintiermedizin der Universität Zürich, <sup>2</sup>Institut für Physiologie, Physiologische Chemie und Tierernährung der Universität München

## Zusammenfassung

Von März 1996 bis August 2001 wurde an der Klinik für Kleintiermedizin der Universität Zürich bei 32 Hunden eine Hypothyreose diagnostiziert. Überwiegend waren Hunde grosser Rassen betroffen. Zu den häufigsten Symptomen gehörten Bewegungsunlust, Adipositas, Haarkleid- und Hautveränderungen, sowie neurologische und gastroenterologische Symptome. Bei den hämatologischen und blutchemischen Untersuchungen standen Anämie, Hypercholesterinämie, Hypertriglyceridämie und erhöhtes Serum-Fruktosamin im Vordergrund. Bei 29 Hunden lag das T4 unterhalb des Referenzbereichs ( $<1.5 \mu\text{g}/\text{dl}$ ), bei einem weiteren Hund mit  $1.6 \mu\text{g}/\text{dl}$  an dessen unterer Grenze. Ein Hund hatte ein T4 im mittleren Referenzbereich ( $3.4 \mu\text{g}/\text{dl}$ ), bei einem weiteren war es sehr stark erhöht ( $206.8 \mu\text{g}/\text{dl}$ ), in beiden Fällen wird von einer falschen Erhöhung durch *in-vitro* Interferenz mit T4-Autoantikörpern ausgegangen. Die Diagnose wurde in allen Fällen mittels TSH-Stimulationstest gestellt. Parallel dazu wurde das endogene TSH gemessen (cTSH), das jedoch nur bei 60% der Hunde erhöht war. Thyreoglobulin-Antikörper wurden bei rund 67% der Hunde nachgewiesen. Die Hypothyreose gehört in der Schweiz zu den eher seltenen Endokrinopathien. Die Diagnosestellung kann unter Praxisverhältnissen schwierig sein, da das TSH für die Durchführung des nach wie vor als Goldstandard geltenden TSH-Stimulationstest für die Verabreichung beim Hund nicht zugelassen ist. Die Messung des cTSH mit den derzeit verfügbaren Testsystemen ergibt bei einem Grossteil der hypothyreoten Hunde normale Werte und ist daher nur eingeschränkt hilfreich. Die T4-Konzentration ist bei Hunden mit Hypothyreose meist erniedrigt, bei Vorliegen von Autoantikörpern kann sie jedoch auch normal oder erhöht sein.

**Schlüsselwörter:** Hypothyreose – TSH – T4 – Anti-Thyreoglobulin-Antikörper.

## Clinical, haematological, biochemical and endocrinological aspects of canine hypothyroidism in Switzerland

During the years of 1996–2001, hypothyroidism was diagnosed at the clinic for small animal internal medicine, University of Zurich, in 32 dogs. Most of the dogs were large breeds. The most frequent clinical characteristics observed were exercise intolerance, obesity, dermatological, neurological and gastrointestinal signs. Predominant laboratory abnormalities were a low red blood cell count, increased concentration of cholesterol, triglycerides and fructosamin. 29 dogs had a T4 below the reference range ( $<1.5 \mu\text{g}/\text{dl}$ ), one dog had a T4 at the lower limit thereof ( $1.6 \mu\text{g}/\text{dl}$ ). One dog had a T4 within the reference range ( $3.4 \mu\text{g}/\text{dl}$ ), another had a very high T4 of  $206.8 \mu\text{g}/\text{dl}$ ; the results of the latter 2 dogs were interpreted as incorrectly increased T4 values due to *in vitro* interference with T4-autoantibodies. Diagnosis was confirmed in all of the dogs based on TSH-stimulation testing. Endogenous TSH (cTSH) measured parallelly, was elevated in only 60% of the dogs. In about 67% of the dogs, hypothyroidism was associated with thyroglobulin-autoantibodies. Canine hypothyroidism is a rather rare endocrine disorder in Switzerland. The TSH-stimulation test remains the gold standard in confirming the disease; a definitive diagnosis can be challenging for practitioners because bovine TSH, used for the TSH-stimulation test is not licensed for use in dogs. Since assessment of cTSH using current assays shows normal values in a high percentage of hypothyroid dogs, the diagnostic value is only limited. In most of the hypothyroid dogs T4 is decreased, with the presence of autoantibodies to T4, it can be normal or increased.

**Key words:** hypothyroidism – TSH – T4 – anti-thyreoglobulin-antibodies

## Einleitung

Die primäre Hypothyreose gehört laut englischsprachiger Literatur zu den häufigen endokrinen Erkrankungen des Hundes und tritt bevorzugt bei mittelalten und alten Hunden auf. Einige Rassen wie Golden Retriever, Dobermann, Cocker-Spaniel, Chow Chow und Boxer scheinen mindestens im amerikanischen Raum eine erhöhte Anfälligkeit aufzuweisen (Milne und Hayes, 1981; Panciera, 1994). Eine Geschlechtsdisposition konnte beim Hund nicht eindeutig gezeigt werden. Da Schilddrüsenhormone multiple metabolische Prozesse des Körpers regulieren, bewirkt ein Mangel ein komplexes Muster von pathophysiologischen Veränderungen. Das klinische Erscheinungsbild des hypothyreoten Hundes ist entsprechend vielfältig und nicht pathognomonisch. Im Vordergrund stehen Apathie, Bewegungsunlust, Gewichtszunahme, Kälteintoleranz sowie Haut- und Haarkleidveränderungen, wie beispielsweise Alopezie oder Seborrhoe. Ebenfalls beschrieben sind verschiedene neurologische Störungen, wie generalisierte neuromuskuläre Schwäche, Monoparese, peripheres Vestibulärsyndrom, Larynxparalyse, Megaösophagus, Enzephalopathie (Myxödemkoma), epileptiforme Anfälle, Reizbarkeit und Aggressivität (Bichsel et al., 1988; Jaggy et al., 1994b; Cizinauskas et al., 2000). Labordiagnostisch findet man häufig eine leichte Anämie, erhöhte Serumlipide, sowie erhöhte Alanin-Aminotransferase (ALT), Aspartat-Aminotransferase (AST) und alkalische Phosphatase (ALP) (Panciera, 1994; Dixon et al., 1999).

