

2 LITERATURÜBERSICHT

2.1 Anämieformen bei der Katze

2.1.1 Definition Anämie

Unter Anämie versteht man eine Reduktion der Masse der Erythrozyten im Blut, die durch eine verminderte Anzahl von Erythrozyten, einen verminderten Hämatokrit (Anteil des Erythrozytenvolumens am Blutvolumen) und eine verminderte Hämoglobinkonzentration labordiagnostisch nachgewiesen werden kann (GIGER, 2000a).

2.1.2 Einteilung der Anämien

Die Anämieformen können im Hinblick auf Regeneration, auf Veränderungen der Erythrozytenindizes sowie nach pathophysiologischen Mechanismen eingeteilt werden.

2.1.2.1 Einteilung nach Regeneration

Die Anzahl der Erythrozyten im Intravasalraum hängt ab vom Ausmaß der Zerstörung vorhandener Erythrozyten, den Verlusten aus dem Gefäßsystem sowie von der Produktion und Freisetzung neuer Erythrozyten in die Zirkulation. Die normale Überlebenszeit feliner Erythrozyten ist mit 68 Tagen (JAIN, 1993a) bzw. 72-78 Tagen (VALENTINE et al., 1951; KANEKO et al., 1966; VACHA, 1983) kürzer als die vom Hund mit 100-110 Tagen und Menschen mit 120 Tagen (AGAR und BOARD, 1983; VACHA, 1983; JAIN, 1993a; HARVEY, 1997).

Bei ausgewachsenen Tieren erfolgt die Erythropoese im Knochenmark (KM). Aus pluripotenten Stammzellen entwickeln sich in den Knospen-bildenden- (BFU=burst-forming units) und Kolonien-bildenden Einheiten (CFU=colony-forming units) des Knochenmarks Rubriblasten. Diese werden durch Zellteilung zu Prorubrizyten, Rubrizyten und Metarubrizyten. Aus den Metarubrizyten, auch Normoblasten genannt, entstehen durch Freisetzung des pyknotischen Zellkerns die Retikulozyten. Diese verbleiben normalerweise 2 Tage im KM, bevor sie in die Blutbahn freigesetzt werden. Dort enthalten sie weitere 24 Stunden mRNA, mit welcher sie Hämoglobin (Hb) synthetisieren. Die noch vorhandenen Reste der Zellorganellen können durch Einwirkung von Brilliantkresylblau ausgefällt und in Form einer netzartigen Struktur, welche als Substantia retikulo-granulo-filamentosa bezeichnet wird, sichtbar gemacht werden (WEISER und KOCIBA, 1982; GIGER, 2000a). Diese Substanzen liegen bei der Katze zunächst als Aggregate und nach einer Reifungszeit von 12 Stunden punktförmig innerhalb der Retikulozyten vor (CRAMER und LEWIS, 1972; FAN et al., 1978). Da die punktierten Retikulozyten 10-12 Tage in der Blutbahn zirkulieren (Abb. 1) und dadurch kumulieren (CRAMER und LEWIS, 1972; WEISER und KOCIBA, 1982;

GIGER, 2000a), wird bei der Katze die Anzahl der aggregierten Retikulozyten zur Beurteilung der aktuellen Regenerationstätigkeit des Knochenmarks herangezogen.

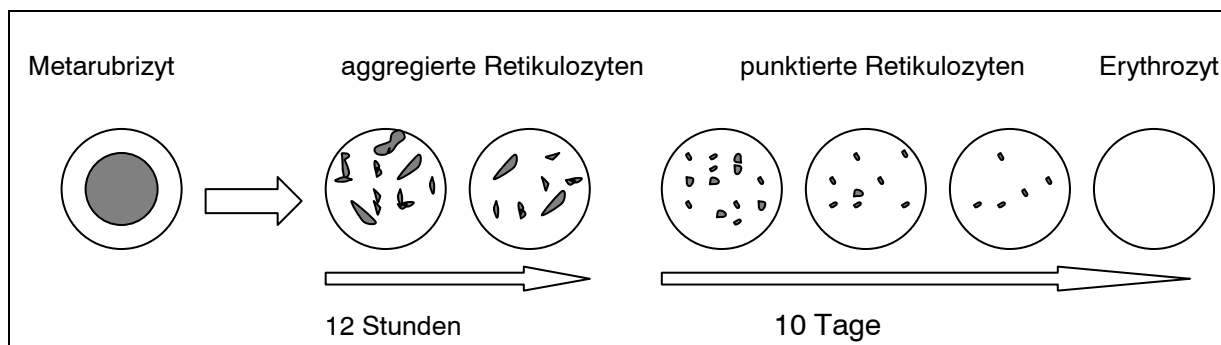


Abb. 1: Zellreifung feliner Retikulozyten modifiziert nach WEISER (1994)

Die Erythropoese wird von Erythropoetin (EPO), einem Wachstumsfaktor der erythroiden Zellreihe, angeregt. EPO wird bei sinkender arterieller Sauerstoffspannung in Endothelzellen renaler peritubulärer Kapillaren und in renalen interstitiellen Fibroblasten gebildet (NISSENSON et al., 1991; CAR, 2000). Es führt einerseits zur vermehrten Zellteilung der CFU und BFU im Knochenmark und fördert andererseits die Zellreifung der Vorläuferzellen zu reifen Erythrozyten.

Das Ausmaß der Erythropoese kann durch die Anzahl der Retikulozyten in der Zirkulation beurteilt werden. Eine gesunde ausgewachsene Katze produziert pro Tag etwa 2,5 Milliarden Erythrozyten/kg Körpergewicht; die Zahl aggregierter Retikulozyten beträgt $< 40.000/\mu\text{l}$ Blut. Das Knochenmark kann durch maximale Stimulation die 10-fache Menge der normalerweise produzierten Erythrozyten bilden. Die Entwicklung eines Erythrozyten aus einem Rubriblasten dauert bei gesunden Katzen 4 bis 7 Tage, kann aber bei Stimulation des Knochenmarks innerhalb von 2 Tagen erfolgen (JAIN, 1986b; WEISER, 1994; HARVEY, 1997; FERNANDEZ und GRINDEM, 2000). Retikulozyten können bei einer beschleunigten Erythropoese prämaturn aus dem Knochenmark in das Gefäßsystem freigesetzt werden und benötigen dann eine längere Reifungszeit in der Zirkulation.

Die Anzahl der Retikulozyten kann als absolute Zahl (Retikulozyten/ μl Blut), als prozentualer Wert (Retikulozyten in % der Erythrozyten) oder als korrigierte Retikulozytenzahl (Retikulozyten in % in Abhängigkeit vom Schweregrad der Anämie) angegeben werden. Die Beurteilung der erythroiden Regeneration erfolgt bevorzugt anhand der absoluten Retikulozytenzahl.

Eine regenerative Anämie liegt definitionsgemäß bei einer erhöhten Anzahl an aggregierten Retikulozyten vor, wobei verschiedene Referenzwerte für die normale aggregierte Retikulozytenzahl existieren: 0,5-2,0% bzw. $< 60.000/\mu\text{l}$ (KRAFT et al., 1999), 0,4-0,9% (TVEDTEN, 1999), 0-0,4% bzw. $< 15.000/\mu\text{l}$ (TVEDTEN und WEISS, 1999). Eine Gradeinteilung der Regenerationsaktivität beschreiben TVEDTEN und WEISS (1999). Sie bezeichnen eine aggregierte Retikulozytenzahl von 0,5-2% bzw. bis $50.000/\mu\text{l}$ als geringgradig regenerativ, von 3-4% bzw. bis $100.000/\mu\text{l}$ als mittelgradig regenerativ und von $> 5\%$ bzw. $> 200.000/\mu\text{l}$ als hochgradig regenerativ. Die mittels Durchflußzytometrie bei 38 gesunden Katzen gemessenen Retikulozytenzahlen ergaben als Referenzwerte 0,1-0,5% bzw. $8.500-42.000/\mu\text{l}$ aggregierte Retikulozyten und 2-17% bzw. $225.000-1.270.000/\mu\text{l}$ punktierte Retikulozyten (PERKINS et al., 1995). Die manuelle Auszählung der Retikulozyten

ergab einen Referenzbereich von 1,4-10,8% punktierte Retikulozyten/ μl (TVEDTEN, 1999). GIGER (2000a) bezeichnet eine Anämie als regenerativ bei einer aggregierten Retikulozytenzahl von $> 40.000/\mu\text{l}$ bzw. einer korrigierten Retikulozytenzahl von $> 0,4\%$.

Da je nach Schweregrad der Anämie auch unreife Retikulozyten oder Normoblasten in die Zirkulation freigesetzt werden und die Reifungszeit dann verlängert ist, kann auch die Reifungszeit in die Beurteilung der Regenerationsfähigkeit des Knochenmarks einbezogen werden. Der Retikulozytenproduktionsindex (RPI) errechnet sich folgendermaßen:

$\text{RPI} = \text{korrigierte Retikulozytenzahl (\%)} / \text{Reifungszeit (Tage)}$

Die Reifungszeit beträgt je nach Hämatokrit 1 Tag (Hkt = 37%), 1,5 Tage (Hkt = 29%), 2 Tage (Hkt = 21%) oder 2,5 Tage (Hkt = 11%). Ein RPI < 1 wird als normal angesehen (GIGER, 2000a).

Weniger akkurat lässt sich eine vermehrte Erythropoese auch anhand eines gefärbten Blutausstriches erkennen. Junge Erythrozyten sind größer als reife Erythrozyten und erscheinen im Ausstrich polychromatophil, da sie durch das Vorhandensein von RNA mehr Farbe annehmen. Da die Anzahl polychromatophiler Zellen mit der Retikulozytenzahl korreliert, spricht man von einer vermehrten Erythropoese, wenn mehr als eine polychromatophile Zelle pro Ölimmersionsfeld vorliegt (GIGER, 2000a).

2.1.2.2 Einteilung nach Erythrozytenindizes

2.1.2.2.1 Mittleres Erythrozytenvolumen (MCV=Mean Corpuscular Volume)

Das mittlere Volumen eines einzelnen Erythrozyten, das MCV, wird in Femtolitern (10^{-15} l) bzw. in μm^3 angegeben und errechnet sich folgendermaßen:

$\text{MCV (fl)} = \text{Hkt (l/l)} \times 1000 / \text{Erythrozytenzahl (} 10^{12}/\text{l)} \quad (\text{SI-Einheit})$

$\text{MCV (}\mu\text{m}^3) = \text{Hkt (\%)} \times 10 / \text{Erythrozytenzahl (} 10^6/\mu\text{l)} \quad (\text{konventionelle Einheit})$

Das normale MCV eines feline Erythrozyten wird mit 39-55 fl (BUSH, 1998) oder 40-55 fl bzw. 40-55 μm^3 (KRAFT et al., 1999) angegeben. Ursachen eines erhöhten MCV (makrozytär) können junge immature Erythrozyten in der Zirkulation sein, die auf eine regenerative Anämie hindeuten, oder pathologisch vergrößerte Erythrozyten, welche bei myeloproliferativen Erkrankungen, bei Membranstörungen (KOHN et al., 2000) oder bei Folsäure- (MYERS et al., 1995) oder Vitamin B₁₂-Mangelzuständen (WILLIAMS, 1998) auftreten.

Ist das MCV der Erythrozyten vermindert, wird die Anämie als mikrozytär bezeichnet (BUSH, 1998). Wichtige Differentialdiagnosen eines verminderten MCV sind neben einer AID (KOHN, 2001) eine Eisenmangelanämie (WEISER und KOCIBA, 1983; FULTON et al., 1988; KRAFT et al., 1999) sowie ein portosystemischer Shunt oder eine idiopathische hepatische Lipidose (CENTER, 1996).

2.1.2.2.2 Mittlere Hämoglobinkonzentration der Erythrozyten (MCHC=Mean Corpuscular Hemoglobin Concentration)

Die mittlere korpuskuläre Hämoglobinkonzentration gibt das Hämoglobingewicht (in g) pro 100 ml Erythrozyten an und errechnet sich nach folgender Formel:

$\text{MCHC (mmol/l)} = \text{Hb (mmol/l)} / \text{Hkt (l/l)} \times 10 \quad (\text{SI-Einheit})$

$\text{MCHC (g/dl)} = \text{Hb (g/dl)} \times 100 / \text{Hkt (\%)} \quad (\text{konventionelle Einheit})$

Zellen mit einer erniedrigten Hämoglobinkonzentration werden als hypochrom bezeichnet

(BUSH, 1998; KRAFT et al., 1999). Eine verminderte MCHC weisen Retikulozyten sowie Erythrozyten infolge Eisenmangels auf (HARVEY et al., 1982; WEISER und O`GRADY, 1983; FULTON et al., 1988).

Eine erhöhte MCHC zeigt in der Regel einen Messfehler der Hb-Konzentration oder des Hämatokrits an, da ein Erythrozyt nicht mehr als die maximale Hb-Konzentration enthalten kann. Zu einem erhöhten MCHC kann es auch durch das Vorliegen vieler Sphärozyten (sphärische Gestalt verursacht niedrigeren Hkt bei hoher Hb-Konzentration) oder durch intravasale Hämolyse (erniedrigter Hkt bei konstanter Hb-Konzentration) kommen (BUSH, 1998). Das normale MCHC beträgt bei der Katze 30-36 g/dl (BUSH, 1998) oder 31-35 g/dl bzw. 19-22 mmol/l (KRAFT et al., 1999).

2.1.2.2.3 Mittlerer Hämoglobingehalt der Einzelerythrozyten (MCH=Mean Corpuscular Hemoglobin)

Die mittlere Hämoglobinkonzentration pro Erythrozyt wird in pg angegeben und ist weniger akkurat als die zuvor genannten Erythrozytenindizes, da sie aus den weniger exakten Messungen der Hb-Konzentration und der Erythrozytenzahl folgendermaßen berechnet wird:

$$\text{MCH (fmol)} = \text{Hb (mmol/l)} / \text{Erythrozytenzahl (10}^{12}/\text{l)} \quad (\text{SI-Einheit})$$

$$\text{MCH (pg)} = \text{Hb (g/dl)} \times 10 / \text{Erythrozytenzahl (10}^6/\mu\text{l)} \quad (\text{konventionelle Einheit})$$

Der normale mittlere Hämoglobingehalt pro Erythrozyt beträgt bei der Katze 12,5-17,5 pg (BUSH, 1998) oder 13-17 pg bzw. 8,1-10,5 fmol (KRAFT et al., 1999).

2.1.2.3 Einteilung nach pathophysiologischen Mechanismen

Die regenerativen Anämien werden aufgrund ihrer pathophysiologischen Mechanismen eingeteilt in Erythrozytenverluste infolge Hämorrhagie oder Hämolyse. Eine gesteigerte Erythropoese des Knochenmarks kann 2-3 Tage nach einem akuten Erythrozytenverlust durch eine aggregierte Retikulozytenzahl im peripheren Blut von $> 40.000/\mu\text{l}$ festgestellt werden (FAN et al., 1978). Ein Retikulozyten-Maximum tritt 4-7 Tage nach der Blutung auf und sinkt dann über 2-3 Wochen wieder ab (ALSAKER et al., 1977; JAIN, 1993a; PERKINS et al., 1995).

Die Ursachen nicht-regenerativer Anämien lassen sich in 6 Gruppen einteilen: die primäre ineffektive Erythropoese, die sekundäre ineffektive Erythropoese, Reifungsstörungen des Zellkerns, Hämoglobinsynthesedefekte, aplastische Anämien und Knochenmarkinfiltrationen (ROGERS, 2000).

2.1.2.3.1 Regenerative Anämien der Katze

Zu einer regenerativen Anämie führen Erythrozytenverluste durch Hämorrhagie oder Hämolyse (GIGER, 2000a). Der Plasmaproteinwert kann zur Unterscheidung dieser Anämieformen herangezogen werden. Durch Hämorrhagie entstehen proportional zur Abnahme der Erythrozyten auch Proteinverluste, d.h. sowohl von Albumin als auch von Globulin, so dass der Plasmaproteinspiegel unter 6,0 g/dl sinken kann. Ein Plasmaproteinwert von $> 6,5$ g/dl weist dagegen neben einer Hämokonzentration eher auf eine Hämolyse hin (WEISER, 1994; BUSH, 1998).

Hämorrhagie

Als Ursachen einer meist akuten Hämorrhagie kommen neben traumatischen Gefäßverletzungen Störungen der primären Hämostase, wie Thrombozytopenien oder

Thrombozytopathien, Störungen des plasmatischen Gerinnungssystems (sekundäre Hämostase) sowie Vaskulopathien wie z.B. Vaskulitiden in Frage. Hämorrhagien können nach innen, in die Körperhöhlen oder ins Gewebe, oder nach außen, z.B. in den Gastrointestinaltrakt, den Urogenitaltrakt oder die Körperoberfläche, erfolgen.

Bei einem akuten Blutverlust spiegelt der Hkt nicht das Ausmaß des Blutverlustes wider, da dieser erst verzögert nach der Diffusion von Flüssigkeit aus dem Interstitium in den Intravasalraum absinkt. Die Hämodilution wird erst 2-3 Stunden nach der Blutung durch Absinken des Hämatokrits und der Proteinwerte erkennbar.

Hämorrhagien infolge Thrombozytopenien sind bei der Katze seltener als beim Hund und können auftreten, wenn die Zahl der Plättchen unter ca. 50.000/ μ l sinkt (WEISER und KOCIBA, 1984). Zu einer Thrombozytopenie kann es infolge eines gesteigerten Verbrauches (z.B. DIC), einer vermehrten Zerstörung (z.B. Antikörperbildung gegen Thrombozyten) oder durch eine verminderte Bildung der Thrombozyten bei Knochenmarkerkrankungen (myelodysplastische oder myeloproliferative Erkrankungen) kommen (HARVEY und GASKIN, 1980). Eine Thrombozytopathie kann ebenfalls zu einer Blutungsanämie führen (CALLAN et al., 2000).

Erkrankungen des plasmatischen Gerinnungssystems der Katze sind seltene Ursachen einer Hämorrhagie. Sie können hereditär bedingt sein, wie der Mangel an Faktor VIII (Hämophilie A), Faktor IX (Hämophilie B), Faktor XI oder XII, wobei letzterer jedoch zu einer verlängerten intrinsischen Gerinnung aber nicht zu einer Blutung führt (GIGER, 2000b). Erworbene Gerinnungsstörungen treten auf nach Aufnahme von Rodentiziden (KOHN et al., 2003), durch eine verminderte Synthese von Gerinnungsfaktoren infolge von Hepatopathien (COTTER, 2000) oder durch den Verbrauch von Gerinnungsfaktoren bei einer DIC.

Durch einen chronischen Blutverlust nach außen entsteht eine Eisenmangelanämie. Der tierische Körper enthält 18-44 mg/kg Körpergewicht Eisen. Etwa 2/3 des Gesamtkörpereisens ist an Hämoglobin gebunden (1 mg Eisen in 2 ml Blut) (HARVEY, 1997; SMITH, 1997). Weiterhin ist Eisen in Muskelmyoglobin und in Enzymen (Cytochrom) enthalten, wird in löslicher Form (Ferritin) in Milz, Leber und Knochenmark gespeichert, liegt in unlöslicher Form als Hämosiderin vor oder ist an das Transportprotein Transferrin im Plasma gebunden. Bei einer maximalen Bindung von Eisen macht Ferritin einen Anteil von bis zu 23% und Hämosiderin bis zu 40% des gesamten Körpereisens des Menschen aus (DEISS, 1993). Unter physiologischen Bedingungen ist der Eisenverlust über den Gastrointestinaltrakt, Urogenitaltrakt und über die Haut vernachlässigbar (1 mg/Tag) und wird durch die Aufnahme von Fe^{2+} über die Mukosazellen des proximalen Dünndarms kompensiert. Bei einem chronischen Erythrozytenverlust nach außen kann der Eisenverlust größer sein als der Eisenbedarf, der zur kompensatorischen Neusynthese von Hämoglobin benötigt wird. Da die intestinale Eisenabsorption nicht unbegrenzt gesteigert werden kann, kommt es somit zu einer Entleerung der Eisenspeicher und zu einer Eisenmangelanämie (FULTON et al., 1988). Bei Hunden mit chronischer Blutungsanämie kann die Eisenabsorption auf das 6 bis 15-fache gesteigert werden (WEIDEN et al., 1981). Bei der gesunden Katze wird eine größere Menge Eisen aus der Nahrung absorbiert als beim Hund, diese kann aber auch nur begrenzt gesteigert werden (FULTON et al., 1988). Eine Eisenmangelanämie wird bei der Katze selten diagnostiziert und ist charakterisiert durch niedrige Eisenwerte im Serum, leere Eisenspeicher, eine niedrige Transferrinsättigung, welche unter physiologischen Bedingungen zwischen 27% und 35% (WEISER und KOCIBA, 1983) bzw. 20% und 60% (SMITH, 1997) beträgt, einen niedrigen Hkt sowie eine

verminderte Hb-Konzentration (FULTON et al., 1988). Beim Menschen ist Transferrin normalerweise zu 20%-50% mit Eisen gesättigt und bei der Eisenmangelanämie sinkt die Sättigung häufig unter 15% (FAIRBANKS und BEUTLER, 2001a). Die Anämie ist hypochrom und mikrozytär infolge der verminderten Hb-Synthese und der zusätzlichen Mitosen (HARVEY et al., 1982; JAIN, 1986c; FULTON et al., 1988). Die Erythrozytenindizes MCV und MCHC sind erniedrigt, wobei die Erniedrigung des MCV der Erniedrigung der MCHC vorausgeht. Die hypochromen Erythrozyten sind durch oxidative Schäden der Membranproteine weniger verformbar und daher mechanisch fragiler als normale Erythrozyten, so dass es sekundär zur Poikilozytose und Hämolyse kommen kann. Aufgrund der verminderten Größe sind die Erythrozyten in hypotoner Lösung weniger osmotisch fragil als bei gesunden Menschen (FAIRBANKS und BEUTLER, 2001a), Hunden (HARVEY et al., 1982; WEISER und O`GRADY, 1983) bzw. Katzen (JAIN, 1973; WEISER und KOCIBA, 1983; JAIN, 1986b). Bei 2 Katzen, die an einer chronischen Blutungsanämie litten, fiel ein niedriges MCV von 33 fl und 35 fl und eine ebenfalls niedrige mittlere osmotische Fragilität (MOF) der Erythrozyten von 0,38% und 0,4% auf, wobei die Werte bei 95% der gesunden Katzen zwischen 0,43% und 0,54% lagen (KOHN, 2001). Bei der Katze wurden chronische Blutverluste mit resultierender Eisenmangelanämie durch massiven Flohbefall, chronische Hämaturie sowie durch gastrointestinale Blutungen infolge hochgradigen Parasitenbefalls, Ulzera, intestinaler Entzündungen oder infolge Lymphosarkom des Jejunums beschrieben (FULTON et al., 1988; KOHN, 2001; KOHN, unveröffentlichte Beobachtungen).

