

# **I. Literaturübersicht**

## ***1.1 Morphologie und Physiologie der Thrombozyten***

### ***1.1.1 Morphologie***

Thrombozyten (Tc) sind kernlose, flache, diskoide oder linsenförmige Plättchen, deren klares Zytoplasma von einer zarten Membran umgeben wird. Das Zytoplasma enthält feine violette Granula und stülpt sich gelegentlich in kleinen Ausläufern aus (JAIN, 1993, RUIZ DE GOPEGUI und FELDMANN, 2000, WEISS und JELKMANN, 2000). Die Tc liegen im Blutausschlag einzeln, oft aber auch aggregiert vor (JAIN, 1993). Über die physiologischen Grenzen der Tc-zahlen (Tc/ $\mu\text{l}$  Blut) gibt es unterschiedliche Angaben: bei JAIN (1993) liegt der Referenzbereich zwischen 300.000-800.000 Tc/ $\mu\text{l}$ , bei MISCHKE (1999) zwischen 180.000-500.000 Tc/ $\mu\text{l}$  und bei NOLTE (2003) zwischen 200.000-500.000 Tc/ $\mu\text{l}$ .

Das Volumen der Plättchen liegt bei der Katze bei 15,1 fl (JAIN, 1993) bzw. 11-18 fl (NOLTE, 2003) und bei Hunden, Schweinen und Menschen zwischen 7,6 fl und 8,3 fl, bei Pferden, Schafen, Rindern und Nagern bei 3,2 fl bis 5,4 fl.

### ***1.1.2 Thrombozytogenese***

Tc sind Zellfragmente, die aus dem Zytoplasma der Megakaryozyten im Knochenmark entstehen. Am Anfang entwickeln sich aus pluripotenten Stammzellen „Burst-Forming Unit“-Megakaryozyten, die dann zu „Colony-Forming Unit“-Megakaryozyten (CFU-Meg) werden (HOFFMAN et al., 1990, REAGAN und REBAR, 1995). Diese Entwicklung wird durch das hämatopoetische Umfeld, durch Interaktionen der Zellen und durch humorale Faktoren beeinflusst. Die CFU-Meg teilen und differenzieren sich unter Einfluss spezifischer koloniestimulierender Faktoren und Zytokinen (v.a. Interleukin-3 und Interleukin-6) zu Megakaryoblasten, welche dann zu Megakaryozyten ausreifen und unter Einfluss von Thrombopoetin (v.a. in Leber und Niere synthetisiert) Tc produzieren (JAIN, 1993, REAGAN und REBAR, 1995, WEISS und JELKMANN, 2000).

Der Megakaryoblast ist anfangs eine diploide Zelle (20-160  $\mu\text{m}$ ) mit nur einem Kern und deutlich basophilem Zytoplasma. Durch Endoreduplikation (Kernteilung ohne Zellteilung) erfährt sie eine Vergrößerung und Mehrkernigkeit (zwei bis vier Kerne  $\Rightarrow$  polyploide DNA). Nach weiteren Endoreduplikationen und Reifung zum Promegakaryozyt erscheinen die mindestens vier Kerne gelappt und leicht segmentiert, das Zytoplasma ist deutlich weniger basophil, und das Kern:Plasma-Verhältnis sinkt (EDER, 1987, JAIN, 1993, REAGAN und REBAR, 1995, WEISS und JELKMANN, 2000).

Der herangereifte Megakaryozyt weist sich durch azidophile Granula, viel blasses Zytoplasma und einen einzelnen gelappten Kern aus. Diese meist runden Megakaryozyten geben durch Zytoplasmaabschnürungen Tc an das Blut ab. Die Thrombozytopoese dauert in der Regel sechs Tage bei Menschen, drei bei Hunden und zwei bis drei bei Nagetieren (JAIN, 1993, MISCHKE, 1999, REAGAN und REBAR, 1995), während in der Literatur keine Angaben über die Thrombozytosesdauer der Katze gemacht werden.

Die Fragmentation erfolgt per Zufall und kann nach Translokation der Megakaryozyten überall im Körper auftreten (neben dem Knochenmark v.a. in der Lunge). Ein Megakaryozyt kann innerhalb von zwölf Stunden 2.000 bis 8.000 (HANDAGAMA et al., 1987, WARHEIT et al., 1989, JAIN, 1993) bzw. 1.000 Tc (WEISS und JELKMANN, 2000) hervorbringen, dabei sind die großen und jüngeren Tc die aktiveren (KARPATKIN et al., 1978).

Die Lebensspanne der Blutplättchen ist unterschiedlich lange, sie beträgt bei Hunden nach JAIN (1993) 5-7 Tage, nach SCHALM et al. (1975) 10 Tage, bei Menschen 5-11 Tage (WEISS und JELKMANN, 2000) und bei der Katze 31 Stunden (JACOBS et al., 1986). Die Überlebenszeit der Katzenthrombozyten wurde in einer Studie bei 13 Katzen (10 gesunde Katzen, 3 FeLV-infizierte Katzen) mittels Durchflusszytometrie evaluiert. Die Blutplättchen wurden über mehrere Arbeitsschritte vorbereitet und anschließend mit Fluoreszeini- Isothiozyanat markiert. Die mittlere Überlebensdauer lag bei 31,0 Stunden, doch auch 120 Stunden später konnten noch markierte Tc nachgewiesen werden (JACOBS et al., 1986). Aus der Humanmedizin ist bekannt, dass etwa 50 % der Tc von den Makrophagen in der Milz eliminiert werden, 33 % in der Leber und der Rest in unterschiedlichem Gewebe (GEWIRTZ und PONCZ, 1991).

#### 1.1.2.1 Regulationsmechanismen

Die Anzahl der Tc wird durch positive und negative „Feedback-Mechanismen“ bei gesunden Tieren konstant gehalten und reguliert (JAIN, 1993). Eine Thrombozytopenie führt zur Stimulation der Megakaryozytopoese, und die Mitoserate steigt. Dadurch nehmen die Anzahl der Megakaryozyten, Kernanzahl und Zellgröße zu, die Reifungszeit dagegen ab (JOSHI und JAIN, 1976, JAIN, 1993). Eine Thrombozytose dagegen bewirkt ein Absinken der Megakaryozytenzahl, der Zellgröße und der Kernzahl. Die Ausreifungszeit bleibt im Normbereich oder ist verlängert (JAIN, 1993). Andere Faktoren sind humoraler Art: Megakaryozytenkolonie-stimulierender Faktor, Thrombopoetin, Interleukin-3, Interleukin-6, Granulozyten-Makrophagenkolonie-stimulierender Faktor (GM-CSF) und Granulozytenkolonie-stimulierender Faktor (G-CSF) fördern Proliferation, Differenzierung,

Wachstum, Reifung und Abschnürungsprozesse der einzelnen Bildungsstufen (HOFFMAN, 1989, DEBILI et al., 1993). Faktoren wie  $\alpha$ - und  $\beta$ -Interferon, Plättchenfaktor 4, Transforming-Growth-Faktor- $\beta$  hemmen die Megakaryozytose und kommen z.T. auch in den Tc selbst vor (HOFFMAN, 1989, HAN et al., 1992, McDONALD, 1992, TERAMURA et al., 1992).

Etwa 70-80 % der Plättchen zirkulieren im Körperkreislauf, 20-30 % befinden sich in der Milz (SCHALM et al., 1975, LECHNER, 2000).

### **1.1.3 Thrombozytenaufbau**

Die Feinstruktur der Blutplättchen zeigt verschiedene von Plasmamembranen begrenzte Organellen.

Die Plasmamembran besteht zu großen Teilen aus Phospholipiden (Ressourcen für Prostaglandine, Leukotriene und den Plättchenfaktor 3) und ist von einer ca. 150-200 nm dicken Glykokalix ummantelt. Dieser Glykokalix (die reich an Glykoproteinen ist) sind Plasmaproteine, unter anderem auch Immunglobuline, plasmatische Gerinnungsfaktoren und Rezeptoren, angelagert. Die Rezeptoren vermitteln bei der Adhäsion, der Aggregation und der Sekretion der Blutplättchen (EDER, 1987, ISENBERG und BAINTON, 1991, JAIN, 1993). Neben den adsorbierten Gerinnungsfaktoren enthalten die Plättchen in ihrem Inneren auch eigene, autochthone Gerinnungsfaktoren. Hierzu gehören die Tc-faktoren 2, 3 und 4, ferner Thrombosthenin und Tc-fibrinogen. Im Plättcheninneren finden sich vasoaktive Substanzen (Serotonin, Adrenalin, Noradrenalin), die in der ersten Phase der Blutstillung eine Rolle spielen (EDER, 1987).

Die Organellenzone wird als Granulomer, die Grundsubstanz (unstrukturiertes Protoplasma) als Hyalomer bezeichnet (EDER, 1987, WEISS und JELKMANN, 2000).

Dicht unterhalb der Membran liegen in Bündeln angeordnet formstabilisierende Mikrofilamente und Mikrotubuli (Abb. 1), weiter zentral die folgenden Strukturen:

- $\alpha$ -Granula: enthalten Plättchenfaktor 1 und 4,  $\beta$ -Thromboglobulin, Thrombospondin, von-Willebrand-Faktor, Albumin, Gerinnungsfaktor V und Fibrinogen, das zum Teil durch Phagozytose aufgenommen wird (PLOW und GINSBERG, 1991, JAIN, 1993) und anderes (Abb. 1)
- Glykogen, Lysosomen, Peroxisomen, Mitochondrien, selten Golgi-Apparate oder endoplasmatisches Retikulum mit freien Ribosomen (ZUCKER-FRANKLIN, 1988, JAIN, 1993, REAGAN und REBAR, 1995) (Abb. 1)

- $\delta$ -Granula / dense-Granula, die elektronendicht erscheinen und ATP, ADP, Histamin und Calcium (und Serotonin durch Endozytose) enthalten (ZUCKER-FRANKLIN, 1988, ISENBERG und BAINTON, 1991, JAIN, 1993) (Abb. 1)
- Ein kanalikuläres System (open canalicular system = OCS), das durch Invagination mit der Außenseite in Kontakt steht und der Exozytose, Endozytose und Phagozytose dient (ZUCKER-FRANKLIN, 1988, JAIN, 1993, REAGAN und REBAR, 1995) (Abb. 1)
- Ein dichtes tubuläres System (DTS), das nicht mit der Außenseite korrespondiert und Tc-spezifische Isoenzyme der Peroxidase enthält und vermutlich ein Rudiment des rauhen endoplasmatischen Retikulums der Megakaryozyten darstellt. Das DTS ist ein Speicher für intrazelluläres Calcium sowie die Prostaglandinsynthesestelle der Plättchen (ISENBERG und BAINTON, 1991, JAIN, 1993) (Abb. 1).

Die Zwischen- und Endprodukte des Arachidonsäuremetabolismus spielen wichtige Rollen in der Regulation der Tc-adhäsion und -aggregation. Prostaglandine und Thromboxane werden von stimulierten Tc, Leukozyten, Endothelzellen und anderen Körperzellen synthetisiert und abgegeben. So werden Tc durch Thrombin, ADP, Kollagen und Epinephrin zur Aggregation und Thromboxanbildung angeregt (JAIN, 1993, REAGAN und REBAR, 1995, RUIZ DE GOPEGUI und FELDMANN, 2000, WEISS und JELKMANN, 2000). Thromboxan A<sub>2</sub> führt zur Tc-aggregation und zur Vasokonstriktion; Prostaglandin I<sub>2</sub> (auch Prostazyklin genannt) dagegen zur Vasodilatation und Hemmung der Tc-aggregation (JAIN, 1993, REAGAN und REBAR, 1995, WEISS und JELKMANN, 2000).

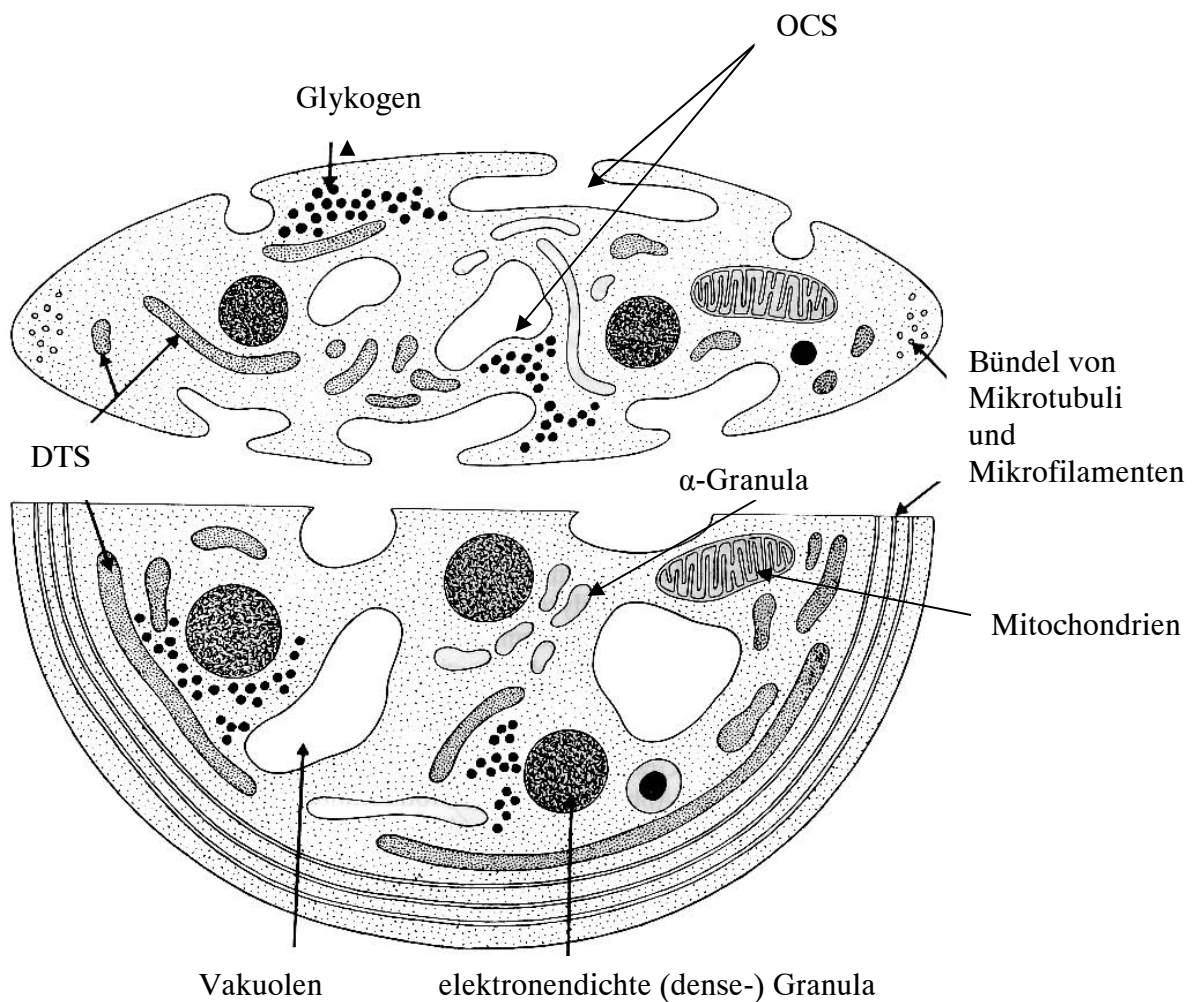


Abbildung 1: Schematische Ultrastruktur eines Blutplättchens; obere Hälfte: Thrombozytenquerschnitt, untere Hälfte: Thrombozytenlängsschnitt, DTS = dichtes tubuläres System, OCS = offenes kanalikuläres System (SCHIEBLER et al., 1986)

#### ***1.1.4 Funktionen der Thrombozyten***

Tc haben ihre Hauptaufgabe bei der Hämostase, doch wirken sie auch bei Entzündungsgeschehen und Gewebereparationen mit.