Die klinischen Symptome und die hämatologischen und blutchemischen Veränderungen führen in der Regel zu einer Verdachtsdiagnose; die Diagnosesicherung erfordert die Durchführung spezieller Hormonuntersuchungen. Die alleinige Messung der Serumgesamtthyroxinkonzentration (T4) ist hierfür nicht ausreichend, da neben einer Hypothyreose auch zahlreiche nicht-thyreoidale Erkrankungen zu einem T4-Abfall führen können. Bis vor einigen Jahren war der TSH-Stimulationstest die Methode der Wahl. Dieser gilt zwar auch heute noch als Goldstandard für die Diagnose einer Hypothyreose, aufgrund der sehr limitierten Verfügbarkeit von bovinem TSH und dem hohen Preis von rekombinantem humanen TSH bleibt seine Durchführung jedoch weitgehend Universitätskliniken vorbehalten. Im Moment ist das unter Praxisverhältnissen am häufigsten durchgeführte Nachweisverfahren die gleichzeitige Messung von endogenem TSH und T4. Dahinter steckt die Überlegung, dass es bei einer Abnahme der Schilddrüsenfunktion zu einem Abfall des T4 bei gleichzeitigem kompensatorischen Anstieg des endogenen TSH kommt. Seit etwa Mitte der 90er Jahre ist die Messung des endogenen TSH des Hundes (cTSH) möglich. Die bisher veröffentlichten Studien, die zur überwiegenden

Mehrheit aus dem englischen Sprachraum stammen, weisen darauf hin, dass die hohen Erwartungen, die in den Parameter gerichtet wurden, nicht erfüllt werden. Im Unterschied zur Situation beim Menschen sind sowohl Sensitivität als auch Spezifität beim Hund nur mässig. Bisher wurde noch keine Studie zur Situation in der Schweiz publiziert. Die Ziele unserer Untersuchung waren daher:

- a) einen Überblick über die klinischen, hämatologischen und blutchemischen Veränderungen bei Hunden mit Hypothyreose in der Schweiz zu geben und die Resultate mit denjenigen anderer Untersucher zu vergleichen,
- b) die Resultate der cTSH-Messungen, die gleichzeitig mit dem TSH-Stimulationstest durchgeführt wurden, aufzuzeigen und
- c) die Häufigkeit von Anti-Thyreoglobulin-Antikörpern (TgAAk) bei Hunden mit Hypothyreose zu untersuchen.

## Tiere, Material und Methoden

### Kriterien zur Aufnahme der Patienten in die Studie

Die Studie enthält die Daten von Hunden bei denen im Zeitraum von März 1996 bis August 2001 an der Klinik für Kleintiermedizin eine Hypothyreose diagnostiziert wurde. Die Diagnosestellung erfolgte mittels TSH-Stimulationstest: als hypothyreot galten Hunde mit einem T4 nach TSH-Applikation  $<1.6 \mu\text{g}/\text{dl}$  oder einem Anstieg von weniger als dem 1.5-fachen des Ausgangswertes.

Bei einem Hund mit sehr stark erhöhten T4-Werten vor und nach TSH-Gabe wurde die endgültige Diagnose anhand des freien T4 (fT4) und des cTSH gestellt (Hund A).

### Hämatologie, Blutchemie

Zur Bestimmung von Hämatokrit, Hämoglobin und Gesamtleukozyten wurde ein elektronisches Zellzählgerät (Cell-Dyn 3500 Hämatologie-Analyzer, Abbott, Baar, Schweiz) verwendet. Das Differentialblutbild wurde anhand von zweimal hundert Zellen im gefärbten Ausstrich (May-Grünwald-Giemsa) mikroskopisch bestimmt.

Die blutchemischen Parameter wurden mit dem Cobas-Integra Analyzer für klinische Chemie (Roche Diagnostics, Rotkreuz, Schweiz) ermittelt.

### TSH-Stimulationstest und T4-Bestimmung

Vor und 6 Stunden nach intramuskulärer Applikation von bovinem TSH (bovine Thyrotropic Hormone, Sigma, St. Louis, MO, 1 U/Hund bis 25 kg Körpergewicht KGW, 2 U/Hund bei einem KGW grösser oder gleich 25 kg) erfolgte eine Blutentnahme aus der

Vena jugularis. Die Bestimmung des T4 erfolgte im Serum mittels RIA (Enzym-Labor Weber AG, St. Gallen), die Messung des fT4 bei Hund A mittels Gleichgewichtsdialyse-Assay (Animal Health Diagnostic Laboratory, Michigan State University, USA)<sup>1</sup>. Im folgenden werden T4-Werte vor Stimulation als T4-Werte, solche nach TSH-Stimulation als post-TSH-T4-Werte bezeichnet.

### cTSH

Die Bestimmung des cTSH (aus den Proben, die vor TSH-Applikation entnommen wurden) erfolgte bei 31 Hunden mittels ELISA (Labor des Department of Clinical Sciences of Companion Animals, Utrecht, NL). Bei Hund A wurde das cTSH mittels IRMA bestimmt (Animal Health Diagnostic Laboratory, Michigan State University, USA)<sup>2</sup>.

### Bestimmung von Antikörpern

Die Bestimmung der TgAAk wurde von einer Ausnahme abgesehen, mittels ELISA durchgeführt (Institut für Physiologie, Physiologische Chemie und Tierernährung der Tiermedizinischen Fakultät München (Deeg et al., 1997).

Bei Hund A wurden T4- und T3-Autoantikörper mittels eines adaptierten Protokolls nach Young und Mitarbeiter (1985) und die TgAAk nach der von Nachreiner und Mitarbeiter (1998) beschriebenen Methode im Animal Health Diagnostic Laboratory, Michigan State University, USA bestimmt<sup>3</sup>.

### Statistik

Die statistischen Auswertungen erfolgten mit dem Statistikprogramm SPSS (Statistical Package for the Social Science) Software Pakets für Windows Vers. 10. Es werden Wertebereiche und Medianwerte angegeben. Korrelationen wurden nach Spearman berechnet,  $P < 0.05$  galt als signifikant.

### Ergebnisse

Insgesamt erfüllten 32 Hunde die Einschlusskriterien für die Aufnahme in die Studie. Fünfzehn Hunde waren von verschiedenen Tierärzten für eine Ab-

klärung überwiesen worden: 3 mit Verdacht einer Hypothyreose zur Durchführung eines TSH-Stimulationstestes, 2 wegen Verdacht auf ein Herzproblem, 2 wegen Krampfanfällen, je ein Hund mit Hautproblemen, Müdigkeit und Bewegungsunlust, erhöhten Leberenzymen, Lymphadenopathie, Schnarchen, Ileusverdacht, Anorexie und Speicheln, sowie ein Fall ohne Angabe des Überweisungsgrundes.

