

IV. Diskussion

4.1 Vergleich zwischen maschineller und manueller Thrombozytenzählung

Die Tc-zählung erfolgte bei 217 feline Katzenblutproben visuell durch Anwendung des Thrombo Plus® und maschinell mit dem Cell-Dyn 3500. In Übereinstimmung mit der Literatur zeigte sich auch in unserer Studie, dass die Korrelation bei der Katze zwischen visueller und maschineller Zählweise ungenügend ist. In der vorliegenden Arbeit wurde ein Korrelationskoeffizient von $r = 0,798$ ($n = 217$) herausgefunden. Obwohl die Literatur zum Methodenvergleich die Korrelation angibt, ist sie doch nur unzureichend miteinander vergleichbar, da durch die Korrelation nicht dargestellt wird, auf welchen Stichprobenumfang sich die Korrelation bezieht. Die Betrachtung der Differenzen zwischen der manuellen Plättchenzählung und der maschinellen Zählung zeigte, dass die Differenzen in dem Bereich Thrombozytenwerte ≤ 180000 Tc/ μ l (manuell ermittelt) im Mittel signifikant kleiner waren als die Differenzen in dem Bereich Thrombozytenwerte > 180000 Tc/ μ l (manuell ermittelt). NEUERER und HIRSCHBERGER (1999b) fanden bei der Evaluierung des Cell-Dyn 3500 (Abbott, Wiesbaden) eine Korrelation von $r = 0,598$ für feline Thrombozyten ($n = 100$), für canine Thrombozyten dagegen bei $r = 0,949$ ($n = 100$). In unserer Studie lag die Korrelation der 217 Tc-werte ($r = 0,798$) nur unwesentlich höher (um 0,2) als die Korrelation aus der Arbeit von NEUERER und HIRSCHBERGER (1999b). Eine Ursache für diesen Unterschied kann nur in der Blutentnahmetechnik vermutet werden.

In der Humanmedizin wurde bei der Evaluierung des Technicon H*1 (Technicon Instruments Corporation, Tarrytown, NY) eine Korrelation von $r = 0,91$ zwischen der manuellen und der automatischen Tc-zählung festgestellt (BOLLINGER et al., 1986). In der Veterinärmedizin dagegen lag die Korrelation zwischen manueller und automatischer Tc-zählung für feline Tc in einer Arbeit bei 0,54 ($n = 10$; 10 Blutproben wurden 10mal gemessen) (LIEDL und HIRSCHBERGER, 1997).

Ebenfalls eine unzureichende Korrelation von $r = 0,48$ zwischen manueller und automatischer Tc-zählung für Katzentrombozyten ($n = 27$) hatte laut NEUERER und HIRSCHBERGER (1999a) der Vet Animal Blood Counter/8 Parameter (Vet ABC/8P) (ABX, Montpellier) in dem Tc-bereich von 27.000-453.000 Tc/ μ l (\bar{x} : 187.000) und laut HART (1991) der Microcellcounter Sysmex F-800 (Sysmex Digitana AG, Hamburg) mit $r = 0,38$. Für Hundeblood ($n = 32$) konnten NEUERER und HIRSCHBERGER (1999a) eine Korrelation von

$r = 0,86$ zwischen manueller und automatischer Tc-zählung bei dem Vet ABC/8P und PASTOR et al. (2003) eine Korrelation von $r = 0,789$ (Sysmex 800) verzeichnen. ZELMANOVIC und HETHERINGTON (1998) fanden eine Korrelation von 0,87 zwischen manueller und automatischer Tc-zählung bei Katzenblutproben ohne Tc-aggregate ($n = 14$) und eine von 0,63 bei Blutproben mit Tc-aggregaten ($n = 25$). Sie nutzten zur Untersuchung den PLT1, eine Modifikation des Bayer H* 1 (Bayer Corporation, Tarrytown, NY). Bei allen bisher in der Tiermedizin eingesetzten automatischen Hämatologiegeräten ist die Korrelation zwischen manuell ermittelten und maschinell ausgewerteten Tc-werten bei der Katze damit unzureichend.

Die besondere Neigung der felines Tc zur Aggregation ist eine der Ursachen der Messprobleme. Tc-aggregate verhindern eine korrekte Bestimmung (HART und NOLTE, 1991). Dieses Problem kann durch die Kammerzählung auch nicht umgangen werden, da es hier ebenfalls zu Aggregationen kommt, doch es kann versucht werden, zumindest die Tc der im Zählfeld befindlichen Aggregate näherungsweise zu zählen (ZELMANOVIC und HETHERINGTON, 1998). Neben dem Auftreten von Tc-aggregaten bereitet der relativ geringe Größenunterschied zwischen den großen Tc (11-18 fl [MORITZ und HOFFMANN, 1997]) und den kleinen Erythrozyten (37-49 fl [MORITZ und HOFFMANN, 1997]) bei der maschinellen Zählung erhebliche Schwierigkeiten (JAIN, 1986, MORITZ und HOFFMANN, 1997, ZELMANOVIC und HETHERINGTON, 1998). Die Ursache von Pseudothrombozytopenien (falsch niedrigen Thrombozytenwerten) bei automatisch durchgeführten Zellzählungen liegt in den obengenannten Ursachen: Aggregationsneigung und Größe der Tc. Auch in unserer Studie wurden durch die manuelle Kontrolle Pseudothrombozytopenien von knapp 25% aufgedeckt und der Counter zeigte im Vergleich zur manuellen Zählung nur in 42,6% der thrombozytopenischen Blutproben die gleiche „Größenordnung“ der Thrombozytopenie (gering-, mittel- oder hochgradig) an. Die Tc-zählung im Blut der Katze kann nach den bisher vorliegenden Ergebnissen zuverlässig nur visuell erfolgen, und somit sollten die Tc-werte, vor allem bei deutlichen Thrombozytopenien, durch eine Begutachtung eines Blutausstriches oder eine Kammerzählung bestätigt werden. Es lag kein Bereich in der maschinellen Tc-zählung vor, der eine gute Korrelation zu der manuellen Zählung aufwies.

4.2 Thrombozytopenie bei der Katze

4.2.1 63 Katzen mit Thrombozytopenie: Ursachen

Es gibt nur wenig Literatur über Katzen mit Thrombozytopenie (einzelne Studien und Einzelfallberichte). Einer der Gründe dafür mag sein, dass sehr selten klinisch relevante Blutungen auftreten und dass Thrombozytopenien oft erst bei Routineuntersuchungen oder bei Abklärung anderer Krankheiten auffallen (RUSSELL und GRINDEM, 2000).