##### **1.1.4.1 Hämostase**

Normalerweise aggregieren im Blut zirkulierende Tc nicht und heften sich auch nicht an intaktes Endothel, da unverletztes Endothel einen starken Adhäsions- und Aggregationshemmer (Prostaglandin I<sub>2</sub>) sezerniert (JAIN, 1993, RUGGERI, 1994). Sind dagegen vaskuläre Strukturen beschädigt, kommt es durch die Interaktionen zwischen Glykoproteinen (I<sub>a</sub>, I<sub>b</sub>, III<sub>a</sub>) in der Glykokalix der Tc und einer Vielzahl von Aggregationsproteinen im freiliegenden Subendothel zu einer Anlagerung der Tc an den Gefäßdefekt. Dabei vermögen die Aggregationsproteine mehr als nur einen einzigen Rezeptor

zu binden. Die Adhäsion kann nur erfolgen, wenn der von-Willebrand-Faktor (vWF) als Bindeglied zwischen Rezeptor und Aggregationsprotein fungiert. Während der Anheftung (= primäre Hämostase incl. Gefäßkontraktion) verformen sich die Tc durch eine Änderung der Mikrotubulorganisation und gleichzeitiger Calciumfreisetzung und bilden fadenförmige Ausläufer. Die anfangs noch reversible Aggregation der Plättchen wird in der sog. „Freisetzungsreaktion“ gefestigt. Es kommt zu einer Verschmelzung der Granula und der Lysosomen mit den Membranen der OCS und dadurch zu einer Freisetzung der gespeicherten Stoffe (z. B. ATP, ADP, Histamin und Calcium, Plättchenfaktor 1 und 4,  $\beta$ -Thromboglobulin, Thrombospondin, vWF, Albumin, Gerinnungsfaktor V) an die Umgebung. Dies führt zu einer Kettenreaktion: es kommt zur Ansammlung weiterer Tc und zur Aggregation derselben zu einer den Defekt überdeckenden Masse; die in den  $\alpha$ -Granula enthaltenen Substrate bewirken u.a. eine Zellproliferation feiner Muskelzellen und Fibroblasten sowie eine Neuorientierung des angrenzenden Gewebes (BROOKS, 2000, WEISS und JELKMANN, 2000, COUTO, 2003).

Die Aggregation ist die Basisreaktion der Plättchen auf eine ADP-Freisetzung in der Gegenwart von Calcium. Die Verformung der Plättchen durch die Aktin- / Myosinfilamente wird erst durch Calcium ermöglicht. ADP wird anfangs von der verletzten Gefäßwand, später dann von den Tc selbst entlassen. Aktivierte Tc synthetisieren und sezernieren Prostaglandine und Thromboxane, v. a. Thromboxan  $A_2$ , welches einen potenten Aggregationsfaktor darstellt (JAIN, 1993, WEISS und JELKMANN, 2000).

ADP, Epinephrin, Kollagen, Thrombin, Serotonin, Calciumionen, Immunkomplexe, Viren und eine Reduktion des cAMP-Spiegels induzieren eine Tc-aggregation, während ein hoher cAMP-Spiegel die Membranen der Tc stabilisiert (JAIN, 1993, REAGAN und REBAR, 1995, WEISS und JELKMANN, 2000).

Die sekundäre Hämostase kann über zwei Hauptwege, den intrinsischen und den extrinsischen Mechanismus aktiviert werden. Beide führen zu einer Aktivierung des Faktor X, der Bestandteil des Prothrombinaktivators ist (PLOW und GINSBERG, 1991, JAIN, 1993, WEISS und JELKMANN, 2000).

Anfangs ist der weiße Abscheidungsthrombus (Produkt der primären Hämostase) noch zu locker und zu kurzlebig, um eine Blutung zu stoppen, doch durch Fibrinfäden wird der Pfropf mechanisch gefestigt. Die verletzte Gefäßwand setzt Thromboplastin frei, das über mehrere Zwischenstufen (Gerinnungsfaktoren: Faktor Xa, V, Plättchenfaktor 3, Calcium) Prothrombin aktiviert und in Thrombin umwandelt. Fibrinogen wird von Thrombin proteolytisch in Fibrin und Fibrinopeptide gespalten, die vasokonstriktorisch wirken. Fibrin ist in diesem Zustand

noch löslich und wird durch Faktor XIII stabilisiert (BROOKS und CATALFAMO, 2000, WEISS und JELKMANN, 2000, COUTO, 2003).

Das von den Tc freigesetzte aktomyosinähnliche Protein Thrombosthenin führt zu einer Retraktion der Fibrinfäden im sogenannten „roten“ Abscheidungsthrombus und damit zur Verfestigung des Gerinnsels und einer Annäherung der Wundränder (BROOKS und CATALFAMO, 2000, WEISS und JELKMANN, 2000, COUTO, 2003). Dem Prozess der Blutgerinnung steht ein ähnlich komplexer Vorgang gegenüber, der zur Fibrinolyse, also zur Auflösung von Fibringerinnseln, führt. Im intakten Organismus halten sich Gerinnung und Fibrinolyse die Waage (WEISS und JELKMANN, 2000). Inaktives Plasminogen (Synonym: Profibrinolysin), ein Plasmaprotein, kann durch Plasminogenaktivatoren (z. B. Faktor XIIa) in seine aktive Form Plasmin (Synonym: Fibrinolysin) umgewandelt werden. Plasmin ist eine Serumprotease mit einer besonderen Affinität zu Fibrin, aus dem sie lösliche Peptide abspaltet, die zudem die Thrombinwirkung und somit die weitere Bildung von Fibrin hemmen. Plasmin spaltet außerdem Fibrinogen, Prothrombin und die Gerinnungsfaktoren V, VIII, IX, XI und XII (EDER, 1987, WEISS und JELKMANN, 2000). Es bewirkt daher nicht nur die Auflösung von Blutgerinnseln, sondern auch eine Verminderung der Blutgerinnungsfähigkeit (WEISS und JELKMANN, 2000). Die Aktivierung von Plasmin kann durch eine Reihe von Substanzen eingeleitet werden, die in nahezu allen Organen vorhanden sind. Daneben gibt es Faktoren, die nur im Blut existieren (EDER, 1987). Diese Blutaktivatoren bedürfen zu ihrer Wirksamkeit sogenannte Proaktivatoren (v.a. Lysokinasen), die durch traumatische oder entzündliche Gewebeschäden aus Blutzellen freigesetzt werden (WEISS und JELKMANN, 2000). Ist Plasmin erst einmal an Fibrin gebunden, ist es vor Inaktivierung geschützt (COLLEN und LIJNEN, 1991).

Sowohl Gerinnung als auch Fibrinolyse müssen in vivo begrenzt werden (EDER, 1987). Das Plasma enthält mehrere Serinproteaseinhibitoren, die die Aktivität der fibrinbildenden und der fibrinolytischen Enzyme beeinflussen und kontrollieren (WEISS und JELKMANN, 2000). Gerinnungshemmer sind Antithrombin III (Kofaktor zu Heparin), das die Wirkung der Faktoren II, X, IX, XI und XII einschränkt und daher die Bildung und Wirkung von Thrombin hemmt. Die Wirkung von Protein C setzt ein, wenn Thrombin an Endotheloberflächen gebunden ist. Protein C hemmt die Faktoren V und VIII, indem diese schneller inaktiviert werden. Weitere Gerinnungshemmer sind das  $\alpha_2$ -Makroglobulin +  $\alpha_1$ -Antitrypsin, Faktor II, Plasmin und andere (EDER, 1987, MISCHKE, 1999, BROOKS, 2000). Die Hemmung der fibrinolytischen Plasminaktivität erfolgt insbesondere durch das Antiplasmin (WEISS und JELKMANN, 2000).

#### 1.1.4.2 Entzündungsgeschehen

Tc entlassen vasoaktive Substanzen (wie z. B. Serotonin), aber auch Cytokine (Interleukin 1) und andere Stoffe wie z. B. Proteasen (Kollagenasen, Elastasen und Hydrolasen), Prostaglandine, Histamin und Chemotaxinogene, die dann auf unterschiedlichen Wegen Einfluss auf den Entzündungsablauf nehmen (DE GAETANO et al., 1989). Tc sollen über die Freisetzung von Produkten die Leukozytenfunktion beeinflussen können. Es wurde sowohl von stimulierenden als auch hemmenden Effekten berichtet (ALLEGREZZA-GIULIETTIS et al., 1991, FLAD et al., 1997). Neutrophile Granulozyten und Makrophagen fördern durch den Tc-aktivierungsfaktor die Freisetzungsreaktion und die Aktivierung der Tc zur Aggregation, Tc dagegen vermitteln die Adhäsion von Bakterien an das Gewebe (HERRMANN et al., 1991). Ebenso können verschiedene Entzündungskomponenten (aber auch Bakterien, Viren und Antikörper-Antigenkomplexen) zirkulierende Tc direkt aktivieren (GENTRY, 1992, BOUDREAUX, 1996).

Hühner-, Rinder- und Humanthrombozyten sind in der Lage, bakterizid zu wirken und Bakterien und andere kleine Elemente z. B. Latex zu inkorporieren, indem sie die Partikel durch ihr OCS aufnehmen und nicht wie Leukozyten durch Pseudopodien (GENTRY, 1992, JAIN, 1993). Dieser Prozess scheint zwar energieabhängig, nicht aber mit einer Degranulation verbunden zu sein. Ebenso können Tc Endotoxine binden. B-Lysin, eine thermostabile bakterizide Komponente des Plasmas, wurde in Tc entdeckt. Es wird während der Blutgerinnung, bei Entzündungen, Antigen-Antikörperreaktionen und bei Bakteriämien ausgeschüttet und wirkt abtötend gegenüber einigen Bakterienarten (z. B. *Bacillus subtilis*) und hemmend auf andere (z. B. *E. coli*) (JAIN, 1993).

#### **1.1.5 Besonderheiten und Problematik der Thrombozytenzählung bei der Katze**

Die Tc der Katze neigen zu Aggregation und sind 2-3mal größer (11-18 fl) als die Blutplättchen von Mensch und Hund (7,6 fl-8,3 fl) (REAGAN und REBAR, 1995, MORITZ und HOFFMANN, 1997, ZELMANOVIC und HETHERINGTON, 1998).

Die besondere Neigung der felines Tc zur Aggregation ist eine der Ursachen der falsch-niedrigen Tc-zahlen sogenannten „Pseudothrombozytopenien“. Dieses Problem kann zwar auch nicht durch die Kammerzählung umgangen werden, da es hier ebenfalls zu Aggregationen kommt (ZELMANOVIC und HETHERINGTON, 1998), doch es kann versucht werden, zumindest die Tc der im Zählfeld befindlichen Aggregate näherungsweise zu zählen. Neben dem Auftreten von Tc-aggregaten bereitet der relativ geringe Größenunterschied zwischen den Tc und den Erythrozyten (37-49 fl) bei der maschinellen



Blutzählung erhebliche Schwierigkeiten (JAIN, 1986, MORITZ und HOFFMANN, 1997, ZELMANOVIC und HETHERINGTON, 1998).

Die maschinelle Zählung der Katzentrombozyten erwies sich in Studien von NEUERER und HIRSCHBERGER (1999a) (Cell-Dyn 3500, Korrelation  $r = 0,598$  und Vet Animal Blood Counter/8 Parameter, Korrelation  $r = 0,48$ ) und HART (1991) (Microcellcounter Sysmex F-800, Korrelation  $r = 0,38$ ) als unzureichend. Deutlich höher lag die Korrelation für den Microcellcounter Sysmex F-800 in einer Untersuchung von MORITZ (2002), dort wurde ein  $r = 0,514$  für feline Tc gefunden. Aber auch in den Untersuchungen von LIEDL und HIRSCHBERGER (1997) (Technicon H\*1, Korrelation  $r = 0,54$ ) und ZELMANOVIC und HETHERINGTON (1998) (PLT 1, eine Modifikation des Bayer H\* 1) zeigte sich, dass die maschinelle Tc-zählung nicht zur Tc-bestimmung geeignet ist, da die Präzision für die Tc-werte ungenügend ist und die Korrelation zwischen manuell gezählten und maschinell ermittelten Tc-werten zu gering ist. ZELMANOVIC und HETHERINGTON (1998) fanden eine Korrelation von 0,87 bei Katzenblutproben ohne Tc-aggregate und eine von 0,63 bei Blutproben mit Tc-aggregaten. Eine Korrelation von  $r = 0,786$  hatte dagegen der Technicon H\*1 in einer Untersuchung von MORITZ (2002). In der gleichen Veröffentlichung wurden die Ergebnisse der Evaluierung des ADVIA 120 (Nachfolgesystem des Technicon H\*1) dargestellt. Als Referenzmethode für die Parameter der Blutzellzählung dienten der H\*1, der Microcellcounter Sysmex F-800 und die Mikrohämatokrit-Methode. Die Korrelation zwischen ADVIA 120 und H\*1 lag für Thrombozyten bei  $r = 0,871$  und zwischen ADVIA 120 und Sysmex F-800 bei  $r = 0,907$ . Ein Vergleich mit manueller Tc-zählung erfolgte nicht. MORITZ (2002) ist der Meinung, dass der ADVIA 120 durch die 2D-Thrombozytenanalytik bessere Thrombozytenresultate als andere automatischen Blutzählgeräte liefert, da durch dieses Verfahren große Thrombozyten koinzidenzfrei von den Erythrozyten getrennt werden. HART und NOLTE (1991) konnten in ihren Untersuchungen zeigen, dass die Tc der Katze mit Aggregationsinduktoren wie Kollagen, ADP und Thrombin in deutlich geringeren Konzentrationen stimulierbar sind als vergleichsweise die des Hundes. Die Schwellenkonzentration zur Aggregationsauslösung liegt für Kollagen bei der Katze ca. 5- bis 15mal niedriger als beim Hund und ca. 2- bis 5mal niedriger als beim Menschen. Von dem Aggregationsinduktor Thrombin wird bei der Katze im Vergleich zum Hund ca. zehnmal weniger benötigt (CLEMMONS und MEYER, 1984, CATALFAMO und DODDS, 1988). Hinzu kommt, dass aufgrund vermehrter Irritationen (z. B. längeres Stauen der Venen, Nadelbewegungen mit mehrfacher Verletzung von Gefäßendothelzellen)

Aggregationsinduktoren in erhöhtem Maße ausgeschüttet werden können (KLEINSORGEN et al., 1976, HART, 1991).