Von den 22 Hunden, bei denen Verlaufskontrollen in der Klinik für Kleintiermedizin durchgeführt wurden, zeigten alle wenige Wochen nach Beginn der Thyroxintherapie eine deutliche Verbesserung bzw. Verschwinden ihrer Symptome.

### Rassen-, Alters- und Geschlechtsverteilung

Es waren insgesamt 21 Rassen betroffen, meist kam jede Rasse nur einmal vor, bei 8 Hunden handelte es sich um Mischlinge. Das Körpergewicht lag zwischen 7.8 und 70.5 kg (Median 31.0). 3 Hunde wogen weniger als 15 kg, 13 wogen zwischen 15 und 30 kg und 16 mehr als 30 kg. Das Alter lag zwischen 2 und 13 Jahren (Median 6.5). Einundzwanzig Hunde waren männlich (7 davon kastriert), 11 waren weiblich (8 davon kastriert).

### Klinisches Bild

Da insgesamt von nur 31 Hunden vollständige Anamneseerhebungen und klinische Untersuchungen vorlagen, beziehen sich die Prozentangaben im folgenden Abschnitt auf eine Totalzahl von 31. Zu den häufigsten Veränderungen, die den Besitzern aufgefallen waren, gehörten Bewegungsunlust ( $n = 18$ , 58.1%) und Gewichtszunahme ( $n = 11$ , 35.5%). Vom untersuchenden Tierarzt wurden 16 Hunde (51.6%) als adipös beurteilt. Bei 19 Tieren (61.3%) lagen dermatologische Veränderungen vor: Alopezie ( $n = 8$ ), Seborrhoe ( $n = 11$ ), oberflächliche Pyodermie ( $n = 1$ ), Juckreiz ( $n = 2$ ), Hyperpigmentation ( $n = 4$ ), Otitis externa ( $n = 2$ ) und pyogranulomatöse Veränderungen im Zwischenzehenbereich ( $n = 1$ ). Die Symptome traten einzeln oder in verschiedenen Kombinationen auf. Sieben Hunde (22.6%) litten unter gastrointestinalen Problemen: chronischer Durchfall ( $n = 3$ ), akuter Durchfall ( $n = 1$ ), akutes Erbrechen ( $n = 1$ ), akutes Abdomen ( $n = 1$ ), Anorexie ( $n = 1$ ). Neurologische Symptome wurden bei 5 Hunden (16.1%) beobachtet: Krampfanfälle bei 2 Hunden, Fazialisparese, peripheres Vestibulärsyndrom und Megaesophagus bei je einem Hund. Die klinischen Befunde sind in Tabelle 1 zusammengefasst.

### Hämatologie, Blutchemie

Dreiundzwanzig Hunde der insgesamt 32 untersuchten Hunde (71.9%) hatten eine leichtgradige Anämie,

<sup>1</sup> Referenzbereich für T4: 1.5–5.0 µg/dl, Referenzbereich für fT4: 9–40 pmol/l.

<sup>2</sup> Referenzwert für cTSH: Labor des Department of Clinical Sciences of Companion Animals, Utrecht, NL: <0.6 ng/dl; cTSH bei Hund A, Animal Health Diagnostic Laboratory, Michigan State University, USA: 0–37 mU/l.

<sup>3</sup> Referenzwerte für TgAAk <200; Hund B: TgAAk <200, für T4-Autoantikörper: <20, für T3-Autoantikörper: < 10

Tabelle 1: Klinische Befunde bei 31 Hunden mit Hypothyreose.

Klinische Befunde	Anzahl Hunde
<b>Hautveränderungen (total)</b>	<b>19</b>
Seborrhoe	11
Alopezie	8
Hyperpigmentation	4
Juckreiz	2
Otitis externa	2
Zwischenzehengranulom	1
oberflächliche Pyodermie	1
<b>Bewegungsunlust</b>	<b>18</b>
<b>Adipositas</b>	<b>16</b>
<b>Gastrointestinale Probleme (total)</b>	<b>7</b>
chron. Durchfall	3
akuter Durchfall	1
akutes Erbrechen	1
akutes Abdomen	1
Anorexie	1
<b>Neurologische Probleme (total)</b>	<b>5</b>
Fazialisparese	1
peripheres Vestibulärsyndrom	1
Megaesophagus	1
Krampfanfälle	2

bei 18 Tieren war diese normochrom-normozytär, bei 3 hypochrom-mikrozytär und bei 2 normochrom-mikrozytär. Das Differentialblutbild zeigte keine besonderen Auffälligkeiten. Die Serumcholesterin-Werte waren bei 23 Hunden (71.9%), die Serum-Triglyzeride bei 9 von 17 erhöht (52.9%). Eine erhöhte ALP fand sich bei 9 Hunden (28.1%), jedoch nur bei einem war der Wert mehr als doppelt so hoch wie die obere Grenze des Referenzbereichs. Sieben Hunde (21.9%) hatten eine erhöhte ALT, die jedoch weniger als doppelt so hoch war wie die obere Grenze des Referenzbereichs. Elf Hunde (34.4%) zeigten eine erhöhte AST, nur bei einem war der Wert mehr als doppelt so hoch wie die obere Referenzbe-

reichsgrenze. Elf Hunde (34.4%) hatten leicht erhöhte Serum-Kalium Werte, acht (25%) ein leicht erniedrigtes Serum-Natrium. Das Fructosamin war bei 9 von 13 (69.2%) erhöht, mit Ausnahme von 2 Hunden, die eine Serumglukose von 6.0 und 6.1 mmol/l hatten, waren die Serumglukose und -protein-konzentration normal. Die hämatologischen und blutchemischen Werte sind in Tabelle 2 zusammengefasst.

#### T4 und TSH-Stimulationstest

Die Serum-T4-Konzentrationen lagen zwischen 0.1 und 1.6 µg/dl (Median 0.35). Fünfundzwanzig Hunde hatten einen T4-Wert zwischen 0.1 und 0.9 µg/dl, 4 zwischen 1.0 und 1.5 µg/dl. Ein Hund hatte ein T4 von 1.6 µg/dl.

Die post-TSH-T4-Werte lagen zwischen 0.1 und 1.9 µg/dl (Median 0.5), wobei 28 Hunde ein post-TSH-T4 <1.6 µg/dl und 2 einen Wert von je 1.9 µg/dl hatten.

