

II. Literaturübersicht

1. Thrombozytopenie

Unter Thrombozytopenie versteht man eine Erniedrigung der Thrombozyten (Tc)-Zahl im zirkulierenden Blut unter etwa 100.000-150.000/ μ l (Referenzwert: 150.000–450.000/ μ l) (KOHN und GIGER, 2001). Sie kann durch eine verminderte Plättchenproduktion im Knochenmark, durch eine beschleunigte Zerstörung, Verbrauch oder Umverteilung verursacht werden. Zu den Ursachen für eine verminderte Plättchenproduktion zählen Medikamente, Infektionen, eine Myelopathie, Myelofibrose, Neoplasien und Antikörper gegen Megakaryozyten. Eine beschleunigte Zerstörung der Plättchen kann durch eine primär und sekundär immunbedingte Tc-penie, einen Systemischen Lupus erythematoses, Mikroangiopathien und durch isoimmune Vorgänge bei inkompatiblen Bluttransfusionen bedingt sein. Ein erhöhter Verbrauch tritt bei disseminierter intravasaler Koagulation, Mikroangiopathien, Endotoxämien und Vaskulitis auf. Verteilungsstörungen konnten bei Hunden mit Splenomegalie, Hepatomegalie, Milztorsion, portaler Hypertension, Endotoxämie und bei experimentell erzeugter Hypothermie beobachtet werden (DAVENPORT et al., 1982a; THOMASON und FELDMAN, 1985; CALLAN, 2000; CALLAN, 2005). Eine weitere Form der Tc-penie ist die idiopathische Tc-penie beim Cavalier King Charles, die asymptomatisch verläuft (EKSELL et al., 1994).

2. Immunbedingte Thrombozytopenie

Die immunbedingte Tc-penie (ITP) ist eine Erkrankung, bei der es zu übermäßiger Antikörper (AK)-Bindung an die Tc-Oberfläche kommt, wodurch die Plättchen vorzeitig durch Makrophagen zerstört werden (LEWIS und MEYERS 1996a; RUIZ DE GOPEGUI und FELDMAN, 2000; KOHN und GIGER, 2001; GEORG und RIZIVI, 2001). Die ITP kann primär oder sekundär bedingt sein. Die pITP ist eine spontane Autoimmunerkrankung, während die sekundäre Form durch verschiedene Erkrankungen ausgelöst werden kann (WILKINS et al., 1973; FELDMAN et al., 1988). In der Literatur werden unterschiedliche Bezeichnungen für ITP verwendet: idiopathische thrombozytopenische Purpura (LEWIS und MEYERS, 1996a), immune Tc-penie (McMILLAN, 1983) und autoimmune thrombozytopenische Purpura (KARPATKIN, 1980).

2.1 Primäre immunbedingte Thrombozytopenie

2.1.1 Definition

Als *primäre oder idiopathische ITP (pITP)* bezeichnet man eine immunbedingte Tc-penie, bei welcher der Stimulus für die AK-Produktion unbekannt ist (LEWIS und MEYERS, 1996a; BUSSEL und CINES, 2000). Die Diagnose erfolgt unter Ausschluss anderer Ursachen einer Tc-penie (GEORG und RIZIVI, 2001). Beim *Menschen* werden bei der pITP unterschiedliche Verlaufsformen unterschieden. Die Erkrankung kann akut, intermittierend oder chronisch verlaufen (KARPATKIN, 1980). Die *akute* ITP tritt bei Kindern nach einer saisonalen viralen Infektionskrankheit auf, hauptsächlich im Herbst und Winter. Die *chronische* Verlaufsform kommt vor allem beim Erwachsenen vor und zeigt keine saisonale Tendenz (KARPATKIN, 1980; McMILLAN, 1983; PORCELIJN und VON DEM BORNE, 1998; GILLIS und ELDOR, 1998). Im Gegensatz zur chronischen Verlaufsform haben Kinder mit einer akuten ITP häufig einen spontanen Heilungsverlauf (BUSSEL und CINES, 2000). Die *intermittierende* Verlaufsform kann sowohl bei Kindern als auch bei Erwachsenen auftreten und ist durch krankheitsfreie Intervalle gekennzeichnet (KARPATKIN, 1980). Nach LEWIS und MEYERS (1996a) hat die chronische Verlaufsform des Menschen mit der pITP des Hundes am meisten Ähnlichkeit. In der Studie von WILLIAMS und MAGGIO-PRICE (1984) wurde bei Hunden eine ähnliche Einteilung vorgenommen. Von 54 Hunden mit ITP erholten sich 17 Hunde komplett nach einer Erkrankungsperiode. Dieser Krankheitsverlauf wurde als *akute* ITP bezeichnet. Acht Hunde zeigten einen *akuten intermittierenden* Krankheitsverlauf mit einer oder mehreren Episoden von Tc-penie innerhalb eines Zeitraums von 2-8 Monaten. In der Folgezeit von 1-5 Jahren waren diese Hunde symptomlos. Bei 15 Hunden wurde der Krankheitsverlauf als *chronisch* eingestuft. Diese Tiere zeigten wiederholte Rückfälle über einen Zeitraum von 8 Jahren. 14 Hunde starben bzw. wurden in der ersten Erkrankungsperiode euthanasiert.

2.1.2 Pathogenese

Die ITP ist durch eine antikörperbedingte vorzeitige Plättchenzerstörung charakterisiert, wodurch es zu einer Störung der primären Hämostase kommt (KIEFEL et al., 1996). Die ITP kann durch eine Vielzahl von Mechanismen ausgelöst werden. Dazu zählen: AK gegen ein Autoantigen, AK gegen ein Plättchen-Alloantigen nach einer Bluttransfusion, AK gegen ein

autologes oder heterologes AG, welches an die Plättchenoberfläche gebunden ist, oder Immunkomplexe, die der Tc-Oberfläche anhaften (McMILLAN, 1983).

AK gegen Plättchen sind nicht antigenspezifisch, aber sie sind gegen gemeinsame Epitope auf einem oder mehreren Glykoproteinen gerichtet (PORCELIJN und VON DEM BORNE, 1998). Zielantigene bei *Menschen* mit chronischer ITP sind sehr häufig die Glykoproteine (GP) Iib/IIIa oder Ib/IX-Komplexe (KUNICKI und NEWMAN, 1992). Der Plasmamembran-Heterodimer-Protein-Komplex, der aus den Glykoproteinen Iib/IIIa zusammengesetzt ist, spielt eine zentrale Rolle bei der Plättchenaggregation. Der GP Ib/IX-Komplex ist ein Rezeptor für den von Willebrand Faktor und ist von Bedeutung bei der Plättchenadhäsion (KUNICKI und NEWMANN, 1992; DECKMYN et al. 1998). In einer Studie von LEWIS und MEYERS (1996b) konnten bei 4 von 17 an ITP erkrankten *Hunden* Zielantigene identifiziert werden. Bei drei Hunden handelte es sich um das Glykoprotein Iib und bei einem Hund um die Glykoproteine Iib und IIIa.

In einer Studie stellte man fest, dass *Menschen* mit normalen Tc-Zahlen 122 ± 5 IgG-Moleküle pro Tc besitzen. 90% der Patienten mit ITP dagegen wiesen mehr als 800 IgG-Moleküle pro Tc auf (WAYNE et al., 1987). Bei den Auto-AK, die gegen die Glykoproteine GP Iib/IIIa oder Ib/IX-Komplexe gerichtet sind, handelt es sich hauptsächlich um Immunglobuline (Ig) der Klasse IgG. Die Ig IgM und IgA scheinen nur eine untergeordnete Rolle bei der Pathogenese der ITP zu spielen (KIEFEL et al., 1996). Auch beim *Hund* handelt es sich bei den plättchengebundenen AK hauptsächlich um Ig der Klasse IgG (LEWIS und MEYERS, 1996a). Nach KAYSER et al. (1983) können erhöhte Konzentrationen an plättchengebundenem Komplement bei 30 bis 70 % *Menschen* mit chronischer ITP gefunden werden. Über plättchenassoziierte Komplementkonzentrationen beim *Hund* ist nichts bekannt (LEWIS und MEYERS, 1996a).

AK gegen GP Iib/IIIa und GP Ib/IX können beim Menschen zu *Funktionsstörungen* der Plättchen führen. Es handelt sich aber um eine seltene Komplikation (GEORG und RIZIVI, 2001). In einem Versuch wurde die Plättchenfunktion bei 15 Hunden mit ITP untersucht. Die Tc der 15 Hunde mit ITP lagen in einem Bereich zwischen 1.000-68.000/ μ l. Das Serum der Probanden wurde mit plättchenreichem Plasma inkubiert und ADP, Thrombin oder Kollagen/Epinephrin hinzugefügt. Gemessen wurde die maximale Aggregation der Plättchen nach Hinzufügen dieser drei Agonisten. Bei 13 der 15 Patienten mit ITP war die Aggregation der Tc wesentlich nach Zugabe von ADP, Thrombin oder Kollagen/Epinephrin vermindert. Aufgrund der Ergebnisse dieser Studie liegt es nahe, dass nicht nur die Tc-penie, sondern

auch Plättchendysfunktionen wesentlich zu der ernsthaften Blutungsneigung bei einigen Patienten beitragen (KRISTENSEN et al., 1994c).

Die *Zerstörung der Plättchen* bei der ITP erfolgt durch Bindung des AK an das Antigen (AG), mit oder ohne Komplementaktivierung, gefolgt von Phagozytose (McMILLAN, 1983). Beim *Menschen* mit chronischer ITP erfolgt sie per Fc-Rezeptor vermittelter Interaktion durch Makrophagen in der Milz und Leber (SALEH et al., 1989). Plättchen, die weniger stark mit AK beladen sind, werden primär über Makrophagen der Milz phagozytiert. Stark mit AK beladene Tc werden über Makrophagen der Milz und Leber phagozytiert (McMILLAN, 1983; SHULMAN und REID, 1994). Die Phagozytose wird entweder durch das Fc-Fragment der gebundenen IgG-Moleküle an den Tc oder durch eine Komplementaktivierung ausgelöst, indem C3b an die Plättchenoberfläche bindet (McMILLAN, 1983). Obwohl der Zusammenhang der Komplementbindung an die Tc-Oberfläche und Komplementfixierung an die Auto-AK der Plättchen noch unsicher ist, könnte die Komplementaktivierung zu einer intravaskulären Plättchenlyse oder Erleichterung der Phagozytose führen (LEWIS und MEYERS, 1996a). Der Fc-Mechanismus ist ohne Zweifel ein wichtiger Mechanismus bei der ITP (McMILLAN, 1983).

Die *Lebensspanne* der Tc beträgt bei gesunden Haustieren 8 bis 12 Tage (THOMASON und FELDMAN, 1985). Bei Menschen mit chronischer ITP wird die Lebensspanne der Tc auf Minuten verkürzt (SHULMAN und REID, 1994). Über die Lebensspanne der Plättchen bei Hunden mit einer ITP gibt es bis jetzt noch keine Studien (LEWIS und MEYERS, 1996a).

2.1.3 Signalement

Die Angaben über das *Alter* von *Hunden* mit ITP stimmen in den verschiedenen Studien weitgehend überein und reichen von 7 Monaten bis zu 14 Jahren. Das Durchschnittsalter wird mit ca. 6 Jahren angegeben (WILKINS et al., 1973; WILLIAMS und MAGGIO-PRICE, 1984; JACKSON und KRUTH, 1985; ENGELBRECHT, 2001). Beim *Menschen* tritt die ITP des Erwachsenen in jedem Alter auf, die meisten Patienten sind jedoch unter 40 Jahre alt (McMILLAN, 1981). Nach BUSSEL und CINES (2000) tritt die Erkrankung hauptsächlich in der zweiten und dritten Lebensdekade auf.

In der Literatur wird das Auftreten einer ITP bei *Hündinnen* häufiger beschrieben als beim Rüden (WILLIAMS und MAGGIO-PRICE, 1984; JACKSON und KRUTH, 1985; ENGELBRECHT, 2001). Nur in einer Studie wurde ein relativ ausgeglichenes

Geschlechtsverhältnis beobachtet (JANS et al., 1990). Beim *Menschen* kommt die chronische ITP ebenfalls häufiger bei Frauen vor (McMILLAN, 1981; BUSSEL und CINES, 2000).

Das *Rassespektrum* ist bei Hunden mit ITP relativ breit gefächert. Eine gewisse Rasseprädisposition wird jedoch beschrieben. In der Studie von WILLIAMS und MAGGIO-PRICE (1984) handelte es sich bei 31% der Hunde mit ITP um Mischlingshunde. Pudeln (20%), Altenglischer Schäferhund (9%) und Cocker Spaniel (7%) waren die am häufigsten erwähnten Hunderassen. Von 15 Hunden mit ITP waren vier Hunde Pudeln (27%), vier Mischlingshunde (27%), drei Cocker Spaniel (20%), ein Whippet (7%), ein Irish Setter (7%), ein Schnauzer (7%) und ein Collie (7%) (JANS et al., 1990). In der Arbeit von ENGELBRECHT (2001) gehörten 15 Hunde mit pITP 11 verschiedenen Rassen an, wobei Cocker Spaniel (3) und Golden Retriever (3) mehrfach vertreten waren.

2.1.4 Anamnese

Bei Aufnahme der Anamnese sollte man sich u.a. nach kürzlich stattgefundenen Impfungen, Reisen, Kontakten mit anderen Hunden, vorausgegangenen Transfusionen, Medikamentengaben und Zeckenbefall erkundigen (SCOTT, 2000; CALLAN, 2005).

Klinische Symptome werden vom Besitzer im Schnitt drei Tage vor der Erstvorstellung bemerkt (WILKINS et al., 1973), sie können aber auch völlig fehlen oder seit mehreren Monaten bestehen. Selbst Hunde, die Tc-Zahlen unter 3.000/ μ l haben, können ohne Anzeichen von klinischen Symptomen sein (SCOTT, 2000). In der Studie von WILLIAMS und MAGGIO-PRICE (1984) bestanden die Symptome bis zur Erstvorstellung zwischen 24 Stunden und sechs Monaten. In einer weiteren Studie wurden die Symptome 2-18 Tage (Durchschnitt (D) 4,4 Tage) vor der Erstvorstellung vom Besitzer beobachtet (ENGELBRECHT, 2001). Auch beim *Menschen* können jegliche Symptome bei Patienten mit einer Tc-penie fehlen. Die Erkrankung wird dann meist erst bei einer Routineblutuntersuchung entdeckt (McMILLAN, 1983). Menschen mit chronischer ITP berichten häufig über Blutergüsse ohne vorausgegangenes Trauma, über häufiges Nasenbluten oder eine verlängerte Menstruation (KARPATKIN, 1980, McMILLAN, 1981). Petechien/Ekchymosen, Zahnfleischbluten, Hämaturie, Epistaxis, Hämatochezie, Hämatome Anorexie, Lethargie und Schwäche sind die am häufigsten beschriebenen Beschwerden bei *Hunden* (DODDS, 1983b; JACKSON und KRUTH, 1985; LEWIS und MEYERS, 1996a; ENGELBRECHT, 2001).

2.1.5 Klinische Untersuchung

Blutungen aufgrund einer Tc-penie oder -pathie sind durch oberflächliche oder kapilläre Blutungen charakterisiert (KARPATKIN, 1980; DAVENPORT et al., 1982b). Die Gefäßintegrität wird u.a. durch Plättchen beeinflusst. Bei thrombozytopenischen Tieren kommt es zu ultrastrukturellen und funktionellen Veränderungen des Gefäßendothels, wodurch die Gefäßwand durchlässig für Blutungen wird. Diese Abnormalität ist bei Anstieg der Tc-Zahl reversibel. Der molekulare Hintergrund für diesen Vorgang ist ungeklärt (CALLAN, 2005).