Aus der Humanmedizin ist bekannt, dass in Anwesenheit eines Antikoagulanz (z. B. EDTA) Antikörper aktiviert werden, die auf die Glykoproteine IIb / IIa reagieren und zu einer Tc-agglutination führen können (CASONATO et al., 1994, SCHREZENMEIER et al., 1995, GERMING et al., 1998). In zwei Untersuchungen an Katzenblut (MORITZ und HOFFMANN, 1997, SUCHFORT, 1998) konnten dagegen keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen Na-Zitrat, ACD („Acidum citricum dextrose“), Heparin und EDTA-Blut nachgewiesen werden; in den mit Na-Zitrat antikoagulierten Blutproben traten jedoch im Vergleich zu der Verwendung von Heparin oder EDTA als Antikoagulanz seltener Agglomerate auf.

TVEDTEN (1993) empfiehlt zur Vermeidung der Tc-agglomerate bei der hämatologischen Untersuchung von Katzenblut die Verwendung von Zitratlösungen. „Acidum citricum dextrose“ soll über eine Absenkung des pH-Wertes einer Agglomeration der Tc entgegenwirken, während die Tc unter Heparin- oder EDTA-Einfluss ihre diskoide Struktur verlieren und Pseudopodien ausbilden (LOMBARTS und KIEVIET, 1988). JAIN (1993) hält dagegen EDTA für das geeignetste Antikoagulanz, um eine Verklumpung der Blutplättchen zu verhindern. Die Tc-zählung sollte innerhalb von 30 Min. nach der Blutabnahme abgeschlossen sein, da bei jeder Zeitverzögerung die Tc-zahl aufgrund von einsetzender Agglutination sinkt (MORITZ und HOFFMANN, 1997).

MORITZ und HOFFMANN (1997) sind ebenso wie WEISER (1987) der Ansicht, dass in erster Linie die Art und Weise der Blutentnahme für das Auftreten von Tc-agglomeraten in Katzenblut verantwortlich ist. Eine routinemäßig mit einer Kanüle durchgeführte Blutentnahme ist in 52 % (22 von 42 Proben) der Fälle bereits ausreichend für eine Aktivierung der Katzentrombozyten (MORITZ und HOFFMANN, 1997). Zur Reduktion von Aggregationsinduktoren in der Blutprobe sollten daher die ersten 2-5 ml Blut nicht zur Tc-zählung eingesetzt werden, da im darauffolgenden Blut die Konzentration der durch Venenpunktion freigesetzten Gewebsaktivatoren deutlich niedriger liegt. Das punktierte Blutgefäß (V. cephalica/V. jugularis) spielt nur eine untergeordnete Rolle (MORITZ und HOFFMANN, 1997).

Die Tc-zählung im Blut der Katze kann nach den bisher vorliegenden Ergebnissen zuverlässig nur visuell erfolgen. Somit sollten die Tc-werte, bevor die Diagnose einer Thrombozytopenie gestellt wird, durch eine Begutachtung eines Blutausstriches oder eine Kammerzählung bestätigt werden.

### **1.1.6 Schleimhautblutungszeit / Buccal mucosa bleeding time (BMBT)**

Die BMBT ist definiert als die Dauer einer oberflächlichen, kleinen, künstlich erzeugten Blutung und zwar vom Setzen der Wunde bis zum Stillstand der anschließenden Blutung (O'BRIEN, 1951).

Sie ermöglicht die Untersuchung der Funktion der primären Hämostase und deutet bei Verlängerung auf qualitative oder quantitative Veränderungen der Tc und /oder Erkrankungen der Gefäße hin (JERGENS et al., 1987).

In einer Studie wurde an Ketamin/Atropin/Azepromazin sedierten Katzen die orale Schleimhautblutungszeit gemessen (PARKER et al., 1988). Insgesamt wurden 14 gesunde Katzen, 7 Katzen mit Chediak-Higashi-Syndrom (CHS) (homozygot), weitere 6 mit CHS (heterozygot), 5 mit Faktor XII-Defizienzen, 7 Katzen, die mit den CHS-Katzen verwandt waren und 9, die mit den Faktor XII-Defizienz-Katzen verwandt waren, kontrolliert. Die homozygoten CHS-Katzen zeigten typische CHS-Manifestationen (z. B. verminderte okulokutane Pigmentation, veränderte Größe und Form der Haarschaft-Melanin-Granula, verminderte Granula in den Leukozyten), während die heterozygoten Katzen normal wirkten, aber entweder ein homozygotes Elternteil oder homozygote Nachkommen hatten. Bei den Tieren mit einem Faktor XII-Mangel lag die Faktor XII-Aktivität nur bei 10 % der Aktivität gesunder Katzen. Es wurde ein standardisierter Schnitt (6 mm lang, 1 mm tief; Simplate 1, Organon Teknika Corporation, Durham, North Carolina) an der Maulschleimhaut oberhalb der Prämolaren oder Molaren gesetzt und der Blutfluss alle 2-5 Sek. mittels Filterpapier aufgesaugt und überprüft; dauerten die Blutungen länger als 20 Min., wurde die Messung abgebrochen.

Die Schleimhautblutungszeit lag bei den gesunden Katzen, den Katzen, die mit den CHS-Katzen verwandt waren und den Katzen, die mit den Faktor XII-Defizienz-Katzen verwandt waren (n=30) bei  $1,9 \pm 0,5$  Min. (Spanne: 1,01-3,23 Min.). Bei den Katzen mit homozygoten CHS war sie signifikant verlängert ( $14,1 \pm 3,3$  Min.; Spanne: 9,33->20 Min.), ebenso bei den Tieren mit heterozygotem CHS ( $2,6 \pm 0,8$  Min.; Spanne: 1,83-4,18 Min.). Die Tiere mit Faktor XII - Defizienz zeigten nur eine unwesentliche Verlängerung ( $2,3 \pm 0,8$  Min.; Spanne: 1,80-2,53 Min.).

In einer weiteren Studie lag die BMBT von 15 gesunden Katzen bei  $1,4 \pm 0,3$  Min. und die BMBT von 10 Katzen mit CHS bei  $9,1 \pm 0,3$  Min. (COWLES et al., 1992).

CALLAN et al. (2000) beschreiben zwei isolierte, vermutlich angeborene Thrombozytopathien bei zwei nicht verwandten Kurzhaarkatzen (siehe auch Kapitel 1.2.3.3).

Die Schleimhautblutungszeit dieser beiden Katzen war deutlich verlängert (Katze 1: >8 Min., Katze 2: 6,5 Min.; Referenzwert: <2,5 Min.).

Während bei den oben beschriebenen Studien der Inzisionsschnäpper Simplate 1 (Schnitt: 6 mm lang, 1 mm tief) verwendet wurde, setzten DAUZENBERG et al. (1989) bei 25 gesunden Kindern und Neugeborenen erstmals der Schnäpper Simplate® Paediatric ein, der einen Schnitt von 3 mm Länge und 0,5 mm Tiefe setzte. Die BMBT lag mit 4,30 Min. ± 1,02 niedriger als die durch Simplate 1 hervorgerufene BMBT.

In einer Studie von JERGENS et al. (1987) wurde die Schleimhautblutungszeit (Wunde: 6 mm lang, 1 mm tief) bei 18 gesunden Hunden und 62 Hunden mit verschiedenen, mit der primären Hämostase in Zusammenhang stehenden Erkrankungen, evaluiert. Drei der Hunde hatten eine deutliche Thrombozytopenie (unter 20.000/ $\mu$ l), 7 Dobermänner zeigten eine Pseudohämophilie (Mangel an vWF) und 6 Tiere ein urämisches Syndrom. Die BMBT für gesunde Hunde (n=34) lag bei 2,62 ± 0,49 Min.. Die drei Tiere mit Thrombozytopenie wiesen eine deutlich verlängerte BMBT auf (2 Tiere über 10 Min., 1 Tier über 20 Min.), ebenso die Dobermänner mit vW-Erkrankung (BMBT 10,73 ± 3,68 Min., Spanne: 6,15 – 18,12 Min.) und 5 von 6 Tieren mit Urämie. Doch auch bei Tieren, die Erkrankungen hatten, die nicht primär die Hämostase betrafen (wie z. B. angeborene Myopathie, Magendrehung, Osteomyelitis) zeigte sich die mittlere BMBT signifikant erhöht (BMBT 3,28 ± 1,58 Min.; zwei der Tiere hatten eine BMBT von 8 Min.).

## ***1.2 Pathologie***

Die Erkrankungen der Blutplättchen lassen sich in quantitative und qualitative Störungen einteilen (JAIN, 1993, REAGAN und REBAR, 1995).

### *Quantitative Störungen*

*Thrombozytopenie* (modifiziert nach REAGAN und REBAR [1995] und BALDWIN und COWELL [2001])

- Erhöhter Verbrauch, z. B.:
  - Blutverlust
  - Disseminierte intravasale Gerinnung (DIC)
  - Vaskuläre Erkrankungen (Phlebitis)
  - Entzündungen

- Verteilungsstörungen (Sequestrierung), z. B.:
  - Hyperplastische Splenomegalie
  - Hepatomegalie, Hepatopathie
  - Endotoxämie
- Vermehrte Zerstörung, z. B.:
  - Primär immunvermittelte Thrombozytopenie (pIMT)
  - Sekundär immunvermittelte Thrombozytopenie (sIMT)  
(Infektionserkrankungen, Neoplasien, andere immunvermittelte Erkrankungen und anderes)
  - Nicht immunvermittelte Thrombozytopenie (z. B. Mikroangiopathie)
- Bildungsstörungen, z. B.:
  - Immunvermittelte Erkrankungen
  - Infektiöse Erkrankungen (bakteriell, viral, rickettsial)
  - Neoplastische Erkrankungen (myeloproliferative Erkrankungen, Myelophthise)
  - Toxine (z. B. Zytostatika)
- Kombinationen

*Thrombozytose* (REAGAN und REBAR, 1995)

- Thrombozytose bei primären Knochenmarkerkrankungen
  - Thrombozytäre Leukämie
  - Myelofibrose
  - Polyzythämia vera
- Sekundäre (reaktive) Thrombozytose

*Qualitative Störungen* (modifiziert nach JAIN [1993], REAGAN und REBAR [1995] und RUIZ DE GOPEGUI und FELDMANN [2000]):

- *Angeborene* Thrombozytenfunktionsdefekte
  - Von-Willebrand-Erkrankung (vWD) (Katze, Mensch, Hund)
  - Chediak-Higashi-Syndrom (CHS) (Katze)
  - Isolierte Thrombozytopathie der Katze
  - Thrombozytenspeicherkrankheit („Platelet storage pool disease“) (Hund)
  - Glanzmanns Thrombasthenie (bzw. Canine Thrombasthenie) (Mensch, Hund)
  - Angeborene Basset-Thrombopathie (Hund)

- *Erworbene* Thrombozytenfunktionsdefekte (REAGAN und REBAR, 1995):
  - Medikamenteninduzierte Dysfunktion
  - Sekundäre Dysfunktionen (z. B. Urämie, Hyperglobulinämie)

### **1.2.1 Thrombozytopenie**

Von einer Thrombozytopenie spricht man, wenn die Anzahl der zirkulierenden Tc unter den Grenzwert sinkt. Der Grenzwert ist bei der Katze je nach Autor unterschiedlich und liegt zwischen 180.000 und 300.000 Blutplättchen/ $\mu$ l (JAIN, 1993: 300.000 Blutplättchen/ $\mu$ l, NOLTE, 2003: 200.000 Blutplättchen/ $\mu$ l, MISCHKE, 1999: 180.000 Blutplättchen/ $\mu$ l). Die Prävalenz für eine Thrombozytopenie liegt bei Katzen nach einer Studie von JORDAN et al. (1993) bei 1,2 % (41 Katzen von 3300 vorgestellten). Dabei handelt es sich um eine annähernde Schätzung, da akkurate Zählungen durch maschinelle Geräte noch nicht möglich sind (JORDAN et al., 1993) und in dieser Studie nicht in jedem Fall eine manuelle Tc-zählung durchgeführt wurde. In weiteren Studien lag der Prozentsatz der thrombozytopenischen Katzen weitaus höher: bei THOMAS und GREEN (1998) waren 29 der getesteten 85 erkrankten Katzen (34%) thrombozytopenisch (Thrombozytopenie < 200.000 Tc/ $\mu$ l) und bei PETERSON et al. (1995) 18 von 101 Katzen (< 150.000 Tc/ $\mu$ l). In der Studie zur Überprüfung der Gerinnungszeiten und der Antithrombin-III-Aktivität bei 85 erkrankten Katzen von THOMAS und GREEN (1998) zeigten 38 von 85 Katzen eine oder mehrere Abweichungen der Blutgerinnungsparameter. 29 von 85 Katzen waren in der manuellen Zählung thrombozytopenisch und 20 von 85 hatten sowohl eine Thrombozytopenie als auch weitere Veränderungen der Hämostaseparameter (z. B. erhöhte Fibrinogenspaltprodukte, verlängerte PT oder PTT, veränderte Antithrombin-III-Aktivität). Die Katzen mit Thrombozytopenie aber ohne weitere Veränderungen der Gerinnungsparameter litten an Neoplasien, infektiösen Erkrankungen (z. B. FeLV, FIV, Histoplasma capsulatum), Lebererkrankungen, Pankreatitis, Herzkrankheiten, Rhinitis (ohne erkennbare Ursache), immunvermittelten Erkrankungen oder aus Kombinationen der aufgeführten Krankheiten.

