

## **5 Diskussion**

Im Zeitraum von März 1998 bis März 2000 wurden 100 Katzen mit einer gering- bis hochgradigen Anämie (Hkt < 0,25 l/l) prospektiv diagnostisch aufgearbeitet. Ziele waren die Einteilung in unterschiedliche Anämieformen und die Erfassung ihrer Inzidenz, außerdem das Vorliegen von Hinweisen auf diagnostisch wertvolle Parameter sowie die Überprüfung der diagnostischen Wertigkeit von Coombs-Test und mittlerer osmotischer Fragilität (MOF). Die Einteilung erfolgte in sechs Gruppen: Hämolysen (Häm) (24 %), Blutungsanämien (Bltg.) (24 %), intramedullär bedingte nicht regenerative Anämien (INR) (9 %), extramedullär bedingte nicht regenerative Anämien (ENR) (9 %), Anämien aufgrund von Entzündungen / Neoplasien (AID) (29 %) und Anämien unklarer Genese (UG) (5 %). Eine Einteilung in die jeweiligen Gruppen war nicht immer eindeutig, da zum Teil mehrere Pathomechanismen für die Anämie verantwortlich waren, erfolgte jedoch anhand der vermuteten Hauptursache.

### **5.1 Kriterien für die Einteilung in die jeweilige Anämieform**

#### **5.1.1 Hämolytische Anämien**

Hilfreich bei der Zuordnung in die Gruppe der Hämolysen waren der Plasma-Bilirubingehalt, die mittlere osmotische Fragilität, Hinweise auf eine regenerative Anämie, der Plasma-Phosphatgehalt und der Ausschluß anderer Ursachen (z.B. Blutungen) für die Anämie. Eine Hämolyse als Hauptursache der Anämie wurde bei 24 Patienten festgestellt, es konnte in keinem Fall eine intravaskuläre Hämolyse diagnostiziert werden. WINTROBE (1974) führt einen erhöhten Plasma-Bilirubinwert nach Ausschluß eines hepatischen oder posthepatischen Ikterus als ein Kriterium für eine hämolytische Anämie an. 22 der 24 Katzen mit hämolytischer Anämie hatten eine Hyperbilirubinämie. Bei einer chronischen kompensierten Hämolyse kann der Bilirubinwert auch innerhalb des Referenzbereiches liegen, bei zwei Katzen lag der Wert im Normbereich, die Erkrankungsdauer der Tiere wurde mit vier (Hkt 0,11 l/l) bzw. 21 Tagen (0,2 l/l) angegeben. Die MOF ist bei verschiedenen Formen der hämolytischen Anämie wie z. B. IHA (SLAPPENDEL, 1998), Hämobartonellose (JAIN, 1973; MAEDE und HATA, 1975) und Erythrozytenmembrandefekten (KOHN et al. 2000; KOHN, 2001) erhöht. Alle 17 Patienten mit hämolytischer Anämie, bei denen die MOF bestimmt wurde, hatten Werte, die deutlich oberhalb des Referenzbereiches lagen (siehe auch Kap. 5.10)

Sieben Katzen mit hämolytischer Anämie hatten bereits initial eine Retikulozytose, so dass eine regenerative Anämie vorlag. Normoblasten wurden bei sechs Patienten festgestellt, davon hatten allerdings drei Katzen Retikulozytenzahlen unter 40.000/ $\mu$ l. (siehe auch Kap. 5.3). Eine Hypophosphatämie ( $< 0,8$  mmol/l) führt zu einer hämolytischen Anämie (GIGER, 2000a), zwei Patienten mit diabetischer Ketoazidose hatten eine schwere Hypophosphatämie. Im Gruppenvergleich war der Plasma-Proteingehalt bei den Katzen mit hämolytischer Anämie am höchsten.

Zur weiteren Einteilung in die Untergruppe der immunhämolytischen Anämien (n=15) wurden ein positiver Coombs-Test oder das Vorliegen einer persistierenden Erythrozytenagglutination herangezogen. Bei drei Patienten wurde aufgrund einer Grunderkrankung (FeLV-Infektion) eine sIHA diagnostiziert, bei den anderen 12 eine pIHA. Bei neun Katzen mit negativem Coombs-Test wurde eine Hämolyse als Hauptursache der Anämie vermutet, drei von ihnen hatten eine FIP-Infektion, zwei eine schwere Hypophosphatämie bzw. Heinz-Körperchen-Anämie und vier eine Hämolyse unklarer Genese.

#### **5.1.1.1 Immunhämolytische Anämien**

63 % (15) der Hämolysen wurden aufgrund eines positiven Coombs-Tests oder persistierender Erythrozyten-Agglutination als immunbedingt bezeichnet. In früheren Untersuchungen wurde über ein häufigeres Vorkommen der sIHA gegenüber der pIHA berichtet (SCOTT et al., 1973; WERNER und GORMAN, 1984). In unserer Studie konnte jedoch nur bei 20 % (3) der Katzen mit IHA eine Grunderkrankung diagnostiziert werden. Zwei Katzen mit sIHA waren FeLV-positiv, was auch in anderen Studien der häufigste Grund für eine sIHA war (SCOTT et al., 1973; DUNN et al., 1984). Da gerade die Katzen mit hämolytischer Anämie über einen längeren Zeitraum verfolgt wurden, ist es nicht sehr wahrscheinlich, dass eine Grundkrankheit (z.B. eine Neoplasie) übersehen wurde. Allerdings bleibt die Rolle einer Hämobartonellen-Infektion bei der Entstehung der IHA unklar, auch wenn in der mikroskopischen Beurteilung der Blutausstriche von den Patienten mit pIHA keine Hämobartonellen entdeckt werden konnten. Der mikroskopische Nachweis ist schwierig und ein PCR-Test (BERENT et al., 1998) sollte durchgeführt werden.

Die letzte Impfung mit einem Kombinationsimpfstoff gegen Katzenseuche und -schnupfen lag bei zwei Katzen mit pIHA und einer Katze mit Hämolyse unklarer Genese drei bzw. vier Wochen zurück. Beim Hund wurde von der impfassozierten IHA berichtet (DUVAL und GIGER, 1996), bei der Katze liegen darüber bislang noch keine Daten vor.

Bei einem Patienten mit pIHA konnten vier Tage nach Therapiebeginn thrombozytenggebundene Antikörper nachgewiesen werden, der Coombs-Test war zu diesem Zeitpunkt negativ. Waren zum Zeitpunkt des ersten Coombs-Tests sowohl antierythrozytäre als auch antithrombozytäre Antikörper vorhanden, könnte es sich bei diesem Tier um ein bei der Katze bislang nur von JOSHI et al. (1979) beschriebenes Evans-Syndrom handeln.

#### **5.1.1.2 Hypophosphatämie/Heinz-Körperchen-Anämie**

Eine diabetische Ketoazidose mit hochgradiger Hypophosphatämie wurde bei zwei anämischen Patienten diagnostiziert. Bei einer Hypophosphatämie wird die Entstehung einer milden intravaskulären Hämolyse beschrieben (GIGER, 2000a). In beiden Fällen wurden weder eine Hämoglobinämie noch eine Hämoglobinurie als Hinweis auf das Vorliegen einer intravaskulären Hämolyse gefunden. Eine Bestimmung des Plasma-Haptoglobin-Gehaltes, der bei intravaskulären Hämolysen erniedrigt ist, erfolgte nicht. Einer der beiden Patienten hatte 95 % Heinzsche Innenkörper, so dass es auch Hinweise auf eine oxidative Schädigung der Erythrozyten gab.

