

2 Literaturübersicht

2.1 Anämie

Unter einer Anämie versteht man eine Verminderung der Erythrozytenzahl, des Hämatokritwertes und des Hämoglobingehaltes unter die Normalwerte, bezogen auf Tierart, Alter und Geschlecht (KOHN und GIGER, 2001). Bei erwachsenen Katzen spricht man von einer Anämie, wenn der Hämatokritwert (Hkt) unter 0,3 bzw. 0,29 l/l (30 bzw. 29%), die Anzahl der Erythrozyten (Erys) unter 5 bzw. 6,12 T/l (5 bzw. 6,12 Mio/ μ l) und bzw. oder der Hämoglobingehalt (Hb) unter 5 mmol/l (9 g/dl) sinken (KRAFT et al., 1999, TVEDTEN, 1999).

2.2 Hämatologische Besonderheiten bei der Katze

Zum Zeitpunkt der Geburt liegt das mittlere Erythrozytenvolumen (MCV) der Katze bei ca. 90 fl. Innerhalb der ersten Lebenswochen werden die großen fetalen Erys durch kleinere ersetzt, im Alter von drei Wochen ist das MCV auf 63 fl gesunken. Im gleichen Zeitraum steigt die Anzahl der Erys von ca. 4,95 T/l zum Zeitpunkt der Geburt auf 4,99 T/l. Aufgrund der kleineren Zellen sinken der Hkt um 0,14 l/l (14%) und der Hb von 7,65 mmol/l (12,2 g/dl) post partum auf 5,77 mmol/l (9,3 g/dl) im Alter von 21 Tagen (JAIN, 1986). Innerhalb der nächsten 12 bis 16 Wochen wird die Erythrozytenzahl der adulten Tiere (5 bis 10 T/l) erreicht. Vier bis acht Wochen später, je nach Eisengehalt im Futter, liegt dann der Hb im Referenzbereich der erwachsenen Tiere von 5,59 bis 9,31 mmol/l (9 bis 15 g/dl) (WINDLE et al., 1940, ANDERSON et al., 1971, MEYERS-WALLEN et al., 1984).

Männliche erwachsene Katzen haben etwas höhere Ery-zahlen und Hb-werte als weibliche (WINDLE et al., 1940, JAIN, 1986). Im letzten Drittel der Trächtigkeit kann der Hkt von Kätzinnen bis zu 0,08 l/l (8 %) absinken, um eine Woche post partum wieder im Normbereich zu liegen (BERMAN, 1974). In einer 1980 durchgeführten Studie wurde der Einfluß unterschiedlicher Anästhetika auf hämatologische Parameter untersucht. Ketamin, Acepromazin, Barbiturate und Halothan führten zu einer Verringerung der Ery-zahlen, des Hb-gehaltes und des Hkt. Der Hämatokritwert sank unter Ketamin-Anästhesie um bis zu 0,15 l/l (15 %) im Vergleich zu präanästhetischen Werten. Nach Adrenalin-Gabe wurde ein signifikanter Anstieg des Hkt festgestellt (FRANKEL und HAWKEY, 1980).

Bei einer schweren Anämie reagiert der Körper mit unterschiedlichen Mechanismen auf die verringerte Versorgung des Gewebes mit Sauerstoff (AIRD, 2000a). Die erste kompensatorische Maßnahme ist eine erniedrigte Sauerstoffaffinität von Hb. Die Sättigung und Freisetzung von Sauerstoff im Gewebe wird von 2,3-DPG reguliert, ein erhöhter Gehalt an 2,3-DPG erleichtert die Freisetzung von O₂. Während es bei Mensch und Hund aufgrund der pH-Wert-Änderung, die bei einer Anämie entsteht, zu einer Erhöhung von 2,3-DPG kommt, hat die Katze nur einen sehr geringen Gehalt an 2,3-DPG (MOORE und BREWER, 1981, ERSLEV, 1995). Aufgrund der im Vergleich zu anderen Spezies niedrigen Affinität des Katzen-Hb zu Sauerstoff ist die Katze in der Lage, ausgeprägtere Anämien mit weniger deutlichen klinischen Symptomen zu tolerieren (MAGGIO, 1979).

Angaben zur durchschnittlichen Überlebenszeit von Katzenerythrozyten liegen zwischen 68 (JAIN, 1993a) und 73 Tagen (VACHA, 1983, HARVEY, 1997). Im Gegensatz dazu liegt die mittlere Überlebenszeit der Erys von Mäusen bei 43 Tagen, von Hunden bei 100 bis 115 und von Menschen bei ca. 110 Tagen (JAIN, 1993a). Diese positive Korrelation zwischen Körpergröße und Langlebigkeit der Erys wird zurückgeführt auf den höheren Stoffwechselmetabolismus und der dadurch anfallenden höheren Rate oxidativer Schädigungen bei einem kleineren Organismus (VACHA, 1983). Faktoren, welche die Überlebenszeit der Erys beeinflussen, sind die Abnahme von antioxidativ wirksamen Enzymen (Hämocuprein [Superoxid-dismutase]), Katalase, Glutathionperoxidase, reduziertem Glutathion, Glutathion-S-Transferase und Glutathionreduktase) und damit verbundene vermehrte oxidative Schädigungen, weiterhin die Opsonierung mit Antikörpern und Aktivierung des Komplementsystems (CHRISTIAN, 2000). Veränderungen der Erythrozytenmembran - wie die Ausschleusung von Phosphatidylserin auf die Außenmembran (BOAS et al., 1998) und der Verlust von Sialinsäure (AMINOFF, 1988) - sind weitere Faktoren. Außerdem Elektrolyt-imbilanzen, die aus Energiemangel resultieren, erhöhte Kalziumkonzentrationen im Zytosol, Eisen in oxidierten Form, oxidierte Sulfhydrylgruppen der erythrozytären Enzyme, Hämoglobin in oxidierten Form und Verlust der bikonkaven Form (CHRISTIAN, 2000). Unter pathologischen Bedingungen kann die Überlebenszeit der Erys aufgrund eines intrinsischen Defekts, z. B. eines Enzymdefektes (siehe Kap. 2.3.1.2.4) oder eines extrinsischen Defekts, z. B. einer Antikörperproduktion (siehe Kap. 2.3.1.2.1) gegen die Erys, verkürzt sein.

2.2.1 Normoblasten und Retikulozyten

Die Normoblasten sind das Endprodukt der kernhaltigen Vorstufen und nicht mehr teilungsfähig, nach der Ausstoßung des Kerns entsteht der Retikulozyt. Die Verformbarkeit nimmt durch die Ausschleusung des Nukleus zu und ermöglicht den Zellen so, vom Knochenmark in das periphere Blut auszuwandern (JAIN, 1993a). Das Vorkommen einer erhöhten Anzahl Normoblasten im peripheren Blutaussstrich kann ein Anzeichen für extramedullär ablaufende Erythropoese in Milz und Leber sein oder Ausdruck einer erheblichen Knochenmarkreaktion (SUTER, 1989). Treten bei Patienten ohne Retikulozytose vermehrt Normoblasten im Blut auf, kann ein Zusammenbruch der Knochenmark-Gefäß-Schranke für das Übertreten der Zellen ins Blut verantwortlich sein. Eine gering- bis mittelgradige Normoblastose mit nicht regenerativer Anämie kann bei Patienten mit myeloproliferativen Erkrankungen, Dyshämato-poese, extramedullärer Hämato-poese, Hämangiosarkom und Sepsis auftreten (JAIN et al., 1989, GIGER, 2000a). Vereinzelt werden Normoblasten auch bei Katzenwelpen bis zum Alter von zwölf Wochen gefunden (ANDERSON et al., 1971).

Die Bestimmung der Retikulozytenzahl im peripheren Blut ist eine einfache Methode, um die Aktivität des Knochenmarks einschätzen zu können. Der Retikulozyt, als Vorstufe des Erythrozyten, enthält noch viele Zellorganellen wie Ribosomen, Polyribosomen und Mitochondrien, die in ihrer Gesamtheit als Substantia granulofilamentosa bezeichnet werden. Diese Substanz kann in einem Blutaussstrich mittels einer Spezialfärbung z. B. mit Brilliantkresylblau sichtbar gemacht werden. Je nach Darstellung der Substantia granulofilamentosa können Retikulozyten (Retis) vom Typ I (einzelne Körnchen), Typ II (verzweigtes Netzwerk) und Typ III (klumpiges Knäuel) unterschieden werden (KRAFT et al., 1999). Bei der Katze kommen im peripheren Blutaussstrich sowohl die Retis vom Typ I, die den punktierten Retis entsprechen, als auch die Retikulozyten vom Typ II und III, die auch als aggregierte Retis bezeichnet werden, vor. Die aggregierten Retis reifen innerhalb von zwölf Stunden zu den punktierten Formen. Punktierte Retikulozyten wiederum haben eine Reifungszeit von ca. zehn Tagen, wodurch sie sich im Blut in hoher Anzahl anreichern können (REAGAN et al., 1992). Bei der Katze ist das Auftreten von aggregierten Retikulozyten ein Indikator für eine akute Regeneration, eine große Anzahl an punktierten Retis dagegen spricht für eine ca. zwei bis vier Wochen zurückliegende Stimulation des Knochenmarks (ALSAKER et al., 1977).

In einer Studie von FAN et al. (1978) wurde nach experimentell induziertem Blutverlust von 15 bis 45 % des Blutvolumens festgestellt, dass nach 2 Tagen zunächst die Typ II- und Typ III-Retis anstiegen und ihren Peak zwischen dem 4. und 6. Tag erreichten. Eine deutliche Abnahme dieser Retikulozytentypen war am 12. bis 14. Tag nach der induzierten Anämie zu erkennen. Die Typ I-Retis (punktierte Form) stiegen erst nach Tag 4 an, hatten ihren Peak an Tag 10 bis 12 und waren noch erhöht, als der Hkt bereits wieder im Normbereich lag.

Katzen benötigen mit 4 bis 5 Tagen einen längeren Zeitraum als Hunde (2 bis 3 Tage), um auf einen akuten Blutverlust reagieren zu können (ROGERS, 2000). Die Anzahl der Retis ist abhängig von der Schwere der Anämie und dem Vorliegen sekundärer Erkrankungen. Unter physiologischen Bedingungen haben Katzen (sowie Hunde und Schweine) nur wenige Retis im Blut, bei Rindern, Schafen und Ziegen sind selten und bei Pferden unter physiologischen Bedingungen nie Retis zu finden (ROGERS, 2000). PERKINS et al. (1995) ermittelten bei 38 klinisch gesunden Katzen mittels Durchflußzytometrie eine Anzahl von 0,1 bis 0,5 % (8.500 bis 42.000/ μ l) aggregierter Retis, die Anzahl an punktierten Retis lag bei 2 bis 17 % (225.000 bis 1.270.000/ μ l). Der Referenzwert von punktierten Retikulozyten mittels manueller Zählmethode wird von TVEDTEN und WEISS (1999a) mit 1,4 bis 10,8 % angegeben. Die Angaben über Normwerte aggregierter Retis bei der Katze schwanken je nach Autor von 0 bis 0,4 % (bis 15.000/ μ l) (PERMAN und SCHALL, 1983) bzw. 0,5 bis 2 % (bis 60.000/ μ l) (KRAFT et al., 1999) und weniger als 0,4% (bis 40.000/ μ l) (GIGER, 2000a).

Eine Einteilung in verschiedene Regenerationsstufen wird anhand der Retikulozytenzahlen vorgenommen. Von einer leichten Regeneration wird bei einer Anzahl von 0,5 bis 2 % aggregierter Retis gesprochen, einer mittelgradigen Regeneration bei Retikulozytenzahlen zwischen 3 und 4 % und einer hochgradigen Regeneration bei über 5 % aggregierten Retis (PERMAN und SCHALL, 1983). Andere Autoren sprechen bei einer Anzahl von 50.000 aggregierten und 500.000 punktierten Retis/ μ l von einer leichten, bei Zahlen von 100.000 aggregierten und 1.000.000 punktierten Retis/ μ l von einer mittelgradigen, und bei einer Anzahl von mehr als 200.000 aggregierten und 1.500.000 punktierten Retis/ μ l von einer hochgradigen Regeneration (TVEDTEN und WEISS, 1999b).

Die Unterscheidung der aggregierten und punktierten Retikulozyten bei der Katze entspricht der Unterscheidung von aktiver und kumulativer Regeneration. Auf Blutaussstrichen, die nach Pappenheim oder Wright gefärbt wurden, erscheinen die aggregierten Retikulozyten als bläulich pinkfarbene Zellen, sie werden polychromatophile Erythrozyten oder Polychromatozyten genannt (ALSAKER, 1977).

Bei der Katze kann es, wie beim Hund, im Verlauf einer hochgradig regenerativen Anämie zu einer basophilen Tüpfelung kommen. Diese geringgradig bläuliche Tüpfelung ist Ausdruck einer Aggregation von Ribosomen bei unreifen Erys und hat bei der Katze keinerlei ätiologische Bedeutung. Bei Hunden mit normalem Hkt ist die basophile Tüpfelung bei einem Prozentsatz von 0,15 % verdächtig und bei 0,4 % pathognomonisch für eine Bleivergiftung (JAIN, 1993a).