Bei der klinischen Allgemeinuntersuchung von *Menschen* mit chronischer ITP beobachtet man Blutergüsse, Petechien und Schleimhautblutungen (McMILLAN, 1981). Üblicherweise kommen diese Blutungen in der Nasen-, Mund-, Darm- und Vaginalschleimhaut vor. Konjunktivale und retinale Blutungen können ebenfalls auftreten (KARPATKIN, 1980; GEORG und RIZIVI, 2001). Gastrointestinale Blutungen und Hämaturie sind seltener (GEORG und RIZIVI, 2001). Die schwerste Komplikation sind Blutungen in das zentrale Nervensystem. Hierbei kann es zu Konvulsionen, Kopfschmerzen oder Persönlichkeitsveränderungen kommen (KARPATKIN, 1980). ZNS-Blutungen sind eine häufige Todesursache. Patienten können desweiteren vollkommen asymptomatisch erscheinen und die Tc-penie erst bei einer Routineblutuntersuchung entdeckt werden (McMILLAN, 1983). Lymphadenopathie und Splenomegalie sind nicht üblich bei Menschen mit ITP und lassen eher auf eine andere Diagnose oder eine sITP mit zugrundeliegender Erkrankung schließen (McMILLAN, 1981; BUSSEL und CINES, 2000; GEORG und RIZIVI, 2001).

In der Literatur sind die am häufigsten beschriebenen klinischen Symptome bei *Hunden* mit ITP Petechien und Ekchymosen in der Haut und Schleimhaut (Mund-, Nasen-, Gingival- und Vaginalschleimhaut), Hyphäma, retinale Blutungen, Meläna, Hämatemesis, Hämaturie, Epistaxis, Bluthusten, blasse Schleimhäute, ein systolisches Herzgeräusch, Schock, Lethargie und Schwäche (WILKINS et al., 1973; JOSHI und JAIN, 1976; WILLIAMS und MAGGIO-PRICE, 1984; JACKSON und KRUTH, 1985; LEWIS und MEYERS, 1996a; BAILIFF und NORRIS, 2002). Bei einem 4 Monate alten Schäferhund mit pITP wurde ein Hämothorax diagnostiziert (MIDDLETON, 2005). In einer weiteren Veröffentlichung war die Tc-penie bei zwei Tieren ein Zufallsbefund bei einer Routineblutuntersuchung (KOHN et al., 2000a).

Neurologische Symptome oder Blindheit können aufgrund von Blutungen in das ZNS oder aufgrund von Blutungen in das Auge entstehen (LEWIS und MEYERS, 1996a). In der Studie von WILKINS et al. (1973) konnten bei zwei von 17 Hunden mit ITP neurologische Ausfälle

beobachtet werden, die aufgrund von subduralen Blutungen und Blutungen in den Rückenmarkkanal entstanden.

Charakteristische Anzeichen einer Anämie wie Schwäche, blasse Schleimhäute und Tachykardie wurde vor allem bei solchen Hunden beobachtet, die eine starke Blutung aufwiesen (WILKINS et al., 1973). In der Studie von WILLIAMS und MAGGIO-PRICE (1984) war ein schwerer Blutverlust, der zu einer Anämie (PCV < 37 %) führte, bei 41 von 45 Hunden auf Meläna zurückzuführen. Weitere Gründe für einen starken Blutverlust waren Epistaxis (4), Hämaturie (3), Hämatochezie (2) und Blutungen aus der Vulva (1).

Fieber, Splenomegalie und Lymphadenopathie sind nicht üblich bei Hunden mit ITP (LEWIS und MEYERS, 1996a). In einer Veröffentlichung hatten 8 von 15 Hunden mit ITP Fieber (WILKINS et al., 1973). In einer weiteren Studie litten 2 von 13 Hunden an erhöhter Körpertemperatur (JOSHI und JAIN, 1976). Von 54 Hunden mit einer ITP zeigte nur ein Hund Fieber (WILLIAMS und MAGGIO-PRICE, 1984). Auch in der Untersuchung von ENGELBRECHT (2001) wiesen 5 von 15 Hunden mit einer pITP eine erhöhte Rektaltemperatur (> 39°C) auf. Bei der Röntgen- und Ultraschalluntersuchung des Abdomens wurde eine geringgradige Splenomegalie (7), Hepatomegalie (1), und Hepatosplenomegalie (2) beobachtet, wobei die Organe sonographisch homogen und von normaler Echogenität erschienen. Nach FELDMAN et al. (1988) sollte bei Patienten mit einer Splenomegalie immer von einer zugrunde liegenden Erkrankung ausgegangen werden.

2.1.6 Laboruntersuchungen

2.1.6.1 Thrombozyten

Bei einer pITP ist die Tc-penie meist die einzige Laborwertveränderung (GEORG und RIZIVI, 2001). Die Tc-Zahl von *Hunden* mit ITP liegt meist unter 50.000/ μ l (SCOTT, 2000; JAIN und SWITZER, 1981; LEWIS und MEYERS, 1996a). In der Studie von ENGELBRECHT (2001) waren die Tc bei allen 15 Hunden zwischen 0-74.000/ μ l (D 10.400/ μ l) und mit Ausnahme von einem Hund hatten alle Plättchenzahlen \leq 30.000/ μ l. In der Literatur werden weiterhin folgende Angaben über die Tc-Zahl bei Hunden mit ITP gemacht: < 100.000/ μ l (WILKINS et al., 1973), < 3.000/ μ l bis 60.000/ μ l (JOSHI und JAIN, 1976) und 500-66.000/ μ l (JACKSON und KRUTH, 1985).

Lebensbedrohliche Blutungen treten beim *Menschen* selten bei Tc-werten > 10.000/ μ l auf (BUSSEL und CINES, 2000). Nach McMILLAN (1997) besteht ein allgemeiner

Zusammenhang zwischen Tc-Zahl und klinischen Symptomen. Patienten mit Plättchenzahlen $> 50.000/\mu\text{l}$ sind asymptomatisch, während Patienten mit Tc zwischen 30.000 und $50.000/\mu\text{l}$ Blutergüsse nach Traumata entwickeln können. Patienten mit Plättchenzahlen zwischen 10.000 - $30.000/\mu\text{l}$ entwickeln spontane Blutergüsse, Menorrhagie und verlängerte Blutungen nach Verletzungen. Bei Plättchenzahlen $< 10.000/\mu\text{l}$ kommt es zu Schleimhautblutungen und es besteht ein Risiko für ZNS-Blutungen. In der Studie von WILLIAMS und MAGGIO-PRICE (1984) wurde bei *Hunden* mit einer ITP eine erhöhte Blutungsneigung bei Plättchenzahlen unter $30.000/\mu\text{l}$ beobachtet, wobei bei 80% die Tc unter $10.000/\mu\text{l}$ lagen. In einer weiteren Veröffentlichung wurden Blutungsanzeichen nur bei solchen Hunden gefunden, deren Tc-Zahl unter $50.000/\mu\text{l}$ lag (WILKINS et al., 1973).

Es sollte immer ein Blutaussstrich gemacht werden, um den maschinellen Tc-Wert zu bestätigen und um eine Pseudothrombozytopenie auszuschließen (SCOTT, 2000). Jedes Plättchen in einem Ölimmersionsfeld repräsentiert ca. 15.000 zirkulierende Tc/ μl . Mehr als 12 Plättchen pro Ölimmersionsfeld ($\times 1000$) lassen daher auf eine normale Plättchenzahl schließen (MACKIN, 1995). Im peripheren Blutaussstrich kann man weiterhin oft vermehrt Megathrombozyten und Mikrothrombozyten beobachten (KARKPATKIN, 1980; LEWIS und MEYERS, 1996a). Megathrombozyten sind große, intensiv gefärbte Tc, die auf eine aktive Thrombopoese hindeuten (LEWIS, 2000; GEORG und RIZIVI, 2001). Mikrothrombozyten können durch Teilphagozytose antikörperbeladener Plättchen entstehen (ZUCKER-FRANKLIN und KARPATKIN, 1977). In einer Studie wurde bei 31 Hunden mit ITP der MPV (Mean Platelet Volume)-Wert bestimmt. Bei 17 Hunden konnte eine Mikrothrombozytose und bei 18 eine Makrothrombozytose festgestellt werden. Von 37 Hunden mit einer Tc-penie anderer Genese hatte nur ein Hund eine Mikrothrombozytose. Die Kombination einer schweren Tc-penie und das Vorhandensein einer Mikrothrombozytose scheint hinweisend für eine ITP zu sein (NORTHERN und TVEDTEN, 1992). In einer weiteren Studie wurde der Zusammenhang zwischen MPV und Megakaryopoese im Knochenmark bei 60 thrombozytopenischen Hunden untersucht. 33 Hunde litten an einer ITP, 8 an einer infektiösen oder entzündlichen Erkrankung, 11 an Neoplasien und 8 Hunde an einer DIC. Von 46 Hunden mit einem $\text{MPV} > 12 \text{ fl}$ zeigten 44 Hunde eine adäquate und 2 eine unzureichende Knochenmarkantwort. Von 14 Tieren, bei denen das $\text{MPV} < 12 \text{ fl}$ betrug, zeigten 6 Tiere eine ausreichende und 8 Hunde eine unzureichende Reaktion des Knochenmarks. Die Ergebnisse deuten darauf hin, dass eine Megathrombozytose ein guter Hinweis für eine ausreichende Knochenmarkantwort ist. Ein $\text{MPV} < 12 \text{ fl}$ ist bei

thrombozytopenischen Hunden dagegen nicht unbedingt ein Indikator für eine unzureichende Knochenmarkreaktion (SULLIVAN et al., 1995). In der Veröffentlichung von ENGELBRECHT (2001) wurde das MPV bei 6 Hunden mit pITP ermittelt und schwankte zwischen 5,6 und 9,1 fl. Vier von 6 Patienten hatten bei der Erstuntersuchung eine Makrothrombozytose (> 6 fl). Eine neuere Methode zur Einschätzung der Megakaryopoese ist die Bestimmung von frisch abgespaltenen Tc, die noch RNA enthalten. Die Blutproben werden mit Thiazol-Orange gefärbt. Anschließend erfolgt die quantitative Bestimmung der jungen Tc mit Hilfe der Durchflusszytometrie. Der Referenzbereich für Hunde mit normalen Plättchenzahlen beträgt 0-4,3% (SMITH und THOMAS, 2002). In der Studie von WILKERSON et al. (2001) stellte man bei 12 (75%) von 16 Hunden mit einer ITP einen erhöhten Prozentsatz an jungen Plättchen fest. Der Prozentsatz reichte von 6-72% (Normbereich < 7%).

2.1.6.2 Erythrozyten

Die Hämoglobinkonzentration bei *Menschen* mit einer chronischen ITP liegt im Normalbereich. Aufgrund von Blutungen kann es jedoch zu einer Anämie kommen (KARPATKIN, 1980; GEORG und RIZIVI, 2001). In der Studie von WILLIAMS und MAGGIO-PRICE (1984) waren 83% der Hunde mit ITP anämisch. Die Anämie war mit Ausnahme von 2 Hunden, die kurz nach Erstvorstellung starben, regenerativ. Zwei Hunde entwickelten aufgrund eines chronischen Blutverlustes eine Eisenmangelanämie. In einer weiteren Studie hatten 10 von 15 Hunden mit ITP eine regenerative Anämie (WILKINS et al., 1973). In der Veröffentlichung von JOSHI und JAIN (1976) hatten 6 von 11 Patienten mit ITP eine Anämie (PCV von 12% - 29%). In der Arbeit von ENGELBRECHT (2001) waren 9 von 15 Hunden mit einer pITP anämisch, wobei 5 Patienten eine mittelgradige bis schwere Blutungsanämie mit Hämatokrit-Werten von 11-22% aufwiesen.

2.1.6.3 Leukozyten

Die Leukozytenzahl liegt bei *Menschen* mit chronischer ITP normalerweise im Referenzbereich (GEORG und RIZIVI, 2001; KARPATKIN, 1980). Häufig findet man eine relative Lymphozytose mit atypischen Lymphozyten (vor allem bei Kindern) und eine Eosinophilie (KARPATKIN, 1980). Bei *Hunden* kann die Leukozytenzahl und das Differentialblutbild bei einer ITP variieren. Leukozytose, Neutrophilie mit einer leichten und moderaten Linksverschiebung und Monozytose können bei einigen Hunden auftreten, vor

allem bei solchen, die rasch auf eine Anämie reagieren. Wenige Hunde können auch eine Leukopenie, Lymphopenie oder Eosinopenie aufweisen (JAIN und SWITZER, 1981). Eine Neutrophilie mit Linksverschiebung kann durch eine unspezifische Reaktion des Knochenmarks auf die Tc-penie und Anämie bedingt sein, aber auch Komplementfaktoren, plättchenaktivierender Faktor oder Leukotriene können der Auslöser sein. Ein Streßleukogramm kann vorliegen (LEWIS und MEYERS, 1996a). In der Studie von WILKINS et al. (1973) wurden unterschiedliche Leukozyten-Werte ermittelt. Von 15 Hunden mit ITP hatten 8 eine Leukozytose, bei sechs Hunden lagen die Werte im Referenzbereich und ein Hund wies eine Leukopenie auf. Bei JOSHI und JAIN (1976) zeigten zwei von 11 Hunden eine Leukozytose und Neutrophilie mit Linksverschiebung. Ein Hund wies eine leichte Leukopenie auf. Im Differentialblutbild hatten vier Patienten eine absolute Monozytose, ein Hund eine Lymphopenie und bei zwei Hunden fehlten die Eosinophilen. Eine Eosinophilie wurde bei 7 Hunden nachgewiesen. In einer weiteren Studie waren bei 54% der Hunde mit ITP am Tag der Erstvorstellung eine Neutrophilie mit Linksverschiebung feststellbar (WILLIAMS und MAGGIO-PRICE, 1984). In der Veröffentlichung von KOHN et al. (2000a) schwankte die Leukozytenzahl bei 15 Hunden mit pITP zwischen 5.000-68.000/ μl (D 16.900/ μl).

2.1.6.4 Gerinnung

Die Gerinnungsparameter liegen bei *Menschen* (GEORG und RIZIVI, 2001) und *Hunden* (DAY, 1998) mit pITP im Referenzbereich. In zwei *veterinärmedizinischen* Studien wurde die PT und PTT bei 12 bzw. 48 Hunden bestimmt, wobei die Werte bei allen Patienten im Referenzbereich lagen (GRINDEM et al. 1991; KOHN et al., 2000a). Auch bei WILKINS et al. (1973) lag die Prothrombinzeit bei allen 15 Hunden im Normalbereich.

2.1.6.5 Knochenmark

Die Auswertung von Knochenmarkspiraten bei *Hunden* mit isolierter Tc-penie ist von fraglichem Wert und wahrscheinlich sinnvoller für die Prognose als für die Diagnose. Eine Hypoplasie oder Aplasie der Megakaryozyten lässt eine verzögerte Antwort trotz geeigneter Therapie erwarten (HALLIWELL, 1978; SCOTT, 2000).

