

I. Einleitung

Seit den späten 70iger Jahren wurde bei Hunden eine 2-3fache Zunahme an immunbedingten Bluterkrankungen beobachtet. Bei Autoimmunerkrankungen werden körpereigene Gewebe nicht länger als „eigen“ toleriert, und das Immunsystem produziert Antikörper. Bei sekundär immunvermittelten Prozessen binden fremde Antigene, z.B. Virus-Partikel oder Medikamente an die Oberfläche von körpereigenen Zellen oder verändern diese so, daß Antikörper gegen Hapten-Zell-Komplexe gebildet werden. Sind die Zielzellen die Erythrozyten, so spricht man von autoimmun bedingter hämolytischer Anämie oder immunvermittelter Anämie. Sind die Thrombozyten betroffen, so liegt eine autoimmune thrombozytopenische Purpura (idiopathische thrombozytopenische Purpura, immunvermittelte Thrombozytopenie) vor. Bei über 2/3 der Patienten mit immunbedingter Zerstörung der Erythrozyten werden auch antithrombozytäre Antikörper gebildet.

Die Häufigkeitswahrscheinlichkeit, daß als Ursache für eine Thrombozytopenie eine immunvermittelte Zerstörung der Blutplättchen vorliegt, bewegt sich zwischen 5-8 %. Ist der Stimulus unbekannt, so spricht man von einer primären oder idiopathischen immunbedingten Thrombozytopenie (pITP). Ist der Stimulus dagegen bekannt, der zur Bildung von Antikörpern gegen die Thrombozyten führt, so spricht man von einer sekundären immunbedingten Thrombozytopenie (sITP). Als Ursachen kommen u.a. Infektionen, Neoplasien und Medikamente in Betracht.

Zum Nachweis von plättchengebundenen oder im Serum vorliegenden Antikörpern gegen Thrombozyten wurden der Plättchen-Faktor-3-Test, sowie der ELISA, ein Radioimmunoassay, und die Immunfluoreszenz eingesetzt. Seit kurzem kommt zum Nachweis Tc-gebundener Antikörper auch die Durchflußzytometrie zum Einsatz. Da jedoch keines dieser Testsysteme zwischen eigentlichen Autoantikörpern, Immunkomplexen, die an den Fc-Rezeptor der Thrombozyten gebunden sind, Antikörpern gegen Plättchenantigene, die während eines Krankheitsprozesses verändert wurden oder Antikörpern gegen Fremdartigene auf der Tc-Oberfläche unterscheiden kann, müssen alle möglichen Ursachen für eine sITP ausgeschlossen werden, bevor man von einer primären autoimmunen Thrombozytopenie sprechen kann.

Die immunhämolytische Anämie (IHA) kann ebenfalls primär (pIHA) bedingt sein oder sekundär (sIHA) durch eine Vielzahl von Mechanismen, wie virale und bakterielle Infektionen, Blutparasitosen, Neoplasien, Medikamente und vorausgegangene Bluttransfusionen ausgelöst werden. Die Diagnostik beruht auf dem Nachweis von Sphärozyten im Blutaussstrich, persistierender Objektträgeragglutination und einem positiven Coombs-Test-Ergebnis. Der Coombs-Test zum Nachweis antierythrozytärer Antikörper ist ein wichtiges diagnostisches Hilfsmittel. Jedoch ist ein positives Testergebnis nicht pathognomisch für eine pIHA. Für die eindeutige Diagnosestellung ist auch der Ausschluß aller möglichen Ursachen einer sIHA notwendig.

Ziele dieser Studie waren:

- die diagnostische Aufarbeitung der Hunde mit pITP und sITP und mit pIHA und sIHA
- Etablierung des direkten Coombs-Tests im Labor der Klinik und Poliklinik für kleine Haustiere an der Freien Universität Berlin
- Ermittlung der diagnostischen Wertigkeit der Bestimmung Tc-gebundener Antikörper mittels Durchflußzytometrie sowie des Coombs-Tests

- Verlaufsuntersuchungen der Patienten mit pITP und pIHA unter Einsatz verschiedener Medikamente

II. Literaturübersicht

1. Ursachen einer Thrombozytopenie

Eine Thrombozytopenie kann durch eine gestörte Plättchenproduktion, Verteilungsstörungen, erhöhten Verbrauch und verstärkte Zerstörung der Plättchen durch immunologische und nicht immunologische Prozesse verursacht werden (RUIZ DE GOPEGUI und FELDMAN, 2000). Als Ursachen einer gestörten Produktion kommen Antikörper gegen Megakaryozyten, idiopathische Knochenmarksaplasie, medikamenteninduzierte Knochenmarkshypoplasie (z.B. durch Östrogen, Sulfonamide und zytotoxische Medikamente), chronische virale und bakterielle Infektionen, Strahlenbelastung, Zerstörung des Knochenmarks durch neoplastisches Wachstum, Myelofibrose und myeloproliferative Störungen in Betracht. Verteilungsstörungen können z.B. durch Splenomegalie, Milztorsion und portaler Hypertension verursacht sein. Ein erhöhter Verbrauch tritt bei disseminierter intravasaler Koagulation, protrahierten Blutungen, Mikroangiopathien und bei Endotoxämien auf. Die verstärkte Zerstörung der Plättchen kann **primär oder sekundär immunbedingt** sein und bei Mikroangiopathien sowie isoimmunen Vorgängen bei inkompatiblen Bluttransfusionen auftreten (THOMASON und FELDMAN, 1985).

2. Primäre und sekundäre immunbedingte Thrombozytopenie

2.1. Definition primäre und sekundäre immunbedingte Thrombozytopenie

Die immunbedingte Thrombozytopenie (ITP) ist eine Erkrankung, bei der es durch Bindung von Antikörpern an die Plättchenmembran zu einer vorzeitigen Zerstörung der Thrombozyten durch Makrophagen kommt (HALLIWELL, 1978; LEWIS u. MEYERS, 1996a). GRINDEM et al. (1991) diagnostizierten bei 987 thrombozytopenischen Hunden nur bei 48 Hunden (5 %) eine primäre ITP und halten daher das Auftreten dieser Erkrankung für eher selten. Ähnlich selten trat die ITP in einer Studie von COCKBURN und TROY (1986) auf, von 62 Hunden mit Thrombozytopenie litten 5 Tiere (8,1 %) an einer pITP.

Andere Bezeichnungen für dieses Krankheitsbild sind idiopathische thrombozytopenische Purpura (ASTER, 1989; LEWIS und MEYERS, 1996a), immune Thrombozytopenie (McMILLAN, 1983) und autoimmune thrombozytopenische Purpura (KARPATKIN, 1980). In der Human- und Tiermedizin wird zwischen primärer (pITP) und sekundärer ITP (sITP) unterschieden. Die primäre Erkrankungsform ist eine typische Autoimmunerkrankung, während die sITP durch eine Vielzahl anderer Krankheitsprozesse verursacht werden kann (FELDMAN et al., 1988; HELFAND et al., 1984a; MACKIN, 1995a; WILKINS et al., 1973; BUSSEL und CINES, 1995)

Die pITP beim Menschen kann nach ihrem zeitlichen Verlauf in drei Formen eingeteilt werden: akut, intermittierend und chronisch. Die akute Variante tritt meist bei Kindern nach viralen Infektionen auf. Erwachsene leiden dagegen meist an der chronischen Verlaufsform. Sowohl bei Kindern wie bei Erwachsenen kommt der intermittierende Krankheitsverlauf vor, der durch krankheitsfreie Intervalle gekennzeichnet ist (KARPATKIN, 1980). Eine ähnliche Einteilung wurde in der Tiermedizin versucht. Von 40 Hunden mit ITP litten 17 Tiere an akuter ITP. Die Patienten erholten sich nach einer Episode von der Erkrankung. Acht Hunde zeigten ein akutes intermittierendes Krankheitsbild, das sich aus mehreren Episoden und krankheitsfreien Intervallen zusammensetzte. Diese Patienten waren aber 1 bis 5 Jahre nach der Therapie ohne Krankheitssymptome. Und 15 Tiere neigten über einen Zeitraum von 8 Jahren zu mehreren Rückfällen. Dieser Krankheitsverlauf wurde als chronische ITP eingestuft (WILLIAMS und MAGGIO-PRICE, 1984).

2.2. Pathogenese

Die ITP kann durch eine Vielzahl von Mechanismen ausgelöst werden. Diese umfassen Antikörper gegen ein Autoantigen, Antikörper gegen ein Plättchen-Alloantigen nach Transfusion, Antikörper gegen ein autologes oder heterologes Antigen, welches an die Plättchenoberfläche gebunden ist, oder Immunkomplexe, die der Thrombozytenoberfläche anhaften (McMILLAN, 1983).

2.2.1. Zielantigene auf der Plättchenmembran

Zielantigene bei Menschen mit chronischer ITP sind sehr häufig Epitope innerhalb der Glykoproteine GP IIb/IIIa oder GP Ib/IX-Komplexe (ASTER, 1989; KUNICKI und NEWMAN, 1992). Kürzlich wurden Zielantigene auf den Plättchen bei 4 von 17 an ITP erkrankten Hunden identifiziert. Die Glykoproteine IIb und IIIa wurden als Zielantigene bei einem Hund und Glykoprotein IIb allein bei drei Hunden entdeckt (LEWIS und MEYERS, 1996b).

2.2.2. Antikörpertypen bei immunbedingter Thrombozytopenie

In der Humanmedizin ließ sich bei 90% der Patienten mit ITP eine erhöhte Menge an oberflächengebundenem IgG nachweisen (WAYNE et al., 1987). Immunfluoreszenz-Studien zeigten, daß 95% der Patienten mit chronischer ITP IgG-Antikörper gegen die Plättchenmembran alleine oder in Kombination mit IgA oder IgM aufwiesen. Nur in 5% der Fälle wurden IgM-Antikörper alleine registriert (VON DEM BORNE et al., 1980). Erhöhte Konzentrationen an plättchengebundenem Komplement wurden bei 30 bis 70 % der Patienten mit chronischer ITP gefunden (KAYSER et al., 1983).

Über plättchenassoziierte Komplementkonzentrationen beim Hund ist noch nicht berichtet worden (LEWIS und MEYERS, 1996a). Dagegen konnte auch beim Hund gezeigt werden, daß an der Oberfläche der Plättchen gebundene Antikörper der Klasse IgG angehören (LEWIS und MEYERS, 1996b). Bei 30 von 32 Hunden mit ITP konnten mit dem direkten ELISA plättchengebundene Immunglobuline nachgewiesen werden. Bei 19 Hunden konnten genügend intakte Plättchen isoliert werden, um die Menge an gebundenem IgG nachzuweisen. Mit 1.000 bis 34.000 IgG-Molekülen pro Plättchen lag die Anzahl plättchengebundenen IgGs meist deutlich über den Werten von gesunden Hunden mit 1.000 - 5.000 IgG-Moleküle pro Plättchen.

2.2.3. Zerstörung der Thrombozyten

Die Thrombozyten werden beim Menschen mit ITP per Fc-Rezeptor vermittelter Interaktion durch Makrophagen in Milz und Leber zerstört (SALEH et al., 1989). Plättchen, die nur gering mit Antikörpern beladen sind, werden primär durch Makrophagen der Milz zerstört, wohingegen schwer mit Antikörpern beladene Thrombozyten von Makrophagen in Milz und Leber phagozytiert werden (SHULMAN und REID, 1994).

Viele Faktoren tragen zur Bedeutung eines Organs bei der Plättchenzerstörung bei. Dies schließt die lokale Antikörperproduktion, das Vorhandensein eines Plättchenspeichers, ein aktives retikuloendotheliales System und die Geschwindigkeit des Blutflusses durch dieses Organ ein. Die Milz ist bei den meisten Patienten mit ITP das wichtigste Organ bei der Zerstörung der Plättchen, aber auch das Knochenmark und die Leber können in diesen Prozeß mit einbezogen sein (McMILLAN, 1983).

Die Überlebenszeit der Thrombozyten ist bei Menschen mit ITP auf Minuten verkürzt (SHULMAN und REID, 1994). Von Studien über die Lebensspanne der Plättchen bei Hunden mit ITP ist noch nicht berichtet worden (LEWIS und MEYERS, 1996a).

2.3. Klinisches Erscheinungsbild der primär immunbedingten Thrombozytopenie

2.3.1. Signalement

An primärer ITP erkrankten Hunde jeden Alters. Die Angaben reichen von 7 Monaten bis zu 15 Jahren bei Erkrankungsbeginn. In einer Studie wurde von 7 Monaten bis zu 14 Jahren alten Patienten bei einem Durchschnittsalter von 5,5 Jahren berichtet (WILLIAMS und MAGGIO-PRICE, 1984). In einer weiteren Studie lag die Altersspanne bei an ITP erkrankten Hunden zwischen einem und 15 Jahren mit einem Durchschnittsalter von 6,4 Jahren (LEWIS et al., 1995a). WILKINS et al. (1973) berücksichtigten in ihren Untersuchungen Patienten mit einem Alter zwischen 8 Monaten und 11 Jahren bei einem durchschnittlichen Erkrankungsalter von 6,1 Jahren.

Die Angaben zur Verteilung des Geschlechtsverhältnisses reichen von ausgeglichen bis hin zu überproportionalem Auftreten der Erkrankung bei kastrierten und unkastrierten weiblichen Tieren. Von 34 Tieren waren 21 (62 %) weiblich, 18 der Hündinnen waren kastriert (LEWIS et al., 1995a). Bei JANS et al. (1990) war das Geschlechtsverhältnis ausgeglichen (7 männlich, 4 kastriert, und 8 weiblich, 6 kastriert). In einer Studie waren von 54 erkrankten Hunden 37 (69%) weiblichen Geschlechts (WILLIAMS und MAGGIO-PRICE, 1984).

Das Rassespektrum ist sehr breit gefächert. Pudel (20%), Altenglischer Schäferhund (9%) und Cockerspaniel (7%) waren im Vergleich zu anderen Rassehunden überrepräsentiert. Allerdings waren auch 17 Patienten (31%) Mischlingshunde (WILLIAMS und MAGGIO-PRICE, 1984). Von 15 untersuchten Hunden waren 4 Pudel (27 %) und 3 Cockerspaniel (20%). Der Anteil der Mischlingshunde lag bei 27 % (JANS et al., 1990). Von 29 in einer weiteren Studie untersuchten Hunden waren 6 Tiere (21 %) Pudel verschiedener Rassen, 5 Deutsche Schäferhunde (17 %) und 3 Cockerspaniel (10 %) (WILKINS et al., 1973).

Eine jahreszeitliche Abhängigkeit der ITP, sowohl als alleinig auftretende Erkrankung als auch in Verbindung mit immunhämolytischer Anämie, wurde nicht festgestellt (JACKSON und KRUTH, 1985).

2.3.2. Anamnese und klinische Allgemeinuntersuchung

Die klinischen Symptome bestanden seit 1 Tag bis zu 6 Monaten bis zur Erstvorstellung (WILLIAMS und MAGGIO-PRICE, 1984). Von 15 Hunden mit ITP traten in einer Studie die ersten Symptome bei 6 Hunden innerhalb eines Tages, bei 7 zwischen 1 und 3 Tagen und bei 2 Tieren vor mehr als 3 Tagen auf (WILKINS et al., 1973).

Anamnestisch häufig erwähnte Symptome waren Anorexie, Schwäche und Apathie. Blasse Schleimhäute, petechiale Blutungen in Nasen- und Vaginalschleimhaut, an der Bauchhaut sowie im Zahnfleisch und Ekchymosen der Haut an Unterbrust und Unterbauch waren weitere Befunde. Seltener traten Epistaxis, sklerale und retinale Blutungen, Hyphäma, Hämaturie, Scheidenblutungen und Hämatemesis auf (FELDMAN et al., 1985; JACKSON und KRUTH, 1985; JOSHI und JAIN, 1976). Unter 54 Hunden mit ITP wurden petechiale Schleimhautblutungen bei 94 %, Petechien und Ekchymosen der Haut bei 81 %, Meläna bei 76 %, Hämaturie bei 35 %, Hämatemesis bei 31 %, Epistaxis bei 28 %, Hyphäma und retinale Blutungen bei jeweils 7 % der Hunde gefunden. Unter Apathie und Schwäche litten 35 % der Patienten (WILLIAMS und MAGGIO-PRICE, 1984). Bei 3 von 17 Hunden mit ITP wurden petechiale Blutungen an Penis und Vagina, ausgeprägte Hämatome ebenfalls bei 3, konjunktivale und episklerale Blutungen bei 12, Hyphäma bei 2 und diffuse retinale Blutungen bei einem Hund gefunden (WILKINS et al., 1973).

Schwerer Blutverlust, der zu einer Anämie (PCV < 37 %) führte, war bei 41 von 54 Hunden auf Meläna zurückzuführen. Deutlicher Blutverlust war bei 4 Hunden mit Epistaxis, bei 3 mit Hämaturie und bei einem Hund mit Vulvablutungen verbunden (WILLIAMS und MAGGIO-PRICE, 1984).

Neurologische Ausfälle oder Blindheit können durch Blutungen in das zentrale Nervensystem und durch intraokuläre Blutungen hervorgerufen sein (LEWIS und MEYERS, 1996a). Bei Menschen mit ITP ist eine Blutung in das zentrale Nervensystem die schlimmste, aber eine sehr seltene Komplikation (KARPATKIN, 1980). Neurologische Ausfälle wurden bei 2 Hunden mit subduralen Blutungen und Blutungen in den Rückenmarkskanal beobachtet (WILKINS et al., 1973).

Fieber zeigte nur einer von 54 Hunden (WILLIAMS und MAGGIO-PRICE, 1984). In einer Studie litten 2 von 13 Hunden mit ITP an erhöhter Körpertemperatur (JOSHI und JAIN, 1976). Acht von 15 Hunden zeigten in einer weiteren Studie Fieber (WILKINS et al., 1973).

2.4. Labordiagnostik

2.4.1. Thrombozyten

Hunde mit ITP haben gewöhnlich eine deutliche Thrombozytopenie. Die Angaben in der Literatur geben Thrombozytenzahlen zwischen 0 – 38.000/ μ l (HALLIWELL, 1978), zwischen 78.000-125.000/ μ l (COCKBURN und TROY, 1986), von 3.000 bis 60.000/ μ l (JOSHI und JAIN, 1976) und von 500 bis 66.000/ μ l (JACKSON und KRUTH, 1985) an. Eine erhöhte Blutungsneigung wurde bei Plättchenzahlen unter 30.000/ μ l beobachtet, wobei bei 80 % der Patienten die Thrombozyten unter 10.000/ μ l lagen (WILLIAMS und MAGGIO-PRICE, 1984). Annähernd 70 % der Hunde mit ITP haben Thrombozytenzahlen unter 50.000/ μ l (MACKIN, 1995a). Die thrombozytopenische Purpura beim Menschen ist nur die Spitze des Eisbergs, da viele tausend Patienten Plättchenzahlen unter 150.000/ μ l haben, aber erst bei Thrombozytenwerten unter 30.000-50.000/ μ l tatsächlich eine erhöhte Blutungsneigung auftritt (KARPATKIN, 1980).

Die Beurteilung eines peripheren Blutausstrichs ist eine Möglichkeit, das Vorliegen einer Thrombozytopenie abzusichern. Allerdings ist eine Thrombozytenzählung zur Bewertung der Schwere der Thrombozytopenie notwendig (TVEDTEN et al., 1988). Megathrombozyten und Mikrothrombozyten können bei ITP gefunden werden.

Mikrothrombozytose kann durch Zerstörung großer, stark antikörperbeladener Plättchen durch Makrophagen auftreten (ZUCKER-FRANKLIN und KARPATKIN, 1977). Mikrothrombozytose bei thrombozytopenischen Hunden ist ein Befund, der möglicherweise ein nützlicher Indikator für eine ITP ist. Die Kombination aus schwerer Thrombozytopenie (Thrombozyten < 20.000/ μ l) und Mikrothrombozytose (MPV < 5,4 fl) war ein Hinweis auf eine immunvermittelte Thrombozytopenie. Die Diagnose ITP beruhte auf dem Ausschluß anderer Erkrankungen und dem Ansprechen auf die immunsuppressive Therapie. 17 von 31 Hunden mit ITP zeigten eine Mikrothrombozytose. Dagegen hatte von 37 thrombozytopenischen Hunden mit DIC (n=17), Knochenmarkserkrankungen (n=9) und Thrombozytopenie aus unbekanntem Gründen (n=11) nur ein Tier eine Mikrothrombozytose (NORTHERN und TVEDTEN, 1992).

Megathrombozyten sind große, granulierte Plättchen und ein Hinweis für eine aktive Thrombozytopenie (WEISS, 1984). Bei Menschen mit pITP finden sich im Blutausstrich häufig fragmentierte Thrombozyten und vermehrt Megathrombozyten (KARPATKIN, 1980).

In einer Studie wurde der Zusammenhang zwischen mittlerem Plättchenvolumen (MPV) und Knochenmarksmegakaryozytopenie bei thrombozytopenischen Hunden untersucht. 60 Hunde mit Thrombozytopenie wurden untersucht, wobei 33 Hunde (55 %) an ITP, 8 (13 %) an infektiösen oder entzündlichen Erkrankungen, 11 (18 %) an Neoplasien und 8 Hunde

(13 %) an DIC litten. 44 Hunde mit einem MPV > 12 fl hatten eine adäquate, nur 2 Hunde mit einem MPV > 12 fl dagegen eine unzureichende Knochenmarksantwort. Von 14 Tieren, bei denen das MPV < 12 fl betrug, zeigten 6 Tiere eine ausreichende und 8 Hunde eine unzureichende Reaktion des Knochenmarks. Die Ergebnisse deuteten darauf hin, daß eine Megathrombozytose (MPV > 12 fl) ein guter Hinweis für eine adäquate Knochenmarksantwort ist (normale oder hyperplastische Megakaryozytenpopulation). Jedoch ist ein MPV < 12 fl bei thrombozytopenischen Hunden kein Indikator für eine unzureichende Knochenmarksreaktion (SULLIVAN et al., 1995).

Bei 15 Hunden mit ITP wurde die Wirkung von antithrombozytären Antikörpern auf die Plättchenfunktion in vitro untersucht. Bei 13 von 15 Hunden mit ITP war die maximale Aggregation unter Zugabe von Adenosindiphosphat, Thrombin oder Collagen/Epinephrin signifikant gestört. Ein Zusammenhang zwischen der Plättchendysfunktion und dem Schweregrad der Blutungsneigung konnte nicht hergestellt werden. Bei 2 Hunden mit Tc-Zahlen > 25.000/µl und Plättchendysfunktion war die Blutungsneigung genau so ausgeprägt wie bei 2 Hunden mit Plättchenzahlen < 25.000/µl. Jedoch schien die Blutungsneigung bei Patienten mit Thrombozytendysfunktion im Vergleich zu den 2 Hunden mit fehlender Thrombozytendysfunktion nicht schwerer zu sein. Die klinische Relevanz der Thrombozytenfunktionsstörung konnte nicht beurteilt werden (KRISTENSEN et al., 1994c).

2.4.2. Leukozyten

Die Gesamtleukozytenzahl und das Differentialblutbild sind bei Hunden mit ITP unterschiedlich. Von 15 Hunden zeigten 8 eine Leukozytose, 6 hatten normale Leukozytenzahlen und ein Hund wies eine Leukopenie auf (WILKINS et al., 1973). Bei den Untersuchungen von WILLIAMS und MAGGIO-PRICE (1984) war bei 54 % der Hunde bei Erstvorstellung eine Neutrophilie mit Linksverschiebung nachweisbar. Bei einigen Hunden wurden leichte Neutrophilie, Linksverschiebung und Monozytose festgestellt (JACKSON und KRUTH, 1985). Bei 11 untersuchten Hunden lag bei 2 Hunden eine Leukozytose und Neutrophilie mit Linksverschiebung vor, während ein Hund eine leichte Leukopenie aufwies. Das Differentialblutbild zeigte eine absolute Monozytose bei 4 Hunden, eine Lymphopenie bei einem Hund und das Fehlen von Eosinophilen bei 2 Hunden. Eine Eosinophilie wurde dagegen bei 7 Hunden nachgewiesen (JOSHI und JAIN, 1976).

Bei Menschen ist die Leukozytenzahl meist normal oder leicht erhöht. Oft zeigt sich eine relative Lymphozytose mit atypischen Lymphozyten und eine Eosinophilie (KARPATKIN, 1980).

2.4.3. Erythrozyten

Blutungen oder eine gleichzeitige immunbedingte Hämolyse können eine Anämie hervorrufen (LEWIS und MEYERS, 1996a). Zehn von 15 Hunden mit ITP zeigten eine Anämie, die mit einem erhöhten Anteil an Retikulozyten und Normoblasten im Blutaussstrich einherging. Die Ergebnisse des direkten Coombs-Testes waren bei 12 Hunden negativ und bei 3 positiv (WILKINS et al., 1973). Sechs von 11 Patienten hatten eine Anämie (PCV von 12 % bis 29 %) (JOSHI und JAIN, 1976).

In einer Studie waren 45 der Patienten (83 %) während der Erkrankung anämisch. Die Anämie war regenerativ, mit Ausnahme von 2 Hunden, die kurz nach Erstvorstellung starben. Zwei Hunde entwickelten aufgrund des chronischen Blutverlustes eine Eisenmangelanämie. Der differenzierte Coombs-Test war bei 6 von 37 Hunden positiv (16 %) (WILLIAMS und MAGGIO-PRICE, 1984). In einer klinischen Studie wurde der Zusammenhang zwischen ITP und immunhämolytischer Anämie untersucht. Von 55 Fällen zeigten 19 (35 %) eine immunhämolytische Anämie, 26 (47 %) eine ITP und 10 (18 %) beide Erkrankungen (JACKSON

und KRUTH, 1985). Das gleichzeitige Vorliegen von pITP und pIHA wird als Evans' Syndrom bezeichnet und EVANS et al. (1951) beschrieben dieses Krankheitsbild als erste in der Humanmedizin.

2.4.4. Klinisch-chemische Blutuntersuchung

Die Angaben zu Parametern aus der klinisch-chemischen Blutuntersuchung sind selten und beschränken sich meist auf die Angabe des Plasmaproteingehaltes.

Das Gesamt-Serumprotein lag meist an der unteren Grenze des Normalbereichs oder leicht darunter. Die Bandenmuster der Serumelektrophorese zeigten gewöhnlich eine normale Verteilung der Proteinfractionen, vorausgesetzt, daß der Proteinverlust mit Blutverlust einherging (WILKINS et al., 1973).

