

V. Diskussion

1. Primäre immunbedingte Thrombozytopenie

Von Januar 1997 bis Januar 1999 wurde bei 15 von 268 thrombozytopenischen Hunden (5,6 %) die Diagnose pITP gestellt. Die Diagnose beruhte auf einer Thrombozytopenie $< 150.000/\mu\text{l}$, dem Ausschluß anderer Erkrankungen, dem Nachweis Tc-gebundener Antikörper und dem Ansprechen auf die immunsuppressive Therapie. Unter 987 Hunden mit Thrombozytopenie wurde bei 48 Hunden (5 %) eine ITP diagnostiziert (GRINDEM et al., 1991). Allerdings wurde in dieser Studie von einer ITP nur bei Vorliegen eines positiven ANA-Titers $\geq 1:80$, der Präparation von Lupus erythematodes-Zellen, dem Ansprechen auf die immunsuppressive Therapie oder Splenektomie gesprochen. Insbesondere Tc-gebundene Antikörper wurden nicht bestimmt. Im Rahmen von IHA (n=3) bzw. SLE (n=1) wurde bei 4 Hunden eine ITP diagnostiziert. Ein Nachweis Tc-gebundener Antikörper erfolgte nicht (COCKBURN und TROY, 1986).

1.1. Anamnese:

Bei den 15 Hunden mit pITP wurden im Vorbericht bei 6 Tieren Angaben zu einem Auslandsaufenthalt gemacht. Alle Titerbestimmungen von Blutparasitosen gaben keinen Hinweis auf das Vorliegen dieser Erkrankungen. Kein Hund war länger als einen Tag mit Medikamenten vorbehandelt. Zwei Hunde waren 2 Tage mit Glukokortikoiden vorbehandelt. Kein Tier wurde weniger als 4 Wochen vor Erkrankungsbeginn geimpft.

Die Patienten waren in unserer Studie 2-18 Tage bis zur Erstvorstellung erkrankt. Dagegen schwankte die Erkrankungsdauer bei den von WILLIAMS und MAGGIO-PRICE (1984) untersuchten Hunden zwischen 1 Tag und 6 Monaten. Es wurden allerdings keine Angaben gemacht, ob die Patienten bereits über längere Zeiträume vorbehandelt waren.

Bei anamnestisch häufig erhobenen Befunden wie Anorexie, Schwäche und Apathie glichen die Angaben der Literatur (FELDMAN et al., 1985; JACKSON und KRUTH, 1985). Neben Apathie (n=6) und Inappetenz (n=2) lag bei 8 Hunden aber auch ein ungestörtes Allgemeinbefinden vor.

1.2. Alters-, Rasse-, Geschlechtsverteilung:

An einer ITP können Hunde jeden Alters erkranken. Die Angaben reichen von 7 Monaten bis zu 15 Jahren mit einem Durchschnittsalter zwischen 5,5 und 6,4 Jahren (WILKINS et al., 1973; WILLIAMS und MAGGIO-PRICE, 1984; LEWIS et al., 1995b). Das Alter der erkrankten Patienten in unserer Studie lag zwischen 6 Monaten und 10 Jahren (Durchschnittsalter 6,1 Jahre) und korrelierte mit den Literaturangaben, wobei 80 % der Patienten jünger als bzw. 6 Jahre alt waren.

Unterschiedlich wird der Anteil der Geschlechter bei den erkrankten Patienten beurteilt. Während zum Teil ein überproportionales Auftreten der Erkrankung bei weiblichen Tieren (69 %) beobachtet wird (WILLIAMS und MAGGIO-PRICE, 1984), gaben andere Autoren ein ausgeglichenes Geschlechtsverhältnis (7 männliche, 8 weibliche Tiere) an (JANS et al., 1990). In der aktuellen Untersuchung waren von 15 Patienten mit pITP 4 Tiere männlich (27 %) und 11 Tiere weiblich (73 %).

Das Rassespektrum war mit 11 Rassen breit gefächert. Mit insgesamt 3 erkrankten Cockerspaniern und 3 Golden Retrievern waren diese Rassen überrepräsentiert. Auch in anderen Studien war der Cockerspaniel überrepräsentiert (WILKINS et al., 1973; WILLIAMS und MAGGIO-PRICE, 1984; JANS et al., 1990). Der Anteil der Mischlingshunde lag zwischen 27 % und 31 % (WILLIAMS und MAGGIO-PRICE, 1984; JANS et al., 1990). In unserer Arbeit erkrankte kein Mischlingshund an isolierter pITP.

1.3. Klinische Befunde:

Häufige Anzeichen für erhöhte Blutungsneigung sind petechiale Blutungen in Nasen-, Maul-, Vaginalschleimhaut, in der Haut des Abdomens sowie Zahnfleischblutungen und Ekchymosen der Haut, an Unterbrust und Unterbauch. Seltener treten Epistaxis, sklerale und retinale Blutungen, Hyphäma, Hämaturie, Scheidenblutungen und Hämatemesis auf (JOSHI und JAIN, 1976; FELDMAN et al., 1985; JACKSON und KRUTH, 1985). In vorliegender Arbeit wurden bei 11 Hunden bereits Anzeichen für erhöhte Blutungsneigung durch den Besitzer bemerkt. Häufige Blutungsanzeichen waren petechiale Blutungen in Haut und Schleimhäuten (n=10), Zahnfleischbluten (n=4) sowie Meläna (n=3). Seltener waren Ekchymosen der Haut (n=1) und Epistaxis (n=1). Sklerale und retinale Blutungen und Hyphäma wurden nicht beobachtet. Eine leichte bis deutlich ausgeprägte Hämaturie konnte dagegen bei 4 Hunden nachgewiesen werden. Auch bei Menschen mit ITP ist eine Hämaturie ein häufig auftretender Befund, wohingegen Meläna eher selten auftritt (BUSSEL und CINES, 1995). Die von WILKINS et al. (1973) beschriebenen tödlich verlaufenden Blutungen wie subdurales Hämatom und Hämothorax mit Herztamponade kamen bei unseren Patienten nicht vor. Auch in der Humanmedizin sind intrakranielle Hämorrhagien seltene Befunde (BUSSEL und CINES, 1995). Deutliche Anämien werden auf einen Blutverlust durch Meläna zurückgeführt (WILLIAMS und MAGGIO-PRICE, 1984). Auch in dieser Studie war bei 3 Hunden eine schwere bis mittelgradige Blutungsanämie auf Meläna zurückzuführen.

Eine Splenomegalie ist ein ungewöhnlicher Befund bei der ITP des Hundes (LEWIS und MEYERS, 1996a). Dagegen zeigte die röntgenologische und sonographische Untersuchung der Patienten mit pITP in vorliegender Arbeit bei 46 % der Hunde eine isolierte und bei 13 % der Patienten eine kombinierte Hepato-/Splenomegalie. Möglicherweise wurden in anderen Untersuchungen nicht alle Patienten, wie das in dieser Studie der Fall war, röntgenologisch und sonographisch untersucht. Gering mit Antikörpern beladene Plättchen werden in der Milz und schwer beladene Thrombozyten dagegen durch Makrophagen in der Leber zerstört (SHULMAN und REID, 1994). Beim Menschen schließt eine Splenomegalie die Diagnose pITP gewöhnlich aus. 97 % der Patienten mit ITP zeigen keine Splenomegalie. Jedoch gilt das nicht immer bei Kindern mit akuter ITP (KARPATKIN, 1980). Auch andere Autoren halten eine Splenomegalie bei Menschen mit chronischer ITP für ungewöhnlich. Liegt sie dennoch vor, so liegt meistens eine Grunderkrankung vor, wie z.B. SLE oder lymphoproliferative Erkrankungen (McMILLAN, 1983; BUSSEL und CINES, 1995).

1.4. Labordiagnostische Befunde:

Die ITP geht gewöhnlich mit einer schweren Thrombozytopenie einher. Es wurde von Thrombozytenzahlen zwischen 3.000-60.000/µl und zwischen 500-66.000 Thrombozyten/µl berichtet (JOSHI und JAIN, 1976; JACKSON und KRUTH, 1985). In vorliegender Untersuchung wurde eine pITP bei Patienten mit Plättchenzahlen zwischen 0-74.000/µl diagnostiziert. Bei 3 dieser Patienten war die Thrombozytopenie ein Zufallsbefund. Der Anteil stark thrombozytopenischer Patienten mit Thrombozytenzahlen < 30.000/µl lag bei 14 Hunden (93 %), wobei 11 dieser Hunde Blutungen zeigten. Der Prozentsatz der diagnostizierten Patienten mit ITP stellt nur die Spitze des Eisbergs dar, da zahlreiche Menschen mit einer Thrombozytopenie < 150.000/µl ohne Blutungsanzeichen leben (KARPATKIN, 1980).

Ein Indikator für die immunvermittelte Zerstörung der Plättchen ist das Vorliegen einer Mikrothrombozytose. Mikrothrombozyten entstehen durch Zerstörung großer, stark mit Antikörper beladener Plättchen (ZUCKER-FRANKLIN und KARPATKIN, 1977). Untersuchungen zeigten, daß 17 von 31 Hunden mit ITP und nur 2 von 37 Hunden mit nicht immunbedingter Thrombozytopenie eine Mikrothrombozytose aufwiesen (NORTHERN und TVEDTEN, 1992). In unserer Studie wurde das MPV bei 6 Hunden mit pITP bestimmt, jedoch wies kein Hund eine Mikrothrombozytose auf.

Ursache einer Anämie bei Patienten mit ITP ist entweder eine Blutungsanämie oder eine IHA (LEWIS und MEYERS, 1996a). In klinischen Studien waren 10 (66 %) von 15 Patienten mit ITP bzw. 45 (83 %) von 54 Tieren anämisch (WILKINS et al., 1973; WILLIAMS und MAGGIO-PRICE, 1984). Mit 53 % lag der Anteil der anämischen Patienten bei Hunden mit isolierter pITP in vorliegender Studie etwas unter den Angaben aus der Literatur.

Die Gesamtleukozytenzahl und das Differentialblutbild sind bei Hunden mit ITP unterschiedlich. Bei 15 Hunden mit ITP wurde bei 8 eine Leukozytose, bei 6 normale Leukozytenzahlen und bei einem Tier eine Leukopenie festgestellt (WILKINS et al., 1973). Bei 11 Hunden mit ITP wurde bei 2 eine Leukozytose mit Neutrophilie und Linksverschiebung und bei einem Hund eine Leukopenie nachgewiesen (JOSHI und JAIN, 1976). Die Befunde zu Leukozytenzahl und Differentialblutbild in vorliegender Studie deckten sich mit denen aus der Literatur annähernd. Nur ein Patient mit isolierter pITP zeigte eine Leukopenie, bei 8 Hunden lagen die Leukozyten im Referenzbereich und eine leichte bis hochgradige Leukozytose hatten 6 (40 %) Patienten. Eine Neutrophilie mit Linksverschiebung wurde bei einem Hund nachgewiesen.

Die Literaturangaben zu Parametern aus der klinisch-chemischen Blutuntersuchung sind selten und beschränken sich meist auf die Angaben des Plasmaproteingehaltes. Deutliche Veränderungen von Leber- und Nierenwerten liegen bei der pITP in der Regel nicht vor. Von einem Hund mit erniedrigtem Plasmaprotein nach Blutung wurde berichtet (JOSHI und JAIN, 1976). Bei einem Neufundländer mit ITP wurde eine Hypoproteinämie (5,1 g/dl) mit deutlicher Hypalbuminämie (1,9 g/dl) nachgewiesen (WARD, 1980). In vorliegender Studie hatten 3 Hunde eine Hypoproteinämie und Hypalbuminämie, die von einer Blutungsanämie herrührten. Isoliert erhöhte AP-Werte lagen bei 4 Hunden vor, allerdings war ein Hund mit Prednisolon vorbehandelt. Je ein Hund zeigte eine ALT- und GLDH-Erhöhung bzw. AP-/ALT-Erhöhung, wobei diese Patienten einmalig mit prednisolonhaltigen Präparaten vorbehandelt waren.

Die Prothrombinzeit war bei allen untersuchten Hunden im Referenzbereich (WILKINS et al., 1973). Andere Daten bezüglich der plasmatischen Gerinnung lagen nicht vor. Die in dieser Studie bei 12 Hunden mit pITP bestimmte plasmatische Gerinnung (PT, PTT) lag jeweils im Normbereich. Bei Patienten mit ITP ohne Komplikationen sollten die Parameter der plasmatischen Gerinnung im Normbereich liegen (THOMASON und FELDMAN, 1985).