Die Prävalenz für Thrombozytopenien wurde in einer Studie von GRINDEM et al. (1991) bei Hunden mit 5,2% (987/18.910) und von JORDAN et al. (1993) bei Katzen mit 1,2% (41/3300) beziffert. Die Aufnahmekriterien waren bei beiden Arbeiten neben einer vollständigen Krankenakte eine Thrombozytopenie von $< 200.000 \text{ Tc}/\mu\text{l}$. In der vorliegenden Untersuchung wurde bei 63 Katzen, die mit unterschiedlichen Erkrankungen in der Klinik für kleine Haustiere, FU Berlin vorgestellt wurden, in einem Zeitraum von Januar 1999 bis Juni 2000 eine Thrombozytopenie festgestellt. Dies waren nicht alle Katzen mit Thrombozytopenie in diesem Zeitraum, da nur diejenigen Katzen in die Studie gingen, bei denen die Thrombozytopenie manuell bestätigt wurde. Ebenso wurden Katzen, die an den Wochenenden oder während des Nachtdienstes vorgestellt wurden, nicht mit einbezogen. Die Diagnose „Thrombozytopenie“ beruhte in unserer Studie auf einem manuell kontrollierten Tc-wert, der mit $< 180.000 \text{ Tc}/\mu\text{l}$ unwesentlich niedriger lag als in der Studie von JORDAN et al. (1993).

In der vorliegenden Arbeit hatten 27 % (17/63) der thrombozytopenischen Katzen *Infektionen*, die *viralen* Ursprungs waren. 11,1 % litten an FIP, 4,8 % an FeLV, 6,3% an FIV und 4,8 % an Katzenschnupfen mit bakterieller Sekundärbesiedelung. Im Vergleich dazu waren in der Untersuchung von JORDAN et al. (1993) nur 4,9% der Katzen an FIP, aber 14,6% an FeLV erkrankt. In einer Studie von KRAFT et al. (1980) entwickelten alle Katze (n=17), die an feliner infektiöser Panleukopenie litten, eine Thrombozytopenie. In unserer Arbeit wurde bei keiner Katze die Diagnose „Infektiöse Panleukopenie“ gestellt. In einer retrospektiven Studie von GRINDEM et al. (1991) hatten nur etwa 2% der Hunde (von 987 thrombozytopenischen Hunden) eine virale Infektion, während 12% an bakteriellen bzw. entzündlichen Prozessen litten. Die viralen Infektionen nehmen bei der Katze somit einen höheren Stellenwert ein als beim Hund. Nahezu übereinstimmend mit der Untersuchung von JORDAN et al. (1993) lagen die Tc-werte bei Katzen mit viralen Infektionen in unserer Arbeit im Durchschnitt bei $88.000 \text{ Tc}/\mu\text{l}$ (bzw. $103.666 \text{ Tc}/\mu\text{l}$ bei Katzenschnupfen). Der

Mechanismus, der bei einer viralen Infektion zu einer Thrombozytopenie führt, ist bisher nur teilweise bekannt (WEISS, 2000) und je nach Erreger unterschiedlich.

Das FIP verursachende Coronavirus führt oft zu einer DIC. Vermutet wird, dass die Plättchenaggregation durch das Virus selbst, durch antithrombozytäre AK, durch Verletzungen des Endothels (durch Virusreplikationen in den Endothelzellen) oder durch Immunkomplexe induziert wird (McKAY und MARGARETTEN, 1965, JACOBSE-GEELS et al., 1982). An Stellen DIC-induzierter Lebernekrosen konnten sowohl FIP-Antigene als auch IgG-AK nachgewiesen werden, und eine immunvermittelte Komponente in der Pathogenese der FIP wurde vermutet (WEISS et al., 1980). In unserer Studie zeigten 4 von 7 Katzen mit FIP und Thrombozytopenie eine Verlängerung der plasmatischen Gerinnung und litten damit vermutlich an DIC. Vier an FIP erkrankte Katzen hatten keine Tc-geb. AK, während bei drei Katzen Tc-geb. AK nachgewiesen werden konnten. Somit lag bei diesen drei Katzen wahrscheinlich unter anderem eine immunvermittelte Zerstörung vor. Dieselben drei Katzen hatten zusätzlich eine Panzytopenie (Anämie, Leukopenie), so dass auch von Bildungsstörungen ausgegangen werden muss.

Es wird angenommen, dass das FeLV und das FIV direkt das Knochenmark besiedeln und dort die Megakaryozyten zerstören (SHELTON et al., 1995). Laut JACOBS et al. (1986) ist die Überlebenszeit der Tc bei FeLV-infizierten Katzen deutlich herabgesetzt, während die Plättchengröße erhöht ist. Es konnte gezeigt werden, dass die Tc virämischer Katzen mit dem Virus (FeLV) infiziert waren und dass die Plättchen FeLV-gruppenspezifische Antigene erwerben (HERZ et al., 1970, HARDY et al., 1973). Diese Plättchen werden dann rascher in der Milz oder anderen Teilen des mononukleären phagozytierenden Systems zerstört (DODDS, 1983a). In unserer Studie hatten insgesamt zwei mit FeLV-infizierte Katzen eine Splenomegalie, was zu einer Sequestrierung der Tc geführt haben kann. Zwei Katzen waren Tc-geb. AK positiv, eine Katze negativ. Bei den Katzen mit positivem Ergebnis wird von einer immunvermittelten Zerstörung der Tc ausgegangen.

SHELTON et al. (1990) gehen von einer Knochenmarksuppression durch Lentiviren (FIV) aus. In einer Untersuchung konnten Knochenmarkveränderungen bei 5 Katzen erst im Spätstadium der Erkrankung festgestellt werden (SHELTON et al., 1995). Jeweils eine Katze unserer Studie mit einer FIV-Infektion hatte eine Störung der plasmatischen Gerinnung (Verdacht auf DIC) und eine Hepatomegalie (Sequestrierung). Zwei Katzen hatten Tc-geb. AK (immunvermittelte Zerstörung) (zwei waren Tc-geb. AK negativ) und zwei eine Panzytopenie (Hinweis auf Bildungsstörungen).