Es wurde von einem Patienten berichtet, bei dem die erniedrigte Plasmaproteinkonzentration (5,2 g/dl) auf eine schwere Blutungsanämie zurückzuführen war (JOSHI und JAIN, 1976). Bei einem drei Jahre alten Neufundländer wurde eine leichte Hypoproteinämie (5,1 g/dl) und eine deutliche Hypoalbuminämie (1,9 g/dl) festgestellt (WARD, 1980).

Die anderen biochemischen Parameter änderten sich je nach Komplikationen und pathologischen Veränderungen. Ansteigende ALT-Werte ließen Veränderungen der Leber vermuten (WILKINS et al., 1973).

2.4.5. Bestimmung der Prothrombinzeit (PT) und Partiellen Thromboplastinzeit (PTT)

Die PT war in 15 Fällen von ITP im Referenzbereich (WILKINS et al., 1973). Auch bei 54 Hunden mit ITP wurde jeweils eine PT und PTT im Referenzbereich festgestellt (WILLIAMS und MAGGIO-PRICE, 1984). Bei einem 4,5 Jahre alten Cockerspaniel mit ITP wurde ebenfalls eine PT und PTT im Referenzbereich festgestellt (ROSELER und MASON, 1996).

Es wurde von einem Neufundländer mit ITP und Anämie berichtet, der eine leicht veränderte Gerinnung aufwies. Die PTT war verlängert, die PT im Normalbereich. Zusätzlich waren die Fibrinolyseprodukte im Blut minimal, aber signifikant erhöht (WARD, 1980). Bei 48 von 987 Hunden (5 %) wurde eine ITP diagnostiziert. Bei allen 48 Hunden waren PTT und PT im Referenzbereich (GRINDEM, et al., 1991).

2.4.6. Knochenmarkspunktion

Eine Thrombozytopenie ist keine Kontraindikation für eine Knochenmarkspunktion, da schwere Blutungen ungewöhnlich sind und durch lokalen Druck auf die Punktionsstelle kontrolliert werden können. Hunde mit ITP haben meist normale bis erhöhte Megakaryozytenzahlen im Knochenmarks-punktat (LEWIS und MEYERS, 1996a).

Die Knochenmarksentnahme aus dem Darmbeinkamm war nicht mit starken Blutungen verbunden. 19 (56 %) von 34 Hunden zeigten erhöhte, 7 Hunde (20 %) verringerte Megakaryozytenzahlen und die verbleibenden 8 Tiere (24 %) hatten normale Megakaryozytenzahlen. Unreife Megakaryozyten wurden in den Aspiraten von 8 Hunden gefunden (WILLIAMS und MAGGIO-PRICE, 1984). Bei 7 Hunden mit ITP wurden bei 3 unzureichende, bei je 2 Hunden normale bzw. zahlreiche Megakaryozyten gefunden (JOSHI und JAIN, 1976).

Die bei zwei Hunden durchgeführte Knochenmarkspunktion ließ keine Zunahme der Megakaryozytenzahlen erkennen (WILKINS et al.,1973).

In den Knochenmarkspunktaten von 11 Hunden wurde eine adäquate Thrombopoese bzw. eine aktive Hämatopoese mit megakaryozytischer und myeloider Hyperplasie gefunden (NORTHERN und TVEDTEN, 1992).

Ob diese Befunde den tatsächlichen Gegebenheiten entsprechen oder dem Unvermögen zuzuschreiben sind, eine repräsentative Knochenmarksentnahmen bei Hunden mit ITP durchzuführen

ren, bleibt unsicher (LEWIS und MEYERS, 1996a). Patienten mit ITP in der Humanmedizin zeigen im Knochenmarkspunktat gewöhnlich normale bis zahlreiche Megakaryozytenzahlen (SHULMAN und REID, 1994).

2.5. Spezielle Nachweisverfahren zur Bestimmung von Thrombozyten-Antikörpern

2.5.1. Nachweis von Thrombozyten-Antikörper in der Humanmedizin

Die Testverfahren zum Nachweis Tc-gebundener Antikörper werden in der Humanmedizin in Phase I, II und Phase III-Tests eingeteilt (KELTON, 1995).

Phase I-Test waren die ersten Testverfahren in den 50iger Jahren. Sie beruhen auf dem Testprinzip der Plättchenagglutination unter Verwendung der koagulierenden Aktivität des Plättchen-Faktor-3 Tests. Sie waren hilfreich, die Pathogenese der ITP zu verstehen, aber sie waren nicht sehr sensitiv und ihre Komplexizität verhinderte eine weite Verbreitung (McPHERSON, 1998).

Phase II-Tests werden zur Zeit vorwiegend eingesetzt und sind entwickelt worden, Immunglobuline oder Komplement auf den Thrombozyten zu entdecken. Zum Nachweis der Immunglobuline werden Antikörper eingesetzt, die entweder an Radioisotope, fluoreszierende Stoffe oder Enzyme gekoppelt sind (McPHERSON, 1998). SOULIER et al. (1975) entwickelten einen Radioimmunoassay, VON DEM BORNE et al. (1978) einen Immunfluoreszenz-Test und GUDINO und MILLER (1981) einen ELISA. Mit dem ELISA konnten bei Patienten mit akuter und chronischer ITP keine signifikanten Unterschiede in der Zusammensetzung der plättchengebundenen IgGs und IgG-Subklassen gefunden werden. Allerdings fand sich ein Zusammenhang zwischen der erhöhten Menge an plättchengebundenem C3 und der Schwere der Thrombozytopenie (TAANING, 1992). Mit dem Immunfluoreszenz-Test wurde bei 55 von 80 Patienten mit pITP und bei 35 von 39 Patienten mit sITP und Grundkrankheit (u.a. AIHA, SLE, autoimmune Thyreoiditis, rheumatoide Arthritis, autoimmune Granulozytopenie) ein positives Testergebnis erzielt (VON DEM BORNE et al., 1980). Bei 80 positiven Patienten konnte IgG in 76 Fällen, kombiniert mit IgM in 17 und IgA in 3 Fällen nachgewiesen werden. Nur in 4 Fällen wurde IgM alleine gefunden. Eine verbreitete Methode zur Ermittlung der Menge fluoreszierender Antikörper, die an die Immunglobuline oder Komplement auf der Thrombozytenoberfläche gebunden sind, ist die Durchflußzytometrie (ROSENFELD et al., 1987; AULT, 1988; HEIM und PETERSEN, 1988). Mit diesem Verfahren wurde bei 16 Patienten mit ITP eine signifikant höhere Fluoreszenzintensität gegenüber den gesunden Kontrollpatienten nachgewiesen. Dagegen war der Unterschied der Fluoreszenzintensität zwischen den gesunden Kontrollpatienten und 9 Patienten mit nicht immunvermittelter Thrombozytopenie nicht signifikant. Bei gesunden Patienten lag der mittlere Gehalt bei 1.463 IgG-Molekülen pro Plättchen. Patienten mit ITP hatten dagegen zwischen 690 und 32.328 IgG-Moleküle pro Plättchen, bei einem mittleren Gehalt von 11.535 Molekülen (CHRISTOPOULOS et al., 1993).

Phase III-Tests weisen das Bindungsverhalten der Antikörper gegen spezifische Proteine auf den Thrombozyten nach. Es handelt sich um Western-Blot-Analyse-Verfahren, in welchen Plättchenproteine elektrophoretisch auf einer Membran aufgetrennt werden. Diese Standard-Proteinstreifen werden mit Patientenserum inkubiert und nach spezifischen Bindungsstellen für Proteine abgesucht, die für die Bindung von Antikörpern sprechen (McPHERSON, 1998).

In der Tiermedizin kamen bzw. kommen folgende Testverfahren zum Einsatz:

2.5.2. Der Plättchen-Faktor-3-Test (PF-3-Test)

Das Prinzip dieses Testverfahrens liegt darin, über eine veränderte Gerinnungszeit auf das Vorhandensein von antithrombozytären Antikörpern zu schließen. Dabei wird der Plättchen-Faktor-3 aus Thrombozyten eines gesunden Hundes freigesetzt. Dem plättchenarmen Plasma (0,1 ml) eines gesunden Hundes werden ein „contact product“ (0,1 ml), welches aktivierte Gerinnungsfaktoren XII und XI enthält, und 0,1 ml Patientenserum bzw. 0,1 ml Kontrollserum zugegeben. Nach einer Inkubationszeit von 5 Minuten bei 37 °C wird Calciumchlorid zur Aktivierung der Gerinnung hinzugefügt. Von diesem Zeitpunkt an bis zum Ausfallen erster Fibrinflocken wird die verstrichene Zeitspanne bestimmt. Eine Verkürzung der Gerinnungszeit um mehr als 10 s des Patientenansatzes gegenüber des Kontrollansatzes zeigt das Vorliegen von antithrombozytären Antikörpern an (KARPATKIN und SISKIND, 1969; WILKINS et al., 1973; JOSHI und JAIN, 1976).

In einer Studie wurden 17 thrombozytopenische Hunde mit ITP, 6 mit autoimmunhämolytischer Anämie (AIHA), 3 mit systemischem Lupus erythematodes (SLE) und 3 Hunde mit lymphatischer Leukämie untersucht. Bei 15 dieser 29 Hunde war der PF-3-Test positiv. Von diesen 15 Patienten litten 12 an ITP, 2 an AIHA und einer an SLE. 5 Patienten mit ITP, 4 mit AIHA, 2 mit SLE und die 3 Hunde mit lymphatischer Leukämie hatten eine verlängerte Gerinnungszeit im PF-3-Test von weniger als 10 s. Die Testergebnisse wurden bald nach Kortikosteroidtherapie negativ. Dies ließ sich bei 3 Hunden 2 bis 3 Tage nach Behandlungsbeginn bereits feststellen und kann eine Erklärung für falschnegative Testergebnisse nach Therapiebeginn sein (WILKINS et al., 1973).

Bei 8 von 13 Hunden, die verdächtig für eine ITP waren, wurden antithrombozytäre Antikörper (Sensitivität 61 %) gefunden. Die 5 Hunde mit negativem Testergebnis litten an ITP (2), Östrogenintoxikation (1) und Splenomegalie (1). Ein Patient hatte keine Diagnose. Unter längerer Steroidtherapie war bei 6 Patienten das Testergebnis negativ (JOSHI und JAIN, 1976). Mit dem PF-3-Test wurden bei 9 von 17 Hunden (Sensitivität 53 %) mit ITP, bei 3 von 7 Tieren (43 %) mit AIHA und bei 2 von 4 Hunden (50 %) mit SLE Antikörper gegen Thrombozyten nachgewiesen (CAMPBELL et al., 1984).

2.5.3. ELISA

2.5.3.1. Indirektes Verfahren zum Nachweis Tc-gebundener Antikörper

Es wurde ein indirekter ELISA zur Entdeckung zirkulierender Antikörper im Serum gegen Thrombozyten beim Hund entwickelt. Plättchen gesunder Hunde wurden mit Patientenserum inkubiert. Nach 3-maligem Waschvorgang wurde die Plättchensuspension mit Enzymkonjugat (anti-canine IgG horseradish conjugate) und anschließend mit dem Enzymsubstrat (O-Dianisidin) überschichtet. Nach Zentrifugation wurde im Überstand die optische Aktivität photometrisch bestimmt. Untersucht wurden 17 Hunde mit ITP, 7 Hunde mit AIHA und 4 Hunde mit SLE sowie 55 gesunde Kontrollhunde. Die Thrombozytenzahlen lagen bei den Patienten mit ITP zwischen 1.000 – 35.000/μl, 5 der Hunde mit AIHA und 3 der Hunde mit SLE hatten Thrombozytenzahlen unter den Referenzwerten. Der indirekte ELISA entdeckte im Serum von 15 Hunden mit ITP (88 %), bei 5 mit AIHA (71 %) und bei allen 4 Patienten mit SLE (100 %) Antikörper gegen Thrombozyten im Serum. Es gab bei den 55 gesunden, nicht thrombozytopenischen Hunden zwei falsch-positive Testergebnisse. Ein Zusammenhang zwischen der Schwere der Thrombozytopenie und der Antikörper-Menge konnte nicht festgestellt werden (CAMPBELL et al., 1984).

Mit einem indirekten ELISA wurde Serum von 32 Hunden mit der klinischen Diagnose ITP und von 15 Hunden mit einer Thrombozytopenie anderer Ursachen untersucht. Bei 11 von 32 Hunden mit ITP wurden Tc-Antikörper im Serum nachgewiesen (Sensitivität 34 %), ein ne-

gatives Ergebnis trat bei 12 von 15 Hunden mit einer Thrombozytopenie anderer Ursache (Spezifität 80 %) auf. Positive indirekte Ergebnisse wurden bei je einem Hund mit SLE, Ehrlichiose/Babesiose-Infektion und nach Trimethoprim/Sulfadiazin-Behandlung beobachtet (LEWIS et al., 1995b).

2.5.3.2. Direktes Verfahren zum Nachweis Tc-gebundener Antikörper

Auf der Oberfläche von Thrombozyten wurden gebundene Antikörper mit einem direkten ELISA nachgewiesen. Gewaschene Plättchen erkrankter Hunde wurden als Monolayer ausgelegt und mit Staphylokokken Protein A, avidin-konjugierter alkalischer Phosphatase und mit p-Nitrophenol als Farbstoff inkubiert. In den Untersuchungen wurden 34 Hunde mit der klinischen Diagnose ITP und 21 Hunde mit einer Thrombozytopenie anderer Ursachen berücksichtigt. Der direkte Test war bei 32 von 34 Hunden mit pITP positiv (Sensitivität 94 %) und negativ bei 13 von 21 Hunden mit einer Thrombozytopenie anderer Ursachen (Spezifität 62 %). Positive Ergebnisse wurden bei 2 Hunden mit SLE, bei je einem Hund mit Ehrlichiose/Babesiose-Infektion, Dirofilariose, Myelodysplasie, disseminierter intravasaler Koagulation aus unbekanntem Grund, nach Trimethoprim/Sulfadiazin-Behandlung und bei einem Hund 14 Tage nach einer Vollbluttransfusion festgestellt. Nachteile dieses Testverfahrens sind die Transportbedingungen (auf Eis gelagert) sowie die große benötigte Blutmenge von 50 ml bei einer Plättchenzahl $< 10.000/\mu\text{l}$ (LEWIS et al., 1995b).

2.5.4. Radioimmunoassay zum Nachweis Tc-gebundener Antikörper

Zum Nachweis Tc-gebundener Antikörper wurde bei Hunden mit gold-induzierter Thrombozytopenie ein Radioimmunoassay eingesetzt. Mehrfach gewaschene Thrombozyten wurden in Mikrotiterplatten ausgelegt. Sie wurden mit rabbit anti-dog IgG überschichtet und anschließend wurde ^{125}I -Staphylokokken Protein A zugesetzt. Abschließend wurde die Radioaktivität in einem „Gamma Counter“ gemessen. Bei 5 von 28 mit Goldpräparaten vorbehandelten Hunden trat eine Thrombozytopenie auf. Eine Immunpathogenese wurde wegen des erhöhten Verbrauchs der Thrombozyten (erhöhte Megakaryozytenzahlen im Knochenmark und große Plättchen im peripheren Blutausschlag), wegen des guten Ansprechens auf die immunsuppressive Therapie und wegen des Nachweises von plättchengebundenem Immunglobulin IgG vermutet. Mit dem Ansteigen der Plättchenzahlen nahm die Menge der plättchengebundenen Immunglobuline ab. Bei einem Patienten verhielt sich die Menge der Tc-gebundenen Immunglobuline umgekehrt proportional zu der Thrombozytenzahl (BLOOM et al., 1985).

2.5.5. Immunfluoreszenz

Der direkte Nachweis oberflächengebundener, antithrombozytärer Antikörper ist bei Hunden mit ITP schwierig, weil der Schweregrad der Thrombozytopenie und die Größe des Patienten es oft schwierig machen, ausreichend intakte Thrombozyten zur Beurteilung zu gewinnen. Wegen der mangelnden Verfügbarkeit sensitiver Tests zur Entdeckung antithrombozytärer Antikörper beim Hund wurde ein indirekter Immunfluoreszenztest (PIFA) entwickelt (KRISTENSEN et al., 1994b). Plättchen gesunder Hunde wurden mit Patientenserum inkubiert. Nach 3-fachem Waschvorgang wurde fluoreszin-konjugiertes goat anti-dog IgG^b zugegeben. Die inkubierten Plättchen wurden auf Objektträgern ausgestrichen und im Fluoreszenz-Mikroskop ausgewertet. Der PIFA wurde bei 10 gesunden Hunden mit normalen Plättchenzahlen, bei 76 thrombozytopenischen Hunden, von denen 20 verdächtig waren, an ITP zu leiden und bei 18 Hunden mit anderen Erkrankungen mit Thrombozytenzahlen im Referenzbereich eingesetzt. Alle gesunden Hunde hatten ein negatives Testergebnis. 14 (70 %) der 20 Hunde, die für eine ITP verdächtig waren, zeigten positive Testresultate. 15 der restlichen 56

thrombozytopenischen Hunde hatten ein positives Testergebnis. Der PIFA war positiv bei 5 von 18 Hunden mit anderen Erkrankungen und normalen Plättchenzahlen. Es gab einen umgekehrt proportionalen Zusammenhang zwischen den Thrombozytenzahlen und der Intensität der Fluoreszenz bei PIFA-positiven Hunden. Die Sensitivität, Tc-gebundene Antikörper bei Hunden mit ITP nachzuweisen., lag bei 70 % (KRISTENSEN et al., 1994b).

2.5.6. Durchflußzytometrie

Ein Nachteil des ELISA zum Nachweis von plättchengebundenem IgG bei Hunden war die Notwendigkeit einer großen Blutprobenmenge zur Isolierung genügend intakter Thrombozyten. Daher wurde ein weiteres Verfahren, die Durchflußzytometrie, zur Bestimmung antithrombozytärer Antikörper eingesetzt (LEWIS et al., 1995a). Die Thrombozyten wurden aus dem plättchenreichen Plasma gewonnen und mehrfach gewaschen. Sie wurden mit monoklonalem mouse anti-canine IgG, konjugiert mit Fluoreszin-Isothiocyanat, überschichtet. Im Durchflußzytometer wurden 10.000 Plättchen auf ihre Fluoreszenz hin untersucht.

2.5.6.1. Indirektes Verfahren

Die Testergebnisse eines durchflußzytometrisch (FC-PIFA) und mikroskopisch (MI-PIFA) durchgeführten Plättchenimmunfluoreszenztestes zum Nachweis zirkulierender Plättchenantikörper im Serum wurden verglichen. Beide Testverfahren wurden mit Serum von 10 gesunden Hunden mit normalen Plättchenzahlen und mit Serum von 27 thrombozytopenischen Hunden, 18 hatten eine pITP und 9 eine sITP (6 SLE, 3 IHA), durchgeführt. Von den 27 Hunden mit Verdacht auf ITP waren die FC-PIFA-Ergebnisse positiv bei 14 Hunden mit positivem MI-PIFA-Befund und bei 4 Hunden positiv mit negativem MI-PIFA-Ergebnis. Die FC-PIFA-Ergebnisse waren negativ bei 8 Hunden mit negativem MI-PIFA-Befund und bei einem Hund mit positivem MI-PIFA-Ergebnis. Positive Ergebnisse wurden bei 55,5 % der Patienten mit dem MI-PIFA und bei 67 % der Patienten unter Einsatz des FC-PIFA ermittelt. Die Spezifität für ITP lag mit dem FC-PIFA und dem MI-PIFA bei 100 %, weil plättchenassoziiertes IgG im Serum bei keinem der gesunden Hunde entdeckt wurde. Es lag kein signifikanter Unterschied zwischen der Sensitivität des FC-PIFA (67 %) und des MI-PIFA (55,5 %) vor (KRISTENSEN et al, 1994a).

2.5.6.2. Direktes Verfahren

Mittels Durchflußzytometrie wurde bei 17 Hunden mit pITP und 4 Hunden mit sITP (verbunden mit Polyarthrit, Lymphom, Trimethoprim/Sulfonamid-Gabe) und bei 28 Hunden mit nicht immunvermittelter Thrombozytopenie plättchengebundenen IgG bestimmt. Ein positives Testergebnis wurde bei 19 von 21 Hunden mit ITP (Sensitivität 90 %) und ein negatives Ergebnis bei 23 von 28 Hunden mit nicht immunvermittelter Thrombozytopenie (Spezifität 82 %) ermittelt (LEWIS et al., 1995a).

2.5.7. Nachweis antithrombozytärer Antikörper auf Megakaryozyten mittels Immunfluoreszenz

Antimegakaryozytäre Antikörper wurden auf den Megakaryozyten im Knochenmarksausstrich mittels Immunfluoreszenz nachgewiesen. Die fixierten Ausstriche wurden mit „rabbit anti-canine globulin“, an welches Fluoreszein-Isothiocyanat gekoppelt war, überschichtet. Nach mehreren Reinigungsschritten wurde die Intensität der Fluoreszenz im Mikroskop beurteilt. Die Megakaryozyten von 8 von 13 für eine ITP verdächtigen Hunden zeigten mäßige bis starke zytoplasmatische Fluoreszenz (Sensitivität 62 %). Auf den Megakaryozyten gesun-

der Hunde konnte keine Fluoreszenz nachgewiesen werden. Die Megakaryozyten von 6 Hunden mit ITP unter Therapie zeigten keine oder nur Spuren von Fluoreszenz am Zellrand (JOSHI und JAIN, 1976). Es wurden ebenfalls antithrombozytäre Antikörper auf den Megakaryozyten mittels Immunfluoreszenz (MIFA) bestimmt. Der Test wurde bei 12 Patienten mit ITP durchgeführt und war bei 5 Patienten (Sensitivität 41 %) positiv (KRISTENSEN et al., 1994b).

2.6. Sekundäre immunbedingte Thrombozytopenien

2.6.1. Infektiöse Erkrankungen

Infektionen mit Viren, Bakterien, Rickettsien, Protozoen und Pilzen können eine Thrombozytopenie bei Hunden auslösen (BREITSCHWERDT, 1988). Infektiöse Erkrankungen können zur Entwicklung einer Thrombozytopenie beitragen, indem sie die Bildung der Plättchen im Knochenmark unterdrücken, für verstärkte Plättchensequestrierung und erhöhten Verbrauch sorgen oder die immunbedingte Zerstörung der Thrombozyten auslösen (DAVENPORT et al., 1982a).

Die immunvermittelte Zerstörung der Blutplättchen durch infektiöse Erkrankungen kann durch veränderte Immunregulation, durch Präsentation von Antigenen auf der Plättchenoberfläche, durch haptent-induzierte oder durch Immunkomplex-vermittelte Zerstörung der Plättchenmembran erfolgen (BREITSCHWERDT, 1988).

Die Thrombozytopenie ist ein häufiger Befund bei der Ehrlichiose des Hundes. (BREITSCHWERDT, 1988). TROY et al. (1980) untersuchten 30 an Ehrlichiose erkrankte Hunde und stellten bei allen eine Thrombozytopenie mit Plättchenzahlen unter 200.000/ μ l fest. Bei 27 untersuchten Hunden mit Ehrlichiose hatten 84 % eine Thrombozytopenie (< 200.000/ μ l) (WADDLE und LITTMANN, 1987). Die Ergebnisse des PF-3-Testes waren bei 2 von 3 getesteten Tieren positiv. Bei zwei Hunden wurden antinukleäre Antikörper nachgewiesen. Diese Befunde bestätigten immunbedingte Mechanismen in der Pathogenese der Ehrlichiose beim Hund (CODNER et al., 1985). Mittels indirekter Durchflußzytometrie wurden bei 11 (65 %) von 17 Hunden mit Ehrlichioseinfektion plättchenassoziierte Serum-IgG-Titer nachgewiesen. Bei 10 (59 %) von 17 Hunden unter Behandlung waren ebenfalls noch serumgebundene IgG-Titer gegen Thrombozyten nachweisbar. Es wurde zwischen den Plättchenzahlen und den IgG-Titern kein Zusammenhang gefunden (GRINDEM et al., 1999). Sowohl mit einem direkten als auch indirekten ELISA wurden Tc-gebundene Antikörper bzw. Antikörper gegen Thrombozyten im Serum bei einem an Ehrlichiose/Babesiose erkrankten Hund nachgewiesen (LEWIS et al., 1995a). Das Auftreten von antithrombozytären Antikörpern im Serum während der akuten Phase einer experimentell erzeugten Ehrlichioseinfektion bei 6 Beaglehunden wurde mit einem direkten durchflußzytometrischen Immunfluoreszenztest untersucht. Bei einem Hund wurden antithrombozytäre Antikörper im Serum am 7. Tag post infectionem, am 13. Tag bei 3 weiteren und am 17. Tag bei den verbleibenden 2 Hunden festgestellt. Eine Thrombozytopenie entwickelten alle Hunde. Das Ergebnis dieser Studie deutete darauf hin, daß antithrombozytäre Antikörper bei der Zerstörung der Plättchen in der akuten Phase einer Ehrlichioseinfektion eine Rolle spielen. Es wurde vermutet, daß die *E. canis*-Infektion bei Hunden das Immunsystem so verändert, daß dieses mit einer Überproduktion an natürlichen antithrombozytären Antikörpern reagiert (HARRUS et al., 1996).

Rickettsia rickettsii, der auslösende Erreger für das Rocky Mountain Spotted Fieber (RMSF), kann ebenfalls eine Thrombozytopenie verursachen. Der Schweregrad bleibt aber hinter dem Ausmaß einer Thrombozytopenie, die durch eine Ehrlichioseinfektion ausgelöst wurde, zurück (BREITSCHWERDT, 1988). Bei 16 Hunden mit natürlicher Infektion mit RMSF wurden IgG-Titer gegen Thrombozyten im Serum während der akuten und konvaleszenten Phase nachgewiesen. 11 (69 %) der 16 Hunde hatten positive IgG-Titer gegen Plättchen während

der Erkrankungsphase. Nur ein Hund, der im Serum der akuten Phase einen negativen Titer hatte, entwickelte in der Rekonvaleszenz einen positiven Titer (GRINDEM et al., 1999).

In einer Studie wurden die Mechanismen untersucht, die zu einer Thrombozytopenie bei Hunden mit Babesiose führten. Bei mit *Babesia gibsoni* infizierten Hunden begannen sowohl die Plättchenzahlen als auch der Hämatokrit 3-4 Tage vor dem Nachweis der Parasiten im peripheren Blut zu sinken. Der Abfall der Thrombozyten verlief schneller als der des Hämatokrits, und die Plättchenzahlen waren mit 50.000/ μ l am tiefsten Niveau, als die Parasitämie ihren Höhepunkt erreicht hatte. Die Milz eines Hundes mit *B. gibsoni*-Infektion wurde elektronenmikroskopisch untersucht. Die rote Pulpa enthielt viele Plättchen und Erythrozyten in den Trabekeln und Sinus. Viele der Thrombozyten zeigten Degranulation, Vakuolenbildung und pseudopode Randveränderungen. Antithrombozytäre Antikörper wurden bei infizierten Hunden nachgewiesen, ohne daß das eingesetzte Testverfahren erwähnt wurde. Die mikroskopische Beurteilung des Knochenmarks zeigte keine Veränderungen in der Anzahl und Morphologie der Megakaryozyten (NAGATA, 1993). LEWIS et al. (1995b) wiesen mittels ELISA bei einem Hund mit Babesioseinfektion plättchengebundene und im Serum vorhandene Antikörper gegen Thrombozyten nach.