2.2.2 Howell-Jolly-Körperchen

Bei anämischen Menschen und Hunden können in der Peripherie von Erys, die frühzeitig in die Blutbahn entlassen werden, kleine runde Körperchen festgestellt werden, die Kernreste darstellen (JAIN, 1986). Bei der Katze können diese, zum ersten Mal von HOWELL (1890) beschriebenen Howell-Jolly-Körperchen auch bei einer nicht gesteigerten Erythropoese in 0,2 bis 1 % der Erys vorkommen (HAMMON, 1940).

2.2.3 Knochenmark

Die Regenerationsfähigkeit und Zellularität des Knochenmarks lässt sich in einer zytologischen Untersuchung nur qualitativ und nicht quantitativ beurteilen, da es bisher keine reproduzierbare Methode zur differenzierten Zählung kernhaltiger Knochenmarkzellen gibt (MORITZ, 1999). Die Ergebnisse werden also in der Relation von myeloiden (M) zu erythroiden (E) Zellen zueinander angegeben. Bei der Katze liegt das physiologische M:E- Verhältnis bei 1,2 bis 2,2 : 1, bei regenerativen Anämien ist die M:E-Ratio niedrig, also zu Gunsten der erythroiden Zellen verschoben (JAIN, 1993a).

2.3 Einteilung der Anämien

Anämien lassen sich in regenerative und nicht regenerative Formen einteilen. Von einer regenerativen Anämie spricht man bei einer Anzahl von mehr als 40.000 aggregierten Retis/ μ l Blut (GIGER, 2000a). Die Hauptursachen für eine regenerative Anämie sind Hämolysen und Blutungen. Bei den Blutungen kann man die akuten von den chronischen Blutungsanämien unterscheiden. Ist der Plasmaproteingehalt im Normbereich oder erhöht, handelt es sich bei der regenerativen Anämie meist um eine Hämolyse. Bei chronischem externem Blutverlust und damit verbundenem Protein- und Eisenverlust kommt es zu einem Eisenmangel, der zu einer mikrozytären hypochromen Anämie führen kann (GIGER, 2000a).

Nicht regenerative Anämien können aufgrund extra- oder intramedullärer Ursachen entstehen. Extramedulläre Gründe sind z. B. ein akuter Blutverlust oder eine akute Hämolyse, chronische Erkrankungen, Endokrinopathien, Hepatopathien oder Trächtigkeit, eine chronische Niereninsuffizienz oder seltener Mangelkrankungen wie z. B. ein Folsäuremangel (COTTER, 2000, KOHN, 2001). Liegt bei einer nicht regenerativen Anämie eine Panzytopenie vor, ist das Knochenmark in seiner Regenerationsfähigkeit beeinträchtigt. Die Panzytopenie ist hinweisend für eine intramedullär bedingte nicht regenerative Anämie, wie sie bei Knochenmarkerkrankungen wie z.B. lympho- oder myeloproliferativen Erkrankungen, Myelofibrose, Myelodysplasie oder aplastischer Anämie vorkommt. Diese Anämieform ist in der Regel normozytär-normochrom oder, wie bei einigen FeLV-infizierten Katzen, makrozytär-normochrom (COTTER, 2000). Eine Erkrankung des Knochenmarks, bei der die Leukozyten- und Thrombozytenzahlen innerhalb des Referenzbereiches liegen können und bei der es zu einer selektiven Reduktion der erythroiden Vorläuferzellen kommt, ist die "Pure Red Cell Aplasia" (STOKOL und BLUE, 1999) (siehe Kap. 2.3.2.4.).

2.3.1 Regenerative Anämien

2.3.1.1 Blutungsanämien

2.3.1.1.1 Akute Blutungsanämien

Das Blutvolumen der Katze wird, je nach Autor auf 40 ml/kg (BRESNOCK und STRACK, 1983), 62 bis 66 ml/kg (JAIN, 1993a) bzw. bis 67 ml ml/kg (SPINK et al., 1966) geschätzt. Ein akuter Blutverlust von 30 bis 40 % des Blutvolumens führt zu einem hypovolämischen Schock, Verluste über 50 % führen zum Tod, wenn nicht sofort eine intensive Behandlung durchgeführt wird (NELSON, 1976). Blutungen aufgrund von Traumata oder chirurgischen Eingriffen sind die häufigsten Ursachen für akute Blutungsanämien, seltener dagegen sind Blutungen aufgrund von Gerinnungsstörungen (Thrombozytopenien, Koagulopathien) oder Rupturen großer Gefäße (z.B. in Tumoren Ulzera oder Varizen) (AIRD, 2000). Der Blutverlust wird zunächst nicht anhand des Hämatokritwertes sichtbar, da sowohl intravasale Flüssigkeit als auch Blutzellen verloren gehen. Erst nach 4 bis 12 Stunden gelangt aus dem Extravasalraum Flüssigkeit in das Gefäßsystem und der Hämatokritwert sowie der Plasma-proteingehalt sinken. Durch therapeutische Volumensubstitution (Infusionen) wird derselbe Effekt erreicht (AIRD, 2000).

Innere Blutungen sind wegen der Reabsorption von Erythrozyten und Plasmaproteinen unter Umständen schwieriger zu erkennen. Bei Blutungen in die Brust- oder Bauchhöhle kann innerhalb von 24 Stunden ca. 50 % des Blutvolumens rückresorbiert werden. Die Symptome der akuten Blutungsanämie sind zunächst die Zeichen einer Hypovolämie mit verlängerter KFZ, Tachykardie und Hypothermie. Nach einigen Stunden kommen die typischen Anzeichen einer Anämie mit blassen Schleimhäuten und Mattigkeit dazu. Blutungen nach außen sind deutlich sichtbar, bei Blutungen in die Körperhöhlen können als klinische Symptome Dyspnoe und ein undulierendes Abdomen bzw. eine Zunahme des Bauchumfanges auftreten.

Eine akute Blutungsanämie ist bei der Katze innerhalb der ersten vier bis fünf, beim Hund innerhalb der ersten zwei bis drei Tage nicht regenerativ (ROGERS, 2000), normozytär und normochrom, anschließend wird sie durch die Regeneration makrozytär und manchmal hypochrom (AIRD, 2000). Bei Blutungen in Tumore oder Körperhöhlen können erhöhte Plasma- und Harnbilirubinwerte auftreten. Durch die Aktivierung von Leukozyten aus der Peripherie und im Knochenmark kann es einige Stunden nach der Blutung zu einer neutrophilen Leukozytose kommen. Während der aktiven Blutung können die Thrombozytenzahlen verringert sein, anschließend sind sie meist erhöht (AIRD, 2000).

2.3.1.1.2 Chronische Blutungsanämien, Eisenmangelanämien

Bei der chronischen Blutungsanämie reagiert der Körper zunächst mit einer gesteigerten Erythropoese, durch Erschöpfung der Eisenvorräte, begrenzte intestinale Eisen-Resorptionskapazität oder mangelnde orale Aufnahme entwickelt sich ein Defizit an Eisen. In der Phase des prälatenten Eisenmangels, der durch mangelnde orale Eisenaufnahme, gestörte Eisenresorption, erhöhten Eisenbedarf (Gravidität, Wachstum, etc.) oder Blutverluste entsteht, kommt es zunächst zu einem starken Anstieg der intestinalen Eisenresorption, der Gehalt an Serumferritin ist erniedrigt oder im unteren Normbereich. Durch eine Erschöpfung der utilisierbaren Eisendepots sinkt der Serum-Eisen-Gehalt und es entsteht ein latenter Eisenmangel, sinkt der Hämoglobingehalt in den Erythrozyten spricht man von einem manifesten Eisenmangel (BEGEMANN und BEGEMANN, 1998). Im Gegensatz zum Menschen kann bei einer Eisenmangelanämie der Haustiere eine Retikulozytose vorliegen (HARVEY et al., 1982, GIGER, 2000a).

Der Eisengehalt des Körpers ist abhängig vom Körpergewicht, er beträgt ca. 20 bis 40 mg/kg KGW. Der größte Teil des Eisens (60-70%) befindet sich im Hämoglobin (2 ml Blut enthalten etwa 1 mg Eisen), weitere Anteile sind im Myoglobin und in Enzymen (Cytochrome). Eisen wird in seiner reduzierten Form (Fe^{2+}) aus dem Dünndarm resorbiert und im Blut an Transferrin gebunden transportiert. Die Speicherformen von Eisen sind das lösliche Ferritin und das unlösliche Hämosiderin, gespeichert wird es in Milz, Leber und Knochenmark (ANDREWS und SMITH, 2000).

Die häufigsten Ursachen einer chronischen Blutungsanämie bei der Katze sind externe Blutverluste in Form von sehr starkem Flohbefall, Blutungen in Körperhöhlen bei Gerinnungsstörungen oder Neoplasien, gastrointestinale Blutverluste sekundär bei Parasitenbefall oder bei Ulzera, Tumoren oder Koagulopathien und schwere Hämaturie, wie sie sekundär bei FLUTD (Feline lower urinary tract disease) auftritt (LOAR, 1994). Ein starker Flohbefall kann, besonders bei Katzenwelpen, einen sehr starken Blutverlust und Todesfälle verursachen, da 100 Flöhe bis zu 1 ml Blut pro Tag saugen. Auch Haken- und Peitschenwürmer können je nach der Stärke des Befalls bis zu 100 ml Blut pro Tag verbrauchen (GIGER, 2000a). Saugwelpen nehmen mit Milch als Hauptnahrungsquelle wenig Eisen auf und verfügen nicht über Eisenspeicher, haben aber wegen ihres Wachstums einen erhöhten Eisenbedarf. Wenn durch zusätzliche Faktoren ein erhöhter Eisenbedarf besteht, entwickeln sie daher schneller als adulte Tiere eine Eisenmangelanämie (WEISER und KOCIBA, 1983a).

Die Eisenmangelanämie entwickelt sich über einen Zeitraum von mehreren Wochen, die klinischen Symptome sind häufig unspezifisch und geringgradig. Ihre Ausprägung ist eher vom Fortschreiten der Anämie als der Höhe des Hkt abhängig, da der Körper wegen der langsamen Entwicklung der Anämie Adaptationsmechanismen ausbilden kann. Auch wenn der Hkt unter 10% liegt, sind außer blassen Schleimhäuten, erhöhtem Schlafbedürfnis und reduzierter Belastbarkeit gelegentlich keine Symptome einer Anämie erkennbar. Wenn diese Tiere allerdings in Streß geraten, kann es zu einer Dekompensation und plötzlichem Tod kommen (GIGER, 2000a). Die klinischen Symptome einer chronischen Blutungsanämie entsprechen denen einer schweren Anämie mit sehr blassen Schleimhäuten, pochendem Puls, Galopp-rhythmus und einem systolisches Herzgeräusch, verursacht durch verringerte Viskosität des Blutes und verringertem Gefäßwiderstand in der Peripherie. Röntgenologisch ist häufig eine Kardiomegalie aufgrund einer kardialen Hypertrophie zu erkennen. Einige Katzen zeigen auch einen Appetit auf abnorme Dinge (Pica) wie z.B. Katzenstreu (GIGER, 2000a).

Da eine der Hauptursachen von chronischen Blutungsanämien gastrointestinale Blutungen sind, ist Meläna (Teerstuhl) ein häufiger klinischer Befund. Die gastrointestinalen Blutungen können aber intermittierend sein oder nur gelegentlich auftreten, daher sind sie häufig nur schwer nachweisbar. Ein Haemocult-Test, der drei Tage nach fleischloser Fütterung durchgeführt wird, kann beim Nachweis von okkultem Blut hilfreich sein. Häufig kommt es aber zu falsch negativen oder falsch positiven Ergebnissen, so dass weiterführende Maßnahmen, wie Sonographie, Endoskopie oder evtl. eine diagnostische Laparotomie indiziert sind (LOAR, 1994). Die Ergebnisse der hämatologischen Untersuchung zeigen bei chronischen Blutungsanämien oft eine hochgradige Anämie, die mikrozytär und hypochrom ist, dabei geht die Mikrozytose der Hypochromasie voraus. Die Leukozytenzahlen liegen meist im Normbereich, evtl. findet man eine leichte Neutropenie und bei parasitärem Befall evtl. eine Eosinophilie, in einigen Fällen kann eine Thrombozytose festgestellt werden (HARVEY, 2000). Bei unkomplizierten Eisenmangelanämien ist die chemische Blutuntersuchung bis auf eine leichte Hypoproteinämie, die aufgrund von parallelen Verlusten an Albumin und Globulin entstehen kann, unauffällig. Der Plasmaproteingehalt kann aber auch im unteren Normbereich liegen, so dass bei einer regenerativen Anämie mit normalem Plasmaproteingehalt differentialdiagnostisch neben einer Hämolyse auch eine chronische Blutungsanämie in Betracht gezogen werden sollte (GIGER, 2000a). Der Gehalt an Serum-Eisen ist bei chronischen Blutungsanämien meistens erniedrigt und liegt zwischen 0,9 und 10,75 $\mu\text{mol/l}$ (5 und 60 $\mu\text{g/dl}$) (SMITH, 1997) (Referenzwert bei der Katze: 14-20 $\mu\text{mol/l}$ (78,2 - 111,7 $\mu\text{g/dl}$), TVEDTEN, 1993). Das Ergebnis kann aber durch hämolytische Blutproben, kurz vorhergehende Bluttransfusionen oder Eisen-Supplementierung falsch erhöht sein. Die Eisenbindungskapazität, eine Messgröße für die Menge an im Blut zirkulierendem Transferrin, kann leicht erhöht sein. Transferrin ist normalerweise zu 20 bis 60 % mit Eisen gesättigt (SMITH, 1997), bei einer Eisenmangelanämie kann die Sättigung unter 20 % liegen. Der Ferritin-Gehalt (Speicherform des Eisens) ist ebenfalls meist erniedrigt, kann jedoch, da Ferritin ein Akutphase-Protein ist, bei Vorliegen einer Entzündung auch erhöht sein (GIGER, 2000a).