Laut AXTHELM und KRAKOWKA (1987) soll allgemein gelten, dass eine virusinduzierte Thrombozytopenie die Folge einer Besiedelung der Vorläuferzellen und damit einer verminderten Megakaryozytopoese, einer vermehrten Zerstörung der Blutplättchen durch das Virus selbst oder aber durch Antigen-AK-Komplexe oder einer DIC ist. In einer Arbeit von ENGELBRECHT (2001) hatten 17 Hunde eine sIMT, jedoch litt kein Hund an einer Virusinfektion. In der Untersuchung an 987 thrombozytopenischen Hunden hatten 2% der Hunde eine virale Infektion, jedoch wurden keine AK gegen Tc oder Megakaryozyten bestimmt (GRINDEM et al., 1991). Ebenso wurden noch nie AK gegen Tc oder Megakaryozyten bei Katzen mit viralen Infektionen nachgewiesen. In unserer Studie hatten die Hälfte der virusinfizierten Katzen Tc-geb. AK. Somit scheint die immunvermittelte Zerstörung der Tc eine besondere Rolle zu spielen. In der Humanmedizin ist bekannt, dass Impfungen oder Virusinfektionen (Röteln, Masern, Mumps, Windpocken, HIV) zu einer Bildung von Auto-AK gegen Tc führen können (1-6 Wochen nach der Infektion). Es kommt dabei unter anderem zur Hemmung der Megakaryozytopoese, virale Antigene können von der Tc-oberfläche adsorbiert werden und die Lebensdauer der Tc kann auf nur wenige Stunden verkürzt werden (BAENKLER et al., 2001b, HOFFBRAND et al., 2003). Auch in der Tiermedizin können Impfungen beim Hund eine Thrombozytopenie hervorrufen (DODDS, 1983a). Ähnlich wie in der Humanmedizin kann das Virus die Megakaryozytopoese beeinflussen (STRAW, 1978), Impfbestandteile können als Hapten wirken (AXTHELM und KRAKOWKA, 1987) oder sich an die Tc-oberfläche anlagern und damit eine Immunantwort auslösen (DODDS, 1983b). Zusätzlich kann eine Impfung das Immunsystem so verändern, dass es Tc nicht mehr als körpereigen anerkennt und sie zerstört (DODDS, 1983b). Nach Impfungen gegen Staupe zeigte sich bei Hunden ein Abfall der Tc auf ca. $100.000/\mu\text{l}$ (innerhalb von 3-5 Tagen) und die Thrombozytopenie besserte sich erst nach ungefähr einer Woche. Nach drei Wochen lagen die Thrombozytenzahlen wieder im Referenzbereich. Die Ursache blieb jedoch ungeklärt (STRAW, 1978, DODDS, 1983b, AXTHELM und KRAKOWKA, 1987). Bei der Katze sind Thrombozytopenien nach Impfungen bisher nicht beschrieben worden. Bei den Katzen mit Katzenschnupfen können neben den Pathomechanismen, die bei viralen Infektionen vermutet werden, auch die Pathomechanismen, die bei bakteriellen Infektionen zum Tragen kommen, auftreten (siehe dort).

22 von 63 thrombozytopenischen Katzen hatten *Entzündungen* unterschiedlicher Art oder mit Entzündungen assoziierte Erkrankungen. Bei 16 Katzen schien es sich um *aseptische*

Entzündungen (Fettgewebsnekrose [4], Traumata [4], Pankreatitis [2], FLUTD [2], Hepatitis [1], Cholangiohepatitis [1], nasaler Polyp [1], ulzerierende Gastritis [1]) zu handeln, bei 6 Katzen lag eine *bakterielle* Infektion (Pneumonie [2], obstruktive Urolithiasis mit Cystitis [1], Pyelonephritis [1], Abszess [1] und Pyometra [1]) vor.

Bei 4 von 16 Katzen mit einer aseptischen Entzündung lag eine Vergrößerung der Leber und / oder der Milz vor (Tc-Sequestrierung möglich), bei den vier Katzen mit den Traumata könnte die Thrombozytopenie unter anderem durch Verteilungsstörungen aufgrund von Hämatombildungen durch die Frakturen verursacht worden sein. 4 von 16 Katzen hatten vermutlich eine DIC, da die plasmatische Gerinnung verlängert war, aber auch bei den Katzen mit Traumata könnte eine lokale Verbrauchskoagulopathie vorgelegen haben. Bei 11 von 16 Katzen wurden Tc-geb. AK bestimmt: alle vier Katzen mit Fettgewebsnekrose waren positiv, ebenso die Katze mit Hepatitis, während die Katzen mit Pankreatitis, FLUTD, Polyp, ulzerierender Gastritis und Cholangiohepatitis ein negatives Testergebnis hatten. Eine Thrombozytopenie könnte bei den Katzen mit FLUTD auch über eine Schädigung der Niere ausgelöst worden sein. Durch eine Schädigung der vaskulären Strukturen bei einer Niereninsuffizienz kommt es zu einer Anlagerung der Tc an den Gefäßdefekt, zur Tc-aggregation und zu einem erhöhten Tc-verbrauch (BROOKS, 2000, WEISS und JELKMANN, 2000, COUTO, 2003). Bei einer starken Schädigung der Niere wäre eine verminderte Produktion von in der Niere gebildetem Thrombopoetin denkbar, folglich würden die Megakaryozyten geringer zur Tc-bildung stimuliert. Ein ähnlicher Mechanismus ist in der Humanmedizin für das ebenfalls in der Niere produzierte Erythropoetin beschrieben (BAENKLER et al., 2001a).

Bei den Katzen mit bakteriellen Infektionen lagen wahrscheinlich keine Verteilungsstörungen vor, da keine der Katzen eine Hepato- oder Splenomegalie aufwies, jedoch ist ein erhöhter Verbrauch in den Entzündungsgebieten denkbar. Es wurden nur bei drei Katzen Tc-geb. AK bestimmt, doch nur die Katze mit der Pyelonephritis hatte ein positives Ergebnis, während die Katzen mit Pneumonie und Abszess negativ waren.

In der Studie von JORDAN et al. (1993) hatte keine der 41 Katzen ausschließlich eine aseptische Entzündung oder eine bakterielle Infektion: eine Katze hatte ein Trauma nach einem Autounfall, die Katze litt aber zusätzlich noch an einer Neoplasie und / oder einer Infektion mit FeLV. Bei einer Untersuchung von GRINDEM et al. (1991) stellten entzündliche Erkrankungen beim Hund die zweitgrößte Gruppe dar: insgesamt litten 204 (21%) der Hunde an einer entzündlichen oder infektiösen (bakteriellen [12%], parasitären [6%] und rickettsiellen [3%]) Erkrankung und 25 Hunde (2,5%) hatten eine aseptische

Entzündung (Pankreatitis). In unserer Studie lagen die bakteriellen Prozesse mit 9,5% nur unwesentlich niedriger, jedoch lagen aseptische Entzündungen bei 24%, wovon zwei Katzen (3,2%) eine Pankreatitis hatten.

Bei Entzündungen können Tc und Endothelzellen direkt durch Toxine (z. B. von Monozyten gebildet) angegriffen werden. Es kommt daraufhin zu einer Tc-aktivierung und –aggregation, die Tc werden zerstört und dadurch vermehrt verbraucht (BITHELL, 1993, RUSSELL und GRINDEM, 2000). Ebenfalls können Tc durch aktivierte Monozyten oder neutrophile Granulozyten phagozytiert werden (RUSSELL und GRINDEM, 2000). Bei der immunvermittelten Zerstörung der Tc ist denkbar, dass durch die Entzündung entstandene Toxine für die AK-bildung verantwortlich sind (AK gegen thrombozytengebundenes Toxin, Toxin-Plättchenmembran-Komplex, Toxin-vermittelte Expression eines Plättchenantigens u.a.). Ähnliche Pathomechanismen werden bei Viren und Medikamenten vermutet (McMILLAN, 1983, THOMAS und FELDMAN, 1985).

In unserer Studie hatten 10 von 63 Katzen folgende *neoplastische Erkrankungen*: Lymphom (6), Leukämie (2), Fibrosarkom der Niere (1) und Hämangioendotheliosarkom (1). Die Pathomechanismen, die bei Neoplasien zur Thrombozytopenie führen, können sehr vielfältig sein. So können die Blutplättchen in Milz, Leber oder im Tumor selbst sequestriert werden, sie können vermehrt verbraucht (z. B. bei DIC) oder immunvermittelt zerstört werden oder sie werden bei Milieuänderung des Knochenmarks vermindert produziert (HELFAND et al., 1985, HELFAND, 1988).