Bei Menschen mit pITP sind im Knochenmarkspunktat normale bis gesteigerte Megakaryozytenzahlen zu finden (SHULMAN und REID, 1994). Bei Hunden mit ITP sind jedoch normale oder gesteigerte Megakaryozytenzahlen nicht immer nachzuweisen (LEWIS und MEYERS, 1996a). Bei 56 % von 54 Hunden mit ITP wurden in einer Studie erhöhte Megakaryozytenzahlen, bei 24 % eine normale Anzahl der Megakaryozyten und bei 20 % verringerte Megakaryozytenzahlen gefunden. Mit verringerten Megakaryozytenzahlen wurde eine schlechtere Prognose verbunden (WILLIAMS und MAGGIO-PRICE, 1984). WILKINS et al. (1973) führten bei 2 Hunden eine Knochenmarkspunktion durch und fanden keine Zunahme der Megakaryozytenzahlen. In vorliegender Arbeit wurde das Knochenmark nur selten punktiert, da die Tc-Zahlen bei 13 Hunden mit pITP nach 2-11 Tagen ($\bar{\text{O}}$ 4,4 Tage) anstiegen, und daher eine Knochenmarkspunktion nur selten indiziert erschien. Bei 2 Patienten wurde wenige Tage nach Diagnosestellung Knochenmark punktiert, es ließen sich normale und zahlreiche Megakaryozyten (n=1) finden. Sind nur wenig Megakaryozyten nachzuweisen und finden sich normale Zahlen myeloider und erythroider Vorstufen, so muß auch an eine Antikörperbildung gegen Megakaryozyten gedacht werden (JAIN und SWITZER, 1981; FELDMAN et al., 1988). Neben der Beurteilung der Megakaryozytenzahlen läßt sich im Knochenmarkspunktat auch die Morphologie der Megakaryozyten beurteilen. So finden sich bei Hunden mit ITP häufig unreife und reife Megakaryozyten (THOMASON und FELDMAN, 1985). Auch bei Menschen mit ITP finden sich im Knochenmark Megakaryozyten im Reifestadium, die durch Granularitätsverlust, geringe Plättchenabspaltung und degenerative Erscheinungen an Zellkern und Zytoplasma gekennzeichnet sind (KARPATKIN, 1980). Wird eine Knochen-

marksuntersuchung nicht durchgeführt, so kann der Nachweis von Makrothrombozyten im Blutausschlag ein Hinweis für eine adäquate Megakaryozytopenie sein. So zeigten von 60 Hunden mit Thrombozytopenie verschiedener Ursachen 44 mit einem MPV > 12 fl eine adäquate Knochenmarksantwort und nur 2 mit einem MPV > 12 fl eine unzureichende Reaktion des Knochenmarks (SULLIVAN et al., 1995). In unserer Arbeit zeigten 2 Hunde mit Megathrombozyten und isolierter pITP eine adäquate Knochenmarksantwort (normale bzw. erhöhte Megakaryozytenzahlen).

1.5. Nachweisverfahren für Tc-gebundene Antikörper:

Seit einigen Jahren werden Tc-gebundene Antikörper zur Bestätigung der Diagnose ITP mittels verschiedener Methoden wie indirektem (CAMPBELL et al., 1984) und direktem ELISA (LEWIS et al., 1995b; LEWIS und MEYERS, 1996b), Radioimmunoassay (BLOOM et al., 1985), Immunfluoreszenz (KRISTENSEN et al., 1994b) und Durchflußzytometrie (LEWIS et al., 1995a) auch beim Hund bestimmt. Dieses Nachweisverfahren hat sich als nützlich erwiesen, eine immunbedingte Zerstörung der Thrombozyten festzustellen. 19 von 21 Hunden, bei denen eine pITP vermutet wurde, hatten ein positives Testergebnis und die Sensitivität lag bei 90 % (LEWIS et al., 1995a). Der in dieser Arbeit verwendete Nachweis Tc-gebundener Antikörper erwies sich als äußerst sensitiv, so daß bei einem negativen Testergebnis eine immunbedingte Zerstörung der Thrombozyten eher unwahrscheinlich erschien. Allerdings zeigten in unserer Studie 2 Hunde ohne Grundkrankheit ein negatives Testergebnis. Beide Tiere waren 1 bzw. 4 Wochen mit Glukokortikoiden vorbehandelt. Es ist möglich, daß der eine vorbehandelte Hund ohne Grundkrankheit tatsächlich an einer pITP litt. Er sprach gut auf die weitere immunsuppressive Therapie mit Prednisolon an. Der andere Hund mit negativem Nachweis Tc-gebundener Antikörper ohne Grunderkrankung hatte möglicherweise eine andere Krankheit, da er nicht auf die immunsuppressive Therapie ansprach.

Die Sensitivität der direkten liegt über der Sensitivität der indirekten Nachweisverfahren. Die Sensitivität mit dem indirekten ELISA lag bei 88 % (CAMPBELL et al., 1984), mit dem indirekten ELISA nur bei 34 % (LEWIS et al., 1995b) und mittels indirekter Immunfluoreszenz bei 70 % (KRISTENSEN et al., 1994b). In unserer Studie hatten alle gesunden Kontrollhunde ein negatives Testergebnis. Bei einem negativen Testergebnis ist damit eine ITP unwahrscheinlich. Bei der Bestimmung plättchenassoziierter Antikörper im Serum mittels Durchflußzytometrie und mikroskopisch durchgeführter Immunfluoreszenz wurde eine gleichhohe Spezifität ermittelt. Die Spezifität lag bei 100 %, da bei keinem gesunden Hund antithrombozytäre Antikörper im Serum nachweisbar waren (KRISTENSEN et al., 1994a). Mit einem indirekten ELISA-Verfahren wurde bei 2 von 55 gesunden Kontrollhunden ein falsch-positives Testergebnis ermittelt. Die Spezifität lag somit bei 96 %. Eine Ursache für diese falsch-positiven Testergebnisse konnte nicht gefunden werden. Es wurden Isoantikörper einer vorausgegangenen Bluttransfusion oder Trächtigkeit vermutet (CAMPBELL et al., 1984). Mit der Durchflußzytometrie wurde bei 23 von 28 Hunden mit nicht immunvermittelter Thrombozytopenie ein negatives Testergebnis und damit eine Spezifität von 82 % erreicht (LEWIS et al., 1995a).

Keines der Nachweisverfahren kann jedoch unterscheiden, ob es sich um Autoantikörper gegen ein Antigen der Thrombozytenmembran, gebundene Immunkomplexe an den Fc-Rezeptor auf der Tc-Oberfläche, Antikörper, die an ein Plättchenantigen gebunden sind, das durch einen Krankheitsprozess verändert wurde oder Antikörper gegen ein Fremdantigen, welches auf der Tc-Oberfläche haftet, handelt (LEWIS et al., 1995b). Daher müssen alle Ursachen, die zu einer sekundären Immunantwort führen können, bestmöglich ausgeschlossen werden.

Bei den beiden 1 bzw. 4 Wochen mit Glukokortikoiden vorbehandelten Hunden könnte die Tc-gebundene Antikörpermenge bereits unter die Nachweisgrenze des Testverfahrens gesunken sein. Nach 7-32 Tagen unter Kortisontherapie war bei 7 Hunden mit pITP der Nachweis

Tc-gebundener Antikörper negativ (KOHN et al., 2000). Dieses Absinken der Antikörpermenge wurde auch beim Menschen und beim Hund unter Glukokortikoidtherapie beobachtet (FUJISAWA et al., 1993; KRISTENSEN et al., 1994b). Ist die vor Therapie vorhandene Antikörpermenge zu gering, so können auch dadurch falsch negative Testergebnisse entstehen. Dies ist mit eine der Ursachen für die niedrige Sensitivität der indirekten Nachweisverfahren (CAMPBELL et al., 1984). Und schließlich kann unter Einsatz eines falschen Antiserums ein falsch-negatives Testergebnis entstehen. Die Sensitivität der durchflußzytometrischen Immunfluoreszenz könnte durch den Einsatz weiterer spezifischer Antikörper gegen IgM, IgA oder C 3 erhöht werden (KRISTENSEN et al., 1994a). In den Untersuchungen von KRISTENSEN et al. (1994a u. b) und CAMPBELL et al. (1994) wurden nur Antikörper gegen Hunde-IgG eingesetzt. Zum Nachweis Tc-gebundener Antikörper wurde die Fähigkeit des *Staphylococce*n-Proteins A, an IgG-Moleküle binden zu können, ausgenutzt (LEWIS et al., 1995b). Aus der Humanmedizin ist bekannt, daß in der Immunpathogenese der ITP Antikörperklassen wie IgM, IgA und die IgG-Subklassen IgG1, IgG2, IgG3 und IgG4 eine Rolle spielen (TAANING, 1992).

Ein Vorteil der Durchflußzytometrie in aktueller Studie ist der Einsatz relativ kleiner Blutmengen. Auch bei ungekühltem Aufbewahren der Blutproben über bis zu 3 Tage konnten Tc-gebundene Antikörper nachgewiesen werden (LEIBOLD, pers. Mitteilung). Die Antigene und Antikörper auf den Thrombozyten wurden durch die schonende Thrombozytenbehandlung kaum denaturiert. Vorteile der Durchflußzytometrie in einer anderen Studie waren ebenfalls die kleine Blutmenge von 3 ml und eine Testdauer von weniger als 2 Stunden. Allerdings waren auf Eis gelagerte Blutproben notwendig, die innerhalb von 24 Stunden das Labor erreichen mußten (LEWIS et al., 1995c). Ein wesentlicher Nachteil des ELISA, bei Tc-Zahlen < 10.000/µl 50 ml Blut zu benötigen (LEWIS et al., 1995b), wurde damit umgangen.

Beim Nachweis serumgebundener Antikörper mit der indirekten Immunfluoreszenz wurde ein umgekehrt proportionaler Zusammenhang zwischen den Thrombozytenzahlen und der Intensität der Fluoreszenz bei positiv reagierenden Hunden ermittelt (KRISTENSEN et al., 1994b). Dagegen wurde dieser Zusammenhang mit dem indirekten ELISA nicht gefunden (CAMPBELL et al., 1984). In unserer Studie bestand ebenfalls kein Zusammenhang zwischen der Schwere der Thrombozytopenie und der nachgewiesenen Antikörpermenge (LEIBOLD, pers. Mitteilung).

1.6. Verlauf der Patienten mit pITP:

Neben Infusionstherapie, H₂-Blockern und Antibiose wurde für die immunsuppressive Therapie Prednisolon, Azathioprin und Vincristin in unterschiedlicher Kombination eingesetzt. Am 3. Tag der Therapie sollten die Thrombozytenzahlen ansteigen und die Plättchen Werte im oder über dem Referenzbereich nach 3 bis 7 Tagen erreichen (THOMASON und FELDMAN, 1985). Innerhalb von 2 bis 10 Tagen (Ø 7 Tage) wurde ein Anstieg der Tc-Zahlen > 100.000/µl beobachtet (JACKSON und KRUTH, 1985). Auch unter Kortikoidtherapie wurde ein Anstieg der Thrombozyten innerhalb der ersten 7 Behandlungstage gesehen (WILLIAMS und MAGGIO-PRICE, 1984). Als Zeitspanne für den Tc-Anstieg beim Menschen gelten ebenfalls 3 bis 7 Tage. Es kann erwartet werden, daß nach 2 bis 3 Wochen die Tc-Zahlen im Referenzbereich liegen. Der schnellste Tc-Anstieg wurde beim Menschen nach Splenektomie erzielt, bereits nach einem Tag war ein Anstieg zu erwarten (McMILLAN, 1981). In vorliegender Arbeit zeigten 13 (87 %) Hunde mit pITP nach 2-11 Tagen einen Tc-Anstieg über 50.000/µl (Ø 4,4 Tage). Bei einem Hund lagen die Tc-Zahlen bereits bei Erstvorstellung > 50.000/µl. Ein Hund zeigte keinen Anstieg der Tc-Zahlen, wobei dieses Tier nur 14 Tage beobachtet werden konnte.

Eine Thrombozytose (Tc > 500.000/µl) in den ersten 5-17 Tagen der Therapie lag bei 8 Hunden vor. Zwei dieser Patienten wurden mit Vincristin behandelt. Bei 7 Hunde trat nie eine

Thrombozytose auf. Vier dieser Hunde reagierten auch erst zwischen dem 11. und 22. Tag mit einem Anstieg der Tc-Zahlen $> 150.000/\mu\text{l}$.

Von 15 Hunden mit pITP konnten 6 nur 9-38 Tage ($\bar{\varnothing}$ 20,4 Tage) betreut werden. Drei dieser Hunde hatten am Ende des Beobachtungszeitraums Tc-Zahlen $> 500.000/\mu\text{l}$. Bei 10 Hunden betrug der Beobachtungszeitraum 59-588 Tage ($\bar{\varnothing}$ 234 Tage). Davon befanden sich am Ende der Studie noch 4 Tiere unter Therapie. Zwei dieser Patienten entwickelten ein Rezidiv. Vier Hunde hatten ohne Medikamente stabile Tc-Zahlen; einer dieser 4 Hunde zeigte jedoch unter Medikation ein Rezidiv. Ein Hund wurde euthanasiert, bei einem weiteren Tier wurde nach Rezidiv die weitere Behandlung abgelehnt.