In einer weiteren retrospektiven Studie (PETERSON et al., 1995) über hämatologische Erkrankungen bei der Katze hatten 18 von 101 Katzen einen Tc-wert < 150.000 Tc/ $\mu$ l. 12 von diesen 18 Katzen litten an einer DIC, drei Katzen hatten neben der Thrombozytopenie nur eine Erhöhung der Fibrinogenspaltprodukte und drei weitere der 18 Katzen hatten ausschließlich eine Thrombozytopenie. Hauptursachen der hämostatischen Veränderungen

waren Grunderkrankungen wie Neoplasien (4/18), Lebererkrankungen (4/18), Infektionskrankheiten wie FIP (3/18) oder FeLV (1/18), Kardiomyopathie (3/18), Hyperthyreose (1/18), chronische Niereninsuffizienz (1/18) und immunvermittelte Thrombozytopenie (1/18) (PETERSON et al., 1995) (siehe auch Kap. 1.2.1.1.1). In einer Studie von JORDAN et al. (1993) hatten insgesamt 16 von 41 Katzen mit Thrombozytopenie eine oder mehrere neoplastische Erkrankungen. Die Pathogenese einer Thrombozytopenie im Rahmen einer Neoplasie schließt erhöhten Plättchenverbrauch (z. B. Blutungen, DIC), verminderte Produktion (z. B. Myelophthise), immunvermittelte Zerstörung und veränderte Plättchenverteilung oder eine Kombination aus diesen Ursachen (z. B. Mikroangiopathien) ein. Vaskuläre Läsionen und Mikroangiopathien (z. B. beim Hämangiosarkom) führten möglicherweise zu erhöhtem Verbrauch und zur Zerstörung der Tc. Acht von 16 Katzen hatten eine Neoplasie und keine zusätzlichen Erkrankungen: Leukämie (2), Hämangiosarkom (2), Adenokarzinom der Lunge und Leukämie (1), Lymphosarkom (1), Leberadenokarzinom (1), Lymphosarkom und Leukämie (1). Vier von 7 Knochenmarkuntersuchungen zeigten neoplastische Zellen und eine verminderte Anzahl an normalen Blutstammzellen. Fünf von 16 Katzen wiesen Blutungen auf, die laut Meinung der Autoren zum Plättchenverbrauch beitrugen. Beim Hund ließen sich im Zusammenhang mit Neoplasien thrombozytenggebundene Antikörper (Tc-geb. AK) nachweisen (ENGELBRECHT, 2001), so dass auch eine immunvermittelte Zerstörung der Tc bei der Katze nicht ausgeschlossen ist. 12 von 41 Katzen (29 %) litten an infektiösen Erkrankungen wie FeLV (n=6), FIV (n=2), FIP (n=2), Panleukopenie (n=1), Toxoplasma gondii (n=1). Neun von 41 Katzen (22 %) hatten Kombinationen aus folgenden Erkrankungen: FeLV, Leukämie, Lymphosarkom, AIHA, hypertrophe Kardiomyopathie, Myasthenia gravis oder Trauma. Weitere acht Katzen (20%) litten an einer Erkrankung unbekannter Genese (langandauernde Anorexie, Dermatitis, Infektionen des Harnapparates), vier (7 %) an Herzerkrankungen und bei einer (2 %) wurde eine primäre immunvermittelte Thrombozytopenie (IMT) vermutet. In dieser Studie lagen alle Tc-werte unter 200.000/ $\mu$ l und 36 Werte (88 %) unter 100.000/ $\mu$ l (JORDAN et al., 1993) (siehe auch Kap. 1.3).

Im Vergleich zu den Diagnosen der Katzen mit Thrombozytopenie wurden in einer Untersuchung bei 987 Hunden mit Thrombozytopenie folgende klinischen Diagnosen gestellt (GRINDEM et al., 1991):

- 59% der Hunde zeigten multiple Erkrankungen (52 % unbekannt, 12 % Trauma, 5 % Niere / Leber, 1,5 % DIC, 1% Knochenmarkerkrankungen, 0,5 % Sequestration der Plättchen) ,

- 23 % infektiöse oder entzündliche Erkrankungen (53 % bakterielle oder entzündliche Erkrankungen, 27 % parasitäre (Herzwurm) Infektionen, 11 % rickettsielle Infektionen, 9 % virale Infektionen),
- 13 % Neoplasien (60 % Sarkome, 27 % Karzinome, 5 % Leukämien, 2 % benigne Neoplasien, 6 % unklassifiziert)
- 5 % immunvermittelte Thrombozytopenie (56 % primäre IMT, 27 % SLE, 13 % Evans´ Syndrom, 2 % Pemphigus, 2 % rheumatoide Arthritis).

Bei der Katze sind die infektiösen (v.a. viralen) Erkrankungen mit 29% als Hauptursache für eine Thrombozytopenie zu sehen, während beim Hund nichtvirale Infektionen, wie z. B. Infektionen mit Bakterien, Parasiten oder Rickettsien vorherrschten (GRINDEM et al., 1991).

### 1.2.1.1 Erhöhter Verbrauch

#### 1.2.1.1.1 Blutverlust

Blutverlust führt in der Regel nicht zu einer signifikanten Thrombozytopenie, da die Milz ein großes Tc-reservoir darstellt (REAGAN und REBAR, 1995, GRINDEM, 2000). Etwa ein Drittel der Tc werden hier gespeichert (JAIN, 1993, RUIZ DE GOPEGUI und FELDMAN, 2000, NOLTE, 2003). Exzessiver Blutverlust kann nur unter ungewöhnlichen Umständen zu einer Thrombozytopenie führen (WEISER, 1989, JAIN, 1993); evtl. ist eher ein niedriger Tc-wert (z. B. < 20.000 - 40.000/ $\mu$ l) die Ursache für Hämorrhagien als umgekehrt (REAGAN und REBAR, 1995).

#### 1.2.1.1.2 Disseminierte intravasale Gerinnung (DIC)

DIC ist durch multiple Mikrothromben in den Organen und Blutungen und Inaktivierung oder exzessivem Verbrauch von Plättchen und Gerinnungsfaktoren gekennzeichnet.

Ausgelöst wird die Aktivierung der Gerinnung durch drei Hauptmechanismen:

Endothelläsionen mit Freilegung von subendothelialelem Gewebe, massive Tc-aktivierung und Freisetzung von Gewebeprokoagulantien. Grunderkrankungen der DIC bei der Katze können Neoplasien (Lymphom, Hämangiosarkom), Lebererkrankungen (akute Hepatitis, Leberzirrhose), Infektionen (FIP, Panleukopenie, Hämobartonellose, Calicivirusinfektion, Cytauxzoonose), Traumata (z. B. Zwerchfellruptur), hämolytische Anämie, Anaphylaxie, Pankreatitis, Septikämie, starker Blutverlust, Kardiomyopathie, Diabetes mellitus u. a. sein



(SLAPPENDEL, 1988, DODDS, 1989, WELLES et al., 1994, THOMAS und GREEN 1998, GREENE et al., 1999, RUIZ DE GOPEGUI und FELDMAN, 2000, COUTO, 2003).

In einer Studie von THOMAS und GREEN (1998) wurden die Gerinnungsparameter (Prothrombinzeit, aktivierte Thromboplastinzeit), die Antithrombin III-Aktivität und z.T. die Fibrinogenspaltprodukte bei 85 erkrankten Katzen ermittelt (siehe auch Kapitel 1.2.1). 38 von 85 Katzen hatten einen oder mehrere veränderte Parameter. 24 Katzen hatten DIC, bei einer weiteren Katze wurde DIC vermutet. Die Haupterkrankungen, die der DIC zugrunde lagen, waren Lymphosarkome, systemische Infektionen (FIP, FeLV, Toxoplasmose, FIV), Kardiomyopathien, Lebererkrankungen (z. B. Cholangiohepatitis), Trauma und Vergiftungen durch Schlangenbiss und Rodentizide.

In einem Bericht von PETERSON et al. (1995) (siehe auch Kap. 1.2.1) wurde bei 21 von 101 Katzen eine DIC (Grundursachen: Lymphome [3], Pankreaskarzinom [1], Milzhämangiosarkom [1], Gallenadenokarzinom [1], Lipidose [5], andere Lebererkrankungen [2], FIP [4], mit Methimazol behandelte Hyperthyreose [1], Herzerkrankung [1], FeLV-Infektion [1] und chronische Niereninsuffizienz mit Hypokaliämie [1]) diagnostiziert.

Von 21 Katzen, die an der Ohio State Universität mit DIC vorgestellt wurden, hatten 6 Katzen eine Neoplasie (Lymphom [3], Karzinom [2], Hämangiosarkom [1]), 7 Katzen Lebererkrankungen (Lipidose [5], andere Lebererkrankungen [2]), FIP (4) und kombinierte Erkrankungen (4) (COUTO, 1999).

In einer experimentellen Studie entwickelten Katzen, denen das FIP-Virus intraperitoneal injiziert wurde, eine Thrombozytopenie und DIC (WEISS et al., 1980). Der spezifische Mechanismus der virus-induzierten DIC ist unbekannt. Es wird vermutet, dass die Plättchenaggregation durch Viren selbst, durch antithrombozytäre Antikörper, durch Verletzungen des Endothels oder durch Immunkomplexe induziert wird (McKAY und MARGARETTEN, 1965). In der Studie von WEISS et al. (1980) wurde vor allem eine immunvermittelte Komponente in der Pathogenese von FIP vermutet, da FIP-Antigen und IgG-Antikörper an den gleichen Stellen (Lebernekrosen) diagnostiziert wurden.

#### 1.2.1.1.3 Vaskuläre Erkrankungen

Vaskulitiden werden entweder durch Einbeziehung der Gefäße bei Entzündungen des umgebenden Gewebes, durch Infektionserreger, durch Endotoxine und/oder Immunreaktionen ausgelöst. Zunächst wird das Gefäßendothel geschädigt und das Kollagen der Gefäßwand kommt mit dem Blut in Berührung. Es erfolgt eine Bildung von Mikrothromben und das Komplementsystem wird aktiviert. Durch Chemotaxis werden weiße Blutzellen angezogen,

welche die Zellwand infiltrieren. Die Freisetzung von Lysozymen führt eine weitere Gefäßwandschädigung herbei. Die Gefäße werden permeabel und brüchig und Blutungen und DIC können die Folge sein (NOLTE, 2003).

Die Vaskulitis kommt v.a. bei Katzen vor, die an FIP erkrankt sind. Die Granulome der FIP treten meist gefäßbezogen vor allem in den serösen Häuten des Bauch- und Brustraums auf (WEISS, 1990). In einer Studie von WEISS et al. (1980) entwickelten Katzen mit FIP Phlebitiden, Thrombophlebitiden oder Thrombosen in vielen Organen, v.a. aber in Lunge, Leber, Nieren, Gehirn und Harnblase. Die FIP-bedingten Veränderungen des Gefäßsystems resultieren aus einer immunologischen Zerstörung oder durch Virusreplikation in den Gefäßendothelien (HAYASHI et al., 1977).

#### 1.2.1.2 Verteilungsstörungen (Sequestrierung)

Eine abnorme Verteilung der Tc in Milz oder Leber ist selten die Ursache für Thrombozytopenien bei der Katze. Bei Hepato- und Splenomegalie (z. B. bei Lymphom, Hämangiom, malignem Hämangioendotheliom, Infektionen), Milztorsion sowie Hypersplenismus können dort jedoch bis zu 80 % der zirkulierenden Tc gespeichert werden. Hypersplenismus stellt einen Sonderfall der Splenomegalie dar, der mit Verminderung einer oder mehrerer Zellreihe(n) einhergeht (DAVENPORT et al., 1982, JAIN, 1993, COUTO, 2003, NOLTE, 2003).

Eine Splenomegalie kann neben der Sequestrierung von Tc auch durch extramedulläre Hämatopoese und „Arbeitshypertrophie“ (z. B. bei einer Hyperplasie des mononukleären phagozytierenden Systems) verursacht werden (FELDMAN, 1981, COUTO, 2003).

Hypothermie (Körpertemperatur < 25°C) bewirkt eine morphologische Umwandlung der Tc und damit eine transiente Thrombozytopenie (Abfall der Plättchenzahl um 20 %) mit einer erhöhten Speicherung in Milz, Leber (Aggregatbildung in Lebergefäßen) und anderen Körperorganen (PINA-CABRAL et al., 1985, JAIN, 1993).

Während einer Endotoxämie werden die Tc vor allem in der Lunge (BREITSCHWERDT, 1988), bei hämolytischen Krisen (z. B. Babesiose, Hämobartonellose) und Schock (Septikämie) in Milz, Leber und Lunge sequestriert (GRINDEM, 2000).

### 1.2.1.3 Vermehrte Zerstörung

Für eine vermehrte Zerstörung können immunologische und nicht immunologische Prozesse verantwortlich gemacht werden (JAIN, 1993, BALDWIN und COWELL, 2001).

#### 1.2.1.3.1 Immunvermittelte Thrombozytopenie (IMT)

Die immunvermittelte Thrombozytopenie (IMT) wird in die *primäre* oder idiopathische, bei der kein Auslöser bekannt ist und in die *sekundäre* Form unterteilt (WILKINS et al., 1973, McMILLAN, 1983, REAGAN und REBAR, 1995, GRINDEM, 2000, NOLTE, 2003).

IMT kommt bei Menschen, Hunden, Pferden und auch Katzen vor, bestimmte Hunderassen (z. B. Pudel, Cocker Spaniel) und weibliche Tiere scheinen prädisponiert zu sein, jedoch ist über eine Prädisposition bei der Katze nichts bekannt (JAIN und SWITZER, 1981, WILLIAMS und MAGGIO-PRICE, 1984, BREITSCHWERDT, 1988, DAY und MACKIN, 1999). Die immunbedingte Zerstörung der Tc wird von Antikörpern vermittelt, die auf der Tc-oberfläche gebunden sind (WILKINS et al., 1973). Es wird vermutet, dass sich die Antikörper bei der primären Form gegen Antigene auf der normalen Tc-oberfläche richten (LEWIS und MEYERS, 1996a). Bei den thrombozytengebundenen Antikörpern (Tc-geb. AK) kann es sich aber neben antithrombozytären Auto-AK auch um

- Immunkomplexe, die an einen thrombozytären Fc-Rezeptor gebunden sind,
- AK gegen Tc-antigene, die durch eine Veränderung des Antigens z. B. durch eine Krankheit entstanden sind,
- AK, die sich an ein Antigen binden, das von der Tc-oberfläche adsorbiert wurde (z. B. Tumorantigene, Medikamentenmetaboliten) handeln (KARPATKIN et al., 1992).