3 von 10 Katzen mit Neoplasie litten vermutlich an einer DIC, da neben der Thrombozytopenie eine verlängerte plasmatische Gerinnung vorlag. Weiterhin hatten fünf Katzen eine Hepatomegalie oder Hepatosplenomegalie, die zu Verteilungsstörungen der Tc geführt haben könnten. Bei ebenfalls drei Katzen (2 Lymphom, 1 Leukämie) konnten Tc-geb. AK nachgewiesen werden, während die Untersuchung bei vier Katzen mit negativem Resultat verlief. Eine der positiv getesteten Katzen zählte zu den Katzen mit dem Verdacht einer DIC. Bei den Katzen mit Leukämie lagen Bildungsstörungen vor, da sie Blasten im Knochenmark und im Blutaussstrich aufwiesen.

Die Tumorarten in der vorliegenden bzw. in der Studie von JORDAN et al. (1993) waren zu 100% bzw. 75% Sarkome. Lymphome incl. Leukämie kamen in der Studie von JORDAN et al. (1993) bei 31,7% aller Katzen vor, während die Katzen in unserer Studie weit seltener daran erkrankt waren (12,7%). Die Tc-werte der Katzen (im Durchschnitt 80.000 Tc/ μ l) lagen im Gegensatz zu den von JORDAN et al. (1993) gefundenen Werten (29.000 Tc/ μ l) wesentlich höher. Bei 13% der thrombozytopenischen Hunde lagen Neoplasien vor, 60%

hatten Sarkome und 27% Karzinome (GRINDEM et al., 1991). Eine immunvermittelte Komponente bei Zerstörung der Tc wurde vermutet, aber Tc-geb. AK wurden nicht bestimmt (GRINDEM et al., 1991). In einer Untersuchung von ENGELBRECHT (2001) konnten bei vier thrombozytopenischen Hunden, die an Lebertumor (1) und Milztumor (1) sowie an einem Lymphom (2) litten, Tc-geb. AK nachgewiesen werden.

In der Humanmedizin konnten bei einem Viertel der Patienten mit lymphoproliferativen Erkrankungen erhöhte Titer an plättchenassoziiertem IgG nachgewiesen werden (McMILLAN, 1983).

In unserer Arbeit hatten 3 von 63 Katzen mit Thrombozytopenie (4,8%) eine *Knochenmarkerkrankung* ungeklärter Genese. Die Knochenmarkerkrankungen in der Arbeit von JORDAN et al. (1993) ließen sich alle durch Neoplasien erklären. In einer Arbeit über neun Katzen mit Aplasie der erythroiden Reihe („Pure red cell aplasia“) wiesen die Katzen keine Thrombozytopenie auf (STOKOL und BLUE, 1999). Eine Ursache für die Aplasie dieser Katzen wurde nicht gefunden, aber 3 von 6 Katzen waren Coombs-positiv, so dass eine immunvermittelte Zerstörung der Erythrozyten vermutet wurde. Der Coombs-Test verlief bei unseren beiden getesteten Katzen mit negativem Ergebnis, eine Ursache für die Aplasie bzw. Hypoplasie konnte nicht gefunden werden und es wurde von einer idiopathischen Bildungsstörung ausgegangen.

Vier von 63 thrombozytopenischen Katzen wurden in die Gruppe „*verschiedene Erkrankungen*“ eingeteilt.

Die Thrombozytopenie der Katze mit Niereninsuffizienz könnte durch erhöhten Verbrauch und eine verminderte Bildung der Thrombozyten erklärbar sein. Aus der Humanmedizin ist bekannt, dass bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz die endothelialen Gefäßwände geschädigt werden (MEZZANO et al., 1997, HOFFBRAND et al., 2003). Durch eine Schädigung der vaskulären Strukturen kommt es zu einer Anlagerung der Tc an den Gefäßdefekt, zur Tc-aggregation und zu einem erhöhten Tc-verbrauch (BROOKS, 2000, WEISS und JELKMANN, 2000, COUTO, 2003). Die Sekretion von Prostazyklinen ist bei einer chronischen Niereninsuffizienz erhöht und die Prostazykline induzieren einen Anstieg des cAMP-Spiegels in den Thrombozyten und damit eine Dysfunktion der Plättchen (MEZZANO et al., 1997). Bei einer starken Schädigung der Niere wäre eine verminderte Produktion von in der Niere gebildetem Thrombopoetin denkbar, folglich würden die Megakaryozyten geringer zur Tc-bildung stimuliert. Ein ähnlicher Mechanismus ist in der Humanmedizin für das ebenfalls in der Niere produzierte Erythropoetin beschrieben (BAENKLER et al., 2001a).

Eine der 4 Katzen hatte eine Hyperthyreose und eine Kardiomyopathie. Die Hyperthyreose ist eine der häufigsten Gründe für eine sekundäre Herzerkrankung bei Katzen (FUENTES, 1992). Durch Turbulenzen im Blutfluss können die Endothelien der Gefäße geschädigt werden, Tc lagern sich vermehrt an und werden dadurch auch vermehrt verbraucht (FUENTES, 1992). Zudem waren die plasmatischen Gerinnungswerte bei dieser Katze verlängert, so dass eventuell eine DIC vorlag. Da auch noch Tc-geb. AK vorlagen, ist eine immunbedingte Zerstörung als zusätzlicher Pathomechanismus wahrscheinlich.

Zwei der 4 Katzen litten an einer Hepatopathie. Eine Katze hatte vermutlich eine DIC (erhöhter Verbrauch der Tc), ebenso ist ein erhöhter Verbrauch und beschleunigte Zerstörung der Tc durch Entzündungsprodukte bei beiden Katzen möglich. Bei einer Katze lag eine Splenomegalie vor, so dass eine Verteilungsstörung in Form einer Sequestrierung wahrscheinlich wäre. Bei nur einer Katze wurden Tc-geb. AK mit negativem Ergebnis getestet.

Die Thrombozytopenie war bei 4 Katzen (6,3%) ein *Zufallsbefund* bei einer Routineuntersuchung vor einer Operation. Ein Tier wurde der Klinik aufgrund einer peritoneoperikardialen Hernie vorgestellt. Denkbar wäre in diesem Fall eine durch Strömungen und Turbulenzen entstandene Endothelläsion mit ihren Folgen. Da bei drei der Tiere ein negatives Tc-geb. AK-Testergebnis vorlag, ist ein immunvermitteltes Geschehen bei den sonst gesunden Tieren unwahrscheinlich. Eine mit Fehlern behaftete Blutabnahme und damit eine verstärkte Aggregation der Tc ist bei den gesunden Tieren nicht auszuschließen.