Hämolytische Anämie

Die normale durchschnittliche Überlebenszeit der Erythrozyten beträgt bei der Katze etwa 70-78 Tage (AGAR und BOARD, 1983; HARVEY, 1997). Eine Hämolyse, d.h. die vorzeitige Zerstörung von Erythrozyten vor Erreichen der normalen Überlebenszeit, kann extravaskulär oder intravaskulär erfolgen (JAIN, 1986a; HARVEY, 1997; KANEKO, 2000). Die extravaskuläre Hämolyse wird durch Erythrophagozytose von Makrophagen des retikuloendothelialen Systems, speziell in Milz, Leber und Knochenmark, verursacht. Mittels lipolytischer und proteolytischer Enzyme zerstören die Makrophagen die roten Blutkörperchen (GIGER, 2000a). Die intravasale Hämolyse entsteht als Folge von Membranpermeabilitätsstörungen und Zellfragmentation. Durch die Hämolyse wird Hämoglobin ins Blut freigesetzt, wo es in 2 alpha-beta Dimere zerbricht. Diese werden an Haptoglobin gebunden oder sie dissoziieren, so dass Häm entsteht, welches zu Hämopexin und Methämalbumin umgebaut wird. Diese Komplexe werden durch Makrophagen und Hepatozyten aufgenommen und zu Bilirubin metabolisiert, welches nach Konjugation in der Leber über die Galle ausgeschieden wird. Übersteigt die Rate der Erythrozytendestruktion die Kapazität der Konjugation, kommt es zu einer Hyperbilirubinämie, Bilirubinurie und ab einem Serum-Bilirubinwert von > 2 mg/dl zum Ikterus (GIGER, 2000a). Eine Bilirubinämie kann bei ausgeprägter intravaskulärer Hämolyse innerhalb von 8-10 Stunden auftreten (BUSH, 1998). Sobald die Bindungskapazitäten des Haptoglobins überschritten sind, wird das frei vorliegende Hämoglobin renal filtriert und bei Überschreitung der Reabsorptionskapazität renaler Tubuluszellen im Harn ausgeschieden. Hämoglobinämie, Hämoglobinurie und ein verminderter Haptoglobinspiegel sind Indikatoren einer intravaskulären Hämolyse. Ein Hb-Spiegel von 10-20 mg/dl verursacht eine Rosafärbung, von 50-100 mg/dl eine Rotfärbung des Plasmas und weist auf eine Hämoglobinämie hin. Eine Zerstörung von roten Blutkörperchen kann durch intrinsische Faktoren, d.h. Defekte

innerhalb der Zellen, oder extrinsische Faktoren, d.h. Einflüsse, die von außen auf die Zelle wirken, verursacht sein. Intrinsische Faktoren gehen auf angeborene Erkrankungen zurück, extrinsische auf erworbene Erkrankungen (GIGER, 2000a). Die angeborenen Erythrozytendefekte werden eingeteilt in Hämoglobinopathien (Porphyrie) und Hämdefekte, Erythroenzymopathien (Pyruvat-Kinase (PK)-Defizienz, Methämoglobin-Reduktase-Mangel) und Membranstörungen. Mit Ausnahme der felines Porphyrie, welche dominant vererbt wird, werden alle anderen Erythrozytendefekte autosomal rezessiv vererbt. Ein Methämoglobin (Cytochrom b_5)-Reduktase-Mangel wurde bei Europäisch-Kurzhaarkatzen (GIGER, 2000b) und eine Porphyrie bei Siamesischen und EKH-Katzen beschrieben. Bei Abessinier- und Somalikatzen wurde eine Anämieform mit einer Makrozytose und einer erhöhten osmotischen Fragilität der Erythrozyten, welche auf eine Membranveränderung hinweist, festgestellt (KOHN et al., 2000). Eine erythrozytäre PK-Defizienz konnte bei Abessinier-, Somali- und einer EKH-Katze nachgewiesen werden (GIGER, 2000b).

Unter den extrinsisch verursachten (erworbenen) hämolytischen Anämien unterscheidet man die immunologisch, infektiös, metabolisch, chemisch oder mikroangiopathisch induzierten Anämien. Die immunbedingte hämolytische Anämie (IHA) resultiert bei der primären, idiopathischen Form aus einem Verlust der körpereigenen Immuntoleranz, d.h. es kommt ohne identifizierbare Ursache zu einer Antikörperbildung gegen die Erythrozyten. Bei der sekundären Form können verschiedene Grunderkrankungen Pathomechanismen auslösen, die zu einem beschleunigten Abbau der Erythrozyten führen. Infolge Entzündung oder infektiöser Prozesse können Antigene in die Zirkulation freigesetzt werden, die mit Erythrozytenantigenen kreuzreagieren oder sich an die Erythrozytenmembran anlagern können. Hierdurch und durch unspezifische Aktivierung von T-Lymphozyten können B-Lymphozyten zur Bildung von Auto-Antikörpern angeregt werden. Die Fc-Portion IgG-beladener Erythrozyten wird von Makrophagen erkannt, so dass es auch ohne Komplementaktivierung zur Erythrophagozytose in der Milz kommt. Alternativ wird nur ein Teil der Erythrozytenzellmembran phagozytiert, wodurch Sphärozyten entstehen. IgG-beladene Erythrozyten können zudem Komplement binden. Makrophagen der Milz und Leber besitzen Rezeptoren für Komplement C3b und iC3b, so dass es zur Bindung und Zerstörung dieser Erythrozyten kommt. Hochgradig mit IgG beladene Erythrozyten aktivieren das Komplementsystem in einem Ausmaß, das zur intravasalen Zytolyse führen kann (PARKER und FOERSTER, 1999). Die durch IgM-Bindung verursachte Hämolyse erfolgt komplementvermittelt und intravaskulär, meist liegen jedoch sublytische Konzentrationen an IgM vor, so dass diese Erythrozyten ebenfalls extravasal zerstört werden (CORATO et al., 1997; PARKER und FOERSTER, 1999).

Die IHA ist bei der Katze selten beschrieben und trat sekundär infolge FeLV-, FIV- oder Hämobartonellen-Infektion, bei Feliner Infektiöser Peritonitis (FIP) oder einem Lymphom sowie nach Gabe des Thyreostatikums Propylthiouracil auf (SODIKOFF und CUSTER, 1966; MAEDE und HATA, 1975; MADEWELL und FELDMAN, 1980; GUNN-MORE et al., 1999; KOHN, 2001). Von einer primären bzw. idiopathischen IHA wurde bei der Katze bisher nur vereinzelt berichtet (SCOTT et al., 1973; WERNER und GORMAN, 1984; PERSON et al., 1997; KOHN, 2001). Neben einer Antikörperbildung gegen reife Erythrozyten kann es auch zu einer Immunreaktion gegen Vorläuferzellen im Knochenmark kommen, die dann als „pure red cell aplasia“ bezeichnet wird. Sie ist definiert als nicht-regenerative, normozytäre, normochrome Anämie mit einer selektiven Reduktion von erythroiden Vorläuferzellen im Knochenmark (STOKOL und BLUE, 1999). Werden Antikörper gegen Vorläuferzellen im

Knochenmark gebildet, kann eine ineffektive Erythropoese und Erythrophagozytose im Knochenmarkspirat von Hund und Katze zytologisch nachgewiesen werden (WALTON et al., 1996). Diagnostisch wichtig für eine IHA ist der Nachweis von mindestens einem von 3 Kriterien: eine deutliche Sphärozytose, eine nach dem Waschen von Erythrozyten persistierende Autoagglutination oder ein positiver direkter Coombs-Test (GIGER, 2000a). Da die felines Erythrozyten jedoch kleiner ($6\mu\text{m}$) als die von Hund ($7\mu\text{m}$) und Mensch ($8\mu\text{m}$) und daher nicht zentral aufgeheilt sind, ist es kaum möglich, Sphärozyten bei der Katze im Blutausschlag nachzuweisen. Da Sphärozyten jedoch aufgrund der geringeren Größe osmotisch fragiler sind, deutet eine erhöhte erythrozytäre osmotische Fragilität (OF) auf eine IHA bei der Katze hin (JAIN, 1973; KOHN, 2001), kann aber auch bei anderen Erythrozytenstörungen (z.B. infolge entzündlicher Erkrankungen, Hämobartonellose, Babesiose) vorkommen (JAIN, 1973; MAEDE und HATA, 1975; MAKINDE und BOBADE, 1994; KOHN, 2001).

Eine besondere Form der hämolytischen Anämie ist die neonatale Isoerythrolyse der Katze, welche durch Alloantikörper ausgelöst wird (GIGER, 2000a).

Eine infektiös bedingte hämolytische Anämie kann durch die direkte Wirkung von Parasiten, Bakterien oder Viren oder ihrer Produkte auf die Erythrozyten entstehen. Jede Infektion kann eine vermehrte humorale Immunantwort gegen die eigenen Erythrozyten auslösen und in Kombination mit einem aktivierten Komplementsystem und dem Phagozytensystem die Erythrozytenzerstörung steigern (GIGER, 2000a). Bei Katzen kommt es zu einer entzündlich bedingten verkürzten Überlebenszeit der roten Blutkörperchen bei Abszessen (WEISS und KREHBIEL, 1983). Während bakterieller Septikämien durch Leptospiren, Clostridien, Streptokokken oder Staphylokokken können Hämolysine produziert werden, welche die Erythrozytenmembranen schädigen und zur Fragmentation führen können. Eine hämolytische Anämie kann bei der Katze durch die Infektionserreger *Haemobartonella felis* (HARVEY, 1998), *Babesia felis* (TABOADA, 1998) und *Cytauxzoon felis* (KIER und GREENE, 1998) ausgelöst werden.

Weiterhin kann eine Hämolyse durch chemische Substanzen, Medikamente, Futtermittelbestandteile und Additiva durch deren direkte oxidative Wirkung oder die ihrer Metabolite, durch Bildung freier Radikale oder Peroxide erfolgen. Felines Hämoglobin (Hb) ist durch eine höhere Anzahl von 8-10 Sulfhydrylgruppen pro Molekül empfänglicher für eine oxidative Denaturierung und Heinz-Körperchen-Bildung (HARVEY und KANEKO, 1976) als canines oder humanes Hb mit 4 bzw. 2 Sulfhydrylgruppen (TAKETA et al., 1968; HAMILTON und EDELSTEIN, 1974). Desweiteren findet bei der Katze eine zehnmal schnellere Dissoziation des felines Hämoglobins vom Tetramer zum Dimer statt als beim Hb des Hundes und des Menschen (HAMILTON und EDELSTEIN, 1974), was die Bildung von Heinz-Körperchen ebenfalls begünstigt. Die Aufnahme von Zwiebeln, verschiedenen Medikamenten, Lymphome und andere Neoplasien, Endokrinopathien wie Hyperthyreose, Diabetes mellitus und die Diabetische Ketoacidose können bei der Katze zur vermehrten Heinz-Körperchen-Bildung führen. Durch die Heinz-Körperchen-Bildung sowie durch oxidative Membranschäden sind die Erythrozyten weniger verformbar und hämolysieren oder werden in der Milz phagozytiert (CHRISTOPHER, 2000).

Neben anderen Substanzen können besonders Benzocain-haltige Medikamente, Phenazopyridine und Acetaminophen bei der Katze zur Bildung von Methämoglobin, d.h. zur Oxidation des Häm- Fe^{2+} zu Fe^{3+} , führen. Methämoglobin kann keinen Sauerstoff binden und transportieren, so dass eine Konzentration von $> 70\%$ zum Tod des Tieres führen kann

(HARVEY, 1997).

Oxidative Substanzen wie Naphthalen, Zink- oder Kupferverbindungen verursachen eine Peroxidation von Membranlipiden, eine Veränderung der Zytoskelettproteine und einen gestörten Ionentransport. Durch diese Membranveränderungen kommt es zur intravasalen und extravasalen Hämolyse.

Eine hypophosphatämische hämolytische Anämie kann ausgelöst werden durch Phosphat bindende Antazida, durch eine parenterale Hyperalimentation sowie durch folgende Erkrankungen: Diabetes mellitus, hepatische Lipidose, primärer Hyperparathyreoidismus (ADAMS et al., 1993). Der Pathomechanismus beruht auf einem Verlust von ATP und Glutathion in den Erythrozyten, was zu einer verminderten Deformierbarkeit, einer gesteigerten osmotischen Fragilität und einer gesteigerten Empfänglichkeit für oxidative Schäden führt.

Eine mikroangiopathische hämolytische Anämie tritt auf bei einer physikalischen Schädigung der Erythrozyten, die zu einer Fragmentation der roten Blutkörperchen führt. Bei Verbrennungen oder einem Hitzschlag kann es zu thermalen Schädigungen der Erythrozyten kommen. Vaskulitiden, eine DIC, Hämangiosarkome und andere Tumore, Braunülen oder Herzklappenerkrankungen schädigen die Erythrozyten mechanisch (MARTINEZ, 1990).

2.1.2.3.2 Nicht-regenerative Anämien der Katze

Primäre ineffektive Erythropoese

Die selten auftretende reine erythroide Aplasie (pure red cell aplasia = PRCA) ist gekennzeichnet durch eine selektive erythroide Hypoplasie des Knochenmarks (KM) und führt zu einer chronischen, nicht-regenerativen, normozytär-normochromen Anämie. Bei der primären Form handelt es sich vermutlich um eine Immunerkrankung, bei welcher Antikörper gegen Retikulozyten und erythroide Vorläuferzellen gebildet werden (WEISS, 1986). Bei 9 Katzen mit einer PRCA fiel ein Fehlen von erythroiden Vorläuferzellen und ein vermehrtes Vorliegen von kleinen Lymphozyten im Knochenmark auf. Da bei 3 von 6 Katzen der Coombs-Test positiv war und sich die Anämie unter immunsuppressiver Therapie besserte, wurde eine immunbedingte Genese vermutet (STOKOL und BLUE, 1999). Auch FeLV-Infektionen können bei der Katze eine PRCA auslösen (ABKOWITZ et al., 1987).

Sekundäre ineffektive Erythropoese

Die sekundäre ineffektive Erythropoese ist die häufigste Form der nicht-regenerativen Anämien und kann durch Entzündungen, Neoplasien, chronische Nieren- oder Lebererkrankungen sowie endokrine Erkrankungen verursacht sein. Eine Knochenmarkuntersuchung zeigt bei dieser Anämieform meist ein normales Zellbild oder eine milde erythroide Hypoplasie (ROGERS, 2000).

Bei der Anämie aufgrund entzündlicher Erkrankungen (AID = Anemia of inflammatory disease) kann es durch einen gestörten Eisenmetabolismus, durch Zytokine und bakterielle Produkte sowie durch eine verminderte Erythropoetinsekretion zu einer Hemmung der Erythropoese kommen (s. Kapitel 2.2.5).

Eine chronische Niereninsuffizienz führt zu einer verminderten Produktion von EPO in den peritubulären Endothelzellen der Niere und damit zu einer verminderten Stimulation der CFU-E und BFU-E und zur Anämie. Durch die Wirkung urämischer Toxine können azotämische Patienten zusätzlich eine verminderte Überlebenszeit der Erythrozyten aufweisen und durch Thrombozytopathien und Schädigungen von Endothelzellen blutende

gastrointestinale Ulzera entwickeln. Das Parathormon, welches sekundär bei einer Niereninsuffizienz erhöht ist, bewirkt einerseits eine Hemmung der Erythropoese und andererseits eine erhöhte Fragilität der Erythrozyten in vitro (MALACHI et al., 1986).

Bei einer chronischen Lebererkrankung kann einerseits eine Abnahme an Adenosin-Triphosphat (ATP) zu einer verkürzten Lebensdauer der Erythrozyten führen und andererseits können Pathomechanismen der AID, Gerinnungsstörungen sowie ein Folsäuremangel eine Anämie verursachen (ROGERS, 2000).

Neben den Endokrinopathien Hypoadrenokortizismus (PETERSON et al., 1989) und hypophysärer Zwergwuchs können auch Trächtigkeiten zu einer Anämie führen (ROGERS, 2000).

Störung der Kernreifung

Reifungsstörungen des Zellkerns entstehen durch Mangel an Folsäure, die zur Synthese der DNA-Basen Purin und Pyrimidin notwendig ist oder durch einen Mangel an Vitamin B₁₂ (WILLIAMS, 1998), welches im Folsäurestoffwechsel eine Rolle spielt (COTTER, 2000). Ein Folsäure-Mangel kann dadurch Auswirkungen auf alle 3 Zellreihen der Hämatopoese haben. Durch eine verminderte DNA-Synthese kommt es zu einer asynchronen Zellreifung und zu unvollständigen Zellmitosen, so dass großkernige erythroide Zellen (Megaloblasten) im Knochenmark und reife zellkernlose Zellen (Makrozyten) in der Peripherie auffallen.

Folsäure ist in den meisten Futtermitteln vorhanden und wird durch intestinale Bakterien synthetisiert, so dass nutritive Mangelerkrankungen selten sind. Eine Makrozytose aufgrund einer Folatdefizienz wurde bei einer Katze festgestellt, die allerdings nicht anämisch war (MYERS et al., 1995). Ein Folsäure- oder Cobalaminmangel wurde bei Hunden und Katzen durch Fütterung defizienter Diäten ausgelöst, was zu einer normochromen, normozytären Anämie führte (JAIN, 1993b). Störungen der Folsäure- und Cobalamin-Absorption wurden bei Katzen mit Maldigestion, Malabsorption und bakterieller Überbesiedlung des Darmes beschrieben (WILLIAMS, 1998).

Eine beim Riesenschnauzer durch autosomal rezessiv vererbte Malabsorption von Cobalamin ausgelöste Anämieform wurde auch bei einer Katze mit ebenfalls vermutetem hereditärem Ursprung beschrieben (VADEN et al., 1992).

Störung der Hämoglobinsynthese

Neben den oben erwähnten angeborenen Häm- und Hämoglobinsynthesedefekten kann ein ausgeprägter Eisenmangel, ein Defizit an Kupfer oder eine Bleivergiftung zu einer Störung der Hämoglobinsynthese und dadurch zu einer nicht-regenerativen Anämie führen. Eine Eisenmangelanämie ist nur dann nicht-regenerativ, wenn eine nutritive Mangelversorgung von Eisen vorliegt. Bei Katzenwelpen kann es innerhalb der schnellen Wachstumsphase der ersten 6 Wochen post partum bei alleiniger Milchfütterung durch eine Unterversorgung von Eisen zu einer transienten Eisenmangelanämie kommen (WEISER und KOCIBA, 1983).

Aplastische Anämie

Die aplastische Anämie ist definiert als eine Panzytopenie mit einer verminderten Produktion aller 3 Zellreihen im Knochenmark und Ersatz mit Fettgewebe. Typischerweise bestehen weniger als 25% des Knochenmarks aus hämatopoetischen Zellen, und es liegen überwiegend Lymphozyten und Plasmazellen vor. Die Diagnose wird durch Entnahme einer Knochenmarkbiopsie gestellt (COTTER, 2000).

Verschiedene Chemotherapeutika verursachen durch ihre zytotoxische Wirkung auf sich

teilende Zellen Zytopenien. Durch Schädigung der Stammzellen kommt es häufig zu einer chronischen Anämie, welcher aufgrund der kürzeren Lebensdauer von Granulozyten und Thrombozyten eine Neutropenie oder Thrombozytopenie vorausgehen kann (ABKOWITZ et al., 1993). Bei der Katze führt eine FeLV-Infektion zu einer reinen Aplasie der erythroiden Reihe oder zur aplastischen Anämie, und auch das feline Parvovirus inhibiert in vitro granulozytäre und erythroide Vorläuferzellen (KURTZMANN et al., 1989). Auch FIV-Infektionen, Septikämien, Endotoxämien, Medikamente (z.B. Albendazol, Griseofulvin, Chloramphenicol) (WEISS, 2000) sowie die Ehrlichiose (BREITSCHWERDT et al., 2002) sind bei der Katze als Auslöser einer aplastischen Anämie beschrieben.

Infiltrative Knochenmarkerkrankungen

Stromale Knochenmarkerkrankungen

Zu den stromalen Knochenmarkerkrankungen gehören die Knochenmarknekrose, Myelofibrose, Osteosklerose sowie Osteopetrose. Die Osteosklerose, eine irreversible chronische Knochenmarkerkrankung mit radiologisch nachweisbarer erhöhter Knochendichte sowie die Myelofibrose, bei welcher es zu einer Proliferation von Fibroblasten mit sekundärer Verdrängung von hämatopoetischen Zellen kommt, kann bei der Katze infolge FeLV-Infektion auftreten (COTTER, 2000).