Hunde mit ITP haben meist normale bis erhöhte Megakaryozytenzahlen im Knochenmarkpunktat (LEWIS und MEYERS, 1996a). In der Studie von WILLIAMS und MAGGIO-PRICE (1984) hatten 56% der Hunde mit ITP erhöhte und 24% normale

Megakaryozytenzahlen. Die restlichen 20% zeigten eine verringerte Anzahl an Megakaryozyten. Bei NORTHERN und TVEDTEN (1992) wurde bei 11 Hunden mit ITP eine adäquate Thrombopoese bzw. eine aktive Hämatopoese mit megakaryozytischer und myeloider Hyperplasie gefunden.

In Ausstrichen von Knochenmarkaspiraten aus den Rippen findet man normalerweise 70-84% reife und 16-30% unreife Megakaryozyten, mit einer Ratio von 2,35-5,25 : 1. Bei der ITP ist das Verhältnis von reifen zu unreifen Zellen kleiner 1 (0,17-0,85 : 1). Man kann morphologische Abweichungen in reifen und unreifen Megakaryozyten beobachten. Das Zytoplasma ist stark schaumig, weist Vakuolen auf und zeigt eine Verminderung oder Fehlen von Granula. Der Nukleus kann eine Karyolyse aufzeigen (JOSHI und JAIN, 1976; JAIN und SWITZER, 1981).

Eine Tc-penie ist keine Kontraindikation für eine Knochenmarkaspiration oder -biopsie, da schwere Blutungen ungewöhnlich sind und durch lokalen Druck auf die Punktionsstelle kontrolliert werden können (LEWIS und MEYERS, 1996a, SCOTT, 2000). Beim *Menschen* wird im Allgemeinen über eine erhöhte Anzahl an Megakaryozyten mit der Tendenz zu jüngeren Zellen im Knochenmark berichtet. Weniger häufig findet man polyploide Megakaryozyten und reife plättchenbildende Megakaryozyten. Erythropoese und Myelopoese sind normal (GEORG und RIZIVI, 2001).

2.1.6.6 Klinische Chemie

In Bezug auf die klinische Chemie bei Patienten mit pITP findet man in der Literatur so gut wie keine Angaben. Bei WILKINS et al. (1973) wurde von 15 *Hunden* mit ITP der Gesamtproteingehalt im Serum bestimmt. Dieser befand sich aufgrund von Blutungen hauptsächlich im unteren Grenzbereich oder war niedriger als normal. Das Muster in der Serumelektrophorese ließ eine normale Verteilung der Proteinfractionen erkennen. Die anderen biochemischen Parameter änderten sich je nach Komplikationen. In der Veröffentlichung von KOHN et al. (2000a) konnten bei 5 Patienten mit pITP leicht erhöhte Leberenzyme festgestellt werden, wobei 2 Hunde mit Glukokortikoiden vorbehandelt worden waren. Drei Hunde hatten eine Hypoproteinämie, die auf eine Blutungsanämie zurückzuführen war.

2.1.7 Weiterführende Untersuchungen

2.1.7.1 Nachweisverfahren zur Bestimmung von Tc-AK

In der Humanmedizin klassifizierte KELTON (1995) die verschiedenen Nachweisverfahren zur Bestimmung von antithrombozytären AK in 3 Gruppen:

Phase-I-Tests sind indirekte Nachweisverfahren, die in den 50er Jahren eingeführt wurden und auf plättchenabhängigen funktionellen Indikatoren (Aktivierung mit Freisetzung von radiomarkiertem Serotonin aus den Plättchengranula, Aggregation oder Verfügbarkeit der koagulierenden Aktivität des Plättchen-Faktor-3) basierten (McPHERSON, 1998). Beim Plättchen-Faktor-3-Test wird über eine veränderte Gerinnungszeit auf das Vorhandensein von antithrombozytären AK geschlossen. Man geht davon aus, dass durch die Anwesenheit von Tc-gebundenen AK Plättchen-Faktor-3 aus den Tc freigesetzt wird und dadurch der Gerinnungskaskade zur Verfügung steht (KARPATKIN und SISKIND, 1969). Der Plättchen-Faktor-3-Test hatte eine weite Verbreitung in der Veterinärmedizin, jedoch fehlt es ihm an Spezifität und die Sensitivität ist sehr variabel, so dass er als Nachweisverfahren nicht empfohlen werden kann (LEWIS und MEYERS, 1996a; SCOTT, 2000).

Ein weiteres indirektes Testverfahren, das nicht in der Klassifizierung von KELTON (1995) erwähnt wurde, ist der Nachweis zirkulierender AK gegen Tc im Serum. CAMPBELL et al. (1984) entwickelten einen indirekten ELISA und stellten bei 88% der Hunde (15/17) mit ITP antithrombozytäre AK im Serum fest. Bei LEWIS et al. (1995b) erreichte der indirekte ELISA dagegen nur eine Sensitivität von 34% (11/32) und eine Spezifität von 80% (12/15). In Anlehnung an die Humanmedizin entwickelten KRISTENSEN et al. (1994b) einen indirekten Plättchen-Immunfluoreszenz-Test (PIF-Test) zum Nachweis von antithrombozytären AK im Serum von Hunden mit ITP. Die Sensitivität des PIF-Tests lag bei 70% (14/20). In einer weiteren Untersuchung wurde ein durchflußzytometrisch (FC-PIFA) und mikroskopisch (MI-PIFA) durchgeführter Immunfluoreszenztest zum Nachweis zirkulierender Plättchenantikörper im Serum verglichen. Zwischen den Verfahren konnte kein signifikanter Unterschied hinsichtlich der Sensitivität nachgewiesen werden und die Spezifität lag bei beiden bei 100% (KRISTENSEN et al., 1994a). In der Studie von LEWIS et al. (1995a) wurden das Serum von 16 Hunden mit ITP und 13 Hunden mit einer nicht immunvermittelten Tc-penie mit Hilfe der indirekten Durchflußzytometrie untersucht. Das Verfahren erreichte eine Sensitivität von 44% (7/16). 10 der 13 Hunde mit einer nicht immunvermittelten Tc-penie wiesen ein negatives Ergebnis auf (Spezifität 77%).

Phase-II-Tests messen Ig oder Komplement, entweder auf der Oberfläche der gewaschenen Tc oder innerhalb der Tc, nachdem sie lysiert wurden. Dies sind die sogenannten plättchenassoziierten Ig (PAIg). Vermutlich sind nur wenige PAIg wahre AK gegen Tc (KELTON, 1995). Zum Nachweis der Ig werden AK eingesetzt, die entweder an Radioisotope, fluoreszierende Stoffe oder Enzyme gekoppelt sind (McPHERSON, 1998). SOULIER et al. (1975) entwickelten einen Radioimmunoassay, VON DEM BORNE et al. (1978) einen Immunfluoreszenztest und GUDINO und MILLER (1981) einen ELISA zum Nachweis von AK auf Tc. Der Immunfluoreszenztest ist einfach und sensitiv, aber sehr zeitaufwendig. Die Sensitivität des ELISA ist gleich- oder höherwertig und zusätzlich macht die geringe Tc-Menge diese Technik zu einem guten Verfahren bei Tc-penien (TAANING, 1992). In der veterinärmedizinischen Untersuchung von LEWIS et al. (1995b) erreichte man mit dem direktem ELISA eine Sensitivität von 94% (32/34) und eine Spezifität von 62% (13/21). SCOTT et al. (2002) entwickelten einen Radioimmunoassay zum Nachweis von PAIg bei Hunden ITP und erzielten mit 96% (22/23) eine hohe Sensitivität. Eine verbreitete Methode zur Ermittlung der Menge fluoreszierender AK, die an Ig oder Komplement auf der Tc-Oberfläche gebunden sind, ist die Durchflusszytometrie (ROSENFELD et al., 1987; CHRISTOPOULOS et al. 1993; HAGENSTRÖM et al., 2000). LEWIS et al. (1995a) untersuchten 17 Hunde mit pITP, 4 Hunde mit sITP und 28 Hunde mit einer nicht immunvermittelten Tc-penie mit Hilfe der direkten Durchflusszytometrie. Das Verfahren hatte bei Hunden mit ITP eine Sensitivität von 90% (19/21) und bei Hunden mit einer nicht immunvermittelten Tc-penie eine Spezifität von 82% (23/28). In der Arbeit von ENGELBRECHT (2001) wiesen 15 von 17 Hunden mit einer Tc-penie ohne Grundkrankheit mit Hilfe der direkten Durchflusszytometrie ein positives Ergebnis beim Nachweis von Tc-gebundenen AK auf. Aus dieser Arbeit wurde geschlussfolgert, dass eine ITP bei einem negativen Testergebnis weniger wahrscheinlich ist. Die Durchflusszytometrie ist ein einfaches und schnelles Nachweisverfahren, bei dem nur eine geringe Menge an Blut benötigt wird (LEWIS et al., 1995a; Lewis et al., 1995c). Phase-II-Tests werden zur Zeit vorwiegend eingesetzt (McPHERSON, 1998).

Ein weiteres direktes Testverfahren ist die Bestimmung antithrombozytärer AK auf Megakaryozyten mittels Immunfluoreszenz. In der Studie von JOSHI und JAIN (1976) wurde mit diesem Verfahren eine Sensitivität von 61% (8/13) erreicht. In der Untersuchung von KRISTENSEN et al. (1994b) erreichte man dagegen nur eine Sensitivität von 41% (5/12).

Phase-III-Tests weisen das Bindungsverhalten der AK gegen spezifische Proteine auf den Tc nach. Es gibt drei Hauptgruppen von Phase-III-Tests: Immunoblotting, Immunpräzipitation

und Glykoprotein-Immobilisations-Test. Innerhalb der Glykoprotein-Immobilisations-Tests gibt es ebenfalls zwei Gruppen. Dazu gehören der Immunobead Assay und der Monoclonal Antibody Immobilization Platelet Antigen Test (MAIPA) (KELTON, 1995). Der Immunoblot und die Immunpräzipitation sind technisch anspruchsvoll und daher für die Routinediagnostik nicht geeignet. MAIPA und Immunobead assay dagegen sind schnell, einfach, reproduzierbar und hilfreich zur Messung von plättchenassoziierten und im Plasma oder Serum befindlichen Auto- und Alloantikörpern mit einem hohen Grad an Sensitivität (McMILLAN, 1990). Die Anwendung von Glykoprotein-Immobilisationstests ist bisher in der Veterinärmedizin nicht beschrieben.

2.1.7.2 Veränderung der antithrombozytären AK nach Probenaufbewahrung und Therapie

Die Messung der Blutproben sollte innerhalb von 24 Stunden erfolgen, da es zu einem 3-7 fachen Anstieg der auf der Oberfläche der Tc gebundenen IgG (PSAIgG) in Vollblutproben kommt, die länger als 24 Stunden aufbewahrt werden (WILKERSON und SHUMAN, 2001; WILKERSON et al., 2001). Als Ursache für den Anstieg der PSAIgG vermutet man, dass die Plättchen während der Probenaufbewahrung IgG aus dem Plasma aufnehmen und sie dann auf ihrer Oberfläche neu verteilen (WILKERSON und SHUMAN, 2001).

In einer Studie wurde bei 36 *Hunden* die klinische Diagnose pITP aufgrund einer Tc-penie (D 22,460/ μ l) und dem Ausschluß anderer Erkrankungen gestellt. 32 Hunde wiesen ein positives Ergebnis bei der Bestimmung von antithrombozytären AK mit Hilfe der Durchflusszytometrie auf. Bei 7 positiven Hunden wurde der Nachweis an antithrombozytären AK 6-32 Tage nach Beginn der immunsuppressiven Therapie wiederholt. Alle Hunde wiesen ein negatives Testergebnis auf (KOHN et al., 2000b). In der Untersuchung von WILKERSON et al. (2001) wurde bei einem Hund mit einer pITP die Messung an PAIg einen Monat nach Prednisolontherapie wiederholt. Man stellte fest, dass die Plättchenzahl und die Menge an PAIg wieder im Normbereich lagen. Ein Absinken der AK-Menge konnte auch beim *Menschen* nach Behandlung mit Glukokortikoiden, Cyclophosphamid, Kombinationschemotherapien und nach Splenektomie beobachtet werden. Als Mechanismus für das Absinken an antithrombozytären AK wird eine Unterdrückung der AK-Produktion angenommen (FUJISAWA et al., 1993). Die Bestimmung von antithrombozytären AK, nachdem die Patienten bereits mit Glukokortikoiden oder anderen immunsuppressiven Medikamenten behandelt worden sind, kann daher häufig zu falsch negativen Ergebnissen führen (McMILLAN et al., 2003).

2.1.8 Therapie

2.1.8.1 Glukokortikoide

Glukokortikoide sind das Mittel der Wahl bei der Therapie der ITP (LEWIS und MEYERS, 1996a). Sie hemmen die Synthese von Zytokinen (Interleukin 1 und 2), die an der Aktivierung von Lymphozyten beteiligt sind. Dabei wirken sie bevorzugt auf T-Lymphozyten, wodurch ihre immunsuppressive Wirkung vor allem auf zellulärer Ebene abläuft (COHN, 1997; KAEVER und RESCH, 2001). Die verminderte AK-Produktion durch B-Lymphozyten erfolgt indirekt durch eine Verringerung der AG-präsentierenden Zellen und einer verminderten T-Helfer-Zell-Antwort (COHN, 1997). Weiterhin reduzieren Glukokortikoide die Rezeptoranzahl für Ig auf der Makrophagenoberfläche und verringern die Fc-vermittelte Phagozytose durch Stabilisierung lysosomaler Membranen. Sie verhindern die Chemotaxis und Entstehung von Prostaglandinen und Leukotrienen (MILLER, 1992). Nach KARPATKIN (1980) entspricht die Anwendung von Glukokortikoiden einer „medikamentellen Splenektomie“, da sie die Sequestrierung von geschädigten und antikörperbeladenen Plättchen in der Milz durch das mononukleäre Phagozytosesystem verhindern.

Als immunsuppressive Behandlung wird Prednison oder Prednisolon bei *Hunden* mit einer anfänglichen Dosierung von 1-2 mg/kg alle 12 Stunden empfohlen. Sobald der Patient in Remission kommt, kann die Dosis um $\frac{1}{4}$ gesenkt werden. Die Dosisenkung wird so lange wiederholt, bis eine Dosis von ca. 0,125-0,25 mg/kg/Tag erreicht wird. Von diesem Zeitpunkt an kann die Verabreichung des Kortisons an jedem 2. Tag erfolgen (COHN, 1997). Die optimale Dosierung ist die niedrigste Dosis, bei der die Tc im Normbereich bleiben (FELDMAN et al., 1988). JANS et al. (1990) verabreichten Prednisolon in einer Initialdosis von 2 mg/kg 2x täglich. Diese Dosis wurde für 7-14 Tage aufrechterhalten, bis die Tc-Zahlen den Wert von 200.000/ μ l überstiegen. Erst ab diesem Zeitpunkt wurde die Dosis zunächst auf 1 mg/kg für 2-4 Wochen, dann auf 1 mg/kg jeden 2. Tag für 4-8 Wochen und letztlich auf 0,5 mg/kg alle 2 Tage für weitere 4-8 Wochen reduziert. Weitere initiale Dosierungsangaben für Prednisolon, die in der Literatur genannt werden, sind: 0,5-2,0 mg/kg 1x/d (WILLIAMS und MAGGIO-PRICE, 1984), 1-4 mg/kg auf zwei Tagesdosen aufgeteilt (FELDMAN et al., 1988), 1 mg/kg 2x/d (ROSELER und MASON, 1996), 1,5-2 mg/kg 2x/d (ROZANSKI et al., 2002), 2-3 mg/kg verteilt auf 2 x/d (ENGELBRECHT, 2001).