4.2.2 Ergebnisse der Bestimmung thrombozytengebundener Antikörper und ihre diagnostische Bedeutung bei Katzen mit Thrombozytopenie

Bei der Katze gibt es nur wenige Berichte über Fälle, bei denen Tc-geb. AK oder antimegakaryozytäre Antikörper (AK) nachgewiesen wurden. Es wurden bisher der Plättchen-Faktor-3-Test (zum indirekten Nachweis Tc-geb. AK [JOSHI et al., 1979]) und die direkte und indirekte Immunhistochemie (zum Nachweis megakaryozytärer AK [JOSHI et al., 1979, CAIN et al., 1988, TASKER et al., 1999]) angewendet. In der Immunhistochemie werden durch markergekoppelte (fluoreszeinkonjugierte oder immunoperoxidasekonjugierte) AK Immunglobuline auf den Megakaryozyten nachgewiesen. Im Gegensatz zu JOSHI et al. (1979) waren TASKER et al. (1999) der Auffassung, dass die indirekten Nachweismethoden, vor allem der Plättchen-Faktor-3-Test, eine zu geringe diagnostische Genauigkeit haben. In unserer Studie wurde erstmals die Durchflusszytometrie zum Nachweis Tc-geb. AK bei der Katze eingesetzt. Der wichtigste Vorteil im Vergleich zu den bisher bei der Katze

verwendeten Verfahren ist der direkte Nachweis thrombozytengebundener AK. Ebenfalls vorteilhaft ist, dass bei der Durchflusszytometrie relativ kleine Blutmengen benötigt werden. Die Bestimmung der Tc-geb. AK ist auch bei einer schweren Thrombozytopenie möglich. In der Durchflusszytometrie werden die Tc mittels phycoerythrin-konjugierten monoklonalen AK dargestellt und anschließend werden durch einen 2. Marker die Tc ermittelt, die mit körpereigenen AK beladen sind. Die Antigene und AK auf der Tc-membran werden dank der sehr schonenden Tc-behandlung kaum denaturiert.

Falsch negative Testergebnisse könnten dadurch entstehen, dass der AK-spiegel während der Therapie unter die Nachweisgrenze gesunken ist, dass die AK-menge schon vor Therapiebeginn zu gering war und/oder dadurch, dass falsche Marker-AK eingesetzt werden (KRISTENSEN et al., 1994, CAMPBELL et al., 1994). Aus der Humanmedizin ist bekannt, dass in der Immunpathogenese der IMT AK-klassen wie IgM, IgA und die IgG-Subklassen IgG1, IgG2, IgG3 und IgG4 eine Rolle spielen (TAANING, 1992). Membranglykoproteine (z. B. GP Ib [von Willebrand-Rezeptor], GP IIb / IIIa [Fibrinogenrezeptor]) der Tc sollen Zielantigene der Immunglobuline sein (HEDGE, 1992, BOUDREAUX, 1997).

In den Studien von KRISTENSEN et al. (1994), CAMPBELL et al. (1994) und ENGELBRECHT (2001) beim Hund wurden nur AK gegen Hunde-IgG eingesetzt.

KRISTENSEN et al. (1994) vermuteten, dass die Sensitivität der durchflusszytometrischen Immunfluoreszenz durch Einsatz weiterer spezifischer AK gegen IgM, IgA oder C3 erhöht werden könnte.

Als Zielantigene der Immunglobuline wurden bei einem von vier an IMT erkrankten Hunden Glykoprotein IIb / IIIa und bei drei der vier Hunde nur Glykoprotein IIb identifiziert (LEWIS und MEYERS, 1996). In der vorliegenden Studie wurden nur AK gegen felines Immunglobulin G genutzt. Es liegen keine Studien vor, die das Zielantigen bei der Katze identifiziert haben.

Falsch-positive Testergebnisse können laut LEWIS et al. (1995) durch die Lagerung bei Raumtemperatur entstehen. In einer Studie verglichen sie die mittlere Plättchenfluoreszenz gesunder Hunde (n=5) nach 0, 24, 48 und 72 Stunden eisgekühlter Lagerung und Lagerung bei Raumtemperatur. Die Konzentration Tc-geb. Immunglobuline stieg mit der Lagerungszeit bei Raumtemperatur statistisch signifikant an, während der IgG-Konzentrationsanstieg der eisgekühlten Thrombozyten nicht statistisch relevant war (LEWIS et al., 1995). In unserer Arbeit hatte jedoch keine der 47 gesunden Kontrollkatzen ein positives Tc-geb. Testergebnis und das Blut wurde gleich behandelt wie das der Patienten.

Ein Nachteil aller bisherigen Verfahren (incl. Durchflusszytometrie) ist, dass es durch ein positives Testresultat nicht möglich ist, eine pIMT von einer sIMT zu unterscheiden. Ist der Nachweis Tc-geb. AK positiv, so kann es sich um Auto-AK gegen ein Antigen der Tc-membran, um gebundene Immunkomplexe an den Fc-Rezeptor auf der Tc-oberfläche, um AK, die an ein Plättchenantigen gebunden sind, das durch einen Krankheitsprozess verändert wurde oder um AK gegen ein Fremdanigen, welches auf der Tc-oberfläche haftet, handeln (LEWIS et al., 1995a).

In der Humanmedizin wird ein Glykoprotein-spezifischer Enzymimmuntest (MAIPA „Monoclonal antibody immobilization of platelet antigens“-Assay) eingesetzt. Mit Hilfe monoklonaler AK (Maus) wird eine direkte Identifizierung der von einem AK erkannten Glykoproteine möglich (KIEFEL, 1992). Test-Tc werden in dem zu untersuchenden Serum inkubiert, anschließend gewaschen und in Verdünnungsreihen mit monoklonalen AK bebrütet. Diese sollen mit einer Determinante auf dem gleichen Glykoprotein reagieren, das auch als Zielantigen für den zu untersuchenden humanen AK vermutet wird. Reagieren sie, dann entsteht auf der Tc-membran ein trimolekularer Komplex, der die Grundlage für den AK-Nachweis im MAIPA-Assay ist. Die Tc werden mit einem Detergens solubilisiert und das Lysat wird in Mikrotiterplatten pipettiert, die zuvor mit Ziege-Antimaus-IgG beschichtet wurden. Nun können die humanen AK am immobilisierten Glykoprotein mit peroxidase-markierten Antihuman-IgG nachgewiesen werden. Der MAIPA ist geeignet, um plättchenreaktive AK im Serum nachzuweisen und die Tc-ständigen Auto-AK zu lokalisieren (KIEFEL und SANTOSO, 1996). Bisher konnte der MAIPA jedoch nicht in der Tiermedizin verwendet werden.