Myelodysplasien

Myelodysplastische Anämien beruhen auf Entwicklungsstörungen der Zellreihen im Knochenmark. Durch Maturationsstörungen kommt es zu einer Zytopenie trotz normaler Zellularität oder Hyperplasie des KM. Die Anämie ist chronisch, nicht-regenerativ und kann auch von einem präleukämischen Zellbild mit einer langsam ansteigenden Anzahl von Blasten im KM begleitet sein. Da abnorme Zellen im KM nicht ausdifferenzieren und sterben, kommt es zu erhöhten Eisenspeichern im KM. Die EPO-Konzentration ist bei diesen Patienten erhöht. Diese Erkrankung tritt häufig bei der Katze infolge einer FeLV-Infektion oder in Kombination mit einer AID auf (COTTER, 2000). BLUE et al. (1988) unterscheiden bei der Katze ein myeloblastisches Syndrom von einer myeloischen Leukämie anhand der Anzahl der Myeloblasten (< 30% bzw. > 30%).

Myeloproliferative Erkrankungen

Bei akuten und chronischen Leukämien, dem multiplen Myelom sowie beim Lymphom mit Knochenmarkbeteiligung können schwere nicht-regenerative Anämien, meist aber Panzytopenien auftreten. Eine Knochenmarkinfiltration durch neoplastische Zellen (Myelophthise) kann zur Verdrängung hämatopoetischer Zellen sowie zur Konkurrenz um Wachstumsfaktoren führen. Blasten können in vitro Faktoren produzieren, die das Wachstum hämatopoetischer Vorläuferzellen hemmen (ZUCKER, 1985). Die Blasten wachsen unkontrolliert, differenzieren nicht aus und infiltrieren neben anderen Geweben besonders die Milz. Wenn keine Blasten im peripheren Blut nachweisbar sind, ist eine Untersuchung des Knochenmarks zur Differenzierung anderer Panzytopenien notwendig (COTTER, 2000).

2.2 Anämie infolge Entzündung (AID = Anemia of inflammatory disease)

2.2.1 Begriffserklärung und Definition

Die AID wird definiert als gering- bis mittelgradige, nicht-regenerative, normozytäre, normochrome und selten auch mikrozytäre und hypochrome Anämie, welche bei entzündlichen Prozessen, chronischen Infektionen, disseminierten oder nekrotisierenden neoplastischen Erkrankungen (MEANS und KRANTZ, 1992; AHLUWALIA et al., 1995) sowie traumatischen Erkrankungen (LEE, 1983) wie Gewebeverletzungen und Frakturen auftritt. Sie geht mit charakteristischen Veränderungen im Eisenmetabolismus, d.h. mit einer Hypoferrämie bei gleichzeitig normalen oder erhöhten Eisenspeicherwerten, einher (DOUGLAS und ADAMSON, 1975; FELDMAN et al., 1981a und 1981b; JURADO, 1997; COTTER, 2000; WANER und HARRUS, 2000).

2.2.2 In der Literatur verwendete Synonyme

Sowohl in der veterinärmedizinischen wie auch in der humanmedizinischen Literatur wurden für den heute verwendeten Begriff AID verschiedene Synonyme verwendet. Die Ursache der wechselnden Bezeichnungen besteht darin, dass stets nach einem Begriff gesucht wurde, welcher diese Anämieform, die durch ganz bestimmte Pathomechanismen verursacht wird, aber eine Vielzahl unterschiedlicher Grunderkrankungen als Ursache haben kann, exakt definiert. Der Begriff sollte alle Grunderkrankungen einschließen und gleichzeitig die Erkrankungen ausschließen, die durch andere Pathomechanismen zur Anämie führen (LEE, 1983).

Bereits zwischen 1946 und 1956 wurden zahlreiche Untersuchungen zum Eisenmetabolismus bei Menschen und Hunden mit Infektionen durchgeführt (CARTWRIGHT et al., 1946a und b; CARTWRIGHT et al., 1950; CARTWRIGHT und WINTROBE, 1952; BUSH et al., 1956). 1966 wurden die bis dahin als „Anemia of infection“ und „Anemia of malignancy“ bezeichneten Anämien unter einem neuen Begriff, der „Anemia of chronic disorders“ (ACD) zusammengefasst (CARTWRIGHT, 1966). Erkrankungen mit einem einheitlichen Pathomechanismus als Ursache der Anämie wurden dadurch unter einem einheitlichen Namen geführt. Neoplasien, die durch Hämolyse oder Blutungen eine Anämie auslösen, sollten der Bezeichnung ACD nicht zugeordnet werden. Zur Diagnosestellung ACD musste somit eine infiltrative Knochenmarkerkrankung, Blutung oder Hämolyse als Ätiologie der Anämie ausgeschlossen werden (MEANS und KRANTZ, 1992; NORDSTRÖM et al., 1997).

Weitere Vorschläge für eine neue Nomenklatur dieser Erkrankungen, wie „sideropenische Anämie mit retikuloendothelialer Siderose“ oder „Anämie der defekten Eisenwiederverwertung“ (NOYES et al., 1960; LEE, 1983) setzten sich nicht durch.

Die Bezeichnung „Anämie bei chronischen Erkrankungen“ bzw. „Anemia of chronic disease“ (ACD) wurde hinsichtlich ihrer Exaktheit in Frage gestellt (LEE, 1983). Ein begriffliches

Problem entsteht bei Anämien, die durch chronische Erkrankungen wie Nephropathien, Hepatopathien oder Endokrinopathien entstehen, da diesen Anämieformen keine Eisenstoffwechselstörung zugrunde liegt und sie daher der Erkrankungsgruppe ACD nicht zugeordnet werden können. Der Begriff ACD wurde des weiteren als nicht exakt angesehen, da eine ACD auch bei Erkrankungen auftritt, welche nicht zwingend chronisch verlaufen müssen (HANSEN, 1983; LEE, 1983).

In der veterinärmedizinischen Literatur folgten auf die Bezeichnung „Anämie bei Infektionen“ (CARTWRIGHT et al., 1946b und 1950) die Begriffe „Anämie bei entzündlichen Erkrankungen“ (FELDMAN und KANEKO 1981; WEISS et al., 1983; BAKER et al., 1988; WEISS und KLAUSNER, 1988; STONE und FREDEN, 1990; WANER und HARRUS, 2000) und „Anämie bei chronischen Erkrankungen“ (COTTER, 2000). Der Pathomechanismus dieser Anämieform wird durch den Begriff AID nach WANER und HARRUS (2000) am präzisesten wiedergegeben und wird daher in dieser Arbeit verwendet.

2.2.3 Inzidenz der AID

CASH und SEARS (1989) untersuchten über einen Zeitraum von 2 Monaten die Daten aller humanmedizinischen Patienten, die bei Vorstellung im Metropolitan-Krankenhaus anämisch waren, hinsichtlich ihrer Anämieursache. Sie fanden, dass bei 90 der 172 Patienten (52%), bei denen eine Blutung, Hämolyse und hämatopoetische Neoplasie ausgeschlossen werden konnte, die labordiagnostischen Kriterien der AID erfüllt waren.

In der Veterinärmedizin stellt die AID nach Angaben verschiedener Autoren den prozentual größten Anteil unter den verschiedenen Anämieformen dar (MAHAFFEY, 1986; STONE und FREDEN, 1990; COTTER, 2000; WANER und HARRUS, 2000), wobei keine genauen Zahlen angegeben werden. Bei der Untersuchung von 100 anämischen Katzen war die Gruppe der AID mit 29 Katzen die größte Gruppe, wobei bei einer Katze gleichzeitig eine Niereninsuffizienz und bei einer Katze ein positiver FIV-Test vorlag (KOHN, 2001).

2.2.4 Ursachen der AID

2.2.4.1 Humanmedizin

In der Humanmedizin wurden chronische Infektionen sowie Entzündungen verschiedener Organsysteme beschrieben, die zu einer AID führten. Hierzu gehören Patienten mit Osteomyelitiden, Pneumonien, mit tiefen Abszessen, bakteriellen Endokarditiden, Infektionen mit HIV (Humanes Immundefizienz Virus), Pilzen oder Mykobakterien sowie Patienten mit entzündlichen Darmerkrankungen (HORINA et al., 1993; OLDENBURG et al., 2001; GASCHKE et al., 2004). Auch durch immun-medierte Erkrankungen wie dem systemischen Lupus erythematodes (SLE) oder der rheumatoiden Arthritis (RA) (BAER et al., 1990; PETTERSSON et al., 1994; NORDSTRÖM et al., 1997) wurde eine AID ausgelöst. Neoplastische Ursachen einer AID können Lymphome, metastasierende Karzinome und multiple Myelome sein (ABELS et al., 1991; ABELS, 1992; GREENDYKE et al., 1994; MORANT et al., 1994). Desweiteren kam es bei Patienten mit angeborenen

Herzerkrankungen, nicht immunbedingter chronisch idiopathischer Neutropenie (PAPADAKI et al., 2001) sowie nach Polytraumata zu einer AID (HOBISCH-HAGEN et al., 2001).

2.2.4.2 Veterinärmedizin - Katze

Bei der Katze wurden in verschiedenen experimentellen Untersuchungen durch eine subkutane Injektion von Terpentin Abszesse induziert, die eine AID verursachten (MAHAFFAY und SMITH, 1978; WEISS und KREHBIEL, 1983; WEISS et al., 1983; WEISS, 1988). In der Studie von MAHAFFAY und SMITH (1978) entwickelte eine der 5 untersuchten Katzen zusätzlich multiple Abszesse in der Lunge. Letztere verhinderten nach Abheilung des Abszesses in der Haut das Abklingen der AID und führten zu einem weiteren Hämatokritabfall.

VOYVODA (1989) beschreibt die Eisenstoffwechselfparameter von 9 Katzen, die an einer Anämie infolge Infektion und Entzündung litten. Grunderkrankungen waren ein Abszess, fieberhafte Allgemeinerkrankungen, Wundheilungsstörung post OP, Enteritiden, Darminvagination, Peri-/ Epikarditis und Pneumonie/Lebernekrose. Der Hkt der Tiere sank auf Werte zwischen 8% und 24% ab.

BRADY et al. (2000) untersuchten retrospektiv 29 Katzen, die aus verschiedenen Gründen eine Sepsis entwickelten und stellten bei 13 Katzen (45%) eine Anämie fest, welche sie auf eine AID zurückführten. KOUTINAS et al. (1993) beschrieben bei 2 von 4 Katzen mit Pansteatitis eine normozytäre, normochrome, nicht-regenerative Anämie, die als AID bezeichnet wurde. CRAMER und LEWIS (1972) beschrieben eine Katze, die aufgrund einer Virusinfektion des oberen Atemtraktes eine AID entwickelte.

Bei KOHN (2001) litten 23 von 29 Katzen an einer entzündlichen Erkrankung, 3 Katzen an einer Neoplasie und 3 Tiere wurden beiden Gruppen zugeordnet. Die 23 Katzen litten an Fettgewebnekrosen (n=5), Abszessen (4), Wundheilungsstörungen (2), Pankreatitiden (3), Pyelonephritis (1), Enteritis nach Enterotomie (2), Hepatitis (3), FIP (2) bzw. Pododermatitis (gleichzeitig FIV-positiv) (1). An Neoplasien, die z.T. mit Entzündungen einhergingen, waren alimentäre Lymphome (3), ein multizentrisches Lymphom (1), ein Zystadenokarzinom der Gallenblase (1) sowie ein Adenokarzinom des Jejunums (1) vertreten.

2.2.4.3 Veterinärmedizin - Hund

Die AID trat bei Hunden infolge von Infektionen, Gewebeerkrankungen, Frakturen und bei bestimmten Neoplasien auf (DOUGLAS und ADAMSON, 1975; FELDMAN et al., 1981a). Die Pathomechanismen der AID wurden beim Hund in zahlreichen experimentellen Studien untersucht. So konnte bei gesunden Hunden durch eine intrapleurale Terpentinöl-Injektion (CARTWRIGHT et al., 1946) bzw. durch subkutane Injektion von Freund-Adjuvans eine Entzündung und eine AID ausgelöst werden (CARTWRIGHT et al., 1950; FELDMAN et al., 1981a, b und c). Dieses experimentelle Tiermodell wurde zuvor an Ratten beschrieben (LUKENS et al., 1967; LUKENS, 1973). BAKER et al. (1988) berichteten von 10 Hunden, bei denen eine AID durch Inokulation von *Ehrlichia platys* enthaltendem plättchenreichem Plasma ausgelöst wurde.

Im Gegensatz zur Anämie beim Lymphom des Menschen erfüllte die Anämie bei Hunden mit einem Lymphom nicht alle labordiagnostischen Kriterien einer ACD (LUCROY et al., 1998). Fünfzehn anämische und 20 nicht-anämische Hunde mit einem caninen Lymphom hatten

normale bis leicht erhöhte EPO-Konzentrationen, ohne dass ein signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen bestand. Die normalen EPO-Werte trotz Anämie wiesen auf eine zur AID passende inadäquate Bildung hin. Demgegenüber lagen die Eisenparameter Serum-Eisen und TIBC jedoch im Referenzbereich und erfüllten somit nicht die Kriterien der AID. Desweiteren unterschieden sich weder die Eisenparameter noch die Ferritinwerte signifikant zwischen der anämischen und der nicht-anämischen Gruppe. Es wurde geschlußfolgert, dass es sich bei der Anämie beim caninen Lymphom nicht um eine AID handelt (LUCROY et al., 1988).

2.2.5 Pathogenese

Die Pathogenese der AID ist multifaktoriell und wird durch Zytokine vermittelt, die während einer Entzündung oder Neoplasie gebildet werden (LEE, 1983; JELKMANN, 1998). Drei Pathomechanismen sind bekannt, die der AID zugrunde liegen: eine verminderte Eisenverfügbarkeit, eine verkürzte Erythrozytenüberlebenszeit und eine verminderte Erythropoese.

2.2.5.1 Verminderte Eisenverfügbarkeit

2.2.5.1.1 Physiologie des Eisenmetabolismus

Unter physiologischen Bedingungen liegt Eisen in verschiedenen Formen an unterschiedlichen Lokalisationen des Körpers vor: Hämoglobin, Speichereisen, Myoglobin, labiler Eisen-Pool, Gewebeeisen, Transporteisen (FAIRBANKS und BEUTLER, 2001b). Gespeichert wird Eisen in verschiedenen Geweben in löslicher Form (Ferritin) oder unlöslicher Form (Hämosiderin). Leber und Milz verfügen über die höchste Konzentration gespeicherten Eisens, gefolgt von Niere, Herz, Skelettmuskulatur und Gehirn (UNDERWOOD, 1977). Ferritin besteht aus dem Protein Apoferritin und Eisen (CRICHTON und CHARLOTTEAUX-WAUTERS, 1987). Lösliches zytosolisches Ferritin kann lysosomal umgebaut werden zu Hämosiderin.

Der Eisentransport zwischen den Kompartimenten erfolgt durch das Glykoprotein Transferrin, welches Eisen bei neutralem pH fest bindet und bei einem pH < 5,5 dissoziieren läßt. Ferrotransferrin bindet an Transferrin-Rezeptoren der Zelle und wird durch das Einstülpen der Zellmembran unter Bildung eines Vesikels in die Zelle aufgenommen. Aus diesem Vesikel wird Eisen pH-abhängig freigesetzt, so dass das eisenfreie Apotransferrin erneut zur Zelloberfläche gelangt, sich bei neutralem pH wieder vom Rezeptor löst und wieder als Transferrin ins Plasma freigesetzt wird, um erneut Eisen im Plasma zu binden. Das in der Zelle freigesetzte Eisen verläßt den Vesikel, passiert die Mitochondrienmembran und bildet durch Bindung an Protoporphyrin das zur Hämoglobin-Synthese benötigte Häm (ANDREWS und SMITH, 2000). Die Eisenmenge, die dem unreifen Erythrozyten zugeführt wird, hängt ab von der Plasma-Eisenkonzentration, der Transferrinsättigung und der Anzahl von Transferrin-Rezeptoren. Bei steigender Transferrinsättigung nimmt auch der Anteil an zweifach mit Eisen beladenem Transferrin gegenüber dem einfach beladenen zu, wobei zweifach beladenes Transferrin die größere Rezeptoraffinität hat (DAUTRY-VARSAT und

LODISH, 1984; HUEBERS et al., 1985).

Die Synthese von Ferritin und Transferrin-Rezeptoren wird posttranskriptional geregelt. Die Ferritin-mRNA enthält ein eisenresponsives Element (iron-responsive-element=IRE), an das ein zytosolisches Eisen-Bindungsprotein (iron-regulatory-protein=IRP) binden kann. Liegt eine niedrige intrazelluläre Eisenkonzentration vor, kommt es zur Bindung des IRP an das IRE der Ferritin-mRNA. Dadurch wird die Translation der Ferritin-mRNA behindert und die Ferritin-Synthese nimmt ab. Durch die sinkende Ferritinkonzentration infolge der niedrigen intrazellulären Eisenkonzentration kann das vorhandene Eisen nicht mehr in der Zelle gebunden und gespeichert werden und wird ins Plasma freigesetzt.

Die Transferrin-Rezeptor-mRNA enthält 5 IREs. Bei einem niedrigen Eisenspiegel binden IRPs an IREs und stabilisieren dadurch die instabile Transferrin-Rezeptor-mRNA, indem sie den Abbau durch eine Endonuklease verhindern. Es kommt also bei einer niedrigen Eisenkonzentration zu einer vermehrten Synthese von Transferrin-Rezeptoren (LEIBOLD und GUO, 1992). Weiterhin ist EPO in der Lage, mittels transkriptionaler und posttranskriptionaler Mechanismen die Expression von Transferrin-Rezeptoren auf erythroiden Vorläuferzellen zu erhöhen und somit den Eisenmetabolismus zu beeinflussen (WEISS, 1999).

Die Eisenabsorption wird beeinflusst durch die Konzentration an Speichereisen, die erythropoetische Aktivität, die diätetische Eisenzufuhr und die Bioverfügbarkeit des Eisens in der Nahrung (FINCH und HUEBERS, 1985). Eisen wird intestinal als Häm oder als nicht an Häm gebundenes Eisen vorwiegend im Duodenum resorbiert. Häm-Eisen wird vollständig und unabhängig von weiteren Futterbestandteilen absorbiert, während nicht-Häm-Eisen schlecht verfügbar ist und die Absorption durch Tannate und Phosphate eingeschränkt, durch Fleisch und Ascorbate verstärkt wird (FINCH und COOK, 1984). Da freies Eisen instabil ist und durch Radikalbildung zur Zellmembranschädigung führt, wird anorganisches Eisen bei saurem pH des Magens an Mucin gebunden, intestinal an Integrine der absorbierenden Zelle transferiert und nach Transport durch die Zellmembran an das Protein Mobilferrin in der Zelle abgegeben. Desweiteren wird Eisen durch Transferrin-Rezeptoren an der basolateralen Wand intestinaler Zellen aus dem Plasma in die Zelle aufgenommen.

2.2.5.1.2 Pathologie des Eisenmetabolismus bei der AID

In zahlreichen Untersuchungen zum Eisenmetabolismus bei der AID wurde eine verminderte Freisetzung des gespeicherten Eisens beschrieben. Daraus resultiert ein reduziertes Eisenangebot zur Erythropoese im Knochenmark. Die verminderte Erythropoese wurde somit auf einen funktionellen Eisenmangel zurückgeführt.

Nach Untersuchungen von WEISS et al. (1993 und 1995) kann eine Aktivierung des Immunsystems oxidativen Stress auslösen, dadurch eine Umverteilung von Eisen aus der Zirkulation zu den Eisenspeicherorten bewirken und so die Bioverfügbarkeit von freiem Eisen für die Erythropoese senken.

Eine vermehrte Bildung von Zytokinen im Verlauf einer chronischen Entzündung oder Gewebeverletzung führt zu einer Stimulation der Apoferritinsynthese in den mononukleären Phagozyten (KONIJN und HERSHKO, 1977; LEE, 1983). Durch eine höhere Konzentration an Apoferritin kann demzufolge mehr Eisen in den Makrophagen gebunden und in Form von Ferritin gespeichert werden. Hieraus resultiert, dass eine geringere Menge an Eisen in das Plasma sezerniert werden kann. Die Plasmakonzentration an Eisen ist somit erniedrigt.

Desweiteren kommt es während der Entzündung zu einem vermehrten Erythrozytenabbau,

so dass eine größere Menge an Eisen in die Makrophagen gelangt und in Form von Ferritin gespeichert wird. Da normalerweise 95% des Eisens zur Erythrozytenproduktion aus wiederverwertetem Eisen phagozytierter Erythrozyten stammt, kommt es durch die vermehrte Bindung von Eisen an Apoferritin zur Unterversorgung des Knochenmarks mit freiem Eisen bei gleichzeitig vollen Eisenspeichern. Sowohl bei der AID des Menschen als auch bei der von Hund (FELDMAN et al., 1981a; BAKER et al., 1988) und Katze (WEISS et al., 1983) wurden niedrige Serum-Eisenspiegel nachgewiesen, die bei Mensch und Hund mit adäquaten Eisenkonzentrationen in den Retikuloendothelialen Speicherorten einhergingen. Während der Akute-Phase-Reaktion ist die Interleukin-1 (IL-1) und Tumornekrosefaktor- α (TNF- α) vermittelte Synthese und Freisetzung von Apolactoferrin in polymorphnukleären Zellen erhöht. Dieses Protein ist in der Lage, besonders bei einem entzündungsbedingt niedrigen pH-Wert eine große Menge Eisen zu binden. Hierdurch wird eine Nutzung des Eisens am Entzündungsort für das bakterielle Wachstum verhindert. Weiterhin wird dem Lactoferrin eine bakterizide Wirkung zugesprochen (AMBROSO und JOHNSTON, 1981). Da die aktivierten Makrophagen eine größere Anzahl an Lactoferrin-Rezeptoren exprimieren, wird im Rahmen der Entzündung mehr Lactoferrin gebunden und damit mehr Eisen in die mononukleären Zellen aufgenommen (SMITH et al., 1985; RICHTER et al., 1989).