#### **5.1.1.3 FIP-assoziierte hämolytische Anämie**

Bei zwei von drei Patienten mit hämolytischer Anämie und zunächst nicht vermuteter FIP-Infektion (die dritte Katze wurde nach Diagnosestellung euthanasiert) kam es nach Prednisolon-Gabe zu einer Retikulozytose und Verbesserung der Krankheitssymptome. Nach vier bzw. zwölf Wochen entwickelten diese beiden Tiere jedoch eine effusive Form der FIP, die Diagnose wurde pathohistologisch bestätigt. Eine immunbedingte Genese wurde aufgrund des negativen Coombs-Tests nicht vermutet. Differentialdiagnostisch sollte damit eine FIP-Infektion bei unklaren Fällen einer hämolytischen Anämie in Erwägung gezogen werden. (siehe auch Kap. 5.13)

#### **5.1.1.4 Hämolyse unklarer Genese**

Bei vier Katzen mit hämolytischer Anämie und negativem Coombs-Test wurde aufgrund von Objektträgeragglutination, einer erhöhten MOF, einer Splenomegalie, dem Ausschluß anderer Grundursachen und dem Ansprechen auf immunsuppressive Therapie eine immunbedingte Genese vermutet. SLAPPENDEL (1998) nennt eine IHA als einen der Hauptgründe für eine erhöhte MOF, er vermutet bei einer erhöhten erythrozytären Fragilität auch trotz eines negativen Coombs-Tests eine IHA.

In einer Studie von HUEBNER et al. (2002) wurden bei 22 % der anämischen Katzen Hämobartonellen im PCR-Test nachgewiesen, nur bei 54 % dieser Tiere gelang der mikroskopische Nachweis. Die Blutaussstriche in dieser Studie wurden allerdings von mit Antikoagulantien versetzten und ins Labor versendeten Blutproben angefertigt, was den Nachweis erschwert, da sich die Hämobartonellen in Anwesenheit von EDTA und bei längerer Lagerung von der Erythrozytenmembran ablösen können (BUTT, 1990).

Da auch 22 % der nicht anämischen Katzen in der PCR-Probe positiv waren (HUEBNER et al., 2002), ist die Rolle der Hämobartonellose bei der Entstehung einer hämolytischen Anämie unklar. In den Ausstrichen von Frischblut unserer Patienten, das nicht mit Antikoagulantien versetzt wurde, konnten Hämobartonellen in keinem Fall nachgewiesen werden. Aufgrund der Krankheitssymptome und dem Ansprechen auf Doxzyklin/Prednisolon wurde eine Hämobartonellose jedoch in einigen Fällen differentialdiagnostisch in Betracht gezogen.

### **5.1.2 Blutungsanämien**

Die Diagnose einer Blutungsanämie wurde in 24 Fällen gestellt. In allen Fällen waren die Anamnese und die klinische Untersuchung (Trauma, sichtbare Blutungen) die wichtigsten Hinweise für die Einteilung in diese Gruppe (TVEDTEN und WEISS, 2000). Eine weitere Einteilung erfolgte aufgrund der Ursachen bzw. Lokalisation der Blutungen. Ein externer Blutverlust wurde bei 10 Patienten, ein interner Blutverlust bei 7 Tieren festgestellt. 21 % (5) der Katzen hatten eine Gerinnungsstörung mit veränderten plasmatischen Gerinnungszeiten und/oder verringerten Thrombozytenzahlen. Bei der Unterscheidung in akute bzw. chronische Blutungsanämie wurden die Krankengeschichte, die Erythrozytenindizes (niedriges MCV) und die MOF (siehe Kap. 5.10.) herangezogen.

Nur zwei Katzen (8 %) hatten eine chronische Blutungsanämie mit niedrigem MCV und niedriger MOF. Beide Katzen hatten eine regenerative Anämie. Im Gegensatz zum Menschen ist die chronische Anämie bei Katzen und Hunden meist regenerativ. Häufig kommt es auch zu einer vermutlich reaktiv bedingten Thrombozytose (GIGER, 2000a), einer der beiden Patienten mit chronischer Blutungsanämie hatte Tc-zahlen von 941 G/l.

Eine regenerative Anämie hatten nur zwei Katzen mit akuter Blutungsanämie (eine Katze mit postpartalen Blutungen und eine FIV-positive Katze mit Thrombozytopenie) sowie die beiden Tiere mit chronischer Blutungsanämie. Der Plasma-Proteingehalt war im Gruppenvergleich bei den Katzen mit Blutungsanämie am niedrigsten.

### **5.1.3 Intramedullär bedingte nicht regenerative Anämie**

Voraussetzung für die Einteilung in diese Gruppe waren niedrige Retikulozytenzahlen (2/9) bzw. keine Retikulozyten (7/9), der Ausschluß einer chronischen Niereninsuffizienz als Ursache für die Anämie sowie die eventuelle Beteiligung anderer Zelllinien. In fünf Fällen (56 %) wurde eine Panzytopenie, in zwei weiteren Fällen eine Anämie und Thrombozytopenie und bei einem Patienten eine Anämie und Leukopenie festgestellt. Nur bei einem Patienten war ausschließlich das rote Blutbild verändert, aufgrund einer Knochenmarkuntersuchung wurde bei diesem Patienten eine erythroide Aplasie diagnostiziert. Eine Retrovirus-Infektion (FeLV/FIV) konnte in sechs Fällen (67 %) nachgewiesen werden. Eine FeLV-Infektion führt häufig zu einer erythroiden Aplasie oder Panzytopenie (COTTER, 2000). Vier der FeLV-infizierten Tiere hatten eine erhöhte MOF, die in drei Fällen mit einer Makrozytose assoziiert war. Eine Makrozytose bei FeLV-Infektionen beschrieben WEISER und KOCIBA (1983b) und HOFMANN-LEHMANN et al. (1997). Bei zwei Patienten mit einer Blutung aus dem Maul und Teerstuhl bzw. petechialen Blutungen lag zusätzlich eine Blutungsanämie vor.

### **5.1.4 Extramedullär bedingte nicht regenerative Anämie**

In allen neun Fällen ergaben die hämatologische und die klinisch-chemische Blutuntersuchung sowie die Harnuntersuchung eine nicht regenerative Anämie mit Retikulozytenzahlen unter 29.000/ $\mu$ l, stark erhöhte Kreatininwerte und eine Isosthenurie, in acht von neun Fällen eine Hyperphosphatämie. Aufgrund der Krankengeschichte und der Untersuchungsergebnisse wurde bei allen Katzen eine chronische Niereninsuffizienz diagnostiziert. Zwei von neun Patienten hatten eine bei Nierenerkrankungen von ELLIOTT und BARBER (1998) beschriebene Hyponatriämie. Sieben Patienten hatten möglicherweise auch eine hämolytische Komponente, da die MOF erhöht war. Erythropoetin wurde bei keinem der Patienten bestimmt.

### **5.1.5 Anämien aufgrund entzündlicher/neoplastischer Erkrankung**

Aufgrund der unterschiedlichen Grunderkrankungen war diese Gruppe sehr inhomogen. Für die Zuordnung waren eine gründliche Anamnese und klinische Untersuchung notwendig. Nur bei 12 der 29 Katzen (42 %) wurde die Diagnose AID (anemia of inflammatory disease) ausschließlich aufgrund der klinischen und hämatologischen Untersuchung gestellt. Bei diesen Patienten wurden in der klinischen Untersuchung als sichtbare Anzeichen einer entzündlichen Erkrankung Abszesse, postoperative Wundheilungsstörungen und ausgedehnte Fettgewebnekrosen diagnostiziert.

In der hämatologischen und klinisch-chemischen Blutuntersuchung zeigten diese Tiere außerdem eine Leukozytose, zum Teil mit Linksverschiebung und erhöhte Aktivitäten der Leberenzyme. Bei den anderen 17 Patienten (48 %) waren zum Teil ausführliche weiterführende Untersuchungen wie Sonographie, histologische bzw. zytologische Auswertung von Biopsaten oder eine diagnostische Laparotomie notwendig, um die Diagnose einer entzündlichen/neoplastischen Erkrankung zu stellen. Der Hkt von 66 % der Patienten (19) sank erst im Verlauf ihres Klinikaufenthaltes, im Durchschnitt nach ca. 8 Tagen, unter 0,25 l/l. Nur zwei Katzen zeigten initial eine geringgradige Regeneration. Eine Mikrozytose hatten elf Tiere, bei drei Katzen lag die Anzahl an HK deutlich über 5 %. Eine Bestimmung des Erythropoetins wurde bei zwei Katzen durchgeführt, eine Katze hatte 6 U/l, die andere 101 U/l, bei diesen beiden Katzen wurde auch der Serum-Eisengehalt bestimmt, er lag innerhalb des Referenzbereiches.