Häufig finden sich in der Literatur Angaben zu Rezidiven unter den verschiedensten Behandlungsregimen. WILLIAMS und MAGGIO-PRICE (1984) beobachteten über einen längeren Zeitraum 54 Hunde mit ITP. Von 23 Patienten (43 %) mit Rezidiven zeigten acht Hunde über einen Zeitraum von 2 bis 8 Monaten einen oder mehrere Rückfälle. Wiederholte Rückfälle über einen Zeitraum von bis zu 8 Jahren zeigten dagegen die verbleibenden 15 Patienten. In einer Studie zeigten 7 von 15 Hunden Rezidive unter oder nach Therapie während eines Zeitraums von 5 bis 24 Monaten (JANS et al., 1990). Dagegen wurde nur bei 2 von 12 mit Prednisolon behandelten Patienten ein Rückfall innerhalb der ersten 3 Monate verzeichnet (WILKINS et al., 1973).

In vorliegender Studie traten bei insgesamt 4 von 10 Hunden, die über einen ausreichend langen Zeitraum (176-588 Tage) betreut wurden, Rezidive (Tc-Abfall) auf. Die Rezidivrate lag bei 40 % (pITP). Nur ein Patient zeigte zum Zeitpunkt des Rezidivs eine Blutung (Meläna). Dabei traten die Rückfälle bei 2 Tieren unter Therapie (Medikation: Prednisolon n=1, Prednisolon/Azathioprin n=1) und bei 2 nach Absetzen der Medikamente (Prednisolon n=1, Prednisolon/Azathioprin n=1) auf. Die Rezidivrate unterschied sich damit zwischen den beiden Behandlungsgruppen (Prednisolon bzw. Prednisolon/Azathioprin) nicht und sie war mit den Angaben zur Rezidivrate aus der Literatur (43 %, WILLIAMS und MAGGIO-PRICE, 1984; 47 %, JANS et al., 1990) vergleichbar.

Bei einem Patienten wurde der Tc-Abfall durch eine Pankreatitis ausgelöst. Es kam nach Absetzen des Azathioprins und unter gleichbleibender Prednisolondosierung zu einem Tc-Anstieg. Bei einem weiteren Hund mit pITP stiegen die Tc-Zahlen in den Referenzbereich, nachdem zur gleichbleibenden Prednisolon/Azathioprin-Dosierung eine Vincristin-Injektion nach dem Rezidiv vorgenommen wurde. Bei den 2 Hunden mit Tc-Abfall nach Absetzen der Medikation stiegen die Tc-Zahlen wieder in den Referenzbereich, nachdem die zuvor verabreichten Medikamente wieder in gleicher Dosierung eingesetzt wurden.

Die Angaben über die Rezidivrate in der Tiermedizin mit Angaben aus der Humanmedizin zu vergleichen, ist schwierig, da die Beobachtungsdauer bei Menschen mit ITP aufgrund der höheren Lebensdauer wesentlich länger sein kann. KARPATKIN (1980) gibt als typisches Verlaufsmuster bei Menschen mit chronischer ITP folgendes Grundprinzip an: Gewöhnlich normalisieren sich die Plättchenzahlen innerhalb von weniger als 6 Monaten und bleiben bis zum nächsten Rezidiv ca. 3 Monate stabil. Bei über 4-18 Jahre andauernden Beobachtungszeiträumen können weit mehr als 5 Rezidive auftreten. Bei Menschen mit rezidivierender ITP ist daher das Behandlungsziel, die Plättchen auf einem Niveau zu halten, bei dem keine Blutungen auftreten. Mögliche medikamentöse Nebenwirkungen sollten so gering wie möglich gehalten werden (McMILLAN, 1981).

Eine Heilung der ITP ist dann unwahrscheinlich, wenn Rückfälle über längere Zeiträume als 8 Monate auftreten (WILLIAMS und MAGGIO-PRICE, 1984). Nach immunsuppressiver Therapie mit Prednisolon, Vincristin und Cyclophosphamid hatten 5 von 15 Hunden (20 %) nach Absetzen der Medikamente ein Jahr und länger stabile Thrombozytenzahlen (JANS et al., 1990). Dagegen wiesen 33 % der Patienten mit ITP stabile Thrombozytenzahlen ohne Medikamente auf (JACKSON und KRUTH, 1985). In einer weiteren Studie erholten sich 17 (31 %) von 54 Hunden mit ITP komplett von dieser Erkrankung oder starben aus Gründen,

die nicht mit der Grundkrankheit in Verbindung standen (WILLIAMS und MAGGIO-PRICE, 1984).

In vorliegender Arbeit hatten insgesamt 4 Hunde mit pITP (17 %) stabile Thrombozytenzahlen nach Absetzen der Medikamente. Ein Patient stand 170 Tage unter Prednisolon und hatte nach 48 Tagen am Ende der Studie ohne Medikamente stabile Plättchenzahlen. In der Humanmedizin ist ein komplettes Ansprechen auf alleinige Steroidtherapie selten. Lediglich 19 % der so behandelten Patienten zeigen ohne Medikamente stabile Tc-Zahlen (McMILLAN, 1981). Die verbleibenden 3 Hunde wurden initial (n=2) bzw. nach Rezidiv (Tc-Abfall) mit Vincristin und anschließend mit Prednisolon/Azathioprin behandelt. Sie hatten nach 396, 400 und 580 Tagen am Ende der Studie und nach Absetzen aller Medikamente Thrombozytenzahlen im Referenzbereich. Damit reagierten alle mit Vincristin behandelten Hunde zufriedenstellend und zeigten 396-580 Tage nach Therapieende kein Rezidiv.

Die Sterblichkeitsrate der Patienten mit ITP wird in der Humanmedizin mit weniger als 5 % angegeben (BERCHTHOLD und McMILLAN, 1989). Von 26 an ITP erkrankten Hunden starben bzw. wurden 29 % der Hunde euthanasiert, entweder wegen dieser Erkrankung oder aufgrund von Erkrankungen, die auf die ITP zurückzuführen waren (JACKSON und KRUTH, 1985). In einer Studie starben insgesamt 23 Hunde (43 %) bzw. wurden euthanasiert. Bei 7 Hunden trat der Tod durch schwere intestinale Blutungen und bei einem Tier durch eine Pneumonie auf. Die Todesursache war bei 3 Hunden unbekannt. Wegen lebensbedrohlicher Symptome durch die ITP oder wegen ablehnender Haltung der Besitzer für eine weitere Therapie wurden weitere 12 Hunde euthanasiert (WILLIAMS und MAGGIO-PRICE, 1984). Weiterhin wird über 3 euthanasierte Hunde (20 %) von 15 Patienten mit ITP berichtet (JANS et al., 1990). In vorliegender Arbeit wurde eine Euthanasie lediglich bei einem Hund durchgeführt. Er wurde am 21. Tag der Therapie wegen Pankreatitis, die möglicherweise auf die Azathiopringabe zurückzuführen war, und einer DIC euthanasiert. Damit lag die Letalitätsrate in unserer Studie bei 6,7 %. Auch alle 5 Hunde, die nur einen begrenzten Zeitraum verfolgt werden konnten, sind nach telefonischer Auskunft der Besitzer ca. 1 Jahr nach Ende der Studie noch am Leben.

2. Sekundäre immunbedingte Thrombozytopenie (sITP)

Der Nachweis Tc-gebundener Antikörper ist nicht spezifisch für die Diagnose pITP. Eine Vielzahl von anderen Erkrankungen wie akute bakterielle und virale Entzündungen, Blutparasitosen und Tumore sowie Medikamente können eine ITP induzieren.

Mögliche Auslöser für eine sITP waren in unserer Arbeit akute entzündliche Prozesse (Prostatitis, Abszeß), Infektionen (Ehrlichiose, Babesiose und Leishmaniose), lymphoproliferative (Lymphom) und solide Tumore (Lebertumor, Milztumor) sowie eine Bluttransfusion.

Eine Thrombozytopenie kann durch Leptospirose, Salmonellose, durch Endotoxämien und Bakteriämien hervorgerufen werden. Dabei spielt aber die disseminierte intravasale Koagulation als Ursache für die Thrombozytopenie die wichtigste Rolle (BREITSCHWERDT, 1988). Bei den beiden Patienten mit Prostatitis und Abszeß konnte als Ursache für die Thrombozytopenie eine DIC ausgeschlossen und durch den Nachweis Tc-gebundener Antikörper eine immunvermittelte Komponente bestätigt werden. Bei je einem Hund mit Hepatitis und Infektion der oberen Atemwege konnte eine ITP diagnostiziert werden (JACKSON und KRUTH, 1985). Akute und chronische Infektionen wie Otitis, Gingivitis, Sinusitis, Wundinfektion und Endometritis wurden bei 8 Hunden in Verbindung mit einer ITP gebracht, da diese Erkrankungen während oder kurz vor Erstvorstellung auftraten. Mit dem PF 3-Test konnten plättchenassoziierte Antikörper nachgewiesen werden (WILKINS et al., 1973). In der Humanmedizin wurde bei septikämischen Patienten mit Thrombozytopenie nachgewiesen, daß die er-

höhte Menge an plättchengebundenem IgG aus Immunkomplexen bestand, die durch Antikörper und bakterielles Antigen gebildet wurden (KELTON et al., 1980).

Eine weitere, recht häufige Ursache für eine sITP sind Blutparasitosen, insbesondere die Ehrlichiose. Bei allen 30 Hunden mit Ehrlichiose wurde eine Thrombozytopenie mit Plättchenzahlen $< 200.000/\mu\text{l}$ gefunden (TROY et al., 1980). 84 % der Hunde mit Ehrlichioseinfektion hatten eine Thrombozytopenie < 200.000 Thrombozyten/ μl (WADDLE und LITTMANN, 1987). Eine Thrombozytopenie $< 150.000/\mu\text{l}$ wurde bei 59 % der Hunde mit Ehrlichiose nachgewiesen (KUFFER-FRANK et al., 1999). Allerdings wurden in keiner der 3 Studien Tc-gebundene Antikörper nachgewiesen, so daß unklar blieb, wie oft eine immunbedingte Komponente bei der Zerstörung der Thrombozyten eine Rolle spielte. Eine Reihe verschiedener Mechanismen sind an der Entstehung einer Thrombozytopenie bei Ehrlichiose beteiligt. Eine erhöhte Sequestrierung durch Konzentrierung der Thrombozyten in der Milz kommt in Frage (SMITH et al., 1975). Aufgrund ausgeprägter Knochenmarkshypoplasie kann eine verminderte Produktion der Thrombozyten auftreten, welche sich auch in eine Panzytopenie ausdehnen kann (WOODY und HOSKINS, 1991). Bei 6 Beaglehunden wurden in der akuten Phase der Ehrlichioseinfektion mit durchflußzytometrisch bestimmtem Immunfluoreszenztest Serumantikörper gegen Thrombozyten nachgewiesen. Es konnte somit bestätigt werden, daß anti-thrombozytäre Antikörper bei der Zerstörung der Plättchen eine Rolle spielen (HARRUS et al., 1996). Ebenfalls mit einem durchflußzytometrischen Verfahren wurden bei 11 (69 %) von 16 Hunden in der akuten Phase einer natürlichen Ehrlichioseinfektion positive plättchenassoziierte IgG-Titer im Serum nachgewiesen (GRINDEM et al., 1999).

In vorliegender Studie hatten 6 Hunde mit Ehrlichioseinfektion eine Thrombozytopenie ($\bar{\varnothing}$ 21.300/ μl), wobei ein Tier zusätzlich an Babesiose erkrankt war. Bei allen 6 Patienten war der Nachweis Tc-gebundener Antikörper positiv. Drei Tiere wurden zusätzlich immunsuppressiv behandelt, da es auch nach Therapie der Ehrlichiose (4. – 19. Tag) nicht zu einem Anstieg der Tc-Zahlen kam.

Auch bei der Infektion mit Babesien werden häufig Thrombozytopenien beobachtet. Bei mit *Babesia gibsoni* infizierten Hunden wurden die tiefsten Tc-Zahlen zum Höhepunkt der Parasitämie nachgewiesen (NAGATA, 1993). Die elektronenmikroskopische Untersuchung der Milz ließ zahlreiche „gefangene“ Thrombozyten erkennen und im Serum wurden antithrombozytäre Antikörper bei den infizierten Hunden nachgewiesen. In vorliegender Studie verlief der Nachweis Tc-gebundener Antikörper bei allen 3 getesteten Hunden mit Babesioseinfektion positiv, wobei ein Hund zusätzlich mit Leishmaniose infiziert war. Alle Hunde zeigten unter Behandlung der Babesiose ansteigende Thrombozytenzahlen in den Referenzbereich, so daß bei keinem Tier eine immunsuppressive Therapie erforderlich war. Daher handelte es sich bei diesen Patienten möglicherweise nicht um spezifische Antikörper gegen Thrombozyten.