Hund A hatte ein T4 von 206.8 µg/dl und ein post-TSH-T4 von 197.1 µg/dl, das fT4 betrug 0 pmol/l. Ein weiterer Hund, bei dem das Vorliegen von Autoantikörpern gegen T4 vermutet wurde, hatte einen T4-Wert von 3.1 µg/dl und ein post-TSH T4 von 3.4 µg/dl (Hund B). Die Werte dieser beiden Hunde wurden nicht in die Berechnung des Medians und in die Angaben der Variationsbreite des T4 miteinbezogen. Es gab eine signifikante negative Korrelation zwischen Körpergewicht und T4 (P = 0.02).

#### cTSH

Bei 20 der 32 Hunde wurde cTSH bestimmt. Die Werte lagen in einem Bereich von 0.03 bis 19.3 ng/ml (Median 1.0); 12 Hunde (60%) hatten ein erhöhtes cTSH, bei 8 (40%) lag es innerhalb des Referenzbereichs. Hund A hatte ein cTSH von 108 mU/l, da

Tabelle 2: Hämatologische und blutchemische Veränderungen bei Hunden mit Hypothyreose. Da nicht bei allen Hunden jeder Parameter bestimmt wurde, ist die Anzahl Hunde, in Spalte 2 jeweils angegeben.

Parameter	Zahl untersuchter Hunde	Bereich		Median	ausserhalb Ref. (%)		Referenzbereich
		Minimum	Maximum		unterhalb	oberhalb	
Hämatokrit (%)	32	33	52	38	22 (68.8)	0 (0)	42–55
Cholesterin (mmol/l)	32	3.3	52.1	10.9	1 (3.1)	23 (71.9)	3.5–8.6
Triglyzeride (mmol/l)	17	0.5	7.8	1.6	0 (0)	9 (52.9)	0.4–1.5
Fructosamin (µmol/l)	13	275	441	364	0 (0)	9 (69.2)	207–340
Glukose (mmol/l)	32	3.8	6.9	5.1	3 (9.4)	5 (15.6)	4.1–5.9
ALP (U/l)	32	15	444	48.5	3 (9.4)	9 (28.1)	20–98
ALT (U/l)	32	21	171	59	0 (0)	7 (21.9)	20–93
AST (U/l)	32	21	268	36	0 (0)	11 (34.4)	20–44
Kalium (mmol/l)	32	4.2	6.2	5.2	1 (3.1)	11 (34.4)	4.3–5.3
Natrium (mmol/l)	32	148	158	153	8 (25)	0 (0)	152–159

die Messung mit einem anderen Assay erfolgte und ein anderer Referenzbereich gilt, wurde der Wert nicht in die Berechnung von Bereich und Median miteinbezogen. Zwischen T4 und cTSH bestand keine Korrelation. Die cTSH-Werte der einzelnen Hunde sowie die Resultate des TSH-Stimulationstest sind in Tabelle 3 zusammengefasst.

**Antikörper**

Bei 28 Hunden wurden TgAAk bestimmt (Abb. 1). Zwanzig Hunde (71.4%) hatten einen messbaren Antikörpertiter: einer von 1:200, sieben von 1:400, 4 Hunde von 1:800 (darunter auch Hund B), sechs von 1:1600 und ein Hund von 1:3200. Acht Hunde (28.6%) hatten keinen messbaren Titer. Da ein Titer erst ab 1:400 als positiv beurteilt wird (Deeg et al., 1997), waren 9 Hunde TgAAk negativ (33.3%). Hund

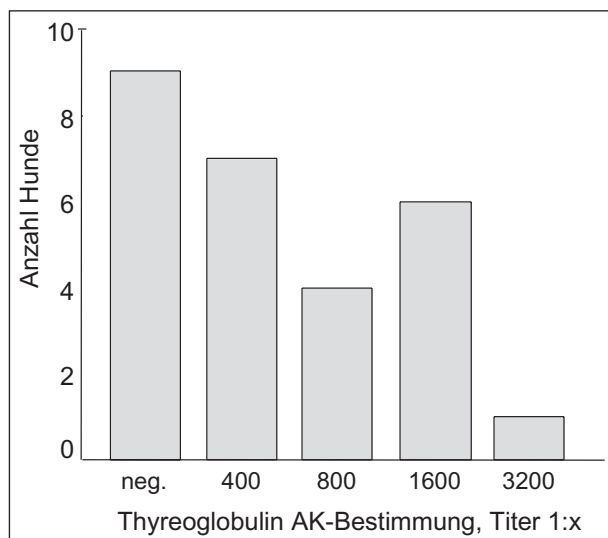


Abbildung 1: Häufigkeit von TgAAk bei 27 Hunden mit Hypothyreose. Da bei Hund A die TgAAk mit einem anderen Assay durchgeführt wurde, ist dieser nicht mitaufgeführt.

Tabelle 3: T4-Werte vor und nach TSH-Stimulation (n = 32), sowie endogenes TSH (cTSH) von 20 Hunden. Referenzbereich für T4 1.5–5 µg/dl; als hypothyreot gilt ein Post-TSH-T4 Wert <1.6 µg/dl oder ein Anstieg von weniger als 1.5x des Basal-T4-Werts. Ein cTSH >0.6 ng/ml wird als hypothyreot betrachtet; nt = nicht getestet.

Hund	T4 ug/dl	Post-TSH-T4 ug/dl	cTSH ng/ml
1	0.1	0.2	nt
2	0.1	0.1	nt
3	0.1	0.4	0.03
4	0.1	0.1	0.06
5	0.1	0.1	0.87
6	0.1	0.2	1.2
7	0.1	0.3	4.4
8	0.1	0.6	19.3
9	0.2	0.1	0.09
10	0.2	0.5	0.52
11	0.2	0.3	1
12	0.2	0.2	2.9
13	0.3	0.2	1.8
14	0.3	0.3	2.1
15	0.3	0.4	2.7
16	0.4	1.2	nt
17	0.4	0.6	nt
18	0.4	0.1	0.03
19	0.4	0.7	1.3
20	0.5	0.5	0.73
21	0.7	1	nt
22	0.7	0.7	nt
23	0.7	0.7	1.3
24	0.8	1.5	nt
25	0.8	1	nt
26	1	1.4	0.09
27	1	1.2	0.48
28	1.2	1.9	nt
29	1.4	1.5	nt
30	1.6	1.9	nt
31	3.1	3.4	0.41
32	206.8	197.1	nt

A hatte sowohl TgAAk als auch T4- und T3- Autoantikörper (TgAAk: 1025, T4-Ak: 70, T3-Ak:69).