In der *Humanmedizin* beginnt man bei Patienten mit einer chronischen ITP mit einer Dosierung von 1 mg/kg/Tag (WARKENTIN und KELTON, 1994; GEORG und RIZIVI, 2001). Ungefähr 70 % der Patienten erreichen innerhalb von 7-14 Tagen Plättchenzahlen > 50.000/ μ l (WARKENTIN und KELTON, 1994). Liegen die Tc-Zahlen nach 4 Wochen immer noch < 50.000/ μ l oder haben sie nach 6 Wochen den Normbereich noch nicht erreicht, sollten andere Therapiemöglichkeiten in Erwägung gezogen werden. Bei Ansprechen auf die Therapie wird auch hier die Dosierung über Wochen reduziert (BERCHTOLD und McMILLAN, 1989; GEORG und RIZIVI, 2001). Nebenwirkungen, die bei der Gabe von Glukokortikoiden auftreten können, sind u.a. Polyurie, Polydipsie, Polyphagie, Gewichtszunahme, Alopezie, Hyperpigmentation, Pankreatitis, Hypertension, Magenulzera, Steroidhepatopathie, Unterdrückung der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren-Achse (MILLER, 1992).

2.1.8.2 Ciclosporin

Ciclosporin ist ein wasserunlösliches Peptid, das die Bildung von Lymphokinen (v.a. Interleukin-2) hemmt, die bei der Aktivierung von T-Lymphozyten gebildet werden. Dadurch wird die Proliferation von aktivierten T-Helferzellen und zytotoxischen T-Lymphozyten verhindert. Vor allem die zelluläre Immunreaktion wird unterdrückt, die AK-Synthese wird dagegen nicht beeinflusst (VADEN, 1997; KAEVER und RESCH, 2001). In der Literatur sind verschiedene Dosierungen beim *Hund* für die orale Verabreichungsform beschrieben: 20 mg/kg/Tag bei IHA (MILLER, 1992), 12-17 mg/kg/Tag bei ITP (COOK et al., 1994), 10 mg/kg/Tag bei immunbedingten Hauterkrankungen und IHA (VADEN, 1997; GIGER, 2005) und 5 mg/kg bei Atopie (Atopica®, Novartis). Beim *Menschen* variieren ebenfalls die Angaben über die Dosierung zur Behandlung einer chronischen ITP: 6 mg/kg/Tag oral, verteilt auf zwei Dosen (KAPPERS-KLUNNE und VAN'T VEER, 2001) oder 10 mg/kg 2 x täglich oral (GESUNDHEIT et al., 2001). In der Studie von COOK et al. (1994) wurde Ciclosporin nach 5-12 Monaten bei vier *Hunden* mit einer ITP eingesetzt, nachdem sie nicht auf die Glukokortikoidtherapie ansprachen. Drei Hunde erreichten normale Plättchenzahlen nach 3-5 Wochen. Ein Hund starb während der Behandlung aufgrund einer systemischen Aspergillose. Nach KAPPERS-KLUNNE und VAN'T VEER (2001) kann Ciclosporin bei einer Subgruppe von *Menschen* mit chronischer ITP hilfreich sein, die Rezidive nach Therapie mit Glukokortikoiden und Splenektomie zeigten. Die Behandlung ist beim

Menschen jedoch mit einer hohen Toxizität verbunden und die Erfolgsrate scheint nicht höher zu sein im Vergleich mit anderen Behandlungsmethoden.

Nebenwirkungen treten beim *Hund* erst bei hohen Dosierungen und Langzeittherapie auf. Beschrieben sind Nephro- und Hepatotoxikosen, Hypertrichose, Hypertrophie der Gingiva, Anorexie, Gewichtsverlust, Hypertension, Erbrechen/Durchfall, Papillomatose (WHITE, 1986; MILLER, 1992; VADEN, 1997). Nebenwirkungen dieser Art werden erst bei Überschreitung der Blutkonzentration über 400 ng/ml beschrieben. Nach Dosisreduktion lassen sie häufig nach (VADEN, 1997).

2.1.8.3 Azathioprin

Azathioprin ist ein zytotoxisches Immunsuppressivum, das in der Leber in 6-Mercaptopurin umgewandelt wird. Der Wirkstoff hemmt die Biosynthese von Purinnukleotiden und stört die Funktion der DNA und RNA, nachdem es als Baustein eingebaut wurde. Es hemmt vor allem die zelluläre Immunreaktion, da es eine stärkere Wirkung auf T- als auf B-Lymphozyten besitzt (KAEVER und RESCH, 2001; BEALE, 1988).

In der *Humanmedizin* werden folgende initialen Dosierungen mit oraler Verabreichungsform beschrieben: 1,5-3 mg/kg/Tag (KAEVER und RESCH, 2001), 1-4 mg/kg/Tag (BERCHTOLD und McMILLAN, 1989; WARKENTIN und KELTON, 1994). Bei *Hunden* mit einer ITP wird Azathioprin initial in einer Dosierung von 1-2 mg/kg täglich oder alle 2 Tage oral verabreicht (BEALE, 1988; MILLER, 1992; GRINDEM, 2000). In einer Studie wurden 3 von 15 Hunden, die unter einer pITP litten, mit Azathioprin (initial 1,5-2 mg/kg 1 x/d p. o.) in Kombination mit Prednisolon (1-1,5 mg/kg 2 x/d p. o.) behandelt. Zwei Hunde sprachen gut auf die Therapie an, der dritte Hund entwickelte 21 Tage nach Therapiebeginn eine Pankreatitis mit DIC und wurde euthanasiert (ENGELBRECHT, 2001). Das Ansprechen auf die Therapie wird beim *Menschen* als langsam beschrieben und kann 3-6 Monate dauern (BERCHTOLD und McMILLAN, 1989). Nach BUSSEL und CINES (2000) erreichen 20-40% der Patienten mit diesem Immunsuppressivum eine komplette Remission. In der *Veterinärmedizin* gibt es bisher keine eindeutigen Daten über die Effektivität des Medikamentes bei Hunden mit einer ITP (LEWIS und MEYERS, 1996a).

Da die Biotransformation des Azathioprins in der Leber erfolgt, sollte es nicht bei Leberinsuffizienz eingesetzt werden, weil dadurch der immunsuppressive Effekt reduziert wird (BEALE, 1988). Beschriebene Nebenwirkungen sind Knochenmarkdepression, gastrointestinale Störungen, Pankreatitis, Hepatotoxikosen und Infektionen (MILLER, 1992).

2.1.8.4 Vincristin

Die zytotoxische Aktivität der Vinca-Alkaloide basiert auf ihrer Eigenschaft, sich an das Zytoskelettprotein Tubulin zu binden, die Polymerisation zu Mikrotubuli und damit die Ausbildung des Spindelapparates zu blockieren. Mit dieser Eigenschaft hemmen sie die Zellteilung in der Metaphase (AKTORIES und UNGER, 2001; GOLDEN und LANGSTON, 1988). Die verminderte Phagozytose der Plättchen durch Makrophagen ist auf die Blockade des Zusammenbaus der Mikrotubuli zurückzuführen (LEWIS und MEYERS, 1996a; LEWIS, 2000). Vincristin kann die Tc-Zahl zudem erhöhen, indem es die Thrombopoese stimuliert (LEWIS, 2000). Die Fähigkeit der Vinca-Alkaloide, eine Thrombozytose zu verursachen, ist dosisabhängig. Eine niedrige Dosierung (0,02 mg/kg KG) ist am effektivsten. Höhere Dosierungen können Knochenmarkdegeneration und Tc-penie verursachen (GOLDEN und LANGSTON, 1988).

In der *Humanmedizin* wurden früher zur Therapie vincristinbeladene Plättchen bei Patienten mit ITP eingesetzt. Vincristinbeladene Tc dienen als Zielscheibe für Makrophagen. Nachdem sie phagozytiert werden, kommt es zur Dysfunktion oder zum Tod der Makrophagen und damit zu einer verminderten Zerstörung der Tc (BERCHTOLD und McMILLAN, 1989; HELFAND et al., 1984b). Die Verabreichung von vincristinbeladenen Tc wurde auch bei einem *Hund* beschrieben. Dieses Tier wurde zuvor erfolglos mit Prednisolon, Dexamethason, Cyclophosphamid, Vincristin und Splenektomie behandelt. Nach einer zweifachen Verabreichung und einer zusätzlichen Behandlung mit Dexamethason stiegen letztlich die Tc auf 238.000/ μ l (HELFAND et al., 1984b). Eine weitere Verabreichungsform sind langsame Vincristininfusionen und Bolusinfusionen. In der *Humanmedizin* wird eine wöchentliche Bolusbehandlung in einer Dosierung von 0,02 mg/kg i.v. über 4-6 Wochen vorgenommen (BERCHTOLD und McMILLAN, 1989). ROZANSKI et al. (2002) verglichen je 12 *Hunde* mit einer pITP, die entweder nur mit Prednison (1,5-2 mg/kg KG 2 x/d) oder mit Prednison und Vincristin (0,02 mg/kg KG, i.v.) behandelt wurden. Hunde, die zusätzlich Vincristin erhielten, hatten im Gegensatz zu Hunden, die nur mit Glukortikoiden behandelt wurden, einen schnelleren Anstieg der Tc auf $\geq 40.000/\mu$ l ($4,9 \pm 1,1$ Tage im Gegensatz zu $6,8 \pm 4,5$ Tagen bei alleiniger Glukokortikoidgabe).

Nebenwirkungen, die mit der Gabe von Vincristin assoziiert sind, kommen selten vor. Beschrieben sind Erbrechen, Durchfall, Nekrosen bei Extravasaten, Alopezie, Leukopenie, seltener kommt es zu peripheren Neuropathien (ROZANSKI et al., 2002; BERCHTOLD und McMILLAN, 1989).

2.1.8.5 Cyclophosphamid

Das Zytostatikum Cyclophosphamid hemmt die Replikation und Transkription aller sich teilenden Zellen durch kovalente Quervernetzung von DNA-Strängen. B- und T-Lymphozyten reagieren sehr empfindlich auf dieses Zytostatikum, so dass sowohl die humorale als auch die zelluläre Immunreaktion gehemmt wird (KAEVER und RESCH, 2001; MILLER, 1997b; STANTON und LEGENDRE, 1986).

Nach BERCHTOLD und McMILLAN (1989) ist Cyclophosphamid der Wirkstoff, der am ehesten bei *Menschen* zu einer anhaltenden, kompletten Remission führt, die zuvor erfolglos mit Glukokortikoiden und Splenektomie behandelt wurden. Die Dosierung wird mit 1-2 mg/kg/Tag angegeben (BERCHTOLD und McMILLAN, 1989; BUSSEL und CINES, 2000). Ein Ansprechen auf die Therapie sollte innerhalb von 2-10 Wochen erfolgen, ansonsten ist es unwahrscheinlich, dass der Patient noch auf die Therapie reagiert (BERCHTOLD und McMILLAN, 1989).

Cyclophosphamid wird bei *Hunden* mit ITP in Kombination mit Glukokortikoiden verabreicht. Die Verabreichung kann oral oder intravenös erfolgen in einer Dosierung von 50 mg/m² täglich an 4 Tagen der Woche (THOMASON und FELDMAN, 1985; MILLER, 1992; LEWIS und MEYERS, 1996a; LEWIS, 2000). Bei WILLIAMS und MAGGIO-PRICE (1984) wurden 6 Hunde mit einer chronischen ITP mit einer Kombinationstherapie aus Prednisolon, Vincristin und Cyclophosphamid behandelt. Vier dieser Hunde starben oder wurden euthanasiert. Bei den zwei überlebenden Hunden schien Cyclophosphamid die Anzahl an Rezidiven zu reduzieren. Beide Hunde entwickelten jedoch eine hämorrhagische Zystitis. In einer weiteren Studie wurden 3 Hunde mit Prednisolon, Vincristin und Cyclophosphamid behandelt. Plättchenzahlen > 50.000/µl erreichte ein Hund nach 3 Tagen und zwei Hunde nach 5 Tagen (JANS et al., 1990).

Nebenwirkungen sind Knochenmarkdepression, gastrointestinale Störungen, Alopezie, hämorrhagische Zystitis, Hepatotoxizität, Unfruchtbarkeit und Teratogenität (BERCHTOLD und McMILLAN, 1989; MILLER, 1992; STANTON und LEGENDRE, 1986).

2.1.8.6 Danazol

Danazol ist ein synthetisches Androgen mit einer geringen Maskulinisierungskapazität (LEWIS und MEYERS, 1996a; LEWIS, 2000). Als Wirkungsmechanismus wird die Verringerung der Anzahl an Ig-Rezeptoren auf phagozytierenden Zellen und der Menge an Ig, die an die zu zerstörende Zelle gebunden sind, diskutiert (MILLER, 1992; SCHREIBER et

al., 1987). Danazol scheint ebenfalls eine Komplementaktivierung und -bindung an die Zellmembran von Erythrozyten und Tc zu verhindern (MILLER, 1997a). FUJISAWA et al. (1993) fanden heraus, dass die Menge an plättchenassoziierten AK durch das Danazol nicht reduziert wird. Die Menge an PAIg bleibt gleich oder ist sogar erhöht, selbst nach einer längerandauernden Therapie.

In der *Humanmedizin* wird Danazol oral in der Dosierung 200 mg 3-4 x/d für mindestens 2 Monate verabreicht. Ein Ansprechen auf die Therapie sollte innerhalb von 6-8 Wochen stattfinden (BERCHTOLD und McMILLAN, 1989).

BLOOM et al. (1989) berichten in einem Fallbericht über eine 7 ½ Jahre alte Beagle-Hündin mit einer pITP. Nachdem der Hund erfolglos mit Prednison (1 mg/kg 2x/d) vorbehandelt wurde und die Tc nicht über 8.000/µl stiegen, wurde der Hund zusätzlich mit Danazol in der Dosierung von 5 mg/kg alle 12 Stunden therapiert. Nach zwei Wochen stiegen die Plättchen auf 130.000/µl. ROSELER und MASON (1996) berichteten über eine 4 ½ Jahre alte Cockerhündin mit einer ITP, die zunächst erfolglos mit Prednisolon therapiert wurde. Zusätzlich zum Prednisolon (1 mg/kg 2 x/d) bekam der Hund Danazol in der Dosierung von 50 mg/Tier 2x/d. Nach 5 Tagen stiegen die Tc von 101.000/µl auf 574.000/µl. Das Medikament wurde dem Hund etwas mehr als 12 Monate verabreicht.

2.1.8.7. Leflunomid und Rituximab

Leflunomid ist ein immunsuppressives Medikament, das in der Lage ist, die T-Zellproliferation zu verhindern (XU et al., 1995). Es wird in der *Veterinärmedizin* zur Behandlung der Histiozytose (systemische und kutane Form) und der idiopathischen Polyarthritits eingesetzt (MOORE und AFFOLTER, 2005; BENNETT, 2005). In einem Fallbericht wurde ein Hund mit ITP erfolgreich mit Leflunomid behandelt, nachdem er ein Rezidiv entwickelt hatte (OHNO et al., 2003). In der *Humanmedizin* gibt es keine Literatur zur Behandlung der ITP mit diesem Immunsuppressivum.