Von 4 Hunden mit Thrombozytopenie und positivem Nachweis Tc-gebundener Antikörper lag bei 2 Tieren ein solider Tumor (Leber-, Milztumor) und bei 2 Hunden ein lymphoproliferativer Tumor (Lymphom) vor. Aufgrund fehlender pathologischer Untersuchung konnte der Leber- und Milztumor nicht näher charakterisiert werden. 37 % bzw. 49 % der Hunde mit lymphoiden Tumoren hatten eine Thrombozytopenie (MADEWELL, 1986; GRINDEM et al., 1994). Eine immunvermittelte Komponente bei Zerstörung der Thrombozyten aufgrund der Tumorerkrankung wurde vermutet, aber durch die bei nur wenigen Tieren durchgeführte Bestimmung antithrombozytärer Antikörper nicht bestätigt (GRINDEM et al., 1994). In der Humanmedizin konnten bei einem Viertel der Patienten mit lymphoproliferativen Erkrankungen erhöhte Titer an plättchenassoziiertem IgG nachgewiesen werden (McMILLAN, 1983). Hinweise für die immunbedingte Zerstörung der Thrombozyten in der Humanmedizin sind bei Patienten mit soliden Tumoren positive Plättchen-Antikörper-Tests (Radioimmunoassay), eine verkürzte Lebensspanne der Thrombozyten, eine erhöhte Anzahl an Megakaryozyten und einen Anstieg der Plättchen unter immunsuppressiver Therapie oder Splenektomie

(SCHWARTZ et al., 1982). Bei 7 Hunden wurden mittels Immunfluoreszenz antimegakaryozytäre Antikörper in Verbindung mit soliden Tumoren nachgewiesen (HELFAND et al., 1984a). Bei 24 thrombozytopenischen Hunden mit Neoplasien wurden bei 9 Tieren (6 mit lymphoproliferativen Tumoren) mittels indirekter Immunfluoreszenz Antikörper gegen Thrombozyten im Serum ermittelt (KRISTENSEN et al., 1994b). Beim Hämangiosarkom kann die Thrombozytopenie zusätzlich durch eine erhöhte Sequestrierung hervorgerufen werden (RUIZ DE GOPEGUI und FELDMAN, 2000).

Diese Kombination verschiedener Ursachen einer Thrombozytopenie können das negative Testergebnis Tc-gebundener Antikörper bei 4 Hunden mit Milztumor erklären. Damit verlief der Nachweis Tc-gebundener Antikörper jeweils bei 4 Hunden mit Tumoren positiv bzw. negativ.

Eine weitere Ursache für einen positiven Nachweis Tc-gebundener Antikörper war eine Bluttransfusion bei einem an erythrozytärer Pyruvatkinasedefizienz erkrankten Hund. Es wurde von einem Patienten berichtet, der nach Bluttransfusion eine ITP entwickelte und einen positiven Nachweis plättchenassoziierter Antikörper mittels indirekter Immunfluoreszenz im Serum hatte (KRISTENSEN et al., 1994b). Mit dem direkten ELISA konnten antithrombozytäre Antikörper 14 Tage nach einer Vollbluttransfusion bei einem Hund nachgewiesen werden (LEWIS et al., 1995b). Sowohl Antigen-Antikörper-Komplexe, kreuzreagierende Antikörper und Autoantikörper können für die immunbedingte Zerstörung der Plättchen des Empfängers nach einer Bluttransfusion verantwortlich sein (SHULMANN und REID, 1994).

Bei einem positiven Nachweis Tc-gebundener Antikörper ist es sehr wahrscheinlich, daß bei der Zerstörung der Plättchen eine immunbedingte Pathogenese eine Rolle spielt. Ein negatives Testergebnis ist damit hilfreich, eine ITP auszuschließen. Ein positives Testergebnis ist jedoch nicht spezifisch für eine pITP und andere Ursachen einer ITP bedürfen der sorgfältigen Abklärung. Neben der klinischen Untersuchung dienen eine vollständige hämatologische, klinisch-chemische Blutuntersuchung, Harnuntersuchung sowie Röntgen- und Ultraschalluntersuchung des Abdomens und Titerbestimmungen von Ehrlichiose, Babesiose, Leishmaniose und Dirofilariose dem Ausschluß solcher Ursachen.

Auch eine Mikrothrombozytose, die ebenfalls auf eine ITP hindeutet, kann bei pITP und sITP auftreten. In unserer Arbeit wurde das MPV bei 4 Hunden mit sITP bestimmt und alle 4 Hunde wiesen eine Mikrothrombozytose auf.

3. Primäre immunhämolytische Anämie (piHA)

Die Diagnose primäre immunhämolytische Anämie wurde bei 13 Hunden mit positivem Coombs-Test und bei 2 Hunden mit negativem Testergebnis gestellt. Möglichkeiten für ein falsch-negatives Coombs-Test-Ergebnis können spontanes Ablösen der Antikörper während des Waschvorgangs, langes Lagern des Blutes vor der Untersuchung, unsauberer Waschvorgang, sehr geringe Anzahl von Antikörpern, Einsatz falscher speziesspezifischer Reagenzien, bereits erfolgte Unterdrückung der Antikörperbildung durch immunsuppressive Therapie und eine Testdurchführung bei falschem Temperaturoptimum sein (COTTER, 1992). In vorliegender Arbeit wurde der Coombs-Test durch einen Untersucher routinemäßig angefertigt, und ein Teil der Tests zusätzlich am Institut für Immunologie an der Tierärztlichen Hochschule Hannover parallel bestimmt. Der Test wurde bei zwei unterschiedlichen Temperaturoptima durchgeführt, es wurden speziesspezifische Antikörper eingesetzt und der Test am Tag der Blutabnahme durchgeführt. Als Möglichkeiten für ein negatives Testergebnis kamen bei einem Patienten eine bereits erfolgte immunsuppressive Behandlung sowie ein niedriger Antikörperspiegel in Frage. Bei dem anderen Patienten blieb nur die Möglichkeit eines geringen Antikörperspiegels. Der „prozone effect“ als Ursache für ein falsch-negatives Testergebnis konnte ebenfalls ausgeschlossen werden, da eine sehr hohe Verdünnung der Antiseren bis zu

1:5120 durchgeführt wurde. Die Diagnose wurde bei beiden Patienten durch weitere Befunde, die für eine IHA typisch sind, gefestigt. So zeigten beide eine makroskopische Objektträgeragglutination (1+, 2+), die bei einem Patienten nach dem Waschen der Erythrozyten mikroskopisch persistierte. Ein Patient wies zusätzlich Sphärozyten 1+ im Blutaussstrich auf. Zusätzlich sprachen beide Patienten auf die immunsuppressive Therapie mit Prednisolon (n=1) bzw. Prednisolon/Azathioprin (n=1) gut an.

3.1. Anamnese:

Ein Tier erhielt vor der Erstvorstellung Carprofen. Die IHA wurde als pIHA eingestuft, da 4 Wochen nach Absetzen des Medikamentes der Hkt-Abfall eintrat und eine immunsuppressive Therapie notwendig war, damit der Hkt wieder Werte im Referenzbereich erreichte. In der Literatur wurde Carprofen als medikamenteller Auslöser einer pIHA nicht beschrieben. Zwei Hunde erhielten bereits einmalig Glukokortikoidgaben 1-2 Tage vor Erstvorstellung.

3.2. Alters-, Rasse- und Geschlechtsverteilung:

Die pIHA tritt vermehrt bei weiblichen und gewöhnlich jungen bis mittelalten Tieren auf (DODDS, 1977; STEWART und FELDMANN, 1993a). Das Alter der Patienten in 2 Studien lag zwischen 2 Monaten und 15 Jahren (SWITZER und JAIN, 1981) und zwischen 6 Wochen und 15 Jahren (DODDS, 1983a). Die Altersverteilung in unserer Arbeit betrug 1 bis 10 Jahre bei einem Durchschnittsalter von 5,3 Jahren und korrelierte damit mit Angaben aus der Literatur. Jedoch war das Geschlechtsverhältnis mit 9 von 15 Hunden zugunsten der männlichen Tiere verschoben. In allen Altersgruppen unter 9 Jahren überwogen männliche Patienten. Lediglich bei den älteren Hunden über 10 Jahren erkrankten vermehrt weibliche Tiere. Ein ausgeglichenes Geschlechtsverhältnis wurde bei 14 Hunden (DAY, 1996a) bzw. 42 Hunden (KLAG et al., 1993) mit AIHA festgestellt.

Rassen wie Pudeln, Cockerspaniel, Irish Setter, Schottischer Terrier, Vizsla, Deutscher Schäferhund und Sheltie sollen prädisponiert sein, an einer IHA zu erkranken (DODDS, 1977 u. 1983a). Weitere Rassen wie Lhaso Apso, Shi Tzu und Rottweiler wurden erwähnt (COTTER, 1992). Überrepräsentiert war der Cockerspaniel in unserer sowie in anderen Studien (KLAG et al., 1993; DAY, 1996a). Auffallend war auch der hohe Anteil an Mischlingshunden (n=6). Ähnliches fand auch PRÜFER (1995), wo unter 41 Hunden die Mischlingshunde mit 12 Patienten die Rassehunde übertrafen.

3.3. Klinische Befunde:

Bei 90 % der Hunde wurden in einer Studie Anorexie, bei 86 % Lethargie, bei 76 % Blässe, bei 67 % Schwäche und bei 50 % der Patienten Ikterus gefunden; ein Drittel aller Hunde zeigte eine Tachykardie (KLAG et al., 1993). In vorliegender Studie wurden häufig Apathie (n=13), Fieber (n=9), blasse Schleimhäute (n=5), gering- bis hochgradiger Ikterus (n=8) und Störungen des Verdauungstraktes wie Inappetenz (n=4) und Erbrechen (n=5) beobachtet. Seltener wurde Tachypnoe (n=5) und Tachykardie (n=3) festgestellt. Eine generalisierte Lymphadenopathie lag nie vor. Humanmediziner sollten eine Lymphadenopathie bei Patienten mit IHA als möglichen Hinweis auf eine zugrundeliegende Erkrankung ansehen (SCHWARTZ et al., 1995). Im hypovolämischen Schock befand sich ein Patient unserer Studie. Eine Hepatomegalie und/oder Splenomegalie wurde bei insgesamt 13 von 15 Patienten festgestellt. Dieser Anteil lag möglicherweise deshalb so hoch, weil alle Hunde mit pIHA röntgenologisch und ultrasonographisch untersucht wurden. KLAG et al. (1993) berichteten dagegen nur von einem Viertel der Patienten mit Hepatomegalie und/oder Splenomegalie. In der Humanmedizin zeigen mehr als ein Drittel der Patienten mit AIHA eine Splenomegalie (SCHWARTZ et al., 1995).

3.4. Labordiagnostische Befunde:

Die IHA geht mit einer mäßigen bis schweren Erniedrigung des Hämatokrits einher (WEISER, 1992). Die Schwankungen reichten von 7 bis 33,5 % (SCHWENDENWEIN, 1988; KLAG et al., 1993; PRÜFER, 1995). In unserer Studie lag der Hkt bei 15 Hunden zwischen 10 und 23,1 %. Eine schwere Anämie mit Hkt-Werten < 20 % lag bei 67 % der Hunde vor. KLAG et al. (1993) stellte eine schwere Anämie bei 88 % der Patienten fest. In einer weiteren Studie wiesen 16 Hunde (39 %) eine schwere Anämie (Hkt < 15 %) auf (PRÜFER, 1995).

In unserer Studie konnte eine intravaskuläre Hämolyse mit akutem Krankheitsverlauf, Hämoglobinämie und -urie nur bei einem Patienten (7 %) diagnostiziert werden. Bei den anderen 14 Patienten konnte keine Hämoglobinurie oder Hämoglobinämie festgestellt werden. KLAG et al. (1993) stellten bei 4 (10 %) von 42 Hunden mit AIHA eine intravaskuläre Hämolyse fest, was nach DIEHL (1996) mit einer schlechteren Prognose einhergeht. 16 von 20 Hunden mit intravaskulärer Hämolyse starben (n=7) oder wurden euthanasiert (n=9). Die 4 überlebenden Hunde entwickelten innerhalb von 48 Stunden eine extravaskuläre Hämolyse. Ein Patient mit intravaskulärer Hämolyse war am Ende der Studie noch am Leben.