Die AK gegen die Tc entstehen dadurch, dass veränderte Plättchenoberflächen als körperfremd erkannt werden, das Immunsystem modifiziert wird oder abnorme Lymphozyten Tc als Antigene ansehen (JAIN und SWITZER, 1981, CLEMENS, 2001). Pathomechanismen bei der IMT sind eine beschleunigte Zerstörung und verringerte Überlebenszeit (REAGAN und REBAR, 1995, RUIZ DE GOPEGUI und FELDMAN, 2000, RETZLAFF und MESTERS, 2004).

#### *Primäre IMT (pIMT)*

Die *primäre* IMT ist eine Ausschlussdiagnose, d. h. alle anderen thrombozytopenieverursachenden Gründe müssen ausgeschlossen werden (REAGAN und REBAR, 1995, LEWIS und MEYERS, 1996a). Nach REAGAN und REBAR (1995) soll die

primäre IMT ein Autoimmunprozess sein, der sich gegen Antigene auf der Plättchenmembran richtet. In der Humanmedizin konnten plättchenassoziierte Immunglobuline (IgG und IgM) identifiziert werden. Membranglykoproteine (z. B. GP Ib/IX [von Willebrand-Rezeptor], GP IIb/IIIa [Fibrinogenrezeptor], GP Ia/IIA od. IV) sollen Zielantigene der Immunglobuline sein (HEDGE, 1992, BOUDREAUX, 1997, LECHNER, 2000). Glykoprotein IIb/IIIa wurden als Zielantigene bei einem von 4 an IMT erkrankten Hunden und Glykoprotein IIb allein bei drei der Hunde identifiziert (LEWIS und MEYERS, 1996a). Die AK-beladenen Tc werden von Makrophagen in Milz, Leber und Knochenmark abgefangen (antikörper- oder komplementvermittelt  $\Rightarrow$  komplementinduzierte Lyse) und abgebaut (HALLIWELL, 1982, McMILLAN, 1983, THOMASON und FELDMAN, 1985, JAIN, 1993, RETZLAFF und MESTERS, 2004). Bei der Katze wurden bisher keine thrombozytengebundenen AK bzw. die Zielantigene identifiziert.

Die pIMT ist bei Hunden gut beschrieben, es gibt jedoch nur wenige Berichte über Fälle bei Katzen, bei denen eine pIMT vermutet wurde (JOSHI et al., 1979, HARVEY und GASKIN, 1980, JORDAN et al., 1993, TASKER et al., 1999, GARON et al., 1999).

Bei einer Katze mit Epistaxis, Petechien und Ekchymosen in der Abdominalgegend konnten zwar AK gegen Megakaryozyten (bei 16.000 Tc/ $\mu$ l) nachgewiesen werden und der Plättchen-Faktor-3-Test war ebenfalls positiv, doch hatte die Katze zusätzlich eine hämolytische Anämie (Coombs-Test positiv) (JOSHI et al., 1979).

Eine nicht erklärbare Thrombozytopenie hatte eine Katze mit Meläna, doch die Katze wies neben der Thrombozytopenie (1.000/ $\mu$ l) noch weitere hämatologische Auffälligkeiten wie eine hochgradige Anämie (Hkt 0,07 l/l) und hypersegmentierte neutrophile Granulozyten (HARVEY und GASKIN, 1980). In einer weiteren Studie wurde eine pIMT bei 1 von 41 Katzen vermutet, jedoch ohne AK nachgewiesen zu haben (JORDAN et al., 1993). Jeweils einen Fall einer pIMT bei einer Katze wurde von TASKER et al. (1999) und GARON et al. (1999) beschrieben. Beide Tiere wurden mit Hämaturie und Dysurie überwiesen. Während des Klinikaufenthaltes zeigten die Tiere Petechien an Ohrmuscheln und Schleimhäuten sowie an Stellen, an denen sie geschoren worden waren. Sie wiesen eine Thrombozytopenie von 10.000/ $\mu$ l (Katze 1) bzw. 85.000/ $\mu$ l (Katze 2) in der maschinellen Zählung auf. Der Tc-wert der Katze 1 war in der visuellen Schätzung mit 15.000 Tc/ $\mu$ l nur unwesentlich höher. Tier 2 litt zusätzlich an einer Lymphopenie, Anämie und Hyperglykämie; bei beiden Tieren waren das Ergebnis der Untersuchungen auf FeLV, FIV, Ehrlichia canis und E. risticii negativ. Die Zytologie der Knochenmarkaspiration zeigte bei Katze 1 eine deutlich erhöhte Megakaryozytenanzahl, vermehrtes Auftreten unreifer Megakaryozyten, eine leicht

gesteigerte Erythropoese und eine normale Myelopoese. Durch direkte Immunhistochemie konnten antimegakaryozytäre Auto-AK im Knochenmark, jedoch keine zirkulierenden antimegakaryozytären Auto-AK im Serum (durch indirekte Immunfluoreszenz) nachgewiesen werden. Eine bei Tier 2 durchgeführte Knochenmarkbiopsie war zellreich, es wurde eine megakaryozytäre Hyperplasie festgestellt, aber es wurde weder auf AK gegen Tc noch gegen Megakaryozyten untersucht. Die Therapie bestand in beiden Fällen unter anderem in Immunsuppression mit Prednisolon bzw. Dexamethason. Die Tc stiegen bei Katze 1 erst 6 Monate nach Therapiebeginn auf Normalwerte, bei Katze 2 innerhalb von 7 Tagen auf 238.000/ $\mu$ l an. In den folgenden zehn Monaten hatte Katze 2 eine unterschiedlich stark ausgeprägte Thrombozytopenie.

Kriterien, die bei Mensch und Hund auf eine pIMT hindeuten, sind eine schwere Thrombozytopenie ( $<50.000/\mu$ l HALLIWELL, 1982, GRINDEM et al., 1991), der Ausschluss von Thrombozytopenien anderer Genese, fragmentierte Tc, Nachweis von antithrombozytären AK und der Erfolg einer immunsuppressiven Kortisontherapie (LEWIS und MEYERS, 1996a). Die Megakaryozytenanzahl im Knochenmark ist meist normal oder erhöht, es sei denn, die AK richten sich auch gegen Megakaryozyten (JOSHI und JAIN, 1976, WILLIAMS und MAGGIO-PRICE, 1984, LEWIS und MEYERS, 1996a).

#### *Sekundäre IMT (sIMT)*

Bei der *sekundären* IMT können Infektionen (z. B. Viren, Rickettsien), andere immunvermittelte Erkrankungen (z. B. Systemischer Lupus Erythematoses [SLE]), Medikamente, Neoplasien (Lymphosarkom, Hämangiosarkom), Fremdeiweiße (unter anderem nach Bluttransfusionen) oder Vakzine eine Zerstörung der Tc auslösen (HELFAND et al., 1985, HANDAGAMA und FELDMAN, 1988, JAIN, 1993, TASKER et al., 1999, BALDWIN und COWELL, 2001). Bei Katzen mit Thrombozytopenie und einer Grunderkrankung wurde bisher die immunologische Zerstörung der Tc nur vermutet, da im Gegensatz zum Mensch und Hund nie Tc-geb. AK bestimmt wurden.

#### Infektionen

Infektiöse Erkrankungen können zur Entwicklung einer Thrombozytopenie beitragen, indem sie eine immunbedingte Zerstörung der Tc auslösen, die Bildung der Plättchen im Knochenmark unterdrücken und für verstärkte Plättchensequestrierung oder erhöhten Verbrauch sorgen (DAVENPORT et al., 1982, CLEMENS, 2001). Es wird angenommen, dass die Tc-membran durch das Virus oder durch lösliche virale Antigen-AK-Komplexe

verändert wird. Die Plättchen werden dann rascher in der Milz oder in anderen Bereichen des retikuloendothelialen Systems (z. B. Leber) zerstört (DODDS, 1983a). Es konnte gezeigt werden, dass die Tc virämischer Katzen mit dem FeL-Virus infiziert waren und dass die Plättchen FeLV-gruppenspezifische Antigene erwerben (HERZ et al., 1970, HARDY et al., 1973). In einer prospektiven Studie von BOYCE et al. (1986) wurden Katzen mit FeL-Virus (Kawakami-Theilen) infiziert. Bei den Katzen lag anschließend eine deutliche Makrothrombozytose mit Thrombozytopenie vor. Es wurde vermutet, dass die Ursache der Makrothrombozytose und der Thrombozytopenie auf eine immunvermittelte Zerstörung zurückführbar war. Weiterhin vermuteten die Autoren, dass eine virusinduzierte verminderte Überlebenszeit der Plättchen zu einer gesteigerten Megakaryopoese führte. Der verstärkten Megakaryopoese folgten eine Zunahme des Zytoplasmas und/oder eine Abnahme einer effektiven umgrenzenden Membran. Dieses Missverhältnis zwischen Zytoplasma und umgebender Membran könnte zu fehlerhaften Tc führen (BOYCE et al., 1986). DAY et al. (1981) konnten FeLV-gruppenspezifische Antigene und zirkulierende Immunkomplexe bei Katzen mit FeLV-Infektion nachweisen.

Die sIMT beim Hund kann durch eine Vielzahl von Infektionskrankheiten ausgelöst werden, wie z. B. Rocky Mountain Spotted Fever (GRINDEM et al., 1999), Staupe (AXTHELM und KRAKOWKA, 1987), Leptospirose und Salmonellose (BREITSCHWERDT, 1988), Ehrlichiose, Babesiose, Leishmaniose (ENGELBRECHT, 2001). In der Humanmedizin können sIMT bei Infektionen mit Masern, HIV, Röteln, Varizellen, Mumps und Mononukleose beobachtet werden (CLEMENS, 2001).

Andere immunvermittelte Erkrankungen

Eine IMT wird beim Hund oft in Assoziation mit immunhämolytischer Anämie (Evans´ Syndrom) und SLE gesehen (HALLIWELL, 1982, TYLER et al., 1991, REAGAN und REBAR, 1995, ENGELBRECHT, 2001). Auch bei der Katze gibt es einzelne Fallberichte. CAIN et al. (1988) berichten über eine immunhämolytische Anämie (Coombs-Test positiv) und immuninduzierte Thrombozytopenie (direkter und indirekter Nachweis von megakaryozytengebundenen Antikörper) nach einer Knochenmarktransplantation.

Eine Katze mit Dermatose wies neben einem positiven ANA-Test und positiven Coombs-Test in der Knochenmarkaspirationszytologie keine Megakaryozyten auf, so dass eine immunvermittelte Zerstörung vermutet wurde (GASCHEN et al., 1992). GABBERT (1983) diagnostizierte bei einer Katze mit Anämie und Thrombozytopenie SLE. Die Katze war ANA- und Lupus-Erythematodes-Zell-Test positiv. Der Lupus-Erythematodes-Zell-Test wies von Makrophagen phagozytierte Tc, Erythrozyten und neutrophile Granulozyten nach.

## Medikamente

Medikamente können eine Thrombozytopenie durch eine immunvermittelte Zerstörung auslösen. Aber sie können auch Störungen der Plättchenproduktion verursachen und toxische Effekte können zu einer intravasalen Zerstörung der Plättchen führen.

Die medikamenteninduzierte IMT resultiert aus der Sensibilisierung der Immunabwehr auf Medikamente oder Medikament-Protein-Komplexe und tritt - laut HANDAGAMA und FELDMAN (1988) und JAIN (1993) - frühestens sieben Tage nach dem Erstkontakt auf.

Nach dem Absetzen der Medikamente werden innerhalb weniger Tage normale Tc gebildet (Anstieg nach 3-4 Tagen) (THOMASON und FELDMAN, 1985, JAIN, 1993).

Nach HANDAGAMA und FELDMAN (1988) wirken folgende Mechanismen:

1. Das Medikament bindet sich an die Tc-membran:

⇒ AK-bildung gegen das an die Tc gebundene Medikament

⇒ AK-bildung gegen den Medikament-Membran-Komplex

⇒ AK-bildung gegen Membranantigene, die erst durch die Medikamentenbindung gebildet werden

2. Das Medikament bindet sich an Plasmaproteine:

⇒ Plasmaprotein + Medikament binden sich an die Tc-membran ⇒

AK-bildung gegen den Medikament-Plasmaprotein-Komplex auf der Tc-membran

⇒ AK binden sich an Medikament + Plasmaprotein und werden als Komplex an die Tc-membran angelagert.

In einem Bericht von PETERSON et al. (1984) entwickelten 9 von 105 Katzen, die mit Propylthiouracil aufgrund von Schilddrüsenüberfunktion behandelt wurden, eine hämolytische Anämie und Thrombozytopenie mit petechialen Blutungen in der Haut und der Maulschleimhaut. Obwohl der Mechanismus der Propylthiouracil-verursachten hämolytischen Anämie und Thrombozytopenie nicht erklärbar war, wurde eine Beteiligung des Immunsystems vermutet. Bei sieben der Katzen konnten antierythrozytäre Auto-AK und bei fünf Katzen antinukleäre AK nachgewiesen werden. Zwei Wochen nachdem das Medikament abgesetzt worden war, lag keine hämolytische Anämie und Thrombozytopenie mehr vor und auch der Coombs-Test und der ANA-Test waren negativ (siehe auch Kap. 1.3).

In einer Studie wurde 262 Katzen Methimazol zur Behandlung von Schilddrüsenüberfunktion verabreicht. Sieben Katzen (2,7%) entwickelten eine Thrombozytopenie (Tc-Werte:  $< 75.000/\mu\text{l}$ ) und fünf von diesen hatten Spontanblutungen. Der Coombs-Test war

bei drei Katzen positiv, doch keine dieser Katzen wies eine hämolytische Anämie auf. 52 Katzen von 238 getesteten hatten einen positiven ANA-Titer, der negativ wurde, wenn das Methimazol reduziert oder abgesetzt wurde. Auch hier besserten sich die hämatologischen Veränderungen innerhalb einer Woche nach dem Absetzen des Medikaments (PETERSON et al., 1988).