Bei einem Hund mit Dirofilariose wurden mit dem direkten ELISA Tc-gebundene Antikörper entdeckt (LEWIS et al., 1995b). Mit der indirekten Immunfluoreszenz konnten weder bei 2 thrombozytopenischen Hunden, noch bei einem nicht thrombozytopenischen Hund mit Dirofilariose Antikörper gegen Thrombozyten im Serum nachgewiesen werden (KRISTENSEN et al., 1994a).

2.6.2. Bakterielle, virale Infektionen und Entzündungen

Eine sITP wurde bei 2 Hunden, die durch eine Entzündung der oberen Atemwege bzw. eine Hepatitis (Toxoplasmose) induziert war, diagnostiziert. Allein das Ansprechen auf die immunsuppressive Therapie war der Grund für die Diagnose ITP (JACKSON und KRUTH, 1985). Eine ITP wurde mit dem PF-3-Test bei 8 Hunden diagnostiziert, die vor oder bei der Erstvorstellung an einer chronischen Infektion litten. Als Ursache lagen eine chronische Otitis, Gingivitis, Sinusitis, Wundinfektion und eine Endometritis zugrunde (WILKINS et al., 1973). Bei thrombozytopenischen Hunden mit Pyothorax, Pyometra, bei Septikämien und bei einer Blastomykose konnten keine Antikörper gegen Thrombozyten im Serum mittels Immunfluoreszenz nachgewiesen werden (KRISTENSEN et al., 1994a).

Beim Menschen wird gelegentlich eine Thrombozytopenie bei Patienten mit Septikämie, verursacht durch gram-positive und gram-negative Keime, beobachtet. Es ist jedoch nicht geklärt, inwieweit eine intravasale Koagulation oder das Immunsystem für die Thrombozytopenie verantwortlich sind (SHULMAN und REID, 1994). Es wurde gezeigt, daß die erhöhte Menge plättchenassoziiertes IgG bei diesen Patienten durch Immunkomplexe, bestehend aus Antikörpern und bakteriellem Antigen, gebildet werden. Mit monoklonalen Antikörpern gegen humanes IgG wurden bei 19 Menschen mit bakterieller Septikämie erhöhte Mengen an plättchengebundenem IgG nachgewiesen. Pro Plättchen ließen sich 1.506 - 120.071 IgG-Moleküle, im Mittel 25.723 Moleküle (bei gesunden Patienten: 10.850 Moleküle) nachweisen (KELTON et al., 1980).

Die akute ITP bei Kindern folgt oft einer vorausgegangenen Virusinfektion (KARPATKIN, 1980).

Für den Hund wurden als Auslöser für eine Thrombozytopenie Adenoviren, Herpesviren, Parvoviren und Paramyxoviren beschrieben (BREITSCHWERDT, 1988).

Es wird angenommen, daß die Thrombozytenmembran durch das Virus oder durch lösliche virale Antigen-Antikörper-Komplexe verändert wird. Die Plättchen werden dann rasch in der Milz oder in anderen Teilen des retikuloendothelialen Systems zerstört (DODDS, 1983b).

2.6.3. Impfungen

Auch Impfungen können eine Thrombozytopenie hervorrufen (DODDS, 1983b; McANULTY und RUDD, 1985). Vier Mechanismen, wie eine Impfung eine Thrombozytopenie auslösen kann, werden vermutet. Zunächst kann das Impfvirus die Thrombopoese bereits im Stadium der Megakaryozyten beeinflussen (STRAW, 1978). Zweitens können sich Vakzinebestandteile an die Plättchenmembran anlagern oder sie verändern und damit eine Immunantwort auslösen (DODDS, 1983b). Vakzinekomponenten können sich mit Proteinen vereinen und als Hapten wirken und somit die Immunantwort verstärken (AXTHELM und KRAKOWKA, 1987). Und viertens kann eine Impfung die Immunantwort so verändern, daß normale Plättchen durch ein überreagierendes Immunsystem entfernt werden (DODDS, 1983b).

Bei Menschen wurde nach Impfungen gegen Poliomyelitis, Typhus, Influenza, Mumps, Rubella-Viren und Pneumokokken eine ITP beobachtet (AZEEMUDDIN, 1987; CITRON und MOSS, 1982).

In der Humanmedizin wurde von 2 Patienten mit ITP berichtet, die nach Splenektomie mit Pneumokokken- und Influenza-Vakzinen immunisiert werden sollten und einen Rückfall erlitten. Es wurden jeweils 15 femtogramm (fg) bzw. 100 fg (normal < 5 fg) plättchengebundenes IgG nachgewiesen, ohne jedoch auf das Nachweisverfahren einzugehen (KELTON, 1981). Mittels Durchflußzytometrie gelang bei 2 Kindern mit ITP nach Varicella-Impfung der Nachweis von erhöht gebundenen Mengen an Immunglobulinen auf der Thrombozytenoberfläche. Es konnte bei beiden Patienten IgG, IgM und C 3 gefunden werden (WRIGHT et al., 1996).

Experimentelle Studien an einer Vielzahl von Haus- und Wildtieren haben einen beständigen Abfall der Thrombozytenzahlen auf ca. 100.000/ μ l 3-5 Tage nach der Impfung mit Staupe-Vakzine gezeigt, und diese Werte hielten ungefähr eine Woche danach noch an (DODDS, 1983b). Die Ursache blieb jedoch ungeklärt. Ein Thrombozytopenie kann sich nach Staupe-Impfung entwickeln. Die Plättchenzahlen sinken innerhalb von 3 bis 7 Tagen auf unter 100.000/ μ l, und erreichen den niedrigsten Stand nach 7 Tagen. Nach 3 Wochen liegen die Thrombozytenzahlen wieder im Referenzbereich (STRAW, 1978; AXTHELM und KRAKOWKA, 1987).

2.6.4. Tumorinduzierte Thrombozytopenie

Bei Menschen mit lymphoproliferativen Erkrankungen, insbesondere der chronisch lymphozytären Leukämie, wird häufig eine Thrombozytopenie gesehen (EBBE et al., 1962).

Plättchenassoziiertes IgG in erhöhtem Maße wird etwa bei einem Viertel der an lymphoproliferativen Erkrankungen leidenden Patienten in der Humanmedizin entdeckt (McMILLAN, 1983).

In der Humanmedizin wurde die autoimmunvermittelte Plättchenzerstörung mit schwerer Thrombozytopenie bei 8 Patienten mit soliden Tumoren (Lungen-, Eierstocks-, Prostataadenokarzinom, ovariellies Zystadenokarzinom, squamöser Zelltumor der Lunge bzw. Vagina, Basalzelltumor der Haut und Brustdrüsenkrebs) dokumentiert. Die Patienten hatten eine verkürzte Plättchen-Lebensspanne, positive Plättchen-Antikörpertests (Radioimmunoassay), eine erhöhte Zahl an Megakaryozyten und zeigten einen Anstieg der Plättchenzahlen unter immunsuppressiver Therapie oder Splenektomie. Eine disseminierte intravaskuläre Koagulation als Hauptursache für die Thrombozytopenie wurde ausgeschlossen. Eine Thrombozytopenie, sekundär bedingt durch eine Knochenmarksdepression, war aufgrund der deutlichen Plättchennachbildung unwahrscheinlich (SCHWARTZ et al., 1982).

In einer Studie wurden 214 Hunde mit diversen Neoplasien und einer Thrombozytopenie (Thrombozyten \varnothing 123.000/ μ l) untersucht. Davon hatten 29 % lymphoide Tumore, 28 % Karzinome, 20 % Sarkome, 7 % nichtlymphoide hämatopoetische Tumore, 5 % multiple Tu-

more, 3 % unklassifizierte Tumore, 3 % gutartige Tumore, 3 % Hirntumore und 3 % endokrine Tumore. Die häufigsten spezifischen Tumortypen waren Lymphom (27 %), Melanom (9 %), Hämangiosarkom (8 %), Osteosarkom (5 %), Mastzelltumor (5 %), Lungenkarzinom (2 %) und nasales Karzinom (2 %). Eine Thrombozytopenie wurde bei 47 % der Hunde mit Hämangiosarkom, bei 37 % mit lymphoiden Tumoren, bei 35 % mit Melanom und bei 24 % der Hunde mit Tumoren des Blutes festgestellt. Die Pathogenese einer Thrombozytopenie im Rahmen einer Neoplasie schließt erhöhten Plättchenverbrauch, verminderte Thrombozytenproduktion, immunvermittelte Zerstörung und veränderte Plättchenverteilung ein, oder eine Kombination aus diesen verschiedenen Ursachen. Eine immunvermittelte Thrombozytopenie wurde nicht dokumentiert, jedoch wurden nur bei wenigen Hunden antithrombozytäre Antikörper bestimmt. Konkretere Angaben machten die Autoren dazu nicht (GRINDEM et al., 1994).

Sieben Hunde mit soliden Tumoren wurden auf antithrombozytäre Antikörper mittels direktem Immunfluoreszenztest (n=7) und PF-3-Test (n=6) untersucht. Die Patienten waren an folgenden Tumoren erkrankt: Mammatumore (2), Hämangiosarkom (2), nasales Adenokarzinom (1), Mastzelltumor (1) und Fibrosarkom (1). Die durchschnittliche Thrombozytenzahl vor Therapiebeginn lag bei 82.000/µl. Der Nachweis Tc-gebundener Antikörper war mit dem Immunfluoreszenztest bei allen 7 Patienten positiv. Der PF-3-Test hatte nur bei einem Hund ein positives Ergebnis (HELFAND et al., 1984a).

2.6.5. Systemischer Lupus erythematodes (SLE)

Die ITP kann eine von mehreren Komponenten im Rahmen des SLE beim Hund sein (HALLIWELL, 1978; WILLIAMS und MAGGIO-PRICE, 1984; KRISTENSEN et al., 1994b). Bei 4 an SLE erkrankten Hunden wurden mit dem PF-3-Test bei 2 und mit dem indirekten ELISA bei 4 Tieren Antikörper gegen Thrombozyten im Serum entdeckt (CAMPELL et al., 1984). Mit einem indirekten Plättchen-Immunfluoreszenztest wurden bei einem von 7 nachweislich an SLE erkrankten Hunden antithrombozytäre Antikörper nachgewiesen (KRISTENSEN et al., 1994b). Mit dem durchflußzytometrisch bestimmten Plättchen-Immunfluoreszenztest gelang der Nachweis Tc-gebundener Antikörper bei 5 von 6 Tieren mit SLE. LEWIS et al. (1995b) konnten mit einem direkten ELISA bei 2 Hunden mit SLE und mit dem indirekten ELISA bei einem Hund mit SLE Antikörper gegen Thrombozyten nachweisen.

2.6.6. Medikamente

Medikamente können eine Thrombozytopenie durch Störung der Plättchenproduktion verursachen, toxische Effekte können zu einer intravasalen Zerstörung der Plättchen führen und drittens können Medikamente eine immunvermittelte Thrombozytenzerstörung induzieren. Die Liste der Medikamente, die beim Menschen eine ITP auslösen können, ist sehr lang. Die am häufigsten genannten sind Quinidin, Quinin, Goldsalze, Sulfonamide und ihre Derivate, Chlorthiazid, Chloroquin und Rifampicin (McMILLAN, 1983). Medikamente führen nur dann zur Antikörperbildung, wenn sie mit einem größeren Molekül, gewöhnlich sind das Trägerproteine, einen immunisierenden „Hapten-carrier“-Komplex bilden. Kein Medikament, das für die Auslösung einer medikamenten-induzierten Thrombozytopenie verantwortlich ist, kann von sich aus mit Geweben oder physiologischen Makromolekülen eine Bindung eingehen. Die Kombination des Antikörpers mit dem Medikament, nicht die Verbindung der Zelle mit dem Medikament, ist der erste Schritt in der Bildung des Antikörper-Medikament-Zell-Komplexes. Bei medikamenten-induzierter Thrombozytopenie sind die Antikörper sehr häufig IgG-Moleküle. Nach Absetzen des Medikamentes erreichen die Plättchenzahlen meist erst nach 2 Wochen Werte im Referenzbereich (SHULMAN und REID, 1994).

In der Tiermedizin ist die Liste der Medikamente, die eine ITP auslösen können, ebenfalls lang. Die Angaben reichen von Antibiotika, wie Cephalosporin, Trimethoprim/Sulfonamid und Penicillin, über nichtsteroidale Antiphlogistika, wie Phenylbutazon und Aspirin, bis hin zu Goldsalzen, Digoxin, Quinidin, Phenytoin, Thiazid, Dapson, Phenobarbital und Diazepam (WILKINS et al., 1973; DAVENPORT et al., 1982a; DODDS, 1983b; BLOOM et al., 1985; GIGER et al., 1985; THOMASON und FELDMAN, 1985; BLOOM et al., 1988; HANDAGAMA und FELDMAN, 1988; McEWAN, 1992; SULLIVAN et al., 1992). Tc-gebundene Antikörper wurden bei goldinduzierter und bei Cephalosporin-induzierter Thrombozytopenie mit einem Radioimmunoassay nachgewiesen (BLOOM et al., 1985; BLOOM et al., 1988). Bei Digoxin- und Phenylbutazon-induzierter Thrombozytopenie wurden mit dem PF-3-Test Antikörper gegen Thrombozyten gefunden (WILKINS et al., 1973). Bei einem Hund mit ITP nach Verabreichung von Trimethoprim/Sulfonamid wurden Tc-gebundene Antikörper mit einem ELISA nachgewiesen (LEWIS et al., 1995b). In einer Studie wurden die allergischen Medikamentenauswirkungen nach Sulfadiazin-Trimethoprimgabe bei 6 Dobermann-Pinschern untersucht. Alle 6 Tiere entwickelten u.a. eine aseptische Polyarthrit, die bei 4 Hunden von einer Thrombozytopenie begleitet wurde. Bei einem Patienten, der erneut Sulfadiazin erhielt, konnte eine deutliche Komplement-Aktivierung zum Zeitpunkt der klinischen Symptome festgestellt werden. Dies unterstützte die Vermutung, daß Sulfadiazin eine Immunkomplex-Erkrankung auslösen kann (GIGER et al., 1985).

McEWAN (1992) wurde ein Scottish-Terrier vorgestellt, der über sechs Wochen mit Trimethoprim/Sulfamethoxazol wegen chronischer Hautprobleme behandelt wurde. In der 6. Woche fiel dem Besitzer Hämaturie auf, und als Ursache wurde eine Thrombozytopenie festgestellt. Nach Absetzen des Medikamentes stiegen die Plättchen innerhalb von 3 Wochen ohne weitere Therapie in den Normalbereich.

Bei einem mit Trimethoprim/Sulfadiazin vorbehandelten und thrombozytopenischen Hund konnte aufgrund mangelnder Plättchenzahlen kein Nachweis plättchengebundener IgG-Moleküle durchgeführt werden. Es wurde eine Methode entwickelt, um einen humoralen Faktor nachweisen zu können, der die Thrombolysen auslösen könnte. Dazu wurden gewaschene Plättchen eines gesunden und des betroffenen Hundes jeweils mit Plasma wiederum eines gesunden und des erkrankten Hundes inkubiert. Anschließend wurden Plättchengröße und Plättchen-Fragmentationsindex zur Beurteilung der Thrombolysen bestimmt. Die Analysen zeigten, daß die Inkubation der normalen Plättchen mit dem Plasma des betroffenen Hundes signifikant den Plättchen-Fragmentationsindex (174 % gegenüber der Kontrolle) steigerte, wenn man diesen mit der Inkubation der Plättchen mit dem autogenen Plasma (88 %) und dem Plasma des betroffenen Hundes während einer nichtthrombozytopenischen Phase (100 %) verglich. Diese Ergebnisse zeigten, daß das Plasma während der akuten Phase der Thrombozytopenie des betroffenen Patienten einen thrombolytischen Effekt bei Plättchen eines gesunden Hundes auslösen konnte. Daher war es wahrscheinlich, daß der Mechanismus immunvermittelt war (SULLIVAN et al., 1992).

2.6.7. Thrombozytopenie nach Bluttransfusion

Diese seltene Form der Thrombozytopenie tritt meist bei Frauen auf. Sie erscheint ca. 7 bis 10 Tage nach der Transfusion und manifestiert sich in vielen Fällen mit Blutungsanzeichen. In vielen Fällen ließen sich im Vorbericht Angaben über eine vorausgegangene Transfusion oder eine Schwangerschaft erheben. Serum- oder plättchengebundene IgGs ließen sich mit indirekten und direkten Tests finden (McMILLAN, 1983). Als Ursachen für die Zerstörung von autologen Plättchen durch Alloantikörper kommen die Bindung von Antigen-Antikörper-Komplexen, kreuzreagierende Antikörper und Autoantikörper in Frage (SHULMAN und REID, 1994).

KRISTENSEN et al. (1994b) erwähnten einen Hund mit portosystemischen Shunt, der nach einer Bluttransfusion eine ITP entwickelte und ein positives Ergebnis beim Nachweis von Thrombozytenantikörpern mit indirekter Immunfluoreszenz hatte.

Es wurde vom thrombozytären Antikörpernachweis mittels direktem ELISA bei einem Patienten berichtet, der 14 Tage zuvor eine Vollbluttransfusion erhalten hatte (LEWIS et al., 1995b).

2.7. Therapie der primär immunbedingten Thrombozytopenie

2.7.1. Ruhighaltung

Käfigruhe und Vermeidung von Traumata sind wichtig. Medikamente und Flüssigkeiten sollten, wenn möglich, oral oder intravenös verabreicht werden (LEWIS und MEYERS, 1996a).

2.7.2. Plättchentransfusion

Möglichkeiten, Thrombozyten zuzuführen, sind Vollblut (DODDS, 1983c; THOMASON und FELDMAN, 1985), Thrombozyten-angereichertes Plasma und Thrombozytenkonzentrate (CRYSTAL und COTTER, 1992).

Plättchentransfusionen sind bei Hunden mit ITP bei akuten Blutungen oder vor chirurgischen Eingriffen indiziert (DODDS, 1983c; THOMASON und FELDMAN, 1985; WILKINS et al., 1973). Bisher wurde über die Ergebnisse von Plättchentransfusionen beim Hund mit ITP nicht berichtet (LEWIS und MEYERS, 1996a).

Durch Frischblutgaben können Thrombozyten zugeführt werden. Werden 250 ml Vollblut eines Spenders mit Plättchenzahlen um 200.000/ μ l einem 20 kg schweren Hund mit Thrombozytenzahlen um 10.000/ μ l übertragen, dann kommt es zu einem Anstieg der Plättchenzahlen auf ca. 30.000/ μ l. Dieser Anstieg kann ausreichend sein, um einen chirurgischen Eingriff zu ermöglichen oder eine akute Blutung zum Stehen zu bringen. Es wird vermutet, daß auch die Lebensdauer der transfundierten Plättchen bei Hunden mit ITP nur wenige Stunden beträgt (THOMASON und FELDMAN, 1985; FELDMAN et al., 1988).

Sechs von 8 Hunden wurde plättchen-angereichertes Plasma verabreicht. Durch diese Maßnahme konnte die Zeitspanne bis zum Ansprechen auf die immunsuppressive Therapie (Thrombozytenzahlen > 50.000/ μ l) nicht verkürzt werden. Die Autoren schlossen daraus, daß die Übertragung von plättchen-angereichertem Plasma nur einen begrenzten Nutzen auf den Anstieg der Thrombozytenzahlen bei Hunden mit ITP hat (JANS et al., 1990). Einem Hund mit ITP und Epistaxis wurden 100 ml plättchen-angereichertes Plasma (Thrombozytenzahlen 860.000/ μ l) übertragen, damit wurde ein Sistieren der Blutung nach 2 Stunden erreicht (WILKINS et al., 1973).

Die Behandlung der Hypovolämie und Anämie erfolgt mit kristalloiden oder kolloiden Lösungen, Erythrozytenkonzentrat und Vollblut (CRYSTAL und COTTER, 1992). Siehe hierzu auch Kap. 4.7.1.

2.7.3. Glukokortikoide

Glukokortikoide sind die Therapie der Wahl bei Hunden mit ITP (LEWIS und MEYERS, 1996a). Die Kortikoidbehandlung entspricht einer „medikamentellen Splenektomie“, da sie die Sequestrierung geschädigter und antikörperbeladener Thrombozyten in der Milz verhindert (KARPATKIN, 1980). Glukokortikoide unterdrücken die Phagozytoseaktivität des retikuloendothelialen Phagozytosesystems in der Milz und Leber, und sie verringern die Antigen-

Präsentation durch T-Lymphozyten (JAIN und SWITZER, 1981; THOMASON und FELDMAN, 1985; MILLER, 1992; COHN, 1997).

Ob immunsuppressive Glukokortikoiddosen die Bildung von antithrombozytären Antikörper beeinflussen, ist unklar. Jedoch sinken serumgebundene und Tc-gebundene Antikörperkonzentrationen gegen Thrombozyten unter Glukokortikoidtherapie beim Menschen und beim Hund (FUJISAWA et al., 1993; KRISTENSEN et al., 1994b). Glukokortikoide senken die Zahl frei zirkulierender Lymphozyten, verringern die Anzahl der Rezeptoren für Immunglobuline auf der Oberfläche der Makrophagen und stabilisieren lysosomale Membranen (MILLER, 1992). Weiterhin sollen sie die Plättchenproduktion und das Abspalten von den Megakaryozyten bei Hunden und Menschen stimulieren (DAVENPORT et al., 1982b; GERNESHEIMER et al., 1989).

WILLIAMS und MAGGIO-PRICE (1984) verabreichten Prednisolon in einer Dosierung von 0,5-2,0 mg/kg einmal täglich. Zur Behandlung der ITP wurde Prednisolon in Dosierungen von 1-4 mg/kg, auf zwei Tagesdosen aufgeteilt, eingesetzt (THOMASON und FELDMAN, 1985). JANS et al. (1990) empfehlen 2 mg/kg Prednisolon 2x täglich. ROSELER und MASON (1996) verabreichten 1 mg/kg Prednisolon 2x täglich. In einer Dosierung von 2-4 mg/kg einmal täglich wurde Prednisolon zur Behandlung der ITP eingesetzt (MILLER, 1992).

Die Initialdosis wird 7 bis 14 Tage oral verabreicht (THOMASON und FELDMAN, 1985; JANS et al., 1990). Sind die Plättchenzahlen im Referenzbereich, sollte die Dosierung über einen 4 bis 12wöchigen Zeitraum bis hin zu einer alternierenden Dosis alle 2 Tage von 0,5 bis 1 mg/kg/d, auf zwei Tagesdosen verteilt, reduziert werden. Meist beginnen die Thrombozytenzahlen am dritten Tag der Therapie anzusteigen. Die Plättchenzahlen können Werte im oder sogar über dem Normalbereich nach 3 bis 7 Tagen erreichen, wenn die Hunde auf die Therapie ansprechen (THOMASON und FELDMAN, 1985). Ein negatives Testergebnis des PF-3-Tests wurde bei 3 Hunden 2-3 Tage nach Kortikoidbehandlung beobachtet (WILKINS et al., 1973). Mit dem indirekten ELISA wurden bei 6 Hunden, die nach 2-4 Tage Prednisolontherapie Tc-Zahlen im Referenzbereich erreicht hatten, noch Antikörper gegen Thrombozyten im Serum nachgewiesen (LEWIS und MEYERS, 1996b).

JANS et al. (1990) kontrollierten die Plättchenzahlen bei Werten unter 50.000/ μ l jeden bzw. jeden zweiten Tag. Danach wurden die Thrombozyten jede bzw. jede zweite Woche kontrolliert. Die Prednisolondosis wurde reduziert, wenn die Plättchenzahlen über 200.000/ μ l lagen. Gewöhnlich wurde die Prednisolondosis von initial 2mg/kg auf 1mg/kg täglich für 2 bis 4 Wochen, dann auf 1mg/kg jeden zweiten Tag für 4 bis 8 Wochen und schließlich auf 0,5mg/kg alle zwei Tage für weitere 4 bis 8 Wochen reduziert. Ein komplettes Ansprechen wurde als stabile Thrombozytenzahl über 200.000/ μ l nach Absetzen der Therapie definiert.

Auch Dexamethason in der Dosierung von 0,1 bis 0,25mg/kg täglich wird zur Behandlung der ITP eingesetzt (DODDS, 1983c; WILLIAMS und MAGGIO-PRICE, 1984).

2.7.4. Azathioprin

Azathioprin ist ein zytotoxisches Medikament. Seine wirksame Komponente ist das 6-Mercaptopurin, das in der Leber synthetisiert wird (BEALE, 1988). In den Zellen wird es zu seiner eigentlichen Wirkungsform transformiert, die in die DNS-Synthese eingreift. Diese Intervention reduziert die Anzahl der Lymphozyten sowie die Produktion der Immunglobuline (MILLER, 1992).

Azathioprin wird initial mit einer Dosierung von 2 mg/kg täglich oder alle 48 Stunden oral verabreicht. Die Dosierung wird ähnlich wie beim Prednisolon alle zwei bis drei Wochen gesenkt, um schließlich die Verabreichung auf alle zwei Tage reduzieren zu können. Oft wird Azathioprin in Kombination mit Prednisolon eingesetzt (FELDMAN et al., 1988; MILLER, 1992).

Über die Effektivität des Azathioprin bei der Behandlung der ITP beim Hund gibt es keine eindeutigen Daten (LEWIS und MEYERS, 1996a). Lediglich bei JANS et al. (1990) wurde ein Hund mit Azathioprin, allerdings in Kombination mit Vincristin und Prednisolon, behandelt. Zur Behandlung der ITP wurde Prednisolon (initial 2x täglich 5-10 mg/kg i.v.) in Kombination mit Azathioprin (initial 1-2 mg/kg/d p.o.) empfohlen (MISCHKE et al., 1994).