Typischerweise ist die Anämie makrozytär, hypo- oder normochrom (COTTER, 1992; KLAG, 1992). Bei 4 von 8 Hunden mit IHA wurde eine makrozytäre-hypochrome, bei 2 eine makrozytäre-normochrome und bei 2 Hunden eine normozytäre-normochrome Anämie gefunden (SCHWENDENWEIN, 1988). In vorliegender Arbeit wurde eine Hypochromasie bei keinem Patienten nachgewiesen. Dies steht im Gegensatz zu den 90 % der Patienten mit Hypochromasie in der Studie von PRÜFER (1995). Eine makrozytäre-hypochrome Anämie lag bei keinem unserer Patienten vor. Damit trat wesentlich häufiger eine makrozytäre-normochrome bzw. normozytäre-normochrome Anämie auf. In einer weiteren Studie wurde bei 6 Hunden mit AIHA bei 3 Tieren eine normozytäre-normochrome, bei 2 eine normozytäre-hypochrome und bei einem Patienten eine makrozytäre-normochrome Anämie nachgewiesen (JONES und DARKE, 1975). Unter 4 Hunden mit AIHA wurde bei keinem Tier eine makrozytäre-hypochrome Anämie gefunden (FELDMAN, 1982). Eine ausgeprägte Makrozytose ist Ausdruck jugendlicher Erythrozyten im peripheren Blut. Hochgradig erhöhte MCV-Werte (MCV > 100 fl) beruhen auf der Agglutination der Erythrozyten. Sie können gerätebedingt sein, da die Zellzählgeräte bei stark agglutinierenden Erythrozyten nicht mehr zwischen den einzelnen roten Blutzellen unterscheiden können. Dies führt auch zur Errechnung eines falschen Hkt-Wertes. Bei 2 Hunden in unserer Arbeit mit starker Objektträgeragglutination gab der maschinell bestimmte Hkt falsch niedrige Werte an. Die Verlaufskontrolle wurde in diesen Fällen mittels Mikrohämatokrit-Bestimmung durchgeführt.

Typische Befunde bei dem Durchmustern der Blutaussstriche sind eine teilweise deutliche Anisozytose, Polychromasie (WERNER, 1980) und Sphärozytose (FORD, 1984; COTTER, 1992; WEISER, 1992; STEWART und FELDMAN, 1993b; HONECKMAN et al., 1996). Bei jeweils 61 % der Patienten wurde eine Polychromasie und Anisozytose nachgewiesen (PRÜFER, 1995). KLAG et al. (1993) wiesen bei 28 (67 %) der 42 Hunde und SCHWENDENWEIN (1988) bei allen Tieren eine Sphärozytose nach. In vorliegender Studie wiesen 10 (67 %) der 15 Hunde eine Sphärozytose, 67 % eine Polychromasie und 100 % eine Anisozytose auf. Somit korrelierten die Befunde zur Erythrozytenmorphologie annähernd mit den Angaben aus der Literatur.

Neben zahlreichen Sphärozyten kann der Nachweis einer Autoagglutination der Erythrozyten als diagnostisch für eine IHA angesehen werden (COTTER, 1992). Bei 4 von 42 Hunden wurde eine persistierende Objektträgeragglutination nachgewiesen (KLAG et al., 1993). In vorliegender Studie konnte lediglich bei einem Tier mikroskopisch eine persistierende Agglutination nach dem Waschen der Erythrozyten gefunden werden. Eine makroskopische Objektträgeragglutination vor dem Waschen der Erythrozyten wiesen dagegen alle 15 Hunde (100 %) auf. SCHWENDENWEIN (1988) konnte nur bei 5 (62 %) von 8 Hunden eine Spontanagglutination nachweisen. Ein IgM-Titer kann für eine persistierende Objektträgeraggluti-

nation verantwortlich sein (KLAG et al., 1993). In der aktuellen Studie wurde diese Antikörperklasse jedoch nur bei einem Tier festgestellt.

Eine Retikulozytose ist ein typischer Laborbefund bei der IHA (WERNER, 1980; WEISER, 1992). Allerdings tritt die Retikulozytose erst 3 bis 5 Tage nach Beginn der Hämolyse auf (KLAG, 1992; STEWART und FELDMAN, 1993b). In einer klinischen Studie hatten 38 % der Hunde eine mäßig bis deutlich regenerative, 29 % eine schwach regenerative und 33 % eine nicht-regenerative Anämie aufgrund der korrigierten Retikulozytenzahl bei Erstvorstellung. Alle überlebenden Hunde mit nicht-regenerativer Anämie bei Erstvorstellung entwickelten eine regenerative Anämie (KLAG et al., 1993). Legt man diese Einteilung für unsere Ergebnisse zugrunde, so wiesen 40 % der Hunde eine mäßig bis deutlich regenerative Anämie, 27 % eine schwach regenerative Anämie und 33 % eine nicht-regenerative Anämie auf. In einer anderen Studie hatten 46 % der Hunde keine Retikulozyten. Allerdings entwickelten die meisten der Patienten nach 2-6 Tagen eine regenerative Anämie (PRÜFER, 1995).

Die in unserer Studie vorgenommene Ermittlung der absoluten, relativen und korrigierten Retikulozytenzahl zeigte, daß die absoluten und korrigierten Retikulozytenzahlen sehr gut korrelierten.

Es wurde über 5 Hunde mit IHA und erythroider Hypoplasie berichtet, die erst am 15. (n=2), 30. und 41. Tag deutlich regenerativ reagierten. Bei einem Patienten wurden keine Retikulozytenzahlen bestimmt, allerdings erholten sich alle 5 Hunde von ihrer Anämie (WEISS et al., 1982). In vorliegender Arbeit entwickelte ein Hund nach 7 Tagen und 2 Tiere nach 14 bzw. 20 Tagen eine regenerative Anämie. In der ersten Woche wurden bereits 3 Hunde mit nicht-regenerativer Anämie euthanasiert. Der Grad der Regeneration muß sicherlich in Bezug zur Dauer der Erkrankung bis zur Erstvorstellung gesetzt werden. In einer Studie hatten bereits 90 % der Patienten 3 Tage und länger klinische Anzeichen, so daß der Organismus bereits mit einer Regeneration reagieren konnte (KLAG et al., 1993). Auch in unserer Arbeit hielten die Symptome bei den Patienten bereits 1 bis 31 Tage ($\bar{} 7$ Tage) an. Die Erkrankungsdauer der 5 Patienten mit fehlender Regeneration betrug 2-31 Tage. Klinische Symptome der Anämie zeigten 5 Patienten über 2 (n=2), 3, 4 bzw. 31 Tage. Es erschien als möglich, daß bei diesen Patienten das Knochenmark noch nicht mit einer regenerativen Antwort reagiert hatte, oder aber, daß Antikörper gegen Erythrozytenvorstufen vorlagen.

Häufig geht die IHA mit einer leichten bis mittelgradigen Leukozytose mit Neutrophilie und Linksverschiebung einher (WERNER, 1980; SWITZER und JAIN, 1981; COTTER, 1992; WEISER, 1992; STEWART und FELDMAN, 1993b). Als Ursache gibt WEISER (1992) mögliche begleitende entzündliche Geschehen und STEWART und FELDMAN (1993b) das aktive Knochenmark an. Bei 7 (88 %) von 8 Hunden wurde eine Leukozytose nachgewiesen (SCHWENDENWEIN, 1988). BENNETT et al. (1981) fanden bei 12 (63 %) von 19 Hunden mit IHA eine Leukozytose und PRÜFER (1995) bei 51 % der Patienten. In vorliegender Arbeit wurde eine Leukozytose bei 73 % der Patienten nachgewiesen, wobei die Leukozytenzahlen zwischen 15.400 und 60.000/ μ l lagen.

Die IHA bei Hunden kann auch mit einer Thrombozytopenie vergesellschaftet sein. Als Ursache für eine Thrombozytopenie ($< 50.000/\mu$ l) wurde bei 5 von 42 Hunden (12 %) eine DIC gefunden (KLAG et al., 1993). In vorliegender Arbeit wurde eine Thrombozytopenie ($< 150.000/\mu$ l) bei 9 Hunden mit pIHA festgestellt. Tc-gebundene Antikörper wurden bei 7 der 9 thrombozytopenischen Hunde bestimmt, der Nachweis war bei allen getesteten Tieren negativ. Drei der 9 thrombozytopenischen Patienten (20 %) hatten vermutlich eine DIC.

Häufig festgestellte Veränderungen der klinisch-chemischen Blutparameter sind erhöhte Gesamtbilirubin-, Gesamteiweiß- und Leberenzym-Werte. Die häufigste Abweichung ist sicherlich eine leicht bis deutlich ausgeprägte Hyperbilirubinämie. Nur 6 von 42 Hunden hatten Bilirubinkonzentrationen im Normalbereich (KLAG et al., 1993). Bei allen Hunden mit intravaskulärer Hämolyse wurde eine Bilirubinämie nachgewiesen (BENNETT et al., 1981;

MILLS et al., 1985). Dagegen zeigten nur 2 von 10 Hunden mit extravaskulärer Hämolyse eine Bilirubinämie (BENNETT et al., 1981). In vorliegender Studie zeigten 6 Hunde eine leichte und 5 Hunde eine ausgeprägte Bilirubinämie, so daß bei insgesamt 73 % der Patienten die Bilirubinkonzentration über dem Normalbereich lag und damit auch die häufigste Abweichung der klinisch-chemischen Blutparameter darstellte. Eine isoliert erhöhte AP-Aktivität lag bei 8 Hunden, eine erhöhte AST- bzw. AP-/ALT-Aktivität bei je einem Hund und eine Erhöhung von 3 Leberenzymen (AP, ALT, GLDH) lag bei zwei Hunden vor. Mögliche Ursachen könnten ein hypoxisches Geschehen bei 5 Tieren mit hochgradiger Anämie und ein toxisches Geschehen bei 2 Patienten in der hämolytischen Krise sein. Die isolierte AP-Erhöhung könnte bei 2 Hunden auf eine vorausgegangene Prednisolonbehandlung zurückzuführen sein.

Eine prärenale oder renale Azotämie bei Patienten mit IHA kann das Ergebnis von Dehydratation oder direkter Schädigung der Nieren durch freie Hämoglobinkristalle sein (STEWART und FELDMAN, 1993b). Eine leichte Azotämie bei Kreatininwerten im Referenzbereich könnte bei 2 Hunden in unserer Studie durch eine leichte Dehydratation oder Blutungen in den Gastrointestinaltrakt entstanden sein. Die von STEWART und FELDMAN (1993b) erwähnte Erhöhung des Gesamteiweißes konnte nur bei einem Hund festgestellt werden. Dagegen litten 2 Hunde an einer Hypoproteinämie. Diese beiden Patienten starben an schwerer Hämolyse und DIC.

Bei vielen Patienten mit IHA läßt sich eine Bilirubinurie feststellen (COTTER, 1992; KLAG, 1992; WEISER, 1992; HONECKMAN et al., 1996). Eine Hämoglobinurie im Zusammenhang mit intravaskulärer Hämolyse kann auftreten (SWITZER und JAIN, 1981). Lediglich ein Patient wies in aktueller Arbeit eine Hämoglobinurie auf. Dagegen hatten 11 von 15 Tieren eine Bilirubinämie und 7 dieser Patienten auch eine Bilirubinurie. KLAG et al. (1993) konnten eine Bilirubinurie bei allen Patienten, eine Hämoglobinurie nur bei 4 der 42 Patienten nachweisen. Ebenfalls wurde bei allen Hunden eine Bilirubinurie nachgewiesen (SCHWENDENWEIN, 1988).

Eine mögliche Komplikation bei Patienten mit AIHA ist die Ausbildung einer DIC. Daher sind zur Erkennung von Gerinnungsstörungen Thrombozytenzahlen, PT und PTT sowie evtl. FSP und die Zahl der Schistozysten zu bestimmen. KLAG et al. (1993) stellten bei 8 Hunden (19 %) mit Thrombozytenzahlen zwischen 12.000 und 134.000/µl eine verlängerte PTT und erhöhte FSP fest und kamen zu der Diagnose DIC. Eine DIC wurde in unseren Untersuchungen bei 3 Hunden vermutet.

3.5. Nachweis erythrozytärer Antikörper:

Unter Verwendung monospezifischer Antisera für IgG-, IgM-, und C3-Antikörper wurde ein direkter Coombs-Test bei 14 Hunden eingesetzt. IgG alleine konnte bei 7 Hunden, IgG + C3 bei 4 Hunden und IgG + IgM + C3 bei einem Hund nachgewiesen werden. Zwei Patienten hatten ein negatives Coombs-Test-Ergebnis. Die IgG-Titerhöhen lagen bei den Hunden mit pIHA bei max. 1:1280. Bei 42 Patienten mit IHA wurden ebenfalls spezifische Antisera gegen IgG, IgM und C3 bei 34 Hunden eingesetzt und ein ähnliches Verteilungsmuster gefunden. Es konnte IgG bei 25 Hunden, IgG + C3 bei 5 Hunden, IgG + IgM + C3 bei einem Tier, IgM alleine bei 2 und C3 alleine bei einem Hund nachgewiesen werden (KLAG et al., 1993). Mit dem gleichen Testprinzip wurde bei 25 Hunden IgG + C3, bei 9 Tieren nur IgG sowie bei je einem Patienten IgG + IgM + C3 bzw. C3 alleine festgestellt. Ein negatives Coombs-Test-Ergebnis lag bei 2 Hunden vor (PRÜFER, 1995). SWITZER und JAIN (1981) wiesen IgG auf 81,2 % der Erythrozyten, wovon 6,8 % der Erythrozyten zusätzlich C3 trugen, nach; C3 alleine wurde auf 18,8 % der Erythrozyten festgestellt. Es fällt auf, daß in unserer Studie und bei KLAG et al. (1993) deutlich weniger Komplementaktivierung als bei PRÜFER (1995) nachgewiesen wurde. Dies könnte u.a. auch an geringer Antikörpermenge oder unzureichender

Affinität des C3-Antiserums liegen. Mit dem direkten Coombs-Test konnte unter Verwendung monospezifischer Antiseren gezeigt werden, daß 11,2 % der Hunde mit IgG-Bindung und 30,6 % mit IgG + C3-Bindung an einer AIHA erkrankt waren. Aber 55,2 % der Hunde mit alleiniger C3-Aktivierung wiesen keine Anzeichen einer Hämolyse auf und litten an infektiösen, granulomatösen und myeloproliferativen Erkrankungen oder waren an SLE erkrankt (SLAPPENDEL, 1979).