Bei der Entstehung der AID kann von einer multifaktoriellen Pathogenese ausgegangen werden (WANER und HARRUS, 2000). Pathogenetisch wird u. a. auch eine verkürzte Lebensspanne der Erythrozyten diskutiert (WEISS und KREHBIEL, 1983a), wofür eine erhöhte MOF einen Hinweis liefern könnte.

Bei 28 von 29 Tieren mit AID wurde die MOF bestimmt, sie lag bei 76 % der Tiere oberhalb 0,54 %. Bei immerhin 38 % der Katzen aus der Gruppe AID lag die MOF mit Werten von 0,62 % und höher im Bereich der niedrigsten Werte der Gruppe hämolytische Anämien.

Oxidantien, die von aktivierten neutrophilen Granulozyten sezerniert werden oder Proteasen (WEISS und LABUGLIO, 1980) und Membranlipidperoxidation (CLASTER et al., 1987) können zu Veränderungen der Erythrozytenmembran führen und so für die erhöhte MOF verantwortlich sein. Ein weiterer Mechanismus, der für die Entstehung der AID verantwortlich gemacht wird, ist ein Erythropoetin-Mangel (WANER und HARRUS, 2000), der bei einem von zwei Patienten nachgewiesen werden konnte.

WEISS und McCLAY (1988) berichteten auch von einer bei entzündlichen Erkrankungen erhöhten Bindung von IgG an die Erythrozytenmembran. Ein Patient mit Cholangiohepatitis hatte einen positiven Coombs-Test, es konnten Antikörper der IgG-Klasse nachgewiesen werden.

## **5.2 Inzidenz der unterschiedlichen Anämieformen**

Konkrete Zahlen über die Häufigkeitsverteilung bestimmter Anämieformen sind in der Literatur nicht zu finden. Allerdings gibt es Formulierungen wie "häufig", "selten" und "sehr selten", die zum Vergleich für die Ergebnisse unserer Studie herangezogen wurden. In unserer Studie wurden die Anämien aufgrund von entzündlichen/neoplastischen Erkrankungen (AID) mit 29 % als häufigste Ursache festgestellt. Das entspricht auch den Angaben aus dem amerikanischen Sprachraum (RENTKO und COTTER, 1990; COTTER, 2000; WANER und HARRUS, 2000), während in einer Arbeit aus England die Hämolysen, gefolgt von den nicht regenerativen Anämien aufgrund einer chronischen Niereninsuffizienz oder FeLV-Infektion, als häufigste Anämieform genannt wurden (RAMSEY und GOULD, 1999b). Hämolytische Anämien machten in unserer Studie 24 % des Patientengutes aus, die Anämien aufgrund einer Niereninsuffizienz 9 %. FeLV-positiv waren insgesamt nur 7 % unserer Patienten, zwei von ihnen wurden in die Gruppe der sekundär immunhämolytischen Anämien eingeteilt, die fünf anderen Katzen in die Gruppe der intramedullär bedingten nicht regenerativen Anämien. Eine Retrovirusinfektion konnte nur bei 9 % aller Patienten diagnostiziert werden, sechs Katzen waren FeLV-positiv, ein Patient FeLV- und FIV- positiv, zwei Tiere FIV-positiv. Blutungen als Ursache einer Anämie wurden in einer Arbeit von RENTKO und COTTER (1990) als selten angegeben, bei unseren Patienten war ihr Anteil mit 24 % hoch.

## **5.3 Einteilung in regenerative und nicht regenerative Anämie**

Hämolysen und Blutungsanämien zählen zu den typischen regenerativen Anämieformen, von einer regenerativen Anämie bei der Katze spricht man bei aggregierten Retikulozytenzahlen über 40.000/ $\mu$ l (GIGER, 2000a). Als weiterer Hinweis auf eine Regeneration können Normoblasten oder eine Polychromasie im Blutaussstrich gefunden werden (JAIN, 1993a).

Eine Makrozytose ist der Ausdruck für eine Erythrozyten-Regeneration, Retikulozytenzahl und -größe sind in der Regel proportional zu dem Grad der Stimulation der Erythropoese (GANZONI et al., 1969). Eine "falsche" Makrozytose kann auch bei Erythrozytenagglutination auftreten. Eine Polychromasie als Ausdruck einer regenerativen Knochenmarkantwort wird von RAMSEY und GOULD (1999a) im Vergleich zu der Makrozytose als ein besserer, wenn auch ein sehr subjektiver Indikator für eine Regeneration bezeichnet. Im Folgenden werden die unterschiedlichen Anzeichen einer Regeneration und ihre diagnostische Wertigkeit für die Einteilung in unterschiedliche Anämieformen diskutiert.

### **5.3.1 Retikulozytenzahlen**

Die Retikulozytenzahlen als Kriterium für die Einteilung in eine regenerative bzw. nicht regenerative Anämie waren in unserer Studie zumindest initial wenig hilfreich. 67 % (16) der Katzen mit hämolytischer Anämie zeigten bei Erstvorstellung keine Regeneration. Innerhalb von drei bis neun Tagen nach Erstvorstellung hatten jedoch 17 der 24 Katzen (71 %) mit Hämolysen aggregierte Retikulozytenzahlen über 40.000/ $\mu$ l. Von den übrigen sieben Katzen hatten zwei Katzen mit pIHA eine erythroide und megakaryozytäre Aplasie, vier wurden wegen ihrer Grunderkrankungen (FeLV-Infektion, FIP, Lymphom) euthanasiert und konnten daher nicht über einen längeren Zeitraum beobachtet werden und bei einer Katze wurde keine weitere Blutuntersuchung durchgeführt. Im Zusammenhang mit hämolytischen Anämien wurde sowohl beim Hund als auch bei der Katze über eine Bildung von AK gegen Erythrozytenvorstufen berichtet, was zum Erscheinungsbild einer nicht regenerativen Anämie führen kann (WEISS, 1986, JONAS et al., 1987, STOKOL und BLUE, 1999). Ein Patient mit pIHA hatte über einen Beobachtungszeitraum von 9 Tagen keine Anzeichen einer Regeneration. Katzen mit sIHA können, verursacht durch ihre Grundkrankheit (z. B. eine FeLV-Infektion), zusätzlich zur Hämolysen an einer ineffektiven Erythropoese leiden.

Aus der Gruppe der akuten Blutungsanämien (n=22) hatten 83 % der Patienten (18) in der Anfangsphase Retikulozytenzahlen unter 40.000/ $\mu$ l. Spätestens nach zwei Wochen hatten jedoch 14 Tiere (64 %) eine regenerative Anämie. Von den anderen acht Patienten wurde bei dreien keine Folgeuntersuchung durchgeführt, die restlichen fünf Tiere hatten auch nach zwei Wochen Retikulozytenzahlen unter 40.000/ $\mu$ l. Bei diesen fünf Katzen kam es wahrscheinlich von einer initialen Blutungsanämie zur Entstehung einer Anämie aufgrund entzündlicher/neoplastischer Erkrankung (AID).

### **5.3.2 Normoblasten**

In einer amerikanischen Studie von COTTER (1979) hatten 49 % von 100 FeLV-positiven, anämischen Katzen mehr als 1 % Normoblasten, es konnte jedoch keine Korrelation zwischen Normoblasten- und Retikulozytenzahl festgestellt werden. Das Vorhandensein von Normoblasten wird nicht ausschließlich als Ausdruck einer Regeneration, sondern als Ausdruck für eine veränderte Hämatopoese gesehen. In unserer Studie konnten bei elf Tieren der Gruppe hämolytische Anämie (46 %) zwischen 1 und 20 % Normoblasten nachgewiesen werden, nur fünf von diesen Katzen hatten aggregierte Retikulozytenzahlen über 40.000/ $\mu$ l. Normoblasten wurden in den Ausstrichen der Katzen anderer Gruppen nicht gefunden.