In unserer Studie wurden 42 thrombozytopenische und 47 gesunde Katzen mittels Durchflusszytometrie auf Tc-geb. AK untersucht. Wie auch in einer Studie beim Hund hatten alle 47 gesunden Kontrolltiere ein negatives Testergebnis (ENGELBRECHT, 2001). 19 der 42 thrombozytopenischen Katzen hatten ein positives Testergebnis, 17 von diesen 19 Tieren hatten eine sekundäre immunbedingte Thrombozytopenie, da mögliche ursächliche Erkrankungen diagnostiziert werden konnten. Bei einer Katze wurde eine pIMT und bei einer weiteren ein Evans´ Syndrom vermutet. Die Diagnose beruhte auf dem Ausschluss anderer Grunderkrankungen, einer hochgradigen Thrombozytopenie, dem Nachweis thrombozytengebundener AK und dem Ansprechen auf eine immunsuppressive Therapie. Insgesamt wurden drei Katzen, die Tc-geb. AK positiv waren und eine Katze mit negativem Ergebnis erneut auf Tc-geb. AK untersucht. Die Katze mit Evans´ Syndrom zeigte zu Beginn ein positives Testergebnis, bei einer Kontrolle nach sechs Monaten Glukokortikoidtherapie

lag ebenfalls noch ein positives Resultat vor. Erst nach 11-monatiger Therapie konnten keine Tc-geb. AK mehr nachgewiesen werden, wobei die Tc-werte noch nicht im physiologischen Bereich lagen. Bei der Katze mit pIMT lagen bei der Erstvorstellung und bei der ersten Kontrolluntersuchung nach zehn Tagen unter Glukokortikoiden Tc-geb. AK in der Blutprobe vor, doch nach drei Monaten Therapie hatte die Katze ein negatives Testresultat. KOHN et al. (2000) beschrieben, dass bei sieben Hunden mit pIMT der Nachweis Tc-geb. AK zuerst positiv, dann nach 7-32 Tagen Kortisontherapie negativ war. Warum bei den beiden Katzen mit IMT länger als bei den Hunden Tc-geb. AK nachgewiesen werden konnten, ist unklar. Bei einer Katze mit Lymphom wurden bei einem Tc-wert von 74.000/ μ l Tc-geb. AK nachgewiesen, zwölf Tage später, in denen die Katze nicht immunsuppressiv behandelt wurde, lag bei Tc-werten von 49.000/ μ l ein negatives Untersuchungsergebnis vor. Die Katze wurde nur symptomatisch behandelt, das negative Testergebnis könnte durch das Absinken des AK-spiegels unter die Nachweisgrenze zu erklären sein.

ROSENFELD et al. (1987) erzielten beim Nachweis Tc-geb. AK mittels Durchflusszytometrie bei Menschen mit IMT eine Sensitivität von 90,9 %. In einer Studie von ENGELBRECHT (2001) beim Hund hatten alle Hunde mit vermuteter pIMT (n=15) Tc-geb. AK. Zwei Hunde, beide ebenfalls ohne Grunderkrankung, hatten ein negatives Testergebnis, allerdings wurden diese Hunde seit 1 bzw. 4 Wochen mit Glukokortikoiden behandelt. 26 weitere Hunde hatten ein positives Ergebnis, sie litten an anderen immunologischen Erkrankungen (n = 9, z. B. Evans´ Syndrom) und anderen Grunderkrankungen (n = 17, z. B. Ehrlichiose oder Babesiose).

4.3 Immunbedingte Thrombozytopenie

Eine primäre immunbedingte Thrombozytopenie (pIMT) als isolierte Erkrankung ist bisher bei Katzen nur sehr selten beschrieben worden (HARVEY und GASKIN, 1980, JORDAN et al., 1993, GARON et al., 1999, TASKER et al., 1999). Weiterhin wurde eine IMT in Verbindung mit immunhämolytischer Anämie (TYLER et al., 1991) und SLE (GABBERT, 1983) gesehen. Im Vergleich dazu kommt die pIMT beim Hund deutlich häufiger vor: in einer Studie hatten 15 von 270 (5,6%) thrombozytopenischen Hunden eine pIMT (ENGELBRECHT, 2001) und in einer weiteren Untersuchung litten 48 von 987 (5%) Hunden an einer pIMT (GRINDEM et al., 1991).

In der vorliegenden Arbeit wurde von Januar 1999 bis Juni 2000 bei nur 1 von 63 Katzen (1,6%) die Diagnose pIMT gestellt. Die Diagnose beruhte, wie auch beim Hund, auf dem

Ausschluss anderer Erkrankungen, einer hochgradigen Thrombozytopenie, dem Nachweis Tc-geb. AK und dem Ansprechen auf eine immunsuppressive Therapie.

Bei dieser Katze konnten zweimal im Abstand von 14 Tagen Tc-geb. AK nachgewiesen werden. Der Coombs-Test war negativ. Die Tc stiegen unter immunsuppressiver Therapie an, und ein nach 3 Monaten wiederholter Tc-geb. AK-Test verlief mit negativem Ergebnis.

Die vier Katzen in den vier Fallberichten, in denen eine pIMT vermutet wurde, zeigten wie auch die Katze dieser Studie tiefe, manuell geschätzte oder manuell gezählte Tc-werte von 1.000 Tc/ μ l (HARVEY und GASKIN, 1980), 1.000 Tc/ μ l (JORDAN et al., 1993), 85.000 Tc/ μ l (automatisch gezählt) (GARON et al., 1999) und 15.000 Tc/ μ l (TASKER et al., 1999).

Die Katzen litten übereinstimmend mit unseren Beobachtungen an spontanen Oberflächenblutungen wie Petechien oder Ekchymosen. In der Studie von JORDAN et al. (1993) gingen weitere Ergebnisse der klinischen Untersuchung nicht in den Bericht ein, die Katzen aus den Studien von GARON et al. (1999) und TASKER et al. (1999) zeigten ein deutliches systolisches Herzgeräusch. Von den 4 Katzen hatten 3 eine z.T. hochgradige Anämie (Hkt 0,18 l/l, 0,07 l/l, JORDAN et al. [1993] berichten nur von Anämie). Die 4. hatte eine relative Retikulozytenzahl von 6,3% bei normalem Hämatokrit (0,45 l/l). Die Katze in unserer Studie zeigte zu Beginn einen Hämatokrit von 0,15 l/l. Es wurde vermutet, dass die Anämie durch den Blutverlust durch hochgradiges Zahnfleischbluten entstanden war.

Nur bei einer der Katzen der Fallberichte mit Verdacht auf pIMT wurden immunologische Studien durchgeführt: in der direkten Immunhistochemie konnten megakaryozytäre AK auf Megakaryozyten im Knochenmark nachgewiesen werden, nicht aber frei zirkulierend im Serum (TASKER et al., 1999). Die Autorin vermutete, dass zu dem Zeitpunkt der Untersuchung die meisten AK schon an Megakaryozyten gebunden hatten und damit nicht mehr frei im Serum vorlagen. Da FeLV, FIV und Rickettsien durch serologische Untersuchungen ausgeschlossen waren, mittels klinischer Chemie, Hämatologie, radiologischen und sonographischen Untersuchungen keine Grunderkrankung festgestellt werden konnte und ein positiver Nachweis von antimegakaryozytären AK vorlag, wurde die Diagnose pIMT gestellt.

Bei einer weiteren Katze unserer Studie wurde neben einer IMT mit schwerer Thrombozytopenie (10.000 Tc/ μ l) eine Coombs-positive Anämie festgestellt. Da auch bei dieser Katze zu diesem Zeitpunkt keine weiteren Erkrankungen gefunden werden konnten, wurde ein Evans´ Syndrom vermutet. In den ersten beiden Untersuchungsproben zu Beginn und nach 6 Mon. konnten Tc-geb. AK nachgewiesen werden, erst nach 11 Monaten war das Testergebnis negativ. Obwohl die Katze mit immunsuppressiven Medikamenten behandelt

wurde (Prednisolon), stiegen die Tc-werte nur geringfügig (auf max. 106.000/ μ l) an, allerdings normalisierte sich der Hämatokrit.