Medikamente, die bei der Katze eine Thrombozytopenie durch eine vermehrte Plättchenzerstörung bewirken sollen, sind nach NOLTE\* (2003) und anderen Autoren:

- Antibiotika: Penicillin\*, Tetrazyklin\*, Sulfonamide\*, Chloramphenicol (WATSON und MIDDLETON, 1978)
- Entzündungshemmer: Salizylate\*, Azetylsalizylsäure\*, Phenylbutazon\*
- Kardiovaskuläre Medikamente: Digitoxin\*
- Diuretika: Furosemid\*
- Andere: Barbiturate\*, Diazepam, Propylthiouracil (PETERSON et al., 1984), Methimazol (PETERSON et al., 1988), Griseofulvin (ROTTMAN et al., 1991), Ribavirin (POVEY, 1978), Doxorubizin (O'KEEFE und SCHAEFER, 1992), Azathioprin (BEALE et al., 1992), Carboplatin (HAHN et al., 1997)

NOLTE (2003) betonte, dass bisher keine der genannten Substanzen als Verursacher einer Antigen-AK-Reaktion mit Schädigung der Tc zweifelsfrei nachgewiesen werden konnte. Wenn diese Arzneimittel sofort abgesetzt und schnell metabolisiert werden, steigen die Tc-werte nach 3-4 Tagen (NOLTE, 2003). Laut BALDWIN und COWELL (2001) vergehen ca. zwei Wochen, bevor die Tc-werte in physiologischen Grenzen liegen.

#### 1.2.1.3.1.1 Nachweismethoden zur Bestimmung von Antikörpern gegen Thrombozyten oder Megakaryozyten

##### Nachweis von Antikörpern auf bzw. gegen Megakaryozyten (direkt und indirekt)

Der Nachweis von AK auf Megakaryozyten kann durch fluoreszeinkonjugierte oder immunoperoxidasekonjugierte Antikörper mittels Immunhistochemie erfolgen (JOSHI et al., 1979, CAIN et al., 1988, KRISTENSEN et al., 1994, TASKER et al., 1999). Der Test macht durch markergekoppelte AK megakaryozytenassoziierte Immunglobuline im Knochenmarkausstrich sichtbar.

JOSHI et al. konnten 1979 in einem Fall bei einer Katze antimegakaryozytäre AK mittels *direkter* und *indirekter* Immunfluoreszenz nachweisen. In dem *direkten* Verfahren wurde der



Knochenmarkausstrich der erkrankten Katze mit fluoreszeinkonjugierten AK (Kaninchen-AK gegen felines IgG) beschickt und untersucht. Nach mehreren Reinigungsschritten wurde die Fluoreszenz im Mikroskop beurteilt und für positiv befunden. In dem *indirekten* Testverfahren wurde Knochenmark gesunder Katzen mit dem Serum der erkrankten Katze überschichtet. Auf diesen vorbereiteten Knochenmarkausstrich wurden anschließend fluoreszeinkonjugierte AK (Kaninchen-AK gegen felines IgG) gegeben und AK nachgewiesen. In derselben Studie wurde ebenfalls ein Plättchen-Faktor-3-Test durchgeführt, um zusätzlich AK gegen Tc im Serum nachzuweisen. Der Test war positiv, da die Gerinnungszeit um mehr als zwei Standardabweichungen kürzer war als die Gerinnungszeit der Kontrolle (JOSHI et al., 1979).

CAIN et al. (1988) berichteten über eine Katze, die nach einer Knochenmarktransplantation in der *direkten* und *indirekten* Immunfluoreszenz AK gegen Megakaryozyten hatte.

In einem weiteren Fallbericht wurde ein Knochenmarkausstrich einer Katze mit Thrombozytopenie mit immunoperoxidasekonjugiertem Kaninchenserum gegen feline IgG überschichtet. In der *direkten* Immunhistochemie konnten so megakaryozytenassoziierte AK nachgewiesen werden. Es gelang nicht, auch die zirkulierenden antimegakaryozytären AK im Blut (mittels indirekter Immunhistochemie) nachzuweisen (TASKER et al., 1999).

#### Nachweis von thrombozytengebundenen Antikörpern

##### *Indirekter Nachweis von thrombozytengebundenen Antikörpern*

Es wurden in der Tiermedizin (vor allem beim Hund) folgende Testverfahren eingesetzt: den Plättchenfaktor-3-Test, die Durchflusszytometrie, die Immunfluoreszenz und den ELISA. Viele indirekte AK-nachweise gegen Tc im Serum sind nur begrenzt aussagekräftig, da die meisten AK an Zellmembranen gebunden sind und somit nicht frei im Serum vorliegen (JOSHI und JAIN, 1976, JOSHI et al., 1979, TYLER et al., 1991, LEWIS et al., 1995). Aber auch eine medikamentelle Vorbehandlung der Patienten (z. B. mit Glukokortikoiden) kann dazu führen, dass die AK-menge unter die Nachweisgrenze absinkt. Ist die vor der Therapie vorhandene AK-menge zu gering, so können auch dadurch falsch negative Testergebnisse entstehen. Ebenfalls denkbar wäre, dass die falschen Antiseren zum Einsatz kommen oder die AK zu spezifisch sind und keinen Angriffspunkt finden (z. B. beim Plättchenfaktor-3-Test). Im Gegensatz zu Mensch und Hund wurde bei der Katze bisher nur einmal mittels Plättchenfaktor-3-Test versucht, Tc-geb. AK nachzuweisen (JOSHI et al., 1979).

### *Plättchenfaktor-3-Test (PF-3-Test)*

Das Prinzip dieses Tests ist es, über eine verkürzte Gerinnungszeit auf das Vorhandensein von antithrombozytären AK schließen zu können. Zu dem Patientenserum werden Tc gesunder Tiere gegeben. Die im Serum vorkommenden AK setzen durch die Zerstörung der Tc den Plättchenfaktor 3 frei und die Gerinnung läuft schneller ab als bei den Kontrolltieren (JOSHI und JAIN, 1976, McVEY und SHUMAN, 1989). In einer Studie hatten 8 von 13 Hunden, die für eine IMT verdächtig waren, ein positives Testergebnis (Sensitivität 61 %) (JOSHI und JAIN, 1976). Eine weitere Studie konnte nur eine Sensitivität von 53 % feststellen, da 9 von 17 Hunden mit IMT Plättchen-Faktor-3 positiv waren (CAMPBELL et al., 1984). Dieser Test wird heute nur noch selten angewandt, da er eine zu niedrige Sensitivität aufweist (HELFAND et al., 1985, McVEY und SHUMAN, 1989, DAY und MACKIN, 1999). Der PF-3-Test wurde von JOSHI et al. (1979) zum Nachweis von AK gegen Tc bei einer Katze mit positivem Ergebnis eingesetzt.

### *Direkter Nachweis von thrombozytengebundenen Antikörper*

Bisher wurden noch keine Verfahren beschrieben, durch die Tc-geb. AK bei der Katze direkt nachgewiesen werden konnten. Jedoch wurden beim Hund die Durchflusszytometrie, der Radioimmunoassay und der ELISA eingesetzt.

### *Durchflusszytometrie*

Beim Menschen mit IMT wurde beim Nachweis thrombozytengebundener AK mittels Durchflusszytometrie eine Sensitivität von 90,9 % erreicht (ROSENFELD et al., 1987). In einer weiteren Studie (CHRISTOPOULOS et al., 1993) konnte anhand der Durchflusszytometrie bei 16 Patienten mit IMT eine signifikant höhere Fluoreszeintensität gegenüber den gesunden Kontrollpatienten nachgewiesen werden.

In einer Studie wurde die Durchflusszytometrie zur Bestimmung thrombozytengebundener Antikörper (Tc-geb. AK) beim Hund eingesetzt. Von 15 Patienten mit klinischer Diagnose pIMT hatten alle Tiere ein positives Testergebnis. Zwei Hunde, bei denen ebenfalls keine Grunderkrankung diagnostiziert werden konnte, waren 1-4 Wochen mit Glukokortikoiden vorbehandelt und hatten ein negatives Testergebnis. Bei 17 Hunden mit positivem Ergebnis konnten Grunderkrankungen (z. B. Ehrlichiose, Babesiose, Leishmaniose, Lymphom, Leber- / Milztumor, Abszess, Prostatitis, PK-Defizienz mit Bluttransfusion) festgestellt werden. Alle 36 Kontrolltiere zeigten ein negatives Testergebnis (ENGELBRECHT, 2001).

### *Radioimmunoassay*

BLOOM et al. (1985) setzte zum Nachweis thrombozytengebundener AK bei Hunden mit goldinduzierter Thrombozytopenie einen direkten Radioimmunoassay ein. Bei vier von fünf thrombozytopenischen Hunden wurden Tc-geb. AK nachgewiesen, ein Hund wurde nicht getestet.

### *ELISA*

Mittels direktem ELISA konnten AK nachgewiesen werden, die auf der Oberfläche von Tc gebunden waren. In der Studie war der Test bei 32 von 34 Hunden mit IMT und bei 8 von 21 Hunden mit einer Thrombozytopenie anderer Ursache positiv (LEWIS et al., 1995).

Keines der Nachweisverfahren kann jedoch unterscheiden, ob es sich um Auto-AK gegen ein Antigen auf der Tc-membran, gebundene Immunkomplexe an den Fc-Rezeptoren auf der Tc-oberfläche, AK, die an ein Plättchenantigen gebunden sind, das durch einen Krankheitsprozess verändert wurde oder AK gegen ein Fremdanigen, welches auf der Tc-oberfläche haftet, handelt.

Die Testverfahren ermöglichen also nicht, zwischen einer pIMT oder sIMT zu unterscheiden (LEWIS et al., 1995a, ENGELBRECHT, 2001).

#### 1.2.1.3.2 Nicht immunvermittelte Thrombozytopenie

*Nichtimmunologische Thrombozytopenien* können als Komplikationen bei viralen, bakteriellen, parasitären, rickettsiellen oder fungalen Infektionen auftreten (BREITSCHWERDT, 1988, JAIN, 1993, GRINDEM, 2000). Sie resultieren aus einer infektionsbedingten DIC, aus direkten Interaktionen zwischen den Medikamenten/Mikroorganismen und den Tc und/oder Tc-adhäsionen und –aggregationen an Endothelläsionen als Folge von Schädigungen z. B. durch Bakterien, Septikämie, Endotoxämie, FIP und Herzwürmern (JAIN, 1993, GRINDEM, 2000).

WANER (1992) beschreibt einen Fall einer *Haemobartonella felis*-Infektion. Die Katze wurde mit Anorexie, Fieber (40°C), Tachykardie und Hyperpnoe, einer regenerativen Anämie (Hkt: 0,2) und einer Thrombozytopenie (erste Zählung nach 3 Tagen: 86.000 Tc/ $\mu$ l) vorgestellt.

Virusinduzierte Thrombozytopenien (z. B. bei FeLV, FIV, Parvovirose) entstehen aufgrund einer gesteigerten Zerstörung der Tc durch das Virus selbst, aufgrund von Antigen-AK-Komplexen und immunbedingter Zerstörung, sekundär durch DIC und durch eine verminderte

Megakaryozytopoese durch Invasion der Viren in Knochenmarkvorläuferzellen (AXTHELM und KRAKOWKA, 1987, BOUDREAUX et al., 1990a). BOUDREAUX et al. (1990a) zeigten in einem Versuch, dass eine Injektion von FIP-Viren eine direkte, irreversible Plättchenaggregation bei Katzen induzierte. Es konnte in vitro demonstriert werden, dass Viruspartikel auf der Plättchenmembran gebunden und über das offene Kanalsystem in die Plättchen aufgenommen wurden. Elektronendichte, mikrofilamentöse Verbindungen zwischen Virus und Plättchenmembran wurden dargestellt. Dies führte zu der Vermutung, dass neben der FIP-virusinduzierten Membranzerstörung auch intra- und/oder extrazelluläre Kalziumflüsse für eine erhöhte Plättchenaktivität verantwortlich sind. In einer weiteren Studie war die Tc-antwort auf Adenosin-Diphosphat (ADP) und Epinephrin bei mit FIP-Virus infizierten Katzen verstärkt (Vergleich Tag 0 zu Tag 4, 11, 16 oder 21) (BOUDREAUX et al., 1990b).

#### 1.2.1.4 Bildungsstörungen

Bildungsstörungen sollen die häufigsten Ursachen für Thrombozytopenien bei Katzen sein (JORDAN et al., 1993, COUTO und HAMMER, 1994). Sie sind oft mit einer verminderten Megakaryozytenanzahl durch Suppression oder Destruktion der Megakaryozyten im Knochenmark assoziiert, aber auch andere Zellreihen können mitverändert sein. Durch Infektionen, Röntgenstrahlen, Neoplasien (vor allem myeloproliferative Neoplasien, Lymphom, Hämangiosarkom, Adenokarzinom [JORDAN et al., 1993, NOLTE, 2003]), knochenmarkeingende Prozesse (z. B. Myelofibrose), Medikamente und immunvermittelte Erkrankungen kann das Knochenmark betroffen sein (BREITSCHWERDT, 1988, JAIN, 1993, REAGAN und REBAR, 1995, RUIZ DE GOPEGUI und FELDMAN, 2000, GRINDEM, 2000, COUTO, 2003).

Eine Knochenmarksuppression wird oft bei FeLV- und FIV-Infektionen, Parvovirose (zytotoxische Wirkung auf hämatopoetische Zellen) sowie chronischer Ehrlichiose gesehen (YOUNG und MORTIMER, 1984, LATIMER und MEYER, 1989, GRINDEM, 2000, COUTO, 2003). In einer Studie von SHELTON et al. (1990) wurden 53 Katzen mit FIV-Infektion untersucht. 18 (34 %) dieser Katzen hatten zusätzlich noch eine Infektion mit FeLV. Eine Thrombozytopenie lag bei vier Katzen vor (jeweils zwei FeLV positiv und zwei FeLV negativ). Insgesamt wurden bei 75% der Katzen Veränderungen der hämatologischen Parameter festgestellt: Anämie (36%), Lymphopenie (53%) und Neutropenie (34%). In der

Knochenmarkuntersuchung konnte bei zwei Katzen (FeLV negativ) eine megakaryozytäre Hyperplasie und bei einer Katze (FeLV positiv) eine Knochenmarknekrose diagnostiziert werden. Ähnlich wie bei HIV-Infektionen zeigten die Untersuchungen, dass auch bei FIV-Infektionen die Zellularität des Knochenmarks vermehrt und ebenso das Verhältnis zwischen myeloider und erythroider Reihe normal oder erhöht war. SHELTON et al. (1990) gehen von einer Knochenmarksuppression durch Lentiviren aus, die nicht durch Sekundärinfektionen (FeLV, Toxoplasma gondii, Coronavirus) zu erklären ist. In einer prospektiven Langzeitstudie an fünf FIV-infizierten Katzen konnten Knochenmarkveränderungen erst im Spätstadium der Erkrankung festgestellt werden. Bei 2 von 5 Katzen lagen leichte Morphologieveränderungen (z. B. der Megaloblasten) vor und die pluripotenten Erythrozytenstammzellen (burst-forming units erythroid) waren signifikant erniedrigt (SHELTON et al., 1995).