Im Knochenmarkausstrich ist meist eine leichte bis mässige erythroide Hyperplasie mit einer späten Reifungsblockade der kernhaltigen Erys zu erkennen. Da auch gesunde Katzen nur kleine Mengen an Ferritin und Hämosiderin in den Makrophagen des Knochenmarks speichern, kann der Nachweis von Preussisch-Blau positiven Speicherformen im Knochenmark einen Eisenmangel ausschließen. Das Fehlen dieser Speicherformen hingegen ist bei der Katze nicht pathognomonisch für eine chronische Eisenmangelanämie (SMITH, 1997, GIGER, 2000a).

2.3.1.2 Hämolytische Anämien

Die Ursachen für die Entstehung einer hämolytischen Anämie (HA) sind eine verkürzte Überlebenszeit und ein verstärkter oder überstürzter Abbau von Erythrozyten. Man unterscheidet zwei Formen der Hämolyse, die extravaskuläre und die intravaskuläre Form (LOAR, 1994).

Die häufigere Form ist die extravaskuläre Hämolyse, sie findet durch Makrophagen in Form von Erythrophagozytose in Milz, Leber und im Knochenmark statt (sie ist auch die Form des physiologischen Abbaus von gealterten Erythrozyten) (GIGER, 2000a). Die Makrophagen bauen die Erythrozyten mit Hilfe von proteolytischen und lipolytischen Enzymen ab, dieser Abbau kann vollständig oder nur teilweise sein. Das Milzmilieu mit seinem niedrigen pH-Wert, der niedrigen Glukosekonzentration, dem niedrigen O₂-Gehalt und dem höheren CO₂-Gehalt beschleunigt die Abbaurate der Erythrozyten. Der Proteinanteil des Hämoglobins wird in Aminosäuren aufgespalten und weiterverwendet, der Eisenanteil des Häms wird freigesetzt, an Transferrin gebunden und ins Knochenmark transportiert, wo es der Erythropoese wieder zur Verfügung steht (KANEKO, 2000a). Der Protoporphyrinring wird geöffnet, Kohlenmonoxid abgespalten und das so entstandene Biliverdin zu primärem Bilirubin reduziert. Dieses primäre Bilirubin ist fettlöslich, wird an Albumin gebunden und zur Leber transportiert, wo es zu sekundärem wasserlöslichem Bilirubin glukuronidiert wird. Von den Hepatozyten gelangt es über die Gallenkanälchen in den Darm. Bei zu hohem Aufkommen von konjugiertem Bilirubin kann ein Teil zurück ins Plasma gelangen und über die Nieren im Urin ausgeschieden werden. Die Bilirubinkonzentration im Blutplasma ist daher ein wichtiges Merkmal für die Menge an abgebautem Häm und die Fähigkeit der Leber, Bilirubin zu konjugieren (KANEKO, 2000a). Bei der Katze ist im Gegensatz zum Hund jede Bilirubinurie pathologisch, da sie eine höhere Nierenschwelle hat und die Katzenniere nicht in der Lage ist, Bilirubin zu konjugieren (CENTER, 1996).

Bei der seltenen intravaskulären Hämolyse werden die Erythrozyten innerhalb der Blutgefäße zerstört, als Folge von Membranpermeabilitätsstörungen oder zellulärer Fragmentation. Bei dieser Form wird Hämoglobin direkt in das Blut entlassen, es kommt zu einer Hämoglobinämie und -urie sowie zu einer Verringerung des Plasmahaptoglobingehaltes, da das freigesetzte Hb an Haptoglobin gebunden wird. Eine Unterscheidung von Hämaturie und Hämoglobinurie erfolgt mittels Untersuchung des Harnsediments (GIGER, 2000a).

Die meisten hämolytischen Anämien gehen mit einer verstärkten Regeneration bei ausreichender Eisenverfügbarkeit einher. Die höchsten Retikulozytenzahlen findet man bei hämolytischen Anämien, daher sind sie in der Regel makrozytär und hypochrom (GIGER, 2000a). In den ersten drei bis fünf Tagen ihres Auftretens sowie bei komplizierten Krankheitsverläufen ist die hämolytische Anämie jedoch nicht, oder aber nicht ausreichend regenerativ. Infektiöse oder chronisch entzündliche Erkrankungen können sowohl zur Hämolyse als auch zu einer ungenügenden Regenerationsfähigkeit führen (LOAR, 1994). Eine eindeutige Klassifikation als rein hämolytische oder rein nicht regenerative Anämie ist daher bei einem Teil der Anämien nicht möglich. Hämolytische Anämien lassen sich je nach ihrer Pathophysiologie einteilen in:

- immunbedingte HA (IHA), (primäre/idiopathische bzw. sekundäre IHA)
- Blutgruppeninkompatibilitäten, (A-B-Inkompatibilität, akute hämolytische Transfusionsreaktion, neonatale Isoerythrolyse)
- Hämolyse als Folge von Infektionen, (Hämobartonellose, FeLV-Infektion, Babesiose, Cytauxzoonose, bakterielle Sepsis)
- Chemisch bedingte Hämolysen, (Medikamente, Futterzusatzstoffe, etc. -> Heinzsche Innenkörper, Methämoglobinämie)
- Mechanisch bedingte Hämolysen, (Mikroangiopathische HA z. B. bei Neoplasien)
- Hereditäre Erythrozytendefekte, (z.B. Pyruvatkinasemangel)
- Hämolyse aufgrund von metabolischen Störungen, (z.B. schwere Hypophosphatämie bei diabetischer Ketoazidose)
- Verkürzte Überlebenszeit bei Entzündungen und Neoplasien, (hämolytische Komponente einer nicht regenerativen Anämie)

Die klinischen Symptome einer hämolytischen Anämie sind abhängig vom Schweregrad und der Geschwindigkeit, mit der die Erythrozyten zerstört werden sowie von eventuell vorkommenden Komplikationen bzw. Grunderkrankungen. Milde und chronische Fälle von HA, bei denen die Erythropoese kompensierend eingreift, zeigen keine oder nur unspezifische Symptome. Bei schweren Formen kommt es zu plötzlicher Schwäche, Tachypnoe, Kollaps und Symptomen eines Schocks. Neben den üblichen Anzeichen einer Anämie können Ikterus und Hämoglobin- oder Bilirubinurie auftreten. Katzen zeigen im Gegensatz zu Hunden oft keine Bilirubinurie. Je nach Grundursache der hämolytischen Anämie können auch Fieber, Hepato- und/oder Splenomegalie, Erbrechen und Durchfall auftreten (GIGER, 2000a).

2.3.1.2.1 Immunbedingte hämolytische Anämie (IHA)

Bei der IHA greift das Immunsystem die roten Blutzellen an und zerstört sie. Im Fall der primären IHA (pIHA) kann kein auslösender Faktor dafür gefunden werden, Synonyme sind daher autoimmunhämolytische Anämie (AIHA) oder idiopathische IHA.

Bei der pIHA werden Autoantikörper ohne bekannten Grund gegen die unveränderte Erythrozytenmembran gerichtet, ihre Diagnose wird daher anhand des Ausschlusses möglicher zugrunde liegender Ursachen gestellt. Im Gegensatz dazu liegen bei der sekundären IHA (sIHA) eine Grunderkrankung oder auslösende Faktoren vor, die vermutlich Ursache für eine Veränderung der Erythrozytenmembran und somit für den Angriff des Immunsystems auf die Erythrozyten sind. Die Zerstörung der Erythrozyten erfolgt durch Opsonierung mit IgG und/oder IgM, Komplement und, bei der extravaskulären Hämolyse, durch Phagozytose im retikuloendothelialen System (GIGER, 2000a). Auslöser der sIHA können Infektionen mit dem FeLV-Virus, *Hämobartonella felis*, ein Lymphom und eine Erkrankung an FIP sein (SCOTT et al., 1973, MAEDE und HATA, 1975, MADEWELL und FELDMAN, 1980, HITT und McCRAW, 1988, GUNN-MOORE et al., 1999). Auch Medikamente, wie z.B. das bei Schilddrüsenüberfunktion eingesetzte Propylthiouracil, können eine sIHA auslösen. Bei 9 von 105 Katzen, die mit Propylthiouracil behandelt wurden, kam es zu einer Coombs-positiven hämolytischen Anämie (PETERSON et al., 1984). In einer in Florida durchgeführten Untersuchung bei 21 Katzen mit IHA wurde bei 11 Katzen eine Infektion mit dem FeLV-Virus festgestellt und bei jeweils einem Patienten die Diagnosen Myelodysplasie, Hämobartonellose, Lymphom, myeloproliferative Erkrankung, systemischer Lupus erythematoses (SLE), ulzerative plasmazytäre Pododermatitis und Glomerulonephritis gestellt. Nur bei 3 von 21 Katzen wurde keine Ursache für die IHA gefunden (WERNER und GORMAN, 1984). In einer anderen Studie hatten von sieben Katzen mit IHA vier Tiere eine FeLV-Infektion bzw. ein Lymphom (SCOTT et al., 1973). Eine sIHA kann bei der Katze wie auch bei Mensch und Hund im Rahmen eines SLE auftreten.

Beim Hund ist die IHA häufigster Grund einer Hämolyse (KLAG et al., 1993), bei der Katze wird sie jedoch seltener diagnostiziert bzw. beschrieben (SODIKOFF und CUSTER, 1966, SCOTT, et al., 1973, SWITZER und JAIN, 1981, WERNER und GORMAN, 1984, GASCHEN et al., 1992, PERSON, et al., 1997).

In einer Studie aus Australien wurden in einem Zeitraum von elf Jahren 33 Fälle einer autoimmunhämolytischen Anämie bei Katzen gegenüber 103 Fällen beim Hund beschrieben, es wurde in dieser Studie jedoch nicht angegeben, auf welchen Kriterien die Diagnosestellung beruhte und es wurde keine Differenzierung in primäre und sekundäre Formen durchgeführt (PENHALE et al., 1990).

Über ein häufigeres Vorkommen der IHA bei Katzen berichteten SCOTT et al. (1973) und DAY (1996a), jüngere Tiere scheinen ebenfalls vermehrt zu erkranken (PERSON et al., 1997, STOKOL und BLUE, 1999). Eine genetische Prädisposition für die Entwicklung einer IHA wie beim Hund (DODDS, 1995, DAY und PENHALE, 1992) wurde bei der Katze bislang noch nicht beschrieben.

Die Diagnose der IHA beruht immer auf einer Kombination von mehreren Untersuchungen, es gibt keinen einzelnen Test, der für die IHA diagnostisch ist (WEISER, 1992). Einen ersten Hinweis liefert eine ausgeprägte *Retikulozytose*, allerdings können auch nicht regenerative Formen der IHA vorkommen, z. B. bei Erkrankungen, bei denen sich das Immunsystem gegen die erythroiden Vorläuferzellen richtet (STOKOL und BLUE, 1999). Weitere Merkmale sind eine *Hyperbilirubinämie und -urie*, sowie die bei der Katze sehr seltene *Hämoglobi-nämie und -urie*, die bei intravasaler Hämolyse auftritt. Auch eine *Agglutination der Erythrozyten* kann ein Hinweis auf eine IHA sein. Die beim Hund im gefärbten Blutausschlag für die IHA pathognomonischen Sphärozyten sind bei der Katze aufgrund des Fehlens der zentralen Aufhellung nicht zu erkennen (GIGER, 2000a). Insbesondere der *Coombs-Test* und die Bestimmung der *osmotischen Fragilität* der Erythrozyten sind ebenfalls wichtige Tests bei der Diagnostik der IHA. Ein weiteres Kriterium für das Vorliegen einer IHA ist das *Ansprechen auf eine immunsuppressive Therapie* (GIGER, 2000a).

Die *Erythrozytenagglutination* sollte makroskopisch wie auch mikroskopisch überprüft und durch Zugabe eines Tropfens physiologischer Kochsalzlösung von der Rouleaux-Bildung differenziert werden. Katzen mit primärer und sekundärer IHA zeigten häufig (57 %) eine Agglutination, die jedoch nur in einem Teil der Fälle persistierte (WERNER und GORMAN, 1984, DAY, 1996a). In einer Untersuchung von SCOTT et al. (1973) zeigten vier von sieben Katzen mit IHA eine Objektträgeragglutination.