**Diskussion**

Innerhalb von 56 Monaten wurde an der Klinik für Kleintiermedizin bei insgesamt 32 Hunden eine Hypothyreose diagnostiziert; da innerhalb des gleichen Untersuchungszeitraums bei 88 Hunden ein Hyperadrenokortizismus und bei 45 ein Diabetes mellitus diagnostiziert worden war, gehen wir davon aus, dass die Hypothyreose für uns zu den eher seltenen Endokrinopathien zählt. Mehrheitlich handelte es sich um grosse Hunde. Dieses Phänomen wird auch von anderen Autoren beschrieben und beruht wahrscheinlich auf einer Prädisposition bestimmter Rassen (Panciera, 1994; Nachreiner et al., 2002). Die klinischen Symptome entstehen im wesentlichen aufgrund eines reduzierten Metabolismus. So zeigen bis zu 50% der hypothyreoten Hunde Adipositas, Bewegungsunlust oder Schwäche (Panciera, 1994; Greco et al., 1998; Dixon et al., 1999). In der von uns untersuchten Population war Bewegungsunlust einer der häufigsten Vorstellungsgründe, während eine Adipositas den Besitzern weniger häufig auffiel, als sie tatsächlich vorhanden war.

Da Schilddrüsenhormone auch eine wichtige Rolle in der Aufrechterhaltung der Hautgesundheit spielen (Feldman und Nelson, 1996), zählen dermatologische Veränderungen mit 60–80% zu den häufigsten klinischen Befunden (Panciera, 1994; Greco et al., 1998; Dixon et al., 1999). Interessanterweise waren Hautprobleme bei den von uns untersuchten Hunden zwar ebenfalls häufig (rund 61%), sie stellten jedoch bei etlichen Tieren einen Zufallsbefund bei der klini-

schen Untersuchung dar, da für den Besitzer andere Probleme im Vordergrund standen. Weniger häufig mit einer Hypothyreose assoziiert werden neurologische Störungen beschrieben, dabei kann es sich um periphere Neuropathien oder zentralnervöse Störungen handeln (Jaggy und Oliver, 1994; Jaggy et al., 1994a). Verschiedene Pathomechanismen wie gestörter axonaler Transport oder Myxödemablagerungen um die Nervenfasern werden diskutiert. Die Ausfälle können unter Thyroxintherapie teilweise oder sogar ganz reversibel sein. In unserer Population verschwanden die neurologischen Symptome bei 3 von 5 Hunden nach Beginn der Thyroxinbehandlung. Bei einem Hund mit Krampfanfällen waren diese wahrscheinlich mit der massiven Hyperlipidämie assoziiert, nach deren Normalisierung blieb der Hund symptomfrei. Auch bei einem zweiten Hund verschwanden die Krampfanfälle 4 Wochen nach Therapiebeginn, allerdings bleibt in diesem Fall die Ätiologie unklar und ein Absetzen der Thyroxinbehandlung zur möglichen Wiederauslösung der Symptomatik war nicht in Betracht gezogen worden. Ein 13-jähriger Hund mit peripherem Vestibulärsyndrom war ebenfalls wenige Wochen nach Therapiebeginn symptomfrei; wir können jedoch nicht sagen, ob die neurologische Symptomatik in diesem Fall tatsächlich durch die Hypothyreose oder durch ein geriatrisches Vestibulärsyndrom bedingt war.

Als seltene Manifestation einer Hypothyreose wird ein sekundärer Megaösophagus beschrieben. Ein kausaler Zusammenhang konnte jedoch bisher nicht eindeutig bewiesen werden und nach Untersuchungen von Panciera (1994) und Gaynor et al. (1997) muss dieser zunehmend in Frage gestellt werden. Der einzige Patient unserer Studie mit Megaösophagus wurde auf Wunsch der Besitzer euthanasiert, der Fall erlaubt daher keine Rückschlüsse auf die Ursache. Ebenfalls eher seltene klinische Symptome bei hypothyreoten Hunden sind Erbrechen und Durchfall, auch hier ist es schwierig einen sicheren Zusammenhang nachzuweisen. Als mögliche Pathomechanismen werden eine verminderte myoelektrische und mechanische Ansprechbarkeit des Magens und Dünndarms diskutiert (Kowalewski und Kolodej, 1977).

Eine der häufigsten Laborveränderungen bei Hunden mit Hypothyreose ist die Anämie. Diese ist typischerweise normochrom-normozytär, sie kann jedoch auch mikrozytär oder hypochrom sein. Mit rund 72% war der Anteil unserer anämischen Hunde deutlich höher als in anderen Studien (Panciera, 1994; Feldman und Nelson, 1996; Dixon et al., 1999). Der Unterschied ist möglicherweise darauf zurückzuführen, dass die Tiere bei uns in einem späteren Krankheitsstadium vorgestellt wurden. Die Anämie ist in der Regel leicht- bis höchstens mittelgradig (Hämatokrit meist nicht

<25%) und unter Thyroxintherapie rasch reversibel; beim Vorliegen einer schwereren Anämie müssen andere Ursachen in Betracht gezogen werden. Obwohl wir in unseren Untersuchungen andere Anämieursachen (z.B. Eisenmangel) nicht ausgeschlossen haben, gehen wir aufgrund der raschen Reversibilität unter der Thyroxinsupplementation davon aus, dass der Thyroxinmangel Auslöser der Anämie war. Pathogenetisch werden beim Mensch und bei Nagetieren ein erniedrigtes Serum-Erythropoetin, aber auch der fehlende Einfluss der Schilddrüsenhormone auf frühe hämatopoetische Stammzellen diskutiert (Green und Ng, 1986; Sainteny et al., 1990), beim Hund handelt es sich vermutlich um ähnliche Mechanismen. Da Schilddrüsenhormone den Fettstoffwechsel stimulieren beobachtet man bei einem Thyroxinmangel häufig eine erhöhte Lipidakkumulation (Feldman und Nelson, 1996): mit rund 72% war die Häufigkeit einer Hypercholesterinämie etwa gleich hoch wie in anderen Studien, allerdings waren die Serumtriglyzeride mit rund 53% deutlich seltener erhöht; möglicherweise ist dieser Unterschied auf die kleine Anzahl untersuchter Hunde (17 von 32) zurückzuführen. Ein interessanter Befund war die Erhöhung des Serum-Fructosamins bei rund 70% der getesteten Hunde, die alle eine annähernd normale Glukose- und Proteinkonzentration aufwiesen. Auch bei hypothyreoten Menschen ist dieses Phänomen bekannt (Cirillo et al., 1988; Waterson und Mills, 1988), als Ursache wird der durch die hypothyreote Stoffwechsellage verlangsamte Proteinmetabolismus diskutiert. Wir haben anhand von Verlaufskontrollen gezeigt, dass es unter Thyroxintherapie wieder zur Normalisierung des Fructosaminspiegels kommt (Reusch et al., 2002). Bisher ist nicht geklärt ob ein Zusammenhang zwischen der gelegentlich beobachteten Erhöhung von Leberenzymen und einer hypothyreoten Stoffwechsellage besteht. In unserer Studie hatten 11 Hunde ein oder mehrere Leberenzyme erhöht, das Ausmass der Veränderung war jedoch gering (meist weniger als das Doppelte der oberen Referenzbereichsgrenze) und andere Faktoren, die zu einer Enzymerhöhung führen, können nicht sicher ausgeschlossen werden.