### 5.3.3 Makrozytose

Makro-Retikulozyten werden bei sehr starker Stimulation produziert und reifen im Laufe der Zellreifung zu Makrozyten (GANZONI et al., 1969). Eine persistierende Makrozytose wurde bei der Katze noch 40 Tage nach einer Retikulozytose beschrieben (WEISER und KOCIBA, 1982). WEISER (1983) berichtet über das Vorkommen von Makrozyten ohne Retikulozytose bei FeLV-assoziiierter Anämie. Eine Makrozytose mit einem MCV zwischen 52 und 85 fl hatten auch Katzen in einer Studie von KOHN et al. (2000), diese Tiere hatten eine erhöhte MOF und eine Splenomegalie, das MCV war auch bei Katzen ohne Anämie erhöht. Bei diesen Patienten konnten eine FeLV-Infektion oder myeloproliferative Erkrankungen als Gründe für eine Makrozytose ausgeschlossen werden, es wurde ein Membrandefekt vermutet. Durch eine Erythrozytenagglutination kann es bei der automatischen Erythrozytenzählung auch zu einer "Pseudomakrozytose" kommen (WEISER, 1992). Die Erythrozytenaggregate können so groß werden, dass sie nicht mehr den Erythrozyten zugerechnet werden, was den Hkt "falsch" niedrig erscheinen lässt (COTTER, 1992).

In unserer Studie hatten aus der Gruppe der hämolytischen Anämien (n=24) neun Patienten eine Makrozytose, vier Tiere mit pIHA, zwei Patienten mit FIP-assoziiierter Hämolyse, zwei Tiere mit Hämolyse unklarer Genese und eine FeLV-positive Katze mit sIHA. Von diesen neun Katzen hatten vier Retikulozytenzahlen > 40.000/ $\mu$ l. Einer der Patienten mit pIHA hatte ein MCV von 96 fl und eine ++ - Agglutination der Erythrozyten, im Blutaussstrich fiel keine Makrozytose auf, so dass bei diesem Tier eine Pseudomakrozytose aufgrund der Erythrozytenagglutination wahrscheinlich war. Die MCV-Werte der anderen drei Tiere mit pIHA lagen zwischen 70 und 74 fl, alle drei zeigten eine 3+ - Agglutination, die bei einer Katze ermittelte MOF war mit 0,62 % geringgradig erhöht, alle drei Tiere hatten eine regenerative Anämie. Bei den beiden Patienten mit FIP-assoziiierter Hämolyse und dem FeLV-positiven Tier mit sIHA lag das MCV zwischen 60 und 74 fl, alle drei Patienten hatten eine Objektträgeragglutination. Zwei weitere Patienten mit Hämolyse unklarer Genese hatten ein MCV von 64 bzw. 79 fl, eine Erythrozytenagglutination lag nicht vor.

Eine Katze aus der Gruppe AID mit nicht regenerativer Anämie, bei der eine Hepatopathie diagnostiziert wurde, hatte ein MCV von 62 fl. Bei drei FeLV-positiven Tieren mit INR war das MCV mit 60 bis 64 fl erhöht. Eine Makrozytose wurde auch bei 53 % der FeLV-positiven Katzen in einer Studie von WEISER und KOCIBA (1983b) beschrieben.

Insgesamt 13 der 100 Patienten hatten ein erhöhtes MCV, acht Tiere hatten eine Erythrozytenagglutination, die fünf Tiere ohne Ery-Agglutination hatten eine nicht regenerative Anämie und eine erhöhte MOF (2 FeLV-pos. Patienten, 2 mit Hämolyse unklarer Genese und ein Patient mit AID).

#### **5.4 Erythrozytenagglutination**

Eine Erythrozytenagglutination konnte bei allen 12 Katzen mit pIHA und zwei der drei Tiere mit sIHA festgestellt werden. Bei drei Katzen mit pIHA und einer mit FeLV-assoziiertes sIHA lag eine persistierende Objektträgeragglutination vor. Ein FeLV-positiver Patient mit positivem Coombs-Test zeigte keine Agglutination. Bei fünf weiteren Katzen aus der Gruppe der hämolytischen Anämien wurde eine Erythrozytenagglutination festgestellt, somit insgesamt bei 79 % (19) der Katzen aus dieser Gruppe. In einer früheren Untersuchung wurde nur bei 57 % der Katzen mit IHA eine makroskopische Erythrozytenagglutination festgestellt (WERNER und GORMAN, 1984). In einer Studie beim Hund hatten alle 24 Patienten mit pIHA und alle 7 Tiere mit sIHA eine Objektträgeragglutination, die bei einem Hund mit pIHA persistierend war (ENGELBRECHT, 2001).

Bei unseren Katzenpatienten hatten aus den Gruppen der intramedullär und extramedullär bedingten nicht regenerativen Anämien jeweils 22 % (2), von den Katzen mit Anämie aufgrund entzündlicher/neoplastischer Erkrankung 17 % (5), aus der Gruppe der Blutungsanämien 13 % (3) sowie zwei Katzen mit Anämie unklarer Genese eine Objektträgeragglutination. Eine persistierende Erythrozyten-Agglutination lag in diesen Gruppen nicht vor.

Auch in der Kontrollgruppe 2 für den Coombs-Test (Kap. 4.9.1.), den nicht anämischen Katzen mit unterschiedlichen Erkrankungen, kam es bei 14 % (2) der Patienten zu einer Objektträgeragglutination, die in Kontrollgruppe 1 mit gesunden Katzen nicht beobachtet wurde.

Das Vorkommen einer erythrozytären Agglutination in diesen unterschiedlichen Gruppen zeigt, dass es sich bei der makroskopischen Agglutination um einen unspezifischen Parameter handelt, der auch bei Katzen ohne Anzeichen für eine immunhämolytische Anämie vorkommen kann (SCOTT et al., 1973; GIGER, 2000a). Allerdings kam ausschließlich in der Gruppe der immunhämolytischen Anämien eine persistierende Agglutination vor, bei der eine Beteiligung von IgM-Antikörpern vermutet wird (JUNGI, 2000).

## 5.5 Plasma-Bilirubinwert

Ein erhöhter Plasma-Bilirubinwert ist nach Ausschluß eines hepatischen oder posthepatischen Ikterus ein Kriterium für eine hämolytische Anämie (WINTROBE, 1974). In der Gruppe der Patienten mit Hämolyse lag der Medianwert mit 11,2  $\mu\text{mol/l}$  deutlich über dem der anderen Gruppen mit einem Median zwischen 1,70 und 5,1  $\mu\text{mol/l}$ . 79 % der Katzen mit hämolytischer Anämie hatten Bilirubinwerte über 3,4  $\mu\text{mol/l}$ .

Eine Hyperbilirubinämie wurde auch bei 82 % der Hunde mit hämolytischer Anämie in einer Studie von SLAPPENDEL (1978) festgestellt. Von 12 Katzen mit pIHA in unserer Studie hatten 10 (83 %) eine leichte Hyperbilirubinämie, von 24 Hunden mit pIHA hatten 14 (58 %) in einer Studie von ENGELBRECHT (2001) erhöhte Plasma-Bilirubinwerte, fünf dieser Hunde hatten mittel- bis hochgradig erhöhte Werte. Eine hohe Bilirubinkonzentration ( $> 170 \mu\text{mol/l}$ ) korreliert bei Hunden mit IHA mit einer schlechteren Prognose (KLAG et al., 1993), bei der Katze liegen darüber keine Studien vor. Bei der Diagnosestellung einer hämolytischen Anämie der Katze war der Plasma-Bilirubingehalt ein wertvoller Hinweis, wenn eine hepatische Ursache für die Hyperbilirubinämie ausgeschlossen werden konnte.