Auch JOSHI et al. (1979) beschrieben bei einer Katze ein Evans' Syndrom. Sie hatte Tc-werte von 16.000 Tc/ μ l, Petechien und Ekchymosen und einen Hämatokrit von 0,06 l/l. Die Autoren konnten neben einem positiven Coombs-Test antimegakaryozytäre AK durch direkte und indirekte Immunfluoreszenz nachweisen. Ein Plättchen-Faktor-3-Test zeigte zusätzlich ein positives Resultat.

Über die Inzidenz primärer IMT bei Katzen lässt sich keine Aussage treffen, da Katzen mit Thrombozytopenie vermutlich nur selten klinisch auffällig sind und somit selten diagnostisch abgeklärt werden.

Von einer sekundären immunbedingten Thrombozytopenie (sIMT) spricht man, wenn neben einem positiven Tc-geb. AK-nachweis eine Grunderkrankung diagnostiziert werden kann. Diese Grunderkrankungen können andere immunvermittelte Erkrankungen (z. B. IHA, SLE), Neoplasien, bakterielle, virale, parasitäre Infektionen sowie Medikamente und Bluttransfusionen sein (WERNER und GORMAN, 1984, GASCHEN et al., 1992, KRISTENSEN et al., 1994, LEWIS et al., 1995a, ENGELBRECHT, 2001). In einer Studie mit 268 Hunden wurde bei 17 Hunden die Verdachtsdiagnose sIMT gestellt. Als Grundkrankheiten lagen Ehrlichiose (4), Ehrlichiose/Babesiose (1), Ehrlichiose/Polyarthrit (1), Babesiose (2), Babesiose/Leishmaniose (2), Lymphom (2), Abszess (1), Prostatitis (1), Lebertumor (1) und Milztumor (1) vor; bei einem Hund trat die Thrombozytopenie nach einer Bluttransfusion auf (ENGELBRECHT, 2001). In der vorliegenden Studie wurde bei 17/63 Katzen (27%) eine sIMT durch den positiven Nachweis von Tc-geb. AK vermutet. Als mögliche Auslöser für eine sIMT bei den Katzen lagen virale (FIP [3], FeLV [2], FIV [2]) und bakterielle Erkrankungen (Pyelonephritis [1]) Infektionskrankheiten oder entzündliche (Fettgewebsnekrose [4], Hepatitis [1]) und Neoplasien (Lymphom [2], Leukämie [1]) vor. Eine weitere Katze litt an Hyperthyreose und Kardiomyopathie. Sechs von diesen 17 Katzen hatten einen negativen Coombs-Test, eine Katze (FeLV) hatte einen positiven Test und bei 10 Katzen wurde kein Coombs-Test durchgeführt.

Bei positiven Testergebnissen ist es nicht möglich, die Art der AK (Auto-AK gegen ein Antigen der Tc-membran, gebundene Immunkomplexe an den Fc-Rezeptor 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) zu unterscheiden (LEWIS et al., 1995a). Es ist aber wahrscheinlich, dass

immunologische Prozesse für die Zerstörung der Plättchen verantwortlich sind. Ein negatives Testergebnis ist damit hilfreich, eine IMT auszuschließen. Ein positives Testergebnis ist jedoch nicht spezifisch für eine pIMT, und andere Ursachen einer IMT bedürfen einer sorgfältigen Abklärung.

In dieser Studie konnten bei den unterschiedlichsten Erkrankungen Tc-geb. AK bei der Katze nachgewiesen werden. In der Pathogenese der felines Thrombozytopenie könnte die immunvermittelte Zerstörung eine wichtigere Stellung einnehmen als bisher vermutet wurde.

4.4 Blutungen bei der thrombozytopenischen Katze

In der Studie von JORDAN et al. (1993) wurden bei 9 von 41 Katzen Spontanblutungen beobachtet. Die Blutungen zeigten sich in Form von Epistaxis, Retinablutungen, Hyphäma, Hämothorax, Hämatemesis und hämorrhagischer Enteritis, nur zwei Katzen wiesen Petechien auf. Die Blutungen standen mit Tc-werten von $< 30.000/\mu\text{l}$ in Zusammenhang und die Katzen litten an Neoplasien ($n = 5$), FeLV-Infektionen ($n = 2$), pIMT ($n = 1$) und Eisenmenger's Syndrom ($n = 1$). Neun von 41 Katzen hatten einen Tc-wert $< 10.000/\mu\text{l}$, aber 4 dieser 9 Katzen hatten keine Blutungen.

In einer anderen Untersuchung zeigten 9 von 105 mit Propylthiouracil behandelten Katzen Spontanblutungen (Petechien in Haut [4], Blutungen aus der Maulhöhle [3], Blutungen aus dem Ohr [2], Hämatemesis [1]). Die Tc-werte waren bei allen 9 Katzen $< 62.000 \text{ Tc}/\mu\text{l}$ und bei 8 der 9 Katzen $< 50.000 \text{ Tc}/\mu\text{l}$ (PETERSON et al., 1984). In einer weiteren Arbeit von PETERSON et al. (1988) wiesen 6 von 262 Katzen nach der Behandlung mit Methimazol Blutungen (Epistaxis oder Blutungen aus dem Maul) auf. Insgesamt zeigten 5 dieser Katzen eine Thrombozytopenie mit Tc-werten $< 75.000 \text{ Tc}/\mu\text{l}$ und bei einer Katze war die Ursache für die Blutungen, die nach einer Venenpunktion begannen, ungeklärt (PETERSON et al., 1988).

Bei weiteren Berichten über Spontanblutungen wurden jeweils einzelne Fälle dargestellt, bei denen eine IMT als Ursache für die Thrombozytopenie vermutet wurde (JOSHI et al., 1979, GARON et al., 1999, TASKER et al., 1999).

Insgesamt hatten in der vorliegenden Studie 7 von 63 Katzen Spontanblutungen. Die 7 Katzen wiesen Tc-werte zwischen 10.000 und $57.000 \text{ Tc}/\mu\text{l}$ auf ($3/7 < 30.000 \text{ Tc}/\mu\text{l}$); 16 von 63 Katzen zeigten eine hochgradige Thrombozytopenie ($\text{Tc} < 40.000 \text{ Tc}/\mu\text{l}$), jedoch bluteten nur 4 dieser Katzen, d.h. 12 Katzen hatten Tc-werte $< 40.000 \text{ Tc}/\mu\text{l}$, ohne jedoch spontan zu

bluten. Alle spontanblutenden Katzen in unserer Studie wurden auf Tc-geb. AK untersucht. Bei zwei Katzen mit FIV und jeweils einer Katze mit IMT, Evans´ Syndrom und Leukämie konnten AK nachgewiesen werden, während der Tc-geb. AK-Test bei einer weiteren Katze mit FIV und einer mit einer erythroiden und megakaryozytären Knochenmarkaplasie negativ war. In der Arbeit von JORDAN et al. (1993) traten bei 5 thrombozytopenischen Katzen mit Neoplasien Blutungen auf (von 16 Katzen mit Neoplasien insgesamt), während in unserer Studie nur 1 von 10 Katzen mit Neoplasien Spontanblutungen zeigte.