Nach verschiedenen Autoren wird der veränderte Eisenmetabolismus durch Immunreaktionen ausgelöst (ROGERS et al., 1991; BYRD und HORWITZ, 1993; FUCHS et al., 1993). FUCHS et al. (1993) zeigten in einer Untersuchung von HIV-infizierten Patienten, dass eine direkte Korrelation zwischen dem Ausmaß der Anämie und der Konzentration von Neopterin, Interferon- γ (IFN- γ) und Ferritin besteht. Desweiteren war ein niedriger Hämoglobinwert mit einer niedrigen Transferrinkonzentration und einer niedrigen Eisenbindungskapazität (TIBC) verbunden. Laut ROGERS et al. (1991) vermag IL-1 die Ferritinproduktion zu steigern, wodurch Eisen vermehrt gebunden wird und nicht für die Erythropoese zur Verfügung steht. Interferon- γ , ein Zytokin, welches in der zellvermittelten Immunantwort gegen intrazelluläre Pathogene eine Rolle spielt, beeinflusst den Eisenstoffwechsel in mononukleären Phagozyten entgegen den Wirkungen von IL-1 und TNF- α . Eine erhöhte Konzentration von IFN- γ führt in aktivierten Monozyten zu einer verminderten Transferrin-Rezeptor-Expression und zu einer verminderten Konzentration von Ferritin, so dass intrazelluläre Bakterien wie *Legionella pneumophila* durch eine verminderte Eisenverfügbarkeit gehemmt werden (BYRD und HORWITZ, 1993). Die Autoren nehmen an, dass durch posttranslationale Modifikationen eine höhere Konzentration von mehrfach-Eisen-bindendem Ferritin (Ferritin H) als von wenig-Eisen-bindendem Ferritin (Ferritin L) gebildet wird, welches eine grössere Menge Eisen schnell bindet und nur langsam wieder freisetzt. Durch eine verminderte intrazelluläre Ferritinkonzentration stehen dann im Falle einer lysosomalen Zerstörung weniger Ferritinmoleküle zur Verfügung, die Eisen freisetzen können.

Auch intestinale Epithelzellen und Hepatozyten werden von einem Entzündungsgeschehen beeinflusst. Durch eine verminderte Transferrinsynthese während der Akute-Phase-Reaktion ist die Absorption von Eisen im Gastrointestinaltrakt vermindert (GUBLER et al., 1950; HAURANI et al., 1965; CARTWRIGHT, 1966; BRESFORD et al., 1971; HERSHKO et al. 1974). Es entsteht eine erniedrigte Transferrin-Serumkonzentration mit einer normalen oder erniedrigten TIBC. Weder durch parenterale noch durch orale Verabreichung von Eisenpräparaten konnte die Hypoferrämie oder Anämie korrigiert werden (CRAMER, 1974).

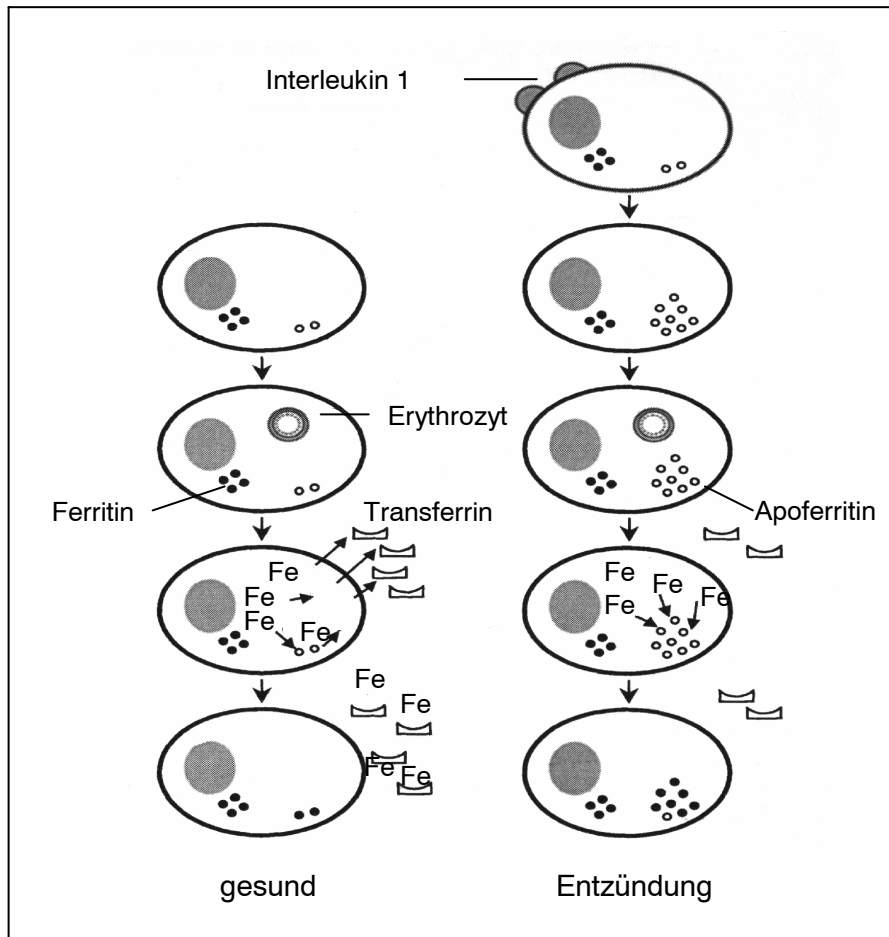


Abb. 2: Erythrophagozytose bei gesunden (links) und bei Tieren mit AID (rechts) (COTTER, 2000). Durch die Wirkung von Zytokinen nimmt die Synthese von Apoferritin in Makrophagen zu, so dass das aus phagozytierten Erythrozyten freigesetzte Eisen nicht ins Plasma sezerniert wird und durch Bindung an Apoferritin die Eisenspeicherform Ferritin bildet. Die Konzentration des gespeicherten Eisens nimmt infolge Entzündung zu, während die Konzentration des freien zur Erythropese benötigte Eisen abnimmt.

Zusammengefasst wird bei Patienten mit einer AID einerseits weniger Eisen intestinal absorbiert, andererseits gelangt durch verschiedene Pathomechanismen eine größere Menge an Eisen in die Makrophagen, welches in geringeren Konzentrationen aus den Zellen freigesetzt wird als bei gesunden Individuen.

Der gestörte Eisenmetabolismus stellt eine Ursache für die Entwicklung einer AID dar, scheint aber weniger Bedeutung zu haben als die verminderte Erythropese. Bei Patienten

mit rheumatoider Arthritis kam es durch die Verabreichung von Eisen zu einem Anstieg der Serum-Ferritinkonzentration, aber nicht zu einem Hkt-Anstieg. Die Gabe von EPO führte jedoch zu einer Normalisierung des Hämatokrits (NORDSTRÖM et al., 1997).

2.2.5.2 Verkürzte Erythrozytenüberlebenszeit

Eine verkürzte Überlebenszeit der Erythrozyten ist vermutlich ein wesentlicher ätiologischer Faktor in der frühen Phase der AID (WEISS und KREHBIEL, 1983; WEISS und McCLAY, 1988). Es erfolgten zahlreiche experimentelle Untersuchungen zur Bestimmung der Erythrozytenüberlebenszeit in vitro und in vivo.

Beim Menschen wurden „Cross-Transfusionen“ zur Untersuchung der verkürzten Erythrozytenüberlebenszeit durchgeführt. Das heißt Erythrozyten gesunder Personen wurden Patienten mit einer AID transfundiert und gesunde Menschen erhielten Erythrozyten von AID-Patienten. Hierbei fiel auf, dass die Erythrozyten gesunder Menschen bei AID-Patienten eine verkürzte Lebensdauer hatten, aber Patientenerthrozyten bei gesunden Personen eine normale Überlebenszeit besaßen. Dieses Phänomen deutete darauf hin, dass die Erythrozytendestruktion durch extrakorpuläre Pathomechanismen verursacht wird (CARTWRIGHT, 1966).

WEISS und KREHBIEL (1983) markierten die Erythrozyten von 6 Katzen mit radioaktivem Chrom und dokumentierten die Abnahme der Radioaktivität täglich. An Tag 10 erzeugten sie bei 4 Katzen durch subkutane Injektion von 0,75 ml steriler USP-Terpentinlösung in die Glutealregion sterile Abszesse und protokollierten die verbleibende Radioaktivität der Erythrozyten im Vergleich zur Radioaktivität bei 2 Kontrollkatzen ohne Abszess. Sie stellten bei den 4 kranken Katzen eine signifikant kürzere Überlebenszeit der Erythrozyten fest im Vergleich zu den 2 Kontrollkatzen. Der prozentuale Aktivitätsverlust während der Abszessphase, die bis Tag 7 post injectionem gemessen wurde, betrug 4,28%/Tag, während die Kontrollgruppe eine Aktivitätsabnahme von lediglich 1,5%/Tag zeigte. Der Hämatokrit stieg bei den Katzen mit Abszess innerhalb der ersten zwei Tage nach Terpentinjektion an, was auf eine Hämokonzentration und/oder Milzkontraktion zurückgeführt wurde. Anschließend kam es zu Hkt-Abnahmen zwischen 9% und 15% (MW: 11,3%).

Der Pathomechanismus, der die verkürzte Lebensdauer der Erythrozyten bedingt, ist nicht eindeutig geklärt. SINGER et al. (1986) wiesen nach, dass seneszente Erythrozyten vermehrt mit Antikörpern beladen sind und durch aktivierte Makrophagen in gesteigertem Ausmaß phagozytiert werden. Eine Untersuchung an 4 Katzen mit experimentell induzierten Abszessen zeigte, dass es durch die Entzündung im Vergleich zu gesunden Katzen zu einer vermehrten Bindung von Immunglobulinen an die Erythrozytenoberfläche seneszenten aber auch jüngerer Erythrozyten kam und dass dies zu einer gesteigerten Erythrophagozytose führte (WEISS und McCLAY, 1988). Der Nachweis der Oberflächen-Immunglobuline erfolgte mittels direktem Antiglobulintest mit einem Ziege-anti-Katze-IgG, wobei die Erythrozyten zuvor nach einem Dichtegradienten in 3 Subpopulationen aufgetrennt wurden, so dass die Blutkörperchen in verschiedene Altersklassen aufgeteilt werden konnten. Das Ausmaß der Ig-Bindung nahm mit dem Alter der Erythrozyten zu und war um so ausgeprägter, je länger der Abszess bestand. Das Ausmaß der Phagozytose wurde durch Inkubation der Erythrozyten mit Peritonealmakrophagen untersucht, wobei die Phagozytoserate mit dem Alter der Erythrozyten und mit der Zeitdauer, über den der Abszess bestand, zunahm. Als Ursache der Antikörper-Bindung wurde eine veränderte Erythrozytenoberfläche diskutiert,

die durch den Einfluss aktivierter neutrophiler Granulozyten entstehen kann. Angenommen wird, dass durch die Freisetzung von toxischen Sauerstoffradikalen, Superoxiden, Hydroxylradikalen, hypochlorigen Säuren und Chloraminen eine Membranlipidperoxidation erfolgt (CLASTER et al., 1984; GRISHAM et al., 1984; DALLEGRI et al., 1985; VERCELOTTI et al., 1985). WEISS und KLAUSNER (1988) inkubierten feline Erythrozyten mit verschiedenen Konzentrationsstufen aktivierter neutrophiler Granulozyten und fügten dem Versuchsansatz anschließend autologes Plasma hinzu. Sie beobachteten, dass die aktivierten neutrophilen Granulozyten die Antigenstruktur der Erythrozyten durch die Produktion toxischer Sauerstoffradikale so veränderten, dass diese Membranveränderungen eine Bindung von Immunglobulinen an die Zellmembran begünstigten.

RIGBY et al. (1962) untersuchten die Erythrozytenüberlebenszeit bei Hunden mit Terpentin-induzierten Abszessen. Zwei Hunde, denen eine bzw. 2 Injektionen subkutan verabreicht wurden, zeigten keine verkürzte Erythrozytenüberlebenszeit, während sie bei einem Hund mit 5 intramuskulären Injektionen innerhalb von 18 Tagen (Tag 0, 4, 8, 15, 18) geringgradig vermindert war. Die Hb-Konzentration sank bei diesem Hund von basal 14,3 g/dl auf ein Minimum von 9,6 g/dl an Tag 20 und erreichte wieder einen Normalwert von 14,5 g/dl an Tag 32. Die Hämolyserate pro Tag, die durch radioaktive Markierung der Erythrozyten mit Cr⁵¹ bestimmt wurde, betrug 1,54% im Gegensatz zu einer normalen Rate von 0,93%.

Den Einfluss von Fieber induziert durch intravenöse Injektion bakterieller Pyrogene, intramuskulärer Injektion erhitzter Milch oder äußerlicher Körpererhitzung auf die Erythrozyten von Kaninchen untersuchte KARLE (1969 und 1974). In allen 3 Versuchsgruppen wurde durch radioaktive Markierung der Erythrozyten (Cr⁵¹) eine geringgradige Verkürzung der Erythrozytenüberlebenszeit nachgewiesen, wobei der maximale Aktivitätsverlust kurz nach Beginn des Fiebers auftrat und die zusätzliche Erythrozytenzerstörung bei längerfristigem Fieber geringer wurde.

Bei Ratten wurde eine moderate, aber signifikant verkürzte Überlebenszeit von radioaktiv markierten (Cr⁵¹) roten Blutkörperchen nach intrakutaner Injektion von Freund-Adjuvans in die Pfotenballen nachgewiesen. Die Halbwertszeit lag bei 10,5 Tagen im Vergleich zu 13,4 Tagen in der Kontrollgruppe (MIKOLAJEW et al., 1969b).

2.2.5.3 Verminderte Erythropoese

Gesundes Knochenmark kann die Erythrozytenproduktionsrate um das sechs- bis achtfache steigern und ist so in der Lage, eine verminderte Erythrozytenüberlebenszeit zu kompensieren. Eine akute Blutung führt bei gesunden Individuen und in Tiermodellen innerhalb von Minuten zu einem Anstieg von EPO im Serum, das über mindestens 1-2 Tage erhöht bleibt (JELKMANN, 1992). In perfundierten Rattennieren kam es nach einer reduzierten O₂-Zufuhr innerhalb von 60 Minuten zu einem EPO-Anstieg (ECKHARDT et al., 1989).

Bei 2 Katzen wurde nach einer definierten Blutung ein 5,4- bzw. 3,3-facher EPO-Anstieg mit einem Maximum nach 2-4 Tagen beobachtet (Katze 1: EPO Tag 0: 11 U/l, Tag 4: 59 U/l, Hkt Tag 4: 31%; Katze 2: Tag 0: 17 U/l, Tag 2: 55 U/l, Hkt Tag 2: 39%). Die EPO-Spiegel beider Katzen waren am letzten Meßzeitpunkt (Katze 1 und 2: Tag 5: EPO-Spiegel 34 U/l) noch erhöht (BORNMANN-HOLLSTEIN, 1993). Bei der Untersuchung der EPO-Konzentrationen von Hund und Katze bei verschiedenen Erkrankungen fiel auf, dass die höchsten Werte bei aplastischen Anämien (Hund 1: Hkt 5%, EPO 22077 U/l; Hund 3: Hkt 8%, EPO 2691 U/l) und

immunhämolytischen Anämien vorlagen (Katze 2: Hkt 7%, EPO 4008 U/l; Katze 3: Hkt 17%, EPO 331 U/l; Hund 4: Hkt 15%, EPO 2105 U/l, Hund 6: Hkt 20%, EPO 800 U/l; Hund 10: Hkt 14%, EPO 479 U/l). Weiterhin hatte eine Katze mit FeLV- und FIV-Infektion einen hohen EPO-Wert (Hkt 5%, EPO: 4901 U/l). Demgegenüber lag der EPO-Wert einer Katze mit Polycythämia vera (Hkt 62%) im Referenzbereich (6 U/l). Bei 4 Hunden lag eine Anämie aufgrund akuter entzündlicher Prozesse vor. Die EPO-Konzentrationen betragen 601 (Hkt 16%), 24 (Hkt 38%), 18 (Hkt 21%) und 12 U/l (Hkt 39%) (BORNMANN-HOLLSTEIN, 1993). Die Fähigkeit der gesteigerten Erythropoese ist bei der AID durch 3 verschiedene Pathomechanismen gestört: durch eine verminderte Sekretion von EPO, ein vermindertes Ansprechen auf gebildetes EPO und ein limitiertes Eisenangebot zur Erythropoese.

2.2.5.3.1 Verminderte Sekretion von Erythropoetin

Bei der AID kommt es zu einer dem Schweregrad der Anämie nicht angepassten EPO-Sekretion, d.h. die normale inverse Relation zwischen dem Grad der Anämie und dem EPO-Spiegel ist nicht erhalten (WARD et al., 1971; MAHMOOD et al., 1977; MILLER et al., 1990; FAQUIN et al., 1992). Durch Antigene verschiedenen Ursprungs (bakteriell, viral, parasitär, neoplastisch) sowie durch Traumata kann es zu einer Aktivierung des Immunsystems kommen. Dies führt zur Bildung von Zytokinen, die sowohl die Produktion als auch die Wirkung von EPO hemmen.

In einer Studie von WEISS et al. (1983) konnte bei 5 Katzen mit Terpentin-induzierten Abszessen gezeigt werden, dass der Anstieg der EPO-Konzentration im Serum 5 Tage nach der Terpentin-Injektion im Vergleich zum Serumspiegel an Tag 1 nicht signifikant war (Tag 1: $24,2 \pm 2,1$ mU/ml, Tag 5: $34,1 \pm 1,2$ mU/ml) und sich die EPO-Werte trotz der Entwicklung einer Anämie innerhalb des Referenzbereiches bewegten.

Desweiteren konnte in einer in vitro-Studie die Hypoxie-induzierte EPO-Sekretion durch die Entzündungsmediatoren IL-1 α , IL-1 β und TNF gehemmt werden, was die Bedeutung der Zytokine in der Pathogenese der AID belegt (FAQUIN et al., 1992). Die Erythropoese wird in der frühen Phase kontrolliert durch IL-3, den Granulozyten-Makrophagen-stimulierenden-Faktor sowie den Stammzellfaktor und in der späten Phase durch EPO, welches an Rezeptoren der BFU-E und CFU-E bindet und dadurch Proliferation und Differenzierung induziert. TNF- α hat einen inhibitorischen Effekt auf die erythroiden Vorläuferzellen entweder direkt oder vermittelt durch Interferon-beta (INF- β). IL-1 hemmt die Erythropoese in vivo bei Mäusen und in vitro bei Menschen (CASADEVALL, 1995). Proinflammatorische Zytokine wie TNF- α , IL-1 α und IL-1 β reduzierten die Bildung von EPO durch Suppression der Erythropoetin-Gen-Expression in isolierten perfundierten Rattennieren und humanen Hepatom-Zellkulturen (ROODMAN et al., 1987; SCHOOLEY et al., 1987; JELKMANN et al., 1992; FANDREY et al., 1994; JELKMANN 1998). JELKMANN (1998) konnte zeigen, dass auch IL-6 die EPO-Produktion in der Niere hemmen kann.

Traumata aktivieren immunkompetente Zellen wie Monozyten, Makrophagen und neutrophile Granulozyten, welche proinflammatorische Zytokine freisetzen (SCHLAG und REDL, 1996). Bei hochgradigen Traumata kann ein Syndrom einer generalisierten systemischen entzündlichen Reaktion (SIRS=systemic inflammatory response syndrome) entstehen, welches durch verschiedene Mechanismen die Produktion von Erythrozyten vermindern kann. Bei 23 Patienten mit Polytraumata und Anämie wurde 12 Stunden nach Vorstellung ein im Durchschnitt innerhalb des Referenzbereiches liegender EPO-Spiegel von 49,8 (Wertespanne: 3,6-157,7 U/l) festgestellt. Ein signifikanter Anstieg der EPO-Konzentration

zwischen dem Tag der Erstuntersuchung und Tag 9 nach Vorstellung blieb trotz weiterhin bestehender Anämie aus. Wie zuvor von ROGIER et al. (1997) bei Patienten mit Sepsis beschrieben, fehlte auch bei diesen Patienten eine inverse Korrelation zwischen dem EPO-Spiegel und der Hb-Konzentration. Eine signifikante Korrelation bestand zwischen EPO und IL-1-Rezeptor-Antagonisten sowie zwischen EPO und Ferritin (HOBISCH-HAGEN et al., 2001).

Dennoch besteht bei kritisch kranken Patienten mit einer AID nicht generell ein niedriger EPO-Spiegel. Bei Kindern mit Sepsis oder septischem Schock (KRAFTE-JACOBS und BOCK, 1996) sowie bei erwachsenen septischen Patienten im präfinalen Stadium (ABEL et al., 1996) wurden erhöhte EPO-Werte festgestellt. Eine hohe EPO-Konzentration stellt somit bei Patienten mit einer AID möglicherweise einen negativen prognostischen Faktor dar.

Eine unzureichende Bildung von EPO als Antwort auf eine AID konnte in zahlreichen Untersuchungen nachgewiesen werden (WARD et al., 1971; KRAFTE-JACOBS et al., 1994; ROGIER et al., 1997). BAER et al. fanden 1987 bei Patienten mit Anämie infolge rheumatoider Arthritis zwar einen im Vergleich zu nicht anämischen Patienten erhöhten EPO-Spiegel und eine linear inverse Korrelation zwischen dem log der EPO-Konzentration und der Hb-Konzentration, die EPO-Konzentration dieser Patienten war aber niedriger als bei Patienten mit gleichschwerer Anämie, die nicht an einer RA erkrankt waren.

Die Gabe von rekombinantem humanem EPO führte bei Patienten mit RA zu einer Normalisierung des Hämatokrits (MEANS et al., 1989; PINCUS et al., 1990; TAKASHINA et al., 1990; BIREGEGARD et al., 1991; KRANTZ et al., 1991; NORDSTRÖM et al., 1997).