In der Humanmedizin wurde Azathioprin zur Behandlung der chronischen, therapieresistenten ITP initial in Dosierungen von 1 bis 4 mg/kg täglich oral eingesetzt. Rückfälle traten meist dann auf, wenn das Medikament abgesetzt wurde. Das Ansprechen auf die Therapie war langsam und konnte Wochen bis Monate dauern (WARKENTIN und KELTON, 1994). Von 133 behandelten Patienten zeigten nur 16 (12 %) eine vollständige Remission, jedoch reagierten 53 (40 %) mit einem Anstieg der Plättchen über 50.000/ μ l (BERCHTOLD und McMILLAN, 1989).

Unerwünschte Nebenwirkungen dieses Medikamentes sind Knochenmarksdepression, gastrointestinale Störungen, Pankreatitis, Hepatotoxikose und Infektionen (MILLER, 1992).

2.7.5. Cyclophosphamid

Cyclophosphamid blockiert die Synthese der DNS und RNS und wirkt direkt zytotoxisch gegen Lymphozyten, speziell gegen T-Zellen (MILLER, 1992; STANTON und LEGENDRE, 1986). Die Antikörperproduktion durch B-Lymphozyten wird mit Cyclophosphamid unterdrückt (MILLER, 1997b).

Beim Hund wird Cyclophosphamid in einer Dosierung von 50 mg/m² täglich an 4 Tagen in der Woche verabreicht (JANS et al., 1990; MILLER, 1992). In einer Studie wurden drei Hunde neben Vincristin und Prednisolon mit Cyclophosphamid behandelt. Ein Tier zeigte nach 3 Tagen, zwei Tiere nach 5 Tagen Plättchenzahlen über 50.000/ μ l. Zwei dieser drei Hunde erlitten jedoch ein Rezidiv (JANS et al., 1990).

Es wurde von 6 Hunden mit chronischer ITP berichtet, die bis zu 8 Jahren verfolgt wurden und mehrere Rückfälle zeigten. Alle Tiere erhielten Prednisolon, Vincristin und Cyclophosphamid. 2 Tiere überlebten und 4 starben oder wurden euthanasiert. Die Gabe von Cyclophosphamid reduzierte bei den 2 überlebenden Hunden die Anzahl der Rezidive. Jedoch entwickelten beide Patienten ein sterile, hämorrhagische Zystitis. Ein genaue Angabe des Beobachtungszeitraumes und der Anzahl der Rückfälle wurde nicht gemacht (WILLIAMS und MAGGIO-PRICE, 1984).

In der Humanmedizin wird Cyclophosphamid in Dosierungen zwischen 1 und 2 mg/kg/d oral eingesetzt. Wenn eine komplette Remission auftritt, dann sollte das Medikament in voller Dosierung über 2 bis 3 Monate verabreicht und anschließend allmählich gesenkt werden. Die Prozentzahlen erfolgreich behandelte Patienten mit ITP reichten von 23,6 % bis 45 % (BERCHTOLD und McMILLAN, 1989). Cyclophosphamid kann bei Menschen Unfruchtbarkeit und Leukämie verursachen, und sollte deshalb nicht bei jungen Menschen eingesetzt werden, zumal die Heilungsrate bei allein mit Cyclophosphamid behandelten Menschen recht niedrig ist (BUSSEL und CINES, 1995).

Nebenwirkungen des Cyclophosphamids sind Knochenmarksdepression, besonders Myelosuppression, gastrointestinale Irritationen, hämorrhagische Zystitis, Unfruchtbarkeit und Teratogenität (STANTON und LEGENDRE, 1986; MILLER, 1992).

2.7.6. Vincristin (Vinca-Alkaloide)

Vinca-Alkaloide binden in niedrigen Konzentrationen an die Proteine des Spindelapparates und hemmen die Zellteilung in der Metaphase. Bei höheren Konzentrationen treten aber auch Chromosomenbrüche und Translokationen, d.h. allgemein zytotoxische Effekte auf (NEUMANN, 1996). Desweiteren schwächen Vinca-Alkaloide das Mononukleäre Phago-

zytosesystem und stimulieren vorübergehend die Megakaryozyten zur Abspaltung von Thrombozyten (THOMASON und FELDMAN, 1985; GOLDEN und LANGSTON, 1988). In der Humanmedizin wurde in früheren Studien Vincristin als Bolusinjektion i.v. verabreicht. Früher wurden mit Vincristin beladene Plättchen bei Patienten mit ITP eingesetzt. In einer Studie zeigten 6 von 11 Patienten vollständige Remission (AHN et al., 1978), während in einer weiteren Studie nur 3 von 26 so behandelten Patienten auf die Therapie ansprachen (SLICHTER und SCHWARTZ, 1979). Von 88 Patienten in einer weiteren Studien erreichten 10 (11,4 %) eine vollständige Remission. Eine vorübergehende Besserung wurde bei 31 Patienten registriert und keine Reaktion auf die Behandlung zeigten 47 Patienten (DEN OTTOLANDER et al., 1984). Eine weitere Verabreichungsform sind langsame Vincristininfusionen mit dem Ziel, in vivo Plättchen mit Vincristin zu beladen. Für eine Bolusbehandlung wurde Vincristin in einer Dosis von 0,02 mg/kg i.v. jeden 7.Tag über 4 bis 6 Wochen verabreicht. Infusionen wurden in der gleichen Dosierung über 6 bis 8 Stunden gegeben. Wenn nach 4 bis 6 Wochen keine Remission aufgetreten ist, sollte dieses Medikament nicht mehr weiter eingesetzt werden. Jedoch können Patienten, die gut auf Vincristin ansprechen, über Monate und Jahre eine Injektion alle 1 bis 4 Wochen erhalten. Vinca-Alkaloide führten zu einer schnellen, vorübergehenden Besserung der Plättchenzahlen bei etwa der Hälfte der Patienten. Nur ein kleiner Prozentsatz (5-10 %) erreichte eine vollständige, anhaltende Remission (BERCHTOLD und McMILLAN, 1989).

Fünf Hunde mit ITP wurden erfolgreich mit Vincristin (0,02 mg/kg i.v.) allein oder in Kombination mit Glukokortikoiden behandelt. Vier Hunde erhielten Vincristin nur einmal, ein weiterer Hund zweimal. Nach 3-7 Tagen lagen die Thrombozytenzahlen bei den ersten 4 Hunden zwischen 125.000 – 315.000/ μ l. Hund 5 wies nach der 2. Injektion am 5.Tag 168.000 Tc/ μ l auf. Vincristin eignet sich nicht als primäre Therapie für die ITP beim Hund. Hohe Kosten und potentielle Nebenwirkungen sollten seinen Einsatz auf Fälle, in denen die Glukokortikoidbehandlung ineffektiv oder kontraindiziert ist, beschränken (GREENE et al., 1982).

Die in der Humanmedizin beschriebene Methode der Verabreichung vincristinbeladener Plättchen wurde bei einem Hund eingesetzt. Nach erfolgloser Therapie mit Prednisolon, Dexamethason, Cyclophosphamid und Vincristin wurde auch eine Splenektomie durchgeführt. Auch nach diesem Eingriff blieben die Thrombozytenzahlen $< 10.000/\mu$ l. Nach zweifacher Verabreichung vincristinbeladener Plättchen und begleitender Dexamethasonbehandlung lagen die Thrombozyten bei 238.000/ μ l (HELFAND et al., 1984b).

Nebenwirkungen der Vincristingabe schließen Alopezie, Leukopenie und Nekrosen bei paravenöser Gabe ein (BERCHTOLD und McMILLAN, 1989). Desweiteren können gastrointestinale Nebenwirkungen und periphere Neuropathien verursacht werden (WARKENTIN und KELTON, 1994).

2.7.7. Danazol

Danazol ist ein synthetisches Androgen mit einem geringen Potential an Maskulinisierung (BLOOM et al., 1989; MILLER, 1992). Verschiedene Mechanismen der Danazolwirkung werden diskutiert. Es scheint die Zahl der Immunglobulinrezeptoren auf den phagozytierenden Zellen sowie die Menge der Immunglobuline, die an die zu zerstörenden Zellen gebunden sind, zu verringern (MILLER, 1992; SCHREIBER et al., 1987).

Die Menge plättchenassoziierter Antikörper wird durch das Danazol nicht reduziert. Sie bleibt entweder auf gleichem Niveau oder steigt sogar noch leicht an (FUJISAWA et al., 1993).

In der Humanmedizin wird ein Ansprechen auf die Danazolgabe nach 6 bis 8 Wochen erwartet (BERCHTOLD und McMILLAN, 1989). McVERRY et al. (1985) untersuchten bei 10 Patienten in der Humanmedizin, die an behandlungsresistenter, chronischer ITP litten, die Wirkung von Danazol. Alle Patienten hatten zu Beginn der Behandlung Plättchenzahlen $< 70.000/\mu$ l. Nur 3 Patienten zeigten einen signifikanten Anstieg der Thrombozytenzahlen.

Mit Danazol wurde eine 7,5 Jahre alte Beaglehündin, die an einer kortikosteroidresistenten ITP litt, behandelt. Zu Beginn der Behandlung lagen die Plättchenzahlen bei 8.000/ μ l. Neben 1 mg/kg Prednison wurden 5 mg/kg Danazol alle 12 Stunden verabreicht. Nach 2 Wochen waren die Plättchenzahlen auf 130.000/ μ l angestiegen (BLOOM et al., 1989).

Eine 4,5 Jahre alte, kastrierte Cockerspanielhündin mit ITP wurde mit Danazol (50 mg/Tier 2x/d) und Prednisolon (1 mg/kg 2x/d) therapiert. Der Hund erhielt Danazol für etwas mehr als 12 Monate. Bereits nach 5 Tagen stiegen die Thrombozytenzahlen von 101.000/ μ l auf 574.000/ μ l. Weitere Reduktionen in Dosis und Verabreichungsfrequenz des Danazols und Prednisolons waren mit einem Rückfall verbunden. Nach erneuter Medikation war der Hund unter täglicher Danazolgabe über weitere zwei Jahre stabil (ROSELER und MASON, 1996).

2.7.8. Ciclosporin

T-Helfer-Zellen synthetisieren zahlreiche Zytokine, die sowohl die zelluläre als auch die humorale Immunantwort modulieren. Hier greift Ciclosporin an. Es hemmt die Freisetzung von Interleukinen aus den T-Helfer-Zellen (NEUMANN, 1996). Durch seine selektive Wirkung auf T-Lymphozyten hat Ciclosporin eine geringe toxische Wirkung auf den Gesamtorganismus. Es unterdrückt bzw. vermindert die Produktion von sensibilisierten zytotoxischen T-Zellen und vermindert damit die Bildung von Antikörpern gegen T-Zell-abhängige Antigene, ohne das restliche Immunsystem gravierend zu beeinflussen. Diese Wirkung ist allerdings dosisabhängig (WHITE, 1986).

Ciclosporin wird in der Humanmedizin in Dosierungen von 4 bis 12 mg/kg täglich oral auf zwei Dosen aufgeteilt verabreicht (BERCHTOLD und McMILLAN, 1989).

Die Dosierungsangaben für den Hund schwanken zwischen 5 mg/kg (GIGER, unveröffentlicht), 10 mg/kg (JENKINS et al., 1986), 12-17 mg/kg täglich (COOK et al., 1994) und 20 mg/kg täglich (MILLER, 1992).

Ciclosporin wurde bei 4 Hunden eingesetzt, die nicht mehr auf Glukokortikoide ansprachen. Drei Hunde erreichten normale Plättchenzahlen nach 3 bis 5 Wochen. Ein Hund starb aufgrund systemischer Aspergillose (COOK et al., 1994).

2.7.9. Humane Immunglobuline G (hIgG)

Die ITP ist bei Menschen die häufigste Indikation für den Einsatz von hIgG (SCOTT-MONCRIEFF und REAGAN, 1997).

In der Humanmedizin werden hIgG in Notfallsituationen oder wenn ein schneller Anstieg der Plättchenzahlen, z.B. bei chirurgischen Eingriffen notwendig ist, eingesetzt. Obwohl bei den meisten Patienten der Thrombozytenanstieg nur kurzzeitig ist, wird bei manchen Patienten auch eine längerfristige Remission oder Stabilisierung der Erkrankung erreicht (BERCHTOLD und McMILLAN, 1989).

Der genaue Wirkungsmechanismus der hIgG bei immunbedingten Erkrankungen ist noch nicht bekannt. Die Blockade der Fc-Rezeptoren auf den Zellen des mononukleären Phagozytosesystems wird als der wahrscheinlichste Mechanismus bei der schnellen und frühen Antwort auf die Behandlung angesehen (BUSSEL, 1989).

Weiterhin wird vermutet, daß hIgG die Serumkonzentrationen von Autoantikörpern oder die Autoantikörperproduktion durch B-Zellen verringern (SCOTT-MONCRIEFF et al., 1997). Desweiteren verstärken hIgG die Aktivität der T-Suppressor-Zellen und verringern die Aktivität der natürlichen Killerzellen. Beim Hund wurde gezeigt, daß hIgG an die mononukleären Zellen des Hundes binden und so die Immunantwort modulieren (SCOTT-MONCRIEFF et al., 1995).

2.7.10. Splenektomie

Die Splenektomie führte beim Menschen zu einer viel höheren Heilungsrate als jedes medikamentelle Regime und wird daher früh im Verlauf der Erkrankung durchgeführt, wenn Steroide nicht ausreichend wirken. Eine Splenektomie führte bei 468 von 669 (66,7 %) adulten Patienten mit chronischer ITP zu vollständiger Heilung. Nach dem chirurgischen Eingriff stiegen die Plättchenzahlen schnell an und erreichten bei den meisten Patienten innerhalb von 2 Wochen Normalwerte (BERCHTOLD und McMILLAN, 1989).

Es wurde von 10 Menschen mit ITP berichtet, die splenektomiert wurden. Zwei Monate danach hatten 6 dieser Patienten stabile Plättchenzahlen über 100.000/ μ l. Antikörperspiegel gegen Thrombozyten wurden bei allen 10 Patienten bestimmt. Es konnte keine Änderung der Antikörperspiegel vor und nach Splenektomie beobachtet werden, weder bei den Patienten mit effektiver Splenektomie noch bei den Patienten, bei denen die Splenektomie keine Wirkung zeigte (GERNSHEIMER et al., 1989).

Die Splenektomie soll bei Hunden angezeigt sein, die gegen Glukokortikoide und andere immunsuppressive Medikamente therapieresistent sind und insbesondere, wenn begleitende Nebenwirkungen dieser Medikamente nicht tolerierbar sind (FELDMAN et al., 1985, 1988). Die Folgen einer Splenektomie wurden bei 6 Hunden, 3 mit pITP und 3 mit IHA und ITP (Evans' Syndrom) untersucht. Sowohl ein Hund mit pITP als auch ein Hund mit Evans' Syndrom zeigten postoperativ einen Rückfall und mußten weiter medikamentell behandelt werden. Ein Hund mit pITP und zwei Hunde mit Evans' Syndrom zeigten ohne Medikamente stabile Hämatokrit- und Thrombozytenwerte. Bei einem an pITP erkrankten Hund stieg die Tc-Zahl trotz Splenektomie und immunsuppressiver Therapie nie über 6.000 Thrombozyten/ μ l (FELDMAN et al., 1985).

In einer weiteren Studie wurde bei 5 von 7 Hunden mit ITP, die 2 bis 4 Rückfälle über einen Zeitraum von 2 bis 14 Monaten zeigten, die Milz entfernt. Der postoperative Verlauf dieser 5 Hunde wurde über einen Zeitraum von 6 bis 17 Monaten verfolgt. Die Plättchenzahlen stabilisierten sich bei 4 dieser 5 Hunde (Tc-Zahlen über 200.000/ μ l) und es war keine weitere Therapie mehr erforderlich. Hund 5 war weiterhin thrombozytopenisch und wurde auf Wunsch des Besitzers euthanasiert. Die Splenektomie schien beim Management von Hunden mit rezidivierender ITP sinnvoll zu sein (JANS et al., 1990).

WILLIAMS und MAGGIO-PRICE (1984) kamen zu einem anderen Ergebnis. Acht Hunde mit ITP wurden zur Verhinderung weiterer Rückfälle splenektomiert. Einer dieser Hunde starb in der postoperativen Phase. Sechs Hunde zeigten einen oder mehrere Rückfälle nach der Operation und nur ein Hund zeigte stabile Thrombozytenzahlen.

Obwohl eine Sepsis bei Kleinkindern nach Splenektomie auftreten kann, ist dies bei Erwachsenen selten. Die postoperative Mortalität nach Splenektomie liegt unter 1% (WARKENTIN und KELTON, 1994). Beim Menschen werden als kurzfristige Komplikationen nach Splenektomie Infektionen, Blutungen und Thromboembolien für möglich gehalten. Längerfristig sind das größte Risiko Septikämien, deren Auftreten durch Impfungen reduziert werden kann (WARKENTIN et al., 1995). Tritt eine Infektion nach Splenektomie beim Menschen auf, so ist die Mortalität hoch (DiCATALDO et al., 1987). Dies wird beim Hund selten beobachtet (JOHNSON et al., 1989).

Obwohl die Milz kein lebenswichtiges Organ ist, spielt sie eine wichtige Rolle in der humoralen und zellulären Immunantwort, bei der Reifung der roten Blutzellen, im Eisenstoffwechsel und als Blutspeicher (FREY und BETTS, 1977). Unmittelbar postoperative Komplikationen sind Blutungen, Abszeßbildung und traumatisch verursachte Pankreatitis. Hunde nach Splenektomie sind für Infektionen mit Blutparasitosen wie Hämobartonellose und Babesiose empfänglicher (HOSGOOD, 1987).

2.8. Prognose

Die Prognose der pITP ist bei den meisten Hunden gut, auch wenn manche Tiere eine lebenslange Behandlung benötigen (NELSON und COUTO, 1998). Beim Menschen liegt die Sterblichkeitsrate für Patienten mit chronischer ITP bei weniger als 5 % (BERCHTOLD und McMILLAN, 1989). Die Mortalitätsrate der akuten ITP bei Kindern liegt unter 0,5 % (WARKENTIN und KELTON, 1994).

Mit dem PF-3-Test wurde bei 15 Hunden eine ITP nachgewiesen. Zwölf dieser Patienten erholten sich von der Thrombozytopenie. Nur 2 Hunde wurden innerhalb von drei Monaten wieder mit Anzeichen für erhöhte Blutungsneigung vorgestellt. Drei Hunde starben vor bzw. während der Behandlung mit Prednisolon. Ein plötzlicher Tod wurde bei 2 Hunden durch massive Blutungen ausgelöst. Bei einem Hund aufgrund eines ausgeprägten subduralen Hämatoms und bei einem weiteren wegen Hämothorax und Herztamponade (WILKINS et al., 1973).

In einer Studie wurden über einen längeren Zeitraum 54 Hunde mit ITP beobachtet, die mit Kortikosteroiden, Vincristin, Cyclophosphamid oder Splenektomie therapiert wurden. Die Hunde wurden je nach Verlauf der Erkrankung 4 verschiedenen Gruppen zugeteilt. Gruppe 1 beinhaltete 14 Hunde, die während der ersten Phase der ITP starben (11) oder euthanasiert (3) wurden. Der Tod trat bei 7 Hunden durch schwere intestinale Blutungen und bei einem durch Pneumonie auf. Die Todesursache war bei 3 Hunden unbekannt. Gruppe 2 setzte sich aus 17 Hunden zusammen, die entweder am Ende der Studie noch am Leben waren oder aus Gründen starben, die nicht mit der Grundkrankheit zusammenhingen. Gruppe 3 beinhaltete 8 Hunde, die ein oder mehrere Rezidive über einen Zeitraum von 2 bis 8 Monaten zeigten. Gruppe 4 setzte sich aus 15 Hunden mit chronischer ITP zusammen, die wiederholte Rückfälle über einen Zeitraum von bis zu 8 Jahren erlitten. Neun Hunde in dieser Gruppe starben oder wurden euthanasiert, weil die Thrombozytopenie in Verbindung mit lebensbedrohlichen Symptomen wieder auftrat oder weil sich der Besitzer gegen eine weitere Behandlung entschied. Eine komplette Heilung ist unwahrscheinlich, wenn Rückfälle über längere Zeiträume als 8 Monate auftreten (WILLIAMS und MAGGIO-PRICE, 1984).

Im Zeitraum von 1969 bis 1983 wurde der Zusammenhang zwischen IHA und ITP sowie deren Prognose beim Hund untersucht. 80 % der Patienten mit IHA und ITP starben bzw. wurden wegen diesen Erkrankungen oder aufgrund von Erkrankungen, die auf diese zurückzuführen waren, euthanasiert. 10 % starben oder wurden aufgrund anderer Erkrankungen euthanasiert. Die restlichen 10 % waren ohne Behandlung noch am Leben. Von den Hunden mit isolierter ITP wurden 29 % wegen der Erkrankung bzw. wegen Erkrankungen, die auf diese zurückzuführen waren, euthanasiert oder starben. 19 % starben bzw. wurden wegen anderer Erkrankung euthanasiert. Weitere 19 % standen wegen der ITP noch unter Therapie. Ohne weitere Behandlung waren 33 % der Patienten mit ITP noch am Leben. Patienten mit ITP bedurften meist einer Langzeittherapie (JACKSON und KRUTH, 1985).

In einer weiteren retrospektiven Studie wurden 15 Fälle mit ITP ausgewertet. Alle Hunde hatten Thrombozytenzahlen unter 50.000/ μ l vor Therapiebeginn. Plättchenzahlen über 50.000/ μ l zeigten alle Hunde innerhalb von 2-9 Tagen nach Therapiebeginn. Acht Hunde waren nur einmal thrombozytopenisch. Sie wurden alle immunsuppressiv mit Kortikosteroiden behandelt. Fünf der Patienten hatten mindestens ein Jahr nach Absetzen der Medikamente stabile Thrombozytenzahlen. Zwei Hunde wurden wegen Problemen im Rahmen der ITP nach 9 bzw. 12 Monaten euthanasiert. Ein Besitzer wollte das Kortison nicht ganz absetzen und gab 0,3 mg/kg Prednisolon jeden 4.Tag. Fünf der 7 Hunde mit wiederkehrender ITP wurden splenektomiert. Vier Hunde hatten 6 bis 17 Monate nach dem Eingriff Plättchenzahlen über 200.000/ μ l. Ein Hund hatte weiter eine starke Thrombozytopenie und wurde euthanasiert. Die verbleibenden 2 Hunde zeigten auch unter Therapie Rückfälle über einen Beobachtungszeitraum von über 2 Jahren (JANS et al., 1990).

3. Ursachen einer Anämie beim Hund

Eine Anämie kann durch mangelnde Nachbildung der Erythrozyten, durch akuten oder chronischen Blutverlust oder eine verstärkte Zerstörung der Erythrozyten hervorgerufen werden. Als Ursachen einer mangelnden Regeneration kommen eine tumorös (z.B. Leukämie), medikamentell (z.B. Chemotherapie, Östrogene) oder parasitär (z.B. Ehrlichiose) verursachte Knochenmarksdepression in Frage. Auch eine chronische Niereninsuffizienz und chronisch entzündliche Erkrankungen können Ursachen für eine ungenügende Regeneration sein (HONECKMAN et al., 1996). Ein akuter erhöhter Verlust von roten Blutzellen tritt unter anderem im Rahmen von Traumata, rupturierten Neoplasien sowie angeborenen und erworbenen Gerinnungsstörungen auf. Chronischer Blutverlust kann z.B. durch eine Thrombozytopenie, Hämatemesis und Meläna bei gastrointestinalen Tumoren und Ulzera sowie durch Hämaturie bei Blasen Tumoren hervorgerufen werden (EVANS et al., 1987). Eine verstärkte Zerstörung der Erythrozyten findet bei hämolytischen Anämien statt. Die häufigste Form ist die **primäre oder sekundäre immunhämolytische Anämie**. Die sekundäre Form kann durch eine Vielzahl von Mechanismen wie akute und chronische bakterielle Infektionen, virale und parasitäre Erkrankungen (z.B. Ehrlichiose, Dirofilariose, Hämobartonellose), lympho- und myeloproliferative Neoplasien, Medikamente, Vakzinierung, inkompatible Bluttransfusionen und immunologische Erkrankungen (z.B. SLE, Hypothyreose) ausgelöst werden (GIGER, 2000). Weiterhin kann eine Hämolyse durch Infektionen (z.B. Babesiose, Leptospirose) und Sepsis auftreten oder im Rahmen von hereditären Erythrozytenenzymdefekten (z.B. Pyruvatkinase- und Phosphofruktokinase-mangel) erfolgen. Chemikalien wie Zink und Kupfer, aber auch Zwiebeln sowie mechanische Schädigungen der Erythrozyten im Rahmen einer mikroangiopathischen Hämolyse führen ebenfalls zu erhöhter Zerstörung der roten Blutzellen. Schließlich kann eine Hämolyse bei metabolischen Störungen wie z.B. bei schwerer Hypophosphatämie auftreten (KOHN und GIGER, 2001).

4. Primäre und sekundäre immunhämolytische Anämie

4.1. Definition primäre und sekundäre immunhämolytische Anämie

Die immunbedingte hämolytische Anämie (IHA) ist der häufigste Grund einer Hämolyse beim Hund (KLAG, 1992), wobei man, wie in der Humanmedizin (SCHWARTZ et al., 1995), zwischen einer primären und sekundären Form unterscheidet (DODDS, 1977; SWITZER und JAIN, 1981; HONECKMAN et al., 1996).

Die Begriffe „autoimmun“ und „immunbedingt“ sind nicht gleichbedeutend. Bei einer Autoimmunantwort erkennt und attackiert das Immunsystem körpereigene Antigene. Eine sekundäre Immunantwort ist gegen ein fremdes Antigen gerichtet, kann aber gleichzeitig zu einer Beschädigung körpereigener Gewebe führen. Fremdartige, z. B. Medikamente oder Viren, binden an die Oberfläche körpereigener Gewebe und Zellen, so daß sich Antikörper gegen diese Hapten-Zellkomplexe bilden können (DODDS, 1983a; HONECKMAN et al., 1996).

In der Humanmedizin sind etwa 25 bis 30 % der Fälle primär bedingte Hämolysen. Bei Hunden scheint der Prozentsatz höher zu liegen und bewegt sich zwischen 60 und 70 % (DODDS, 1977; HONECKMAN et al., 1996). Eine andere Studie beziffert die Häufigkeit für die primäre und sekundäre IHA beim Hund mit 42,9 bzw. 57,1 % (JONES et al., 1992).