Auch Patienten aus anderen Gruppen hatten einen erhöhten Plasma-Bilirubingehalt: 56 % der Katzen mit INR (5), 44 % Patienten mit ENR (4), 32 % Tiere mit akuter Blutungsanämie (7) und 31 % der Katzen mit Anämie aufgrund entzündlicher/neoplastischer Erkrankung (9). Erklärungen dafür können Hepatopathien, Lebertraumata, verstärkter Abbau von Erythrozyten nach Blutungen in innere Organe (z.B. Hämothorax) oder das Vorliegen einer hämolytischen Komponente (z.B. bei Patienten mit Azotämie oder entzündlichen Erkrankungen) sein. Die MOF war bei einigen der Patienten mit Verdacht auf eine hämolytische Komponente erhöht. Neun Tiere aus der Gruppe AID (Abszesse: 3, Fettgewebsnekrosen: 2, Lymphom: 2, Pyelonephritis, Hepatitis: je 1), zwei FeLV-positive Katzen aus der Gruppe INR und ein Patient aus der Gruppe ENR hatten deutlich erhöhte Bilirubinwerte und eine deutlich erhöhte MOF. Eine deutliche Hyperbilirubinämie mit unveränderter MOF hatten allerdings auch vier Patienten mit Blutungsanämie, eine Katze mit extramedullär bedingter nicht regenerativer Anämie und sechs Tiere mit AID.

## 5.6 Plasma-Protein

Bei einem Vergleich der Plasma-Proteinwerte fiel auf, dass der Medianwert in der Gruppe der hämolytischen Anämien mit 71 g/l am höchsten war. Die niedrigsten Werte hatten die Katzen mit akuter (56 g/l) und chronischer (45 g/l) Blutungsanämie. Der Proteingehalt war hilfreich bei der Unterscheidung von Blutung und Hämolyse.

Bei 58 % der Katzen mit pIHA wurde eine Hyperglobulinämie festgestellt. Alle fünf Katzen mit FIP-Infektion hatten mit einem Albumin/Globulin-Quotienten von 0,3 bis 0,5 eine Hyperglobulinämie, die als typischer Befund bei FIP-Infektionen beschrieben wird (SPARKES et al., 1991; HARTMANN et al., 2003). Aber auch bei vier Patienten mit akuter Blutungsanämie, zwei Katzen aus der Gruppe INR, sechs Patienten mit ENR und fünf Tieren aus der Gruppe AID wurde eine Hyperglobulinämie festgestellt. Auch bei einem Patienten mit nicht regenerativer Anämie unklarer Genese betrug der Albumin/Globulin-Quotient 0,3. Die Bestimmung der Protein-Fractionen war damit nicht hilfreich bei der Einteilung in die unterschiedlichen Anämiegruppen, stellt aber bei der FIP-Diagnostik ein wertvolleres Diagnostikum dar als der Gesamtproteingehalt (HARTMANN et al., 2003).

## 5.7 Splenomegalie

64 % (7) der Katzen mit IHA und die vier Katzen mit Hämolyse unklarer Genese hatten eine Splenomegalie mit sonographisch homogenem Parenchym. In einer Studie von PERSON et al. (1997) wurde bei 60 % (3) der Katzen mit IHA eine vergrößerte Milz diagnostiziert. Eine Splenomegalie hatten auch 67 % von 24 Hunden mit pIHA (ENGELBRECHT, 2001), die Zahlen anderer Autoren lagen bei 25 % (KLAG et al., 1993). Eine Splenomegalie wurde auch bei einer Katze mit Blutungsanämie, einer FeLV-positiven Katze mit intramedullär bedingter nicht regenerativer Anämie und einem Patienten mit Anämie unklarer Genese festgestellt. Als lokale Splenomegalie in Form eines Hämangiosarkoms und einer gemäß pathologisch-histologischen Untersuchung bindegewebigen Proliferation stellten sich die Milzveränderungen eines Patienten mit Blutungsanämie dar. Die Gründe für eine generalisierte Splenomegalie, die bei der Katze häufiger als beim Hund vorkommt, sind Splenitis, Hyperplasie (als Reaktion auf Antigene bei Hämolysen, durch Proliferation des Retikuloendothelialen Systems), Kongestion, Milztorsion, Infiltration von Neoplasien, extramedulläre Hämatopoese, Amyloidose und Splenomegalie aufgrund eines hypereosinophilen Syndroms (NEER, 1996).

Eine Splenomegalie wurde auch bei Katzen mit chronisch hämolytischer Anämie aufgrund erhöhter osmotischer Fragilität (KOHN et al., 2000) und PK-Defizienz (KOHN, 2001) beschrieben. Eine extramedulläre Hämatopoese konnte bei einer Katze mit pIHA aufgrund der zytologischen Untersuchung des Milzpunktates diagnostiziert werden.

## **5.8 Leukozyten und Differentialblutbild**

32 % der Katzen (8) mit hämolytischer Anämie hatten eine Leukozytose, fünf davon eine Linksverschiebung. 48 % (14) der Patienten mit AID, 33 % (8) der Katzen mit Blutungsanämie, eine Katze mit INR und ein Patient mit ENR hatten ebenfalls eine Leukozytose. Die Veränderungen des weißen Blutbildes entsprechen denen entzündlicher bzw. chronisch entzündlicher Erkrankungen (KRAFT et al., 1999)

Bei 47 % der Katzen mit IHA (7) und einem Tier mit Hämolyse unbekannter Genese sowie den beiden Katzen mit Hypophosphatämie wurde eine Lymphozytose festgestellt. Bei chronischer Antigenstimulation kann es zu einer Erhöhung der Lymphozyten kommen (KRAFT et al., 1999).

Fünf Patienten mit akuter Blutungsanämie und drei Patienten mit Anämie aufgrund entzündlicher/neoplastischer Erkrankung hatten ebenfalls Lymphozytenzahlen über 4 G/l, sechs Tiere aus der Gruppe AID hatten mit Lymphozytenzahlen unter 1 G/l eine Lymphopenie. Eine bei chronischen Nierenerkrankungen beschriebene Lymphopenie (ELLIOT und BARBER, 1998) wurde bei einer Katze mit extramedullär bedingter nicht regenerativer Anämie diagnostiziert (11 %). Eine Lymphopenie hatten auch zwei Katzen mit pIHA (17 %), drei mit akuter und eine mit chronischer Blutungsanämie, zwei Katzen mit intramedullär bedingter nicht regenerativer Anämie und sechs Tiere (21 %) aus der Gruppe AID. Eine Lymphopenie war somit in den anderen Gruppen deutlich häufiger vertreten als bei den Katzen mit chronischer Nierenerkrankung.

Eine bei hämolytischen Anämien beschriebene Monozytose (KRAFT et al., 1999) hatten 38 % der Katzen mit hämolytischer Anämie, jedoch auch 31 % der Tiere aus der Gruppe AID und 25 % der Katzen mit Blutungsanämie.

## 5.9 Coombs-Test

In unserer Studie wurde ein differenzierter Coombs-Test (IgG, IgM und C3) durchgeführt. Die Wertigkeit des Tests wurde durch Untersuchungen bei gesunden und erkrankten, nicht anämischen Patienten überprüft. Alle Tiere der Kontrollgruppen hatten ein negatives Testergebnis. Der bei 77 anämischen Katzen durchgeführte Test verlief bei zwölf Patienten positiv. Elf von diesen Katzen wurden in die Gruppe der hämolytischen Anämien eingeteilt.

Von den zwölf Katzen mit positivem Coombs-Test wurde bei elf Tieren die Diagnose IHA gestellt. Die zwölfte Katze mit positivem Coombs-Test litt an einer Cholangiohepatitis, sie wurde in die Gruppe der entzündlichen/neoplastischen Erkrankungen eingeteilt, hatte eine nicht regenerative, geringgradige Anämie und eine normale MOF. Dieser Patient hatte eine erythrozytäre 2+-Agglutination und eine vermutlich hepatisch bedingte Hyperbilirubinämie. Ob es sich bei den nachgewiesenen IgG-Antikörpern um unspezifische AK oder um Auto-AK handelte, ist unklar. In einer bei Hunden durchgeführten Untersuchung konnte bei einem von sieben Patienten mit sIHA eine Hepatopathie als Grunderkrankung diagnostiziert werden (ENGELBRECHT, 2001).