Indirekter Coombs-Test (Indirekter Antiglobulin-Test)

Mittels indirektem Coombs-Test werden zirkulierende antierythrozytäre Antikörper bzw. aktiviertes Komplement im Patientenserum nachgewiesen. Gewaschene homologe Erythrozyten werden mit Patientenserum versetzt und können, wenn sie mit den speziesspezifischen Antiglobulinen reagieren, eine sichtbare Agglutination hervorrufen (SWITZER und JAIN, 1981). Da jedoch bei der Katze (und beim Hund) die Antikörper meistens erythrozytengebunden sind, ist der direkte Coombs-Test dem indirekten vorzuziehen (DAY, 1999). In einer Untersuchung von 34 Hunden mit IHA hatte kein Patient ein positives Ergebnis im indirekten Coombs-Test, die Sensitivität dieses Tests ist also als sehr gering einzuschätzen (JONES, 1986).

Direkter Coombs-Test (Direkter Antiglobulin-Test, (DAT))

Mittels direktem Coombs-Test können erythrozytengebundene Antikörper oder Komplement nachgewiesen werden. Ein positiver Test ist allerdings nicht spezifisch für eine pIHA, da auch bei der sIHA (z. B. aufgrund eines Lymphoms) der Coombs-Test positiv sein kann. In einer Studie von DUNN (1984) wurde der direkte Coombs-Test mit einem polyvalenten Antiserum (für IgG, IgM und C3) bei 20 anämischen und 20 nicht anämischen Katzen durchgeführt. Von den 20 anämischen Patienten hatten 16 einen positiven Coombs-Test, 11 von diesen 16 waren FeLV-positiv, die anderen 5 waren an Hämobartonellose und FIP, chronisch interstitieller Nephritis, einem Pankreaskarzinom mit nekrotisierender Pankreatitis und einem chronischen Abszess erkrankt, eine Katze mit positivem Coombs-Test hatte eine Warfarin-Intoxikation. Bei einem Patienten mit Hämobartonellose konnte der Coombs-Test aufgrund von persistierender Objektträgeragglutination nicht durchgeführt werden. Von den gesunden, nicht anämischen 20 Katzen hatten in dieser Studie 9 Tiere einen schwach positiven Coombs-Test im Kaltansatz bei 4°C, eine vorsichtige Interpretation dieses Tests bei der Katze wurde daher empfohlen (DUNN et al., 1984). Über das Vorkommen von Coombs-positiven Reaktionen bei FeLV-Infektionen und Hämobartonellose wurde auch von anderen Autoren berichtet, ohne dass jedoch eine eindeutige Korrelation zwischen dem positiven Testergebnis und einer Hämolyse vorlag (HARVEY, 1998). Von zwölf australischen Katzen mit der Verdachtsdiagnose einer Hämobartonellose hatte der Coombs-Test bei sechs Tieren ein positives Ergebnis (SHERIFF, 1974). Von zehn künstlich mit Hämobartonella felis infizierten Katzen hatten in einer weiteren Untersuchung nach vier Wochen vier Tiere bei 37°C einen positiven Coombs-Test, die Katzen waren zu diesem Zeitpunkt deutlich anämisch (ZULTY und KOCIBA, 1990).

Es wurde beschrieben, dass der Coombs-Test bei 4°C in der Tiermedizin überbewertet wurde und dass kältereagierende Antikörper bei der Katze einen physiologischen Befund darstellen können und nicht mit einer Hämolyse einhergehen müssen (HOLMES, 1953). Da der Coombs-Test meist nur bei Tieren mit Anämie durchgeführt wird, ist insgesamt nur sehr wenig über die Spezifität dieses Tests bekannt (WEISER, 1992).

WERNER und GORMAN (1984) führten bei 17 Katzen mit IHA den Coombs-Test durch, zwölf Tiere hatten ein positives Ergebnis. Bei 75 % der Patienten (9) konnte IgM nachgewiesen werden, fünf von diesen Katzen hatten zusätzlich IgG-Antikörper, bei nur drei Tieren konnten ausschließlich Antikörper der IgG-Klasse nachgewiesen werden. Beim Hund ist das am häufigsten auftretende Immunglobulin das IgG (SLAPPENDEL, 1979, ENGELBRECHT et al., 2002).

In einer französischen Studie wurden fünf Katzen mit IHA beschrieben, die alle einen positiven Coombs-Test hatten, bei allen fünf Tieren wurde IgG nachgewiesen. Der Test wurde bei einer Katze vier Monate nach Therapiebeginn mit negativem Ergebnis wiederholt, bei drei anderen Tieren war der Test bei einer Wiederholungsuntersuchung nach 5, 6 und 10 Monaten (Rezidiv) immer noch positiv (PERSON et al., 1997).

In einer Studie von SCOTT et. al. (1973) waren von sieben Katzen mit IHA sechs Coombs-positiv, drei Katzen hatten eine pIHA, ein Tier aus dieser Gruppe hatte einen negativen Coombs-Test, war jedoch zuvor mit Kortikosteroiden behandelt worden. Bei drei der vier Katzen mit sIHA, von denen zwei Tiere FeLV positiv waren und ein Patient an einem Lymphosarkom litt, hatte die Wiederholung des Coombs-Tests nach 18, 30 und 40 Tagen ein negatives Ergebnis.

Die Durchführung des Coombs-Tests unter Kortison-Therapie kann nicht nur beim Hund (DAY, 1996b, ENGELBRECHT, 2001), sondern auch bei der Katze (SCOTT et al., 1973, PERSON et al., 1997) ein positives Ergebnis haben. Von sechs Katzen mit der Diagnose "Reine Aplasie der roten Blutzellen" (siehe Kap. 2.3.2.4) hatten drei Tiere einen positiven Coombs-Test, was eine immunbedingte Genese vermuten liess (STOKOL und BLUE, 1999). Propylthiouracil, ein Medikament zur Behandlung der Hyperthyreose, führte bei 9 von 105 Katzen zu einer Coombs-positiven hämolytischen Anämie (PETERSON et al., 1984).

Falsch negative Coombs-Testergebnisse können folgende Ursachen haben (LOAR, 1994):

- Test wurde nicht als Warm- und Kaltansatz durchgeführt, das Vorkommen niedriger Titer von kalt-reagierenden Antikörpern bei gesunden Tieren ist zwar beschrieben, eine kälteagglutinierende Hämolyse soll bei Katzen jedoch sehr selten sein.
- Technische Fehler, wie z. B. der Einsatz von nicht tierartgerechten Antikörpern.
- Zu wenige Antikörper bzw. Komplement auf den Erys.
- Verhinderung der Agglutination durch zu viele Antikörper (Prozone-Effekt), eine Umgehung ist durch Verdünnungsreihen über 1:8 möglich
- Länger dauernde Behandlung mit Immunsuppressiva (z.B. Kortikoide).

Osmotische Fragilität der Erythrozyten

Bei der Bestimmung der osmotischen Fragilität (OF) werden Erythrozyten unterschiedlich konzentrierten Salzlösungen ausgesetzt und diejenige Konzentration ermittelt, bei der 50 % der Zellen hämolysiert sind. Dieser Wert entspricht der mittleren osmotischen Fragilität (MOF) (BEUTLER, 1990). Bei der Diagnostik der hämolytischen Anämie der Katze ist die MOF laut WEISER (1995) diagnostisch unterbewertet. Die MOF korreliert mit der Größe der Zellen, Hunderythrozyten von gesunden Tieren haben aufgrund ihrer Größe von ca. 70 fl Werte zwischen 0,36 und 0,48 %, Katzenerythrozyten mit einer Größe von ca. 50 fl Werte zwischen 0,46 und 0,64 % (JAIN, 1973). KOHN et al. (2000) ermittelte bei gesunden Katzen Werte zwischen 0,48 und 0,58%. Die größeren jungen Erythrozyten sollten demnach einen niedrigeren MOF-Wert und höhere osmotische Resistenz haben. In einer Arbeit von SLAPPENDEL (1978) mit 124 Coombs-negativen anämischen Hunden, bestand eine negative Korrelation zwischen MOF und Retikulozytenzahlen. CRIBB et al. (1986) ermittelte die MOF bei Hunden im Alter von 6 Wochen und 1 Jahr, es war eine deutliche Erhöhung der MOF mit zunehmendem Alter festzustellen.

Faktoren wie Lagerungsdauer, pH-Wert, Temperatur, Alter und Rasse können die MOF beeinflussen. Eine Studie mit menschlichen Erythrozyten ergab, dass der pH-Wert einen signifikanten Einfluß auf die MOF hat (PARPART, et al., 1947). Bei einer Erhöhung der Temperatur und des pH-Wertes erniedrigte sich die MOF bei Ratte, Kaninchen, Schwein und Rind (OYEWALE, 1992) sowie bei Schaf und Ziege (OYEWALE, 1991). Nach einer 24-stündigen Lagerung der Erythrozyten bei 10°C verringerte sich die MOF bei Ratte, Kaninchen, Maus und Rind, erhöhte sich bei Schwein und Ziege und beim Schaf ergab sich keine Änderung der MOF durch die Lagerung (OYEWALE, 1993).

Die Relation zwischen der Überlebensfähigkeit der Zelle *in vivo* und der *in vitro* Messung der osmotischen Fragilität ist unbekannt. Es gibt eine positive Korrelation zwischen unphysiologischen MOF-Werten und einer verkürzten Überlebenszeit der Erythrozyten. Verändert sich die Erythrozytenmembran z.B. durch Bindung von Antikörpern oder Komplement oder durch Defekte des Membranskeletts, kann es auch ohne vorherige osmotische Schwellung in hypotonen Lösungen zu einer Hämolyse kommen. Eine Lyse der Erys kann dann je nach Ausmaß der Störung bereits im Bereich der physiologischen Konzentration von 0,9 % liegen (HARRIS und KELLERMEYER, 1970).

Über die Veränderungen der MOF bei verschiedenen Erkrankungen von Katzen wurde in der Literatur wenig berichtet. In einer Studie von JAIN (1973) wurde bei 49 gesunden Katzen die MOF bestimmt. Der Hkt lag zwischen 0,27 und 0,45 l/l (27 und 45 %), die Retikulozytenzahlen zwischen 0 und 0,6 %, Heinzsche Innenkörper wurden in 1 bis 56 % der Erythrozyten gefunden (10 Katzen hatten über 10 %, 2 Tiere über 20 % HK). Die MOF lag zwischen 0,46 und 0,64 % ($\bar{\varnothing}$ 0,54 %). Der prozentuale Anteil an HK, der Hkt, Alter oder Geschlecht hatten keinen signifikanten Einfluß auf die MOF, eine Lagerung der Blutproben über einen Zeitraum von 3 bis 4 Tagen bei 4°C zeigte ebenfalls keine Beeinflussung der MOF.

Bei einer Katze mit einer *Hämobartonellen*-Infektion und einem Tier mit der Verdachtsdiagnose einer autoimmunhämolytischen Anämie war die MOF stark erhöht (JAIN, 1973). Eine erhöhte MOF zeigten auch Katzen, die experimentell mit *Hämobartonellen* infiziert wurden. In Studien von MAEDE und HATA (1975) und MAEDE (1980) wurde außerdem festgestellt, dass es nicht zu einer Normalisierung der MOF kam, nachdem der *Hämobartonellen*-Nachweis negativ war. Nach Splenektomie nahm die MOF bei den infizierten Katzen deutlich ab (MAEDE, 1978).

Eine erhöhte MOF wurde bei einer jungen Katze mit Verdacht auf eine angeborene Erythrozytenmembran-Abnormalität und hochgradiger Poikilozytose berichtet (GIGER, et al., 1994). Ein bislang noch nicht beschriebener vererbter Defekt der Erythrozytenmembran wurde in einer Studie von KOHN et al. (2000) als Ursache für eine intermittierende hämolytische Anämie mit erhöhter MOF bei Abessinier- und Somalikatzen vermutet. Während die MOF der gesunden Kontrollkatzen in dieser Studie zwischen 0,48 und 0,58 % lag, waren die Werte der 18 untersuchten Patienten mit 0,66 bis 0,78 % deutlich erhöht.

Drei Katzen, die mit einer mit Propylenglykol angereicherten Diät gefüttert wurden und zahlreiche HK bildeten sowie eine Retikulozytose zeigten, hatten keine signifikanten Änderungen der MOF (WEISS et al. 1992).

2.3.1.2.2 Blutgruppeninkompatibilitäten

Das feline Blutgruppensystem besteht aus drei Blutgruppen, die am häufigsten vorkommende Blutgruppe ist A (94 bis 100 % der Europäisch bzw. Amerikanischen Kurz- und Langhaarkatzen), danach folgt Blutgruppe B mit einer Häufigkeit von 1 bis 10 % bei Maine Coon und Norwegischen Waldkatzen, 20 bis 45 % bei Exotisch und Britisch Kurzhaarkatzen, Cornish und Devon Rex und 11 bis 20 % bei Abessinier, Somali, Birma und Perserkatzen. Bei Siamesen, Burmesen und Russisch Blau kam Blutgruppe B nicht vor (GRIOT-WENK und GIGER, 1995). Sehr selten ist die Blutgruppe AB. Katzen haben im Gegensatz zum Hund natürlich vorkommende Antikörper gegen die Blutgruppe, die ihnen fehlt. Typ B-Katzen haben sehr starke AK (Hämagglutinine und Hämolysine) gegen Typ A-Erythrozyten, Typ A-Katzen hingegen nur schwache Anti-B-Alloantikörper mit niedrigen Titern gegen Erythrozyten vom Typ B. Im Plasma von Typ AB-Katzen befinden sich keine Allo- oder Isoantikörper gegen die anderen Blutgruppen (BÜCHELER und GIGER, 1993).