In unserer Studie wurden mit dem Coombs-Test Antikörper gegen Erythrozyten bei 13 von 15 Hunden nachgewiesen. Ein positives Testergebnis konnte damit wesentlich häufiger erzielt werden, als dies bei JONES (1984) der Fall war. Bei 62,5 % der Hunde mit AIHA war das Coombs-Test-Ergebnis negativ. Keiner der gesunden Kontrollhunde hatte in vorliegender Arbeit ein positives Coombs-Test-Ergebnis.

Bei einem unserer Patienten wurde in einem Fremdlabor ein direkter Coombs-Test mit polyspezifischem Antiserum durchgeführt. Dies ist der am weitesten verbreitete und am häufigsten verfügbare DAT (HONECKMAN et al., 1996). Bei 17 von 53 anämischen Patienten wurde damit eine IHA nachgewiesen. Ein positives Testergebnis mit Grundkrankheit wiesen 19 Hunde und ein negatives Testergebnis mit Grundkrankheit 17 Tiere auf (JACOBS et al., 1984). Der Test mit polyspezifischem Serum wurde als nicht ausreichend sensitiv für die Labordiagnose IHA angesehen (JONES et al., 1990). Ein sehr sensitives Testverfahren wurde daher mit dem DELAT entwickelt. Bei 93,3 % der Patienten mit pIHA wurden IgG, IgM und C3 auf den Erythrozyten nachgewiesen. Die verbleibenden Patienten hatten IgM und C3 auf den Erythrozyten. Bei 91 % der Patienten mit pIHA und sIHA wurde IgM gefunden (JONES et al., 1992). Damit konnte IgM weit häufiger als in unserer Studie und als bei KLAG et al. (1993) und PRÜFER (1995) nachgewiesen werden. Bei den Hämagglutinationsmethoden kann die manuelle Verarbeitung und die subjektive Interpretation der Reaktionsergebnisse nachteilig sein, da sie keine exakte quantitative Bestimmung von Ecgebundenen Antikörpern zulassen. Daher wurde für die Humanmedizin ein durchflußzytometrischer Nachweis erythrozytärer Antikörper entwickelt, der eine schnelle, einfache und gut reproduzierbare Methode darstellt (FISCHER et al., 1995).

In vorliegender Studie konnte zwischen der Höhe der Titerstufen von IgG und C3 und der Antikörperklasse und dem Schweregrad der Anämie bzw. dem Verlauf der Erkrankung kein Zusammenhang gefunden werden. Auch DAY (1996a) konnte keine Beziehung zwischen dem Schweregrad der Anämie und der Antikörperklasse oder den Antikörpertitern des Coombs-Testes feststellen. In unserer Studie zeigten 2 Hunde mit niedrigen IgG-Titern starke Objektträgeragglutination und schwere Anämien. Dem standen 2 Patienten gegenüber, die hohe IgG-Titer aufwiesen, aber eine nur schwache Objektträgeragglutination und leichte Anämie. Es konnte kein Zusammenhang zwischen der Antikörperklasse und dem Schweregrad der Anämie gefunden werden (BARKER et al., 1992). Dagegen wurde ein Zusammenhang zwischen IgG-, IgM-, und C3-Titer und dem Schweregrad der Anämie bei Patienten mit pIHA, nicht aber bei Hunden mit sIHA, festgestellt (JONES et al., 1992).

Die Beurteilung der Auswirkung des Antikörpertyps und der Titerhöhe fällt in unserer Studie schwer, da nur ein Patient mit IgM-Titer diagnostiziert wurde. Dieser Patient zeigte eine mittelgradige Anämie und war seit 3 Tagen erkrankt. IgM-Antikörper führen zu perakuten bzw. akuten Krankheitsverläufen mit intravaskulärer Hämolyse und neigen zu schwereren Krankheitsbildern. Weiterhin treten diese Antikörper bei chronischen Fällen der Kaltagglutinerkrankung mit Nekrosen an Extremitäten und Ohrändern auf. Diese Fälle neigen zur Chronizität und sprechen nur zögerlich auf die Therapie an (STEWART und FELDMAN, 1993a). In unserer Arbeit wurden isolierte Kälteagglutinine jedoch nicht beobachtet. Inkomplette IgG-Antikörper-Titer neigen zu akutem oder chronischem Verlauf, die Krankheit tritt nach 2-5 Tagen auf (STEWART und FELDMAN, 1993a). Die Neigung zur Chronizität konnte in vorliegender Studie bestätigt werden, da 6 der 7 Hunde mit alleinigem IgG-Titer 79 – 588 Tage (Ø 157 Tage) unter Behandlung standen bzw. noch stehen. Bei 4 Hunden wurde neben positi-

ven IgG-Titern auch eine Komplementaktivierung beobachtet. Zwei Tiere verstarben bereits in der Anfangsphase der Erkrankung. Die verbleibenden 2 Hunde sprachen gut auf die Therapie an. Ein Zusammenhang zwischen Komplementaktivierung und ungünstigem Verlauf konnte nicht registriert werden. Der C3-Aktivierung im Rahmen einer AIHA wird nur wenig Bedeutung beigemessen. Diese Komplementaktivierung wird eher bei Hunden mit einer Vielzahl von inneren Erkrankungen ohne Anzeichen einer schweren Hämolyse gesehen (SLAPPENDEL, 1979; WERNER, 1980).

3.6. Therapie der pIHA:

Bei 13 von 15 Hunden wurde zu Beginn der Therapie aufgrund des Allgemeinzustandes und der Schwere der Anämie eine Bluttransfusion durchgeführt. Der Hkt zum Zeitpunkt der ersten Transfusion schwankte zwischen 8 – 18 % (Ø 16 %). Lediglich 4 Hunde überlebten die Anfangsphase trotz Bluttransfusion nicht. Drei dieser Patienten befanden sich in einer DIC, alle 4 Hunde hatten erhöhte Serumbilirubinwerte (3,37 - 33,0 mg/dl) und bei 3 Tieren lag eine nicht-regenerative Anämie vor.

Unter alleiniger Prednisolonbehandlung (n=6) reagierten 3 Hunde mit einem Anstieg des Hkt. Alle 3 Hunde erreichten nach 2 (n=2) bzw. 4 Wochen einen Hkt > 25 %. Drei Hunde unter Prednisolontherapie verstarben nach 2 bzw. 4 Tagen bzw. wurden nach 3 Tagen euthanasiert, d.h. die Hunde starben, bevor ein zusätzliches Zytostatikum eingesetzt werden konnte. Ein Therapieversuch mit humanem IgG wurde nicht unternommen. Auch KLAG (1992) therapierte einen Chihuahua alleine mit Prednisolon und zufriedenstellendem Therapieerfolg. Bei 16 Hunden mit AIHA unter alleiniger Prednisolontherapie wurden 10 Todesfälle mit einer mittlerern Überlebenszeit von 67 Tagen beobachtet (REIMER et al., 1999).

Der Großteil unserer Patienten (n=8) wurde mit Prednisolon/Azathioprin behandelt. Alle Hunde sprachen auf die Therapie mit ansteigenden Hkt-Werten an. Sieben Tiere zeigten nach 2-3 Wochen (Ø 2,6 Wochen) einen Hkt-Anstieg > 25 %. Sechs Hunde hatten nach 4-16 Wochen (Ø 6,8 Wochen) einen Hkt > 35 %. Zwei Hunde konnten bis zu diesem Wert nicht verfolgt werden.

Unter Therapie erlitten zwei Patienten (Medikamentation: Prednisolon/Azathioprin) ein Rezidiv. Bei dem einen Patienten wurde das Azathioprin gegen Cyclophosphamid ausgetauscht, der 2. Patient wurde euthanasiert. Wegen Pankreatitis wurde bei einem 3. Patienten das Azathioprin durch Ciclosporin ersetzt, wobei kein Hkt-Abfall zu verzeichnen war. Aufgrund von Nebenwirkungen (Hämatemesis/Meläna) bzw. wegen des fehlenden Wirkungseintritts nach 12 Tagen wurde in einer anderen Studie bei 2 Hunden das Azathioprin wieder abgesetzt (DAY, 1996a). Die kombinierte Therapie mit Prednisolon/Azathioprin wurde bei Hunden mit IHA für die effektivste Behandlungsmethode angesehen, da so behandelte Patienten mit einer mittleren Überlebenszeit von 974 Tagen die längste Überlebenszeit gegenüber Patienten mit Prednisolon- (57 Tage), Prednisolon/Cyclophosphamid- (28 Tage) und Prednisolon/Cyclophosphamid/ Azathioprinbehandlung (15 Tage) aufwiesen (ALLYN und TROY, 1997).

Cyclophosphamid wurde in vorliegender Studie nur bei 2 Patienten eingesetzt. Ein Patient verstarb bereits in der Anfangsphase der Erkrankung. Unter Prednisolon/Azathioprin entwickelte ein weiterer Patient nur zögerlich ansteigende Hkt-Werte und erlitt einen Rückfall. Nach 115 Tagen unter Cyclophosphamid- und Prednisolontherapie zeigte der Hund stabile Hkt-Werte und behielt diese auch 10 Wochen nach Absetzen der Medikamente am Ende der Studie bei. Die kombinierte Prednisolon/Cyclophosphamidtherapie (n=5) war in einer Studie bei der Behandlung der akuten, schweren AIHA bei 11 Hunden nicht wirkungsvoller als die alleinige Prednisolontherapie (n=6) (MASON et al., 1997). Cyclophosphamid wurde von DAY (1996a) bei 4 Hunden mit AIHA eingesetzt. Ein Hund fiel im Hkt noch weiter ab, 2 Hunde starben bzw. wurden zum Zeitpunkt eines Rezidivs euthanasiert und ein Patient starb nach anfänglich angestiegenen Hkt-Werten an pulmonaler Thrombembolie.

Ein weiteres in der Behandlung der IHA einsetzbares Medikament ist das Ciclosporin. Bereits JENKINS et al. (1986) therapierten erfolgreich 2 Hunde mit IHA mit Ciclosporin. Mit diesem Medikament wurde in einer klinischen Studie bei 2 Hunden nach 8 Wochen ein Anstieg des Hämatokrits in den Referenzbereich erreicht. Allerdings starb der dritte Patient an einer Sepsis (COOK et al., 1994). In vorliegender Studie wurde das Ciclosporin bei einem Hund nach Pankreatitis unter Azathiopringabe eingesetzt und der Hkt stieg in 8 Wochen von 28 auf 38 %.

Humanes IgG kam aus Kostengründen nie zum Einsatz. Außerdem ist sein Einsatz bei fehlender Retikulozytose und intravaskulärer Hämolyse indiziert (LINK, 1999).

3.7. Verlauf der Patienten mit pIHA:

In der Literatur existieren nur wenige Verlaufsuntersuchungen bei Patienten mit pIHA.

Der Verlauf der 15 Hunde mit pIHA war unterschiedlich. Vier Hunde (Hd 1, 5, 12, 13) zeigten zwar ansteigende Hkt-Werte > 25 % in der 2. (n=2), 3. (n=1) bzw. 4. Woche. Alle 4 Tiere konnten aber bis zum Erreichen eines Hkt > 35 % nicht verfolgt werden, waren aber laut telefonischer Auskunft der Besitzer am Ende der Studie noch am Leben.