Bei der Diagnose von immunhämolytischen Anämien wird die Bedeutung des Coombs-Tests beim Hund und der Katze unterschiedlich beurteilt. Ein positives Testergebnis kann nicht zwischen wirklichen Auto-Antikörpern und unspezifisch an die Erythrozytenoberfläche gebundenen Antikörpern unterscheiden und erlaubt somit keine Einteilung in primäre und sekundäre IHA (DAY, 1999). Der Coombs-Test erwies sich in unserer Studie als sehr hilfreich bei der Diagnose einer IHA. Weder die Katzen aus den Kontrollgruppen noch die Patienten mit nicht immunbedingter hämolytischer Anämie hatten ein positives Testergebnis. Bei unseren Patienten wurde nur dann von einer immunhämolytischen Anämie gesprochen, wenn tatsächlich antierythrozytäre Antikörper nachgewiesen werden konnten oder eine persistierende Erythrozytenagglutination vorlag. Die persistierende Erythrozytenagglutination behindert die Auswertung des Coombs-Tests und wird wie ein positives Testergebnis als pathognomonisch für eine IHA angesehen. Eine persistierende Agglutination kann auf einer Beteiligung von IgG, seltener auch IgM beruhen (DAY 1998; JUNGI, 2000; TIZARD, 2000).

In einer Studie von DUNN et al. (1984) hatten 16 von 20 anämischen Katzen in einem mit polyvalentem Antiserum durchgeführten Coombs-Test ein positives Ergebnis. In einem Fall war der Test nur bei 4°C positiv. Eine deutliche Hämolyse zeigten allerdings nur drei der 16 Patienten, bei diesen Katzen konnte auch eine Hämobartonellen-Infektion nachgewiesen werden. Es wurde daher empfohlen, das Ergebnis des Coombs-Tests vorsichtig zu interpretieren.

Die Diskrepanz zwischen diesem Ergebnis und dem unserer Studie könnte durch methodische Unterschiede bei der Durchführung des Tests zu erklären sein. Weitere vergleichbare Untersuchungen über die Wertigkeit des Coombs-Tests bei der Diagnose von immunhämolytischen Anämien bei der Katze liegen bislang nicht vor.

Die Durchführung des Coombs-Tests kann auch bei Katzen, die mit Kortikoiden vorbehandelt wurden, hilfreich sein, da auch bei diesen Tieren der Nachweis von AK gelingen kann. PERSON et al. (1997) wiederholten bei vier Coombs-positiven Katzen 19 Tage, 8 Wochen, vier Monate bzw. 10 Monate nach Beginn der Therapie mit Kortikoiden den Coombs-Test mit einem positiven Ergebnis. Auch bei Hunden kann der Coombs-Test unter Kortisontherapie positiv sein (DAY, 1996b; ENGELBRECHT, 2001).

### **5.9.1 Inzidenz der spezifischen Antikörper**

Von 20 gesunden Katzen einer Kontrollgruppe in der Studie von DUNN et al. (1984) hatten neun Tiere ein schwach positives Ergebnis des Coombs-Tests im Kaltansatz bei 4°C für IgG und IgM, im Warmansatz bei 37°C konnten keine AK nachgewiesen werden. Über das Vorkommen unspezifischer Kälteagglutinine bei gesunden Katzen wurde bereits in früheren Untersuchungen berichtet (HOLMES, 1953; SCHRADER und HURVITZ, 1983).

Bei den fünf gesunden Katzen in unserer Studie konnten keine Kälteagglutinine nachgewiesen werden. Der Nachweis von Antikörpern war bei allen zwölf Patienten mit einem positiven Coombs-Test sowohl im Warmansatz bei 37°C als auch im Kaltansatz bei 4°C positiv. Bei drei Katzen mit pIHA waren die Titerstufen für IgM im Kaltansatz geringgradig höher als im Warmansatz bei 37°C. Es wurde beschrieben, dass Antikörper der IgM-Klasse bei niedrigeren Temperaturen besser binden als bei höheren (DAY, 1999).

Bei der Beteiligung der Antikörper war auffällig, dass drei Tiere (25 %) Antikörper der IgG-Klasse und vier Katzen (33 %) IgG- und IgM-Antikörper hatten. Bei einem weiteren Tier wurde neben IgG auch Komplement nachgewiesen. Insgesamt hatten also 67 % der Patienten (9) Antikörper der IgG-Klasse.

Eine Beteiligung von IgM-Antikörpern hatten 58 % der Tiere (7). Über ein hohes Vorkommen von IgG- und IgM-AK wird auch in anderen Studien berichtet (WERNER und GORMAN, 1984), bei 29 % der Katzen konnten beide AK nachgewiesen werden, 24 % hatten ausschließlich IgM- und 18 % nur IgG-AK. In einer Studie aus Frankreich hingegen wurden bei allen fünf Katzen mit pIHA ausschließlich IgG-AK nachgewiesen (PERSON et al., 1997). Bei einer persistierenden Agglutination, die bei vier weiteren Patienten vorkam, wird eine Beteiligung von IgG, seltener auch IgM vermutet (JUNGI, 2000, TIZARD, 2000).

Beim Hund konnte in einer Studie von ENGELBRECHT (2001) nur bei einem von 27 Coombs-positiven Hunden eine IgM-Beteiligung nachgewiesen werden, ein weiterer Hund hatte eine persistierende Erythrozytenagglutination. Bei KLAG et al. (1993) hatten nur 3 von 37 Coombs-positiven Hunden (8 %) eine Beteiligung von IgM, in einer Studie von SLAPPENDEL (1978) nur 2 von 134 Coombs-positiven Hunden (2 %). Bei der Katze scheinen Antikörper der IgM-Klasse häufiger vorzukommen als beim Hund.

Bei 37°C aktive IgM-Antikörper können Komplement aktivieren und zu einer auch beim Hund sehr seltenen intravaskulären Hämolyse führen (TIZARD, 2000). Trotz einer hohen Beteiligung von IgM wurde bei den Katzen in unserer Studie keine intravaskuläre Hämolyse beobachtet. Auffällig war, dass zwei Katzen mit pIHA, die eine über einen längeren Zeitraum nicht regenerative Anämie zeigten, eine Beteiligung von IgM und C3 aufwiesen.

### **5.10 Bedeutung der mittleren osmotischen Fragilität (MOF)**

Die Temperatur und der pH-Wert haben einen Einfluß auf die Höhe der MOF (PARPART et al., 1947, OYEWALE, 1991), das macht eine Standardisierung der Laborbedingungen notwendig. Um laboreigene Erfahrungswerte zu bekommen, wurde daher eine größere Anzahl gesunder Katzen getestet. Die Werte der MOF lagen bei einer von JAIN (1973) durchgeführten Studie bei 49 gesunden Tieren zwischen 0,46 und 0,64 %. 42 gesunde Katzen hatten in einer Studie aus Philadelphia Werte zwischen 0,48 und 0,58 % (KOHN, 2001). In unserer Studie lag die MOF von 53 Katzen bei 95 % der Tiere zwischen 0,43 und 0,54 %. Die MOF-Werte scheinen demnach vom Labor abhängig zu sein, bewegen sich aber in einem vergleichbaren Bereich. Bei Blutproben von drei gesunden Katzen wurde durch Zugabe von isotoni-scher Pufferlösung (PBS) bzw. Entfernung von Plasma der Hämatokrit auf unterschiedlich hohe Werte gebracht, anschließend wurde die MOF bestimmt. Der Unterschied der ermittelten Werte lag zwischen 0,01 und 0,02 %. Der Hkt scheint demnach keinen Einfluß auf das Ergebnis der MOF zu haben.



Mehrere Autoren berichten über eine Veränderung der MOF bei Hunden mit verschiedenen Erkrankungen wie IHA, Babesiose, Leishmaniose, Neoplasien, chronischer Blutungsanämie und angeborenen Erythroenzymopathien sowie Defekten der Erythrozytenmembran (JAIN, 1973; SLAPPENDEL, 1978; MAKINDE und BOBADE, 1994; BARASCUD, 1998; SLAPPENDEL, 1998a).