AB-Inkompatibilität

Bei Katzen kann es aufgrund einer nicht kompatiblen Bluttransfusion bereits bei der ersten Transfusion zu einer akuten hämolytischen Transfusionsreaktion kommen. Die Halbwertszeit von transfundierten Katzenerythrozyten bei kompatiblen Transfusionen beträgt ca. 35 Tage, sie ist bei der Transfusion von Typ A-Blut an Typ B-Katzen auf ein bis zwei Stunden und bei der Transfusion von Typ B-Blut an Typ A-Katzen auf ca. zwei Tage verkürzt (GIGER und BÜCHELER, 1991).

Neonatale Isoerythrolyse (NI)

Diese Form der Hämolyse kann bei Typ A- oder Typ AB-Welpen, deren Mutter Typ B ist auftreten. Über die Kolostralmilch nehmen die Welpen in den ersten 16 bis 24 Stunden Allo- oder Isoantikörper (Anti-A-AK) der Mutter gegen ihre eigene Blutgruppe auf. Je nach Menge der aufgenommenen Kolostralmilch bzw. des Antikörpertiters in der Milch und der intestinalen Absorptionsfähigkeit des Welpen kommt es zu unterschiedlich schweren hämolytischen Reaktionen. Klinische Symptome können starke Hämoglobinurie, Hyperbilirubinämie, Anämie und Ikterus, Gewichtsverlust und Tod sein. Einige Tiere haben Schwanzspitzennekrosen, der Coombs-Test kann positiv sein (GIGER et al, 1993).

2.3.1.2.3 Hämolyse als Folge von Infektionen

Eine Hämolyse als Folge einer Infektion mit Blutparasiten oder anderen infektiösen Organismen wird entweder durch direkte Schädigung der Erythrozyten oder durch immunologische Vorgänge hervorgerufen. Das Makrophagensystem erkennt Erythrozyten, die von Parasiten befallen sind und eliminiert sie. Durch Bakterien, die Hämolytine bilden, wie z.B. Streptokokken, Clostridien, Staphylokokken etc., können Erythrozyten hämolysieren bzw. ihre Lebensdauer verkürzt werden. Eine infektiös bedingte Hämolyse kann auch zu Erythrozytenproduktionsstörungen führen. Es kann eine entzündungs-assoziierte verkürzte Lebensdauer der Erythrozyten auftreten, verursacht durch Abszesse, Operationen oder Traumata (WEISS und KREHBIEL, 1983a).

Hämobartonellose

Hämobartonella felis (*H. felis*) ist ein weltweit bei Katzen vorkommender Erreger, der sich an die Erythrozytenmembran anlagert, er ist gramnegativ und nicht säurefest. Nach neueren Untersuchungen gehört er in die Gruppe der Mykoplasmen, als Nomenklatur wird *Mycoplasma haemofelis* empfohlen (NEIMARK et al., 2002). Über die Hämobartonellose bei der Katze wurde 1942 erstmalig berichtet (CLARK, 1942). Die natürliche Infektion mit Hämobartonellen erfolgt über blutsaugende Insekten, vor allem Flöhe. Eine Übertragung von Katze zu Katze durch Biß- und Kratzverletzungen ist nicht auszuschließen, ebenso wie iatrogene Infektionen durch kontaminierte Injektionskanülen oder Bluttransfusionen von Trägerkatzen. Weibliche Katzen mit klinisch manifester Hämobartonellose können ihre Nachkommen auch in Abwesenheit von Arthropoden infizieren, wobei nicht bekannt ist, ob die Infektion bereits im Uterus, während der Geburt oder über die Muttermilch erfolgt (HARVEY, 1998).

H. felis lagert sich an der Oberfläche der Erythrozyten an und schädigt die Erythrozytenmembran (BERENT et al., 2000), dadurch erhöht sich die osmotische Fragilität und die Überlebenszeit der Erythrozyten verkürzt sich. Eine Veränderung von erythrozytären Membranantigenen kann zu einer Antikörper-Produktion führen, Hämobartonellose kann somit Ursache einer siHA sein (ZULTY und KOCIBA, 1990). Die Anämie bei der Hämobartonellose kommt hauptsächlich durch eine extravaskuläre Hämolyse aufgrund von Erythrophagozytose durch Makrophagen in Milz, Leber, Lunge und Knochenmark zustande. Kommt es zu einer Fixierung von Komplement an der Erythrozytenoberfläche, resultiert auch intravaskuläre Hämolyse (HARVEY, 1998). Bei Katzen, die zusätzlich mit dem FeLV-Virus infiziert sind, werden schwerere Erkrankungsformen beobachtet (BOBADE et al., 1988).

Die Infektion mit *H. felis* lässt sich in verschiedene Phasen einteilen. Die erste Phase dauert 2 bis 21 Tage und verläuft ohne Parasitämie und ohne klinische Anzeichen einer Infektion, in der zweiten Phase kommt es zu einem intermittierenden Auftreten von Parasitämie und Anämie, in der dritten Phase stabilisiert sich der Hkt und in der vierten Phase, die mehrere Jahre andauern kann, sind die infizierten Tiere klinisch unauffällig (BOBADE et al., 1988). In der akuten Phase haben 50 % der Tiere Fieber, beobachtet werden außerdem je nach Grad der Anämie Schwäche, blasse Schleimhäute, Anorexie, Gewichtsverlust und Splenomegalie (HARVEY, 1998). Die Diagnose einer Hämobartonellen-Infektion kann anhand der mikroskopischen Untersuchung eines Blutausstrichs, der nach Romanowsky oder in der Diff-Quick-Färbung angefärbt wird, erfolgen. Antikoagulantien wie EDTA oder Heparin können zu einer Ablösung der Hämobartonellen von der Erythrozytenmembran führen (BUTT, 1990).

H. felis sind auf der Erythrozytenmembran als rundliche dunkelblaue bis lilafarbene Gebilde zu erkennen. Diese Methode ist aufgrund des zyklischen Auftretens der Hämobartonellen selbst in der akuten Phase unsicher, außerdem können Verwechslungen mit Howell-Jolly-Körpern, Proteinpräzipitaten oder Verschmutzungen auftreten (VAN STEENHOUSE und MILLARD, 1993). Die Wahrscheinlichkeit eines Nachweises erhöht sich bei der Spezialfärbung mit Acridin-Orange. Dafür ist jedoch eine Formalin-Fixierung des Blutes sowie eine Untersuchung im Immunfluoreszenz-Mikroskop notwendig (SMALL und RISTIC, 1967). Probleme beim Nachweis entstehen auch dadurch, dass sich der Erreger *in vitro* nicht anzüchten lässt (TURNER et al., 1986).

Der erst kürzlich entwickelte PCR-Test ist ein wichtiges Diagnostikum um selbst kleine Mengen von zirkulierenden Organismen zu entdecken. In einer Studie von BERENT et al. (1998) gelang der Nachweis von *H. felis* mittels PCR-Test bei Katzen mit akuter und chronischer Infektion sowie nach Verabreichung von Immunsuppressiva, nicht jedoch während oder direkt nach Behandlung mit Antibiotika. In einer in Deutschland durchgeführten Studie wurde bei 169 Katzen (69 anämische und 100 nicht anämische Tiere) der PCR-Test mit positivem Ergebnis bei 13 (21,7 %) der anämischen und 22 (22 %) der nicht anämischen Tiere durchgeführt. Von den 35 PCR-positiven Tieren gelang nur bei 19 Katzen der Nachweis von *H. felis* im nach Giemsa angefärbten Blutausstrich (HUEBNER et al., 2002).

FeLV-Infektion

Bei ca. 10% aller FeLV-assoziierten Anämien kann es aufgrund einer Infektion mit *H. felis* oder der Ausbildung einer IHA zu einer hämolytischen Anämie kommen (COTTER, 1979) (siehe auch Kap.2.3.2.5). FeLV-assoziierte immunhämolytische Anämien wurden von DUNN et al. (1984) und KELLY et al. (1992) beschrieben.

Cytauxzoonose

Bei der in Afrika und in den südlichen Staaten der USA vorkommenden Cytauxzoonose handelt es sich um eine Protozoeninfektion, die durch Zecken übertragen wird und die in 50 % der Fälle tödlich verläuft. Die Vermehrung von *Cytauxzoon felis* findet vornehmlich im mononukleären Phagozyten-System (MPS) statt, es werden aber im Stadium der chronischen Infektion auch Erythrozyten befallen. Eine Infektion führt zu einer normozytären, normochromen hämolytischen Anämie, die Diagnose wird aufgrund des Erregernachweises im Blutausstrich gestellt (KIER und GREENE, 1998).

Babesiose

Bei Katzen wurde die durch Zecken übertragene Infektion mit *Babesia felis* in Südeuropa und Südafrika beschrieben (FUTTER und BELONJE, 1980, FUTTER et al., 1980, BOURDEAU, 1996). In Indien wird auch über Infektionen mit den weniger pathogenen *Babesia cati* berichtet (TABOADA, 1998). In Deutschland wurde von einem Fall von Babesiose bei einem 10 Monate alte Kater berichtet. Das Tier wurde per Flugzeug aus seinem Geburtsort in Nordschweden in den Märkischen Kreis gebracht und erkrankte dort (MOIK und GROTHE, 1997). Die Parasiten heften sich an der Oberfläche der Erythrozyten an und gelangen durch Endozytose in die Zelle. Infizierte Katzen entwickeln eine chronische Anämie, der Nachweis der felines Babesiose erfolgt mittels Untersuchung eines Blutausstriches.

2.3.1.2.4 Hereditäre Erythrozytendefekte

Zu den vererbten Erythrozytendefekten gehören Membrandefekte, Hämoglobinopathien und Erythrozytenenzymmängel. In der Humanmedizin sind diese Krankheitsbilder gut charakterisiert, vereinzelt wurden sie auch bei der Katze diagnostiziert. Beschrieben wurden hämolytische Anämien aufgrund von hereditären Erythrozytendefekten wie z. B. der Porphyrrie (GIDDENS et al., 1975, HASKINS und PATTERSON, 1987) oder der Pyruvatkinase-Defizienz (FORD et al., 1992, GIGER et al., 1997, GIGER, 2000c).

Das klinische Bild der vererbten Erythrozytendefekte ist aufgrund der unterschiedlich langen Überlebensdauer der Erythrozyten sehr variabel. Es kann zu einer kompensierten Hämolyse ohne Ausbildung klinischer Symptome kommen, es ist aber auch möglich, dass sich erst in einem höheren Alter oder nach zusätzlichem Streß z. B. durch eine Infektion die Symptome einer Anämie entwickeln. Alle bei der Katze bislang beschriebenen Erythrozytendefekte werden autosomal rezessiv vererbt. Eine Ausnahme ist eine Form der Porphyrurie, die dominant vererbt wird (GIGER, 2000b).

Membrandefekte

Der Verdacht auf eine angeborene Störung der Erythrozytenmembran bestand bei einer Hauskatze. Dieses Tier zeigte eine hochgradige und deutlich regenerative hämolytische Anämie sowie eine ausgeprägte Poikilozytose im Blutausschlag. Eine weitere Charakterisierung des Defektes war nicht möglich (GIGER et al., 1994). KOHN et al. (2000) berichteten von 13 Abessinier und 5 Somali-Katzen mit intermittierender schwerer hämolytischer Anämie, Makrozytose, Splenomegalie und erhöhter erythrozytärer Fragilität. Es konnten keine Enzymdefizienzen oder Hämoglobinopathien diagnostiziert werden, der Coombs-Test war in allen Fällen negativ. Als Ursache dieser Hämolyseform wurde ein bislang nicht näher charakterisierter vererbter Defekt der Erythrozytenmembran vermutet.

Pyruvatkinase-Defizienz

Die Pyruvatkinase (PK) ist ein Schlüsselenzym der anaeroben Glykolyse, sie katalysiert den letzten energieliefernden Schritt und sorgt somit für die Energieversorgung der Erythrozyten. Ein Mangel an PK führt zu einer Unterversorgung des Erythrozyten mit Energie. Energiefordernde Prozesse, wie z.B. die Natrium-Kalium-Pumpe können nicht mehr in ausreichendem Maße stattfinden und es kann zu einer Lyse der Zelle kommen. Ein PK-Mangel bei der Katze führt zu einer chronisch intermittierenden hämolytischen Anämie mit Splenomegalie oder hämolytischen Krisen (GIGER et al., 1997, GIGER, 2000a).

Beim Hund wurde die PK-Defizienz beim Basenji (TASKER et al., 1969), dem West Highland White Terrier (CHAPMAN und GIGER, 1990), dem Beagle (HARVEY et al., 1977), Cairn Terrier (SCHAER et al., 1992), Kleinpudel, Chihuahua, Mops (GIGER, 2000c) und in Deutschland auch bei einem Langhaardackel (KOHN et al., 1999) diagnostiziert. Alle Hunde mit PK-Defizienz entwickelten eine nicht geklärte progressive Myelofibrose und Osteosklerose, die bei anderen Spezies nicht vorkommt (GIGER, 2000c). 1992 wurde erstmalig ein Fall von PK-Defizienz bei einer Abessinier-Katze in den USA diagnostiziert.