Rituximab ist ein monoklonaler Antikörper, der gegen das CD-20-Antigen auf der Oberfläche von B-Lymphozyten gerichtet ist. Er führt zu einer starken B-Zell-Verarmung im peripheren Blut und im lymphatischen Gewebe (ZAJA et al., 2003). In einer *humanmedizinischen* Studie wurden 35 Patienten mit rezidivierender ITP ausgewertet, die mit Rituximab behandelt wurden. Vier Patienten wurden zweimal behandelt, so dass insgesamt 39 Behandlungen ausgewertet wurden. In 44% der Fälle (17/39) wurde eine Remission erreicht (BRAENDSTRUP et al., 2005). WANG et al. (2004) erreichten mit diesem

Immunsuppressivum bei 64% der Patienten (15/20) eine Remission. In der *Veterinärmedizin* ist die Behandlung mit Rituximab bei Hunden mit ITP nicht beschrieben.

2.1.8.8 Humanes Immunglobulin G (hIgG)

Beim humanen Ig handelt es sich um eine Präparation des normalen polyspezifischen IgG, das vom Plasma gesunder Blutspender gewonnen wird. Der genaue Wirkungsmechanismus bei immunbedingten Erkrankungen ist unbekannt (SCOTT-MONCRIEFF und REAGAN, 1997). Es wird eine Sättigung der Fc-Rezeptoren der Makrophagen oder eine Neutralisation der antithrombozytären AK durch Anti-idiotyp-AK durch das hIgG vermutet (SCOTT-MONCRIEFF und REAGAN, 1997; GEORG und RIZIVI, 2001). Andere Hypothesen über den Wirkungsmechanismus beinhalten die Verstärkung der Aktivität von T-Suppressor-Zellen und eine Verminderung der Aktivität der natürlichen Killerzellen (SCOTT-MONCRIEFF et al., 1995). Es ist möglich, dass durch die Bindung von hIgG an Fc-Rezeptoren andere immunmodulierende Effekte ausgeübt werden, wie die Veränderung in Synthese und Freisetzung von Zytokinen aus mononukleären Zellen (SCOTT-MONCRIEFF und REAGAN, 1997).

Die ITP ist eine der häufigsten Indikationen beim *Menschen* für den Einsatz von hIgG (SCOTT-MONCRIEFF und REAGAN, 1997). Angewendet wird es jedoch erst, wenn die klinische Situation eine vorübergehende Erhöhung der Tc erfordert oder wenn eine Behandlung mit Glukokortikoiden kontraindiziert ist (GEORG und RIZIVI, 2001). Die Behandlung ist für die anfängliche Therapie bei Patienten mit Plättchenzahlen $< 50.000/\mu\text{l}$, die schwere lebensbedrohliche Blutungen aufweisen, geeignet (GEORG et al., 1996). Beschriebene Nebenwirkungen beim Menschen sind Fieber, Kopfschmerzen, Übelkeit, Erbrechen, akutes Nierenversagen und Hämolyse, verursacht durch Alloantikörper (GEORG und RIZIVI, 2001).

Da die meisten *Hunde* mit ITP gut auf die konventionelle Therapie ansprechen, sollte eine hIgG-Therapie nur dann in Betracht gezogen werden, wenn sie auf die Therapie nicht reagieren oder bei Blutungen, die nicht mehr kontrolliert werden können (SCOTT-MONCRIEFF und REAGAN, 1997). Ein Nachteil sind die hohen Kosten (BERCHTOLD und McMILLAN, 1989).

2.1.8.9 Splenektomie

Eine Splenektomie beim Hund sollte nur bei therapieresistenten ITP-Fällen in Betracht gezogen werden oder wenn die Nebenwirkungen der Medikamente für den Patienten nicht tolerierbar sind (JAIN und SWITZER, 1981; FELDMAN et al., 1988). Auch wenn die Milz kein lebenswichtiges Organ ist, spielt sie eine wichtige Rolle bei der humoralen und zellulären Immunität, bei der Reifung der Erythrozyten, beim Eisenstoffwechsel und als Blutreservoir (FREY und BETTS, 1977). Eine Splenektomie führt zu einer verlängerten Überlebenszeit der Tc, jedoch nicht zu einer Änderung des AK-Spiegels. Ist bei der Plättchenzerstörung die Leber das dominierende Organ, so wird eine Splenektomie die Tc-Zahl nicht verbessern (GERNSHEIMER et al., 1989).

Eine Splenektomie wurde bei 2 *Hunden* mit ITP und 3 Hunden mit Evans' Syndrom durchgeführt, nachdem alle Patienten seit mindestens 6 Monaten trotz medikamenteller Therapie Rezidive zeigten. Nach Splenektomie wurden die Patienten über 12 Monate kontrolliert. Zwei Hunde mit Evans' Syndrom und ein Hund mit ITP hatte ohne weitere Medikation stabile Hkt- und Tc-Werte. Je ein Hund mit pITP und Evans' Syndrom mussten nach der Operation wieder medikamentell versorgt werden, da sie Rezidive zeigten (FELDMAN et al., 1985). In der Studie von WILLIAMS und MAGGIO-PRICE (1984) wurde bei 8 Hunden mit ITP eine Splenektomie durchgeführt. Ein Hund starb unmittelbar postoperativ und ein anderer Hund blieb nach diesem Eingriff in Remission. Die übrigen sechs Hunde hatten über einen Zeitraum von 8 Jahren ein oder mehrere Rückfälle. Auch in der Untersuchung von JACKSON und KRUTH (1985) normalisierten sich die Tc nach Entfernung der Milz nur vorübergehend und kehrten zu den präoperativen Werten zurück. In einer weiteren Studie konnten durch die Splenektomie bessere Ergebnisse erzielt werden. 5 von 7 Hunden mit einer rezidivierenden ITP wurden splenektomiert und über einen Zeitraum von 6-17 Monaten verfolgt. Bei 4 der 5 Hunde stabilisierten sich die Tc ($> 200.000/\mu\text{l}$) und die medikamentelle Therapie konnte abgesetzt werden. Ein Hund rezidierte nach Splenektomie und wurde auf Wunsch des Besitzers euthanasiert (JANS et al., 1990). Rezidive nach Entfernung der Milz können durch übrig gebliebenes Milzgewebe, durch Plättchensequestrierung in der Leber oder durch Bildung von antithrombozytären AK durch andere lymphoide Organe bedingt sein (LEWIS und MEYERS, 1996a).

Zu den postoperativen Komplikationen einer Splenektomie beim Hund zählen Blutungen, Abszessbildung, traumatisch verursachte Pankreatitis und Magenfisteln (HOSGOOD, 1987). Hunde sind empfänglicher für parasitäre Erkrankungen des Blutes (Hämobartonellen und

Babesiose) (THOMASON und FELDMAN, 1985; HOSGOOD, 1987; JOHNSON et al., 1989). Insgesamt sind postoperative Komplikationen und Infektionen nach einer Splenektomie jedoch selten (HOSGOOD, 1987; JOHNSON et al., 1989).

Nach McMILLAN (1997) sollte eine Splenektomie beim *Menschen* erst dann durchgeführt werden, wenn folgende Zustände nach einer initialen Behandlung mit Glukokortikoiden auftreten: 1. die Plättchenzahlen liegen nach 4 Wochen immer noch $< 50.000/\mu\text{l}$, 2. die Tc haben sich nach 6-8 Wochen noch nicht normalisiert, 3. die Tc normalisieren sich zunächst, sinken aber bei Reduktion der Kortisongabe. In verschiedenen Untersuchungen konnte bei 77-88% der Patienten kurz nach der Operation eine komplette Remission erreicht werden. 57-74% der Patienten blieben auch nach einem Jahr in Remission (KUMAR et al., 2002; SCHWARTZ et al., 2003). Das Ausmaß der Erholung der Plättchenzahl und die Schnelligkeit, mit der sie nach Splenektomie erfolgt, scheint mit der Dauer der Remission in Korrelation zu stehen. Die Hälfte der Patienten, die kurz nach der Operation rezidivieren, werden innerhalb von 6 Monaten weitere Rezidive zeigen (GEORG und RIZIVI, 2001).

Die postoperative Mortalität liegt bei Menschen mit einer chronischen ITP unter 1% (WARKENTIN und KELTON, 1994). Zu den kurzfristigen Komplikationen einer Splenektomie zählen Infektionen, Blutungen und Thromboembolien. Das größte Langzeitrisiko nach der operativen Entfernung der Milz besteht in einer Septikämie (WARKENTIN und KELTON, 2000).

2.1.8.10 Transfusionstherapie

Die Transfusion von Plättchen ist bei der Behandlung von lebensbedrohlichen Blutungen, die durch eine Tc-penie oder -pathie verursacht werden oder vor chirurgischen Eingriffen indiziert (DODDS, 1983c; THOMASON und FELDMAN, 1985; ABRAMS-OGG, 2000; WARKENTIN und KELTON, 2000). Tc-reiche Produkte sind frisches Vollblut, plättchenreiches Plasma und Plättchenkonzentrat (ABRAMS-OGG, 2000; CRYSTAL und COTTER, 1992).

Obwohl die Tc nach einer Transfusion bei ITP-Patienten nur eine geringe Lebensdauer haben, zeigen viele Patienten danach einen Anstieg der Plättchenzahl für Stunden und sogar Tage (GEORG und RIZIVI, 2001). Werden 250 ml Vollblut eines Spenders mit einer Tc-Zahl von $200.000/\mu\text{l}$ einem 20 kg schweren Hund mit einer Tc-penie von $10.000/\mu\text{l}$ verabreicht, so steigt die Plättchenzahl auf ca. $33.000/\mu\text{l}$ an (THOMASON und FELDMAN, 1985;

FELDMAN et al., 1988). Nach DAVENPORT et al. (1982b) werden bei einer Transfusion von 250 ml Vollblut ca. 50.000 Plättchen einem thrombozytopenischen Patienten zugeführt.

In der *Humanmedizin* werden Tc-Transfusionen bei Patienten mit schweren Schleimhautblutungen oder bei Verdacht auf ZNS-Blutungen empfohlen. Obwohl die transfundierten Tc nur eine geringe Lebensdauer haben, so schützen sie den Patienten vor lebensbedrohlichen Blutungen und überbrücken die Zeitspanne bis zum Ansprechen auf die immunsuppressive Therapie (BERCHTOLD und McMILLAN, 1989). In der *Veterinärmedizin* werden Tc-Transfusionen bei Hunden mit ITP nicht empfohlen. Bei unkontrollierbaren oder lebensbedrohlichen Blutungen sollten sie jedoch angewendet werden (ABRAMS-OGG, 2000; CALLAN, 2005).

In der Studie von JANS et al. (1990) erhielten 6 von 8 Hunden mit ITP zur Überbrückung der Zeitspanne bis zum Ansprechen auf die Therapie (Tc-Zahlen $> 50.000/\mu\text{l}$) plättchenreiches Plasma. Nach ROZANSKI et al. (2002) ist eine Plättchentransfusion nicht besonders effektiv zur Steigerung der Tc-Zahl, da die Tc innerhalb von Stunden bis Minuten nach der Transfusion zerstört werden. In ihrer Studie wurden zur Korrektur von Anämien und Dehydratation Erythrozytenkonzentrat und kristalloide Lösungen angewendet. Bei WALDROP et al. (2003) wurden 16 Hunde mit gastrointestinalen Blutungen und einer pITP mit Erythrozytenkonzentrat behandelt. In einer weiteren Studie wurde einem Hund mit Epistaxis plättchenreiches Plasma zugeführt und damit die Blutung zum Sistieren gebracht (WILKINS et al. 1973). Hypovolämien und Anämien sollten durch kristalloide oder kolloide Lösungen, Erythrozytenkonzentrat oder Vollblut behandelt werden (CRYSTAL und COTTER, 1992).

2.1.8.11 Unterstützende Maßnahmen

Bei *Hunden* mit Tc-penien sind Käfigruhe und die Vermeidung von Traumata wichtig, um Blutungen möglichst zu vermeiden (DAVENPORT et al., 1982b; LEWIS und MEYERS, 1996a). Medikamente und Flüssigkeiten sollten oral oder intravenös, nicht subkutan oder intramuskulär verabreicht werden (LEWIS und MEYERS, 1996a). In der *Humanmedizin* wird ein Krankenhausaufenthalt erst bei Patienten mit schweren Blutungen oder Tc-Zahlen $< 20.000/\mu\text{l}$ empfohlen (GEORG et al., 1996).

2.1.9 Verlauf und Prognose

2.1.9.1 Kurzfristiger Verlauf

Die Plättchenzahlen sollten idealerweise nach Glukokortikoidgabe am 3. Tag der Therapie ansteigen und Werte im Normbereich oder sogar darüber innerhalb von 3-7 Tagen erreichen (THOMASON und FELDMAN, 1985). Auch in der *Humanmedizin* rechnet man mit einem Anstieg der Tc nach Glukokortikoidgabe innerhalb von 3-7 Tagen, wobei die Tc ihr Maximum innerhalb von 2-3 Wochen erreichen. Nach Splenektomie steigen die Werte sogar innerhalb von Stunden an und erreichen ihr Maximum innerhalb von 2 Wochen (McMILLAN, 1981). In der Studie von JACKSON und KRUTH (1985) stiegen die Tc-Zahlen innerhalb eines Zeitraumes von 2-35 Tagen (D 8 d) auf $> 100.000/\mu\text{l}$ an. Behandelt wurden die *Hunde* mit Prednison, Vincristin, Cyclophosphamid, Azathioprin, Dexamethason oder Splenektomie. In einer weiteren Untersuchung mit 15 Hunden mit ITP konnte ein Anstieg der Tc-Zahl auf $> 50.000/\mu\text{l}$ nach Beginn der Therapie innerhalb von 2-9 Tagen (Median (M) 4) beobachtet werden. Alle Hunde erhielten Glukokortikoide, einige wurden zusätzlich mit Vincristin oder Cyclophosphamid behandelt (JANS et al., 1990). Bei KOHN et al. (2000a) konnte bei 13 von 14 Hunden mit pITP und Tc-Zahlen $< 50.000/\mu\text{l}$ ein Anstieg der Tc auf $> 50.000/\mu\text{l}$ nach 2-11 Tagen (D 4,4 d) beobachtet werden. Ein Hund erreichte diesen Wert nicht. Innerhalb eines Zeitraumes von 3-22 Tagen stiegen die Plättchen bei 13 von 15 Hunden auf $> 150.000/\mu\text{l}$. Acht Hunde entwickelten innerhalb von 5-18 Tage eine Thrombozytose, wobei zwei dieser Tiere mit Vincristin behandelt wurden.

2.1.9.2 Längerfristiger Verlauf

In der Studie von WILLIAMS und MAGGIO-PRICE (1984) wurden 54 Hunde mit ITP nach dem Verlauf ihrer Erkrankung in Gruppen eingeteilt. Alle Hunde wurden mit Prednisolon behandelt. Zusätzliche Behandlungen beinhalteten eine Splenektomie oder die Gabe von Vincristin und/oder Cyclophosphamid. In der ersten Gruppe waren insgesamt 14 Hunde, die in der ersten Erkrankungsperiode starben (n=11) oder euthanasiert (n=3) werden mussten. Der Tod war bei 7 Hunden auf schwere intestinale Blutungen zurückzuführen. Ein Hund verstarb aufgrund einer Pneumonie und bei drei Hunden war die Todesursache unbekannt. Gruppe 2 umfasste Hunde, die sich komplett nach einer Erkrankungsperiode erholten (n=17). In der Gruppe 3 waren Hunde, die innerhalb eines Zeitraumes von 2-8 Monaten Rezidive aufwiesen (n=8), aber bei denen in der Folgezeit von 1-5 Jahren kein weiteres Rezidiv mehr auftrat. Die

vierte Gruppe setzte sich aus 15 Hunden zusammen, die innerhalb eines Zeitraumes von 8 Jahren wiederholt Rezidive aufwiesen. Neun dieser 15 Hunde starben oder wurden euthanasiert.