Die Diagnose einer Hypothyreose kann schwierig sein, da es sowohl durch nicht-thyreoidale Erkrankungen als auch durch die Gabe von Medikamenten (besonders von Steroiden) zu einem Abfall des T4 kommen kann. Darüber hinaus können auch gesunde Hunde aufgrund von normalen Fluktuationen erniedrigte T4-Werte haben. Es gilt daher heute als Standard gleichzeitig mit dem T4 das endogene TSH (cTSH) zu messen, welches bei einer Hypothyreose aufgrund des negativen Feedbacks erhöht sein sollte. Durch eine Reihe von Studien wurde jedoch gezeigt, dass dies bei 13–38% der hypothyreoten Hunde nicht

der Fall ist (Dixon et al., 1996; Ramsey et al., 1997; Peterson et al., 1997; Scott-Moncrieff et al., 1998). Auch in unserer Population war bei 40% der Hunde mit Hypothyreose das cTSH nicht erhöht. Die Diagnose wird an unserer Klinik mittels TSH-Stimulationstest gestellt, dies ist jedoch unter Praxisverhältnissen aufgrund der mangelnden Verfügbarkeit von TSH in der Regel nicht möglich (bovines TSH nicht registriert beim Hund). Wären wir allein auf die kombinierte Messung von T4 und cTSH angewiesen gewesen, hätten wir in einigen der beschriebenen Fälle die Diagnose nicht sicher stellen können. Eine mögliche Erklärung für den ausbleibenden Anstieg des cTSH ist, dass die Häufigkeit der Hypothyreose durch TSH-Mangel bisher stark unterschätzt wurde, und dass diese Tiere nicht unter einer primären sondern unter einer sekundären Hypothyreose leiden. Weitere Möglichkeiten für niedrige cTSH-Werte sind zusätzlich vorliegende nicht-thyreoidale Erkrankungen oder auch physiologische cTSH-Fluktuation. Diskutiert wird auch, dass ein länger dauernder hypothyreoter Zustand zu einer Erschöpfung der Hypophyse führt (Scott-Moncrieff, 1997). Am weitaus wahrscheinlichsten ist, dass es verschiedene TSH-Isomere gibt, die mit den bisher verwendeten Assays nicht erkannt werden und so einen falsch tiefen Wert vortäuschen. Im Unterschied zur Humanmedizin, wo eine sehr gute negative Korrelation zwischen T4 und TSH besteht (Ladenson, 1996) und die Bestimmung des TSH als Screening-Test verwendet wird, kann das TSH in der Veterinärmedizin, zumindest mit den derzeit zur Verfügung stehenden Assays, nicht als zuverlässiger Parameter erachtet werden.

Gelegentlich findet man bei hypothyreose-verdächtigen Hunden erhöhte T4-Werte. In solchen Fällen muss an das Vorliegen von Autoantikörpern gegen T4 gedacht werden, die aufgrund einer in-vitro Interferenz mit dem Tracer des Assays zu einer falschen Erhöhung des T4-Wertes führen (Young et al., 1991; Kempainen und Young, 1992). Es existieren auch Assays die falsch niedrige Werte anzeigen, diese werden jedoch kaum verwendet. Nach einer gerade publizierten Studie muss bei etwa 17 von 1000 Hunden mit Hypothyreose mit falsch hohen T4-Werten gerechnet werden (Nachreiner et al., 2002). Wir gehen davon aus, dass es sich bei 2 unserer Hunde (Hund A und B) um dieses Phänomen gehandelt hat. Bei Hund A mit dem extrem hohen T4-Wert wurde das Vorliegen von Autoantikörpern gegen T4 labordiagnostisch bestätigt. Aufgrund der typischen klinischen Symptomatik und aufgrund des typischen Resultats des TSH-Stimulationstests beurteilten wir auch Hund B mit

einem T4-Wert innerhalb des Referenzbereichs ohne weitere Untersuchungen als hypothyreot. Ein Großteil der Hunde mit primärer Hypothyreose leidet an einer lymphozytären Thyreoiditis. Es wird angenommen, dass es sich dabei um einen immunvermittelten Prozess, ähnlich der autoimmunen atrophischen Thyreoiditis des Menschen handelt (Beale et al., 1990; Graham et al., 2001). In der Humanmedizin wird der Nachweis von Autoantikörpern gegen verschiedene Schilddrüsenantigene zur Diagnostik bei autoimmunvermittelten Hypothyreosen herangezogen. Auch bei Hunden mit Hypothyreose sind Autoantikörper nachweisbar, wobei sowohl das Vorkommen von Thyreoglobulin- als auch von T3- und T4-Autoantikörpern beschrieben wurden (Chastain et al., 1989; Beale et al., 1990; Kempainen und Young, 1992; Thacker et al., 1992). Die meisten Labors im deutschsprachigen Raum bieten nur den Nachweis von Thyreoglobulin-Autoantikörpern an, auch wir haben uns – von einem Hund abgesehen – auf deren Messung beschränkt. Rund 67% der von uns untersuchten Hunde hatten einen nachweisbaren Antikörpertiter; bei 33% war kein Titer nachweisbar. Andere Untersucher fanden bei 41–63% keine Thyreoglobulin-Autoantikörper (Haines et al., 1984; Deeg et al., 1997; Nachreiner et al., 1998; Dixon und Mooney, 1999). Mögliche Erklärungen für das Fehlen von Autoantikörpern sind, dass die Hypothyreose in diesen Fällen nicht durch immunvermittelte Prozesse ausgelöst wurde, oder dass es sich um das Endstadium einer Hypothyreose mit völliger Atrophie der Schilddrüse handelt. Es ist auch denkbar, dass die Antikörper nicht von jedem Testsystem gleichermaßen erkannt werden. Letzteres würde den Unterschied zwischen unseren Resultaten und denjenigen anderer Studien erklären. Die Tatsache, dass bei einer Reihe von Hunden mit Hypothyreose keine Antikörper nachweisbar sind, legt nahe, dass dieser Parameter nicht zur Diagnosesicherung herangezogen werden kann und somit für den Praktiker nicht hilfreich ist.