Das Tier litt an einer chronisch-intermittierenden Anämie mit deutlicher Retikulozytose, hatte eine Splenomegalie und die Splenektomie führte zu einer Verbesserung der klinischen Symptome sowie der intermittierenden Anämie. Die erythrozytäre PK-Aktivität war deutlich reduziert (FORD et al., 1992). Weitere Fälle von PK-Defizienz bei der Katze wurden bei einer Hauskatze sowie bei zahlreichen weiteren Abessinier- und Somalikatzen dokumentiert (GIGER, 2000c). Der Erbgang der PK-Defizienz verläuft bei Mensch und Hund autosomal rezessiv, dieser Erbgang konnte auch bei der Katze bestätigt werden.

Cytochrom-b₅-Reduktase-Defizienz

Ein Mangel an diesem Enzym führt zu einer Methämoglobinämie. Einzelne Fälle einer Met-Hb-Reduktase-Defizienz wurden bei Hauskatzen beschrieben (HARVEY et al., 1994, GIGER et al., 1999). Aufgrund einer Hämolyse kann der Hkt erniedrigt sein, klinische Symptome müssen aber auch bei nur 40 % der normalen Met-Hb-Reduktase-Aktivität nicht auftreten (GIGER et al., 1999). Siehe auch Kap. 2.3.1.2.5.

Porphyrie

Porphyrien sind Defekte in der Hämsynthese aufgrund von hereditären Enzymdefizienzen, sie wurden bei Rind, Schwein und Katze beschrieben. In einer Familie von Siamkatzen wurde eine Defizienz von Uroporphyrinogen III-Cosynthase vermutet. Die Katzen zeigten eine makrozytäre hypochrome Anämie, Hepato- und Splenomegalie, Niereninsuffizienz und erhöhte Photosensitivität mit Photodermatitis (GIDDENS et al., 1975, HASKINS und PATTERSON, 1987). Eine andere Form von Porphyrie wurde bei Hauskatzen festgestellt, die keine Anämie oder erhöhte Photosensitivität hatten, deren Urin allerdings aufgrund von Uroporphyrin, Coproporphyrin und Porphobilinogen verfärbt war (KANEKO, 2000b).

2.3.1.2.5 Chemisch bedingte Hämolysen

Durch verschiedene Gifte, Medikamente, Futterbestandteile oder Futtermittelzusatzstoffe können die Erythrozyten geschädigt werden. Zu den Schäden gehören Störungen des Ionentransports, Verringerung der Deformierbarkeit der Erythrozytenmembran, Methämoglobinbildung oder Denaturierung des Hb und Bildung von Heinzschen Innenkörpern (HK). Direkte Schäden an der Erythrozytenmembran können zu schwerer intra- und extravaskulärer Hämolyse führen, manchmal auch ohne Bildung von HK oder Met-Hb. Ursachen dafür sind z. B. Naphthalene (in Mottenkugeln und WC-Steinen), Zink oder Kupfer (GIGER, 2000a).

Heinzsche Innenkörper

Heinzsche Innenkörper (HK) bestehen aus denaturiertem und präzipitiertem Hämoglobin, sie stellen sich als exzentrisch gelegene, unregelmäßig geformte Aggregate in der Färbung mit Brillantkresylblau (Retikulozytenfärbung) kräftig mittelblau dar. Sie entstehen aufgrund von Oxidationsprozessen innerhalb der Erys und können zu einer Lyse der Zelle führen. Im Jahre 1899 berichtete SCHMAUCH als erster von diesen Strukturen innerhalb der Katzenerys, daher wurden die HK auch zunächst "Schmauch-Körperchen" genannt.

Das Hämoglobin der Katze ist im Gegensatz zu anderen Spezies besonders oxidationsempfindlich und anfällig für Denaturierung (JAIN, 1986). Die hauptsächlichen Angriffspunkte der Oxidation sind die acht bis zehn freien reaktiven Sulfhydrylgruppen des Hämoglobins der Katze, der Hund besitzt zwei und der Mensch vier freie Sulfhydrylgruppen. Die Oxidation führt zu einer Änderung der Globinstruktur. Das Enzym Glutathion ist ein Protektor der Sulfhydrylgruppen, es ist in den Erys der Katze instabil, daher sind die Vorräte an Glutathion bei der Katze schneller erschöpft als bei anderen Tierarten (HARVEY und KANEKO, 1976, HARVEY und KANEKO, 1977).

Katzen-Hb dissoziiert zehn mal schneller als bei anderen Spezies vom funktionellen Tetramer in ein Dimer und ist somit besonders denaturierungsempfindlich (JAIN, 1986). Häufig treten bei oxidativer Schädigung der Erythrozyten die Bildung von Met-Hb und von Heinzschen Innenkörpern parallel auf. Die Überlebenszeit von Erythrozyten, die mit HK beladen sind, kann sich auf ca. sieben bis acht Tage verkürzen (DESNOYERS, 2000). Lipidperoxidation der Erythrozytenmembran (CHRISTOPHER et al., 1990) und reduzierte Membranflexibilität (REINHARD et al., 1986) sowie erhöhter Verbrauch von Antioxidantien (EDWARDS und BEDFORD, 1996) und Elektrolytimbalancen sind die Mechanismen, die für die verkürzte Überlebenszeit verantwortlich sind.

Die meisten Säugetiere haben eine sinusoidale Milz, in der das Blut durch ein feinmaschiges Netzwerk fließt, Erythrozyten mit HK werden in diesem Netzwerk zurückgehalten und dort phagozytiert bzw. die HK entfernt. Katzen haben relativ große Öffnungen in den Sinuswänden, die einen freien Durchtritt der Erythrozyten erlauben, selbst wenn die Zellen festere Einschlusskörperchen wie die HK enthalten. Die nicht-sinusoidale Milz der Katze ist nur ungenügend in der Lage, Erys mit HK zu eliminieren, die betroffenen Zellen zirkulieren daher im Katzenblut länger als bei anderen Spezies (WEISS und TAVASSOLI, 1970, BLUE und WEISS, 1981).

Die Geschwindigkeit und die Anzahl der HK-Bildung sowie ihre Größe und das Ausmaß der Membranschädigung der Erythrozyten sind die Faktoren, von denen abhängig ist, ob und in welcher Ausprägung es zu einer Anämie kommt (CHRISTOPHER et al., 1990). Auch bei gesunden, nicht anämischen Katzen sowie anderen Feliden kommen Heinzsche Innenkörper vor (HARVEY und KANEKO, 1977). Eine gesunde Katze hat weniger als 5% HK, bei Werten über 10 % sollte nach einer zugrundeliegenden Krankheit oder Ursache gesucht werden (CHRISTOPHER, 2000). Bei diabetischer Ketoazidose (CHRISTOPHER, 1995, CHRISTOPHER et al., 1995), Hyperthyreose und malignem Lymphom (CHRISTOPHER, 1989) ist mit der endogenen Entstehung von Heinzschen Innenkörpern zu rechnen. Auch Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes, der Leber, des Harntraktes, der oberen Atemwege, sowie eine Stomatitis und Gingivitis können zu einer erhöhten Anzahl von HK führen (CHRISTOPHER, 1989).

In einer Studie von WEISS et al. (1992) zeigten drei Katzen, die mit einer mit Propylenglykol angereicherten Diät gefüttert wurden und eine Retikulozytose und zahlreiche HK hatten, keine signifikante Veränderung der OF gegenüber den Kontrollkatzen. Es kam aber zu einer Erhöhung der mechanischen Fragilität von HK-beladenen Erys. Die Haptoglobin-Konzentrationen bei diesen Tieren waren erniedrigt, was vermuten lässt, dass bei der Entstehung der Propylenglykol-induzierten Anämie eine intravaskuläre Hämolyse beteiligt sein könnte. Propylenglykol ist ein Additiv in Feuchtfutter, zwei Studien zeigten eine dosisabhängige Bildung von HK und eine verkürzte Überlebenszeit der Erys bei adulten Katzen und Katzenwelpen (BAUER et al., 1992a, BAUER et al., 1992b). Zwiebeln (roh, gekocht oder pulverisiert) und Knoblauch führen zur Bildung von HK bei Hund und Katze (OGAWA et al., 1985, KAPLAN, 1995, EDWARDS und BELFORD, 1996, ROBERTSON et al., 1998).

In einer weiteren Studie kam es zu einer vermehrten Bildung von Met-Hb und HK nach Acetaminophen-Gabe bei Katzen (ALLISON et al., 2000). Die Lokalanästhetika Benzocain (HARVEY et al., 1979), Lidocain und Prilocain, das Analgetikum Phenazopyridin (HARVEY und KORNICK, 1976) und das Harnwegsantiseptikum Methylenblau (RUMBEIHA und OEHME, 1992) können ebenfalls eine hämolytische Anämie induzieren. Tägliche Narkosen mit Propofol führten ab dem dritten Tag zu einem signifikanten Anstieg von HK bei der Katze (ANDRESS et al., 1995). In einer Studie von MATTHEWS et al. (2004) zeigten 6 von 10 Katzen die an drei aufeinanderfolgenden Tagen Propofol erhielten, einen leichten Anstieg von HK, die klinisch nicht relevant waren.

HK die aufgrund von Krankheiten entstehen, können zu einer milden bis mäßigen, unter Umständen auch hochgradigen Anämie führen, meist ist auch die Erythropoese aufgrund der Erkrankung beeinträchtigt. Im Gegensatz dazu kann es z.B. bei einer Medikamenten-intoxikation zu einer akuten Hämolyse kommen.

Methämoglobinämie

Wenn freie Radikale in größerer Menge anfallen oder sie nicht in ausreichendem Maße entgiftet werden können, kommt es zu oxidativen Prozessen in den Erythrozyten und dadurch zu einer Schädigung des Erythrozyten. Freie Radikale können spontan aus Sauerstoff entstehen (hohes Vorkommen von O₂ in Erythrozyten) oder ihre Bildung wird durch Medikamente, Chemikalien oder pflanzliche Bestandteile mit oxidativer Potenz induziert. Bei der Methämoglobinbildung entsteht aus dem Oxyhämoglobin (Fe²⁺) das oxidierte Methämoglobin (Fe³⁺), das nicht mehr in der Lage ist, Sauerstoff aufzunehmen. Dieser Vorgang ist reversibel, durch das Enzym Cytochrom b₅-Reduktase und durch die reduzierte Form von Glutathion und Nicotinamid-Adenin-Dinukleotid-Phosphat (NADPH) ist eine Umwandlung in Oxyhämoglobin möglich. Klinische Symptome der Methämoglobinämie sind eine Zyanose und dunkelbraune Färbung des Blutes. Die Diagnose-Sicherung erfolgt über eine direkte Bestimmung des Methämoglobins, der physiologische Normwert ist < 1% Met-Hb (GIGER, 2000a).

2.3.1.2.6 Mechanisch bedingte Hämolysen, mikroangiopathische hämolytische Anämie

Es gibt viele verschiedene Faktoren, die zu einer mechanischen Schädigung der Erys führen können:

- Fragmentierung der Erys durch Schäden am Kapillarendothel und Bildung von Fibrinfäden bei disseminierter intravasaler Koagulopathie (DIC),
- Erythrozytenschäden im Kapillargebiet von Tumoren oder bei Vaskulitis,
- thermische Schädigung bei Hitzschlag oder starken Verbrennungen,
- hypotone Schwellung/Lyse durch starke Wasseraufnahme bei fast ertrunkenen Patienten,
- mechanische Erythrozyten-Schädigung durch Herzklappenerkrankungen und Implantaten im Herz-Kreislauf-System (z.B. intravenöse Katheter).

Die mikroangiopathische Hämolyse verläuft oft subklinisch (GIGER, 2000a).

2.3.1.2.7 Hämolyse aufgrund von metabolischen Störungen

Im Rahmen eines Diabetes mellitus mit und ohne Ketoazidose (WILLARD et al., 1987, ADAMS et al., 1993), hepatischer Lipidose (ADAMS et al., 1993), primärem Hyperparathyreoidismus sowie übermäßiger enteraler oder parenteraler Zwangsernährung ("Refeeding syndrome") (JUSTIN und HOHENHAUS, 1995) und längerer oraler Gabe von phosphatbindenden Antazida kann es zu einer schweren Hypophosphatämie kommen. Eine Hämolyse kann bereits bei Werten unter 2,5 mg/dl (0,8 mmol/l) auftreten. Gründe für die Hämolyse können Mangel an erythrozytärem ATP, DPG (beim Hund) und reduziertem Glutathion sein, was zu einer geringeren Deformierbarkeit, einer erhöhten OF sowie einer erhöhten Anfälligkeit gegenüber oxidativer Schädigung (Bildung von Heinzschen Innenkörpern) führt.