In einer retrospektiven Studie (1969-1983) wurden 26 Hunde mit ITP untersucht. Die meisten Hunde wurden mit Prednison, gefolgt von Vincristin, Cyclophosphamid, Azathioprin und Dexamethason, behandelt. Zwei Patienten wurden splenektomiert. Der Behandlungszeitraum betrug 0 - 156 Wochen (D 20,6 Wochen). 79% der Hunde sprachen anfänglich gut auf die Therapie an und 41% dieser Patienten zeigten später Rezidive. Gründe für die Rezidive wurden nicht angegeben. 29% der Hunde wurden wegen der ITP bzw. wegen Erkrankungen, die damit im Zusammenhang standen, euthanasiert oder starben. 19% wurden aufgrund anderer Erkrankungen euthanasiert bzw. starben. Nähere Angaben zur Letalität wurden nicht gemacht. Am Ende der Untersuchung waren 33% der Hunde ohne Behandlung am Leben und 19% der Hunde mussten weiterhin medikamentell versorgt werden (JACKSON und KRUTH, 1985).

In einer weiteren retrospektiven Arbeit wurden 15 Hunde mit ITP über einen Zeitraum von 2 Jahren ausgewertet. Alle Hunde wurden anfänglich mit Prednisolon behandelt. Einige Hunde erhielten zusätzlich Cyclophosphamid oder Vincristin. Die Patienten wurden in zwei Gruppen eingeteilt. Eine Gruppe hatte nur eine Erkrankungsperiode (n=8). Fünf dieser Hunde wiesen ein Jahr nach Absetzen der Medikamente noch stabile Tc-Werte auf. Ein Hund wurde weiter mit Kortison behandelt und zwei Hunde wurden nach 9 bzw. 12 Monaten aufgrund anderer Erkrankungen euthanasiert. In der zweiten Gruppe zeigten 7 Hunde eine rezidivierende ITP, worauf 5 Patienten splenektomiert wurden. Vier dieser splenektomierten Hunde benötigten danach keine weitere Medikation. Der fünfte Hund wurde auf Wunsch des Besitzers euthanasiert, nachdem sich die Tc-penie trotz Splenektomie nicht besserte. Die verbleibenden zwei Hunde zeigten über einen Beobachtungszeitraum von zwei Jahren Rezidive (JANS et al., 1990).

In einer prospektiven Studie wurden 15 Patienten mit pITP ausgewertet. Die Hunde wurden in drei Behandlungsgruppen unterteilt, wobei eine Gruppe nur mit Prednisolon (n=9), eine weitere Gruppe mit Prednisolon und Azathioprin (n=3) und die dritte Gruppe mit Prednisolon, Azathioprin und Vincristin (n=3) behandelt wurden. Fünf Hunde konnten in dieser Studie nur über einen Zeitraum von 9–38 Tagen (D 20,4 Tage) kontrolliert werden. Die restlichen 10 Hunde wurden über einen Zeitraum von 59–588 Tagen (D 234 Tage) kontrolliert. Bei letzteren wurde eine Rezidivrate von 40% festgestellt. Rückfälle traten bei zwei Hunden während der Therapie auf, wobei ein Hund mit Prednisolon und der andere mit Prednisolon

und Azathioprin behandelt wurde. Zwei Hunde entwickelten Rezidive nach Absetzen der Medikamente. Es konnte in dieser Studie kein Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen in Bezug auf die Rezidivrate gefunden werden. Ein Hund wurde am 21. Tag der Therapie wegen Pankreatitis, die möglicherweise auf die Azathiopringabe zurückzuführen war, und einer DIC euthanasiert. Die Letalitätsrate betrug somit 6,7% (1/15). (ENGELBRECHT, 2001).

In der *Humanmedizin* beträgt die Mortalitätsrate bei Patienten mit chronischer ITP 4-5% (McMILLAN, 1997; GEORG und RIZIVI, 2001). Mehr als ein Drittel der Patienten erreichen durch Glukokortikoide und Splenektomie keine Remission (GEORG und RIZIVI, 2001). Als einen refraktären Patienten bezeichnet man in der Humanmedizin Patienten, die nicht auf die Standard-Dosierung der Glukokortikoide und Splenektomie reagieren und eine weitere Therapie benötigen. Diese Gruppe macht ca. 25-30% der ITP-Patienten aus. Die Patienten sprechen auch schlecht auf zusätzliche Behandlungen an und weisen eine signifikante Morbidität aufgrund der Erkrankung und ihrer Behandlung auf. Die Mortalitätsrate liegt bei ca. 16% (McMILLAN, 1997). In einer Studie wurden 134 Patienten mit einer chronischen ITP über einen Zeitraum von 2 Jahren verfolgt und auf ihre Morbidität und Mortalität hin ausgewertet. Bei 85% der Patienten (114 Patienten) blieben die Plättchenzahlen nach Beendigung der Therapie $> 30.000/\mu\text{l}$. Zwölf Patienten (9 %) mit einer schweren Tc-penie hatten einen rezidivierenden Verlauf und ihr Mortalitätsrisiko lag bei 4,2 % (95% Konfidenzintervall 1,7–10,0). Bei weiteren 8 Patienten (6 %) blieben die Tc unter Erhaltungstherapie in einem Bereich $> 30.000/\mu\text{l}$ (PORTIELJE et al., 2001). Bei Kindern verläuft die ITP charakteristischerweise akut und verschwindet in 83% der Fällen innerhalb von 6 Monaten, ohne dass sie eine Glukokortikoidtherapie oder Splenektomie benötigen. Die Tc-Zahlen erreichen normalerweise nach 2 bis 8 Wochen den Referenzbereich (GEORG und RIZIVI, 2001).

2.1.9.3 Prognose

Es ist schwierig eine Prognose in Bezug auf den Verlauf einer ITP zu geben, da der Verlauf der Erkrankung unvorhersehbar ist. Eine komplette Erholung ist unwahrscheinlich, wenn Rückfälle über längere Zeiträume als 8 Monate auftreten (WILLIAMS und MAGGIO-PRICE, 1984). Patienten mit ITP benötigen häufig eine Langzeittherapie (JACKSON und KRUTH, 1985). Die Prognose der pITP ist günstig bei raschem Ansprechen auf die Therapie und zweifelhaft bei verminderter Megakaryozytenaktivität (KOHN und GIGER, 2001). Nach

PORTIELJE et al. (2001) haben *Menschen* mit chronischer ITP eine gute Prognose. Verglichen mit der Gesamtpopulation sind Krankenhausaufenthalte selten und auch die Mortalität ist niedrig. Dennoch haben Patienten mit einer schweren Tc-penie, die nicht auf die Therapie innerhalb von 2 Jahren ansprechen, eine hohe Morbidität und Mortalität.

2.2 Sekundäre immunbedingte Thrombozytopenie

2.2.1 Definition

Als sekundäre ITP bezeichnet man eine ITP verbunden mit einer zugrundeliegenden Erkrankung oder auslösenden Ursache, einschließlich systemischer autoimmuner Erkrankungen (SCOTT, 2000). Auslöser können Neoplasien, Infektionskrankheiten, Medikamente sowie Vakzine sein (KOHN und GIGER, 2001; BROOKS und CATALFAMO, 2005).

2.2.2 Neoplasien

Die ITP wurde als ein paraneoplastisches Syndrom bei Menschen und Hunden mit hämatopoetischen Neoplasien, einschließlich Lymphosarkom und chronisch lymphatischer Leukämie, identifiziert (EBBE et al., 1962; HELFAND, 1988). Dieses Syndrom konnte auch bei einer Vielzahl von Patienten mit soliden Tumoren nachgewiesen werden (HELFAND, 1988).

Die genaue Pathogenese der antithrombozytären AK-Bindung bei diesen Patienten ist unbekannt. Eine mögliche Erklärung sind AK, die gegen zirkulierende Tumorantigene oder Immunkomplexe gerichtet sind, die der Tc-Oberfläche anhaften. In anderen Fällen könnte der Tumor selbst AK gegen Tc produzieren oder eine AK-Produktion im Wirt hervorrufen, wobei diese AK mit den Komponenten der Plättchenmembran kreuzreagieren (HELFAND, 1988).

SCHWARTZ et al. (1982) konnten bei 8 *Menschen* mit verschiedenen soliden Tumoren eine immunbedingte Plättchenzerstörung nachweisen. In einer veterinärmedizinischen Studie wurden sieben *Hunde* mit soliden Tumoren auf antithrombozytäre AK untersucht. Folgende Tumore wurden bei den Patienten festgestellt: Mammatumore (2), Mastzelltumor (1), Hämangiosarkom (2), nasales Adenokarzinom (1) und Fibrosarkom (1). Der Nachweis Tc-gebundener AK erfolgte mittels direktem Immunfluoreszenztest und PF-3-Test. Bei vier Hunden erholten sich die Tc direkt nach Entfernung der Tumore, zwei Hunde benötigten eine zusätzliche immunsuppressive Therapie oder Radiotherapie. Ein Hund starb aufgrund

multipler Metastasen (HELFAND et al., 1984a). Bei GRINDEM et al. (1994) wurden 214 Hunde mit unterschiedlichen Tumoren und einer Tc-penie untersucht. Bei keinem dieser Hunde konnte eine ITP festgestellt werden, jedoch wurden nur bei wenigen Hunden antithrombozytäre AK bestimmt. Das Nachweisverfahren wurde nicht genannt. In der Untersuchung von KOHN et al. (2000a) wurde bei 4 von 17 Hunden mit einer sekundären ITP ein tumoröses Geschehen als zugrundeliegende Ursache festgestellt. Zwei Hunde hatten ein Lymphom und je ein Hund einen Leber- oder Milztumor. Alle Tiere wiesen mit Hilfe der Durchflusszytometrie vermehrt Tc-gebundene AK auf.

Die Plättchenzahlen von Hunden mit einem Tumor und einer ITP können variieren. Normalerweise liegen die Zahlen bei $< 100.000/\mu\text{l}$, sie können aber so niedrig sein, dass eine Blutungstendenz resultiert (HELFAND, 1988). Folgende Plättchenzahlen wurden bei Erstvorstellung festgestellt: $82.429 \pm 28.495/\mu\text{l}$ (HELFAND et al., 1984a), 2.900–38.000/ μl (KOHN et al., 2000a).

2.2.3 Infektionskrankheiten

Eine infektionsbedingte ITP kann durch verschiedene Mechanismen verursacht werden. Dazu zählen: kreuzreagierende AK; organismusinduzierte (Viren, Bakterien, Protozoen, Pilze und Nematoden) Bildung von Auto-AK; Bindung von AK an infektiösen Agentien, die der Tc-Oberfläche anhaften; Immunkomplex-vermittelte Zerstörung der Plättchen (SCOTT, 2000; BREITSCHWERDT, 1988).

2.2.3.1 Bakterien

Bei einer Ehrlichiose kann man eine Tc-penie in allen Stadien der Erkrankung vorfinden (WOODY und HOSKINS, 1991). In Untersuchungen wurde bei 100% (TROY et al., 1980), 84 % (WADDLE und LITTMAN, 1987) und bei 58% der Hunde eine Tc-penie festgestellt (KUFFER-FRANK et al., 1999). In einer Studie wurden 6 Beagle mit *E. canis* infiziert und das Auftreten von antithrombozytären AK im Serum mit einem indirekten durchflußzytometrischen Immunfluoreszenztest untersucht. Am 17. Tag post infectionem waren bei allen Hunden antithrombozytäre AK nachweisbar. Es wurde vermutet, dass die Ehrlichioseinfektion bei Hunden das Immunsystem so verändert, dass dieses mit einer Überproduktion an antithrombozytären AK reagiert (HARRUS et al., 1996). GRINDEM et al. (1999) wiesen bei 11 von 17 Hunden (65%) mit einer natürlichen Ehrlichioseinfektion plättchenassoziiertes IgG mit Hilfe der indirekten Durchflusszytometrie im Serum nach.

Eine weitere Erkrankung, die durch Rickettsien ausgelöst wird, ist das Rocky Mountain Spotted Fever (RMSF), das wie die Ehrlichiose eine Tc-penie verursacht (BREITSCHWERDT, 1988; GRINDEM et al., 1999). In einer Arbeit wurden PAIgG mit Hilfe der indirekten Durchflusszytometrie bei 16 Hunden mit RMSF gemessen. Bei 69% der Hunde (11/16) wurde plättchenassoziiertes IgG nachgewiesen, wobei der Titer während der gesamten Erkrankungsphase hoch blieb. Nur bei einem Hund konnte anfänglich kein PAIgG nachgewiesen werden. Während der Rekonvaleszenz entwickelte er jedoch einen positiven Titer (GRINDEM et al., 1999). Eine sekundäre ITP konnte weiterhin bei folgenden Erkrankungen diagnostiziert werden: Entzündung der oberen Atemwege (JACKSON und KRUTH, 1985), chronische Otitis, Gingivitis, Sinusitis, Wundinfektion, Endometritis (WILKINS et al., 1973), Prostatitis und Brustwandabszess (ENGELBRECHT, 2001). Eine sITP kann bei Menschen mit einer Septikämie beobachtet werden, die durch gram-positive und gram-negative Keime bedingt ist (KELTON et al.; 1979).

2.2.3.2 Viren

Die akute ITP der *Kinder* entwickelt sich normalerweise nach einer saisonalen viralen Erkrankung (z.B. Varicella Zoster) oder nach einer Immunisierung (KARPATKIN, 1980; WRIGHT et al., 1996; SUTOR und GAEDICKE, 1998). Antithrombozytäre AK wurden bei Menschen mit Masern, HIV-Infektionen und anderen viralen Erkrankungen nachgewiesen (SCOTT, 2000).

Es wird vermutet, dass die Plättchenmembran durch das Virus oder durch lösliche virale AG-AK-Komplexe verändert wird. Die Plättchen werden dadurch anfälliger für eine schnelle Zerstörung in der Milz oder in anderen Teilen des retikuloendothelialen Systems (DODDS, 1983a).

Zu den Viren, die beim *Hund* eine Tc-penie auslösen, zählen Adenoviren, Herpesviren, Parvoviren und Paramyxoviren (BREITSCHWERDT, 1988). In der Veterinärmedizin ist der Zusammenhang zwischen virusbedingter Tc-penie und PAIg noch größtenteils unbekannt (SCOTT, 2000). In einer Studie wurden 19 Welpen mit einem Staube-Virus intraperitoneal infiziert. Nach 10 Tagen war die Tc-penie bei den Welpen am ausgeprägtesten (Durchschnitt 84.000/ μ l). Virales Antigen und plättchengebundenes Ig konnten bereits nach 7 Tagen auf der Tc-Oberfläche nachgewiesen werden. Durch das gleichzeitige Auftreten von AK und Antigen auf den Tc wurde ein immunbedingter Mechanismus vermutet (AXTHELM und KRAKOWKA, 1987).