Bei Katzen führen oft FeLV (BOYCE et al., 1986, JORDAN et al., 1993), FIP (RUIZ DE GOPEGUI und FELDMAN, 2000) und myeloproliferative Erkrankungen (JORDAN et al., 1993) zu einer Thrombozytopenie. Ebenso wie bei der Ehrlichiose sind auch andere Zellreihen in ihrer Produktion gestört (REAGAN und REBAR, 1995). In der Studie von BOYCE et al. (1986) wurden zehn Katzen intraperitoneal mit FeLV infiziert und ein Glukokortikoid, um die natürliche Resistenz gegen Infektionen zu unterdrücken, verabreicht. Elf Katzen aus der gleichen Zucht galten als Kontrolltiere. Das Plättchenvolumen stieg bei acht der infizierten Katzen in der 4. bis 6. Woche nach der Behandlung signifikant an ( $14,9 \pm 2,9$  fl.), die Plättchenzahl dagegen sank bei allen Katzen deutlich in der 2. bis 6. Woche ab. Die Tc zeigten die Tendenz, aus ihrer diskoiden Form heraus ein bis zwei Pseudopoden zu entwickeln.

In einer Studie von KRAFT et al. (1980) wurden 17 an feliner infektiöser Panleukopenie erkrankte Katzen untersucht. 12 von 17 Katzen wiesen Tc-zahlen zwischen 65.000 und 260.000/ $\mu$ l auf; diese fielen vom 2. auf den 3. Untersuchungstag auf Werte zwischen 0 und 140.000/ $\mu$ l ab. Sehr niedrige Werte wurden noch bis zum achten Tag gemessen, danach erholten sich die Tc-werte. Als Ursachen der Tc-depression wurde DIC, Zerstörung der Megakaryozyten, der Tc oder eine Kombination dieser Möglichkeiten diskutiert.

Ehrlichiose ist ein häufiger Grund für eine Thrombozytopenie beim Hund (REAGAN und REBAR, 1995). *Ehrlichia risticii* konnte neben Hunden und Pferden auch bei der Katze nachgewiesen werden und führt, wie *E. canis*, zu Anämie, Leukopenie, Thrombozytopenie und Dysproteinämie (PEAVY et al., 1997). In dem Bericht wurden der Krankheitsverlauf und die Therapie von fünf *E. risticii*-seropositiven Katzen beschrieben. Die Katzen entwickelten Lethargie, wechselnden Appetit und Gewichtsverlust. Alle Katzen hatten ein negatives

Testergebnis bezüglich *E. canis*, aber einen *E. risticii*-AK-titer zwischen 1:20 bis 1: 320. Zwei Wochen nach der letzten Behandlung (Doxycyclin 5mg/kg, oral alle 12h) hatte nur noch eine Katze einen positiven Titer von 1:20, die anderen ein negatives Ergebnis. Doch obwohl negative Testergebnisse vorlagen, traten intermittierende Leukopenien und Thrombozytopenien in den vier Monaten nach der Therapie auf. Nach erneuten Behandlungsintervallen lagen die Tc-werte im Normbereich.

Die Thrombozytopenie resultiert aus erhöhtem Verbrauch und Sequestration im akuten Stadium und verminderter Produktion durch eine Hypoplasie des Knochenmarks im chronischen Stadium (RUIZ DE GOPEGUI und FELDMAN, 2000).

Acht Fälle einer Infektion mit *Cytauxzoon felis* wurden von HOOVER et al. (1994) beschrieben. Alle Katzen wurden mit Lethargie, Anorexie und Ikterus vorgestellt. Die Katzen entwickelten eine normozytäre, normochrome, nicht regenerative Anämie (Hkt 0,16-0,33 l/l,  $\bar{x}$ : 0,26 l/l). Sechs der Katzen wiesen eine Thrombozytopenie auf (40.000 bis 100.000 Tc/ $\mu$ l). Eine dieser Katzen hatte petechiale Oberflächenblutungen in Maulschleimhaut und Konjunktiven bei einer Tc-zahl von 40.000 Tc/ $\mu$ l und einer aktivierten Gerinnungszeit (ACT-Zeit) von > 10 Min. (Norm:  $\leq$  90 Sek.). In der pathologischen Untersuchung konnten Petechien und Ekchymosen in der Blasenschleimhaut, im Subepikard und Myokard und in den Meningen bei drei Katzen dargestellt werden. In den Blutaussstrichen konnten bei 5 von 6 Katzen in den Erythrozyten Piroplasmen nachgewiesen werden, mit einem geschätzten Erythrozytenbefall von 1-20%. Alle Katzen wurden entweder euthanasiert oder verstarben innerhalb von vier Tagen. Die Gefäße der Lunge und anderen viszeralen Organen beinhalteten infizierte Makrophagen.

Bei zwei von drei Katzen mit akuter Tularämie wurde eine Thrombozytopenie entdeckt (BALDWIN et al., 1991). Alle drei Katzen litten an einer Leukopenie, Veränderungen der neutrophilen Granulozyten und Hyperbilirubinämie. In der pathologischen Untersuchung lagen kleine, multiple Nekrosen in den inneren Organen vor. Eine der Katzen zeigte petechiale Blutungen in der Haut, eine andere in der Blasenschleimhaut und die dritte in den Nieren.

In einem Fallbericht wurde eine Panzytopenie assoziiert mit einer disseminierten Histoplasmoseinfektion bei einer Katze beschrieben (GABBERT et al., 1984). Neben der Thrombozytopenie (66.000/ $\mu$ l) lagen Anämie, Leukopenie, Neutropenie und Lymphopenie vor. *Histoplasma capsulatum* wurde im Knochenmark, in Leber, Lymphknoten, Lunge und Milz identifiziert.

Ebenso können bei der Katze einige Medikamente eine Thrombozytopenie auslösen, bei den folgenden Arzneimitteln wurde vermutet, dass sie unter anderem eine Suppression des Knochenmarks herbeiführen (HANDAGAMA und FELDMAN, 1988):

- Antibiotika: Chloramphenicol (WATSON und MIDDLETON, 1978, LATIMER und MEYER, 1989)
- Chemotherapeutika: Azathioprin (BEALE et al., 1991), Carboplatin und Dacarbazine
- Antimykotika: Griseofulvin (ROTTMAN et al., 1991, HELTON et al., 1986)
- Ribavirin (WEISS et al., 1993)
- Anthelmintika: Albendazol (STOKOL et al., 1997)

In einer experimentellen Studie wurde sechs Katzen 120 mg/kg Chloramphenicol über 14 Tage gegeben. Die Katzen hatten ZNS-Störungen (Depressionen), Dehydratation, Durchfall, Erbrechen, Neutropenie, Lymphopenie, Thrombozytopenie und eine verminderte Anzahl an Retikulozyten (resultierend aus einer reversiblen Knochenmarksuppression). Die Knochenmarkabnormalitäten konnten sieben Tage nach der letzten Chloramphenicolgabe nicht mehr beobachtet werden und die Tc lagen nach 14 Tagen wieder im Normbereich (WATSON und MIDDLETON, 1978).

Fünf Katzen wurde über einen Zeitraum von 9 Wochen jeden 2. Tag eine Azathioprinsuspension (2,2 mg/kg) verabreicht (BEALE et al., 1992). Neutropenie mit Knochenmarkveränderungen trat bei allen Katzen auf, jedoch entwickelten drei Katzen eine Thrombozytose und zwei Katzen eine Thrombozytopenie. Bei 4 von 5 Katzen gingen die Veränderungen nach dem Absetzen von Azathioprin zurück.

Eine dreiwöchige Behandlung von Dermatophyten mit Griseofulvin (40 mg/kg, q 12h) führte bei einer Katze (FIV und FeLV-Test negativ) zu einer Knochenmarkhypoplasie (ROTTMAN et al., 1991). Die Katze wurde mit nichtregenerativer Anämie, Leukopenie und Thrombozytopenie vorgestellt. Die Zytologie der Knochenmarkpunktion ergab wenige Megakaryozyten, wenige erythroide und myeloide Vorläuferzellen sowie Plasmazellen. Ebenso zeigte das Knochenmark von 3 von 5 mit Griseofulvin behandelten Katzen eine deutlich verminderte Zellularität (HELTON et al., 1986).

Eine Knochenmarkschädigung erwarb eine Katze durch eine viertägige Behandlung mit Albendazol (2 x 25 mg/kg/d). Die Katze zeigte Vomitus, Lethargie, Anorexie und eine Leukopenie sowie eine Thrombozytopenie von 75.000/ $\mu$ l. Die radiologischen, sonographischen, serologischen (FeLV, FIV) und parasitologischen Untersuchungen verliefen ohne besonderen Befunde. Eine Knochenmarkpunktion ergab eine granulozytäre und

erythrozytäre Hyperplasie, während die Megakaryozytenanzahl erniedrigt erschien (STOKOL et al., 1997).

Eine experimentelle Studie demonstrierte die Toxizität von Ribavirin auf das Knochenmark bei Katzen. 27 Katzen erhielten eine Dosis zwischen 11 und 44 mg/kg Ribavirin über einen Zeitraum von zehn Tagen. Alle Katzen entwickelten eine Thrombozytopenie. Im Knochenmark konnte dosisabhängig eine megakaryozytäre Hypoplasie und Dysplasie, ein erhöhtes Verhältnis der myeloiden und der erythroiden Zellen und Veränderungen in der Megakaryozytenmorphologie (z. B. asynchrone Reifung, atypische Kerneinschnürungen) festgestellt werden (WEISS et al., 1993).

#### 1.2.1.5 Kombinationen

Die Ursachen der Thrombozytopenie bei der Katze lassen sich oft nicht nur auf einen auslösenden Mechanismus festlegen bzw. sie sind unbekannt. So werden z. B. bei Neoplasien wie dem Hämangiosarkom erhöhter Verbrauch und Zerstörung der Tc (JORDAN et al., 1993) sowie Sequestrierung (JAIN, 1993) und bei der Leukämie erhöhter Verbrauch und Bildungsstörungen (JORDAN et al., 1993) als Ursache der Thrombozytopenie gesehen. Infektionen wie FIP führen zu einem erhöhten Verbrauch (PETERSON et al., 1995, THOMAS und GREEN, 1998) und gesteigerter Zerstörung (evtl. auch immunbedingt) der Tc (WEISS et al., 1980).

### **1.2.2 Thrombozytose**

Eine Thrombozytose ist definiert als erhöhte Anzahl ( $> 1.000.000/\mu\text{l}$  [JAIN, 1993] bzw.  $> 600.000/\mu\text{l}$  [NOLTE, 2003]) an zirkulierenden Blutplättchen. Sie kann mit Knochenmarkstörungen oder aber mit einer Vielzahl anderer Erkrankungen assoziiert sein (JAIN, 1993, REAGAN und REBAR, 1995).



### 1.2.2.1 Thrombozytose mit primären Knochenmarkerkrankungen

#### 1.2.2.1.1 Thrombozytäre Leukämie

Die thrombozytäre Leukämie wurde als primäre Thrombozytämie und als megakaryoblastische Leukämie beschrieben, jedoch könnten beide Krankheitsformen (zirkulierende abnorme Tc) zwei verschiedene Stadien derselben Erkrankung sein (REAGAN und REBAR, 1995). Die primäre Thrombozytämie ist ein myeloproliferatives Syndrom mit einer erhöhten Anzahl an zirkulierenden Tc und einer erhöhten Anzahl an Megakaryozyten im Knochenmark, aber die Anzahl an Megakaryoblasten beträgt weniger als 30 % der Zellpopulation im Knochenmark (HOLSCHER, 1983, JAIN, 1993, REAGAN und REBAR, 1995). Im Gegensatz dazu ist die megakaryoblastische Leukämie durch die Infiltration der Megakaryozyten in anderes Gewebe, Massenproliferation von Megakaryoblasten im Knochenmark (mehr als 30 % der Zellpopulation im Knochenmark [DEGEN et al., 1989]) und einer variablen Anzahl von zirkulierenden Tc und Megakaryoblasten charakterisiert (ZUCKER-FRANKLIN, 1988, JAIN, 1993, REAGAN und REBAR, 1995). Die thrombozytäre Leukämie wurde bisher nur bei zwei Katzen beschrieben (EVANS et al., 1982, HAMMER et al., 1990).

#### 1.2.2.1.2 Myelofibrose

Eine Myelofibrose reduziert durch Bindegewebszubildung den hämatopoetischen Raum (LATIMER, 1995). Sie kann zu einer Panzytopenie durch die Elimination der Vorläuferzellen aller Zelllinien im Knochenmark, aber auch zu einer Thrombozytose führen (REAGAN, 1993). Möglicherweise schafft die Fibrose des Knochenmarks eine Umwelt, welche die Tc-synthese begünstigt (REAGAN und REBAR, 1995).

#### 1.2.2.1.3 Polyzythämia vera

Die Polyzythämia vera ist eine Störung multipotenter Stammzellen, die mit Riesenmegakaryozyten und einer Überproduktion von Knochenmarkelementen einhergeht (ZUCKER-FRANKLIN, 1988, REAGAN und REBAR, 1995).

### 1.2.2.2 Sekundäre (reaktive) Thrombozytose

Eine Erhöhung der Tc-zahl kann bei Aufregung, körperlicher Anstrengung, Trächtigkeit und in der Wachstumsperiode der Säugetiere physiologisch sein und ist durch eine Kontraktion der Milz und durch Mobilisation der Tc aus anderen Speichern (z. B. Lunge) sowie erhöhtem

Blutfluss zu erklären (JAIN, 1993, RUIZ DE GOPEGUI und FELDMAN, 2000, MANDELL, 2000). Aber auch Neoplasien (Lymphom), Traumata (Frakturen), Blutungen, Splenektomien, Eisenmangelanämie, Infektionen v.a. des Gastrointestinaltraktes (Pankreatitis, Gingivitis), Glukokortikoide und andere Medikamente (z. B. Vincaalkaloide) führen bei den Haussäugetieren zu einer Thrombozytose, die im Gegensatz zu der physiologischen Tage bis Wochen andauert. Die Überlebenszeit der Plättchen ist normal oder herabgesetzt (HAMMER, 1991, MANDELL, 2000). In einer Studie von HAMMER (1991) zeigten 17 von 605 Katzen erhöhte Tc-werte. Die häufigsten Grunderkrankungen waren Neoplasien, gastrointestinale und endokrine Erkrankungen. In den meisten Fällen sind sekundäre Thrombozytosen jedoch bedeutungslos (JAIN, 1993).