Spontanblutungen aufgrund von Thrombozytopenien sind bei der Katze im Gegensatz zum Hund selten. Sie entstehen bei Haustieren nur selten bei Tc-werten $> 30.000/\mu\text{l}$ (COUTO, 2003) und zwischen $30.000-50.000/\mu\text{l}$ erst nach geringfügigen Traumata (McMILLAN, 1983), während nach REAGAN und REBAR (1995) Spontanblutungen gewöhnlich bei Tc-werten < 50.000 Tc/ μl auftreten sollen. Beim Menschen treten Blutungen bei Tc-werten $< 20.000/\mu\text{l}$ auf, wenn keine Thrombozytopathie und / oder eine zusätzliche Gerinnungsstörung vorliegt (MERTELSMANN, 2003, RETZLAFF und MESTERS, 2004). Übereinstimmend mit der Literatur zeigte sich auch in unserer Studie, dass Katzen sehr niedrige Tc-werte tolerieren können, ohne spontan zu bluten. Eine Erklärung für das leistungsfähige Hämostasesystem der Katze könnte sein, dass Katzenthrombozyten leicht aktivierbar sind. Die Tc lassen sich leichter durch Aggregationsinduktoren stimulieren als vergleichsweise die des Hundes (HART und NOLTE, 1991). HART und NOLTE (1991) konnten in ihren Untersuchungen zeigen, dass die Schwellenkonzentrationen für Kollagen zur Aggregationsauslösung bei der Katze ca. fünf- bis 15mal niedriger als beim Hund und ca. zwei- bis fünfmal niedriger als beim Menschen liegen. Die aggregationsauslösende ADP-Konzentration für die Tc der Katze liegt ähnlich wie beim Menschen, beim Hund dagegen wird ein stärkerer Stimulus zur irreversiblen Aggregation benötigt. Von dem Aggregationsinduktor Thrombin wurde bei der Katze gegenüber dem Hund ca. zehnmals weniger benötigt (HART und NOLTE, 1991).

Durch die Aktivierung der Thrombozyten kommt es unter anderem zur Freisetzung des Serotonins. Serotonin bewirkt lokal eine reflektorische Vasokonstriktion. Die Strömungen des Blutes und das elektrische Strömungspotential ändern sich, wodurch Thrombozyten weiter aktiviert werden (MEYERS et al., 1982, NOLTE, 2003). In einer Studie von MEYERS et al. (1982) zeigte sich, dass die dense-Granula der Katzen 3mal bzw. 1,5mal soviel Serotonin enthalten als vergleichsweise die dense-Granula von Menschen oder Hunden. Serotonin als starker Vasokonstriktor induzierte eine primäre Plättchenaggregation bei den meisten Spezies und bei Katzen auch die sekundäre Aggregation. Zudem wirkt es potenzierend auf die

Wirkung anderer Aggregationsagonisten (DODDS, 1978). Ebenso spielt neben der Tc-aktivität die Stabilität der endothelialen Membranen eine Rolle (z. B. geringere Stabilität bei Vaskulitis) (CALLAN, 2000). Vaskulitiden entstehen entweder durch die Fortleitung von Entzündungen aus umgebenden Inflammationen auf die Gefäße oder durch Infektionserreger, Endotoxine, Exotoxine und Immunreaktionen. Das Endothel wird geschädigt, es kommt zur Kollagenfreisetzung, zur Mikrothrombenbildung und Aktivierung des Komplementsystems, weiße Blutzellen werden über Chemotaxis herbeigelockt und Lysozyme werden freigesetzt. Die Folge ist eine weitere Gefäßschädigung (KRAFT, 2003).

4.5 Schleimhautblutungszeit (BMBT)

In einer Studie von PARKER et al. (1988) wurde die BMBT mit einem zweiseitigen Inzisionsschnäpper (2 Schnitte: 6 mm lang x 1 mm tief) an 30 gesunden Katzen durchgeführt. Die Schleimhautblutungszeit lag im Bereich von $1,9 \pm 0,5$ Min.. Von einer BMBT von $1,4 \pm 0,3$ Min. (erstellt an 15 gesunden Katzen) berichtete eine weitere Untersuchung (COWLES et al., 1992). Es wurden einschneidige Inzisionsschnäpper verwendet, die einen standardisierten Schnitt von ebenfalls 6 mm Länge und 1 mm Tiefe setzten. Der Vorteil der BMBT mittels Inzisionsschnäpper ist die einfache standardisierte Durchführung, der kleine, sterile Schnitt und die kurze Blutungszeit. Nachteilig erscheint, dass die Katzen die Messung der BMBT nicht ohne Sedation tolerieren.

In unserer Studie wurde das Simplate® Pediatric (3 mm x 0,5 mm) bei 35 Katzen eingesetzt. Der Erfahrungsbereich wurde aus dem Mittelwert (± 2 Standardabweichungen) der BMBT von 15 gesunden Katzen erstellt und lag bei $55,3 \pm 43,2$ Sek..

Die 7 thrombozytopenischen Katzen hatten im Durchschnitt eine signifikant längere BMBT (104,7 Sek.) als die gesunden Tiere, während der Median 140 Sek. über dem der gesunden Katzen lag. Im Vergleich dazu unterschied sich die BMBT der erkrankten, nicht thrombozytopenischen Katzen nur unwesentlich von dem Erfahrungswert der gesunden Katzen (9,7 Sek., der Median wich um 15 Sek. von dem Median der gesunden Tiere ab). Aber auch die Spannbreite musste beachtet werden: thrombozytopenische Katzen konnten Werte innerhalb der Erfahrungsbereiche haben.

Im Vergleich zu der Studie von PARKER et al. (1988) und COWELS et al. (1992) lag die BMBT der gesunden Tiere in unserer Studie im Durchschnitt um 58,7 bzw. um 29,3 Sek. niedriger, was vermutlich durch den kürzeren und oberflächlicheren Schnitt zu erklären ist.

Auch in der Humanmedizin konnte der Unterschied zwischen Simplate 1 und Simplate® Pediatric festgestellt werden. Bei 25 gesunden Kindern und Neugeborenen wurde erstmals der Schnäpper Simplate® Pediatric am Unterarm eingesetzt und die Blutungszeit lag mit 4,30 Min. \pm 1,02 niedriger als die durch Simplate 1 hervorgerufene BMBT (DAUZENBERG et al., 1989). Der Unterschied der BMBT der Katze zu der Blutungszeit des Menschen mag unter anderem in dem leistungsfähigen Hämostasesystem der Katzen zu sehen sein. So sind die Tc der Katze fast 2-3-mal so groß wie die Tc der Menschen. Weiterhin sind die Tc aktiver als die des Menschen und die Schwellenkonzentration für Kollagen liegt 2-5-mal niedriger als beim Menschen (HART und NOLTE, 1991).