GREENDYKE et al. (1994) stellten in einem 1-jährigen Untersuchungszeitraum bei 38 von 156 anämischen Patienten eine ACD fest. Die klinischen Diagnosen dieser Patienten waren Demens, Schizophrenie, arteriosklerotische Herzerkrankungen, chronisch obstruktive Lungenerkrankungen, Diabetes mellitus, lokalisierte Karzinome, zerebrale vaskuläre Erkrankungen und Hypertension, wobei einige Patienten auch mehr als eine dieser Diagnosen aufwiesen. Bei 16 dieser 38 AID-Patienten wurden erhöhte EPO-Werte festgestellt, während die anderen Personen Werte im Normalbereich aufwiesen. In dieser Studie konnte keine Korrelation zwischen EPO-Konzentration und Hb, EPO und Serum-Eisen und EPO und Ferritin nachgewiesen werden. Im Gegensatz dazu stellten CAMACHO et al. (1991) eine Korrelation zwischen dem Logarithmus des Serum-EPO mit dem Serum-Transferrin-Spiegel ($r = 0,439$, $p < 0,01$), der Transferrin-Sättigung ($r = -0,409$, $p < 0,01$), der Serum-Ferritinkonzentration ($r = -0,442$, $p < 0,01$) und dem Prozentsatz von Sideroblasten im KM ($r = -0,326$, $p < 0,05$) fest. Desweiteren wurde eine direkte Korrelation in der Gruppe der infektiös bedingten AID zwischen dem log der Serum-EPO-Konzentration und der Hb-Konzentration bzw. dem Hkt festgestellt, die in der Gruppe der entzündlichen und neoplastischen Anämien nicht gegeben war.

KENDALL et al. (1993) stellten fest, dass RA-Patienten mit Ferritinkonzentrationen im obersten Quartil signifikant niedrigere EPO-Konzentrationen aufwiesen als gesunde Personen und dass die EPO-Werte von RA-Patienten mit Serum-Ferritinwerten innerhalb des niedrigsten Quartils sich nicht signifikant von denen gesunder Kontrollen unterschieden. Bei Ratten wurde durch eine Immunisierung mit Peptidoglykan-Polysaccharid-Polymeren (PG-APS) eine AID erzeugt. Die EPO-Konzentrationen der anämischen Ratten waren fluktuierend und unterschieden sich nicht signifikant von den EPO-Werten gesunder, nicht-anämischer Kontrolltiere (COCCIA et al., 2001).

Die verminderte EPO-Produktion scheint für die Entwicklung einer AID von größerer Bedeutung zu sein als der gestörte Eisenmetabolismus, da durch von außen zugeführtes rekombinantes humanes EPO eine AID infolge RA erfolgreich behandelt werden konnte, während es durch substituiertes Eisen nicht gelang. Durch die Verabreichung von Eisen stieg die Serum-Ferritinkonzentration an, der Hkt jedoch nicht. Demgegenüber führte die Gabe von EPO bei einem Teil der Patienten zu einer Normalisierung des Hämatokrits (MEANS et al., 1989; PINKUS et al., 1990; TAKASHINA et al., 1990; MURPHY et al., 1994; NORDSTRÖM et al., 1997).

2.2.5.3.2 Vermindertes Ansprechen auf Erythropoetin

Sowohl bei Ratten mit AID durch experimentell induzierte Abszesse (ERSLEV und GABUZDA, 1979) wie auch bei Menschen mit AID resultierte eine Behandlung mit EPO in einem Hkt-Anstieg, welcher aber subnormal ausfiel.

Ein weiterer Pathomechanismus ist daher ein vermindertes Ansprechen des Knochenmarks auf das gebildete EPO. So können aus Makrophagen freigesetzte Faktoren zu einer verminderten Empfindlichkeit der Vorläuferzellen des Knochenmarks auf EPO führen (REISSMANN und UDUPA, 1978; ROODMAN, 1978; JOHNSON et al., 1989a und 1989b; MEANS et al., 1990). Ein inhibitorischer Effekt auf die erythroiden Vorläuferzellen entsteht durch die proinflammatorischen Zytokine TNF- α , IL-1 α und IL-1 β (ROODMAN et al., 1987; SCHOOLEY et al., 1987; MAURY et al., 1988). TNF- α und IFN- γ sind in der Lage, in vitro eine Apoptose von Vorläuferzellen auszulösen (SELLERI et al., 1995) und dies vermutlich mediiert durch die Bildung von NO (MACIEJEWSKI et al., 1995). MEANS und KRANTZ (1992) wiesen eine Hemmung der Kolonien-bildenden-Einheiten durch INF- γ nach.

In verschiedenen humanmedizinischen Studien konnte gezeigt werden, dass das KM aber dennoch auf EPO anspricht, da die Therapie mit rekombinatem humanem EPO (r-HuEPO) die AID bei Patienten mit RA korrigieren konnte (MEANS et al., 1989; TAKASHINA et al., 1990; MURPHY et al., 1994). PINKUS et al. (1990) beschrieben in einer Multicenter-Studie, dass sich der Hkt unter einer kombinierten Therapie aus Eisen und EPO normalisierte. In der offenen Studie von PETERSSON et al. (1993) reagierten 8 von 12 Patienten mit RA auf die EPO-Therapie mit einem Hb-Anstieg um mindestens 20 g/l, während 4 Patienten auf die Therapie nicht ansprachen. Die Therapieversager litten an höhergradigen Veränderungen der Gelenke (Gelenk-Score-Index), einer höheren Blutsenkung und C-reaktivem Serumproteinspiegel (CRP) sowie einer durchschnittlich längeren morgendlichen Steifigkeit der Gelenke. Die randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte Multicenter-Studie von NORDSTRÖM et al. (1997) wies bei einer Gabe von 150 IU/kg EPO 2 x wöchentlich subkutan einen signifikanten Anstieg der Hb-Konzentration, der Erythrozytenzahl und des Hämatokrits nach, allerdings erreichten nur 6 Patienten (14,6%) innerhalb der 12 Studienwochen einen Hb-Spiegel von 120 g/l. Der Anteil von RA-Patienten, der auf eine EPO-Therapie ansprach, war aber geringer als der, der bei EPO-Therapie von niereninsuffizienten Patienten beobachtet wurde. Auch die Therapiedauer bis zu einem Hb-Anstieg war bei den AID-Patienten länger als bei nierenkranken Patienten. Das unterschiedliche Ansprechen oder Nicht-Ansprechen des Knochenmarks auf EPO wurde auf das unterschiedliche Ausmaß der Entzündung, gemessen an dem CRP-Level, zurückgeführt (NORDSTRÖM et al., 1997).

Eine verminderte Reaktion des Knochenmarks auf EPO wurde ebenso im Tiermodell an Ratten mit experimentell erzeugten Abszessen nachgewiesen (LUKENS, 1973). Weder bei

der Katze noch beim Hund wurde der Pathomechanismus der eingeschränkten Erythropoetinwirkung bei der AID untersucht oder beschrieben.

2.2.5.3.3 Eisen-limitierte Erythropoese

Der dritte Pathomechanismus, der eine adäquate Erythropoese verhindert, entsteht durch die erniedrigte Eisenverfügbarkeit im KM. Eine hohe Hb-Konzentration in den Metarubrizyten signalisiert bei gesunden Individuen das Ende der Zellteilung und führt zur Ausschleusung des Zellkerns. Während eines Eisenmangels ist die Hb-Synthese dagegen in immaturren Erythrozyten verlangsamt, was zur Folge hat, dass weitere Zellteilungen erfolgen. Es entstehen kleine Erythrozyten mit einem niedrigeren Hb-Gehalt (STOHLMAN et al., 1963). Durch die bereits beschriebenen Pathomechanismen kommt es bei der AID zur vermehrten Eisenspeicherung in Form von Ferritin und zur gleichzeitig verminderten Eisenverfügbarkeit (s. Kapitel 2.2.5.1.2) mit der Folge einer Eisen-limitierten Erythropoese (DOUGLAS und ADAMSON, 1975; FELDMAN et al., 1981a und 1981d; FAQUIN et al., 1992). Bei der AID besteht also ein funktioneller Eisenmangel im KM, so dass die Anämie nicht-regenerativ ist, währenddessen die Eisenmangelanämie bei Hund (HARVEY et al., 1982; WEISER und O'GRADY, 1983) und Katze (FULTON et al., 1988) überwiegend durch chronische Blutungen entsteht und das KM aufgrund einer ausreichenden Eisenzufuhr über die Nahrung mit einer Retikulozytose reagiert (SMITH, 1992).

FELDMAN et al. (1981a) untersuchten den Eisenmetabolismus bei 12 Hunden mit einer AID infolge Injektion von Freund's-Adjuvans in die Glutealregion der Tiere. Transferrin der Hunde wurde durch Inkubation mit radioaktivem Eisenzitrat markiert und anschließend den Hunden wieder injiziert. Im Verlauf der AID entwickelten die Tiere verminderte Serum-Eisenspiegel, eine beschleunigte Clearance des radioaktiv markierten Eisens und erhöhte Konzentrationen retikuloendothelialen Eisens im KM im Vergleich zu den jeweiligen Basalwerten. Desweiteren wurde eine verkürzte Transitzeit des Eisens im KM, eine erhöhte Plasma-Eisen-Turnoverrate sowie eine erhöhte Erythron-Turnoverrate beobachtet. Geschlussfolgert wurde, dass zwar eine effektive Erythropoese stattfindet, diese aber durch ein limitiertes Eisenangebot eingeschränkt ist und eine moderate, nicht-regenerative Anämie verursacht.

Die Transferrinsättigung gibt Auskunft über die Eisenverfügbarkeit zur Erythropoese. Die Hämoglobin-Synthese ist eingeschränkt bei einer Transferrinsättigung von < 20% (TVEDTEN, 1999). Die Transferrinsättigung von < 25% war bei der Katze verbunden mit der Bildung von mikrozytären Erythrozyten und von < 10% mit einer ausgeprägten Anämie und Mikrozytose (WEISER und KOCIBA, 1983).

2.2.6 Klinische Symptome

Die Symptome der AID sind häufig unspezifisch und von denen der Grunderkrankung überlagert. Die durch die Anämie bedingten Symptome sind von dem Schweregrad der Anämie sowie von der Zeit, in welcher sie sich entwickelt, abhängig.

Beim Menschen sinkt der Hb-Wert 1-2 Monate nach Beginn der Erkrankung auf ein Minimum von 8-9 g/dl und bleibt dann relativ konstant erniedrigt, solange die Grunderkrankung andauert (CARTWRIGHT und WINTROBE, 1952; CARTWRIGHT, 1966; PINCUS et al., 1990). BUSH et al. (1956) beschrieben 6 Patienten mit einer AID, bei denen die auslösende

Infektion seit 3-48 Wochen bestand. Eine Normalisierung des Hämatokrits erfolgt beim Menschen innerhalb von 3 Monaten nach erfolgreicher Behandlung der Grunderkrankung (ABSHIRE, 1996). Eine Korrelation zwischen Dauer der Erkrankung und Ausmaß der Anämie besteht nicht. Eine AID infolge Neoplasie ist beim Menschen ausgeprägter, wenn Metastasen vorliegen (MEANS und KRANTZ, 1992). PINCUS et al. (1990) beschreiben einen Hkt-Anstieg bei Patienten mit RA unter der Therapie mit Erythropoetin innerhalb von 6 Wochen und einen erneuten Hkt-Abfall innerhalb von 4 Wochen nach dem Absetzen von EPO. Der erhöhte Hkt der Patienten ging aber nicht mit einer Besserung der klinischen Symptomatik einher.

Beim Hund nimmt der Hkt bei einer AID meist langsam innerhalb von 2 bis 3 Wochen ab und sinkt selten unter Werte von 25% (RIGBY et al., 1962; BAKER et al., 1988). Allerdings nahm der Hkt und der Hb-Wert bei 16 untersuchten Hunden nach subkutaner Injektion von Friends-Adjuvans am folgenden Tag ab und sank weiter bis Tag 11-13, wobei sich die Abszesse zwischen dem 8.-14. Tag öffneten. Sowohl die Hkt- als auch Hb-Werte bewegten sich innerhalb des Referenzbereiches (FELDMAN et al., 1981c).

Bei den Katzen nimmt der Hkt wegen der kürzeren Überlebenszeit der felines Erythrozyten meist innerhalb von 2 bis 5 Tagen ab und steigt 3 bis 4 Tage nach Öffnung des Abszesses wieder an. Der Hkt kann auf Werte von bis zu 18,5% (MAHAFFEY und SMITH, 1978; WEISS und KREHBIEL, 1983; WEISS et al., 1983; MAHAFFEY, 1986; WEISS, 1988) bzw. bis zu 10% (KOHN, 2001) sinken, so dass neben den Symptomen der Grundkrankheit auch Symptome einer mittelgradigen bzw. hochgradigen Anämie auftreten können. Die klinischen Untersuchungen von KOHN (2001) ergaben, dass 10 von 29 Katzen mit einer AID bereits mit einem Hkt von < 25% vorgestellt wurden und die anderen 19 Patienten eine Anämie mit einem Hkt < 25% während ihres stationären Aufenthaltes nach 2-28 Tagen (M: 5, MW: 7,7±6,3 Tage) entwickelten: 6 Tiere nach 1-3 Tagen, 6 nach 4-7 Tagen, 6 nach 8-14 Tagen und eine Katze nach 27 Tagen.

2.2.7 Labordiagnostische Veränderungen

Um eine Anämie als AID bezeichnen zu können, müssen bestimmte labordiagnostische Befunde vorliegen. Beim Menschen handelt es sich um eine gering- bis mittelgradige, meist normozytäre, normochrome Anämie, die begleitet wird von einer Hypoferrämie im Serum, einer normalen oder verminderten Eisenbindungskapazität (TIBC) sowie normalen oder erhöhten Eisenspeicherwerten. Die Eisenkonzentration, die im Körper in gespeicherter Form vorliegt, korreliert mit dem Serum-Ferritinspiegel oder kann durch Anfärbung des Eisens in Form von Ferritin oder Hämosiderin im KM abgeschätzt werden (LEE, 1983; MEANS und KRANTZ, 1992; ERSLEV, 2001). Da es bei einer Akute-Phase-Reaktion jedoch auch zu einer erhöhten Serum-Ferritinkonzentration kommen kann, hat dieser Wert bei der AID nur noch eine eingeschränkte Beziehung zur Speichereisenreserve.

In der Humanmedizin kann der Hb-Gehalt des individuellen Erythrozyten und Retikulozyten mit modernen Hämatologieanalysegeräten bestimmt werden. Angegeben wird der Anteil an Erythrozyten und Retikulozyten mit vermindertem Hb-Gehalt an der gesamten Population der Erythrozyten (%HYPO=proportion of hypochromic red cells) bzw. der Retikulozyten. Zusätzlich kann der mittlere Hb-Gehalt der Retikulozyten in pg bestimmt werden

(CHr=Cellular Hemoglobin content of reticulocytes). Eine Erniedrigung des CHr-Wertes ist ein Indikator eines aktuellen Eisenmangels, währenddessen eine erhöhte %HYPO eine länger bestehende mangelnde Eisenversorgung der Erythropoese anzeigt (THOMAS und THOMAS, 2002). Die Bestimmung dieser Parameter wurde in der Tiermedizin bisher nicht durchgeführt.

Beim Hund ist die AID wie beim Menschen gering- bis mittelgradig, normozytär, normochrom (BAKER et al., 1988) und nicht-regenerativ (FELDMAN et al., 1981a). Es wurden erniedrigte Eisenspiegel und eine niedrige TIBC nachgewiesen (FELDMAN et al., 1981a und d; BAKER et al., 1988), die begleitet wurden von erhöhten Konzentrationen an gespeichertem Eisen in Leber und KM (FELDMAN et al., 1981b und d). Im Gegensatz dazu wird die Eisenmangelanämie als hypochrome, mikrozytäre, regenerative, gering- bis hochgradige Anämie beschrieben, die ebenfalls mit erniedrigten Serum-Eisenkonzentrationen einhergeht, typischerweise aber eine erhöhte TIBC, eine niedrige Transferrinsättigung und niedrige Konzentrationen an gespeichertem Eisen im KM in Form von Ferritin oder Hämosiderin aufweist (STONE und FREDEN, 1990; ABRAMSON und ABRAMSON, 1999; WANER und HARRUS, 2000; ERSLEV, 2001).

Bei der Katze ist die AID wie bei Mensch und Hund meist gering- bis mittelgradig (MAHAFFEY und SMITH, 1978; WEISS et al., 1983; WEISS und KREHBIEL, 1983), kann aber auch hochgradig sein (KOHN, 2001). Sie wird in experimentellen Untersuchungen als typischerweise nicht-regenerative Anämie (WEISS et al., 1983) beschrieben, wobei sie in einer klinischen Untersuchung bei 4 von 29 Katzen geringgradig regenerativ war (KOHN, 2001). Die Veränderungen der Erythrozytenindizes wurden bisher lediglich in einer klinischen Untersuchung beschrieben. Bei 10 von 29 Katzen wurde ein erniedrigtes MCV, bei einer erhöhten MCV festgestellt, während alle anderen Tiere eine normozytäre Anämie aufwiesen (KOHN, 2001). Eine Eisenmangelanämie geht ebenfalls mit erniedrigten Eisenwerten einher, ist aber im Gegensatz zur AID regenerativ, mikrozytär und von einer erniedrigten Transferrinsättigung begleitet (WEISER und KOCIBA, 1983; FULTON et al., 1988). Wichtige Parameter zur Differenzierung zwischen einer AID und Eisenmangelanämie sind neben der Anamnese und der klinischen Symptome also die Erythrozytenindizes, die TIBC und die Serum-Ferritinkonzentration (WANER und HARRUS, 2000).

2.2.7.1 Hämatokrit

Der Hämatokrit beträgt bei der AID des Menschen durchschnittlich 35% und sinkt selten unter 30% (CARTWRIGHT, 1966; SEARS, 1992). Beim Hund sinkt der Hkt selten unter 20% (FELDMAN et al., 1981c), bei der Katze ist eine deutlichere Hkt-Abnahme auf bis zu 18,5% (MAHAFFEY und SMITH, 1978; WEISS und KREHBIEL, 1983; WEISS et al., 1983; WEISS, 1988) bzw. 10% (KOHN, 2001) beschrieben.

FELDMAN et al. (1981c) erzeugten bei 12 Hunden experimentell einen Abszess, wobei der Hkt an Tag 5 post injectionem im Durchschnitt von 53% auf 47%, d.h. um 6% abfiel. Auf eine weitere Hkt-Abnahme bis Tag 11-13 folgte ein anschließender Hkt-Anstieg, wobei der Hkt bis Tag 20 signifikant erniedrigt blieb und erst an Tag 24 wieder normale Werte aufwies. In einer Studie von BAKER et al. (1988) mit 10 Hunden wurde der Hkt nach Inokulation mit *Ehrlichia platys* an Tag 0, 7, 14, 21, 24, 28, 31 und 35 gemessen. Der Hkt der Tiere zeigte einen signifikant erniedrigten Wert an Tag 7, den durchschnittlich niedrigsten Wert an Tag 14 post infectionem und einen normalen Hkt an Tag 31. Der niedrigste durchschnittliche Hkt aller 10

Hunde lag in dieser Untersuchung bei 34,9%.

MAHAFFEY und SMITH (1978) berichteten von 5 Katzen, die nach Injektion von USP-Terpentin einen Abszess und infolgedessen eine AID entwickelten. Fast alle Tiere zeigten einen Hkt-Abfall bis Tag 5 post injectionem und einen erneuten Hkt-Anstieg innerhalb von 3-4 Tagen nach Spaltung des Abszesses an Tag 5-10. Das Ausmaß der Anämie schien abhängig von dem Ausmaß der Entzündung und der Zeit, die bis zur Abszessspaltung verging. Den niedrigsten Hkt mit 18,5% zeigte eine Katze, die zusätzlich multiple Lungenabszesse entwickelte und infolgedessen verstarb. In 3 verschiedenen Studien von 4, 4 und 5 Katzen mit experimentell erzeugten Abszessen wurde eine Hkt-Abnahme 2-3 Tage post injectionem festgestellt. Der Hkt sank bis Tag 3-7 post injectionem um durchschnittlich 9% (WEISS, 1988), 11,3% (WEISS und KREHBIEL, 1983) und 8% ab (WEISS et al., 1983). Der wesentlich schnellere Hkt-Abfall bei der Katze im Vergleich zu Hund und Mensch wurde auf die kürzere Überlebenszeit feliner Erythrozyten zurückgeführt (WEISS und KREHBIEL, 1983).

2.2.7.2 Erythrozytenindizes (MCV, MCH, MCHC)

Die AID wird bei Mensch und Tier als meist normochrome und normozytäre Anämie beschrieben. Menschen mit einer AID entwickelten aber auch eine Hypochromasie und Mikrozytose. CHERNOW und WALLNER (1978) fanden eine mikrozytäre Anämie bei 32% und eine hypochrome Anämie bei 49% der humanen AID-Patienten. Andere Untersuchungen ergaben eine erniedrigte MCHC bei 28-50% der Patienten mit chronischen Infektionen, bei 44-64% der Patienten mit Neoplasien und bei 50-100% der Personen mit Rheumatoider Arthritis (CARTWRIGHT, 1966). KRANTZ (1995) beschreibt die AID als überwiegend normozytäre und normochrome und in 30-50% der Fälle hypochrome und mikrozytäre Anämie.

Unter 10 Hunden mit experimentell induzierter *Ehrlichia platys*-Infektion trat bei keinem der Tiere im Untersuchungszeitraum von 35 Tagen eine Veränderung der MCHC oder des MCV auf (BAKER et al., 1988). Bei Hunden mit experimentell erzeugten Abszessen wurde bis Tag 32 nach Injektion keine signifikante Abweichung von MCHC oder MCV beobachtet (FELDMAN et al., 1981a und c).