2.2.3.3 Nematoden und Protozoen

In einem Fallbericht wurde über einen 3 Jahre alten Weimaraner berichtet, der mit *Angiostrongylus vasorum* infiziert war. Im Blutbild wurde u.a. eine massive Tc-penie (28.000/ μ l) festgestellt und der Nachweis antithrombozytärer AK mit Hilfe eines Immunfluoreszenztests verlief positiv (GOULD und McINNES, 1999). LEWIS et al. (1995b) wiesen mit dem direkten ELISA plättchengebundene AK bei je einem Hund mit Babesiose und Dirofilariose nach. Mit dem indirekten ELISA wurden bei einem Hund mit Babesiose im Serum vorhandene AK gegen Tc nachgewiesen. NAGATA (1993) untersuchte die Mechanismen, die zu einer Tc-penie bei Hunden führen, die mit *Babesia gibsoni* infiziert sind, und fand folgendes heraus: 3-4 Tage, bevor die Babesien im peripheren Blut auftauchten, begannen bereits die Tc und der Hkt zu sinken. Die Tc sanken schneller als der Hkt-Wert und erreichten mit 50.000/ μ l ihr tiefstes Niveau, als die Parasitämie ihren Höhepunkt erreicht hatte. Er untersuchte die Milz eines Hundes mit einem Elektronenmikroskop. Die rote Pulpa enthielt viele Tc und Erythrozyten in den Trabekeln und Sinus. Die meisten Plättchen zeigten Degranulation, Vakuolenbildung und pseudopodienartige Formationen. Im Serum der infizierten Hunde wurden antithrombozytäre AK festgestellt. Im Knochenmark waren keine Veränderungen bezüglich der Anzahl oder der Morphologie der Megakaryozyten feststellbar. Eine sITP wurde weiterhin in verschiedenen Studien mit folgenden Erkrankungen in Zusammenhang gebracht: Toxoplasmose (JACKSON und KRUTH, 1985), Babesiose und Leishmaniose (ENGELBRECHT, 2001).

2.2.4 Impfung

Beim Hund gibt es verschiedene Berichte über die Entwicklung einer immunbedingten Erkrankung (z.B. der ITP) nach einer Impfung (DAY und MACKIN, 1999). Es werden in der Literatur 4 Mechanismen vorgeschlagen, wodurch eine ITP nach Impfung entstehen kann, doch ein direkter Beweis für einen dieser Mechanismen fehlt noch (DUVAL und GIGER, 1996). Zum einen vermutet man, dass das Impfvirus die Thrombopoese bereits im Stadium der Megakaryozyten hemmt (STRAW, 1978; CITRON und MOSS, 1982). Zweitens können sich Vakzinebestandteile an die Tc-Membran anlagern oder sie verändern und somit eine Immunantwort auslösen (DODDS, 1983a). Drittens können sich Vakzinekomponenten mit Proteinen vereinen, als Haptene wirken und somit die Bildung von Immunkomplexen hervorrufen (AXTHELM und KRAKOWKA, 1987). Viertens kann eine Impfung die

Immunantwort so verändern, dass durch ein überreagierendes Immunsystem normale Plättchen aus der Zirkulation entfernt werden (DODDS, 1983a; CITRON und MOSS, 1982). Es hat sich gezeigt, dass Staupe-Hepatitis-Impfungen und verschiedene andere modifizierte Lebendvakzine eine Tc-penie und –pathie verursachen können. In einer Untersuchung wurden die Tc bei 6 Welpen nach einer Staupe-Hepatitis-Impfung im regelmäßigen Abstand kontrolliert. Kein Hund zeigte einen Abfall der Tc-Zahl auf unter 100.000/µl. Eine Woche nach der Impfung waren die niedrigsten Tc-Zahlen feststellbar (STRAW, 1978). In experimentellen Studien an einer Vielzahl von Haus- und Wildtieren zeigte sich 3-5 Tage nach einer Staupe-Impfung ein beständiger Abfall der Tc auf ca. 100.000/µl, der ca. eine Woche danach noch anhielt (DODDS, 1983a). Nach einer Impfung kann sich eine Tc-penie innerhalb von 24 Stunden bis zu einer Woche bilden und für 3 Wochen bestehen bleiben (McANULTY und RUDD, 1985).

In der *Humanmedizin* konnte nach Impfungen gegen Masern, Mumps, Röteln, Pneumokokken und Influenza eine ITP beobachtet werden (KELTON, 1981; CITRON und MOSS, 1982; AZEEMUDDIN, 1987; NIEMINEN et al., 1993). 23 Kinder entwickelten nach einer Masern-Mumps-Röteln-Impfung eine akute ITP. Ein Anstieg an PAIg wurde bei 10 von 15 Patienten festgestellt. Zirkulierende antithrombozytäre AK zeigten 5 von 15 Patienten (NIEMINEN et al., 1993). In einer weiteren Untersuchung wurden 1,5 Millionen Kinder gegen Masern, Mumps und Röteln geimpft. Die Impfungen erfolgten über einen Zeitraum von 12 Jahren. Die häufigste beobachtete Komplikation war eine akute thrombozytopenische Purpura. Die Häufigkeit wurde auf 3,3 Fälle pro 100.000 Impfungen geschätzt. Zirkulierende antithrombozytäre AK wurden bei 33% der Patienten gefunden (PELTOLA et al., 1994).

2.2.5 Systemischer Lupus erythematodes (SLE)

SLE ist eine multisystemische Erkrankung unbekannter Genese mit einer Vielfalt an klinischen Erscheinungen. Polyarthritis, Dermatitis, Fieber, Anämie, Tc-penie, Neutropenie, Glomerulonephritis, zentralnervöse Symptome (Meningitis, Verhaltensänderung), Pleuritis und Polymyositis sind klinische Symptome, die bei Mensch und Hund beschrieben werden (GRINDEM und JOHNSON, 1983; HALLIWELL und GORMAN, 1989).

15-30 % der Hunde mit einem SLE entwickeln eine Tc-penie, und meist ist auch der PF-3-Test positiv (HALLIWELL und GORMAN, 1989). In einer Studie, bei der zwei Methoden zum Nachweis von antithrombozytären AK im Serum verglichen wurden, wurden 6 Hunde mit einem SLE untersucht. Mit dem durchflußzytometrisch bestimmten Plättchen-

Immunfluoreszenztest konnte bei 5 Tieren ein positives Ergebnis festgestellt werden, mit dem mikroskopischen Plättchen-Immunfluoreszenztest hatte nur ein Hund ein positives Ergebnis (KRISTENSEN et al., 1994b). LEWIS et al. (1995b) wiesen mit dem ELISA antithrombozytäre AK bei 3 Hunden mit SLE nach. In zwei weiteren Studien, bei denen die ITP bei Hunden untersucht wurde, litt je ein Hund unter einem SLE (WILKINS et al., 1973; JACKSON und KRUTH, 1985).

2.2.6 Medikamente

Der häufigste zugrunde liegende Mechanismus, durch den Medikamente bei Hunden, Katzen und Pferden eine Tc-penie verursacht, ist immunbedingt, wobei die Zerstörung der Plättchen in einen primären und einen sekundären Mechanismus eingeteilt werden kann. Bei dem seltenen primären Mechanismus bleibt die Zerstörung der Tc auch nach Absetzen der Medikamente bestehen. Zu diesen Medikamenten zählen Methyldopa und Levodopa. Meist liegt ein sekundärer Mechanismus vor, bei der die Anwesenheit des Medikamentes für die immunbedingte Zerstörung verantwortlich ist. Auch diese Gruppe kann noch einmal in zwei Untergruppen unterteilt werden. Zu der ersten Untergruppe zählen Medikamente, die nach erstmaliger oder kurzfristiger Behandlung eine Zerstörung der Plättchen hervorrufen. Die üblichen Medikamente, die unter diese Kategorie fallen, sind Heparin und Quinine, wobei Heparin bei Menschen und Pferden und Quinine beim Menschen als Auslöser beschrieben wurden. In der zweiten Untergruppe beginnt die medikamenteninduzierte ITP mindestens eine Woche oder später nach Beginn der Therapie oder 3 Tage nach wiederholter Verabreichung dieses Medikamentes. Unter diese Kategorie fallen die meisten Medikamente (ZIMMERMAN, 2000).

Zu den Medikamenten, die beim *Menschen* eine ITP auslösen, zählen Antibiotika (wie z.B. Sulfonamide, Trimethoprim und Rifampicin), antimikrobielle Substanzen (Quinine), nichtsteroidale Antiphlogistika (wie z.B. Acetaminophen, Goldsalze), kardiovaskuläre Medikamente (wie z.B. Digoxin, Nitroglycerin), Diuretika (Thiazid-Derivate), Hormone (Östrogene) und verschiedene andere Medikamente, wie z.B. Heparin, Diazepam, Ranitidin (ZIMMERMAN, 2000; GEORG und RIZIVI, 2001). Auch beim *Hund* gibt es eine Vielzahl an Medikamenten, die eine ITP auslösen können. Zu diesen Medikamenten zählen Digoxin, Phenylbutazon, Gold, Penicillin, Trimethoprim/Sulfadiazin und Cephalosporin (WILKINS et al., 1973; JACKSON und KRUTH, 1985; BLOOM et al., 1985; THOMASON und

FELDMAN, 1985; GIGER et al., 1985; BLOOM et al., 1988; SULLIVAN et al., 1992; McEWAN, 1992; LEWIS et al., 1995b).

Medikamente können nur in Verbindung mit einem größeren Molekül (normalerweise Proteinträger) eine AK-Produktion hervorrufen, indem sie einen immunisierenden „Hapten-carrier“-Komplex bilden (SHULMAN und REID, 1994). Zu den AK, die am häufigsten bei der medikamenteninduzierten ITP beim Menschen beschrieben werden, zählen vor allem Ig der Klasse IgG (SHULMAN und REID, 1994; ZIMMERMAN, 2000).

2.2.7 Bluttransfusion

Die Bildung einer immunbedingten Tc-penie nach einer Bluttransfusion ist eine seltene Erkrankung beim *Menschen*, die bevorzugt bei Frauen auftritt. Ca. 7-10 Tage nach der Transfusion manifestiert sie sich durch sich schnell entwickelnde Blutungen. Die Tc-penie ist meistens sehr schwer, aber selbstlimitierend über einen Zeitraum von 2-6 Wochen (McMILLAN, 1983).

Patienten, die auf eine Bluttransfusion mit Blutungen reagieren, weisen in ihrem Serum AK auf, die gegen plättchenspezifische Alloantigene gerichtet sind, die sich auf den transfundierten Tc befinden. Dem Patienten selbst fehlt dieses Alloantigen. Die verschiedenen Mechanismen, mit denen die Zerstörung von autologen Plättchen durch Alloantikörper erklärt werden, beinhalten die Bindung von AG-AK-Komplexen, kreuzreagierenden AK und Auto-AK (SHULMAN und REID, 1994).

In einer Studie konnte bei einem Hund, der 14 Tage zuvor eine Vollbluttransfusion erhalten hatte, mit Hilfe des direkten ELISA antithrombozytäre AK nachgewiesen werden (LEWIS et al., 1995b). KRISTENSEN et al. (1994b) berichten von einem Hund mit einem portosystemischen Shunt, der nach einer Bluttransfusion eine ITP entwickelte. In der Studie von ENGELBRECHT (2001) entwickelte ein Hund transient nach einer Bluttransfusion eine sITP.

3. Evans' Syndrom

3.1 Definition und Pathogenese

Das Evans' Syndrom wird als gleichzeitig oder nacheinanderfolgendes Vorkommen einer immunbedingten hämolytischen Anämie (IHA) und ITP unbekannter Genese definiert (SAVASAN et al., 1997; BLOUIN et al., 2005). EVANS et al. (1951) beschrieben erstmalig

das gemeinsame Auftreten einer erworbenen hämolytischen Anämie und einer primären thrombozytischen Purpura und vermuteten als gemeinsamen Ursprung ein immunbedingtes Geschehen.

Die Pathophysiologie dieser Erkrankung ist unklar. Fest steht jedoch, dass die Patienten eine Fehlfunktion in ihrer Immunregulation aufweisen. Folge ist die Bildung einer Vielfalt an AK, die gegen verschiedene Zielantigene gerichtet sind (WANG, 1988; BLOUIN et al., 2005). In der Studie von PEGELS et al. (1982) konnte nachgewiesen werden, dass die AK, die beim Evans' Syndrom auftreten, antigenspezifisch gegen die verschiedenen Blutzellen (z.B. Erythrozyten, Tc, Granulozyten) gerichtet sind. Es handelt sich nicht um kreuzreagierende AK.

3.2 Signalement und Anamnese

In einer *veterinärmedizinischen* Studie waren 9 Hunde an Evans' Syndrom erkrankt. Das Patientengut setzte sich aus 5 Hunden drei verschiedener Rassen (2 Cocker Spaniel, 2 Riesenschnauzer, 1 Rottweiler) und 4 Mischlingshunden zusammen. Das Erkrankungsalter lag zwischen 2 und 14 Jahren (D 7,3 Jahre). Das Geschlechtsverhältnis war nahezu ausgeglichen. Laut Vorbericht waren die Patienten bis zur Erstvorstellung zwischen 3 und 16 Tagen (D 5,6 Tage) zuvor erkrankt. Ein Hund war 4 Wochen zuvor geimpft worden. Drei Besitzer bemerkten Anzeichen für erhöhte Blutungsneigung (Hämaturie, Ekchymosen und blutigen Scheidenausfluss). Weitere Anzeichen, die den Besitzern zuvor auffielen, waren Apathie (6), Inappetenz (2) und ein zeitweilig komatöser Zustand bei einem Patienten. Bei einem Hund war das Allgemeinbefinden ungestört (ENGELBRECHT, 2001). In einer retrospektiven Studie wurden 62 Hunde mit Tc-penie untersucht. Bei 8,1% (5) lag ein immunbedingtes Geschehen vor. Vier von diesen Hunden waren gleichzeitig an einer ITP und IHA erkrankt. Das Alter der Hunde lag zwischen 2 und 7 Jahren, es waren mehr weibliche (3) als männliche Tiere (1) vertreten (COCKBURN und TROY, 1986). In einer weiteren Untersuchung, bei der 10 Hunde an Evans' Syndrom erkrankt waren, waren männliche Tiere (7) häufiger als weibliche Tiere betroffen. Das Alter der Hunde lag zwischen 2 und 11 Jahren (D 6,8 Jahre) und es konnte keine jahreszeitliche Abhängigkeit für das Auftreten der Erkrankung festgestellt werden (JACKSON und KRUTH, 1985).

In der *Humanmedizin* variieren die Angaben über die Verteilung des Geschlechtsverhältnisses. Von 12 Patienten mit Evans' Syndrom trat die Erkrankung bei 10 Frauen und 2 Männern auf (SOO-CHIN, 1992). Bei SAVASAN et al. (1997) und BLOUIN et

al. (2005) erkrankten überwiegend männliche Patienten. Die Altersangaben der Patienten, bei denen ein Evans' Syndrom auftritt, sind in den einzelnen Untersuchungen sehr ähnlich: 1-15 Jahre, mit einem durchschnittlichen Alter zwischen 4 und 7,5 Jahren (PUI et al., 1980; WANG, 1988; SAVASAN et al., 1997; BLOUIN et al., 2005). Bei SOO-CHIN (1992) trat die Erkrankung in einem Alter zwischen 11-34 (M 24,8) Jahre auf.

3.3 Klinische Untersuchung

Bei der klinischen Untersuchung konnten bei 10 *Hunden* mit Evans' Syndrom blasse Schleimhäute, Ikterus, ein systolisches Herzgeräusch und Mattigkeit festgestellt werden. Weiterhin wurden Splenomegalie, Lymphadenopathie und Hepatomegalie beobachtet. An Blutungsanzeichen traten Meläna, frisches Blut im Stuhlgang, Petechien, vaginale Blutungen, Hämaturie, Hyphäma und Epistaxis auf (JACKSON und KRUTH, 1985). In einer Studie mit 9 Hunden konnten bei der allgemeinen Untersuchung folgende Symptome festgestellt werden: ikterische SH (1), blasse bis porzellanfarbene SH (8), erhöhte Rektaltemperatur ($> 39,0^{\circ}\text{C}$) (3), Anzeichen für eine erhöhte Blutungsneigung (5), wobei diese Hunde Tc-Zahlen $< 30.000/\mu\text{l}$ aufwiesen. Zu den Blutungsanzeichen zählten Meläna (2), Petechien in Haut und Schleimhäuten, Ekchymosen, Hämatome, blutiger Durchfall und blutiger Scheidenausfluß (je 1). Bei 5 Tieren wurde röntgenologisch und sonographisch eine leichte Splenomegalie und bei 2 eine Hepatosplenomegalie festgestellt (ENGELBRECHT, 2001).