Zusammenfassend kann festgehalten werden, dass Klinik, hämatologische und blutchemische Veränderungen bei hypothyreoten Hunden in der Schweiz im wesentlichen den Studien aus dem angloamerikanischen Raum entsprechen. Die Diagnosestellung ist mit den derzeit zur Verfügung stehenden Möglichkeiten unter Umständen nicht immer einfach, da viele hypothyreoten Hunde entgegen der Erwartungen kein erhöhtes cTSH haben. Vorläufig muss der TSH-Stimulationstest in fraglichen Fällen als Goldstandard betrachtet werden.

### Aspects cliniques, hématologiques, biochimiques et endocrinologiques chez 32 chiens atteints d'hypothyreose

De mars 1996 à août 2001, une hypothyreose a été diagnostiquée chez 32 chiens à la Clinique des Petits Animaux de l'Université de Zurich. Les chiens de grandes races étaient les plus souvent affectés. Parmi les symptômes les plus fréquents, il y avait au premier plan une réticence aux mouvements, une adiposité, des lésions de la peau et du poil, ainsi que des symptômes neurologiques et gastro-entérologiques. Les examens hématologiques et de la chimie du sang ont révélés principalement une anémie, une hypercholestérolémie, une hypertriglycéridémie et un taux sérique de fructosamine élevé. Chez 29 chiens, la T4 était en dessous du domaine de référence (<1,5 µg/dl), chez un autre chien avec 1,6 µg/dl à la limite inférieure. Un chien avait une T4 au milieu du domaine de référence (3,4 µg/dl), chez un autre la T4 était très élevée (206,8 µg/dl), suggérant dans les deux cas une élévation aberrante par interférence *in vitro* avec des anticorps contre la T4. Le diagnostic a été établi dans tous les cas au moyen d'un test de stimulation à la TSH. Parallèlement, la TSH endogène (cTSH) a été déterminée et était élevée chez seulement 60% des chiens. Des anticorps contre la thyroglobuline ont été détectés chez 67% des chiens. L'hypothyreose est une endocrinopathie plutôt rare en Suisse. L'établissement du diagnostic dans les conditions de la pratique peut s'avérer difficile puisque la TSH pour réaliser le test de stimulation n'est pas autorisée pour être administrée aux chiens. Les déterminations de cTSH au moyen des systèmes de testage qui sont pour le moment disponibles donnent pour une grande partie des chiens disponibles des valeurs normales et est en conséquence seulement partiellement utile. La concentration de la T4 est souvent abaissée chez les chiens atteints d'hypothyreose; lorsqu'il y a des anticorps elle peut être normale ou élevée.

### Aspetti clinici, ematologici, biochimici ed endocrinologici in 32 cani affetti da ipotiroidosi

Dal mese di marzo del 1996 al mese di agosto del 2001 nella clinica di medicina per piccoli animali dell'università di Zurigo è stata diagnosticata un'ipotiroidosi in 32 cani, soprattutto di grande razza. I sintomi più frequenti erano svogliatezza, obesità, problemi di pelo e pelle ed inoltre sintomi neurologici e gastroenterici. Tramite esami ematologici e chimici del sangue sono stati evidenziati anemia, ipercolesterinemia, ipertrigliceridemia ed un aumento della fruttosamina nel siero. La concentrazione di T4 in 29 cani era inferiore al valore di riferimento (<1,5 µg/dl), in un cane era al limite (1,6 µg/dl). La concentrazione T4 in un altro cane era compreso nel valore medio di riferimento (3,4 µg/dl), ed in un ulteriore cane la concentrazione di T4 era molto aumentata (206,8 µg/dl). In ambedue i casi si presuppone un aumento non reale dovuto ad interferenza con autoanticorpi-T4 *in vitro*. La diagnosi è stata posta in tutti i casi tramite il test di stimolazione TSH. Parallelamente è stata misurata la concentrazione di TSH endogena (cTSH), che è risultata aumentata soltanto nel 60% dei casi. Anticorpi contro la tireoglobulina sono stati dimostrati nel 67% dei cani. In Svizzera l'ipotiroidosi è un'endocrinopatia relativamente rara. Diagnosticarla può essere difficile, dato che il TSH per l'esecuzione del test di stimolazione non è ammesso nel cane. La misurazione della concentrazione di cTSH con i sistemi attualmente a disposizione porta nella maggior parte dei casi di cani con ipotiroidosi a valori normali per cui non è di grande aiuto. La concentrazione di T4 nei cani con ipotiroidosi di solito è diminuita, in presenza di autoanticorpi però può risultare normale o aumentata.

## Literatur

Beale K. M., Halliwell R. E., and Chen C. L. (1990): Prevalence of antithyroglobulin antibodies detected by enzyme-linked immunosorbent assay of canine serum. J. Am. Vet. Med. Assoc. 196: 745–8.

Bichsel P., Jacobs G., and Oliver J. E., Jr. (1988): Neurologic manifestations associated with hypothyroidism in four dogs. J. Am. Vet. Med. Assoc. 192: 1745–7.

Chastain C. B., Young D. W., and Kempainen R. J. (1989): Anti-triiodothyronine antibodies associated with hypothyroidism and lymphocytic thyroiditis in a dog. J. Am. Vet. Med. Assoc. 194: 531–4.

Cirillo R., Balzano S., Cossu E., Bartalena L., Solinas M. P., Falcone M., Balestrieri A., and Martino E. (1988): The effect of altered thyroid function on serum fructosamine concentrations. Clin. Biochem. 21: 179–81.

Cizinauskas S., Bilzer T., Srenk P., Pilloud C., Bley T., and Jaggy A. (2000): Hypothyreose-bedingte Ganganomalien beim Hund. Schweiz. Arch. Tierheilk. 142: 251–6.

Deeg C., Kaspers A., Hartmann K., Kraft W., and Kaspers B. (1997): Canine Hypothyreose: Nachweis von Autoantikörpern gegen Thyreoglobulin. Tierärztl. Prax. 25: 170–3.