Weder in den experimentellen Untersuchungen zur AID der Katze (WEISS und KREHBIEL, 1983; WEISS et al., 1983; WEISS, 1988), noch in den klinischen Berichten über Katzen mit AID infolge Sepsis (BRADY et al., 2000) oder Pansteatitis (KOUTINAS et al., 1993) wurden die Erythrozytenindizes angegeben. KOHN (2001) dagegen berichtete, dass das MCV der Erythrozyten bei 11 von 29 Katzen (37,9%) unterhalb des Referenzbereiches (33-39, Refb.: 40-55 fl) und bei einer Katze (3,4%) erhöht war (62 fl). Die MCHC war bei 11 von 29 Tieren (37,9%) erhöht (36-39, Refb.: 31-35 g/dl) und bei 2 Tieren (6,9%) erniedrigt (29 und 30 g/dl).

2.2.7.3 Retikulozyten

In einer Untersuchung von WEISS et al. (1983) wurden die Retikulozytenzahlen von Katzen mit einer AID im Vergleich zu einer Kontrollgruppe mit entsprechenden Blutentnahmen bestimmt. Den 5 gesunden Katzen der Kontrollgruppe wurde ebenso wie den 5 AID-Patienten 8 Tage lang täglich und anschließend jeden 2. Tag 1,5 ml Blut entnommen. Die Retikulozyten wurden 3 Kategorien zugeordnet: Typ I-Retikulozyten (Zellen mit kleinen

isolierten Granula), Typ II-Retikulozyten (1-2 größere Ansammlungen von Retikulum neben isolierten Granula) und Typ III-Retikulozyten (charakterisiert durch dichtes, einen großen Teil der Zelle ausfüllendes Retikulum). Typ I-Retikulozyten entsprechen den punktierten und Typ II und III den aggregierten Retikulozyten. Die Katzen der Kontrollgruppe zeigten trotz wiederholter Blutentnahmen einen geringen Anstieg des Hkt von 34% auf 36% und einen signifikanten Anstieg der Typ II-Retikulozyten. In der Gruppe der Katzen mit experimentell induzierten Abszessen stiegen die Retikulozytenzahlen von Typ I, II und III in den ersten 2 Tagen leicht an und sanken dann bis zur Öffnung der Abszesse (Tag 5-7) zahlenmäßig ab, um anschließend wieder anzusteigen. Die Abnahme der Retikulozytenzahl war bei den Typ I-Retikulozyten an den Tagen 6 und 7 statistisch signifikant ($p < 0,01$).

In einer Untersuchung von 29 klinisch erkrankten Katzen mit AID hatten 27 Tiere (93,1%) eine nicht-regenerative Anämie, während 2 Katzen (6,9%) eine geringgradig regenerative Anämie aufwiesen. Diese beiden Patienten litten an einer Hepatitis (63.750 aggr. Retik./ μ l) bzw. an einer Wundheilungsstörung post OP (51.800 aggr. Retik./ μ l) (KOHN, 2001).

In verschiedenen Untersuchungen an Kaninchen, Ratten und Menschen wurde berichtet, dass Cobalt durch einen Anstieg von EPO einen polyzythämischen Effekt auslöst (STANLEY et al., 1946; GOLDWASSER et al., 1958). Durch Verabreichung von Cobalt bei Katzen mit experimentell induzierten Abszessen (WEISS et al., 1983) wurde ein signifikanter Anstieg von Typ I-Retikulozyten an Tag 3 beobachtet. Typ II- und III-Retikulozyten, d.h. die aggregierten Retikulozyten, zeigten einen signifikanten Anstieg an Tag 4 post injectionem und blieben über einen Beobachtungszeitraum von 14 Tagen erhöht. Die ineffektive Erythropoese im Verlauf einer AID kann also durch Injektion von Cobalt zumindest teilweise behoben werden. Die Retikulozytose fiel jedoch in geringerem Ausmaß aus als bei Katzen ohne Abszess nach Cobaltgabe. Ursachen hierfür können eine verminderte Verfügbarkeit von Eisen zur Erythropoese sowie Erythropoetin-Inhibitoren sein (WEISS et al., 1983).

Eine Verabreichung von Eisenzitrat-Komplex i.v. über 5-6 Tage an Katzen mit steril induzierten Abszessen bewirkte im Gegensatz zur Gruppe mit Abszess und ohne Eisenverabreichung einen Anstieg der Retikulozyten im Verlauf der Abszessreifung. Dennoch zeigten diese Katzen einen ähnlichen Hkt-Verlauf wie Katzen mit Abszess und ohne Eisenmedikation. Die Therapie mit Eisenpräparaten vermag also die Erythropoese zu steigern, kann die AID bei Katzen mit Abszessen aber nicht verhindern. Eine Erklärung hierfür wäre z.B. die verkürzte Erythrozytenüberlebenszeit, die durch die Eisenmedikation unbeeinflusst bleibt (WEISS et al., 1983).

Bei kombinierter Verabreichung von Cobalt und Eisen an Katzen mit Abszessen wurde ein Hkt-Verlauf ähnlich der Katzen mit Abszess und Cobaltgabe ohne Eisenmedikation beobachtet. Die Retikulozyten Typ I, II und III stiegen deutlich an mit einem Maximalwert an Tag 3-4 post injectionem (WEISS et al., 1983). Die Retikulozytenzahl stieg bei Cobalt- und Eisengabe deutlicher an als bei alleiniger Cobaltgabe. Diese Untersuchung unterstreicht den Pathomechanismus einer eingeschränkten Erythropoese aufgrund eines relativen Eisenmangels, welche durch eine Eisenzufuhr von außen gesteigert werden kann, ohne die AID zu verhindern.

Bei 16 Hunden mit experimentell induzierten Abszessen durch subkutane Injektion von Freund's-Adjuvans wurden jeden 2. Tag nach Injektion die hämatologischen Parameter erhoben. Während der Untersuchungszeit von 25 Tagen post injectionem war keine signifikante Veränderung der Retikulozytenzahl nachweisbar (FELDMAN et al., 1981c).

2.2.7.4 Protein, Albumin, Globulin

Die Plasmaproteine setzen sich aus verschiedenen Proteinen unterschiedlicher Struktur und Funktion zusammen. Elektrophoretisch lassen sich die Proteine aufteilen in Albumin, α -, β - und γ -Globulin. Albumin und der überwiegende Anteil der α - und β -Globuline werden in der Leber synthetisiert, während γ -Globuline von lymphoiden Organen produziert werden. Entzündliche Erkrankungen gehen mit Veränderungen der Plasmaproteine einher. Nach Verletzungen werden Aminosäuren und Proteine aus dem Plasma zur Proteinbiosynthese und damit einem erneuten Gewebeaufbau verbraucht. Desweiteren steigt die Gefäßpermeabilität durch Gewebeentzündungen an, so daß es zu einem Proteinverlust, vornehmlich von Albumin, in das Interstitium kommt (KANEKO, 1989; THOMAS, 2000). Sowohl durch Stress als auch durch Entzündung kommt es als Bestandteil der Akute-Phase-Reaktion zu einer gesteigerten Synthese von α - und β -Globulinen (HARVEY und WEST, 1987; ECKERSALL, 1995). Eine chronische Entzündung oder Infektion führt zu einer vermehrten Produktion von γ -Globulinen (WERNER und TURNWALD, 1999). Albumin (YAMASHITA et al., 1994) und Transferrin (KANEKO, 1989) sind negative Akute-Phase-Proteine, d.h. die Konzentration nimmt ab. Eine Hypoalbuminämie in Kombination mit einer normalen oder erhöhten Globulinkonzentration (vermindertes A/G-Verhältnis) kann bei der AID aus einem Albuminverlust in den Extravasalraum (Vaskulopathie) oder aus einer verminderten Produktion (Akute-Phase-Reaktion mit gleichzeitig gesteigerter Globulinsynthese) resultieren (KANEKO, 1989; DUNCAN et al., 1994; WERNER und TURNWALD, 1999). Polyklonale Gammopathien, d.h. eine gesteigerte Produktion von γ -Globulinen durch Plasmazellen, entstehen infolge chronischer oder schwerer Infektionskrankheiten (bakteriell, mykotisch, viral, Rickettsien, parasitär), Neoplasien oder Immunerkrankungen (KANEKO, 1989; WERNER et al., 1994).

Die Gesamtproteinkonzentration im Serum ist normalerweise bei der AID unverändert, die Albuminkonzentration häufig vermindert (KURNICK et al., 1972; LEBRETON et al., 1979; LEE, 1983; AHLUWALIA et al., 1995). Die Albuminkonzentration war in der Untersuchung von BAKER et al. (1988) bei Hunden mit experimenteller *Ehrlichia platys*-Infektion von Tag 7-28 signifikant erniedrigt. Die niedrigste mittlere Albuminkonzentration von 2,6 g/dl wurde an Tag 14 post infectionem festgestellt. Die Proteinelektrophorese zeigte signifikant erniedrigte Konzentrationen von Albumin und β_1 -Globulin und einen signifikanten Anstieg von α_1 - und γ -Globulin zu unterschiedlichen Zeitpunkten. Die mittlere Konzentration des Gesamtproteins sank von 6,5 g/dl an Tag 0 auf 5,9 g/dl an Tag 14 und stieg dann wieder an. Demgegenüber war bei 12 Hunden mit experimentell erzeugten Abszessen (FELDMAN et al., 1981c) keine signifikante Veränderung der Plasmaproteine nachweisbar.

Proteinwerte bei Katzen mit einer AID wurden bisher in der Literatur nur in einer klinischen Untersuchung von 29 Katzen mit einer Sepsis beschrieben. Von 27 hämatologisch untersuchten Katzen litten 13 (45%) an einer Anämie, die auf eine AID zurückgeführt wurde. Bei 12 der 12 getesteten Katzen war die Albuminkonzentration im Serum mit Werten zwischen 1,1 g/dl und 2,6 g/dl (Referenzwert 2,7-3,9 g/dl) erniedrigt (Mittelwert $1,97 \pm 0,42$; Median 2,0). Die Hypoalbuminämie wurde auf eine erhöhte vaskuläre Permeabilität mit einem Verlust von Plasmaproteinen zurückgeführt und andererseits durch eine bevorzugte Synthese von Akute-Phase-Proteinen in der Leber begründet (BRADY et al., 2000).

2.2.7.5 Eisen, Eisenbindungskapazität (TIBC), Transferrin

Bei 10 Hunden mit experimenteller *Ehrlichia platys*-Infektion wurde beobachtet, dass der durchschnittliche Eisenspiegel aller Tiere an Tag 7 signifikant erniedrigt war und 7 Tage post inoculationem die niedrigsten Werte vorlagen. Die mittlere TIBC war von Tag 14-28 post inoculationem signifikant erniedrigt, d.h. sie nahm ab von basal 386 $\mu\text{g}/\text{dl}$ auf 215 $\mu\text{g}/\text{dl}$ (Tag 14) und stieg dann wieder an auf 270 $\mu\text{g}/\text{dl}$ (Tag 21), 264 $\mu\text{g}/\text{dl}$ (Tag 28) und 347 $\mu\text{g}/\text{dl}$ (Tag 35). Die niedrigste TIBC lag somit 14 Tage post inoculationem vor (BAKER et al., 1988).

Bei 12 Hunden mit experimentell verursachten Abszessen wurde eine verminderte Eisenkonzentration (62,3 +/- 13,6 g/dl gegenüber basal 113,0 +/- 8,2 g/dl), eine verkürzte mittlere Halbwertszeit der radioaktiv markierten Eisenausscheidung (50,0 +/- 12,6 Minuten gegenüber basal 74,0 +/- 13,6 Minuten) bei gleichzeitig erhöhten Eisenkonzentrationen im Retikuloendothelialen System des Knochenmarks festgestellt (FELDMAN et al., 1981a).

Bei ebenfalls 12 Hunden mit experimentell erzeugten Abszessen sank die mittlere Eisenkonzentration, die TIBC und die prozentuale Sättigung von Transferrin von basal 111,3 $\mu\text{g}/\text{dl}$, 316 $\mu\text{g}/\text{dl}$ und 35% auf Werte von 75,4 $\mu\text{g}/\text{dl}$, 253,9 $\mu\text{g}/\text{dl}$ und 30% 8-12 Tage post injectionem und stieg an Tag 30 wieder auf die Ausgangswerte an (FELDMAN et al., 1981c).

Die durch Terpentin-Injektion experimentell erzeugten Abszesse führten bei 5 Katzen 2 Tage nach der Injektion zu einer signifikant verminderten Serum-Eisenkonzentration. Ein Anstieg der Eisenkonzentration auf Basalwerte wurde 2-3 Tage nach Abszessspaltung festgestellt (WEISS et al., 1983). Die TIBC wurde gemessen, aber nicht angegeben.

VOYVODA (1989) untersuchte die Eisenstoffwechselfparameter Plasma-Eisen, TIBC und Transferrinsättigung bei 9 Katzen mit einer Anämie infolge Infektion oder Entzündung. Die Plasma-Eisenkonzentration betrug zwischen 35 und 274 $\mu\text{g}/\text{dl}$ (MW: 102,0±76,9), die TIBC zwischen 151 und 372 $\mu\text{g}/\text{dl}$ (MW: 264±84,8) und die Transferrinsättigung zwischen 18 und 66% (MW: 36,0±18,1) bei Hkt-Werten zwischen 8 und 24%. Es konnte aber kein signifikanter Unterschied der Mittelwerte der Plasma-Eisenkonzentration, der TIBC sowie der Transferrinsättigung der Gruppe „Anämie infolge Infektion / Entzündung“ im Vergleich zur Gruppe „hämolytische Anämie“, „renale Anämie“ oder „FeLV-assoziierte Anämie“ festgestellt werden. Erniedrigte Eisenspiegel traten bei 4 von 9 Patienten auf (Refb.: 70-210 $\mu\text{g}/\text{dl}$). Die TIBC war bei einer Katze erniedrigt (151 $\mu\text{g}/\text{dl}$) und bei einer Katze mit 420 $\mu\text{g}/\text{dl}$ hoch (Refb.: 173-420 $\mu\text{g}/\text{dl}$). Die Transferrinsättigung war bei 5 Katzen niedrig mit Werten zwischen 18 und 28%, während die Werte der anderen 4 Tiere zwischen 38 und 66% lagen.

2.2.7.6 Eisenspeicher in Leber, Milz und Knochenmark (Ferritin)

In einer humanmedizinischen Studie wurde die Serum-Ferritinkonzentration bei 23 hochgradig traumatisierten Patienten mit einer AID 12 Stunden, 2, 4, 6 und 9 Tage nach dem Unfall gemessen. Die Werte waren bereits bei Vorstellung der Patienten erhöht und blieben bis zu einem Maximum an Tag 9 im gesamten Untersuchungszeitraum oberhalb des Referenzbereiches (Refb.: weiblich 10-120 $\mu\text{g}/\text{l}$, männlich 20-300 $\mu\text{g}/\text{l}$). Die mittlere Ferritinkonzentration betrug bei Vorstellung der Patienten 832 $\mu\text{g}/\text{l}$ (76-3137 $\mu\text{g}/\text{l}$), war mit 466 $\mu\text{g}/\text{l}$ an Tag 4 am niedrigsten und an Tag 9 mit 842 $\mu\text{g}/\text{l}$ (406-2931 $\mu\text{g}/\text{l}$) am höchsten. Eine signifikante Korrelation bestand zwischen EPO und Ferritin (EPO/Ferritin: 0,49; p=0,018) sowie zwischen Retikulozytenzahl und Ferritin (Retikulozyten/Ferritin: 0,43; p=0,0396) (HOBISCH-HAGEN et al., 2001).

Bei 12 Hunden mit einer AID durch Injektion von Freund's-Adjuvans wurde der Eisenstoffwechsel untersucht. Während der Entzündung nahmen die Sideroblasten im KM ab. Das retikuloendothelial gespeicherte Eisen im KM, welches durch Färbung einer Knochenmarkbiopsie subjektiv klassifiziert wurde (+ = geringe, ++++ = ausgeprägte Eisenmenge), und das nicht-Häm-Eisen in der Leber nahmen zu. Eine inverse Korrelation wurde zwischen Serum-Eisen und dem hepatischen, nicht-Hb-assoziierten Speichereisen festgestellt. Der basale Speichereisenwert von 891 $\mu\text{g/g}$ Leber stieg 20 Tage post injectionem auf ein Maximum an und blieb bis zum Ende des Untersuchungszeitraumes an Tag 25 post injectionem mit 1.435 $\mu\text{g/g}$ Leber erhöht (FELDMAN et al., 1981c).

Die Speichereisenreserven wurden bei der Katze, bei der auch im gesunden Zustand kein anfärbbares Eisen im KM vorliegt (HARVEY, 1981; ANDREWS und SMITH, 2000), im Rahmen der AID noch nicht untersucht.

2.2.7.7 Porphyrine

Porphyryne sind essentiell für verschiedene metabolische Prozesse wie Sauerstofftransport und zelluläre Respiration. Protoporphyrin bildet in Kombination mit Eisen und Proteinen Verbindungen wie Hämoglobin, Myoglobin, Cytochrom, Peroxidase und Katalase. Durch Bindung von Eisen und Protoporphyrin entsteht Häm. Es wird angenommen, dass sich ungebundenes freies Protoporphyrin bei einem relativen oder absoluten Eisenmangel, wie z.B. bei einer AID oder Eisenmangelanämie, in Erythrozyten anreichert (LEE, 1983). Angereichertes Protoporphyrin bindet dann anstelle von Eisen Zink (ANDREWS und SMITH, 2000), so dass es bei der Eisenmangelanämie des Menschen zu einem Anstieg der Zink-Protoporphyrinkonzentration kommt, die aber nicht zur Differenzierung zwischen Eisenmangelanämie und AID herangezogen werden kann (FAIRBANKS und BEUTLER, 2001a).

Bei Hunden mit experimentell erzeugten Abszessen wurde eine Zunahme an freiem Protoporphyrin von basal 33,5 $\mu\text{g/dl}$ auf Werte von 75,9 $\mu\text{g/dl}$ zum Zeitpunkt der Abszessöffnung an Tag 8-10 beobachtet. Anschließend nahm die Konzentration an Protoporphyrin wieder ab und eine Normalisierung der Werte wurde an Tag 18 post injectionem festgestellt (FELDMAN et al., 1981c).

2.2.7.8 Erythropoetin

Bei der AID kann es zu einer verminderten EPO-Synthese sowie zu einer verminderten Antwort auf gebildetes EPO kommen (s. Kapitel 2.2.5.3.1 und 2.2.5.3.2). Die mittlere Serum-EPO-Konzentration bei 5 Katzen mit experimentell erzeugten Abszessen war mit $34,1 \pm 1,2$ mU/ml 5 Tage nach Terpentinjektion höher als an Tag 1 ($24,2 \pm 2,1$ mU/ml), jedoch befanden sich beide Werte innerhalb des Referenzbereiches, und der Konzentrationsanstieg war nicht signifikant (WEISS et al., 1983).

Die EPO-Konzentrationen von 4 Hunden mit einer Anämie infolge akuter entzündlicher Erkrankung betragen 12 (Hkt = 39%), 18 (Hämatokrit = 21%), 24 (Hkt = 38%) und 601 U/l (Hkt = 16%) bei einem Referenzbereich von 0-6 U/l (BORNMANN-HOLLSTEIN, 1993).

2.2.7.9 Coombs-Test

Aktiviert neutrophile Granulozyten können die Antigenstruktur von feline Erythrozyten verändern und dadurch eine Bindung von Immunglobulin G (IgG) an die Erythrozytenoberfläche verursachen (WEISS und KLAUSNER, 1988). Feline Erythrozyten wurden mit neutrophilen Granulozyten und autologem Plasma inkubiert. Unabhängig vom Neutrophilen:Erythrozyten-Verhältnis konnten Oberflächen-Immunglobuline nach 5-minütiger Inkubation nachgewiesen werden, welche vor der Inkubation nicht nachweisbar waren. Da IgG-beladene Erythrozyten beschleunigt von mononukleären Zellen phagozytiert werden, könnte dies die verkürzte Erythrozytenüberlebenszeit im Verlauf einer Entzündung erklären. Eine Veränderung der Erythrozytenmembran kann durch die Freisetzung von Hydrogenperoxid und Superoxid aus aktivierten neutrophilen Granulozyten verursacht werden. Durch eine Präinkubation mit Inhibitoren von Hydrogenperoxid und Superoxid, d.h. mit Katalase und Superoxid-Dismutase (SOD), wurde eine Akkumulation von Oberflächen-Immunglobulinen auf den feline Erythrozyten, die mit neutrophilen Granulozyten kultiviert wurden, verhindert (WEISS und KLAUSNER, 1988; WEISS et al., 1992). Ebenso vermag Vitamin E die Immunglobulinbindung an feline Erythrozyten in vitro zu vermindern (WEISS und MURTAUGH, 1990). Da alpha-1-Antitrypsin die Bindung von Immunglobulinen nicht verhinderte, schienen die aus Lysosomen freigesetzten Proteasen Esterase und Kathepsin B nicht an der Veränderung der Erythrozytenoberfläche beteiligt zu sein (WEISS und KLAUSNER, 1988). Aus Neutrophilen freigesetzte Serin-Proteasen induzierten im Gegensatz zu Metalloproteasen und Sulfhydrylproteasen die Bindung von Immunglobulinen an die Erythrozytenoberfläche. Dementsprechend wurde die Immunglobulinbindung durch den Serin-Protease-Inhibitor Phenylmethylsulfonyl-Fluorid gehemmt (WEISS et al., 1992). WEISS und McCLAY (1988) wiesen bei 4 Katzen mit Abszessen infolge Terpentin-Injektion nach, dass alle Erythrozyten-Fractionen, die nach Dichte und demzufolge nach dem Alter der Erythrozyten aufgeteilt worden waren, eine IgG-Bindung an der Erythrozytenoberfläche aufwiesen und dass diese Erythrozyten in vitro vermehrt von Peritonealmakrophagen phagozytiert wurden. Der Antiglobulin-Test (goat anti-cat IgG) war vor der Injektion bei allen 4 Katzen in der gesamten Blutprobe negativ. Drei Tage post injectionem war der Test bei 2/4 Katzen in der gesamten Blutprobe und bei den anderen beiden Katzen in der Fraktion junger Erythrozyten positiv. Nach 5 Tagen war bei allen 4 Katzen eine Agglutination in der gesamten Blutprobe nachweisbar. Bei 5 von 29 Katzen mit einer AID agglutinierten die Erythrozyten, wobei eine Katze mit einer Cholangiohepatitis von insgesamt 20 getesteten Tieren mit AID einen positiven Coombs-Test (IgG) hatte (KOHN, 2001).