Die sekundäre Form kann bei einer Vielzahl von anderen Grundkrankheiten auftreten. Häufige Ursachen beim Menschen sind die lymphatische Leukämie und das Lymphosarkom. Weiterhin treten als zugrundeliegende Ursachen ovarielle Tumore, diverse Karzinome, durch Viren und Mykoplasmen verursachte Pneumonien, Hepatitiden, SLE, die rheumatoide Arthritis, Polyarteritis nodosa, ulzerative Colitis, Diabetes mellitus und Myasthenia gravis auf (SOKOL

et al., 1992). Beim Hund werden als Ursachen auch die lymphatische Leukämie, das Lymphosarkom, der SLE und seltener Karzinome, virale und bakterielle Infektionen (z. B. subakute bakterielle Endokarditis) sowie entzündliche und granulomatöse Erkrankungen genannt (DOODS, 1977).

4.2. Pathogenese

4.2.1. Immunologische Subtypen der immunbedingten hämolytischen Anämie

Einteilungen der IHA werden bei HONECKMAN et al. (1996), STEWART und FELDMAN (1993a) und WERNER (1980) folgendermaßen angegeben:

Die IHA ist eine Typ-II-Immunantwort, bei der die Zerstörung der roten Blutzellen entweder Antikörper- und/oder Komplement-vermittelt abläuft. Subtyp I, II und III werden durch Warmagglutinine hervorgerufen.

Subtyp I führt zu einer Agglutination in isotoner Kochsalzlösung. Klinisch zeigt sich eine intravasale Hämagglutination mit perakutem Verlauf und eine persistierende Objektträgeragglutination.

Bei Subtyp II liegt eine intravasale Hämolyse mit perakutem oder akutem Verlauf vor. Antikörper der Klasse IgM oder hohe Titer an IgG binden Komplement in einer Menge, die zur Hämolyse führt. Weitere Befunde sind intravaskuläre Hämagglutination und persistierende Objektträgeragglutination.

Subtyp III ist durch Antikörper gekennzeichnet, die „inkomplett“ oder unfähig sind, direkte Hämagglutination oder Lyse zu verursachen. Sie führen aber zu einer Zerstörung der Erythrozyten durch das Mononukleäre Phagozytose System. Der Verlauf ist akut oder chronisch und meist sind Antikörper der Klasse IgG beteiligt.

Bei Subtyp IV liegen Kaltagglutinine vor, die zu einer Agglutination bei Temperaturen unter 37 C° führen. Gewöhnlich bedingt IgM diese Agglutination, nur in seltenen Fällen spielt IgG eine Rolle.

Für Subtyp V ist ein kaltreagierendes, nicht agglutinierendes Immunglobulin, häufig IgM, verantwortlich. Dieses führt bei niedrigen Temperaturen zur Zerstörung der roten Blutzellen und zur Erythrophagozytose, ohne daß Agglutination auftritt.

Manche Autoren halten die Zuordnung zum jeweiligen Subtyp für wichtig, da sie Rückschlüsse auf die prognostische Bedeutung zulassen (WERNER, 1980; STEWART und FELDMAN, 1993a).

4.2.2. Intravaskuläre und extravaskuläre Hämolyse

Je nachdem, wo im Rahmen einer IHA die Zerstörung der Erythrozyten stattfindet, unterscheidet man zwischen intravaskulärer und extravaskulärer Hämolyse. Die extravaskuläre Hämolyse findet innerhalb des retikuloendothelialen Systems von Milz bzw. Leber statt. Die intravaskuläre Hämolyse ist durch die Zerstörung der Erythrozyten im Gefäßlumen gekennzeichnet (DIEHL, 1996). Hunde mit intravaskulärer Hämolyse zeigen einen schnellen Krankheitsverlauf, schwere klinische Symptome, z.B. Erbrechen, Ikterus und Fieber und haben eine geringere Überlebensrate als Hunde mit extravaskulärer Hämolyse (MILLS et al., 1985). Bei 11 Hunden mit AIHA wurde bei 5 Tieren eine intravaskuläre Hämolyse aufgrund von Hämoglobinämie, Hämoglobinurie, verbunden mit Ikterus, Erbrechen, Fieber und kurzer Erkrankungsdauer von durchschnittlich 2 ½ Tagen diagnostiziert. Vier der 5 Hunde mit intravaskulärer Hämolyse starben innerhalb von 48 Stunden nach Erstvorstellung (MILLS et al., 1985). Unter 19 Hunden mit AIHA wurde bei 10 Tieren eine extravaskuläre und bei 9 Hunden eine intravaskuläre Hämolyse gefunden. Alle Hunde hatten ein positives Coombs-Test-Ergebnis. Die biochemische Untersuchung ergab in Form einer Bilirubinämie, Bilirubinurie und Hämö-

globulinurie bei 9 Hunden Hinweise auf intravaskuläre Hämolyse. Zwei Hunde mit intravaskulärer Hämolyse und ein Hund mit extravaskulärer Hämolyse starben. Je ein Hund aus beiden Gruppen stand bei Studienende noch unter Therapie. Nach 3 bis 6 monatiger Behandlung mit Prednisolon zeigten 6 Tiere mit intravaskulärer und 8 Hunde mit extravaskulärer Hämolyse komplette Remission (BENNETT et al., 1981).

4.2.3. Antikörperklassen

Die IHA wird oft in eine Typ Warmagglutination (ausgelöst durch IgG und/oder Komplement (C), seltener durch IgM) und eine Typ Kaltagglutination (ausgelöst durch IgM und Komplement) eingeteilt (STEWART und FELDMAN, 1993a).

HABIBI et al. (1974) untersuchten 80 Kinder mit akuter transients (34) und chronischer AIHA (46). Bei den 34 Patienten mit akutem Verlauf verteilten sich die Antikörperklassen folgendermaßen: 7 Patienten hatten IgG (21 %), 4 IgG, IgM und Komplement (12 %), 18 Komplement (53 %), 4 Donath-Landsteiner-Hämolysin (12 %) und ein Patient hatte Kaltagglutinine (3 %) auf den Erythrozyten. Bei den Kindern mit chronischem Verlauf lagen folgende Antikörperklassen vor: 13 Patienten wiesen IgG (28 %), 26 IgG, IgM und Komplement (57 %), 4 Komplement allein (9 %) und 3 Patienten Kaltagglutinine (7 %) auf den Erythrozyten auf.

Beim Hund spielen im Rahmen einer IHA primär komplementbindende Immunglobuline der Klasse IgG und IgM eine Rolle. Diese können sowohl warm als auch kalt reagieren. In den meisten Fällen der IHA liegen IgG-Antikörper und in einigen Fällen sowohl IgG und IgM vor. IgM alleine wird selten gefunden. Niedrige Kälteantikörperspiegel können in wenigen Individuen natürlich vorkommen (SWITZER und JAIN, 1981). Bei 51 % der Coombs-positiven Hunde wurde IgG + C, bei 38 % nur C und bei 11 % IgG alleine nachgewiesen (DODDS, 1983a). Autoantikörper gegen Erythrozyten können neben den häufig auftretenden IgGs auch IgM und IgA sein (DAY, 1997).

In einer Studie wurden 42 Hunde mit AIHA untersucht. Bei 25 Hunden (39 %) lag IgG, bei 5 (12 %) IgG + C3, bei einem Patienten IgG + IgM + C3 (2 %), bei 2 (5 %) IgM und C3 lag isoliert bei einem Hund (2 %) vor. Mit multivalentem Serum war der Coombs-Test bei 4 Patienten positiv, wogegen er bei 4 Hunden mit persistierender Objektträgeragglutination nicht durchgeführt werden konnte (KLAG et al., 1993). Bei 14 Hunden mit AIHA wurde IgG bei 8 Tieren (57 %), IgG + IgM bei 3 (21 %) und bei je einem Hund IgM (7 %) und IgM + C3 (7 %) gefunden (DAY, 1996a). In einer weiteren Studie wurde bei 371 anämischen Patienten eine Direkter Antiglobulintest durchgeführt. Bei 237 Hunden war das Ergebnis negativ. 102 Hunde litten an diversen Grunderkrankungen und 32 Tiere wiesen eine AIHA auf. Bei diesen 32 Hunden verteilten sich die Antikörperklassen wie folgt: IgG (n=6), IgG + C (n=18), IgM + C (n=1) und C allein (n=7) (SLAPPENDEL, 1979).

Sind die Erythrozyten mit IgG beladen, so erfolgt ihre Zerstörung Fc-rezeptorvermittelt durch Makrophagen in der Milz, was zu einer Splenomegalie führen kann. Steigt jedoch die Zahl der auf den Erythrozyten gebundenen IgG-Moleküle an, so kommt der Leber die Hauptaufgabe der Zerstörung zu. Die Aktivierung der Komplementkaskade führt zu einer komplementvermittelten Lyse. C3b-Aktivierung bedingt eine partielle oder komplette Erythrophagozytose durch Makrophagen der Milz via C3b-Rezeptor, was zur Bildung von Sphärozyten führt. Komplementbindung kann eine extravaskuläre und intravaskuläre Hämolyse sowie eine Sphärozytose verursachen. IgM hat nur eine geringe Neigung an Komplement zu binden und verursacht nur eine geringgradige intravaskuläre Hämolyse. Die typische Kälteagglutinin-Erkrankung wird durch den Subtyp IV verursacht, der zu einem Verschluss kleinerer Gefäße und damit zu Nekrosen der distalen Extremitätenenden, Schwanzspitze und Ohrrändern führen kann. Makrophagenrezeptoren für den Fc-Anteil der IgM-Moleküle finden sich gewöhnlich in der Leber, weniger als 20 % befinden sich in der Milz. Damit neigen Patienten mit

IgM-vermitteltem Krankheitsverlauf zu einer Hepatomegalie (SWITZER und JAIN, 1981; STEWART und FELDMAN, 1993a).

Kürzlich wurden vier Subklassen von IgG beim Hund isoliert. Sie wurden mit IgG1 bis IgG4 bezeichnet in Anlehnung an die beim Menschen geführte Nomenklatur. Die relativen Konzentrationen der Subklassen im Serum verhielten sich sowohl beim Mensch als auch beim Hund in der Reihenfolge $IgG1 > IgG2 > IgG3 > IgG4$, und bei beiden Spezies wanderten IgG1 und IgG3 bei der Elektrophorese zur Kathode und IgG2 und IgG4 zur Anode (DAY, 1996b). Im Rahmen der AIHA des Menschen spielen überwiegend die IgG-Subklassen IgG1 und IgG3 eine Rolle (SCHWARTZ et al., 1995).

Das Vorkommen der vier IgG-Subklassen wurde bei gesunden und erkrankten Hunden (anale Furunkulose, Otitis externa, AIHA, Hypothyreose, multiples Myelom) unter Verwendung eines ELISA verglichen. Die IgG2-Menge war in allen getesteten Seren der kranken Hunde im Vergleich zu den gesunden Hunden erhöht. Dagegen war IgG1 bei Hunden mit Furunkulose, Otitis externa, Hypothyreose und multiplem Myelom signifikant niedriger, während bei Hunden mit AIHA kein signifikanter Unterschied zu den gesunden Hunden bestand. Die Serummenge von IgG3 war bei den Tieren mit Otitis externa, AIHA, Hypothyreose und multiplem Myelom signifikant höher. IgG4 war bei Hunden mit Furunkulose, Otitis externa, AIHA und Hypothyreose signifikant erhöht, aber die Tiere mit multiplem Myelom zeigten keine veränderten IgG4-Werte im Vergleich zu den gesunden Hunden (MAZZA et al., 1994). Bei 7 Hunden mit AIHA und positivem Coombs-Test wurden auf der Oberfläche der Erythrozyten IgG1-Autoantikörper gefunden und bei 2 dieser Patienten waren ebenfalls IgG4-Autoantikörper vorhanden (DAY, 1996b).

4.3. Klinisches Erscheinungsbild

4.3.1. Signalement

Bestimmte Rassen scheinen für die pIHA prädisponiert zu sein, wie z.B. Pudeln, Cocker-Spaniel, Irish Setter (DODDS, 1977), Altenglischer Schäferhund, Lhaso Apso, Shi Tzu und Rottweiler (COTTER, 1992). Weiterhin sind Zwerg-Dachshund, Zwerg-Pudel, Schottischer Terrier, Vizsla, Deutscher Schäferhund und Sheltie prädisponiert (DODDS, 1983a).

In Untersuchungen wurde die Verteilung der an IHA erkrankten Hunde im Vergleich zum Rassespektrum der Klinikpatienten bestimmt. Dabei waren Cockerspaniel, Englischer Springerspaniel und Collie überrepräsentiert. Sie hatten ein 4,0-, 7,6- und 7,2-fach höheres Risiko, an IHA zu erkranken (KLAG et al., 1993). Unter 14 untersuchten Patienten mit IHA wurden 3 Cocker-Spaniel und 4 Labrador-Retriever gefunden (DAY, 1996a). In einer anderen Studie konnte keine Rassedisposition festgestellt werden. Mit 12 von 41 Hunden waren Mischlinge am häufigsten vertreten. Dies entsprach etwa der Klinikpopulation (PRÜFER, 1995).

4.3.2. Alter- und Geschlechtsverteilung

Die pIHA trat bei Hunden vermehrt bei weiblichen Tieren sowie jungen und mittelalten Tieren auf (DODDS, 1977; STEWART und FELDMAN, 1993a).

SWITZER und JAIN (1981) untersuchten 77 Hunde mit AIHA, wobei 38 Tiere männlichen und 39 weiblichen Geschlechts waren bei einer Altersspanne von 2 Monaten bis 15 Jahren. 41 Hunde waren zwischen 1 und 10 Jahren alt. Bei den 4 bis 7 Jahre alten Hunden waren die weiblichen (16) den männlichen (7) zahlenmäßig überlegen. In einer Studie waren über 70 % der Tiere mit AIHA weiblich. Das Alter bei Erkrankungsbeginn lag zwischen 6 Wochen und 15 Jahren (DODDS, 1983a).

Bei DAY (1996a) waren Hunde mittleren Alters überrepräsentiert (\bar{x} 5,07 Jahre), die Geschlechtsverteilung war ausgeglichen (8 weibliche, 6 männliche Tiere). Ähnliche Befunde fanden sich bei KLAG et al. (1993).

In einer Studie lag das Alter der betroffenen Patienten zwischen 1,5 und 13 Jahren. 9 Hunde (22 %) erkrankten im Alter von 1,5-3 Jahren, 23 Tiere (56 %) im Alter von 4-8 und ebenfalls 9 Patienten (22 %) im Alter von 9-13 Jahren. Das Geschlechterverhältnis betrug 27 weibliche (davon 1 Tier kastriert) zu 14 männlichen Hunden (PRÜFER, 1995).

4.3.3. Anamnese und klinische Untersuchung

Der Vorbericht hängt davon ab, ob der Verlauf der Erkrankung bei den Tieren plötzlich oder schleichend ist. Die Symptome der akuten pIHA sind plötzliches Zusammenbrechen eines vorher gesunden Tieres, Blässe oder Ikterus. Bei chronischen Fällen ist der Verlauf eher schleichend und durch unspezifische Symptome wie Schwäche, Apathie und Inappetenz gekennzeichnet (DODDS, 1983a).

Neben Anorexie, Lethargie und Erbrechen findet man Fieber, blasse Schleimhäute, Ikterus, Lymphadenopathie, Tachykardie, Tachypnoe, Hepatomegalie, Splenomegalie und bei gleichzeitig vorliegender Thrombozytopenie u.U. Blutungen wie Petechien, Ekchymosen, Epistaxis, Meläna und Hämaturie (BENNETT et al., 1981; SWITZER und JAIN, 1981; COTTER, 1992; STEWART und FELDMAN, 1993b, HONECKMAN et al., 1996).

Die häufigsten Befunde waren Anorexie (90 %), Apathie (86 %), blasse Schleimhäute (76 %), Schwäche (67 %) und Ikterus (50 %). Ein Drittel aller Hunde hatten Tachykardie und ein Viertel Splenomegalie und/oder Hepatomegalie. Die Dauer der klinischen Symptome bis zur Erstvorstellung reichte von 1 bis 180 Tagen (\bar{x} 4 Tage, Mittelwert 10 Tage). 90 % der Hunde hatten die klinischen Anzeichen 3 Tage oder länger vor der Erstvorstellung (KLAG et al., 1993). Bei Erstvorstellung wurden unter 70 Hunden mit AIHA folgende Befunde registriert: Anorexie/Lethargie (99 %), blasse Schleimhäute (97 %), Ikterus (51 %), Herzgeräusche (47 %), Schwäche (46 %) und Splenomegalie (43 %). Tachypnoe (30 %), Tachykardie (28 %), Hepatomegalie (23 %) und Hämaturie (13 %) waren seltenere klinische Symptome (REIMER, et al., 1999).

4.4. Labordiagnostik

4.4.1. Hämatokrit (Hkt)/ PCV und Erythrozyten

4.4.1.1. Schweregrad der Anämie

Eine deutliche Anämie mit einem PCV zwischen 9,1 und 32,6 % (Mittelwert 17,6 %) wurde bei Patienten mit AIHA beobachtet (DAY, 1996a). In einer weiteren Studie waren alle 42 Patienten mit AIHA mit einem PCV zwischen 8-28 % (Mittelwert 15,2 %) anämisch. Davon zeigten 88 % der Patienten eine schwere Anämie mit einem PCV \leq 20 % (KLAG et al., 1993). Bei 6 Hunden mit AIHA wurde bei Erstvorstellung ein PCV zwischen 8 und 30 % (\bar{x} 24 %) gefunden (JONES und DARKE, 1975). In weiteren Untersuchungen lagen die Hkt-Werte zwischen 7 und 33 % bei Erstvorstellung, wobei 16 der 41 Hunde mit AIHA einen Hkt unter 15 % aufwiesen (PRÜFER, 1995).

MILLS et al. (1985) gaben den Schweregrad der Anämie mit der Hämoglobinkonzentration an. Sie lag zwischen 3,0 und 9,2 g/dl (Mittelwert 5,2 g/dl). Auch BENNETT et al. (1981) legten zur Beurteilung der Anämie die Hämoglobinkonzentration zugrunde und fanden bei allen 19 Hunden mit pIHA eine Konzentration unter 10 g/dl.

4.4.1.2. Erythrozytenindizes

Typischerweise ist die Anämie bei einer Immunhämolyse makrozytär, hypochrom oder normochrom (WERNER, 1980; COTTER, 1992; KLAG, 1992).

Sehr hohe MCV-Werte können durch die Agglutination der Erythrozyten bedingt sein (COTTER, 1992).

Bei 8 Hunden mit AIHA wurde in 4 Fällen eine makrozytär (MCV 78,3-100 fl)-hypochrome (MCHC 28,2-30 g/dl), in 2 Fällen eine makrozytär (MCV 80 u. 84 fl)-normochrome (MCHC 32,5 u. 32,6 g/dl) und in 2 Fällen eine normozytär (MCV 66 u. 70 fl)-normochrome (MCHC 33,3 u. 34,2 g/dl) Anämie gefunden (SCHWENDENWEIN, 1988). Bei 6 Hunden mit AIHA wurde ein MCV von 65-78 fl nachgewiesen, wonach lediglich ein Hund mit 78 fl eine leichte Makrozytose aufwies. Das MCHC schwankte bei diesen Patienten von 25,0 bis 34,5 g/dl, so daß eine Hypochromasie bei 4 Hunden vorlag (JONES und DARKE, 1975). Zehn Hunde mit AIHA hatten ein MCV zwischen 60,9 und 93,8 fl, 2 Hunde mit einem MCV über 81.1 fl eine Makrozytose. Das MCHC bei diesen Patienten bewegte sich zwischen 25,7 und 39,1 g/dl (FELDMAN, 1982).

Ohne das MCHC anzugeben, wies PRÜFER (1995) bei 90 % der Hunde mit AIHA eine Hypochromasie nach.

4.4.1.3. Erythrozytenmorphologie im Blutausstrich

4.4.1.3.1. Anisozytose

PRÜFER (1995) fand bei 25 (61 %) von 41 Patienten mit AIHA eine Anisozytose im Blutausstrich. SCHWENDENWEIN (1988) fand eine ausgeprägte Anisozytose bei 4 von 8 Hunden, JONES und DARKE (1975) bei 3 von 6 Hunden mit AIHA. Bei FELDMAN (1982) zeigten 3 von 10 Hunden mit AIHA eine hochgradige, 3 eine mittelgradige und ein Tier eine schwache Anisozytose.

4.4.1.3.2. Polychromasie

Eine Polychromasie ist ein Indikator für den regenerativen Charakter der Anämie. Angaben zum Auftreten der Polychromasie im Rahmen der pIHA sind selten.

Bei 41 von PRÜFER (1995) untersuchten Hunden zeigten 25 (61 %) eine Polychromasie, bei JONES und DARKE (1975) 33 % der Patienten und bei FELDMAN (1982) zeigten 2 von 10 Hunden mit AIHA eine deutliche, 5 eine mäßige und ein Hund eine schwache Polychromasie.

4.4.1.3.3. Sphärozytose

Eine Sphärozytose ist oft, aber nicht immer, im Blutausstrich von Patienten mit AIHA nachzuweisen (FORD, 1984; COTTER, 1992; WEISER, 1992; STEWART und FELDMAN, 1993b; HONECKMAN et al., 1996).

Sphärozyten (Kugelnzellen) sind kleine, dichte Erythrozyten, die ihre charakteristische zentrale Aufhellung durch Membranschädigungen verloren haben (WERNER, 1980; FORD, 1984). Teile der Membran werden durch Phagozytose entfernt. Die Folge ist eine Abkuglung der Erythrozyten (WEISER, 1992). Der Grad der Sphärozytose hängt vom Mechanismus der Zerstörung ab. Bei Komplement-vermittelter Hämolyse sind Sphärozyten nicht unbedingt nachweisbar, da die roten Blutzellen komplett zerstört werden können. Bei IgG-vermittelter Erkrankung kommt die Sphärozytose gewöhnlich häufiger vor (STEWART und FELDMAN, 1993b). Sphärozyten im Blutausstrich sind pathognomisch für eine AIHA

(COTTER, 1992). Dagegen wird von anderen Autoren eine Sphärozytose als nicht diagnostisch für eine AIHA gehalten (BENNETT et al., 1981).

Bei 67 % der untersuchten Patienten (KLAG et al., 1993) und bei 79 % der Hunde (REIMER et al., 1999) wurden Sphärozyten nachgewiesen. Alle 8 kontrollierten Hunde mit AIHA hatten eine Sphärozytose. 2 Patienten hatten 1+, 2 Patienten 2+ und 4 Hunde 3+ Sphärozyten im Ausstrich (SCHWENDENWEIN, 1988). Eine mäßige bis starke Sphärozytose wurde bei 20 von 24 Hunden mit AIHA nachgewiesen (MILLS et al., 1985).

Wenig bis mäßig Sphärozyten wurden bei 4 von 10 Hunden mit AIHA, aber auch bei 2 Hunden mit hämolytischer Anämie unbekannter Genese und bei einem Tier mit chronisch aktiver Hepatitis und DIC gefunden (FELDMAN, 1982).

4.4.1.3.4. Normoblasten

Bei einem Labrador Retriever mit AIHA wurden 10 Normoblasten auf 100 weiße Blutzellen gefunden (MARION et al., 1992). Bei 3 von 8 Hunden mit AIHA konnten zahlreiche Normoblasten im Blutausstrich nachgewiesen werden (SCHWENDENWEIN, 1988). Bei 18 von 24 Hunden mit AIHA konnten Normoblasten in einem Bereich von $0,1-35,0 \times 10^9/l$ nachgewiesen werden (MILLS et al., 1985). DAY (1996a) wies bei 4 Hunden mit AIHA Normoblasten zwischen $0,3-22,7 \times 10^9/l$ nach. Bei einem Cocker-Spaniel mit AIHA wurden auf 100 weiße Blutzellen 11 Normoblasten gezählt (AVOLT et al., 1973). Bei 10 Hunden mit AIHA wurden 0 (n=3), 3 (n=2), 4, 6, 7, 9 und 10 (je n=1) Normoblasten auf 100 Leukozyten nachgewiesen (FELDMAN, 1982).

4.4.1.4. Retikulozyten

Eine Retikulozytose ist ein typischer Laborbefund bei der AIHA des Hundes (WERNER, 1980; SWITZER und JAIN, 1981; FORD, 1984; COTTER, 1992; KLAG, 1992; WEISER, 1992; HONECKMAN et al., 1996). Gesunde Hunde und Katzen haben zwischen 0,5 und 1,0 % Retikulozyten im peripheren Blut. Die IHA ist sehr häufig durch eine starke regenerative Antwort der erythroiden Reihe gekennzeichnet. Jedoch schließt das Fehlen einer regenerativen Anämie bei Erstvorstellung die Diagnose IHA nicht aus (FORD, 1984), da es meist erst 3-5 Tage nach Verlust der roten Blutzellen zu einer Retikulozytose im Blut kommt (KLAG, 1992; STEWART und FELDMAN, 1993b).

KLAG et al. (1993) teilten die 42 Patienten mit AIHA nach ihren Regenerationsstufen in 3 Gruppen ein. Der Einteilung wurde die korrigierte Retikulozytenzahl zugrunde gelegt. Danach hatten bei Erstvorstellung 16 Hunde (38 %) eine mäßig bis deutlich regenerative Anämie (Retikulozyten > 3 %), 12 Hunde (29 %) eine schwach regenerative Anämie (Retikulozyten 1-3 %) und 14 Hunde (33 %) eine nicht regenerative Anämie (Retikulozyten < 1%). Jedoch entwickelten alle überlebenden Hunde, die zu Beginn eine schwache oder fehlende Regeneration aufwiesen, im Verlauf eine ausreichende regenerative Reaktion. KLAG et al. (1993) halten fest, daß Hunde mit deutlicher Retikulozytose bei Erstvorstellung eine signifikant niedrigere Sterblichkeitsrate im Vergleich zu jenen Tieren mit schwacher oder fehlender Regeneration aufwiesen und damit eine bessere Prognose hatten. In einer anderen Studie wurden ebenfalls die korrigierten Retikulozytenzahlen beurteilt und es fanden sich bei 57 % der Hunde Retikulozyten > 3 %, bei 26 % zwischen 1-3 % und bei 17 % weniger als 1 % Retikulozyten (REIMER et al., 1999).

Bei 12 von 19 Hunden mit pIHA wurde eine Retikulozytose nachgewiesen (BENNETT et al., 1981). Alle 8 Tiere mit AIHA zeigten in einer Studie Retikulozytenzahlen ≥ 1 %. Die einzelnen Retikulozytenwerte lagen bei 1 % (n=2); 1,5 %; 2,0 %; 2,6 %; 3,6%; 7,8 % und 15,6 % (je n=1) (SCHWENDENWEIN, 1988).