2.3.2 Nicht regenerative Anämien, Anämien infolge ineffektiver Erythropoese

Kommt es im Rahmen einer Anämie nach ca. 4 bis 5 Tagen (ROGERS, 2000) nicht zu Anzeichen einer Regeneration, ist dies ein Hinweis auf das Vorliegen einer nicht regenerativen Anämie bzw. einer Anämie mit nicht ausreichender oder ineffektiver Erythropoese. Im Gegensatz zu den schnellen Verlusten von Erythrozyten bei akuten Blutungen und gelegentlich bei Hämolysen schreitet diese Anämieform aufgrund fehlender oder nicht ausreichender Regeneration langsam voran. Die klinischen Symptome können daher trotz niedrigem Hkt gering ausgeprägt sein oder es stehen die Symptome der Grundkrankheit im Vordergrund.

Liegt eine Schädigung des Knochenmarks vor, können gleichzeitig eine Leukopenie und / oder eine Thrombozytopenie vorhanden sein. Im Blutaussstrich von Patienten mit nicht regenerativer Anämie können Normoblasten auftreten, die nicht immer unreife Zellen als Ausdruck einer aktiven Antwort des Knochenmarks darstellen. Häufig sind diese Zellen Anzeichen eines nicht intakten Knochenmarks (COTTER, 2000) (siehe Kap.2.3.2.6).

Die Voraussetzungen für eine effektive Regeneration des Knochenmarks sind eine ausreichende Anzahl an pluripotenten Stammzellen, eine genügende Menge an Wachstumsfaktoren, ein optimales Milieu und ausreichende nutritive Versorgung. Wenn durch suppressive oder toxische Faktoren wie z. B. Medikamente, Zytokine, Auto-Antikörper oder Substanzen, die von leukämischen Zellen sezerniert werden, dieses System gestört wird, kommt es zu einer ungenügenden oder gänzlich fehlenden Regeneration.

Die Prognose einer nicht regenerativen Anämie ist generell schlechter als die der Anämien mit ausreichender Regeneration, es gibt jedoch auch Formen, bei denen die Suppression des Knochenmark reversibel ist (WEISS, 2000).

Eine nicht regenerative Anämie ist in der Regel normozytär und normochrom, Ausnahmen sind die bei FeLV-Infektionen oder Myelodysplasie vorkommenden Makrozytosen (WEISER und KOCIBA, 1983, KOCIBA, 2000). Bei Proliferationsstörungen infolge Erythropoetinmangels, Knochenmarkschädigung oder -infiltration von Tumorzellen ist die Anzahl an Erythrozytenvorstufen im Knochenmarkausstrich verringert, das Knochenmark ist hypoplastisch. Reifungsstörungen bei Myelodysplasie oder als Folge von Eisenmangel führen zu einer großen Anzahl von Ery-Vorstufen im Knochenmark (Knochenmarkshyperplasie) (COTTER, 2000). Extramedulläre Ursachen für eine nicht regenerative Anämie bei der Katze sind akute Blutverluste und Hämolysen, beide werden in der Regel erst nach drei bis vier Tagen regenerativ, sowie chronische Erkrankungen / Entzündungen, Hepatopathien, eine chronische Niereninsuffizienz, Mangelkrankungen (Folat- und Cobalaminmangel, starke Unterernährung), Bestrahlungen, Toxine und einige Medikamente. Intramedulläre Erkrankungen, die zu einer nicht regenerativen Anämie bei der Katze führen, sind aplastische Anämien, Myelodysplasie, myeloproliferative Erkrankungen und die reine erythroide Aplasie (COTTER, 2000).

2.3.2.1 Anämien assoziiert mit Entzündungen /chronischen Erkrankungen

Diese Anämieform wird im englischen Sprachraum als "anemia of inflammatory disease" (AID) bezeichnet und zählt zu den am häufigsten vorkommenden Anämieformen bei Hund und Katze. Ihre Ausprägung ist in der Regel mild bis mittelschwer. Die AID kommt im Zusammenhang mit chronischen Infektionen, entzündlichen Prozessen, posttraumatisch (Frakturen) oder bei nekrotisierenden oder disseminierten neoplastischen Erkrankungen vor (MEANS et al., 1992, JURADO, 1997).

Bei der AID kann es bei der Katze innerhalb von drei bis zehn Tagen zu einem Hämatokritabfall von unter 15 % kommen. Die Ursachen dafür sind multifaktoriell (WEISS und KREHBIEL, 1983a): reduzierte Eisenverfügbarkeit, eine verkürzte Überlebenszeit der Erys und eine verringerte Sensibilität des Knochenmark für Erythropoetin bzw. eine ungenügende Erythropoetin-Produktion (WEISS und KREHBIEL, 1983a, WEISS und KREHBIEL, 1983b, MAHAFFEY, 1986; WEISS und McCLAY, 1988; WEISS und KLAUSNER, 1988).

Der größte Teil von körpereigenem Eisen befindet sich im Hämoglobin und wird nach dem Abbau der Erythrozyten wiederverwendet. Bei entzündlichen Erkrankungen kommt es zur vermehrten Einlagerung von Eisen in den Makrophagen und einer erhöhten Produktion von Ferritin, einem Eisen-speichernden Protein (LEE, 1983), dadurch steht das Eisen nicht mehr für die Blutbildung zur Verfügung. Zusätzlich ist die Produktion von Apolactoferrin, einem Akut-Phase-Protein, erhöht. Apolactoferrin kann besonders bei niedrigen pH-Werten, wie sie in entzündlichen Gebieten herrschen, große Mengen Eisen binden, somit steht für das Bakterienwachstum weniger Eisen zur Verfügung (RICHTER et al., 1989), allerdings auch für den Wiederverbrauch von Eisen im Rahmen der Erythropoese. Eine verringerte Eisenverfügbarkeit ist limitierend für die Erythropoese (DOUGLAS und ADAMSON, 1975), es kann es zu einer Mikrozytose und Hypochromasie kommen. Die Bestimmung von Serum-Eisengehalt und Eisenbindungskapazität sind hilfreich bei der Diagnose der AID. Typisch sind ein erniedrigtes Serum-Eisen, eine erniedrigte oder im Normbereich liegende Eisenbindungskapazität und ein erhöhter Serum-Ferritin-Gehalt (ANDREWS et al., 1994; WANER und HARRUS, 2000). Die Eisenspeicher in Knochenmark und Leber sind normal bis erhöht.

Die Überlebenszeit von Katzenerythrozyten bei Tieren, bei denen ein steriler Abszess induziert wurde, verkürzte sich von 9,7 auf 4,5 Tage (WEISS und KREHBIEL, 1983a). Die dafür verantwortlichen Mechanismen sind noch nicht vollständig geklärt. Es wird vermutet, dass die durch den entzündlichen Prozess aktivierten Makrophagen vermehrt alternde Erythrozyten vorzeitig aus der Zirkulation entfernen. In einer Studie von WEISS und McCLAY (1988) wurden bei Patienten mit AID vermehrt mit IgG opsonierte Erythrozyten gefunden. Eine Veränderung der Membranproteine durch Oxidantien oder Proteasen von aktivierten neutrophilen Granulozyten und ein beschleunigter Abbau durch Makrophagen wird ebenfalls als Grund für die verkürzte Überlebenszeit der Erythrozyten vermutet (WEISS und LABUGLIO, 1980).

Auch Fieber wurde als Ursache für eine verkürzte Lebensdauer der Erythrozyten genannt (KARLE, 1974). Eine in vitro-Studie mit humanen Erythrozyten zeigte, daß Erythrozyten, die aktivierten neutrophilen Granulozyten ausgesetzt waren, eine Lipidperoxidation der Membran und einen Verlust an Kationen aufwiesen (CLASTER et al., 1987). Im Plasma von Menschen mit Neoplasien wurde eine "anemia inducing substance" (AIS) entdeckt, die zu einer Erhöhung der MOF, einer Verringerung der Elastizität der Erythrozytenmembran, einer verringerten Pyruvatkinase-Aktivität und einer verringerten ATP-Konzentration führte (ISHIKO et al., 1987).

Der wichtigste Grund für die Entstehung einer Anämie bei einer AID ist vermutlich die ungenügende Regeneration (WANER und HARRUS, 2000). Ursachen dafür sind die inadäquate EPO-Produktion, die verringerte Sensivität des Knochenmarks auf EPO und die durch die Eisenverfügbarkeit begrenzte Erythropoese. Katzen mit experimentell induzierten Abszessen zeigten zwar eine geringgradige Erhöhung an Erythropoetin, die Erhöhung entsprach jedoch nicht dem Schweregrad der Anämie (WEISS und KREHBIEL, 1983b). In der Humanmedizin wurde bei Patienten mit AID, denen Erythropoetin verabreicht wurde, nur ein geringer Anstieg des Hkt festgestellt, was für ein mangelndes Ansprechen der erythroiden Zellen auf Erythropoetin sprach (JURADO, 1997). Einen hemmenden Effekt auf die Erythropoese haben auch der von Makrophagen produzierte Tumor-Nekrose-Faktor TNF- α und das Interleukin IL-1 (CASADEVALL, 1995).

2.3.2.2 Anämie bei chronischer Niereninsuffizienz

EPO sorgt im Verlauf der Hämatopoese für die Differenzierung der BFU-E (erythroid burst-forming-unit) zu den CFU-E (erythroid colony-forming-unit) und der weiteren Differenzierung der zuletzt genannten Zellart in die erste morphologisch sichtbare Vorläuferzelle der Erys, den Pronormoblasten (WEISER, 1995). Das EPO ist der Hauptwachstumsfaktor für die Erythropoese, es wird in inaktiver Form in den peritubulären Zellen der Nierenrinde produziert und in der Leber aktiviert. Ein Stimulus für die EPO-Produktion ist ein niedriger Sauerstoffpartialdruck.

Eine Anämie als Folge einer chronischen Niereninsuffizienz ist ein häufiger Grund für eine Anämie bei Mensch und Tier. Bei chronischen Nierenerkrankungen nimmt mit dem Verlust der exkretorischen Funktionen der Nieren auch die Fähigkeit der EPO-Produktion ab, außerdem wird die Überlebenszeit der Erys durch urämische Toxine und oxidative Schäden der Erys mit Bildung von Heinzschen Innenkörpern verringert. Bei einer Niereninsuffizienz wird vermehrt Parathormon, das auch zu den urämischen Toxinen zählt, sezerniert. In einer in vitro Studie beim Menschen bewirkte Parathormon eine erhöhte MOF und eine Hemmung der Erythropoese (MALACHI et al., 1986).

Urämische Toxine schädigen die Thrombozytenfunktion und die Endothelialzellen, was eine verminderte Thrombozytenaggregationsfähigkeit als Folge haben kann und zu einer erhöhten Blutungsneigung z. B. im Gastrointestinaltrakt führen kann. Die bei einer Urämie häufig vorkommenden oralen oder gastrointestinalen Ulzera mit Oberflächenblutungen können der Grund für einen zusätzlichen Blutverlust nach außen sein.

Urämische Patienten können daher auch an einer Eisenmangelanämie leiden. Entzündliche und infektiöse Prozesse im Rahmen der Niereninsuffizienz können außerdem zu der Entwicklung einer AID (anemia of inflammatory disease) führen (siehe Kap. 2.3.2.1) (CHRISTOPHER, 1989; COTTER, 2000).

Die klinischen Symptome der Urämie sind in der Regel den Symptomen der Anämie vorangestellt, besonders bei Katzen jedoch können die Symptome der Anämie der Grund für die Vorstellung beim Tierarzt sein. Eine Anämie aufgrund chronischer Niereninsuffizienz war einer der häufigsten Gründe für eine Bluttransfusion bei Katzen an der Tufts Universität in den USA (COTTER, 2000).

2.3.2.3 Mangelanämien

Cobalamin (Vitamin B₁₂) spielt eine Rolle im Folsäure-Metabolismus und Fettsäure-Abbau. Bei einer Katze wurde eine vermutlich erblich bedingte normozytäre, normochrome, nicht regenerative Anämie aufgrund einer Cobalamin-Malabsorption beschrieben (VADEN, et al., 1992). Über eine angeborene Malabsorption von Cobalamin wurde auch bei Riesenschnauzern und später anderen Rassen berichtet. Die betroffenen Tiere hatten eine chronische, nicht regenerative normozytäre-normochrome Anämie und eine assoziierte Neutropenie (FYFE et al., 1989; FYFE, 2000).

Auch ein Folsäure-Mangel führt zu einer chronischen, nicht regenerativen normozytären-normochromen Anämie mit assoziierter Neutropenie. Folsäure wird zur Synthese von drei der vier Basenpaare der DNS benötigt. Kommt es zu einem Folsäuremangel, wird weniger DNS synthetisiert und dadurch die Knochenmarkaktivität limitiert. Alle Zellreihen sind betroffen, die morphologischen Veränderungen sind jedoch in der erythroiden Reihe am deutlichsten. Hauptursachen für Folsäuremangel sind Maldigestion, Malabsorption oder "bacterial overgrowth" (bakterielle Darmüberwucherung), diese Erkrankungen führen aber in der Regel nicht zu einer Anämie (WILLIAMS, 1998). Da in den meisten Futtermitteln Folsäure enthalten ist und die intestinalen Bakterien in der Lage sind, Folsäure zu synthetisieren, ist ein Folsäuremangel durch alimentäre Unterversorgung selten (COTTER, 2000). Eine Ausnahme sind hochgradig unterernährte Tiere, bei denen es zu einer normozytären, normochromen, nicht regenerativen Anämie kommen kann (WATSON und CANFIELD, 2000). Ein vermutlich angeborener Folsäuremangel wurde bei einem Katzenpatienten mit makrozytärer Anämie festgestellt (MYERS und GIGER, 1995). Die Folsäure-Synthese kann auch von bestimmten Medikamenten wie Methotrexat, Fluorouracil oder Cytarabin gehemmt werden.