Bei der Katze gibt es nur wenige Daten über eine Veränderung der MOF bei unterschiedlichen Erkrankungen. JAIN (1973) berichtete von einer erhöhten MOF bei einer Katze mit Hämobartonellose und einem weiteren Tier mit IHA. Über eine erhöhte osmotische Fragilität, auch nach Elimination der Erreger berichteten MAEDE und HATA (1975) bei Katzen mit Hämobartonellose. Auch Abessinier- und Somalikatzen mit einem bislang unbekanntem genetischen Erythrozytendefekt hatten in einer Studie von KOHN et al. (2000) eine erhöhte MOF.

Die Bestimmung der MOF erfolgte bei 82 der 100 Katzen mit Anämie unterschiedlicher Ursachen, bei 65 % der Tiere war sie erhöht (> 0,54 %).

#### *MOF bei hämolytischen Anämien*

Bei allen Katzen mit hämolytischer Anämie, bei denen eine Bestimmung der MOF durchgeführt wurde, lagen die Werte mit 0,62 bis 0,81 % erwartungsgemäß deutlich über den Werten der gesunden Tiere. Der Median lag mit 0,72 % oberhalb dem der Kontrollgruppe mit 0,48 %. Zu ähnlichen Ergebnissen gelangte die Studie von KOHN et al. (2001), neun Katzen mit hämolytischer Anämie unterschiedlicher Ursachen hatten hier eine MOF zwischen 0,64 und 0,76 % (Median 0,72 %).

Eine IHA war mit 70 % eine der Hauptursachen für eine erhöhte MOF bei Hunden mit hämolytischer Anämie (SLAPPENDEL, 1978). In unserer Studie hatten 58 % der Katzen mit hämolytischer Anämie eine IHA. Als diagnostisches Hilfsmittel bei der Diagnose der IHA bei Katzen wurde die Bestimmung der MOF von verschiedenen Autoren empfohlen, da aufgrund der kleineren Größe der Katzenerythrozyten die beim Hund für eine IHA pathognomonischen Sphärozyten nicht erkannt werden können (JAIN, 1986; WEISER, 1995). Die Tatsache, dass die MOF im Verlauf einer IHA auch dann noch erhöht ist, wenn im Coombs-Test keine antierythrozytären Antikörper mehr nachgewiesen werden können, soll nach SLAPPENDEL (1998b) die These unterstützen, dass Patienten mit negativem Coombs-Test und erhöhter MOF durchaus an einer IHA leiden können.

Die Anzahl der AK kann unterhalb der im Coombs-Test nachweisbaren Menge liegen (SLAPPENDEL, 1998b). Bei drei Patienten mit negativem Coombs-Test und stark erhöhter MOF wurde eine IHA vermutet, allerdings kommt als wichtige Differentialdiagnose auch eine Hämobartonellose in Betracht.

Diagnostisch wertvoll sind die Bestimmung der MOF und des Coombs-Tests besonders bei den nicht regenerativen Formen der hämolytischen Anämie. Drei Katzen mit pIHA und die drei Tiere mit sIHA zeigten über einen Zeitraum von über 10 Tagen keine Regeneration, die MOF war bei den Tieren bei denen sie bestimmt wurde deutlich erhöht, alle sechs Katzen hatten einen positiven Coombs-Test. Sowohl die Bestimmung der MOF als auch der Coombs-Test waren bei diesen Patienten die entscheidenden Faktoren für die Einteilung in die hämolytischen Anämien.

#### *MOF bei Blutungsanämien*

Mit einem Median von 0,54 % lag die MOF der Katzen mit akuter Blutungsanämie deutlich über den Werten der Kontrollkatzen. Bei jeweils 41 % der Tiere war die MOF erhöht bzw. innerhalb des Normbereiches, drei Katzen (18 %) hatten eine niedrige MOF. Von den sieben Katzen mit erhöhter MOF hatten zwei Tiere eine Urämie aufgrund von Harnretention bei FLUTD, bei vier anderen Tieren war ein Trauma die Ursache für die Blutung. Diese vier Tiere hatten auch eine erhöhte Aktivität der Leberenzyme. Die beiden Katzen mit chronischer Blutungsanämie hatten mit 0,38 und 0,40 % die geringsten MOF-Werte der anämischen Patienten. In der Gruppe der Kontrollkatzen hatten jedoch auch drei Tiere Werte von 0,39 bis 0,42 %. Über niedrige MOF-Werte bei Eisenmangelanämien wurde bei Mensch und Hund berichtet (SLAPPENDEL, 1978, BEUTLER, 1990, RAO et al., 1999). Die Erhöhung der osmotischen Resistenz lässt sich durch die Veränderung des Oberflächen-/Volumenverhältnisses erklären (BEUTLER, 1990). Bei der Diagnose der Eisenmangelanämie kann neben der Bestimmung des MCV und MCHC, der Beurteilung von Blutaussstrichen (hypochrome Zellen, Elliptozyten) und der Bestimmung der Eisenstoffwechselparameter auch die Höhe der MOF hilfreich sein.

#### *MOF bei intramedullär bedingter nicht regenerativer Anämie*

Der Median der MOF der Katzen mit INR war mit 0,67 % nach den hämolytischen Anämien der höchste. 67 % der Katzen hatten eine erhöhte MOF, nur eine Katze mit erhöhter MOF hatte keine Makrozytose. Größere Zellen haben aufgrund ihrer größeren Oberfläche eine geringere osmotische Resistenz (BEUTLER, 1990).

### *MOF bei extramedullär bedingter nicht regenerativer Anämie*

Der Median der MOF von den Katzen aus der Gruppe der extramedullär bedingten nicht regenerativen Anämie betrug 0,58 %. Alle Tiere in dieser Gruppe litten an einer Niereninsuffizienz und hatten deutlich erhöhte Harnstoff- und Kreatininwerte, die MOF war bei sieben Katzen gegenüber der Kontrollgruppe erhöht, es konnte keine Korrelation mit der Höhe der Nierenwerte festgestellt werden. Als Grund für eine hämolytische Komponente bei der Anämie infolge einer Niereninsuffizienz werden urämische Toxine genannt. Eine zusätzliche Rolle spielen auch oxidative Schädigungen der Erythrozyten.

Bei einer chronischen Niereninsuffizienz kommt es häufig zu einem sekundären Hyperparathyreoidismus. Neben den eigentlichen Zielorganen des Parathormons (Knochen und Niere) kommt es unter anderem auch in den Erythrozyten unter Parathormon-Einfluß zu einem vermehrten Kalzium-Eintritt. Dadurch werden die mitochondriale Oxidation und die ATP-Produktion gehemmt, was letztendlich zum Zelltod führt (MALACHI und BOGIN, 1986, BRO und OLGAARD, 1997). In einer Studie mit 17 chronisch niereninsuffizienten Hunden war die MOF der erkrankten Tiere gegenüber der MOF gesunder Hunde nicht verändert (KING et al., 1992). Die MOF von vier Hunden mit chronischer Nephritis und Urämie in einer anderen Studie war jedoch geringgradig erhöht (SLAPPENDEL, 1978).

### *MOF bei Anämien aufgrund entzündlicher/neoplastischer Erkrankungen*

75 % der Katzen mit Fettgewebsnekrosen, Abszessen oder parenchymatösen Entzündungen, beide Tiere mit FIP und 67 % der Patienten mit Neoplasien und Begleitentzündung hatten eine erhöhte MOF. Von diesen 21 Katzen war bei neun Tieren auch das Serumbilirubin erhöht, jedoch auch bei fünf von den acht Katzen mit normaler MOF. Zwei Katzen mit Hepatitis hatten eine MOF, die mit 0,44 und 0,51 % im Bereich der Werte von gesunden Katzen lag.

In der Humanmedizin wurde von einer normalen bis erhöhten osmotischen Resistenz bei Lebererkrankungen berichtet (HORII et al., 1981). Veränderungen des Cholesterollipid-/Proteinverhältnisses können zur Bildung von Akanthozyten und Targetzellen führen (COOPER, 1980), die sich dadurch verändernde Erythrozytenoberfläche verfügt über eine erhöhte osmotische Resistenz (niedrige MOF). SLAPPENDEL (1978) bestimmte bei 31 Hunden mit hepatischem oder posthepatischem Ikterus die MOF, sie war nur in 13 % der Fälle erniedrigt.