In Untersuchungen bei 41 Hunden mit AIHA wurden Retikulozytenzahlen zwischen 0,1 % und > 20 % gefunden. Bei 19 Hunden (46 %) war die Retikulozytenzahl < 2 %, was als nicht-regenerative Anämie bezeichnet wurde und bei 22 Hunden (54 %) > 2 %. Von den Patienten mit Retikulozytenzahlen < 2 % zu Therapiebeginn verstarben 13 (68 %) oder wurden euthanasiert und nur 6 (32 %) konnten erfolgreich therapiert werden. Dagegen wurden von den Patienten mit Retikulozytenzahlen > 2 % nur 8 (36 %) euthanasiert bzw. verstarben (PRÜFER, 1995). Bei einem 10 Jahre alten Labrador Retriever mit AIHA wurde eine deutliche Retikulozytose (30 % Retikulozyten) nachgewiesen (MARION et al., 1992). Bei 18 von 24 Hunden mit AIHA konnte eine Retikulozytose nachgewiesen werden (MILLS et al., 1985). Bei 3 von 10 Hunden mit AIHA wurden 0 % Retikulozyten und bei 7 Tieren Retikulozytenzahlen zwischen 6,4 und 36,8 % gefunden (FELDMAN, 1982).

In der Humanmedizin wurde in Fällen mit IHA und erythroider Hypoplasie das Vorkommen von Antikörpern gegen Vorstufen der roten Blutzellen im Knochenmark oder die Präsenz von Antikörpern gegen Retikulozyten vermutet (HAUKE et al., 1983). Dies kann möglicherweise auch bei Hunden mit AIHA vorkommen (KLAG et al., 1993). WEISS (1986) untersuchte 8 Hunde mit erworbener Aplasie der roten Blutzellen. Im Serum konnte ein IgG-Inhibitor gegen erythroide Vorstufen bei 3 von 5 Hunden mit negativem Coombs-Testergebnis und bei einem von 3 Hunden mit positivem Coombs-Testergebnis nachgewiesen werden. Eine fehlende Retikulozytose darf aber nicht zum Ausschluß der Diagnose IHA führen (KLAG, 1992).

STOCKHAM et al. (1980) diagnostizierten bei einem 4 Jahre alten Irish Setter eine pIHA mit mangelnder erythroider Regeneration. Die Diagnose pIHA beruhte auf der Schwere der Anämie, dem positiven Coombs-Test, der Hämoglobinurie und zirkulierenden Sphärozyten. Nach 12 Tagen mit Glukokortikoidbehandlung entwickelte sich eine regenerative Anämie. Eine immunvermittelte Komponente der anfänglich erythroiden Hypoplasie war damit wahrscheinlich.

JONAS et al. (1986) beschrieben 6 Fälle von nichtregenerativer IHA. Die Diagnose wurde aufgrund des Schweregrades der Anämie, der Sphärozytose, positiven Coombs-Testergebnissen bei 4 Patienten und aufgrund erythroider Hypoplasie des Knochenmarks gestellt. Während 5 der 6 Hunde unter immunsuppressiver Therapie mit Prednisolon (n=6) und Cyclophosphamid (n=3) eine effektive erythroide Regeneration entwickelten, zeigte ein Patient keine Regeneration und starb aufgrund der Anämie. MILLS et al. (1985) vermuteten bei 4 von 24 Hunden mit AIHA (positiver Coombs-Test, Sphärozytose und Agglutination der Erythrozyten) und ohne Regeneration Antikörper gegen erythroide Vorstufen. Alle 4 Hunde mit nichtregenerativer Anämie überlebten nicht. Auch DAY (1996a) berichtete von 2 Tieren mit anfänglich fehlender Regeneration. Als Ursache wurde ein direkt immunvermittelter Angriff gegen erythroide Vorstufen im Knochenmark vermutet.

4.4.1.5. Objektträgeragglutination

Eine Agglutination der Erythrozyten wird häufig bei immunhämolytischen Erkrankungen beobachtet. Bei starker Agglutination kann man diese schon als feine Granulation entlang der Seitenwände eines Blutröhrchens erkennen. Zur Unterscheidung der Agglutination von Rouleauxbildung sollte eine mikroskopische Beurteilung vorgenommen werden. Unter Zugabe isotoner Kochsalzlösung löst sich die Rouleauxbildung auf, während die eigentliche Agglutination bestehen bleibt (WERNER, 1980; WEISER, 1992). Eine Agglutination kann durch Antikörper aber auch durch erhöhte Serum-Proteinkonzentrationen hervorgerufen werden (COTTER, 1992).

KLAG et al. (1993) testeten alle 42 Patienten mit AIHA auf Autoagglutination. Nach dreimaligem Waschen der Blutproben blieb bei 4 Patienten die Agglutination bestehen. Bei persistierender Agglutination (Autoagglutination) ist die Durchführung eines Coombs-Testes nicht

möglich. Es ist nicht bekannt, ob IgM-Antikörper oder ein hoher Antikörperspiegel von IgG auf der Erythrozytenoberfläche eine persistierende Autoagglutination verursachen (KLAG et al., 1993, GIGER, 2000).

In einer Studie wurden 8 Patienten mit AIHA auf Spontanagglutination geprüft. In 5 Fällen wurde eine hochgradige Spontanagglutination festgestellt, während bei 2 Patienten das Ergebnis fraglich und bei einem negativ war (SCHWENDENWEIN, 1988).

Eine starke Agglutination kann zu falschen Meßergebnissen bei automatischen Zell-Zählgeräten führen. Es kann ein falsch erhöhtes MCV und ein falsch erniedrigter Hkt angezeigt werden (WEISER, 1992).

4.4.2. Leukozyten

Häufig liegt bei der IHA eine leichte bis mittelgradige Leukozytose mit Neutrophilie und Linksverschiebung vor (WERNER, 1980; SWITZER und JAIN, 1981; COTTER, 1992; WEISER, 1992; STEWART und FELDMAN, 1993b). Die Leukozytenzahlen können Werte bis zu 30.000 – 100.000/ μ l erreichen. Als mögliche Gründe für die Leukozytose wird das aktive Knochenmark, Streß oder chemotaktische Nebenprodukte der Komplementkaskade angegeben (STEWART und FELDMAN, 1993b).

In einer Studie wurden 19 Hunden mit pIHA untersucht, wovon 12 Hunde eine Leukozytose und 4 Hunde eine leichte Leukopenie aufwiesen (BENNETT et al., 1981). In einer weiteren Untersuchung hatten 7 von 8 Hunden mit AIHA eine Leukozytose zwischen 15.800 – 79.300/ μ l. Der verbleibende Hund zeigte eine Leukopenie von 2.500/ μ l (SCHWENDENWEIN, 1988).

Bei 41 Patienten mit AIHA wurden Leukozytenzahlen zwischen 1.800 und 72.000/ μ l gefunden. Bei 18 Tieren (44 %) lag die Leukozytenzahl unter 12.000/ μ l, bei 23 Tieren (51 %) über 12.000/ μ l (PRÜFER, 1995). Bei 12 von 14 Hunden mit AIHA wurden die Leukozytenzahlen bestimmt. Sie lagen zwischen 5.300-79.100/ μ l, wobei 8 Tiere eine Leukozytose über 15.000/ μ l (\bar{O} 46.800/ μ l) aufwiesen (DAY, 1996a). MILLS et al. (1985) fanden bei 15 (63 %) von 24 Hunden mit AIHA eine Leukozytose (\bar{O} 39,4 x 10⁹/l).

4.4.3. Klinisch-chemische Blutuntersuchung

Häufigste Veränderungen bei Patienten mit IHA sind eine Erhöhung von Gesamtbilirubin, Gesamteiweiß und der Leberenzymaktivitäten. Eine prärenale oder renale Azotämie kann das Ergebnis von Dehydratation oder direkter Schädigung der Niere durch freie Hämoglobinkristalle in den Tubuli sein (STEWART und FELDMAN, 1993b).

Oft zeigt sich eine leicht bis deutlich ausgeprägte Hyperbilirubinämie aufgrund intravaskulärer Hämolyse oder Leberschädigung (SWITZER und JAIN, 1981; COTTER, 1992; KLAG, 1992; WEISER, 1992; HONECKMAN et al., 1996).

Bei 42 Hunden mit AIHA wurden Serumbilirubinkonzentrationen zwischen 0,2 und 115 mg/dl bei einem Durchschnitt von 2,2 mg/dl (Mittelwert 10,4 mg/dl) gefunden. Nur 6 der Hunde hatten eine Bilirubinkonzentration im Normalbereich (< 0,6 mg/dl). Hunde mit Serum-Bilirubinkonzentrationen über 10 mg/dl hatten eine signifikant höhere Sterblichkeit als Tiere mit niedrigeren Bilirubinkonzentrationen (KLAG et al., 1993).

In einer Studie hatten 4 von 8 Hunden mit AIHA ein erhöhtes Gesamtbilirubin (SCHWENDENWEIN, 1988). Alle untersuchten Hunde mit intravaskulärer Hämolyse zeigten eine Bilirubinämie (MILLS et al., 1985). Ebenfalls alle 9 Hunde mit intravaskulärer Hämolyse, aber nur 2 von 10 Hunden mit extravaskulärer Hämolyse zeigten eine Hyperbilirubinämie (BENNETT et al., 1981).

Ein Anstieg der Alanin-Aminotransferase (ALT) bei anämischen Hunden kann durch hypoxische Schädigung der Leber bedingt sein (COTTER, 1992). KLAG et al. (1993) fanden bei 14

von 42 Hunden mit AIHA einen Anstieg der ALT (154 – 7.833 U/l). Bei 2 Hunden mit intravaskulärer Hämolyse wurden erhöhte AP und ALT-Werte nachgewiesen, wobei ein Tier bereits mit Steroiden vorbehandelt war (MILLS et al., 1985). Bei 9 Hunden mit intravaskulärer Hämolyse wurde bei je 7 Tieren eine Erhöhung von AP und ALT und bei 6 Hunden ein Anstieg der AST ermittelt. Demgegenüber hatten von 10 Hunden mit extravaskulärer Hämolyse nur 4 Tiere einen Anstieg der AP, 6 der ALT und 2 Hunde der AST. Bei je 4 Hunden sowohl mit intravaskulärer als auch extravaskulärer Hämolyse war der Harnstoff angestiegen (BENNETT et al., 1981). Bei einem von 8 Hunden mit AIHA wurde eine leicht erhöhte ALT, bei 2 eine leichte bzw. deutlich erhöhte GLDH und bei 3 Hunden eine erhöhte AP festgestellt (SCHWENDENWEIN, 1988). Bei 90 % der Hunde mit AIHA wurde eine erhöhte AP und bei 46 % eine gesteigerte ALT-Aktivität ermittelt. Es wurde mit erhöhten AP-Werten eine signifikant niedrigere Überlebensrate verbunden. Dagegen war eine gesteigerte ALT-Aktivität nicht signifikant mit einer höheren Mortalität verbunden (REIMER et al., 1999). Als Folge der Erythrozytenzerstörung wird neben einer Erhöhung der Leberenzyme auch ein Anstieg des Gesamteiweißes für möglich gehalten (STEWART und FELDMAN, 1993b).

4.4.4. Harnuntersuchung

Eine Bilirubinurie läßt sich bei vielen Patienten mit AIHA feststellen (COTTER, 1992; KLAG, 1992; WEISER, 1992; HONECKMAN et al., 1996).

Eine Hämoglobinurie ist für eine IHA eher ungewöhnlich (SWITZER und JAIN, 1981; WEISER, 1992).

Bei 9 Hunden mit intravaskulärer Hämolyse wurde eine Hämoglobinurie und Bilirubinurie festgestellt. Bei 10 Hunden mit extravaskulärer Hämolyse konnten weder eine Bilirubinurie noch eine Hämoglobinurie nachgewiesen werden (BENNETT et al., 1981). Von 8 Hunden mit AIHA zeigten 2 Hunde einen mittelgradigen und 6 Tiere einen hochgradigen Bilirubingehalt im Harn (SCHWENDENWEIN, 1988). In einer Studie wurde bei 42 Hunden mit AIHA bei Erstvorstellung der Urin untersucht. Vier Tiere mit Hämoglobinämie wiesen auch eine Hämoglobinurie auf. Bei 6 Patienten mit Serumbilirubinwerten unter 0,6 mg/dl konnte eine deutliche Bilirubinurie registriert werden (KLAG et al., 1993). Bei 4 von 14 Hunden mit AIHA wurde eine Hämoglobinurie nachgewiesen. Eine Differenzierung hinsichtlich intravaskulärer Hämolyse fand nicht statt (DAY, 1996a).

4.4.5. Bestimmung von Gerinnungsparametern

Bei Patienten mit IHA ist die Bestimmung der Thrombozytenzahl, die Messung der Prothrombinzeit (PT) und partiellen Thromboplastinzeit (PTT) und eventuell die Bestimmung von Fibrinolyseprodukten (FSP) sinnvoll, um Thrombozytopenien oder eine disseminierte intravasale Koagulation (DIC) zu diagnostizieren (COTTER, 1992). Eine Thrombozytopenie kann durch eine gleichzeitig vorliegende ITP verursacht sein oder auf einer DIC beruhen. Eine sehr niedrige Thrombozytenzahl spricht eher für einen immunvermittelten Prozeß. Es kann aber schwer sein, zwischen ITP und DIC zu differenzieren (COTTER, 1992). Die Wahrscheinlichkeit, daß Patienten mit IHA auch an einer ITP leiden, liegt bei ca. 66 % (DODDS, 1983a).

Der Zusammenhang zwischen IHA und ITP wurde bei 55 Hunden untersucht. 19 (35 %) hatten eine IHA, 26 (47 %) eine ITP und 10 Patienten (18 %) litten an beiden Erkrankungen, was als Evans' Syndrom bezeichnet wird (JACKSON und KRUTH, 1985).

Bei 5 von 8 Hunden mit AIHA konnte eine geringgradige bis mittelgradige Thrombozytopenie (84.000- 176.000/ μ l) nachgewiesen werden, ohne jedoch eine Ursache dafür anzugeben (SCHWENDENWEIN, 1988). In einer weiteren Studie hatten 24 (59 %) der 41 Hunde mit

IHA eine Thrombozytopenie unter 200.000/ μ l, wovon wiederum 14 Tiere mit ihren Thrombozytenzahlen unter 100.000/ μ l lagen. Die Ursache der Thrombozytopenie wurde nicht angegeben (PRÜFER, 1995). Dagegen wurden bei 7 Hunden mit pIHA und Thrombozytopenie Antikörper gegen Blutplättchen nachgewiesen. Die Untersuchungsmethode wurde nicht erwähnt (BENNETT et al., 1981).

In einer Studie hatten 28 (67 %) von 42 Hunden mit AIHA eine Thrombozytopenie (< 200.000/ μ l) bei Erstvorstellung. 12 dieser Hunde hatten Plättchenzahlen zwischen 100.000 und 200.000/ μ l, 6 zwischen 50.000 und 100.000/ μ l und 10 Hunde unter 50.000/ μ l. Fünf der Hunde mit Thrombozytenzahlen unter 50.000/ μ l waren verdächtig am Evans' Syndrom erkrankt zu sein. Die anderen 5 Hunde mit Plättchenzahlen unter 50.000/ μ l und 3 weitere thrombozytopenische Patienten litten an einer DIC. Die Diagnose DIC beruhte auf erniedrigten Thrombozytenzahlen (12.000-134.000/ μ l), verlängerter PTT (über 25 –100 % des Referenzbereichs) und dem Nachweis erhöhter FSP (KLAG et al., 1993).

4.4.6. Knochenmarkspunktion

Die Knochenmarksuntersuchung ist sinnvoll, wenn trotz nichtregenerativer Anämie eine AIHA vermutet wird bzw. zur Abgrenzung von anderen z. B leukämischen Erkrankungen. Mit Hilfe der Knochenmarkspunktion kann eine Aplasie der roten Blutzellen, hervorgerufen durch Reifungsdefekte oder ein Fehlen von Zellvorstufen evtl. aufgrund einer immunbedingten Zerstörung festgestellt werden (STEWART und FELDMAN, 1993b).

Differentialdiagnostisch können aber auch infiltrative und toxische Veränderungen des Knochenmarks sowie Eisenmangel als Ursachen für eine fehlende regenerative Reaktion in Frage kommen (KLAG, 1992).

4.5. Weiterführende Diagnostik

4.5.1. Antiglobulin Test (Coombs-Test)

4.5.1.1. Indirekter Antiglobulintest (Indirekter Coombs-Test)

Der indirekte Coombs-Test weist antierythrozytäre Antikörper im Serum nach. Gewaschene rote Blutzellen eines gesunden Hundes werden dem Patientenserum ausgesetzt und können mit den speziesspezifischen Antiglobulinen reagieren, was im positiven Fall zu sichtbarer Agglutination führt (SWITZER und JAIN, 1981). Dieses Verfahren wird für sehr insensitiv gehalten, da bei keinem Patienten mit IHA ein positives Testergebnis erzielt werden konnte (JONES, 1986).

4.5.1.2. Direkter Antiglobulintest (DAT) oder Direkter Coombs-Test

4.5.1.2.1. DAT mit monospezifischen Antiseren

In einer Studie wurde der DAT bei 371 anämischen Hunden durchgeführt. Nach Waschen der Erythrozyten wurden einer 4-5 %igen Erythrozytensuspension spezifische Antiseren gegen IgG, IgM, IgA und C3b zugegeben.

Ein negatives DAT-Ergebnis hatten 237 Hunde. Der DAT war bei 134 (36,1 %) der anämischen Hunde positiv. Diese Hunde litten an tropischen Infektionskrankheiten (n=15), entzündlichen Erkrankungen (n=24), lymphoiden Neoplasien (n=17), myeloiden Neoplasien (n=3), Mastzelltumor (n=1), anderen bösartigen bzw. undefinierten Tumoren (n=10), SLE (n=4), Milztorsion (n=2), ITP (n=1), erythrozytärer Aplasie (n=1), nicht näher klassifizierten

Grunderkrankungen (n=6) und 18 Hunde hatten Grunderkrankungen ohne Diagnose. Die verbleibenden 32 Hunde waren verdächtig, an AIHA erkrankt zu sein. Bei diesen 32 Hunden verteilten sich die Antikörperklassen wie folgt: IgG (n=6), IgG + C' (n=18), IgM + C' (n=1) und C' allein (n=7). Fünf der 237 Hunde mit negativem DAT waren vermutlich auch an AIHA erkrankt. Damit lag die Sensitivität für den DAT bei 86 %. Bei den 102 Hunden mit Grundkrankheit lag folgende Antikörperverteilung vor: IgG (n=9), IgG + C' (n=23), IgM + C' (n=1) und C' allein (n=67) und unspezifisches Testergebnis (n=2). Bei Hunden mit C'-positivem DAT waren die Anzeichen für Hämolyse oft schwach oder fehlend. Meistens herrschten Symptome einer Grundkrankheit, wie z.B. Infektionen, entzündliche und neoplastische (besonders myelo- und lymphoproliferative) Erkrankungen vor (SLAPPENDEL, 1979).

Mit dem DAT wurde bei 48 Hunden mit AIHA IgG und C3 (n=17), C3 alleine (n=12), IgG + IgM und C3 (n=8), IgM und C3 (n=6), IgM alleine (n=3) und IgG alleine (n=2) nachgewiesen (HALLIWELL, 1978).

Nach einer Studie hatten 62,5 % der Hunde mit AIHA ein negatives DAT-Ergebnis und hätte man die Diagnose nur auf diesen Test gestützt, so wären viele Patienten mit AIHA nicht diagnostiziert worden (JONES, 1984).

4.5.1.2.2. DAT mit polyspezifischem Antiserum

Dies ist der am häufigsten durchgeführte DAT (HONECKMAN et al., 1996).

In einer Studie waren 17 von 55 anämischen Hunden mit polyspezifischem Antiserum für IgG, IgM und C3 deutlich positiv und es wurde die Diagnose AIHA gestellt. Zwei Hunde mit stark positivem Titer hatten eine nichtregenerative Anämie mit Knochenmarkshypoplasie ohne Anzeichen einer Hämolyse. 19 Hunde mit schwachem Coombs-Titer hatten eine Grunderkrankung, wie z.B. chronische Entzündungen, Blutparasitosen, Neoplasien und Herzwurmerkrankung. Weitere 17 Patienten mit diesen Grunderkrankungen hatten einen negativen Coombs-Titer (JACOBS et al., 1984).

In weiteren Untersuchungen wurde ebenfalls vom Einsatz des Coombs-Testes unter Verwendung eines polyvalenten Antiserums und Mikrotiterplatten berichtet. Bei 7 Patienten mit AIHA verteilten sich die Titerstufen wie folgt: 1:2 (1), 1:4 (1) und 1:8 (5) (SCHWENDENWEIN, 1988).

Der Einsatz polyspezifischer Antiseren ist nicht ausreichend sensitiv für die Labordiagnose der AIHA. Vorausgegangene Screening-Tests wie Immunelektrophorese und ELISA zeigten, daß diese polyspezifischen Antiseren Aktivität gegen IgG, IgM und C3 enthielten. Jedoch war das Agglutinationsverhalten mit normalen Erythrozyten, die in-vitro mit IgG und C3 beladen wurden, sehr variabel. In-vitro mit IgM beladene Erythrozyten agglutinierten mit diesen Antiseren gar nicht (JONES et al., 1990).

4.5.1.3. Falsch negative DAT-Ergebnisse

Die häufigste Ursache für ein negatives DAT-Ergebnis ist vermutlich eine falsche Diagnose. Mehrere Ursachen können zu einem falsch negativen Testergebnis führen: Spontanes Ablösen der Antikörper von den Erythrozyten während des Waschvorgangs, langes Lagern des Blutes vor der Untersuchung, technisch nicht einwandfreier Waschvorgang, sehr geringe Anzahl von Antikörpern, Einsatz eines falschen speziesspezifischen Reagenz, bereits begonnene immunsuppressive Therapie und die Testdurchführung bei falschen Temperaturen (COTTER, 1992). Eine weitere Ursache für ein falsch negatives Coombs-Test-Ergebnis ist der „Prozone“-Effekt. Dieses Phänomen entsteht unter dem Einsatz zu starker Antiseren. Die Coombs-Test-Reaktion hängt von der Bindung der Moleküle an die Erythrozyten über bivalente Verknüpfung ab. Sind Antikörper im Überschuß vorhanden, so können diese nicht mehr an die

Erythrozyten binden, da sie bereits vorher durch univalente Verknüpfung mit anderen Antikörpermolekülen blockiert wurden. Damit fallen die Antikörper aus und können ihren bivalenten Bindungsmechanismus nicht mehr ausüben. Bei höheren Verdünnungsstufen lassen sich wieder positive Testergebnisse erzielen (HALLIWELL und GORMAN, 1989).

4.5.1.4. Falsch positive DAT-Ergebnisse

Infektiöse, inflammatorische, neoplastische und autoimmune Erkrankungen, die einen Überschuss an Plasmaantikörpern verursachen, welche an die Erythrozyten binden, können zu falsch positiven Ergebnissen führen. Vorausgegangene Bluttransfusionen, die Aufbewahrung von geronnenen Blutproben bei 4 °C, was eine in-vitro Bindung von Komplement an Erythrozyten bewirkt und niedrige Titer an Kälteagglutininen, welche zu keiner klinischen Erkrankung führen, können weitere Ursachen für falsch positive Testergebnisse sein (HONECKMAN et al., 1996).

In der Humanmedizin wurde von möglichen falsch positiven Testergebnissen des DAT, die durch Antikörper gegen leichte Proteinketten, Transferrin und Albumin hervorgerufen werden, berichtet (WORLLEDGE, 1978). Der Einfluß der Blutprobenentnahme und den Zusammenhang mit falsch positiven DAT-Ergebnissen wurde in einer Studie untersucht. Danach ist das Risiko größer, ein falsch positives DAT-Ergebnis zu erzielen, wenn die Entnahme der Blutprobe aus Venenkathetern erfolgte, in welche zuvor 5-10 %ige Dextroselösung und nicht Ringerlösung infundiert wurde. Weiterhin ist das Risiko größer, falsch positive Testergebnisse zu erzielen, bei Verwendung größerer Kanülen, geronnener Blutproben und bei einem kleineren Volumen der Blutprobe (GRINDON und WILSON, 1981). Bei 9 von 11 Menschen mit Hypergammaglobulinämie konnte ohne Anzeichen einer Hämolyse ein positives DAT-Ergebnis erzielt werden (HEDDLE et al., 1988).

4.5.2. Der Papain-Test

Das Grundprinzip dieses Nachweisverfahrens beruht darauf, daß die Erythrozytenmembran durch Zugabe des proteolytischen Enzyms Papain für eine Agglutination empfänglicher wird (FELDMAN, 1982). Sein Vorteil liegt darin, daß keine speziesspezifischen Antisera benötigt werden (JONES und DARKE, 1975).

Dieses Testverfahren wurde auf seinen Wirkungsmechanismus hin genauer untersucht und seine Sensitivität mit einem direkt enzymgekoppelten Antiglobulin-Test (DELAT) und einem indirekten ELISA verglichen. Der Papain-Test wurde an 7 Patienten mit AIHA und 8 Hunden mit Anämien aus anderen Gründen durchgeführt. Es konnte eine signifikante Beziehung zwischen positiven Ergebnissen des Papain-Testes und des DELATs registriert werden. Der Papain-Test war bei allen Patienten mit AIHA, aber auch bei 5 Patienten mit Anämien anderer Ursachen (Myelodysplasie, Herzwurmerkrankung, Myocarditis, Pyometra, immunbedingte Thrombozytopenie) positiv. Unter den 4 Patienten mit negativem Papain-Test-Ergebnis befand sich ein Tier mit positivem DELAT, das aber wahrscheinlich nicht an einer AIHA erkrankt war. Nur drei der zwölf Serumproben, die ein positives Papain-Test-Ergebnis erzielten, zeigten mit dem ELISA erhöhte Mengen an Erythrozyten-aktivem IgG. Abschließend ließ sich feststellen, daß ein positiver Papain-Test allein eine Diagnose der AIHA nicht begründet und daß das Enzym die Fähigkeit der Erythrozyten zur Agglutination erhöht, indem es die wechselseitig abstoßenden elektrostatischen Kräfte zwischen den Zellen herabsetzt und nicht die gebundene Menge an Autoantikörpern erhöht (BARKER und JONES, 1993).

4.5.3. ELISA

In einer Studie in der Humanmedizin wurde ein ELISA genutzt, um IgG, IgM und C3 auf der Oberfläche von Erythrozyten nachzuweisen. Die Ergebnisse wurden mit den Testergebnis eines Direkten Antiglobulin-Tests verglichen. Mit dem ELISA wurden bei 2-4fach höheren Verdünnungsstufen als mit dem DAT Erythrozyten-gebundene Immunglobuline und Komplement entdeckt. Der ELISA ermittelte noch bei einer Verdünnungsstufe von 1:4.096 Erythrozyten-gebundenes IgG. Das entsprach einer 4-fach höheren Verdünnung als bei dem DAT. IgM konnte mit dem DAT bei einer Titerstufe von 1:64 nachgewiesen werden, die Nachweisgrenze für IgM mit dem ELISA lag dagegen bei 1:1.024 (PORTER et al., 1989).