In einer *humanmedizinischen* Untersuchung mit 7 Patienten, die unter Evans' Syndrom litten, wurden folgende Symptome festgestellt: Anorexie, Erbrechen, Durchfall, Ekchymosen, Petechien und Blässe. In den Hämolysephasen waren alle Patienten blass, tachykard und ikterisch. 6 Patienten hatten eine Hepatomegalie und 5 eine Splenomegalie (PUI et al., 1980). Bei SAVASAN et al. (1997) hatten 6 von 11 Patienten Anzeichen einer lymphoiden Hyperaktivität: Hepatosplenomegalie und eine generalisierte Lymphadenopathie (2), Splenomegalie (1), generalisierte Lymphadenopathie (3).

3.4 Laboruntersuchungen

3.4.1 Erythrozyten

Bei KOHN et al. (2000a) waren 9 *Hunde* mit Evans' Syndrom anämisch. Sechs Hunde hatten eine schwere Anämie mit Hkt-Werten $< 20\%$. Von diesen 6 Patienten hatten drei eine Immunhämolyse und drei litten zusätzlich an einer Blutungsanämie. Bei allen Tieren lag eine

makroskopische Objektträgeragglutination vor, die bei keinem nach Waschen der Erythrozyten persistierte. Bei 5 Hunden konnten im Blutaussstrich Sphärozyten nachgewiesen werden. Auch bei JACKSON und KRUTH (1985) waren die meisten Tiere am Tag ihrer Vorstellung anämisch und die Anämie verschlechterte sich noch 1-30 Tage nach Vorstellung. Der Hkt schwankte zwischen 8 und 40 %.

In der *Humanmedizin* konnten folgende Hämoglobinkonzentrationen bei Patienten mit Evans' Syndrom festgestellt werden: 3,2-9,7 g/dl (WANG, 1988), 3,2-8,9 g/dl (PUI et al., 1980) und 2,4-11,7 g/dl (SOO-CHIN, 1992).

3.4.2 Thrombozyten

In der Studie von KOHN et al. (2000a) schwankten die Tc bei 9 *Hunden* mit Evans' Syndrom zwischen 10.000 und 143.000/ μ l (D 46.000/ μ l). Bei 5 Hunden wurde das MPV bestimmt und lag zwischen 1,8 und 5,3 fl. Drei Hunde hatten eine Mikrothrombozytose. Bei 10 Hunden mit einer ITP und IHA lagen die Tc am Tag der Vorstellung zwischen 10.000 und 30.000/ μ l. Bei den meisten Hunden sank die Anzahl der Plättchen noch bis zu 14 Tagen nach Erstvorstellung (JACKSON und KRUTH, 1985).

In der *Humanmedizin* werden folgende Angaben bei Erstvorstellung über die Tc beim Evans' Syndrom gemacht: 0-98.000/ μ l, M 22.000/ μ l (WANG, 1988); 2.000-98.000/ μ l (PUI et al., 1980). In der Untersuchung von SOO-CHIN (1992) wiesen 5 Patienten eine schwere Tc-penie mit Plättchenzahlen < 20.000/ μ l auf. Bei drei weiteren Patienten lag die Tc zwischen 30.000-54.000/ μ l. Die restlichen vier Patienten hatten normale Tc.

3.4.3 Leukozyten/neutrophile Granulozyten

Häufig wird in der *Humanmedizin* bei Patienten mit Evans' Syndrom eine Neutropenie festgestellt: bei 5 von 10 Patienten (WANG, 1988), 4 von 7 Patienten (PUI et al., 1980) bzw. 6 von 11 Patienten (SAVASAN et al., 1997). Die Neutropenie wird in allen drei Arbeiten mit einem immunbedingten Geschehen in Zusammenhang gebracht. In keiner dieser Studien wurde jedoch ein Nachweis auf AK gegen neutrophile Granulozyten durchgeführt.

In einer *veterinärmedizinischen* Arbeit beobachtete man, dass eine Neutrophilie mit Linksverschiebung und Monozytose am ausgeprägtesten war, wenn der Hkt-Wert seinen niedrigsten Wert erreichte (JACKSON und KRUTH, 1985). In einer weiteren Arbeit waren die Leukozyten bei 9 Hunden mit Evans' Syndrom in einem Bereich zwischen 4.800 und 32.400/ μ l (D 19.500/ μ l). Im Differentialblutbild hatten 7 Tiere eine Neutrophilie mit

Linksverschiebung, 5 Hunde wiesen eine Monozytose auf und 3 eine Lymphopenie (ENGELBRECHT, 2001).

3.4.4 Knochenmark

Eine Knochenmarkuntersuchung ergab bei 12 *humanmedizinischen* Patienten ein hyperzelluläres Bild mit normaler bis vermehrter Megakaryozytenzahl. Bei 6 Patienten lag zusätzlich eine Hyperplasie der roten Zelllinie vor (PUI et al., 1980). In der Untersuchung von SOO-CHIN (1992) wurde bei 10 Patienten das Knochenmark untersucht. Alle Patienten hatten ein aktives KM mit einer normalen bis erhöhten Megakaryozytenzahl.

3.4.5 Weiterführende Untersuchungen

In einer *veterinärmedizinischen* Untersuchung wurde bei 9 Hunden mit Evans' Syndrom ein direkter Coombs' Test und ein Nachweis von antithrombozytären AK mit Hilfe der Durchflusszytometrie durchgeführt. Beim Coombs' Test wurde bei allen Tieren die AK-Klasse IgG nachgewiesen. Zum Ausschluss anderer Erkrankungen wurden einige Hunde zusätzlich auf AK gegen Blutparasiten (Babesien, Leishmanien, Dirofilarien) und antinukleäre AK geprüft, wobei kein Hund ein positives Ergebnis aufwies (ENGELBRECHT, 2001). Bei WILLIAMS und MAGGIO-PRICE (1984) wurde bei 37 Hunden mit ITP ein direkter Coombs' Test durchgeführt, der bei 6 Hunden positiv ausfiel. Keiner dieser Tiere wies jedoch Anzeichen einer IHA, wie Sphärozyten, Autoagglutination oder Ikterus auf. JACKSON und KRUTH (1985) führten bei 4 Hunden mit einer ITP und IHA einen direkten Coombs' Test durch. Alle Hunde hatten ein positives Ergebnis wobei folgende AK-Klassen festgestellt wurden: IgM (1), IgG + IgM + C3 (2) und IgM + C3 (1).

In den *humanmedizinischen Untersuchungen* wurde bei allen Patienten mit Evans' Syndrom ein direkter Coombs' Test zum Nachweis von antierythrozytären AK durchgeführt (WANG, 1988; PUI et al., 1980; SOO-CHIN, 1992). In der Arbeit von SAVASAN et al. (1997) hatten 82% (n=9) der Patienten am Tag der Vorstellung ein positives Ergebnis. Bei zwei Patienten wurde er erst später positiv. Folgende Verteilung an antierythrozytären AK wurde bei den einzelnen Patienten in unterschiedlichen Untersuchungen festgestellt: IgG (6) und IgG + Komplement (4) (WANG, 1988); IgG (3), C3 (1), IgG + C3 (3) (PUI et al., 1980); IgG (n=9) und Ig + C3 (n=3) (SOO-CHIN, 1992). WANG (1988) führten zusätzlich einen indirekten Coombs' Test durch, der bei 8 von 10 Patienten positiv war. Die Methode zum Nachweis von Tc-gebundenen AK wurde in den zuvor genannten Untersuchungen nicht angegeben.

3.5 Therapie

JACKSON und KRUTH (1985) behandelten ihre *Hunde* mit Prednison, Vincristin, Cyclophosphamid, Azathioprin und Dexamethason. Vier Hunde wurden transfundiert und zwei splenektomiert. In einer prospektiven Studie wurden 9 Hunde mit Evans' Syndrom ausgewertet. Die Tiere wurden in zwei Behandlungsgruppen unterteilt, wobei eine Gruppe nur mit Prednisolon (2) und eine Gruppe mit Prednisolon/Azathioprin (7) behandelt wurden. Nachdem bei einem Hund in der Azathioprin-Gruppe die Tc nicht anstiegen, wurde das Azathioprin nach 300 Tagen gegen Ciclosporin ausgetauscht (KOHN et al., 2000a).

Bei 10 *Menschen*, die unter Evans' Syndrom litten, wurden 9 Patienten anfänglich mit Glukokortikoiden behandelt. Ein Patient benötigte keine Therapie. Acht Patienten wurden splenektomiert, wobei einer durch die Splenektomie eine komplette Remission erreichte. Die übrigen 7 Patienten benötigten aufgrund eines rezidivierenden Krankheitsverlaufes weitere Behandlungsformen. Vier Patienten erhielten Vincristin und drei Cyclophosphamid. Weiterhin wurden 4 Patienten mit IVIg und einer mit Danazol behandelt (WANG, 1988). Auch in den anderen humanmedizinischen Untersuchungen wurden verschiedene Formen der Therapie angewandt, wie z.B. die Gabe von Glukokortikoiden, IVIg, immunsuppressiven Medikamenten (Ciclosporin, Cyclophosphamid, Azathioprin) und Splenektomie (PUI et al., 1980; SOO-CHIN, 1992; SAVASAN et al., 1997; BLOUIN et al., 2005).

3.6 Verlauf

Bei JACKSON und KRUTH (1985) sprachen 90% der *Hunde* (9/10) anfänglich auf die Therapie an, doch 75 % dieser Patienten erlitten kurz danach ein Rezidiv. Die Hälfte der Tiere erlitt einen Abfall der Tc, bei der anderen Hälfte der Patienten sanken Hkt- und Tc-Werte. 80% der Patienten starben oder wurden aufgrund ihrer Erkrankung euthanasiert. 10% starben oder wurden aufgrund anderer Erkrankungen euthanasiert. Nur 10 % waren am Ende der Studie ohne Behandlung am Leben.

In der Veröffentlichung von KOHN et al. (2000a) stiegen die Tc bei 7 von 9 Hunden innerhalb von 2-6 Tagen (D 3,3 Tage) auf $> 50.000/\mu\text{l}$. Innerhalb eines Zeitraumes von 3-45 Tagen (D 9,9 Tage) erreichten alle Hunde $Tc > 150.000/\mu\text{l}$. Bei 5 Hunden entwickelte sich nach 5-17 Tagen (D 9,8 Tage) eine Thrombozytose. Ein Hund konnte nur über einen Zeitraum von 13 Tagen beobachtet werden. Die übrigen 8 Hunde wurden über einen Zeitraum von 61-615 Tagen (D 293 Tage) kontrolliert. Unter der Behandlung trat bei 3 Hunden ein Abfall des Tc- und Hkt-Wertes auf, der bei zwei Hunden zeitgleich und bei einem Hund

zeitlich versetzt auftrat. Ein Hund erlitt nach Absetzen der Medikamente (Prednisolon und Azathioprin) ein Rezidiv, wobei sich die Werte nach erneuter Gabe wieder erholten. Die Rezidivrate betrug in dieser Studie 50% (4/8). Ein Patient wurde aufgrund einer Harninkontinenz beim Haustierarzt euthanasiert. Somit betrug die Letalität in dieser Studie 11%.

In einer weiteren Arbeit wurden 9 Hunde mit immunbedingten hämatologischen Erkrankungen ein Jahr nach Splenektomie in ihrem Krankheitsverlauf verfolgt, nachdem sie zuvor auf eine medikamentelle Therapie nicht angesprochen hatten. Drei von diesen Hunden waren an einem Evans' Syndrom erkrankt. Ein Patient erreichte durch die Splenektomie eine komplette Remission. Ein weiterer Patient konnte seine Plättchenzahlen bei 70.000-80.000/ μ l und den Hämatokrit bei > 40 % stabil halten. Beide Patienten benötigten keine weitere Medikation. Der dritte Hund erlitt kurz nach Splenektomie ein Rezidiv, so dass er weiterhin medikamentell betreut werden musste (FELDMAN et al., 1985).

PUI et al. (1980) konnten 7 Menschen mit Evans' Syndrom über einen Zeitraum von 2-9 ½ Jahren beobachten. Am Ende der Untersuchung waren 3 Patienten in Remission, wobei zwei von ihnen noch unter Prednison-Therapie standen. Je ein Patient mit einer Tc-penie und Neutropenie waren vollkommen asymptomatisch und wurden nicht mehr therapiert. Zwei Patienten hatten eine Tc-penie, obwohl sie Prednison bekamen. Die Patienten in dieser Studie entwickelten häufiger einen Rückfall mit Tc-Abfall. In einer weiteren Arbeit wurden 10 Patienten über einen Zeitraum von 3-13 Jahren verfolgt. Auch hier konnte festgestellt werden, dass die Patienten beim Rezidiv häufiger einen Tc-Abfall aufwiesen. Drei Patienten starben (WANG, 1988). Bei SOO-CHIN (1992) wurden 12 Menschen untersucht. Drei Patienten starben innerhalb von wenigen Tagen nach der Diagnosestellung aufgrund von massiven intrakraniellen Blutungen. Ein weiterer Patient entwickelte 6 Monate nach Diagnosestellung eine Pulmonarembolie und verstarb. Sechs Patienten konnten über einen Zeitraum von 5-9 Jahren verfolgt werden. Fünf Menschen wurden mit einer niedrigen Kortisondosis in Remission gehalten und einer benötigte keine Therapie. In der Studie von SAVASAN et al. (1997) erholten sich vier Patienten (36%) von der Erkrankung, zwei davon wurden splenektomiert. Vier Menschen (36%) starben. Zwei aufgrund einer Sepsis nach Splenektomie und zwei weitere aufgrund von intrakraniellen Blutungen. Drei Patienten waren am Ende der Studie noch unter Behandlung und wiesen stabile Werte auf.

3.7 Prognose

Kinder mit Evans' Syndrom entwickeln häufig ein Rezidiv (WANG, 1988). Folgeuntersuchungen bei Patienten mit Evans' Syndrom zeigen, dass Patienten, die akute Krankheitsattacken überleben, in ihrem weiteren Krankheitsverlauf stabil bleiben (SOO-CHIN, 1992). Nach SAVASAN et al. (1997) ist das Evans' Syndrom bei Kindern eine ernste Erkrankung mit einer signifikanten Morbidität und Letalität (36%). Die zurzeit angewandten therapeutischen Maßnahmen haben einen mehr lindernden als heilenden Effekt. Nach LEWIS und MEYERS (1996a) ist die Prognose für *Hunde*, die unter einem Evans' Syndrom leiden, erheblich schlechter als für Hunde, die nur an einer ITP erkranken. In der Studie von ENGELBRECHT (2001) konnte kein deutlicher Unterschied zwischen den Letalitätsraten der Hunde mit pITP (7%) und den Patienten mit Evans' Syndrom (11%) festgestellt werden. Die gute Prognose wurde auf die intensive Behandlung mit Blutprodukten in den ersten Behandlungstagen zurückgeführt.