In vorliegender Arbeit starben in der Anfangsphase 5 Hunde (Hd 4, 7, 8, 11, 14) mit pIHA bzw. wurden unter Therapie euthanasiert. Vier dieser Hunde überlebten trotz Bluttransfusion nicht. Drei dieser Patienten befanden sich in einer DIC. Die 5 Hunde, die in der Anfangsphase (1 –16 Tage, Ø 6,4 Tage) starben, zeigten einen Hkt zwischen 12-20 % (Ø 15,4 %), Bilirubinwerte von 1,5-33,0 mg/dl (Ø 9,5 mg/dl) und Retikulozytenzahlen < 1 % (n=3). Allerdings zeigten drei der 5 verstorbenen oder euthanasierten Hunde nur eine mäßige Objektträgeragglutination, die in keinem Fall persistierte. Dagegen waren 5 von 7 Patienten mit Objektträgeragglutination 3+ und 4+ am Ende der Studie noch am Leben. Es wurde ein statistisch signifikanter Unterschied in der Höhe des Hkt bei dem Anteil der gestorbenen (PCV = 13) verglichen mit dem Hkt der überlebenden (PCV = 16,1) Patienten festgestellt (KLAG et al., 1993). In aktueller Arbeit lag der durchschnittliche Anfangs-Hkt der gestorbenen Patienten bei 16,4 % und bei den überlebenden Patienten bei 17,8 %. Bei 37 Hunden mit AIHA wurde festgestellt, daß niedriges PCV, der Retikulozyten-Produktionsindex, intravaskuläre Hämolyse, Ikterus, Autoagglutination und Sphärozytose nicht mit der Überlebensrate assoziiert waren. Eine signifikant höhere Sterblichkeitsrate zeigten dagegen Patienten mit Dyspnoe und pulmonaler Thrombembolie (KELLERMANN et al., 1995). Diese Komplikation der IHA konnte histopathologisch bei keinem der Patienten in unserer Studie bestätigt werden, allerdings starb ein Hund unter Therapie in der Anfangsphase der Erkrankung mit akuten respiratorischen Symptomen. Ein weiterer Patient wurde nach 30 Wochen unter Therapie ebenfalls mit respiratorischen Symptomen euthanasiert. In einer Studie von KLAG et al. (1993) starben während des Klinikaufenthalts 12 der 42 Patienten mit AIHA bzw. wurden euthanasiert. Bei 4 dieser Patienten konnte eine multiple Thrombenbildung nachgewiesen werden (Lunge n=4, Milz n=1, Vena portae n=1, Niere n=1, Magen n=1, Vena cephalica n=1).

In vorliegender Studie wurden 6 Hunde (Hd 2, 3, 6, 9, 10, 15) länger als 10 Wochen (10 – 89 Wochen, Ø 32,7 Wochen) verfolgt. Alle zeigten nach 2-3 Wochen einen Hkt-Anstieg > 25 % und nach 4-16 Wochen (Ø 6,3 Wochen) einen Hkt-Wert > 35 %, wobei sicherlich der Ausgangshämatokrit (10 – 23 %) mit in Betracht zu ziehen war. Bei 12 von 14 Patienten mit AIHA, die die Anfangsphase der Erkrankung überlebten, wurde in einer Studie innerhalb von 6-57 Tagen (Ø 36,3 Tage ± 16 Tage) eine Normalisierung des Hämatokrits beobachtet (DAY, 1996a). Zwei der längerfristig kontrollierten Hunde (Hd 9,10) zeigten einen Rückfall, der in der 12. bzw. 20. Woche nach Therapiebeginn auftrat. Unter Berücksichtigung der 6 längerfristig kontrollierten Patienten ergab sich eine Rezidivrate von 33 %. Ein Tier (Hd 10) erholte sich von dem Hkt-Abfall, nachdem Azathioprin gegen Cyclophosphamid ausgetauscht wurde. Bei dem anderen Patient (Hd 9) stieg der Hkt unter Prednisolon/Azathioprin nicht mehr in den Normalbereich und er wurde euthanasiert. Über ähnliche Ergebnisse berichtete auch DAY

(1996a). Hier erlitten unter Therapie 4 (29 %) von 14 Hunden nach 67-170 Tagen einen Rückfall, von dem sich nur 2 Hunde erholten. Insgesamt lag in unserer Arbeit die Rezidivrate bei 13 % (2 von 15 Hunden).

Bei 2 Hunden (Hd 2, 10) wurden nach 25- und 31-wöchiger Behandlung die Medikamente abgesetzt (Prednisolon/Azathioprin n=1, Prednisolon/Azathioprin/Cyclophosphamid n=1). Damit hatten am Ende der Studie 2 von 6 Hunden, die länger als 10 Wochen verfolgt werden konnten, nach Absetzen der Medikamente stabile Hkt-Werte und negative Coombs-Test-Ergebnisse. Vier weitere Hunde (Hd 1, 5, 12, 13) sind ohne Medikamente laut telefonischer Befragung der Besitzer noch am Leben und hatten kein Rezidiv. In einer anderen Studie konnten 17 von 41 Hunden die Klinik verlassen. Bei 10 dieser Tiere wurde die Prednisolon/Azathioprinbehandlung nach 4-12 Wochen beendet. Diese Tiere waren während eines Zeitraumes von 6 Monaten bis zu 3,5 Jahren hinsichtlich einer AIHA unauffällig. Bei 3 Hunden wurde die Behandlung nach 1 Jahr, bei einem Patienten nach 2 Jahren beendet. Auch diese Tiere sind seitdem klinisch gesund. In 3 Fällen standen die Tiere am Ende der Studie noch unter Medikation (PRÜFER, 1995).

Insgesamt starben bzw. wurden 6 Hunde mit pIHA euthanasiert. 5 Hunde (Hd 4, 7, 8, 11, 14) überlebten die Anfangsphase der Erkrankung nicht. Ein Hund (Hd 9) zeigte nach 30 Wochen unter Therapie respiratorische Symptome und wurde euthanasiert. Das ergab unter 15 Hunden mit pIHA eine Letalitätsrate von 40 %. In anderen klinischen Studien lag die Letalitätsrate bei 33 % (KLAG et al., 1993), bei 58 % (PRÜFER, 1995), und bei 70 % (REIMER et al., 1999).

Der Verlauf des Coombs-Titers korrelierte nicht immer mit einer Besserung der Anämie, was auch DAY (1996a) bestätigte. Bei 6 Hunden in unserer Studie konnte der Verlauf des Coombs-Testes über 10-64 Wochen verfolgt werden. Fünf Hunde waren zu Beginn der Erkrankung positiv, einer negativ. Alle 6 Hunde zeigten unter Therapie ansteigende Hkt-Werte nach 2-3 Wochen. Ein negatives Coombs-Testergebnis lag bei 4 Hunden (Hd 3, 9, 10, 15) nach 2-6 Wochen (\bar{x} 3,5 Wochen) vor. Bei einem Hund (Hd 6) wurde aber trotz ansteigender Hkt-Werte weiter ein positiver Coombs-Titer festgestellt, der auf dem Anfangsniveau (IgG 1:320) blieb. Zu ähnlichen Ergebnissen kam auch DAY (1996a). Während bei 6 Hunden der Antikörpertiter unter Therapie fiel, blieb er bei 2 Tieren auf dem Anfangsniveau und stieg bei 3 Hunden unter Therapie sogar noch an. Zeigen die Patienten unter Therapie weiterhin positive Coombs-Titer, so ist ein Abbruch der immunsuppressiven Therapie nicht zu empfehlen. Ein Absetzen der Medikamente ist aber auch bei Tieren mit negativem Coombs-Test-Ergebnis nicht immer möglich. In aktueller Studie hatte ein Hund mit negativem Coombs-Test ein Rezidiv.

4. Sekundäre immunbedingte hämolytische Anämien

Ein positiver Coombs-Test lag bei 7 von 32 Hunden mit Grundkrankheit bzw. medikamenteller Vorbehandlung vor. Die Patienten litten an Leishmaniose (n=2), Leishmaniose/Babesiose, Ehrlichiose, Lebernekrosen, Leberzellkarzinom und idiopathischer Epilepsie unter Phenobarbitaltherapie. Der Hkt schwankte zwischen 16,8 und 32,2 % (\bar{x} 23,6 %). Bei einem Hund mit Ehrlichiose wurde ein IgG-Titer von 1:40 und bei einem weiteren Patienten mit Leishmaniose ein IgG-Titer von 1:640 nur im 4 °C-Ansatz ermittelt. Die 2 anderen Patienten mit Leishmanioseinfektion wiesen sowohl im 4 °C- wie im 37 °C-Ansatz positive Coombs-Titer auf. Das Agglutinationsverhalten der Erythrozyten im Coombs-Test verlief bei den 3 mit Leishmaniose infizierten Hunden jedoch „unsauber“. Die Agglutinate auf dem Boden der Mikrotiterplatten zeigten keinen scharf begrenzten Rand, sondern zeigten „wolkige“ Randbereiche. Die Ergebnisse waren als unspezifische Befunde zu werten, da als Ursache für den positiven Coombs-Titer die bei Leishmaniose auftretende Hyperglobulinämie und zirku-

lierende Immunkomplexe (GOTHE, 1991) in Frage kamen. Alle 3 Patienten mit Leishmanioseinfektion wiesen eine ausgeprägte Hyperglobulinämie auf. Bei weiteren 3 Hunden mit Ehrlichiose und 3 Hunden mit Babesiose war der Coombs-Test negativ. Bei 89 % der mit *Babesia gibsoni* und bei 67 % der mit *Babesia canis* infizierten Hunde wurde ein positives Coombs-Test-Ergebnis nachgewiesen (FARWELL et al., 1982). In einer weiteren Studie waren 30 % der mit Ehrlichiose infizierten Hunde Coombs-Test positiv (WADDLE und LITTMAN, 1987). Daß bei Ehrlichiose- und Babesiose-infizierten Patienten bei der Zerstörung von Erythrozyten und Thrombozyten immunvermittelte Komponenten eine Rolle spielen können, zeigte der Nachweis von Tc-gebundenen Antikörpern in unserer Arbeit bei 3 Hunden mit Babesiose und 5 Hunden mit Ehrlichiose. Ein Patient mit sIHA und positivem Coombs-Test (Phenobarbitaltherapie) mußte mit Prednisolon/Azathioprin immunsuppressiv behandelt werden, um einen Anstieg des Hkt in den Referenzbereich zu erzielen. Fraglich blieb, ob Phenobarbital der Auslöser war, da das Medikament nicht abgesetzt werden konnte. Bei 4 Hunden (Leishmaniose n=3; Ehrlichiose n=1) normalisierten sich die Hkt-Werte durch die Behandlung der Grundkrankheit. Ein Patient verstarb (Lebernekrosen) und ein Hund wurde euthanasiert (Leberzellkarzinom).

Mit dem sehr sensitiven DELAT wurde bei 35 anämischen Hunden mit IHA bei 15 Tieren (42,9 %) eine pIHA und bei 20 Hunden (57,1 %) eine sIHA diagnostiziert. An sIHA waren Hunde mit Zwerchfellsruptur (n=1), Hepatopathie (n=1), Magentumor (n=1), Lungentumor (n=1), Lymphosarkom (n=2), lymphatischer Leukämie (n=2), hypo- und aplastischer Anämie (n=5) und SLE (n=7) erkrankt (JONES et al., 1992). Mit diesem Testverfahren wurde bei 47 anämischen Hunden sogar nur bei 13 (27 %) der Patienten eine pIHA (Hb-Konzentration 2,4-8,2 g/dl, Ø 5,2 g/dl) und bei 34 (73 %) der Hunde eine sIHA (Hb-Konzentration 2,7 – 11,6 g/dl, Ø 7,6 g/dl) festgestellt. Die Hunde mit sIHA litten an ITP (n=4), gastrointestinalen Tumoren (n=3), Lymphosarkom (n=3), Lebererkrankungen (n=3), Anorexie (n=3), Polyarthritiden (n=2), Aspergillose (n=2), Myocarditis (n=1), Myelodysplasie (n=1), Herzwurmerkrankung (n=1), myeloischer Neoplasie (n=1), Mammatumor (n=1), Milztumor (n=1), Hämatemesis (n=1), Pyometra (n=1), Peritonitis (n=1) und Erkrankungen unklarer Diagnose (n=5) (BARKER et al., 1993).

Bei 25 Hunden in vorliegender Arbeit mit Grundkrankheit (pITP n=8, Babesiose n=3, Ehrlichiose n=3, gastrointestinale Tumore n=3, chronische Niereninsuffizienz n=3, Hämophilie n=2, blutige Gastroenteritis n=1, lympho-plasmazelluläre Enteritis n=1 und lymphatische Leukämie n=1) war der Nachweis Ec-gebundener Antikörper negativ. Keiner dieser Patienten zeigte eine Objektträgeragglutination bzw. Sphärozyten im Blutausstrich.

Bei einer pIHA ist ein negatives Coombs-Test-Ergebnis eher selten und die Diagnose sollte in diesen Fällen überdacht werden. Für die Diagnosestellung sind dann weitere pathognomonische Befunde wie Autoagglutination und Sphärozyten sowie ein Ansprechen auf die immunsuppressive Therapie ausschlaggebend. Die 2 Patienten mit negativem Coombs-Test und der Diagnose pIHA sowie die 7 Hunde mit Grundkrankheit, sIHA und positivem Coombs-Testergebnis zeigten, daß ein positiver Coombs-Test nicht gleichbedeutend mit der Diagnose pIHA ist. Auch alle Patienten mit sIHA wiesen eine unterschiedlich ausgeprägte Objektträgeragglutination auf, die bei einem Patienten sogar nach dem Waschen der Erythrozyten persistierte. Weiterhin wiesen der Patient mit Leberzellkarzinom und der Hund mit medikamentell induzierter IHA Sphärozyten im Blutausstrich auf. Eine gründliche Allgemeinuntersuchung, eine hämatologische und klinisch-chemische Blutuntersuchung, Röntgen- und Ultraschalluntersuchungen sowie Titerbestimmungen von Infektionskrankheiten müssen dazu beitragen, alle möglichen Ursachen einer sIHA auszuschließen, bevor die Diagnose pIHA gestellt werden kann.