MAEDE et al. (1978) kamen bei Untersuchungen an experimentell mit Hämobartonellen infizierten Katzen zu dem Ergebnis, dass sich die MOF nach Splenektomie verringerte.

Das glukosearme Milieu in der Milz kann zu einem Verlust an Cholesterol und Phospholipiden in der Erythrozytenmembran führen und dadurch eine erhöhte MOF verursachen (MAEDE, 1980). Bei bereits vorgeschädigten Erythrozyten kann es also in der Milz zu einer weiteren Schädigung kommen, die in einer erhöhten MOF resultieren. Die Bestimmung der MOF kann Hinweise auf die Pathogenese bei verschiedenen Anämieformen geben und auf eine verkürzte Überlebenszeit der Erythrozyten deuten. Eine Aussage, inwieweit eine erhöhte MOF jedoch mit einer verkürzten Überlebenszeit der Erys korreliert, könnte nur durch die Bestimmung der Halbwertszeit von markierten Erys gemacht werden (CHRISTIAN, 2000).

Besonders bei der Einteilung in die Gruppe der hämolytischen Anämien und der Abgrenzung von chronischen und akuten Blutungsanämien war die Bestimmung der MOF diagnostisch wertvoll. Ihre Bestimmung ist allerdings aufwändig, daher wird sie in der Regel nicht routinemäßig durchgeführt.

#### **5.10.1 Bedeutung der Basishämolyse**

Die Ergebnisse der Basishämolyse korrelierten mit denen der MOF-Werte. Die höchsten Werte hatten die Katzen in der Gruppe der hämolytischen Anämien, gefolgt von den Werten der Tiere mit intramedullär bedingter nicht regenerativer Anämie. Bei den gesunden Katzen lag die Basishämolyse zwischen 0,2 und 3,1 %. Die höchsten Werte mit 55 und 27 % Basishämolyse hatten die Katzen mit hämolytischer Anämie, bei denen eine immunbedingte Genese vermutet wurde, sowie mit 38 % und 40 % die beiden Katzen mit Hämolyse aufgrund von Hypophosphatämie.

#### **5.11 Heinzsche Innenkörper**

Die Anzahl an HK korrelierte nicht mit der Höhe der MOF. Zwar hatte eine der beiden Katzen mit hämolytischer Anämie mit 95 % HK auch eine erhöhte MOF (0,80 %), Hauptgründe für die hohe MOF waren aber vermutlich die Hypophosphatämie und direkte Schäden an den Erythrozyten durch die ketoazidotische Stoffwechsellage dieses Patienten. Bei vergleichbar hohen Zahlen an HK lagen die ermittelten Werte für die MOF sehr weit auseinander. Die MOF einer Katze mit hämolytischer Anämie und einer Anzahl an HK von 25 % lag zum Beispiel bei 0,72 %, die einer Katze aus der Gruppe AID mit einer Anzahl von 30 % HK dagegen bei 0,49 %. Die MOF war aber in acht von zehn Fällen mit einer Anzahl an HK über 5 % erhöht.

## 5.12 Retrovirusinfektionen

Bei nur 10 % der 100 anämischen Katzen war eine Infektion mit einem Retrovirus die Ursache für eine Anämie (6 FeLV-Infektionen, 1 FeLV- und FIV-Infektion, 3 FIV-Infektionen).

### *FeLV-Infektionen*

Insgesamt 72 Katzen wurden auf FeLV getestet, bei sieben Tieren (9 %) mit einem positiven Ergebnis. Eine FeLV-Infektion war bei den nicht getesteten Patienten aufgrund der Untersuchungsergebnisse unwahrscheinlich. Eine intramedullär bedingte, nicht regenerative Anämie mit Panzytopenie hatten fünf der FeLV-positiven Patienten, die anderen beiden wurden in die Gruppe der Hämolysen eingeteilt, bei ihnen konnten im Coombs-Test antierythrozytäre Antikörper nachgewiesen werden (siHA). Vier von den sieben FeLV-positiven Katzen hatten eine Makrozytose, die bei Anämien, in Kombination mit einer fehlenden Retikulozytose, als verdächtig für eine FeLV-Infektion gilt (WEISER und KOCIBA, 1983, HOFMANN-LEHMANN et al. 1997). In einer Studie von COTTER (1979) waren 70 % aller anämischen Katzen FeLV-positiv. Mögliche Erklärungen für den Rückgang der Prävalenz des FeLV-Virus sind die Durchführung von Tests, durch die Träger des Virus erkannt und anschließend isoliert werden, was Infektionen anderer Katzen verhindert sowie Impfungen gegen das FeLV-Virus.

### *FIV-Infektionen*

Vier Katzen in unserer Studie waren FIV positiv. Eines dieser Tiere und eine Katze mit zusätzlicher FeLV-Infektion wurden in die Gruppe der intramedullär bedingten nicht regenerativen Anämien eingeordnet, beide Katzen hatten eine Panzytopenie. Ein weiterer Patient mit regenerativer Anämie hatte antithrombozytäre Antikörper, eine Tc-penie, eine verlängerte plasmatische Gerinnungszeit und Hinweise auf subkutane Blutungen; er wurde in die Gruppe der akuten Blutungsanämien eingeteilt. Das vierte Tier hatte eine Leukozytose mit Linksverschiebung, mit 30.480/ $\mu$ l eine leichte Regeneration und wurde aufgrund einer Pododermatitis und fehlenden Anzeichen einer Hämolyse in die Gruppe der Anämien aufgrund entzündlicher/neoplastischer Erkrankungen eingeteilt.

Die Angaben zur Anzahl anämischer Katzen bei FIV-positiven Patienten schwanken zwischen 18 % (SPARKES et al., 1993) und 36 % (SHELTON et al., 1991). In zuletzt genannter Studie waren bei 42 % mehrere Zellreihen betroffen, aber nur 6 % der Patienten litten an einer Panzytopenie.

Die von SHELTON et al. (1991) bei 53 % der FIV-positiven Tiere beobachtete Lymphopenie, die auch in der Humanmedizin aufgrund einer Lyse der infizierten T-Lymphozyten eine der herausragendsten hämatologischen Veränderungen einer Lentivirusinfektion ist, konnte bei unseren Patienten nicht beobachtet werden.

### **5.13 FIP-Infektionen**

40 % aller FIP-infizierten Katzen in einer Studie von SPARKES et al. (1991) entwickelten eine Anämie. Die Hälfte dieser Tiere zeigte auch andere hämatologische Besonderheiten. PEDERSEN (1995) beschreibt eine FIP-assoziierte Anämie als eine gering- bis mittelgradige, nichtregenerative Anämie aufgrund chronischer Erkrankung.

Bei insgesamt fünf Katzen unserer Untersuchung wurde eine FIP-Infektion diagnostiziert. Zwei Tiere mit einer hochgradigen Anämie wurden in die Gruppe entzündlicher/neoplastischer Erkrankungen eingeteilt, ihre Anämie war nicht regenerativ, die MOF nur leicht erhöht und das Serumbilirubin im Referenzbereich. Von den anderen drei Katzen hatten ebenfalls zwei Tiere eine hochgradige und der dritte Patient eine geringgradige Anämie, sie wurden der Gruppe der hämolytischen Anämien zugeteilt. Die bei zwei von diesen Tieren bestimmte MOF war erhöht, je zwei Katzen zeigten initial bzw. nach immunsuppressiver Therapie eine Regeneration, alle drei Patienten hatten erhöhte Bilirubinwerte, und zwei Tiere hatten eine deutliche Objektträgeragglutination. Andere hämatologische Veränderungen außer einer Anämie zeigte eine Katze mit hämolytischer Anämie in Form einer Thrombozytopenie. Die zwei anderen Katzen mit FIP-assoziiierter Hämolyse hatten eine geringgradige Monozytose und 9 bzw. 20 % Normoblasten, die beiden Tiere aus der Gruppe der entzündlich/neoplastischen Erkrankungen eine deutliche Linksverschiebung. In der Literatur sind FIP-assoziierte hämolytische Anämien bislang nicht erwähnt.