4.5.4. Radioimmunoassay

Zum Nachweis antierythrozytärer Antikörper wurde die Fähigkeit des *Staphylococcus aureus*-Proteins A (SpA) genutzt, an die Fc-Region der meisten Säugetier-IgG-Moleküle binden zu können. Gesunde Erythrozyten wurden mit Coombs-positivem Serum inkubiert. Die dann nach dem Waschen gewonnenen Erythrozyten wurden mit ¹²⁵I-SpA inkubiert. Das Nachweisverfahren erwies sich als sensitiver als der indirekte Coombs-Test. Erythrozyten mit Coombs-positivem Serum inkubiert, banden 42,6 % des ¹²⁵I-SpA im Gegensatz zu mit gesundem Kontrollserum inkubierten Erythrozyten, die nur 19,2 % banden (KAPLAN und QUIMBY, 1983).

4.5.5. Enzyminduzierter indirekter Antiglobulin-Test (EIAGT)

In einer Studie wurden 34 Blutproben von anämischen Hunden mit AIHA untersucht. Es wurden die Ergebnisse eines indirekten (IDAT) und direkten Coombs-Testes (DAT) mit den Befunden eines indirekten enzymgekoppelten Antiglobulin-Tests (EIAGT) verglichen. Beim EIAGT werden papainbehandelte Erythrozyten eingesetzt. Die so vorbehandelten Erythrozyten werden zunächst mit Patientenserum inkubiert und anschließend nach Entfernung des Serums mit Antiseren gegen IgG, IgM und C3 inkubiert und die Agglutination beurteilt. Der DAT wurde bei 23 der 34 Hunde mit AIHA eingesetzt und war in 8 Fällen (34,8 %) positiv. Mit dem IDAT wurde weder mit polyspezifischem noch monospezifischem Antiglobulinreagenz ein positives Testergebnis erzielt. Mit dem EIAGT konnten in allen 34 Fällen mit AIHA Immunglobuline nachgewiesen werden. Der häufigste antierythrozytäre Antikörper war IgG (88,2 %). Ein IgM-Autoantikörper konnte nur in 5,8 % der Fälle entdeckt werden; er wurde immer in Verbindung mit IgG und Komplement nachgewiesen. Komplement lag in 8 (23,5 %) Fällen vor, aber nur bei zwei Patienten allein. Die mangelhafte Sensitivität des IDAT konnte in dieser Studie bestätigt werden. Mit dem EIAGT konnte nachgewiesen werden, daß Antikörper gegen Erythrozyten eher entdeckt werden können, wenn die Erythrozytenmembran durch Enzyme ein höheres Maß an Antigenität erreicht hatte (JONES, 1986).

4.5.6. Direkter enzymgekoppelter Antiglobulin-Test (DELAT)

Dieses Nachweisverfahren mit monospezifischen Antiseren wurde bei 35 Hunden mit IHA und bei 60 Hunden (21 davon anämisch) mit einer Vielzahl anderer Erkrankungen eingesetzt. Gewaschene und fixierte Erythrozyten wurden mit Antiseren gegen IgG, IgM und C3 in Mikrotiterplatten inkubiert. Anschließend wurde mit dem Enzym Alkaliphosphatase, welches mit einem Antikörper gegen das Antiglobulinreagenz gekoppelt war, überschichtet. Als Substrat diente ein p-Nitrophenyl-Hexahydrat. Nach Waschvorgängen und Inkubationszeit wurde im Überstand die optische Aktivität bestimmt. Bei allen 35 Hunden mit IHA konnten mit dem DELAT erhöhte Werte an Erythrozyten-gebundenen Antikörpern, Komplement oder beides im Vergleich zu den gesunden Hunden nachgewiesen werden. 15 der Patienten

(42,9 %) litten an primärer und 20 (57,1 %) an sekundärer IHA, wobei hier Neoplasien die häufigste Ursache waren. Bei 91 % der Patienten mit IHA wurde IgM gefunden. 93,3 % der Patienten mit primärer IHA hatten sowohl IgG, IgM und C3, die restlichen IgM und C3 auf den Erythrozyten.

11 der 21 anämischen Hunde mit anderen Erkrankungen hatten ebenfalls erhöhte Werte für Erythrozyten-gebundene Antikörper: IgG + C3 (9,1 %), IgG + IgM + C3 (18,2 %) und C3 allein (72,7 %). Ebenfalls erhöhte antierythrozytäre Antikörper waren auch bei 20 der 39 nicht anämischen Hunde mit anderen Erkrankungen nachweisbar: IgG + C3 (10 %), IgG + IgM + C3 (20 %), C3 allein (45 %), IgM + C3 (20 %) und IgG allein (5 %). Damit wiesen 31 (51,6 %) der Patienten ohne Verdacht auf IHA positive DELAT-Ergebnisse auf.

Ein Zusammenhang zwischen gebundenem IgG-, IgM- und C3-Titer und der Schwere der Anämie ließ sich bei den Patienten mit primärer IHA, nicht aber bei Hunden mit sekundärer IHA feststellen. Für IgG war dieser Zusammenhang am deutlichsten (JONES et al., 1992).

Ebenfalls wurde der Zusammenhang zwischen der Höhe gebundener Antikörper IgG, IgM oder IgA und dem Schweregrad der Anämie untersucht. Es wurde kein Zusammenhang gefunden. Allerdings wurde eine signifikante Korrelation zwischen gebundenem C3 und der Hämoglobinkonzentration gefunden. Reihenmessungen einzelner Patienten mit AIHA unter Behandlung zeigten, daß die Menge der an die Erythrozyten gebundenen Immunglobuline mit dem Anstieg des Hkt umgekehrt proportional abfiel (BARKER et al., 1992).

Bei anämischen Hunden wurde auf den Erythrozyten IgG, IgM, IgA und C3 mit einem DELAT nachgewiesen. Bei 78 % der Fälle wurde gebundenes IgG, IgM, IgA oder C3 nachgewiesen. Von 47 DELAT-positiven Hunden litten 13 (27 %) an einer pIHA. Diese Patienten zeigten signifikant höhere gebundene Mengen an IgG und IgM. Bei 34 Patienten (73 %) mit DELAT-positivem Ergebnis wurde eine Grundkrankheit festgestellt. Bei diesen Patienten gab es einen signifikanten Zusammenhang zwischen Erythrozyten-gebundenem IgG und im Serum vorhandener IgG-Menge. Dies ließ vermuten, daß die Bindungsrate des Immunglobulins an die Erythrozyten konzentrationsabhängig war. Daraus wurde geschlossen, daß erhöhte Erythrozyten-gebundene Immunglobulin- und/oder Komplementmengen mit dem DELAT bei den meisten anämischen Hunden nachweisbar sind, diese aber nicht notwendigerweise die Diagnose AIHA bedingen (BARKER et al., 1993).

Vergleicht man die Ergebnisse des DAT mit denen des DELAT, so hat der DAT eine geringere Sensitivität. Weiterhin lassen sich mit dem DELAT die quantitativen Mengen der auf den Erythrozyten gebundenen Antikörper ermitteln (JONES et al., 1992).

4.6. Sekundäre immunbedingte hämolytische Anämien (sIHA)

4.6.1. Infektionen mit Blutparasitosen und Bakterien

Diverse Blutparasiten wie Babesien, Anaplasmoren, Hämobartonellen und Ehrlichien können Auslöser einer IHA sein (STEWART und FELDMAN, 1993b).

Bei 15 von 18 Hunden mit tropischen Infektionskrankheiten, wie Dirofilariose, Leishmaniose und Ehrlichiose, wurden positive DAT-Titer nachgewiesen. 12 Hunde zeigten eine C-, 2 eine IgG- und einer eine IgG + C- Reaktion (SLAPPENDEL, 1979). In einer retrospektiven Studie wurden 27 Hunde mit Ehrlichiose untersucht. Bei 20 Patienten wurde ein direkter Coombs-Test durchgeführt. Autoagglutination oder ein positiver direkter Coombs-Test bei 37 °C war bei 6 der 20 (30 %) Hunde nachzuweisen. Zwei zeigten Autoagglutination, zwei waren positiv für IgG, IgM, und C3, ein Hund hatte ein positives Ergebnis nur für IgG und einer nur für C3 (WADDLE und LITTMAN, 1987).

In weiteren Untersuchungen wurden die klinischen Daten von 35 Hunden mit *Babesia gibsoni* – Infektion und 11 Hunden mit *Babesia canis* – Infektion ausgewertet. Das PCV der infizierten Tiere lag zwischen 13 % und 38 %. Der direkte Coombs-Test war bei 89 % der Hunde mit

Babesia gibsoni und bei 67 % der Hunde mit *Babesia canis* positiv. Bei 25 % der Hunde mit *Babesia gibsoni* blieb der Coombs-Test unter Therapie positiv (FARWELL et al., 1982). Eine Endotoxämie, akute Leptospiroseinfektionen und Infektionen mit *Clostridium perfringens* oder *C. haemolyticum* können Auslöser einer IHA sein (STEWART und FELDMAN, 1993b).

4.6.2. Tumorinduzierte immunvermittelte Hämolyse

Als mögliche Tumorarten werden das Lymphosarkom, die lymphatische Leukämie und das Plattenepithelkarzinom angegeben (STEWART und FELDMAN, 1993b). Als weitere mögliche Ursache für einen positiven Coombs-Test wird auch das Hämangiosarkom angegeben (WERNER, 1980).

Je zwei Hunde mit Lymphosarkom und mit lymphatischer Leukämie und je ein Hund mit Magentumor und Lungenkarzinom hatten ein positives Testergebnis mit dem direkten, enzymgekoppelten Antiglobulin-Test (JONES et al., 1992). Bei Hunden wurden mit dem DELAT bei diversen Tumorerkrankungen (u.a. Lymphosarkom, Duodenalkarzinom, myeloide Neoplasie, Lebertumor, Darmtumor, Mammatumor, Milztumor) Antikörper der Klassen IgG, IgM, IgA und C3 nachgewiesen (BARKER et al., 1993).

4.6.3. Akute Entzündungen

Subakute bakterielle Endokarditiden und Glomerulonephritiden können Auslöser für eine immunbedingte Zerstörung der Erythrozyten sein (STEWART und FELDMAN, 1993b).

Mit dem DELAT wurden bei Hunden mit Polyarthritiden, Hepatitis, Myokarditis, Pyometra, Peritonitis und nasaler Aspergillose antierythrozytäre Antikörper entdeckt (BARKER et al., 1993). Ebenfalls wurde von positiven Coombs-Testergebnissen bei Hunden mit Pankreatitis, Zystitis und Prostatitis berichtet. Ein Ursache-Wirkungsprinzip zwischen Grunderkrankung und IHA konnte nicht bewiesen werden (KLAG et al., 1993).

4.6.4. Virale Infektionen und Impfungen

In einer Studie wurde der zeitliche Zusammenhang zwischen Auftreten einer IHA und dem Impfzeitpunkt untersucht. Von 58 Hunden mit AIHA erkrankten 15 (26 %) innerhalb eines Monats nach erfolgter Impfung. Die Impfstoffe verschiedener Hersteller richteten sich gegen Staupe, Adenovirus Typ 2, Leptospirose, Parainfluenza und Parvovirose. Die Hunde der Impf-Gruppe hatten signifikant niedrigere Plättchenzahlen und zeigten eine höhere Neigung zu intravaskulärer Hämolyse und Autoagglutination im Vergleich zu der Nicht-Impf-Gruppe. Eine ähnliche Sterblichkeitsrate wurden in der Impf- (60 %) und Nicht-Impf (44 %)-Gruppe gesehen, wobei der Großteil der Todesfälle in den ersten drei Wochen nach Erstvorstellung eintrat (DUVAL und GIGER, 1996).

Es wurde ebenfalls von einem Patienten berichtet, der in 2 aufeinanderfolgenden Jahren jeweils nach der Impfung eine AIHA entwickelte (SCHWENDENWEIN, 1988).

4.6.5. Medikamentell verursachte Immnhämolyse

Drei Mechanismen können bei der Auslösung einer IHA durch Medikamente eine Rolle spielen. Erstens kann der Patient Antikörper gegen ein Medikament bilden, das an die Erythrozytenmembran gebunden ist. Beim zweiten Mechanismus spielen Immunkomplexe eine Rolle. Das Medikament oder sein Metabolit binden an Plasmaproteine, was zur Bildung von Antikörpern führen kann. Aus Antikörper, Plasmaprotein und Medikament entstehen nun Immunkomplexe, die an die Erythrozytenmembran binden können. Und drittens kann das

Medikament die Bildung von Autoantikörpern gegen Erythrozyten induzieren (SCHWARTZ et al., 1995).

In einem Fallbeispiel wurde von einem Schottischen Terrier berichtet, der nach Trimethoprim-/Sulphamethoxazol-Verabreichung eine Anämie und Thrombozytopenie entwickelte (McEWAN, 1992). Bei einem Hund wurde eine durch Aspirin induzierte IHA festgestellt (WANER und LURIE, 1992).

Medikamente, die bei Mensch und Hund eine Immunhämolysen auslösen können, sind Penicillin, Streptomycin, Cephalothin, Indomethacin, Phenylbutazon, Phenacetin, Dilantin und Chlorpromazin (DODDS, 1977).

4.6.6. Systemischer Lupus erythematoses (SLE)

SLE ist eine multisystemische Erkrankung unklarer Genese und variablem klinischem Erscheinungsbild. Polyarthrit, Anämie, Thrombozytopenie, Glomerulonephritis und Dermatitis sind häufige klinische Symptome bei Mensch und Hund (GRINDEM und JOHNSON, 1983). Eine IHA kann im Zusammenhang mit SLE vorkommen (UTROSKA, 1976; SWITZER und JAIN, 1981; HONECKMAN, 1997).

Unter 77 Patienten mit AIHA wurden 13 Tiere (17 %) mit AIHA und SLE und 3 Hunde (4 %) mit AIHA, SLE und ITP gefunden (SWITZER und JAIN, 1981).

Unter 42 Hunden mit SLE wurde bei 60 % eine Anämie gefunden. Bei 39 % der 42 Patienten war der Coombs-Test positiv (GRINDEM und JOHNSON, 1983).

Vier von 32 Hunden wurden in einer Studie auf antinukleäre Antikörper untersucht. Diese 4 Patienten hatten einen ANA-Titer $\leq 1:80$. Es wurden keine weiteren mit SLE-assoziierte Erkrankungen gefunden (KLAG et al., 1993). Ein SLE als zugrundeliegende Erkrankung für eine AIHA wird für eher ungewöhnlich gehalten (COTTER, 1992).

4.6.7. Inkompatible Bluttransfusion

Alloantikörper sind Antikörper, die gegen irgend ein Antigen auf den normalen Erythrozyten gebildet wurden, das aber nicht auf den eigenen Erythrozyten des Patienten zu finden ist. Bei Hunden kann eine Transfusion zur Bildung von Antikörpern führen, die sich ein bis zwei Wochen nach der Transfusion entwickeln können. Alloantikörper können zu einer hämolytischen Reaktion führen, wenn ein antikörper-positiver Patient eine Transfusion erhält. Eine alloimmune Hämolysen kann Coombs-positiv sein (COTTER, 1992). Wenn ein DEA 1.1-negativer Hund DEA 1.1-positives Blut erhält, kommt es zur Neubildung von Alloantikörpern, die lebenslänglich persistieren können. Wird nach mindestens 4 Tagen erneut DEA 1.1-positives Blut transfundiert, ist eine akute hämolytische Transfusionsreaktion mit Zerstörung der Erythrozyten innerhalb von 12 Stunden wahrscheinlich. Über das Auftreten einer derartigen Reaktion bei einer 2. Transfusion mit den Symptomen Fieber, Hämoglobinämie und Hämoglobinurie wurde noch 3 Jahre nach inkompatibler Ersttransfusion berichtet (GIGER et al., 1995). Wird ein Empfänger, der negativ für dieses „häufig vorkommende“ Antigen ist, durch eine inkompatible Transfusion sensibilisiert, kann bei erneuter Transfusion eine hämolytische Transfusionsreaktion die Folge sein. Über eine derartige Reaktion wurde kürzlich erstmals bei einem Hund berichtet, für den ein kompatibler Spender nicht gefunden werden konnte (CALLAN et al., 1995).

In der Humanmedizin werden immunhämolytische Transfusionsreaktionen nach vier Kategorien unterschieden: akute intravaskuläre, akute extravaskuläre, verzögert intravaskuläre und verzögert extravaskuläre Reaktion. Akute Transfusionsreaktionen treten innerhalb von Minuten auf, wenn inkompatible Erythrozyten einem Patienten transfundiert werden, der bereits entsprechende Antikörper aufweist. Patienten mit intravaskulärer Hämolysen zeigen Fieber, Schocksymptomatik, Erbrechen, Hämoglobinämie und Hämoglobinurie. Die Reaktion ist

immer komplement-vermittelt und durch Antikörper der Klasse IgM verursacht. Die akute extravaskuläre Hämolyse wird durch IgG hervorgerufen und C3b spielt nur sehr selten eine Rolle. Die Erythrozyten werden in Milz und bei C3b-Aktivierung auch in der Leber phagozytiert. Dieser Krankheitsverlauf ist durch mildere Symptome gekennzeichnet und eine Hämoglobinämie und –urie treten selten auf. Der Direkte Antiglobulin-Test ist gewöhnlich in beiden Krankheitsverläufen positiv. Die Symptome der verzögerten intravaskulären und extravaskulären Hämolyse gleichen jenen des akuten Verlaufs, treten jedoch 5-10 Tage später auf (SNYDER, 1995).

4.7. Therapie der primär immunhämolytischen Anämie

4.7.1. Transfusionstherapie

Über den Einsatz und Nutzen einer Bluttransfusion bei einer AIHA wird in der Literatur widersprüchlich diskutiert, jedoch stellt sie oft eine lebensrettende therapeutische Maßnahme dar. Eine Bluttransfusion ist notwendig, sobald sich der Erkrankungszustand verschlechtert. Die Transfusion kann dazu beitragen, den Hkt solange zu stabilisieren, bis die immunsuppressive Therapie Wirkung zeigt (STEWART und FELDMAN, 1993b). Die Sauerstoffkapazität der transfundierten Zellen kann den Patienten in den ersten Erkrankungstagen unterstützen, bis andere Medikamente ihre Wirkung zeigen. So lange der antierythrozytäre Antikörper kein Alloantikörper ist, erfolgt die Zerstörung der transfundierten Erythrozyten auch nicht schneller als die der eigenen Erythrozyten (GIGER, 2000).

Es wurde berichtet, daß 24 (57 %) von 42 Hunden mit AIHA einer Bluttransfusion bedurften. Elf dieser Hunde (46 %) benötigten mehr als eine Transfusion. Klinisch signifikante, nachteilige Auswirkungen der Transfusion waren nicht zu beobachten (KLAG et al., 1993). Vier Hunden mit einem PCV zwischen 9,1 und 16,0 % wurde eine Bluttransfusion verabreicht. Drei Tiere zeigten eine deutliche klinische Besserung, wohingegen ein Patient 8 Tage nach Transfusion einen Anstieg des Coombs-Titers zeigte und plötzlich verstarb (DAY, 1996a).

Es ist wichtig, kreuzgetestetes Blut zu verwenden und nach Möglichkeit auf Erythrozytenkonzentrate zurückzugreifen. Aus Angst vor einer Steigerung der Hämolyse sollte man nicht vor einer Bluttransfusion zurückschrecken. Die transfundierten Erythrozyten werden nicht schneller als die Patienten-Erythrozyten durch Antikörper zerstört. Der Nutzen einer Transfusion ist jedoch meist nur kurzzeitig. Sie sollte den kritischen Zustand einer Hypoxie überbrücken, um dauerhafte Schäden an Herz, Leber und Nieren zu vermeiden. Hunde mit AIHA sollten bei einem Hämatokrit zwischen 12-15 % transfundiert werden. Bei schwer erkrankten Patienten mit Herz- oder Lungenerkrankungen ist eine Transfusion schon bei einem Hkt von 15-20 % ratsam. Ist aufgrund von Autoagglutination die Kreuzprobe schwer durchführbar, so sollte sicherheitshalber auf eine DEA-1.1 negative Blutkonserve zurückgegriffen werden (COTTER, 1992).

Einige Autoren finden, daß eine Bluttransfusion möglichst vermieden werden sollte, da sie die Hämolyse beschleunigen, die Antikörperproduktion verstärken und die notwendige Reaktion des Knochenmarks auf die Anämie unterdrücken kann (WERNER, 1980; DODDS, 1983a). Von Bluttransfusionen sollte Abstand genommen werden, solange die Hkt-Werte über 15 % liegen und die hypoxischen Symptome das Allgemeinbefinden im Ruhezustand wenig beeinflussen (SCHWENDENWEIN, 1988).

4.7.2. Glukokortikoide

Glukokortikoide sind bei der Therapie einer IHA das Mittel der Wahl (GIGER, 2000). COTTER (1992) hält Prednisolon in einer Dosierung von 1 mg/kg 2 x täglich für ausreichend und es gibt keinen Beweis, daß höhere Dosen effektiver sind. Zur Behandlung der AIHA

wurde Prednisolon in einer Dosierung von 1,5 mg/kg alle 12 Stunden eingesetzt (KLAG, 1992). Andere Autoren halten 1 mg/kg Prednisolon 2 x täglich für ausreichend. In hartnäckigeren Fällen kann die Dosierung aber auf 2 mg/kg 2 x täglich erhöht werden (STEWART und FELDMAN, 1993b). Weiterhin wird die Gabe von Prednison oder Prednisolon in einer Dosierung von 2-4 mg/kg alle 12 Stunden empfohlen (WERNER, 1980). In den ersten 3 bis 12 Erkrankungstagen wurde Prednisolon in einer Dosierung von 10 mg/kg/d eingesetzt, um in den anschließenden 3 bis 12 Tagen noch 5 mg/kg/d Prednisolon zu verabreichen (PRÜFER, 1995). In besonders schweren Fällen einer AIHA ist Dexamethason das Steroid der Wahl. Das Dosierungsschema wird folgendermaßen berechnet: Das Körpergewicht des Patienten wird durch 8 geteilt. Der errechnete Wert ist die tägliche Dexamethasondosierung in Milligramm. Diese Dosierung wird auf 2-3 Tagesdosen aufgeteilt. Diese Dosis wird 5-7 Tage aufrecht erhalten und dann um ein Drittel bis um die Hälfte in der nächsten und darauffolgenden Woche reduziert. Nach dieser Zeit sollte die Dosierung mit 0,03 bis 0,05 mg/Pfund/Tag aufrecht erhalten werden (DODDS, 1983a). Die initiale Behandlung mit Dexamethason 1-2 mg/kg i.v. wird für sinnvoll gehalten, um anschließend mit Prednisolon in einer Dosierung von 2 bis 4 mg/kg 1-2 x täglich die Behandlung fortzusetzen (SWITZER und JAIN, 1981).

Kortikosteroide zeigen die größte Wirkung bei der Verhinderung der Zerstörung IgG-beladener Erythrozyten, geringer ist der Effekt bei IgG- und C3-beladenen und am geringsten bei IgM- und C3-beladenen Erythrozyten. Für die Praxis bedeutet dies, daß der Einsatz von Kortikosteroiden den größten Effekt bei der Behandlung von durch Warmagglutinine ohne Beteiligung von Komplement hervorgerufenen AIHAs hat. Im Vergleich dazu sind sehr hohe Gaben von Kortikosteroiden bei Beteiligung von Kaltagglutininen notwendig. (SWITZER und JAIN, 1981; COTTER, 1992). Die Zerstörung von IgG- und C3-beladenen Erythrozyten durch Makrophagen zu verhindern, halten auch SCHWARTZ et al. (1995) als wichtigsten Schritt in der Therapie. In einer Studie wurden 16 Hunde mit AIHA allein mit Prednisolon behandelt und eine mittlere Überlebenszeit von 57 Tagen beobachtet. 10 Hunde starben und 6 Tiere sind noch am Leben (REIMER et al., 1999).

Die initiale Kortisondosierung sollte bis zum Anstieg des Hämatokrits beibehalten werden. Die Behandlung wird dann schrittweise im ein bis zwei Wochenrhythmus gesenkt. (SWITZER und JAIN, 1981; COTTER, 1992; HONECKMAN, 1997).

Eine weitere immunsuppressive Therapie ist angezeigt, wenn unter Prednisolon kein Hkt-Anstieg zu verzeichnen ist, nur sehr hohe Kortisondosierungen Wirkung zeigen und ungewünschte Nebenwirkungen auftreten (GIGER, 2000). Wird eine Stabilisierung oder Zunahme des PCV in den ersten 48 bis 72 Stunden mit der Steroidtherapie nicht erreicht, so sollten potentere immunsuppressive Medikamente zum Einsatz kommen. Bei Patienten mit Autoagglutination und intravaskulärer Hämolyse wird der sofortige Einsatz zytotoxischer Medikamente empfohlen (WERNER, 1980). Der Einsatz von Zytostatika wurde dann für notwendig gehalten, wenn Hunde auf Steroide „resistent“ sind, sehr hohe Dosen der Glukokortikoide notwendig sind und der Patient nach Splenektomie keinen Anstieg des Hkt zeigt (DODDS, 1977). Obwohl kontrollierte Studien über den Einsatz von Zytostatika beim Hund fehlen, wurde bei lebensbedrohlicher AIHA gleich zu Beginn der Erkrankung der Einsatz von Prednisolon und Azathioprin empfohlen (COTTER, 1992). In perakut und akut verlaufenden Krankheitsfällen wurde die Verabreichung von Zytostatika für notwendig erachtet (STEWART und FELDMAN, 1993b). Der Einsatz von zytotoxischen Medikamenten ist in der Humanmedizin Patienten vorbehalten, die mehrere Rückfälle zeigten, bei welchen eine Splenektomie medizinisch nicht zu verantworten ist und die schwere Nebenwirkungen der Kortikosteroide zeigten (SCHWARTZ et al., 1995).

4.7.3. Azathioprin

Meist wird Azathioprin in einer Dosierung von 2 mg/kg 1 x täglich oral verabreicht (WERNER, 1980; COTTER, 1992; MILLER, 1992; HONECKMAN, 1997).