2.2.7.10 Osmotische Fragilität (OF) der Erythrozyten

Die erythrozytäre OF gibt Hinweise auf eine Änderung des Verhältnisses der Erythrozytenoberfläche zum Erythrozytenvolumen. Wenn Erythrozyten in zunehmend hypotonere Lösungen verbracht werden, wird Wasser osmotisch in die Erythrozyten gezogen, was zur Schwellung der Zellen führt. Wenn das kritische Volumen erreicht ist, wird die Erythrozytenmembran zuerst undicht und bei weiterem Wassereinstrom platzen die Zellen. Die mittlere OF (MOF) gibt die NaCl-Konzentration an, bei der 50% der Erythrozyten lysiert sind (BEUTLER, 1990).

Die OF korreliert mit der Größe der Zellen, da aufgrund des Oberflächen-Volumen-Verhältnisses große Zellen mehr Wasser aufnehmen können. Canine Erythrozyten sind daher resistenter als feline Erythrozyten und haben eine niedrigere MOF von 0,36-0,48% (JAIN, 1973; JAIN, 1986b) gegenüber Katzenerythrozyten von 0,43-0,54% (95%-Perzentil von 56 gesunden Katzen, MW: $0,48 \pm 0,04\%$, M: 0,48%, jeweils eine Katze hatte einen Wert von 0,39, 0,41 und 0,42%) (KOHN, 2001) bzw. 0,46-0,64% (MW: 0,54%) (JAIN, 1973). Auch Retikulozyten haben daher eine höhere osmotische Resistenz. Verschiedene intrinsische (Alter, Rasse, Alter der Erythrozyten, Lipämie) und extrinsische Faktoren (pH-Wert, Temperatur, Oxygenation, Lagerung der Erythrozyten) können die OF beeinflussen (PARPART et al., 1947). Bei 5 untersuchten gesunden Katzen lagen die OF-Werte nach einem Tag Lagerung der Erythrozyten bei 4°C konstant um 0,01-0,02% über dem Wert des Vortages. Ein Einfluß von Alter, Rasse oder Geschlecht auf die OF-Werte war in dieser Studie nicht zu erkennen (KOHN, 2001).

Membranveränderungen der Erythrozyten, wie z.B. Defekte des Membranskelettes oder eine Bindung von Antikörpern oder Komplement an die Erythrozytenoberfläche, können auch ohne osmotische Schwellung der Zelle zum Austritt von Hämoglobin und dadurch zu einer erhöhten OF führen (JANDL, 1966). Die genaue Relation zwischen OF und der erythrozytären Überlebenszeit in vivo ist nicht bekannt, es besteht aber eine positive Korrelation zwischen einer veränderten OF und einer verkürzten Überlebenszeit der Erythrozyten (HARRIS und KELLERMEYER, 1970).

Beim Menschen wurde eine erhöhte OF infolge hereditärer Erythrozytendefekte (z.B. hereditäre Sphärozytose, Elliptozytose, Stomatozytose) (PALEK und JAROLIM, 1995) und bei erworbenen Erkrankungen wie der IHA (BEUTLER, 1990) beschrieben. Sphärozyten und Stomatozyten können weniger anschwellen, da sie ein geringeres Oberflächen-Volumen-Verhältnis besitzen. Eine normale oder erniedrigte OF kann bei Hämoglobinopathien (Thalassämie), bei Eisenmangelanämien und anderen Erkrankungen mit erhöhtem Oberflächen:Volumen-Verhältnis der Erythrozyten auftreten (BEUTLER, 1990).

Eine erhöhte OF wurde bei Katzen mit Hämobartonellose, IHA (JAIN, 1973; MAEDE und HATA, 1975; KOHN, 2001) sowie bei Abessinier- und Somali-Katzen mit einem vermuteten Erythrozytenmembrandefekt festgestellt (KOHN et al., 2000). Eine Untersuchung der MOF-Werte bei Katzen mit verschiedenen Anämieursachen zeigte, dass die Katzen mit einer Hämolyse, einer extramedullär und intramedullär bedingten nicht-regenerativen Anämie sowie einer Anämie infolge Entzündung oder Neoplasie im Mittel deutlich höhere MOF-Werte hatten ($p < 0,05$) als die Kontrolltiere. Allerdings lagen die MOF-Werte der Gruppe Hämolyse deutlich über denjenigen der Gruppen akute Blutungsanämie und Entzündung/Neoplasie (KOHN, 2001). Die MOF-Werte von 28 Katzen mit einer AID lagen zwischen 0,44-0,71% (MW $0,58 \pm 0,07$, M 0,58). Zwanzig Tiere zeigten eine geringgradig höhere MOF als die gesunden Kontrollkatzen (0,39-0,54%, MW: $0,48 \pm 0,04$, M: 0,48, $n=56$): bei 9 der 20 Katzen lag die MOF zwischen 0,55-0,60%, bei 5 Tieren zwischen 0,61-0,66% und bei 6 Patienten zwischen 0,67-0,71% (KOHN, 2001).

Sehr niedrige MOF-Werte von 0,38% und 0,4% wurden bei 2 Katzen mit chronischer Blutungsanämie infolge gastrointestinaler Blutverluste festgestellt.

2.2.7.11 Akute-Phase-Proteine

Humanmedizin

Beim Menschen steigen die Konzentrationen der Akute-Phase-Proteine wie C-reaktives Protein (CRP), Serum-Amyloid-P (SAP), Serum-Amyloid-A (SAA), Haptoglobin (Hp) und α_1 -acides Glykoprotein (α_1 -AGP) (Seromuroid, Orosomuroid) nach mikrobiellen Infektionen, entzündlichen, neoplastischen und traumatischen Erkrankungen im Serum an (BENDITT et al., 1982; PEPYS und BALTZ, 1983). CRP, Hp und SAA sind die wichtigsten Akute-Phase-Proteine bei Mensch und Pferd (MAURY, 1985; NUNOKAWA et al., 1993). Die Akute-Phase-Proteine werden vorwiegend von Hepatozyten aber auch von Fibroblasten, Makrophagen und Lymphozyten synthetisiert. Die hepatische Synthese wird durch Zytokine wie IL-1, TNF- α und INF stimuliert, die aus Makrophagen freigesetzt werden (BAUMANN et al., 1987).

In der Humanmedizin kann die α_1 -AGP-Konzentration zum „Staging“ und zur Verlaufskontrolle bei bestimmten malignen Erkrankungen, wie Lymphomen (CHILD et al., 1978), kolorektalen (STAMATIADIS et al., 1990), zervikalen (AVAIL LUNDQVIST et al., 1991; XIE, 1991) und oesophagealen Neoplasien (SAITO et al., 1991) eingesetzt werden, wobei bei einer aktiven Erkrankung eine erhöhte α_1 -AGP-Konzentration vorliegt. Dem α_1 -AGP wird eine hemmende Wirkung auf von Tumoren produzierte Enzyme (STAMATIADIS et al., 1990), eine Bedeutung im Abwehrmechanismus gegen mikrobielle Infektionen (KAJIKAWA et al., 1999) sowie eine neutralisierende Wirkung auf TNF- α im Tierexperiment zugesprochen (LIBERT et al., 1994).

Auch Ferritin ist ein Akute-Phase-Protein, d.h. die Serumkonzentration steigt bei Infektionen, Entzündungen (LIPSCHITZ et al., 1974; ELIN et al., 1977) und Neoplasien (NIMEH und BISHOP, 1980) an. Die Auswirkung einer akuten Entzündung oder Neoplasie auf die Ferritinproduktion sollte daher in Betracht gezogen werden, wenn Ferritinspiegel interpretiert werden (BLAKE et al., 1981; COENEN et al., 1991). Beim Menschen konnte ein Anstieg der Ferritinkonzentration im Serum innerhalb von 24-30 Stunden nach Induktion einer lokalen Entzündung (Etiocholanolon-Injektion i.m.) sowie nach i.v.-Injektion eines Pyrogens (bakterielles Endotoxin von *Salmonella abortus equi*) beobachtet werden. Die Ferritin-Konzentration stieg bis zu den Tagen 3-4 post injectionem an und war nach 11 Tagen noch erhöht (ELIN et al., 1977).

Veterinärmedizin

Bereits 1969 konnte von KAMPSCHMIDT und UPCHURCH an Ratten gezeigt werden, dass die Plasma-Eisenkonzentration durch Leukozytenextrakte gesenkt werden kann. In weiteren Untersuchungen an Ratten (KAMPSCHMIDT und PULLIAM, 1975; MERRIMAN et al., 1977) und Kaninchen (BORNSTEIN und WALSH, 1978) wurde nachgewiesen, dass Proteine, die als „Leukozyten endogene Mediatoren“ (LEM) und „Leukozyten endogene Pyrogene“ (LEP) bezeichnet wurden, einen Anstieg von CRP, Haptoglobin, Fibrinogen, Coeruloplasmin sowie der peripheren neutrophilen Granulozyten bewirkten. Andererseits verursachten diese Proteine Fieber und führten zu einer verminderten Eisen- und Zinkkonzentration im Serum sowie zu einer erhöhten Resistenz gegenüber *Salmonella*-Infektionen.

Bei Hunden mit experimentell induzierten Abszessen wurde eine Konzentrationszunahme von Coeruloplasmin bis zum Tag 9 post injectionem (Zeitpunkt der Abszessspaltung) und eine Normalisierung der Werte bis zum Tag 15 beobachtet (FELDMAN et al., 1981c). Auch Fibrinogen und Hp können während eines Entzündungsgeschehens erhöht sein (OWEN et

al., 1964; VAN BREE et al., 1988). Haptoglobin steigt beim Hund auch nach der Gabe von Glukokortikoiden an (HARVEY und WEST, 1987). Die Coeruloplasmin-Oxidase-Aktivität und die Hp-Konzentration haben eine sechsfach höhere Sensitivität für den Nachweis einer Entzündung verglichen mit der Fibrinogenkonzentration oder der Leukozytenzahl. Die Spezifität der Coeruloplasmin-Oxidase-Aktivität entsprach derjenigen der Leukozytenzahl und der Fibrinogenkonzentration, während die Spezifität der Hp-Konzentration (88%) etwas geringer ausfiel (SOLTER et al., 1991). Von 96 Hunden mit Endometritis oder Pyometra zeigten 93% der Tiere einen erhöhten Hp-Spiegel (SCHEPPER et al., 1985). Nach chirurgischen Eingriffen stieg die Konzentration von CRP nach 24 Stunden, die von Coeruloplasmin, Hp und Seromuroid am 4.-6. Tag auf einen Maximalwert an (CONNER et al., 1988). GANROT (1973) beobachtete einen Anstieg von Orosomuroid, CRP, Fibrinogen, Hp, Coeruloplasmin und beta1c-Globulin infolge Arthritis, Terpentinjektion, Thrombophlebitis, Proktitis und Cholezystektomie. Bei 12 Hunden mit *Leishmania infantum*-Infektion konnte ein Anstieg von CRP, Hp und Ceruloplasmin und bei einem Teil der Patienten auch von SAA nachgewiesen werden (MARTINEZ-SUBIELA et al., 2003), und bei 29 Hunden mit Babesiose wurde ein Anstieg von α_1 -AGP festgestellt (LOBETTI et al., 2000). Haptoglobin wurde desweiteren als sensitiver Parameter einer hämolytischen Anämie beschrieben. Sowohl nach einer intravenösen Verabreichung von Hämoglobin als auch nach einer experimentell durch Injektion von Phenylhydrazid ausgelösten hämolytischen Anämie kam es zu einem deutlichen Absinken der Hp-Konzentration mit einem Minimum nach 24 Stunden (THIMEL und NIEPAGE, 1976).

Die Akute-Phase-Proteine der Katze wurden von verschiedenen Autoren untersucht (GOUFFAUX et al., 1975; HARVEY, 1976; STODDART et al., 1988; WATANABE et al., 1992; DUTHIE et al., 1997; KAJIKAWA et al., 1999; SELTING et al., 2000; ECKERSALL, 2002). Als positive Akute-Phase-Proteine, d.h. Proteine, deren Konzentrationen ansteigen, wurden SAA, α_1 -AGP, Hp und Transferrin beschrieben. Konzentrationszunahmen wurden bei Entzündungen (KAJIKAWA et al., 1999; ECKERSALL, 2002), Infektionen (STODDART et al., 1988; DUTHIE et al., 1997) und Neoplasien (SELTING et al., 2000) beobachtet. Da der Anstieg der CRP-Konzentration infolge Entzündung nicht signifikant war, stellt dieses Protein bei der Katze kein Akute-Phase-Protein dar (KAJIKAWA et al., 1999; ECKERSALL, 2002).

Die Konzentrationen von SAA, α_1 -AGP und Hp im Serum 20 hospitalisierter Katzenpatienten waren um das sieben- bis elffache höher als bei 20 klinisch gesunden Katzen. Die Erkrankungen der Patienten wurden nicht angegeben (KAJIKAWA et al., 1999). Um die Konzentrationszunahme der Proteine durch eine Entzündung zu testen, wurden SAA, α_1 -AGP, Hp und CRP im Serum vor und nach Injektion von Terpentinöl oder Lipopolysaccharid (LPS) von *Escherichia coli* gemessen. Die basalen Konzentrationen der 4 Proteine waren 1,5-8-fach höher als bei gesunden Katzen, was auf die Wirkung endogener Glukokortikoide infolge des stationären Aufenthaltes zurückgeführt wurde (KAJIKAWA et al., 1999). Nach Injektion von LPS zeigten alle 4 Proteine einen Anstieg nach 8 Stunden, erreichten eine maximale Konzentration nach 48 Stunden und nahmen dann wieder ab. Nach 11 Tagen war α_1 -AGP noch geringgradig und Hp noch deutlich erhöht. Ähnliche Verläufe zeigten sich bei 3 Katzen nach intramuskulärer Injektion von Terpentinöl. Eine Konzentrationszunahme von SAA, α_1 -AGP und CRP wurde nach 8 Stunden festgestellt während Hp erst nach 24 Stunden anstieg. Die mittlere Konzentration von SAA zeigte ein Maximum nach 24 Stunden, die von α_1 -AGP und Hp nach 36 Stunden. Der Konzentrationsanstieg des felinen CRP war nicht signifikant (KAJIKAWA et al., 1999).

Um die Auswirkung operativer Eingriffe auf die Akute-Phase-Proteine zu untersuchen, wurden SAA, α_1 -AGP, Hp und CRP im Serum von 7 Katzen vor, am 1.-4. und am 13. Tag nach einer Operation an den Harnwegen bestimmt. Alle 4 Proteinkonzentrationen stiegen an Tag 1 post OP an, erreichten eine maximale Konzentration an Tag 1 (SAA), Tag 2 (Hp) oder Tag 3 (CRP und α_1 -AGP) und blieben bis zum 4. Tag post OP erhöht. Die Konzentrationszunahme war für SAA, Hp und α_1 -AGP signifikant. An Tag 13 waren die Proteine SAA und CRP wieder normal, Hp und α_1 -AGP noch erhöht (KAJIKAWA et al., 1999).

Bei der Katze ist auch ein Anstieg der Akute-Phase-Proteine nach Virusinfektion nachgewiesen. Im Verlauf einer experimentell induzierten felinen infektiösen Peritonitis (FIP) bei 6 Katzen konnte ein biphasischer Anstieg von Coeruloplasmin, Orosomukoid, Hp und β_2 -Protein, welches laut Autor vermutlich Transferrin darstellte, nachgewiesen werden, wobei der erste Konzentrationsanstieg bereits einen Tag post inoculationem festgestellt wurde. Obwohl der biphasische Verlauf bei FIP-Erkrankungen einzigartig zu sein scheint, ist die diagnostische Bedeutung der Akute-Phase-Proteine im Plasma begrenzt, da die Veränderungen bereits vor den klinischen Symptomen auftreten (STODDART et al., 1988). Desweiteren wurde ein Anstieg der Hp- und α_1 -AGP-Konzentration nicht nur bei Katzen mit FIP, sondern auch nach einer FIV-Infektion nachgewiesen, so dass ein Anstieg der Akute-Phase-Proteine nicht als pathognomonisch für eine Erkrankung mit FIP angesehen wird (STODDART et al., 1988; DUTHIE et al., 1997). Ein „cut-off“-Wert der α_1 -AGP-Konzentration von $> 1,5$ g/l in Serum, Plasma oder Aszitesflüssigkeit bot zur Abgrenzung einer FIP von anderen Krankheiten mit Pleuraerguß oder Aszites eine Sensitivität von 85% und Spezifität von 100% (DUTHIE et al., 1997). Ein 3-10-facher Anstieg gegenüber der Maximalkonzentration gesunder Katzen konnte bei FIP- und FIV-Infektionen beobachtet werden, was α_1 -AGP als ein moderates Akute-Phase-Protein charakterisiert, vergleicht man es mit dem 100-1000-fachen Anstieg von CRP in der Akute-Phase-Reaktion des Menschen. Desweiteren beschrieben DUTHIE et al. (1997) erhöhte α_1 -AGP-Konzentrationen bei einer Katze mit einer Kardiomyopathie und bei einem Tier mit einem Adenokarzinom.

Neun Katzen mit einem Lymphom zeigten im Vergleich zu 25 gesunden Katzen signifikant höhere Konzentrationen von α_1 -AGP. Trotz einer Remission nach erfolgter Chemotherapie kam es aber bei den Lymphompatienten nicht zu einer signifikanten Abnahme der α_1 -AGP-Konzentration, so dass die α_1 -AGP-Messung zur Einschätzung eines Therapieerfolges oder der Prognose nicht hilfreich erschien (CORREA et al., 2001).

Bei 97 Katzen mit Neoplasien war die α_1 -AGP-Konzentration signifikant höher als die der 51 gesunden Kontrollkatzen. Die α_1 -AGP-Konzentrationen unterschieden sich nicht signifikant zwischen den 35 Katzen mit Karzinomen (645 ± 62 $\mu\text{g/ml}$), den 33 Tieren mit Sarkomen (660 ± 540 $\mu\text{g/ml}$) und den 26 Patienten mit Rundzelltumoren (967 ± 860 $\mu\text{g/ml}$). Hämatologische Untersuchungsbefunde wurden in dieser Studie nicht dokumentiert (SELTING et al., 2000).

2.2.7.12 Zytokine

Die Hämatopoese sowie die Immunreaktionen werden durch Polypeptide beeinflusst. Aufgrund ihrer Funktion werden sie als Interleukine (IL) und Interferone (IFN) bezeichnet, die in ihrer Gesamtheit die Zytokine darstellen. Sie werden von Makrophagen, Lymphozyten,

Fibroblasten und Endothelzellen produziert. Neben der parakrinen Bedeutung der Zytokine am Ort der Entzündung erreichen sie durch die Zirkulation der Monozyten und Lymphozyten im Blut bzw. in der Lymphe auch weitere Erfolgsorgane (JELKMANN et al., 1994; GREGG, 2000). Daten über Zytokine bei Hunden oder Katzen mit einer AID liegen bisher nicht vor.

2.2.7.12.1 Tumornekrosefaktor- α (TNF- α)

Die Konzentration von TNF- α ist bei Tumorpatienten, bei Patienten mit RA, parasitären, bakteriellen oder viralen Infektionen erhöht (TEPPO und MAURY, 1987). Es wurde gezeigt, dass TNF- α und Interferon- γ (IFN- γ) eine Apoptose von Vorläuferzellen im KM auslösen können, die durch Stickstoffmonoxid (NO) vermittelt wird (MACIEJEWSKI et al., 1995; SELLERI et al., 1995). MEANS et al. (1990) wiesen eine indirekte, IFN- β vermittelte Hemmung der CFU-E durch TNF im KM nach. Patienten mit neoplastischen Erkrankungen wurden in einer Phase I Studie mit TNF- α behandelt, woraufhin eine verminderte Erythropoese beobachtet wurde (BLICK et al., 1987).

Durch chronische Verabreichung von TNF- α konnte im Tiermodell bei Mäusen eine Anämie erzeugt werden, die wie die AID mit erniedrigten Serum-Eisenwerten und normalen Eisenspeicherwerten einherging. TNF führte zu einer IL-1-vermittelten Hemmung der CFU-E im KM (TRACEY et al., 1988; JOHNSON et al., 1989a und 1989b). Ebenso zeigten Ratten nach einer Therapie mit TNF- α eine verminderte Erythrozytenbildung (TRACEY et al., 1988). Isolierte, perfundierte Rattennieren produzierten nach Zugabe von TNF- α zum Perfusat eine verminderte Menge EPO. Ebenso führte die Kokultivierung von rekombinantem humanem TNF- α mit Hepatomzellen der Linie HepG2 und Hep3B zu einer verminderten EPO-Produktion (JELKMANN et al., 1994). Dieser hemmende Effekt war auch 24 Stunden nach Entfernung dieses Zytokins aus der Kultur mit HepG2-Zellen nicht vermindert, was auf eine längerfristige Wirkung von TNF- α schließen läßt.