5. Evans' Syndrom

Bei 9 Hunden lag sowohl ein positiver Nachweis Tc-gebundener Antikörper als auch ein positives Coombs-Testergebnis vor. Alle Hunde hatten einen Hkt $< 35\%$, Tc-Zahlen < 150.000 , andere Erkrankungen konnten ausgeschlossen werden, und sie sprachen auf die immunsuppressive Therapie an. Bei diesen 9 Hunden wurde die Diagnose Evans' Syndrom gestellt. Der Prozentsatz der Hunde mit pITP, die gleichzeitig an piHA erkrankt waren, lag höher als bei WILLIAMS und MAGGIO-PRICE (1984) (16 %) und bei WILKINS et al. (1973) (20 %), nämlich bei 37,5 %. Ein Coombs-Test wurde bei 88 % (WILKINS et al., 1973), bei 68 % (WILLIAMS und MAGGIO-PRICE, 1984) und in unserer Arbeit bei 58 % der Hunde mit pITP angefertigt. Der Anteil an Patienten mit pITP und gleichzeitig vorliegender piHA könnte noch höher liegen, wenn bei allen anämischen Patienten mit pITP ein Coombs-Test angefertigt und bei allen thrombozytopenischen Hunden mit piHA Tc-gebundene Antikörper bestimmt worden wären.

Eine ITP kann im Rahmen eines SLE auftreten (HALLIWELL, 1978; WILLIAMS und MAGGIO-PRICE, 1984). Mit dem indirekten ELISA wurden bei 4 Hunden, wovon 3 Hunde eine Thrombozytopenie aufwiesen, Antikörper gegen Thrombozyten im Serum nachgewiesen (CAMPBELL et al., 1994). Der Nachweis antithrombozytärer Antikörper mit einem durchflußzytometrischen Plättchen-Immunfluoreszenztest gelang bei 5 von 6 thrombozytopenischen Hunden mit SLE (KRISTENSEN et al., 1994b). Bei 2 Hunden mit Evans' Syndrom wurden schwach positive ANA-Titer nachgewiesen. Die Diagnose SLE wurde nicht gestellt, da nur deutlich positive Ergebnisse $> 1:100$ als aussagekräftig gelten. Es muß berücksichtigt werden, daß positive Ergebnisse in geringen Verdünnungsstufen bei zahlreichen Erkrankungen vorkommen können, besonders bei Infektionskrankheiten, Entzündungen und Tumoren. Unspezifisch positive ANA-Ergebnisse kamen bei Demodikose, Flohbißüberempfindlichkeit, AIHA, ITP, Dirofilariose, Cholangitis, rheumatoider Arthritis und Thyreoiditis vor (KRAFT und DÜRR, 1999). In einer Studie wurden 28 von 54 Hunden mit ITP auf ANA untersucht. Bei 5 Hunden lag ein schwach positives Testergebnis (ANA-Titer $< 1:40$) vor und ein SLE wurde nicht diagnostiziert (WILLIAMS und MAGGIO-PRICE, 1984). Die Durchführung eines ANA-Tests zur Diagnosesicherung eines SLE ist indiziert, da dieser prognostisch ungünstiger als eine solitäre pITP oder ein Evans' Syndrom ist.

5.1. Anamnese:

Die Diagnose Evans' Syndrom wurde bei einem Hund gestellt, der 3 Wochen vor Erstvorstellung eine SHLT+P-Impfung erhalten hatte. Beim Hund wurde nach Staupe-Impfung (STRAW, 1978; AXTHELM und KRAKOWKA, 1987) und nach Paramyxovirus-Impfung (McANULTY und RUUD, 1985) die Ausbildung einer Thrombozytopenie beschrieben. Das Impfvirus soll die Thrombopoese bereits im Stadium der Megakaryozyten beeinflussen können (STRAW, 1978). Bei Menschen, die nach Pneumokokken-Vakzination eine ITP entwickelten, können Vakzine-Antigene eine unspezifische B-Zell-Antwort induzieren oder zu einer erhöhten Aktivität des retikuloendothelialen Systems führen. Dies führt dann sowohl zu einer gesteigerten Produktion antithrombozytärer Antikörper als auch zu einer beschleunigten Zerstörung der antikörperbeladenen Thrombozyten (KELTON, 1981). Bei 26 % von 58 Hunden mit IHA konnte ein zeitlicher Zusammenhang zwischen der maximal einen Monat zurückliegenden Impfung und dem Zeitpunkt des Krankheitsausbruchs festgestellt werden (DUVAL und GIGER, 1996). Auch KLAG et al. (1993) diagnostizierten eine AIHA bei einem Hund, der 2 Wochen vor Ausbruch der Erkrankung SHLT+P-geimpft wurde.

Medikamente, wie z.B. Trimethoprim/Sulfonamid (McEWAN, 1992; SULLIVAN et al., 1992) können eine ITP auslösen. Die nach einer Vorbehandlung mit Trimethoprim-Sulfonamid bei einem unserer Patienten aufgetretene pITP und piHA (Evans' Syndrom) wurde als immunbedingt eingestuft, weil 3 Wochen nach Absetzen des Medikamentes der Patient

blutigen Scheidenausfluß und leichtgradige Anämie zeigte, eine Thrombozytopenie auftrat und keine spontane Heilung erfolgte. Der Patient zeigte erst unter Prednisolon/Azathiopringabe einen Anstieg der Plättchen $> 150.000/\mu\text{l}$ nach 45 Tagen.

5.2. Alters-, Rasse-, Geschlechtsverteilung:

Das Erkrankungsalter der Hunde mit Evans' Syndrom lag zwischen 2 und 14 Jahren (\bar{O} 7,3 Jahre) und war dem Erkrankungsalter der Hunde mit pITP bzw. pIHA ähnlich. Im Gegensatz zum Geschlechtsverhältnis der Hunde mit pITP (mehr weibliche Tiere) und der Hunde mit pIHA (mehr männliche Tiere) war das Geschlechtsverhältnis bei den Tieren mit Evans' Syndrom nahezu ausgeglichen. Mit 2 erkrankten Cockerspanieln war diese Rasse auch bei Hunden mit Evans' Syndrom mehrfach vertreten. Dagegen waren 4 (44 %) der 9 Hunde mit pITP und pIHA Mischlingshunde. Allerdings erfolgte keine Korrelation zur Klinikpopulation.

5.3. Klinische Befunde:

Die Befunde der klinischen Allgemeinuntersuchung waren geprägt von Krankheitsanzeichen aus beiden Erkrankungsgruppen, pITP und pIHA. Anzeichen für erhöhte Blutungsneigungen (n=3), wie Meläna, Petechien, Hämatome und blutiger Scheidenausfluß lagen neben sehr blassen Schleimhäuten (n=5) vor. 78 % der Hunde mit Evans' Syndrom zeigten eine Splenomegalie. Im Rahmen einer IHA kann eine Splenomegalie vorliegen (KLAG et al., 1993; REIMER et al., 1999).

5.4. Labordiagnostische Befunde:

Der Schweregrad der Thrombozytopenie war bei Hunden mit Evans' Syndrom geringer ausgeprägt (\bar{O} 46.900/ μl , Median 29.000/ μl) als bei Tieren mit isolierter pITP (\bar{O} 10.400/ μl , Median 5.000/ μl). Eine mögliche Ursache war, daß bei Hunden mit Evans' Syndrom auch bei Tieren mit geringradiger Thrombozytopenie Tc-gebundene Antikörper bestimmt wurden. Zwölf der 15 Hunde (80 %) mit pITP und 5 der 9 Hunde mit Evans' Syndrom (55 %) bluteten. Fünf der 15 Hunde mit pITP (33 %) und 8 der 9 Hunde mit Evans' Syndrom (89 %) wiesen eine schwere bis mittelgradige Anämie auf.

Das Auftreten von Mikrothrombozyten als Indikator für die immunvermittelte Zerstörung der Thrombozyten (NORTHERN und TVEDTEN, 1992) lag bei 3 Hunden mit Evans' Syndrom, aber bei keinem Tier mit isolierter pITP vor.

Häufiger als Patienten mit isolierter pITP zeigten Hunde mit Evans' Syndrom eine Leukozytose. 6 Hunden (40 %) mit pITP und Leukozytose standen 7 Tiere (78 %) mit Evans' Syndrom und Leukozytose gegenüber. Dagegen unterschied sich der Anteil der Patienten mit Leukozytose zwischen Hunden mit pIHA (73 %) und Evans' Syndrom kaum. Bei einer IHA lag in verschiedenen Untersuchungen im Gegensatz zur ITP häufiger eine Leukozytose vor (WERNER, 1980; SWITZER und JAIN, 1981; COTTER, 1992).

Der Nachweis der einzelnen Antikörperklassen im Coombs-Test unterschied sich zwischen den Hunden mit pIHA (IgG n=7, IgG + C3 n=4, IgG + IgM + C3 n=1) und Evans' Syndrom (IgG n=7, IgG + C3 n=2) kaum. Lediglich unterschieden sich die Titerhöhen der Antikörperklasse IgG. Hunde mit pIHA hatten max. Titerhöhen bis zu 1:1280, Hunde mit Evans' Syndrom wiesen dagegen Titerhöhen bis zu 1:5120 auf.

5.5. Therapie und Verlauf:

Die Hunde mit Evans' Syndrom wurden mit Prednisolon und Prednisolon/Azathioprin behandelt. Acht Hunde konnten über 61-615 Tage (\bar{O} 293 Tage) verfolgt werden. Am Ende der Studie standen 7 dieser Patienten noch unter Behandlung. Unter der Behandlung erlitten 3 Hunde einen Tc- und Hkt- Abfall, wobei bei 2 Hunden zeitgleich die Thrombozyten und Erythrozyten, bei einem Hund um 15 Wochen zeitlich versetzt abfielen. Bei 2 Hunden erholten sich Hkt und Tc-Zahlen unter Dosiserhöhung der vorab verabreichten Medikamente. Bei

dem 3. Patient stieg der Hkt zwar unter gleichbleibender Medikamentendosierung wieder in den Referenzbereich, die Tc-Zahlen erreichten allerdings erst nach Austausch des Azathiopri-
prins gegen Ciclosporin Tc-Zahlen > 150.000 . Der positive IgG-Coombs-Titer sank von 1:5120 auf 1:640. Über die erfolgreiche Ciclosporin-Behandlung einer ITP bei 4 Hunden, die nicht mehr auf Prednisolon ansprachen, wurde berichtet. Die Tiere erreichten nach 3 bis 5 Wochen Plättchenzahlen im Referenzbereich (COOK, 1994). Ein weiterer Patient erlitt 235 Tage nach Absetzen von Prednisolon/Azathioprin einen Tc- und Hkt-Abfall, sprach aber gut auf die erneute Behandlung an. Somit zeigten 4 (50 %) der 8 Hunde mit Evans' Syndrom, deren Verlauf bekannt war, ein Rezidiv. Damit lag die Rezidivrate (Tc-Abfall) nicht wesentlich höher als bei den längerfristig betreuten Hunden mit isolierter pITP (Rezidivrate 40 %). Im Vergleich mit der Rezidivrate (33 %) der Hunde mit pIHA trat bei den Hunden mit Evans' Syndrom ein Hkt-Abfall (50 %) häufiger auf. Bei den Hunden mit Evans' Syndrom lagen die IgG-Titer im Coombs-Test höher als bei den Hunden mit pIHA. Ein Unterschied im Ansprechen (Tc-Anstieg) auf die Therapie wurde zwischen den Patienten mit isolierter pITP bzw. den Hunden mit Evans' Syndrom nicht beobachtet.

Lediglich ein Hund mit Evans' Syndrom wurde wegen Harninkontinenz beim Haustierarzt euthanasiert. Ein deutlicher Unterschied zwischen den Letalitätssraten der Hunde mit pITP (7 %) und den Patienten mit Evans' Syndrom (11 %) bestand nicht, war aber deutlich niedriger als die der Hunde mit isolierter pIHA (Letalitätsrate 40 %). Nach den Untersuchungen von JACKSON und KRUTH (1985) lag die Letalitätsrate bei Hunden mit pITP bei 29 %, mit IHA bei 26 % und bei Tieren mit pITP und pIHA jedoch bei 80 %. Sowohl bei Hunden mit pITP als auch bei Tieren mit Evans' Syndrom wurde in aktueller Studie eine vergleichsweise niedrige Letalitätsrate erzielt, was möglicherweise auf die intensive Behandlung mit Blutprodukten zurückzuführen war.

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