- Dixon R. M., Graham P.A., and Mooney C.T. (1996): Serum thyrotropin concentrations: a new diagnostic test for canine hypothyroidism. *Vet. Rec.* 138: 594–5.
- Dixon R. M., and Mooney C.T. (1999): Canine serum thyroglobulin autoantibodies in health, hypothyroidism and non-thyroidal illness. *Res. Vet. Sci.* 66: 243–6.
- Dixon R. M., Reid S.W., and Mooney C. T. (1999): Epidemiological, clinical, haematological and biochemical characteristics of canine hypothyroidism. *Vet. Rec.* 145: 481–7.
- Feldman E. C., and Nelson R. W. (1996): Hypothyroidism. In «Canine and feline endocrinology and reproduction» (E. C. Feldman, and R. W. Nelson, Eds.), pp. 68–117, W.B.Saunders Company.
- Gaynor A. R., Shofer F. S., and Washabau R. J. (1997): Risk factors for acquired megaesophagus in dogs. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 211: 1406–12.
- Graham P.A., Nachreiner R. F., Refsal K. R., and Provencher-Bolliger A. L. (2001): Lymphocytic thyroiditis. *Vet. Clin. North. Am. Small Anim. Pract.* 31: 915–33, vi–vii.
- Greco D. S., Rosychuk R.A., Ogilvie G. K., Harpold L. M., and Van Liew C. H. (1998): The effect of levothyroxine treatment on resting energy expenditure of hypothyroid dogs. *J. Vet. Intern. Med.* 12: 7–10.
- Green S. T., and Ng J. P. (1986): Hypothyroidism and anaemia. *Biomed Pharmacother* 40: 326–31.
- Haines D. M., Lording P. M., and Penhale W.J. (1984): Survey of thyroglobulin autoantibodies in dogs. *Am. J. Vet. Res.* 45: 1493–7.
- Jaggy A., and Oliver J. E. (1994): Neurologic manifestations of thyroid disease. *Vet. Clin. North Am. Small Anim. Pract.* 24: 487–94.
- Jaggy A., Oliver J. E., Ferguson D. C., Mahaffey E.A., and Glaus T., Jr. (1994a): Neurological manifestations of hypothyroidism: a retrospective study of 29 dogs. *J. Vet. Intern. Med.* 8: 328–36.
- Kemppainen R. J., and Young D. W. (1992): Canine triiodothyronine autoantibodies. In «Current Veterinary Therapy XI» (R.W. Kirk, and J. D. Bonagura, Eds.), pp. 327, Saunders, W.B., Philadelphia.
- Kowalewski K., and Kolodej A. (1977): Myoelectrical and mechanical activity of stomach and intestine in hypothyroid dogs. *Am. J. Dig. Dis.* 22: 235–40.
- Ladenson P.W. (1996): Optimal laboratory testing for diagnosis and monitoring of thyroid nodules, goiter, and thyroid cancer. *Clin. Chem.* 42: 183–7.
- Milne K. L., and Hayes H. M., Jr. (1981): Epidemiologic features of canine hypothyroidism. *Cornell Vet.* 71: 3–14.
- Nachreiner R. F., Refsal K. R., Graham P.A., Hauptman J., and Watson G. L. (1998): Prevalence of autoantibodies to thyroglobulin in dogs with nonthyroidal illness. *Am. J. Vet. Res.* 59: 951–5.
- Nachreiner R. F. (2002): Persönliche Kommunikation.
- Nachreiner R. F., Refsal K. R., Graham P.A., and Bowman M. M. (2002): Prevalence of serum thyroid hormone autoantibodies in dogs with clinical signs of hypothyroidism. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 220: 466–71.
- Panciera D. L. (1994): Hypothyroidism in dogs: 66 cases (1987–1992). *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 204: 761–7.
- Peterson M. E., Melian C., and Nichols R. (1997): Measurement of serum total thyroxine, triiodothyronine, free thyroxine, and thyrotropin concentrations for diagnosis of hypothyroidism in dogs. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 211: 1396–402.
- Ramsey I. K., Evans H., and Herrtage M. E. (1997): Thyroid-stimulating hormone and total thyroxine concentrations in euthyroid, sick euthyroid and hypothyroid dogs. *J. Small Anim. Pract.* 38: 540–5.
- Reusch C. E., Gerber B., and Boretti F.S. (2002): Serum fructosamine concentrations in dogs with hypothyroidism. *Vet. Res. Commun* 26: 531–6.
- Sainteny F., Larras-Regard E., and Frindel E. (1990): Thyroid hormones induce hemopoietic pluripotent stem cell differentiation toward erythropoiesis through the production of pluripoietin-like factors. *Exp. Cell. Res.* 187: 174–8.
- Scott-Moncrieff J. C. (1997): Serum canine thyrotropin concentrations in experimental and spontaneous hypothyroidism. *Canine Practice* 22: 41–42.
- Scott-Moncrieff J. C., Nelson R. W., Bruner J. M., and Williams D. A. (1998): Comparison of serum concentrations of thyroid-stimulating hormone in healthy dogs, hypothyroid dogs, and euthyroid dogs with concurrent disease. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 212: 387–91.
- Thacker E. L., Refsal K. R., and Bull R. W. (1992): Prevalence of autoantibodies to thyroglobulin, thyroxine, or triiodothyronine and relationship of autoantibodies and serum concentrations of iodothyronines in dogs. *Am. J. Vet. Res.* 53: 449–53.
- Waterson M.J., and Mills R. J. (1988): Serum fructosamine in patients with overt and treated thyroid disease. *Ann. Clin. Biochem* 25: 587–8.
- Young D.W., Haines D. M., and Kemppainen R.J. (1991): The relationship between autoantibodies to triiodothyronine (T3) and thyroglobulin (Tg) in the dog. *Autoimmunity* 9: 41–6.
- Young D. W., Sartin J. L., and Kemppainen R. J. (1985): Abnormal canine triiodothyronine-binding factor characterized as a possible triiodothyronine autoantibody. *Am. J. Vet. Res.* 46: 1346–50.

## Korrespondenzadresse

Claudia E. Reusch, Klinik für Kleintiermedizin, Universität Zürich, Winterthurerstrasse 260, CH-8057 Zürich, Schweiz, creusch@vetclinics.unizh.ch, Fax: +41 1 635 89 30

Manuskripteingang: 21. Mai 2002

In vorliegender Form angenommen: 6. November 2002