2.2.7.12.2 Interferon- γ (IFN- γ)

Interferon- γ wird vorwiegend von T-Lymphozyten produziert und war bei neoplastischen und infektiösen Erkrankungen humaner Patienten in erhöhter Konzentration nachweisbar (DENZ et al., 1990; FUCHS et al., 1993). Dieses Zytokin war bei hämatologischen malignen Erkrankungen erhöht und wies ebenso wie Neopterin eine signifikante inverse Korrelation mit Hämoglobin auf (DENZ et al., 1990).

Die EPO-Produktion von Hepatomzellen der Linie HepG2 konnte durch IFN- α und IFN- β , nicht aber durch IFN- γ vermindert werden (JELKMANN et al., 1994).

2.2.7.12.3 Interleukine (IL): IL-1, IL-3, IL-6

Die Konzentration von Interleukin-1 (IL-1), einem Polypeptid mit unterschiedlichen Funktionen im Entzündungs- und Immungeschehen, war bei Patienten mit RA und anderen AID-assoziierten Erkrankungen direkt proportional zum Ausmaß der Anämie erhöht (EASTGATE et al., 1988; MAURY et al., 1988).

In vitro Untersuchungen zeigten, dass rekombinantes IL-1 (rhIL-1) T-Lymphozyten zur Produktion von IFN- γ anregt, welches seinerseits die Koloniebildung der CFU-E hemmt (MEANS et al., 1993; KRANTZ, 1994). Rekombinantes humanes IL-1 α und IL-1 β vermochten die EPO-Produktion von Hepatomzellen der Linie HepG2 in vitro dosisabhängig zu hemmen. Dieser Effekt lag auch 24 Stunden nach Entfernung dieser Zytokine

unverändert vor, so dass auf eine längerfristige Wirkung von IL-1 geschlossen wurde. Die Wirkung von IL-1 β auf die EPO-Produktion wurde auch bei Hep3B-Zellen getestet und zeigte ebenfalls eine Suppression der EPO-Bildung (JELKMANN et al., 1994). Die EPO-Produktion von isolierten perfundierten Rattennieren konnte durch IL-1 β fast vollständig supprimiert werden (JELKMANN et al., 1994). Da IL-1 sowie TNF- α vorwiegend von Makrophagen freigesetzt werden, wurden HepG2-Zellkulturen mit aktivierten Peritonealmakrophagen der Maus, aktiviert durch *E.coli*-Lipopolysaccharide, bebrütet. Auch in dieser Studie wurde eine verminderte EPO-Produktion nachgewiesen (JELKMANN et al., 1994). JOHNSON et al. (1989a) beobachteten eine verminderte Bildung muriner Erythrozyten in vitro nach Inkubation mit rekombinantem IL-1 α . Die Bedeutung von IL-6 für die Ätiopathogenese der AID ist noch nicht eindeutig geklärt. IL-3 und IL-6 vermochten nicht die Synthese von EPO durch die HepG2-Zellen zu vermindern (JELKMANN et al., 1992; JELKMANN et al., 1994), währenddessen IL-6 zu einer erhöhten Konzentration von EPO-mRNA und EPO-Protein in Hep3B-Zellkulturen führte (FAQUIN et al., 1992; JELKMANN et al., 1994).

2.2.7.13 Kupfer und Zink

Die Serumkonzentrationen von Kupfer und Zink sind bei der AID der Hundes erhöht (FELDMAN et al., 1981b; FELDMAN et al., 1981c), was möglicherweise auf eine erhöhte Konzentration der Kupfer und Zink enthaltenden Metalloenzyme zurückzuführen ist. Es besteht eine direkte Korrelation zwischen der verstärkten Aktivität des Metalloenzym Superoxid-Dismutase und der erhöhten Speichereisenkonzentration (FELDMAN und KANEKO, 1981). In der Untersuchung von Hunden mit experimentell erzeugten Abszessen (FELDMAN et al., 1981c) stieg die Kupferkonzentration im Serum von 68,4 $\mu\text{g}/\text{dl}$ auf 88,1 $\mu\text{g}/\text{dl}$ an Tag 9 post injectionem an und sank mit Öffnung der Abszesse ab, um an Tag 15 wieder den Basalwert zu erreichen. Coeruloplasmin, ein Kupfer-transportierendes Protein, zeigte eine dem Kupferspiegel linear korrelierte Konzentrationszu- und abnahme. Dieses Protein oxidiert Fe²⁺ zu Fe³⁺, welches dann an Transferrin gebunden werden kann. Es wird angenommen, dass durch die milde Konzentrationszunahme von Coeruloplasmin während der Hypoferrämie der Transfer von Eisen zu Transferrin stimuliert und somit eine minimale Eisenversorgung des Knochenmarks garantiert wird. Coeruloplasmin wird somit eine antibakterielle Bedeutung im Krankheitsgeschehen der AID zugesprochen, indem es die Konzentration des bakterizid wirkenden Transferrins erhöht und die Eisenverfügbarkeit am Ort der Entzündung für das bakterielle Wachstum erniedrigt (JACKSON und MORRIS, 1961; KOCHAN, 1964; CAROLINE et al., 1969; FELDMAN et al., 1981c). Der Serumspiegel von Zink stieg von basal 63 $\mu\text{g}/\text{dl}$ auf 91,7 $\mu\text{g}/\text{dl}$ an den Tagen 6-8 an ($p < 0,01$) und blieb bis Tag 15 signifikant erhöht.

Untersuchungen der Kupfer- und Zinkkonzentrationen im Serum von Katzen mit AID sind nicht beschrieben.

2.2.7.14 Knochenmark

2.2.7.14.1 Zytologische Untersuchung

Beim Menschen wurde bei allen 19 Patienten mit einer entzündlich bedingten ACD eine verminderte Anzahl von Sideroblasten im Knochenmark bei gleichzeitig erhöhtem

Hämosideringehalt nachgewiesen (HASTKA et al., 1993).

FELDMAN et al. (1981c) untersuchten Knochenmarkaspirate von 12 Hunden mit experimentell erzeugten Abszessen auf die Zellularität, das Verhältnis myeloider zu erythroider Vorläuferzellen (M:E-Ratio), Sideroblasten, d.h. erythroide Vorläuferzellen mit Eisen enthaltenden Granula, und Siderozyten, d.h. Erythrozyten mit Eisen enthaltenden Granula. Beobachtet wurde eine Abnahme der M:E-Ratio von basal 1,37 auf 1,01 am 10. Tag post injectionem, wobei sich die Abszesse 8-14 Tage nach Injektion öffneten. Die Anzahl der Sideroblasten nahm von basal 44,3% auf 29,5% an Tag 3 und auf 9,5% zwischen Tag 10-30 post injectionem ab, während der Eisengehalt in den retikuloendothelialen Zellen des KM bis Tag 10 deutlich zunahm. Demnach schien die Freisetzung von Eisen aus dem retikuloendothelialen System gestört und verursachte einen Eisenmangel der erythroiden Vorläuferzellen. Das zur Verfügung stehende Eisen war aber ausreichend, um die Anzahl erythroider Vorläuferzellen zu erhöhen.

Desweiteren wurde das KM von Hunden mit experimenteller *Ehrlichia platys*-Infektion untersucht, deren Anämie zumindest z.T. auf eine AID zurückgeführt werden konnte. Die M:E-Ratio betrug 2:1 an Tag 7 und 14 post infectionem und war zwischen den Tagen 21 und 35 mit 0,6 und 1,4:1 vermindert (BAKER et al., 1988). Als Ursache wurde eine Leukopenie infolge Sequestration der Leukozyten in Gewebekapillaren oder eine Verschiebung der Leukozyten vom marginalen zum zentralen Pool angenommen.

Zur Beurteilung von Knochenmarkausstrichen können Routinefärbungen wie die May-Grünwald-Giemsa-Färbung (Pappenheim-Färbung) oder die Wright-Färbung durchgeführt werden. Die Zuordnung zu bestimmten Zellreihen ist durch Spezialfärbungen mit Peroxydase, Alpha-Naphtylazetat-Esterase, Glykogen (PAS) oder Toluidinblau möglich (KRAFT et al., 1999). Der Nachweis von gespeichertem Eisen im KM der Katze ist allerdings durch diese Färbemethoden nicht möglich, da bei der Katze unter physiologischen Bedingungen kaum Speichereisen im Knochenmark vorhanden ist (HARVEY, 1981). Ferritin ist zudem in Routinefärbungen von Knochenmarkaspiraten oder Biopsien mikroskopisch nicht nachweisbar, so dass zur Beurteilung des Speichereisens das Serum-Ferritin bestimmt wird (STONE und FREDEN, 1990).

2.2.7.14.2 Aktivierung von T-Lymphozyten

Die Frage nach einer verminderten Erythropoese infolge einer lokalen Immunaktivierung der T-Lymphozyten des Knochenmarks wurde in einer klinischen Untersuchung an 27 anämischen Patienten mit einer chronischen entzündlichen Erkrankung untersucht (NEIDHART et al., 1998). Die Zytokine IL-6 und IL-7 waren sowohl im Blut als auch im Knochenmark in höheren Konzentrationen nachweisbar als in der Vergleichsgruppe aus Patienten mit einer anderen Anämieursache. TNF- α lag im KM ebenfalls in höherer Konzentration vor als bei der Vergleichsgruppe. Die CD4⁺- und CD8⁺-T-Lymphozyten, welche durchflusszytometrisch typisiert wurden, zeigten im KM einen aktivierteren Typ als im Blut. Bei den Patienten mit AID lag außerdem eine größere Anzahl von T-Lymphozyten mit dem frühen Aktivierungsmarker CD69 vor als bei den Patienten der Vergleichsgruppe. Eine signifikante inverse Korrelation wurde zwischen der Erythrozytenzahl und der IL-7 Konzentration im KM nachgewiesen. Weder bei Hunden noch bei Katzen mit AID liegen Untersuchungen der T-Lymphozyten im KM vor.

2.2.8 Diagnose

Für die Diagnosestellung AID ist neben Anamnese und klinischer Untersuchung, die Hinweise auf die Grunderkrankung (s. Kapitel 2.2.4) geben, eine labordiagnostische Untersuchung notwendig. Anhand des Blutbildes, der klinisch-chemischen Laborparameter und der Retikulozytenzahl kann eine Anämie nachgewiesen und spezielle Ursachen einer nicht-regenerativen Anämie, d.h. eine chronische Niereninsuffizienz, Endokrinopathie oder Hepatopathie, ausgeschlossen werden. Differentialdiagnostisch in Frage kommende nicht-regenerative Anämieursachen wie infiltrative oder nekrotisierende Knochenmarkerkrankungen verschiedener Ätiologie sollten durch eine Knochenmarkuntersuchung ausgeschlossen werden. Über eine Bestimmung der Eisenspeicher im KM ist es bei Mensch und Hund möglich, eine Eisenmangelanämie von der AID abzugrenzen. Da bei der Katze auch unter physiologischen Bedingungen kaum Speichereisen im KM nachweisbar ist (HARVEY, 1981), kann eine Abgrenzung der Eisenmangelanämie über die Eisenstoffwechselfparameter Serumeisen, TIBC und Ferritin im Serum (s. Kapitel 2.2.4, 2.2.5.1, 2.2.5.3.3, 2.2.7, 2.2.7.5, 2.2.7.6) versucht werden (WANER und HARRUS, 2000). In der Humanmedizin werden zusätzlich die Parameter Chr und %HYPO (THOMAS und THOMAS, 2002) zum Nachweis eines Eisenmangels herangezogen (s. Kapitel 2.2.7).

Tab. 1: Differenzierung zwischen AID und Eisenmangelanämie (WANER und HARRUS, 2000)

Parameter	AID	Eisenmangelanämie
Erythrozytenindizes	normozytär, normochrom	mikrozytär, hypochrom
Serum-Eisen	erniedrigt - normal	erniedrigt
TIBC	erniedrigt - normal	erhöht
Eisenspeicher im Knochenmark	normal - erhöht	erniedrigt
Ferritin	normal - erhöht	erniedrigt

2.2.9 Therapie

Da die AID durch eine Grunderkrankung ausgelöst wird, sollte diese behandelt werden. Eine spezifische Therapie der Anämie ist in der Regel nicht notwendig, da es sich meist um eine milde Anämie handelt (FELDMAN et al., 1981c; MEANS, 1994). Eine Normalisierung des Hämatokrits tritt beim Menschen innerhalb von 3 Monaten nach erfolgreicher Therapie der Grunderkrankung auf (ABELS et al., 1991; ABELS, 1992; ABSHIRE, 1996). Beim Hund stieg der Hkt innerhalb von 3-4 Tagen nach Eröffnung eines Abszesses an und lag 10-16 Tage nach Abszessspaltung wieder im Referenzbereich (FELDMAN et al., 1981c). Bei 5 Katzen mit einem experimentell induzierten Abszess, der sich an Tag 5-7 öffnete, stieg der durchschnittliche Hkt ab dem 8. Tag an und erreichte an Tag 14 wieder den durchschnittlichen Basalwert, der im Referenzbereich lag (WEISS et al., 1983). In einer anderen Studie stieg der Hkt von 5 Katzen mit experimentell induzierten Abszessen 3-4 Tage nach Abszessöffnung an. Bei einer Katze war der Hkt 7 Tage nach Abszessspaltung wieder im Referenzbereich (MAHAFFEY und SMITH, 1978).

Die Verabreichung von Eisen wird in der Humanmedizin kontrovers diskutiert. Eine Eisentherapie kann sich nachteilig auf die der AID zugrundeliegenden Erkrankung auswirken, da zugeführtes Eisen das Wachstum und die Proliferation von Tumorzellen und Mikroorganismen, welche die Ursache der AID darstellen, fördern kann (WEISS, 1999; WEISS, 2002 a und b). Zell-mediierte Immun-Effektor-Mechanismen können durch eine Eisenapplikation abgeschwächt werden. Fraglich ist auch, ob bzw. in welchem Ausmaß Eisen in die Erythrozyten aufgenommen werden kann, da die Eisenverfügbarkeit aufgrund zuvor beschriebener Pathomechanismen vermindert ist (WEISS, 1999). Sinnvoll ist eine Eisenverabreichung im Fall einer gleichzeitigen Eisenmangelanämie (MEANS und KRANTZ, 1992; PINCUS et al., 1990). Bei Patienten mit RA führte die Verabreichung von Eisen zu einem Anstieg der Serum-Ferritinkonzentration, während ein Hkt-Anstieg ausblieb. Die Gabe von EPO jedoch führte zu einer Normalisierung des Hkt (MEANS et al., 1989; PINCUS et al., 1990; NORDSTRÖM et al., 1997) (s. Kapitel 2.2.5.3.2).

Eine AID infolge Terpentinjektion konnte bei der Katze durch Cobalt-Injektionen verhindert werden (WEISS et al., 1983). Die 8-tägige subkutane Injektion von 24 mg Cobalt führte bei 5 Katzen mit einem experimentell induzierten Abszess zu einem Hkt-Anstieg über 5 Tage und einem anschließenden Hkt-Abfall, der wesentlich geringer war als bei 5 Katzen mit Abszess und ohne Cobalt-Therapie. Typ I-Retikulozyten (punktierte Retikulozyten) stiegen im Mittel von $733.325/\mu\text{l}$ am 1. Tag auf $1.046.020/\mu\text{l}$ am 3. Tag an ($p < 0,01$), und Typ II- und III-Retikulozyten (aggregierte Retikulozyten) stiegen signifikant an Tag 4 an und blieben über den Beobachtungszeitraum von 14 Tagen erhöht. Nach Cobaltgabe war das Ausmaß der verminderten Erythropoese infolge Entzündung deutlich reduziert, die ausgelöste Polyzythämie fiel aber deutlich geringer aus als bei 5 gesunden Katzen (WEISS et al., 1983). Eine Therapie mit intravenösen Injektionen von Eisencitrat verlief bei der AID der Katze ohne Erfolg. Der Hkt-Verlauf von 5 Katzen mit experimentell induzierten Abszessen war mit oder ohne Eisentherapie über 5 bis 6 Tage ähnlich, die Anzahl der Typ I-, II- und III-Retikulozyten war nach Eisentherapie höher als ohne Eisentherapie (WEISS et al., 1983).

Die kombinierter Therapie mit Cobalt und Eisen bewirkte bei 5 Katzen mit Abszess einen ähnlichen Hkt-Verlauf wie unter alleiniger Cobalt-Therapie. Die Typ I-, II- und III-Retikulozyten stiegen nach der kombinierten Therapie deutlicher an als nach alleiniger Cobaltgabe. Alle 3 Retikulozyten-Typen stiegen unter Eisen und Cobaltgabe deutlicher an als in der Kontrollgruppe (WEISS et al., 1983).

In der randomisierten Doppelblindstudie von PINCUS et al. (1990) stieg der Hkt innerhalb von 8 Wochen bei 13 mit EPO behandelten RA Patienten um durchschnittlich 4,3% an. Die Therapie erfolgte mit 150 U/kg ($n=1$), 100 U/kg ($n=6$) und 50 U/kg ($n=6$) 3 x wöchentlich i.v. Ein Hkt-Anstieg von $\geq 6\%$ wurde bei 4 Patienten festgestellt (1 x 150 U/kg, 2 x 100 U/kg, 1 x 50 U/kg). Nach einer weiteren 24-wöchigen offenen Studienphase mit individuell angepassten EPO-Dosen entwickelten 10 von 11 Patienten einen Hkt-Anstieg von $\geq 6\%$ und ein Patient von 5%. Bei 10 der 11 Patienten stieg der Hkt in den Referenzbereich. Während der gesamten Behandlungsphase traten keine adversen Reaktionen auf.

In einer randomisierten, Plazebo-kontrollierten Doppelblindstudie wurden desweiteren 413 Patienten mit verschiedenen Neoplasien 3 x wöchentlich mit 100-150 U/kg r-HuEPO subkutan behandelt. Bei 40% der behandelten Patienten konnte innerhalb von 8-12 Wochen eine Normalisierung des Hämatokrits festgestellt werden, und bei 58% der Erkrankten stieg der Hkt um mindestens 6% an, während es in der Plazebogruppe nur bei 14% der Patienten zu einer Normalisierung des Hämatokrits kam und der Hkt der anderen Patienten um

maximal 4% anstieg (ABELS et al., 1991; ABELS, 1992).

GASCHE et al. (2004) behandelten Patienten mit einer IBD (inflammatory bowel disease), die an einer Kombination aus einer Eisenmangelanämie und AID litten, mit Eisenpräparaten und EPO. Indikation für die Therapie der Anämie war besonders die verminderte Lebensqualität der Patienten, die durch die Anämie ausgelöst wurde. Den besten Therapieerfolg sahen die Autoren nach der Gabe von Eisen-Sucrose i.v. in Kombinationen mit EPO.

Zur Untersuchung der Wirkung von Darbepoetin alfa, einem Erythropoese-stimulierenden Protein, wurde ein Tiermodell entwickelt, welches der AID des Menschen entspricht. Hierzu wurden Lewis-Ratten mit Peptidoglykan-Polysaccharid-Polymer (PG-APS) immunisiert. Die Therapie mit Darbepoetin alfa bewirkte eine Normalisierung der Hämoglobinwerte innerhalb von 2 bis 7 Wochen, führte zu einer gesteigerten Regeneration und reduzierte die Siderose und Hypoferrämie (COCCIA et al., 2001).

Da es sich bei der AID von Mensch und Hund meist um eine gering- bis mittelgradige Anämie handelt, sind Bluttransfusionen meist nicht indiziert. Kritisch kranke Patienten mit einer AID tolerieren jedoch auch geringere Hb-Abnahmen weniger gut und müssen z.T. transfundiert werden. Um jedoch potentielle adverse Reaktionen einer Bluttransfusion, wie z.B. eine transfusions-medierte Immunsuppression bei diesen Intensivpatienten zu vermeiden, wird versucht, durch eine Therapie mit rekombinantem EPO die Häufigkeit von Bluttransfusionen zu reduzieren (CORWIN, 2001; ECKARDT, 2001). In einer randomisierten Studie mit 160 Intensivpatienten benötigten die Patienten mit EPO-Therapie signifikant weniger Bluttransfusionen (166) als die der Placebo-Gruppe (305) (CORWIN, 2001).

In einer Doppelblindstudie mit 297 AIDS-Patienten, die unter Zidovudine-Therapie eine Anämie mit niedrigen EPO-Konzentrationen entwickelten, wurde gezeigt, dass in der Gruppe mit EPO-Therapie die Anzahl der Bluttransfusionen pro Person von 5,3 auf 3,2 im Vergleich zur Placebo-Gruppe gesenkt werden konnte und der Hkt um 4,6% anstieg (HENRY et al., 1992). In einer Untersuchung der verschiedenen Indikationen für Bluttransfusionen bei der Katze war die AID in 15 von 91 Fällen Anlass zur Transfusion (WEINGART, 2003). Sechs Tiere litten an einer Fettgewebsnekrose, 6 an verschiedenen Entzündungen (gastrointestinal, Abszess, Azetabulumfraktur, Endometritis), 2 an einem intestinalen Lymphom und eine Katze an einem intestinalen Adenokarzinom. Der Hkt vor der Bluttransfusion lag zwischen 8 und 20%.

2.2.10 Prognose

Die Prognose der AID ist von der auslösenden Grunderkrankung abhängig. Ist diese heilbar, so steigt auch der Hkt nach Genesung des Patienten wieder in den Normalbereich an. Beim Menschen kann dies 2 bis 3 Monate in Anspruch nehmen, während beim Hund nach einer *Ehrlichia platys*-Infektion eine Dauer von 30 Tagen beschrieben ist (BAKER et al., 1988) und nach einer Abszessspaltung eine Normalisierung des Hämatokrits nach 10-16 Tagen beobachtet wurde (FELDMAN et al., 1981c). Bei der Katze normalisierte sich der Hkt 7-9 Tage nach Öffnung des experimentell induzierten Abszesses (MAHAFFEY und SMITH, 1978; WEISS et al., 1983).