2.3.2.4 Immunbedingte nicht regenerative Anämie, Pure Red Cell Aplasia

Die reine erythroide Aplasie oder "Pure Red Cell Aplasia" (PRCA) ist durch eine selektive Reduktion der erythroiden Vorläuferzellen im Knochenmark gekennzeichnet. Die PRCA kann in eine primäre und eine sekundäre Form unterteilt werden. Beim Hund scheint die primäre Form, eine Immunerkrankung, die häufigste Ursache für eine PRCA zu sein (WEISS, 1986, WEISS, 2002). In einer Studie von STOKOL und BLUE (1999) wurde über neun FeLV-negative, junge Katzen mit erythroider Aplasie berichtet. Die Tiere hatten eine hochgradige Anämie mit Hämatokritwerten zwischen 0,06 und 0,11 l/l. Im Knochenmarksausstrich konnten keine erythroiden Vorläuferzellen, aber eine leicht erhöhte Anzahl kleiner Lymphozyten festgestellt werden. Der bei sechs Katzen durchgeführte Coombs-Test war in drei Fällen positiv. Die positiven Testergebnisse und das gute Ansprechen auf immunsuppressive Therapie ließen eine immunbedingte Genese vermuten. Bei der Katze kann eine Infektion mit dem FeLV-Virus, Subtyp C, die sekundäre Form der PRCA auslösen (MACKEY et al., 1975, ONIONS et al., 1982, ABKOWITZ, 1991).

2.3.2.5 Retrovirus-Infektionen

Das Feline Leukosevirus (FeLV) (siehe auch Kap. 2.3.1.2.3) kann eine hochgradige, in der Regel nicht regenerative Anämie verursachen. Es können alle hämatopoetischen Zellen befallen werden, was Ausdruck in Reifungsstörungen, abnormen Zellproduktionen oder Zytopenien findet. In einer Studie aus dem Jahr 1979 waren fast 70 % aller anämischen Katzen (Hkt < 20%) FeLV positiv (COTTER, 1979).

Es existieren drei Subtypen des FeLV-Virus, in einer Studie von HOOVER et al. (1974) wurden Katzenwelpen experimentell mit den unterschiedlichen Subtypen infiziert. Eine Infektion mit Subtyp A führte zu einer vorübergehenden makrozytären Anämie mit Anzeichen einer Regeneration im Knochenmark. Eine Infektion mit Subtyp B verursachte keine Erkrankung. Subtyp C hingegen induzierte eine reine Aplasie der erythroiden Reihe (pure red cell aplasia).

Obwohl nach einer Infektion mit FeLV-C nicht nur Zellen der erythroiden Reihe (BFU-E, CFU-E), sondern auch Vorstufen von Granulozyten und Makrophagen (CFU-GM) von dem Virus befallen werden, kommt es nur zu einer Hemmung der Erythropoese. FeLV-C scheint die Differenzierung der BFU-E zu den CFU-E zu hemmen (ABKOWITZ, 1991).

Die nicht regenerativen Anämien können auch durch myelo- oder lymphoproliferative oder myelofibrotische Prozesse entstehen. Die FeLV-induzierten Anämien sind in der Regel nicht regenerativ, normozytär und normochrom, nicht selten kommt es zu einer Makrozytose. Bei einer makrozytären, nicht regenerativen Anämie liegt die Verdachtsdiagnose einer FeLV-Infektion nahe (WEISER und KOCIBA, 1983). Die Makrozytose geht häufig mit einer Myelodysplasie einher (HOFMANN-LEHMANN et al., 1997). Aufgrund immunbedingter Mechanismen oder einer gleichzeitigen Infektion mit Hämobartonellen kann auch eine hämolytische, regenerative Anämieform entstehen (MACKEY et al., 1975). Bei FeLV-positiven Patienten können die sekundären Erkrankungen auch zu der Entstehung einer AID ("anemia of inflammatory disease") führen (siehe Kap. 2.3.2.1).

Eine Infektion mit dem Felinen Immunschwäche-Virus (FIV) hemmt eher die Granulopoese als die Erythropoese (SHELTON und LINENBERGER, 1995). Die FIV-assoziierten Anämien scheinen eher eine Folge der FIV-assoziierten Erkrankungen zu sein (WALKER und CANFIELD, 1996). In verschiedenen Studien waren 18 bis 36 % der FIV-infizierten Katzen anämisch (SPARKES et al., 1993, SHELTON und LINENBERGER, 1995).

2.3.2.6 Aplastische Anämie, Panmyelopathie (aplastisches Syndrom)

Die aplastische Anämie ist durch eine Panzytopenie im peripheren Blut und eine Verminderung des blutbildenden Knochenmarks gekennzeichnet. Im Knochenmarkausstrich sind typischerweise nur 25 % der Zellen hämatopoetische Zellen, hauptsächlich Lymphozyten und Plasmazellen, der Rest besteht aus Fettgewebe (COTTER, 2000). Wegen der vergleichsweise langen Überlebenszeit der Erythrozyten sind die klinischen Symptome der aplastischen Anämie eher eine Folge von Leukopenie (Sepsis) und Thrombozytopenie (Blutungen). Bei der chronischen Form der aplastischen Anämie kann es jedoch auch zu mittel- bis hochgradigen Anämien kommen. Die Mechanismen, die zu einer verringerten Anzahl von hämatopoetischen Stammzellen führen, sind die Zerstörung von Stamm- oder Vorläuferzellen, genetische Mutationen, die in einer verringerten Produktion von Stammzellen resultieren und Dysregulationen durch hämatopoetische Zytokine oder Störungen im Bindegewebsgerüst des Knochenmarks (WEISS, 2000).

Bei der Katze kann eine aplastische Anämie durch FeLV-, FIV- oder Parvovirusinfektionen ausgelöst werden oder im chronischen Verlauf der Ehrlichiose, bei bakterieller Septikämie und Endotoxämie auftreten.

Auch Medikamente können eine aplastische Anämie induzieren, dazu gehören Griseofulvin, Albendazol und Chloramphenicol (hier jedoch nicht die beim Menschen auftretende dosisunabhängige aplastische Anämie) (COTTER, 2000, WEISS, 2000). Chemotherapeutika mit hohem myelosuppressivem Potential, die eine reversible aplastische Anämie verursachen können, sind Cyclophosphamid, Azathioprin, Doxorubicin, Vinblastin und Hydroxyurea (WEISS, 2000). Radioaktive Bestrahlung über 7 Gray verursacht irreversible Schäden im Knochenmark. Beim Kleintier wurden nur vereinzelt Fälle einer idiopathischen aplastischen Anämie beschrieben (MARSH und GEARY, 1991), in der Humanmedizin hingegen gelten 40 bis 90 % der aplastischen Anämien als idiopathisch (COTTER, 2000).

2.3.2.6.1 Myelodysplasie

Bei den Myelodysplasien ist das Knochenmark trotz peripherer Zytopenien normo- bis hyperzellulär. Die Ursache dafür sind Reifungsstörungen, häufig sind mehrere Zelllinien betroffen. Myelodysplasien sind bei der Katze oft auch mit FeLV-Infektionen assoziiert und häufiger zu finden als beim Hund (COTTER, 2000), sie können Vorläufer akuter Leukämien sein.

In einer Studie der Cornell-Universität wurde bei einem Anteil von weniger als 30% Myeloblasten im Knochenmark die Erkrankung als myelodysplastisches Syndrom bezeichnet. Lag die Anzahl an Myeloblasten über 30 %, wurde von einer akuten myeloischen Leukämie gesprochen (BLUE et al., 1988). Im peripheren Blut von Menschen mit myelodysplastischem Syndrom sind keine Myeloblasten zu finden, es gibt auch keine extramedullären leukämischen Infiltrate. In einer Studie von HISASUE et al. (2001) zeigten von 16 Katzen mit myelodysplastischem Syndrom 15 eine nicht regenerative Anämie, 13 eine Thrombozytopenie und vier eine Neutropenie. Die Serum-Konzentrationen von Erythropoetin sind bei Mensch und Katze mit Myelodysplasie manchmal erhöht. Trotz des erhöhten Serum-Spiegels führte eine Behandlung mit Erythropoetin in einigen Fällen zu einem Anstieg des Hämatokritwertes (STASI, 1997).

2.3.2.6.2 Myeloproliferative und lymphoproliferative Erkrankungen

Zu den proliferativen Erkrankungen des Knochenmarks, die eine Anämie verursachen können, gehören die akuten und chronischen Leukämien und das multiple Myelom. Beim Lymphom wird im Stadium V auch das Knochenmark befallen.

Häufig kann bei Patienten mit einer dieser Erkrankungen eine Panzytopenie festgestellt werden. Durch die unverhältnismäßige Proliferation der Blasten im Knochenmark werden gesunde Zellen verdrängt. Das Wachstum gesunder menschlicher Knochenmarkzellen konnte in vitro durch eine von den Blasten sezernierte Substanz gehemmt werden (ZUCKER, 1985).

Leukämie

Bei der Leukämie handelt es sich um eine neoplastische Veränderung von Knochenmarkzellen. Betroffene Zelllinien sind myeloide, neutrophile, basophile, eosinophile, monozytäre und lymphoide Zellen sowie Megakaryozyten und Erys. Die weitere Unterscheidung hinsichtlich des Differenzierungsgrades der Zellen führt zu der Unterteilung in schlecht differenzierte akute Leukämien und gut differenzierte chronische Leukämien, diese Unterscheidung ist bei Mensch und Hund wichtig für eine Aussage hinsichtlich der Prognose und Therapie. Sowohl die chronische als auch die akute Leukämie sind bei Hund und Katze relativ selten. Aufgrund klinischer und pathologischer Ähnlichkeiten sowie dem häufigen Vorkommen von gemischten Zelltypen ist die Unterscheidung der chronischen und akuten Form der Leukämie schwierig (WITHROW, 2001).

Die häufigste Form der Leukämie ist die myelomonozytäre Form, bei der neutrophile Granulozyten und Monozyten nachgewiesen werden können. Selten kommt die monozytäre Form der Leukämie vor, ihr Erscheinen ist meist akut (WITHROW, 2001). Experimentell im Zusammenhang mit einer FeLV-Infektion wurde von einer eosinophilen Leukämie berichtet, die insgesamt jedoch selten ist (LEWIS et al., 1985). In der Literatur wurde bislang nur von einem Fall einer basophilen Leukämie bei der Katze berichtet (HENNESS und CROW, 1977). Aufgrund der Verdrängung im Knochenmark können auch Thrombozytopenien und Leukopenien vorkommen. Bei der chronischen Leukämie wurde keine Assoziation zu einer FeLV-Infektion beschrieben (VAIL, 2000).

Multiples Myelom

Das multiple Myelom ist eine neoplastische Proliferation der Immunglobulin-produzierenden B-Lymphozyten. Durch die erhöhte Produktion von Immunglobulinen kann es zu einer Hyperviskosität des Blutes kommen. Die Gründe für die Entstehung einer Anämie sind die Verdrängung gesunder Erythrozytenvorstufen im Knochenmark, Blutverlust durch Koagulopathien, Entstehung einer Anämie aufgrund einer chronischen Erkrankung (AID) und erhöhte Zerstörung der Erythrozyten durch die erhöhte Blutviskosität.

Das Multiple Myelom hat einen Anteil von ca. 8 % aller hämatopoetischen Tumore beim Hund (MATUS, 1986), bei der Katze wurde es nur in Einzelfällen beschrieben (ENGLE und BRODEY, 1969; CARPENTER et al., 1987).

Lymphom

Das Lymphom ist eine neoplastische maligne Veränderung der lymphoiden Zellen, die hauptsächlich die Lymphknoten oder einzelne viszerale Organe wie Leber und Milz befällt. Das Lymphom ist bei Hunden und Katzen die am häufigsten diagnostizierte neoplastische Veränderung des hämatopoetischen Gewebes (VAIL, 2000). Bei der Katze ist das Lymphom oft direkt oder indirekt mit einer FeLV- oder FIV-Infektion assoziiert. 25 % der Katzen mit lymphoider Leukämie haben ein leukämisches Blutbild (WITHROW, 2001). Die Lymphom-assoziierte Anämie ist häufig eine Anämie aufgrund chronischer Erkrankung (AID), sie ist in der Regel normozytär, normochrom und nicht regenerativ. Bei einer FeLV-Infektion kann die Anämie auch makrozytär sein. Im Blutaussstrich können auch atypische Lymphozyten vorhanden sein, was für einen Befall des Knochenmarkes spricht. Differentialdiagnostisch muß das multizentrische Lymphom mit Knochenmarkbeteiligung (Stadium V) von einer primär lymphoblastischen Leukämie wegen der unterschiedlichen Therapie und Prognose unterschieden werden (VAIL, 2000).