Über gute Erfahrungen bei der Gabe von Azathioprin, das in einer Dosis von 1-2 mg/kg täglich verabreicht wurde, wurde berichtet. Ein Wirkungseintritt ist nach ein bis drei Wochen zu erwarten, was bei der Beurteilung des Therapieerfolgs zu beachten ist (PRÜFER, 1995). Die kombinierte Verabreichung von Prednisolon und Azathioprin wurde für eine wirkungsvolle Behandlung gehalten. So therapierte Hunde hatten mit einer mittleren Überlebenszeit von 974 Tagen eine bessere Überlebensrate im Vergleich zu mit Prednisolon allein; Prednisolon und Cyclophosphamid sowie Prednisolon, Cyclophosphamid und Azathioprin behandelten Hunden (ALLYN und TROY, 1997).

Bei 2 Hunden mit AIHA wurde Azathioprin (2 mg/kg täglich) eingesetzt. Bei Hund 1 wurde es an Tag 103 abgesetzt, da der Patient Hämatemesis und Meläna zeigte. Bei Hund 2 wurde es am Tag 12 durch Cyclophosphamid ersetzt, da kein Anstieg des PCVs zu beobachten war (DAY, 1996a).

Azathioprin wurde bei einem 11 Monate alten Schottischen Terrier mit AIHA bei gleichzeitiger Prednisolontherapie eingesetzt. Am Tag 11 lag der Hämatokrit bereits im Normalbereich. Am Tag 19 wurde das Azathioprin abgesetzt und der Hund nur noch weiter mit Prednisolon über 2 Monate behandelt (HAGEDORN, 1988). Fünf Hunde wurden mit Prednisolon und Azathioprin (Ø 1,7 mg/kg tägl.) therapiert. Die mittlere Überlebenszeit der Patienten betrug 931 Tage (REIMER et al., 1999).

In der Humanmedizin wird Azathioprin in einer Dosierung von 1,5 mg/kg/d zur Behandlung der AIHA eingesetzt (SCHWARTZ et al., 1995).

4.7.4. Cyclophosphamid

Die Dosierung beim Hund beträgt 50 mg/m² an 4 Tagen/Woche (SWITZER und JAIN, 1981; MILLER, 1992; STEWART und FELDMAN, 1993b) bzw. 2 mg/kg an 4 Tagen/Woche (COTTER, 1992).

Cyclophosphamid wurde in Kombination mit Dexamethason (initial) und Prednisolon bei 4 Hunden eingesetzt. Hund 1 erholte sich unter dieser Therapie nach 55 Tagen von der Anämie, starb allerdings während eines Rückfalls an Tag 365. Hund 2 fiel im PCV sogar noch weiter ab und verstarb am Tag 35. Hund 3 erholte sich zunächst von der Anämie an Tag 11 (PCV 33,2 %), verstarb an Tag 90 aufgrund pulmonaler und renaler Thrombenbildung. Hund 4 reagierte bis Tag 41 zufriedenstellend mit einem Anstieg des PCV, wurde aber zum Zeitpunkt eines Rückfalls an Tag 81 auf Wunsch des Besitzers euthanasiert (DAY, 1996a). In einer Studie wurde der Therapieerfolg von 5 Hunden mit Cyclophosphamid/Prednisolon (C+P)- mit 6 Hunden mit Prednisolon(P)-behandlung verglichen. Cyclophosphamid wurde in einer Dosierung von 50 mg/m² an 4 aufeinanderfolgenden Tagen in der Woche verabreicht. Zwei Hunde in der C+P- und 4 Hunde in der P-Gruppe überlebten. Fünf Hunde wurden in den ersten 8 Tagen wegen Verschlechterung, fehlendem Ansprechen auf die Therapie oder respiratorischen Komplikationen euthanasiert. Die Autoren zogen aus dieser Studie den vorsichtigen Schluß, daß in der Behandlung der IHA die alleinige Prednisolon- oder kombinierte Prednisolon/Cyclophosphamidtherapie keinen Unterschied in der Wirkung zeigten (MASON et al., 1997). In einer retrospektiven Studie wurden 60 Hunde nur mit Cyclophosphamid therapiert. Die Überlebensrate betrug 52 % (31/60 Hunde). Die mittlere Überlebenszeit war 14 Tage, wobei 50 % nach 10 Tagen und 25 % noch nach 370 Tagen am Leben waren. Hunde, die innerhalb von 10 Tagen auf die Therapie ansprachen, hatten eine größere Chance nach 370 Tagen noch am Leben zu sein (BURGESS et al., 1997). In einer weiteren Studie wurde Prednisolon und Cyclophosphamid (1,8 mg/kg/d) bei 28 Hunden mit AIHA eingesetzt. Die mittlere

Überlebenszeit betrug 215 Tage. 19 Hunde starben und 9 sind noch am Leben. Aufgrund der hohen Mortalitätsrate halten die Autoren Cyclophosphamid bei der Behandlung der AIHA nicht für ein effektives Medikament (REIMER et al., 1999).

Unter Vorbehalt der Nebenwirkungen (u.a. Schädigung der Ovarfunktion, Beeinträchtigung der Spermiogenese und Blasenwandfibrosen) wird Cyclophosphamid beim Menschen in einer Dosierung von 2 mg/kg/d eingesetzt (SCHWARTZ et al., 1995).

4.7.5. Danazol

Der Wirkungseintritt des Danazol ist langsam. Ein Anstieg des PCV ist nicht vor ein bis drei Wochen nach Therapiebeginn zu erwarten. Die Menge des gebundenen C3 sinkt innerhalb der ersten bis drei Monate nicht deutlich (SCHREIBER et al., 1987). Der Einsatz von Danazol sollte zeitgleich mit der Verabreichung von Glukokortikoiden erfolgen. Ist der Patient stabil, so kann das Glukokortikoid vorsichtig reduziert werden. Die Dosierung von Danazol beim Hund beträgt 5 mg/kg 3 x täglich (STEWART und FELDMAN, 1993b). In der Literatur wurde von einem 8 Jahre alten Zwergschnauzer mit ITP und AIHA sowie erythroider Hypoplasie berichtet. Nachdem Vincristin, Kortikosteroide und Cyclophosphamid keinen Anstieg des PCV bewirkten, wurde Danazol neben Prednisolon an Tag 18 eingesetzt. Am Tag 35 lag das PCV bei 42 % (HOLLOWAY et al., 1990). Die Wirkung des Danazol wurde zwischen 2 Behandlungsgruppen verglichen. Der Schweregrad der IHA unterschied sich in beiden Gruppen nicht. Je 8 Hunde erhielten Prednisolon/Azathioprin und Danazol bzw. Prednisolon/Azathioprin. Innerhalb eines Jahres überlebten in jeder Gruppe 3 Hunde. Nebenwirkungen des Danazol konnten nicht beobachtet werden. Nach Auffassung des Autors scheint Danazol ein sicheres Medikament zu sein, jedoch kann es die Mortalitätsrate bei Hunden mit IHA nicht senken (MILLER, 1997a).

Aufgrund der geringen Langzeit-Nebenwirkungen wird Danazol zur Therapie der AIHA in der Humanmedizin eingesetzt (SCHWARTZ et al., 1995). Danazol wurde in einer Dosierung von 600 bis 800 mg/d, kombiniert mit Glukokortikoiden, bei 15 Menschen mit AIHA eingesetzt. Bei 12 Patienten mit AIHA und einem von 3 Patienten mit AIHA und zugrundeliegender Neoplasie stieg der Hkt innerhalb der 1. bis 3. Woche an. Danach konnte die Glukokortikoiddosis allmählich gesenkt werden. Erreichte der Hkt Werte im Referenzbereich, so wurde auch die Danazoldosis auf 200 bis 400 mg/d gesenkt. Unter Therapie konnte bei allen positiv reagierenden Patienten ein Abfall des IgG- und C3-Titers im direkten Coombs-Test nachgewiesen werden (AHN et al., 1985).

4.7.6. Ciclosporin

In der Literatur finden sich nur wenige Angaben zum Einsatz von Ciclosporin bei der Behandlung der AIHA:

Dieses Medikament wurde als alleinige Therapie bei 3 Hunden mit AIHA eingesetzt. Die Patienten waren vor Ciclosporin-gabe (12-17 mg/kg/d) 6 Wochen bis 5 Monate unter Therapie und das PCV lag bei $20,3 \pm 6,2$ %. Zwei Hunde sprachen gut an und hatten innerhalb von 8 Wochen ein PCV im Normalbereich ($43,7 \pm 1,9$ %). Der 3. Hund starb nach 13 Tagen an einer Sepsis (COOK et al., 1994).

Zwei Hunde mit AIHA wurden erfolgreich mit Ciclosporin (10 mg/kg täglich) therapiert. Das PCV betrug zur Erstvorstellung bei Hund 1 10 % und bei Hund 2 13,7 %. Hund 1 hatte am 12. Tag ein PCV von 44 % und Hund 2 ein PCV von 40 % am 19.Tag. Beide Hunde zeigten innerhalb von 2 Monate nach Therapiebeginn keinen Rückfall (JENKINS et al., 1986).

Über den Einsatz von Ciclosporin bei AIHA in der Humanmedizin finden sich in der Literatur keine Angaben.

4.7.7. Humane Immunglobuline G (hIgG)

hIgG wurden intravenös bei 10 Hunden mit AIHA eingesetzt. Bei zwei Hunden konnte der Einfluß nicht beurteilt werden, da sie kurz danach eine Bluttransfusion erhielten. Fünf Hunde reagierten deutlich mit einem signifikanten Anstieg des Hämatokrits und der Hämoglobinkonzentration. Drei Patienten zeigten keine Reaktion. Der Nutzen der hIgG lag laut dieser Autoren in der kurzzeitigen Stabilisierung der Patienten zu Beginn der Erkrankungsphase. Sie schienen jedoch nicht die längerfristige Überlebensrate zu verbessern. Eine gegenteilige Auswirkung auf den Gesundheitszustand der Patienten konnte nicht ermittelt werden, jedoch entwickelten sechs Patienten nach Verabreichung eine Thrombozytopenie (SCOTT-MONCRIEFF et al., 1997).

In einer weiteren Studie wurden 13 Hunde mit AIHA mit hIgG behandelt. 11 Hunde wurden 1x, 2 Tiere 2x mit hIgG (0,5 g/kg i.v.) zusammen mit Prednisolon therapiert. Es konnten keine Nebenwirkungen beobachtet werden. 11 Hunde zeigten einen Anstieg des PCV um bis zu 4 % nach $2,2 \pm 1,5$ Tagen nach hIgG-Infusion. Bei 10 dieser Hunde stieg das PCV auch nach Entlassung aus der Klinik. Je ein Hund starb bzw. wurde innerhalb 24 Stunden nach hIgG-Verabreichung euthanasiert. Ein Hund zeigte 13 Tage nach der Therapie immer noch keinen Anstieg des PCV. Die Autoren empfehlen den Einsatz von hIgG bei Hunden, die nach 7 Tagen unter Glukokortikoidtherapie keinen Anstieg des PCV zeigten (KELLERMANN und BRUYETTE, 1997).

Bei 10 Hunden mit therapieresistenter AIHA wurden hIgG in einer Dosierung von 0,5 mg/kg i.v. über 4-6 Stunden eingesetzt. Das Ansprechen auf die hIgG-Gabe wurde mit der Erhöhung des Hkt um mindestens 2 Prozentpunkte, einer Retikulozytose bei zuvor aregenerativer Anämie und dem Sistieren der Hämolyse als positiv bewertet. Bei 9 Hunden konnte binnen zwei Tagen, bei einem Hund binnen vier Tagen nach der hIgG-Infusion ein Ansprechen auf die Therapie verzeichnet werden. Gleichzeitig wurden Glukokortikoide verabreicht. Nebenwirkungen wurden nicht beobachtet. Ein Hund wurde auf Wunsch des Besitzers euthanasiert, ein weiterer verstarb an einer Nephropathie. Die anderen 8 Hunde leben und sind beschwerdefrei (LINK, 1999).

4.7.8. Splenektomie

Die Splenektomie kann bei Rezidiven oder unzureichender Antwort auf immunsuppressive Therapie indiziert sein. Durch die Splenektomie wird zwar ein Organ, das zur Zerstörung antikörperbeladener Erythrozyten befähigt ist und Antikörper produziert, entfernt. Allerdings können diese Funktionen durch andere Organe übernommen werden. Rückfälle können trotz Splenektomie wieder auftreten (SWITZER und JAIN, 1981).

In einer Studie wurden die Auswirkungen einer Splenektomie bei Hunden mit IHA und Evans' Syndrom untersucht. Alle 6 Hunde (3 x IHA, 3 x Evans' Syndrom) wurden mit Prednisolon und anderen immunsuppressiven Medikamenten vorbehandelt. Drei Patienten zeigten ein Rezidiv. Die anderen drei Patienten sprachen nicht auf die Therapie an. Die Hämatokritwerte vor dem chirurgischen Eingriff lagen zwischen 16 und 23 %, nach dem Eingriff lagen sie zwischen 37 und 48 % (FELDMAN et al., 1985).

In einer weiteren Studie entwickelte von 2 Patienten mit Splenektomie ein Tier ein Rezidiv infolge eines Therapieabbruchs und wurde euthanasiert. Der zweite Patient war nach einjähriger Medikamententherapie über 12 Monate lang ohne Medikamente (PRÜFER, 1995). Eine Splenektomie wurde bei einem jugendlichen Tier (10 Monate alter Sibir. Husky) durchgeführt, um die Kortikoiderhaltungsdosis senken zu können (SCHWENDENWEIN, 1988).

Eine Splenektomie wurde in der Humanmedizin bei Patienten erwogen, die nicht auf Prednisolon ansprachen, von hohen Dosen an Prednisolon abhängig waren, oder unzumutbare Pred-

nisolon-Nebenwirkungen zeigten. Mit der Splenektomie werden nicht nur die phagozytierenden Makrophagen, sondern auch die Autoantikörper-produzierenden B-Zellen der Milz entfernt. Annähernd 50 – 60 % der Patienten mit Splenektomie reagieren gut bis sehr gut mit einem Anstieg des Hkt (SCHWARTZ et al., 1995). Bei 7 Menschen wurde eine Splenektomie durchgeführt. Kein Patient starb während der postoperativen Phase. Drei Patienten zeigten eine exzellente Reaktion, da sie keine Steroide mehr benötigten. Zwei Patienten benötigten noch über kurze Zeit Steroide. Ein Patient starb nach Hkt-Anstieg ein Jahr später an den Folgen einer Nierenoperation. Angaben zu Hkt-Werten, Steroid-Dosierungen und exakten Zeiträumen wurden nicht gemacht (SCHWARTZ et al., 1970).

4.7.9. Weitere therapeutische Maßnahmen

Hunde mit schwerer IHA, insbesondere bei Agglutination und intravaskulärer Hämolyse sollten infundiert werden, um eine angemessene Nierenperfusion aufrechtzuerhalten und einer DIC vorzubeugen (HONECKMAN, 1997). Eine Antibiotikabehandlung wird von verschiedenen Autoren empfohlen (WERNER, 1980). DAY (1996a) setzte Antibiotika bei insgesamt 7 von 14 Hunden mit AIHA ein.

20 Hunden mit intravaskulärer Hämolyse wurde zur Vermeidung von gastrointestinalen Irritationen Cimetidin in einer Dosierung von 10 mg/kg alle 6-8 Stunden verabreicht (DIEHL, 1996).

Liegt eine disseminierte intravasale Koagulation (DIC) bei Immnhämolyse vor, so soll eine Heparintherapie mit initialer Dosis von 75 bis 100 mg/kg subkutan 4 x täglich das Risiko von Thrombembolien und fortschreitender DIC verhindern (COTTER, 1992; STEWART und FELDMAN, 1993b).

4.8. Komplikationen bei immunhämolytischer Anämie

4.8.1. Disseminierte intravasale Koagulation (DIC)

Die Diagnose DIC beruht auf dem Nachweis einer Thrombozytopenie, verlängerter Prothrombin- und partieller Thromboplastinzeit, erhöhten Fibrinospaltprodukte und Schistozyten im Blutausschlag (HACKNER, 1995).

WARD (1983) berichtete von 3 Hunden mit AIHA und DIC. Alle 3 Patienten zeigten eine verlängerte PTT und PT sowie erhöhte Fibrinospaltprodukte. Nur ein Patient wies eine leichte Thrombozytopenie von 110.000/ μ l auf.

15 Hunde mit AIHA wurden auf Hämostasestörungen untersucht. In 11 Fällen lag das lösliche Fibrin in erhöhter Konzentration vor. Fibrinospaltprodukte waren bei allen 15 Patienten erhöht. Bei 13 Patienten wurde eine teilweise deutlich verlängerte aPTT gefunden. Eine Verlängerung der PT trat weniger häufig auf. Die von diesen Markern der intravasalen Gerinnung und Hyperfibrinolyse angezeigte Umsatzsteigerung war bei etwa der Hälfte der Patienten dekompensiert, was zu einer Verminderung von Thrombozytenzahl, erniedrigter Aktivität verschiedener Gerinnungsfaktoren und des Inhibitors Antithrombin III führte (MISCHKE, 1998). Bei 8 von 42 Hunden mit AIHA wurde eine DIC festgestellt. Fünf Hunde hatten Plättchenzahlen unter 50.000/ μ l, 3 unter 134.000/ μ l. Bei allen 8 Hunden war die PTT um 25 – 100 %, verglichen mit dem Referenzwert, verlängert und die Fibrinospaltprodukte waren erhöht (KLAG et al., 1993).

4.8.2. Pulmonale Thrombembolie

Die pulmonale Thrombembolie ist eine der häufigsten Komplikationen bei der AIHA. Die Ätiologie ist unbekannt. Die DIC kann ein auslösender Mechanismus für die Ausbildung von

Lungenthromben sein. Durch zirkulierende Immunkomplexe und Erythrozytenfragmente kann eine Vaskulitis entstehen. Weitere Faktoren, die die Entstehung einer pulmonalen Thrombembolie begünstigen, sind Bluttransfusionen, Venenkatheter und Hyperbilirubinämie (MILLER, 1996).

Patienten mit AIHA und pulmonaler Thrombembolie zeigen Dyspnoe, Tachypnoe, Hypoxämie, im Röntgen interstitielle Lungenzeichnung und eventuell leichte bis mittelgradige Pleuraergüsse (BUNCH et al., 1989; KLEIN et al., 1989; MILLER, 1996).

Unter 31 Hunden mit AIHA wurden 10 Tiere mit pulmonaler Thrombembolie gefunden. Davon zeigten 2 Hunde zusätzlich multisystemische Thrombenbildung. Ein Hund wies multiple Leberthromben, ein anderer thrombosierte Milz- und Nierengefäße auf. Alle 10 Hunde starben oder wurden in den ersten 48 Stunden nach Auftreten der ersten Anzeichen von Atemnot euthanasiert (KLEIN et al., 1989).

In einer weiteren Studie mit 42 Hunden mit AIHA hatten 12 Tiere röntgenologische Hinweise für fokale und diffuse interstitielle Lungenerkrankungen und die pathologische Untersuchung von 4 dieser Patienten erbrachte Beweise für eine pulmonale Thrombembolie (KLAG et al., 1993).

4.8.3. Akutes Nierenversagen

Freies Hämoglobin ist als Nephrotoxin bekannt. Da Hunde mit IHA bereits durch andere Faktoren wie Dehydratation, DIC und Infektionen vorgeschädigt sein können, kann es zu einer Potentierung der Nephrotoxizität kommen (MILLER, 1996).

Hunde mit intravaskulärer IHA haben ein deutliches Risiko, ein akutes Nierenversagen zu entwickeln. In einer Studie entwickelten 3 von 19 Hunden mit intravaskulärer Hämolyse eine schwere Urämie und starben. Die histologische Untersuchung offenbarte eine Hämoglobinnephrose (MILLER, 1996).

4.9. Verlauf

Verlaufsstudien bei Hunden mit pIHA sind in der Literatur selten:

Von 41 Hunden mit AIHA verstarben 6 in der Anfangsphase der Erkrankung. 15 Hunde wurden auf Wunsch der Besitzer in den ersten 4-10 Behandlungstagen euthanasiert, da keine Besserung der Blutparameter eintrat. 3 Hunde wurden nach Rezidiven unter (n=2) bzw. nach Absetzen der Medikamente (n=1) euthanasiert. 17 Hunde konnten nach zufriedenstellendem Therapieerfolg entlassen werden. 14 dieser Tiere waren zwischen 4 Wochen und 2 Jahren unter Medikamenten und waren am Ende der Studie seit einem Zeitraum von 6 Monaten bis zu 3,5 Jahren hinsichtlich einer AIHA unauffällig. Drei Hunde standen noch am Ende der Studie seit bis zu 2 Jahren unter Medikation (PRÜFER, 1995).

DAY (1996a) verfolgte 14 Hunde mit AIHA längerfristig über einen Zeitraum von bis zu 945 Tagen. Zwei Hunde erholten sich trotz intensiver Therapie nicht von der Anämie. Die verbleibenden 12 Patienten wurden in der Anfangsphase erfolgreich behandelt. Bei diesen Patienten lag das PCV nach 6 bis 57 Tagen im Normalbereich. Bei sechs Hunden sank der Antikörperspiegel mit den Verbesserungen der Erythrozytenparameter, aber bei zwei Hunden blieb der Coombs-Test positiv. Bei 3 Hunden stieg der Coombstiter trotz Behandlung sogar noch an, und die Patienten blieben bei Hkt-Werten im Referenzbereich Coombs-positiv. Vier Hunde zeigten einen Rückfall nach 67 bis 170 Tagen nach Erstvorstellung. Zwei Tiere starben während des Rezidivs, die beiden anderen erholten sich. Bei allen Patienten gab es keinen übereinstimmenden Zusammenhang zwischen der Schwere der Anämie und der Immunglobulinklasse und Titerhöhe des Coombs-Testes.

4.10. Prognose

Die Letalitätsrate für Hunde mit einer AIHA liegt bei 20 – 40 %, kann in Fällen mit schwerer Hämolyse jedoch bis zu 80 % betragen (HONECKMAN, 1997). SWITZER und JAIN (1981) geben die Mortalitätsrate mit 37,7 % an. Eine Sterblichkeitsrate von 58,3 % wurde bei 19 Hunden mit pIHA beobachtet. Die Autoren begründeten diesen höheren Prozentsatz damit, daß 9 der 19 Hunde an der schweren Form mit intravaskulärer Hämolyse erkrankt waren (BENNETT et al., 1981).

SWITZER und JAIN (1981) berichteten von 33,3 % Todesfällen bei Patienten mit AIHA, von 37,5 % bei Patienten mit AIHA und ITP und von 66,7 % bei Hunden mit AIHA, ITP und SLE. Die Letalität bei Hunden mit AIHA war 26 % und bei Hunden mit AIHA und ITP 80 %. 53 % der Tiere mit AIHA und 10 % der Patienten mit AIHA und ITP waren ohne Medikamente noch am Leben (JACKSON und KRUTH, 1985). In einer Studie wurde eine Letalitätsrate von 33 % (14 von 42 Hunden) festgestellt, wovon 29 % während des Klinikaufenthalts starben. Bei 9 von 12 Hunden, die während des Klinikaufenthalts starben, konnte eine pathologische Untersuchung durchgeführt werden. Knapp die Hälfte (44 %) hatte Hinweise für multiple Thromben in verschiedenen Organen, bei allen gab es Hinweise für pulmonale Thrombenbildung (KLAG et al., 1993).

In einer Studie starben 6 von 41 Hunden mit AIHA spontan, 15 Tiere wurden in den ersten Krankheitstagen und 3 wegen Rezidiven nach wenigen Wochen oder Monaten euthanasiert. Das entsprach einer hohen Letalitätsrate von 58 %. 17 von 41 Patienten konnten entlassen werden. Bei zehn dieser Patienten wurde die Therapie nach 4 – 12 Wochen beendet. Diese Tiere zeigten kein Rezidiv innerhalb eines Zeitraums von 6 Monaten bis zu 3,5 Jahren. Bei 3 Patienten wurde die Behandlung nach 1 Jahr, bei einem nach 2 Jahren beendet. In 3 Fällen standen die Tiere über einen Zeitraum von bis zu 2 Jahren noch unter Medikation (PRÜFER, 1995). In der Studie überlebten 6 Hunde die akute hämolytische Krise. Nur 2 Hunde verstarben trotz Intensivtherapie. Von den überlebenden Hunden konnte bei 3 Tieren die Kortikoidtherapie abgesetzt werden und die Patienten zeigten keine weiteren Anzeichen einer AIHA (SCHWENDENWEIN, 1988). Im Zeitraum von 1988-1999 wurde unter 70 Hunden mit AIHA eine Mortalitätsrate von 70 % verzeichnet. 29 Hunde (42 %) starben während des Klinikaufenthalts oder wurden euthanasiert. Von den Hunden, die entlassen wurden, starben 10 (14 %) innerhalb des ersten Monats, 5 (7 %) nach 3 Monaten und weitere 5 (7 %) innerhalb des ersten Jahres (REIMER et al., 1999).

In einer Studie wurden die prognostischen Faktoren bei 37 Hunden mit AIHA untersucht. Die Gesamtüberlebensrate betrug 82 %. Das niedrigste PCV bei Erstvorstellung, der Retikulozyten-Produktions-Index, intravaskuläre Hämolyse, Ikterus, Autoagglutination und Sphärozytose waren nicht mit der Überlebensrate assoziiert. Die Sterblichkeit war bei Hunden mit Dyspnoe und pulmonaler Thrombembolie signifikant erhöht (KELLERMANN et al., 1995). Eine signifikant höhere Sterblichkeit wurde bei niedriger korrigierter Retikulozytenzahl ($1,4 \pm 1,1$ %), niedrigem PCV ($13,0 \pm 2,2$ %) und hohem Serumbilirubin ≥ 10 mg/dl, jeweils bei Erstvorstellung, festgestellt. Eine statistisch signifikante Beziehung zwischen Letalitätsrate und Autoagglutination konnte nicht nachgewiesen werden (KLAG et al., 1993).

In einer klinischen Verlaufstudie wurde die Rezidivrate unter 14 Hunden mit AIHA mit 29 % angegeben. 4 der 14 Hunde zeigten nach 67-170 Tagen unter Therapie ein Rezidiv, von dem sich nur 2 erholten (DAY, 1996a). In einer weiteren Studie erlitten von 41 Hunden 2 Hunde nach 4 bzw. 6 Wochen unter Therapie einen Hkt-Abfall. Ein 3. Patient zeigte nach Absetzen der Medikamente und 3,5 Jahre andauernder Medikation ein Rezidiv. Alle 3 Hunde wurden euthanasiert. Allerdings überlebten 21 der 41 Hunde die ersten 10 Behandlungstage nicht (PRÜFER, 1995).

This document was created with Win2PDF available at <http://www.daneprairie.com>.
The unregistered version of Win2PDF is for evaluation or non-commercial use only.