### ***1.2.3 Angeborene Thrombozytenfunktionsdefekte (Thrombozytopathien)***

#### ***1.2.3.1 Von-Willebrand-Erkrankung (vWD) oder Pseudohämophilie***

Der vWF wird in den Megakaryozyten und Endothelzellen produziert und im Plasma, in Megakaryozyten, Tc und Subendothelialzellen vorgefunden (JOHNSON et al., 1988, RUGGERI und WARE, 1992, COUTO, 2003). Der vWF ist eine unterschiedlich lange Glykoproteinkette aus sich wiederholenden Untereinheiten. Diese Kette ist wichtig für die Adhäsion und Aggregation der Plättchen (PLOW und GINSBERG, 1991, COUTO, 2003) und die Stabilisierung des Gerinnungsfaktors VIII (JOHNSON et al., 1988, RUIZ DE GOPEGUI und FELDMAN, 2000).

Bisher wurde nur ein Fall einer männlichen Himalaya-Katze mit vWD beschrieben (FRENCH et al., 1987). Dieser Kater zeigte Episoden von Hämorrhagien, kein feststellbares vWF-Antigen, reduzierte Aktivität des Gerinnungsfaktors VIII und eine mäßig verlängerte aPTT. Die Erkrankung ist eine autosomal vererbte, oft mild verlaufende Blutungsabnormalität, die gehäuft bei bestimmten Hunderassen auftritt.

#### ***1.2.3.2 Chediak-Higashi-Syndrom (CHS)***

Das Chediak-Higashi-Syndrom wird zu den Thrombozytenspeicherkrankheiten gezählt (COWLES et al., 1992). Bei diesem, bei blauen Perserkatzen, Nerzen, Rindern und anderen Tierarten vorkommenden, autosomal rezessiv vererbten Plättchenfunktionsdefekt, sind die  $\delta$ -Granula in den Tc und Megakaryozyten vermindert. In den  $\delta$ -Granula wird ADP gespeichert. Bei Tc von Katzen mit CHS kommen im Vergleich zu normalen Tc nur 63 % des

ATPs und 38 % des ADPs vor (MEYERS et al., 1981). Dieser Mangel verhindert die Aggregation der Tc und führt somit zu einer verlängerten Blutungszeit bei normaler plasmatischer Gerinnung (Schleimhautblutungszeit zwischen 9-20 Min.) (ZUCKER-FRANKLIN, 1988, MENARD et al., 1990, COLGAN et al., 1991, JAIN, 1993). Ein weiteres diagnostisches Kriterium sind die ungewöhnlich großen Lysosomen in den Granulozyten (MENARD et al., 1990).

Klinisch fallen diese Katzen durch Albinismus, Photophobie, hämorrhagische Diathese und eine erhöhte Anfälligkeit für bakterielle Infektionen (COWLES et al., 1992) sowie durch verminderte okulokutane Pigmentation, Zerstörung und veränderte Größe und Form der Haarschaft-Melanin-Granula auf (PRIEUR und COLLIER, 1979, COWLES et al., 1992).

#### 1.2.3.3 Isolierte Thrombozytopathie (CALLAN et al., 2000)

Es wurden zwei verschiedene, vermutlich angeborene Thrombozytopathien bei zwei nicht verwandten Kurzhaarkatzen beschrieben. Die Katzen zeigten in frühem Alter persistierende Blutungstendenzen in Form von Epistaxis, Petechien an Ohrmuscheln, Zahnfleischblutungen und starkem Bluten nach Krallenschneiden und Kratzen am Ohr. Eine Grunderkrankung konnte nicht ermittelt werden (Tc-werte: bei Katze 1 im Referenzbereich, bei Katze 2 leicht erniedrigt, PT und aPTT lagen im Normbereich, Serumkonzentration des vWF: 59 % (Katze 1) bzw. 79 % (Katze 2) (Referenzwerte: 70-140 %). Die Schleimhautblutungszeit war bei beiden Katzen deutlich verlängert (Katze 1: >8 Min., Katze 2: 6,5 Min.; Referenzwert: <2,5 Min.). Der Kontakt mit unterschiedlich hohen Konzentrationen von ADP, Kollagen und Thrombin führte bei beiden Tieren zu durchweg abnormaler Tc-aggregation, d. h. bei niedrigen und mittleren Konzentrationen kam es entweder zu keinen oder nur zu geringen Aggregationen, und in hohen Konzentrationen war die Aggregation deutlich erniedrigt. Die ADP- und ATP-Konzentration in den Tc der erkrankten Katzen war bei Katze 1 im Normbereich, bei Katze 2 war die ADP-Konzentration erniedrigt und die ATP-Konzentration normal (ATP zu ADP-Verhältnis: 5,82, Referenzwert: 1,87).

Bei Katze 1 könnte die Ursache dieses spezifischen Tc-funktionsdefekts ein Sekretions- oder Signal-Transduktionfehler sein, der in der Humanmedizin von WEISS (1994) beschrieben wurde und zu Veränderungen in der Synthese oder Funktion von Thromboxan A<sub>2</sub> führt.

Weitere angeborene Tc-defekte sind die nur beim Hund nicht bei der Katze beschriebene „Platelet storage pool disease“ (Tc-speicherkrankheit, CALLAN et al., 1995), Glanzmann's

Thrombasthenie / canine Thrombasthenie (GEORGE und NURDEN, 1994) und die Bassethound-Thrombopathie (CATALFAMO et al., 1986, PATTERSON et al., 1989).

#### ***1.2.4 Erworbene Thrombozytenfunktionsdefekte***

##### ***1.2.4.1 Medikamenten-induzierte Dysfunktionen***

Thrombozytopathien können durch Medikamente verursacht werden. So hemmen z. B. Anästhetika (Azepromazin [BARR et al., 1992] und Barbiturate [O´ROURKE et al., 1986]), Antibiotika (Sulfonamide, Cephalothin, Moxalactam u.a.), Antihistaminika, Entzündungshemmer (Aspirin, Ibuprofen u.a.), Heparin oder Herz-/Kreislaufmedikamente (Theophyllin, Verapamil, Isoproterenol) die Aggregation. Die Hauptmechanismen liegen in der Hemmung der Prostaglandinsynthese, Erhöhung des cAMP-Spiegels und in Interferenzen mit den Rezeptorfunktionen der Tc-membran (REAGAN und REBAR, 1995, BROOKS und CATALFAMO, 2000). Die nichtsteroidalen Entzündungshemmer inhibieren die Cyclooxygenase irreversibel und verhindern so die Bildung von Thromboxan A<sub>2</sub> (HANDAGAMA, 1986, JAIN, 1993, BROOKS und CATALFAMO, 2000). Eine normale Plättchenfunktion tritt erst wieder ein, wenn Tc neu synthetisiert worden sind (JAIN, 1993, REAGAN und REBAR, 1995, BROOKS und CATALFAMO, 2000). Eine einzelne Dosis Aspirin verlängert die Schleimhautblutungszeit. In einer Untersuchung von HART und NOLTE (1991) an drei Katzen wurde der Einfluss von Azetylsalizylsäure (ASS) (10mg/kg i.v.) auf die Tc-aggregation überprüft. Es konnte gezeigt werden, dass die Tc einer mit ASS behandelten Katze eine 2,5-5fach stärkere Stimulation mit Kollagen zur Aggregationsauslösung benötigten, eine Messung der Schleimhautblutungszeit wurde nicht durchgeführt.

##### ***1.2.4.2 Sekundäre Dysfunktionen***

Dysfunktionen der Blutplättchen können im Zusammenhang mit anderen Allgemeinerkrankungen vorkommen. So soll durch Urämien der Prostaglandinmetabolismus und damit auch die Tc-funktion beeinträchtigt werden (JAIN, 1993, BROOKS und CATALFAMO, 2000). Diese entsteht evtl. durch abnormale Interaktionen zwischen vWF und Membranglykoproteinen oder durch die Erhöhung von Enzymen, welche die Plättchen-Faktor-3-Aktivität senken. Diese Mechanismen wurden in der Humanmedizin (WALKOWIAK et al., 1994) beschrieben und sind weder bei der Katze noch beim Hund in Studien evaluiert worden. Jedoch konnte in einer Untersuchung bei zwei Katzen mit starker

Urämie keine Abweichungen in der Tc-aggregation festgestellt werden (HART und NOLTE, 1991). Bei Lebererkrankungen des Hundes kommt es gelegentlich durch eine Veränderung der Tc-lipide zu Blutungsabnormalitäten (JERGENS et al., 1987). Ursachen für diese Alteration können Defekte in der Signalübermittlung (WILLIS et al., 1989), Änderungen des Metabolismus (JERGENS et al., 1987), DIC, Cholestase oder Shunts (BROOKS und CATALFAMO, 2000) sein. Bei einer Katze mit Cholestase kam es zu einer Störung der Plättchenaggregation und mögliche Ursachen könnten eine verzögerte Beseitigung von Fibrinogenspaltprodukten, eine verminderte Synthese von Glykoproteinen oder eine Beeinflussung durch den Gallenfarbstoff sein (HART und NOLTE, 1991).

Die Plättchenaktivität kann bei einer Infektion mit dem FeL-Virus verstärkt oder aber auch vermindert sein. Diese Veränderungen scheinen dadurch hervorgerufen zu werden, dass die Stammzellen dysplastische oder neoplastische Megakaryozyten produzieren (BLUE et al., 1988).

Auch bei einer immunvermittelten Thrombozytopenie (z. B. bei FeLV-Infektionen) kann es zu Defekten der Plättchenfunktion kommen, da die plättchenassoziierten AK mit der Funktion der Plättchen interferieren können (BOYCE et al., 1986, JERGENS et al., 1987). Dies mag erklären, warum Blutungen auch bei  $> 50.000$  Plättchen/ $\mu\text{l}$  auftreten können (JERGENS et al., 1987, RUIZ DE GOPEGUI und FELDMAN, 2000). Die Tc von Katzen mit erworbenen Herzfehlern zeigten eine herabgesetzte Aggregationsantwort auf ADP und eine verstärkte Aktivität auf Kollagen im Vergleich zu den Tc gesunder Katzen (WELLES et al., 1994).

### ***1.3 Blutungen bei der Katze aufgrund von Thrombozytopenie***

Blutungen aufgrund von Thrombozytopenien sind bei der Katze im Gegensatz zum Hund selten (COUTO und HAMMER, 1994). Laut BALDWIN und COWELL (2001) müssen die Tc-werte der Haustiere erst unter  $50.000/\mu\text{l}$  fallen, bevor sie sekundär (nach Traumata) verstärkt bluten und erst bei Werten unter  $25.000/\mu\text{l}$  treten Spontanblutungen aufgrund von Thrombozytopenien auf. Die Gefäßintegrität nimmt proportional zur Blutplättchenzahl ab, da die Plättchenanzahl nicht hoch genug ist, um Mikroläsionen sofort zu verschließen. Die Erythrozyten entweichen durch die Kapillaren, so dass Petechien und/oder Ekchymosen entstehen (BALDWIN und COWELL, 2001). Neben der Thrombozytopenie spielt auch das Alter und die Größe der Tc sowie der auf die Blutgefäße einwirkende Stress eine wichtige Rolle. Junge, große Tc sind funktionell aktiver als alte, kleine Tc und für gewöhnlich liegen Petechien und Ekchymosen an Stellen druckgestresster Kapillaren, wie z. B. an ventraler

Brust- und Bauchseite, Oberschenkelinnenseiten, Gastrointestinaltrakt und Mundschleimhaut (JAIN, 1993). Ebenso sind Blutungen oft mit Traumata, Venenpunktionen, intramuskulären Injektionen oder dem exzessiven Palpieren abdominaler Organe assoziiert (WERNER und GORMAN, 1984). Allgemein können Spontanblutungen aber auch aufgrund von Thrombozytopathien (vWD, CHS), Vasopathien (z. B. Vaskulitiden) und Koagulopathien (z. B. DIC) entstehen.

In einer retrospektiven Studie von JORDAN et al. (1993) zeigten 41 von 3300 Katzen eine Thrombozytopenie mit Tc-werten  $< 200.000 \text{ Tc}/\mu\text{l}$ . Neun Katzen hatten spontane Blutungen wie Epistaxis, hämorrhagische Enteritis, Hämatemesis, Hämatome, Hämothorax und Retinablutungen, 2 der 9 Katzen wiesen nur Petechien auf. Die Blutungen waren assoziiert mit Tc-werten  $< 30.000 \text{ Tc}/\mu\text{l}$  und die Katzen litten an folgenden Erkrankungen: Neoplasien (n = 5), FeLV-Infektionen (n = 2), IMT (n = 1) und Eisenmenger's Syndrom (Kardiopathie, DIC) (n = 1) (siehe auch Kap. 1.2.1).

Neun von 105 Katzen mit Hyperthyreose, die mit Propylthiouracil behandelt wurden, entwickelten eine ernste, immunvermittelte Medikamentenreaktion. Sie zeigten nach einem Behandlungszeitraum von 19-37 Tagen Lethargie (n = 9), Anorexie (n = 6) und Spontanblutungen (Petechien in Haut [n = 4], Blutungen aus der Maulhöhle [n = 3], Blutungen aus dem Ohr [n = 2] und Hämatemesis [n = 1]). Die Tc-werte waren bei allen 9 Katzen  $< 62.000 \text{ Tc}/\mu\text{l}$  und bei 8 der 9 Katzen  $< 50.000 \text{ Tc}/\mu\text{l}$ . Alle der getesteten 7 Katzen waren Coombs-Test positiv und 5 der 8 untersuchten Katzen hatten einen ANA-Titer von  $> 1:10$  (PETERSON et al., 1984) (siehe auch Kap. 1.2.1.3.1). In einer weiteren Studie mit 262 Katzen mit Hyperthyreose zeigten 6 Katzen nach der Behandlung mit Methimazol Blutungen (Epistaxis oder Blutungen aus dem Maul) (PETERSON et al., 1988) (siehe auch Kap. 1.2.1.3.1).

Von 101 Katzen aus einer retrospektiven Untersuchung über hämatologische Erkrankungen wiesen 18 Katzen eine Thrombozytopenie ( $< 150.000 \text{ Tc}/\mu\text{l}$ ) auf. Von diesen 18 Katzen hatten 12 eine DIC. Drei Katzen zeigten Spontanblutungen: eine Katze mit DIC und 2 Katzen ohne DIC (PETERSON et al., 1995) (siehe auch Kap. 1.2.1).

In weiteren Berichten über Spontanblutungen bei der Katze wurden jeweils einzelne Fälle beschrieben, bei denen eine IMT als Ursache für die Thrombozytopenie vermutet wurde: TASKER et al. (1999), GARON et al. (1999) und JOSHI et al. (1979) (siehe auch Kap. 1.2.1.3.1).