

**Aus der Klinik und Poliklinik für kleine Haustiere
des Fachbereichs Veterinärmedizin
der Freien Universität Berlin**

**Disseminierte intravasale Gerinnung bei der Katze unter
besonderer Berücksichtigung der D-Dimere**

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Grades
eines Doktors der Veterinärmedizin
an der Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Inger Tholen
Tierärztin aus Braunschweig

Berlin 2008
Journal-Nr. 3217

Gedruckt mit Genehmigung des Fachbereichs Veterinärmedizin
der Freien Universität Berlin

Dekan: Univ.-Prof. Dr. L. Brunnberg
Erster Gutachter: Univ.-Prof. Dr. B. Kohn
Zweiter Gutachter: PD Dr. B. Carstanjen
Dritter Prüfer: Prof. Dr. H. Tönhardt

Deskriptoren (nach CAB-Thesaurus):

Cats, blood coagulation, disseminated intravascular coagulation, fibrin, Fibrin
Fibrinogen Degradation Products (MeSH), fibrin fragment D (MeSH), latex
agglutination test

Tag der Promotion: 14. 7. 2008

Bibliografische Information der *Deutschen Nationalbibliothek*
Die Deutsche Nationalbibliothek verzeichnet diese Publikation in der Deutschen
Nationalbibliografie; detaillierte bibliografische Daten sind im Internet über
<<http://dnb.ddb.de>> abrufbar.

ISBN-13: 978-3-86664-446-5

**Zugl.: Berlin, Freie Univ., Diss., 2008
D188**

Dieses Werk ist urheberrechtlich geschützt.

Alle Rechte, auch die der Übersetzung, des Nachdruckes und der Vervielfältigung des Buches, oder
Teilen daraus, vorbehalten. Kein Teil des Werkes darf ohne schriftliche Genehmigung des Verlages in
irgendeiner Form reproduziert oder unter Verwendung elektronischer Systeme verarbeitet,
vervielfältigt oder verbreitet werden.

Die Wiedergabe von Gebrauchsnamen, Warenbezeichnungen, usw. in diesem Werk berechtigt auch
ohne besondere Kennzeichnung nicht zu der Annahme, dass solche Namen im Sinne der
Warenzeichen- und Markenschutz-Gesetzgebung als frei zu betrachten wären und daher von
jedermann benutzt werden dürfen.

This document is protected by copyright law.

No part of this document may be reproduced in any form by any means without prior written
authorization of the publisher.

alle Rechte vorbehalten | all rights reserved

© mbv 2008

Nordendstr. 75 - 13156 Berlin – 030-45494866
verlag@menschundbuch.de – www.menschundbuch.de

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	1
2	Literaturübersicht	5
2.1	Physiologie der Gerinnung	5
2.1.1	Hämostase	5
2.1.2	Fibrinolyse	8
2.1.3	Hemmung der Fibrinolyse	10
2.1.4	Besonderheiten der Blutgerinnung der Katze	11
2.2	Disseminierte Intravasale Gerinnung	12
2.2.1	Definition	12
2.2.2	Pathogenese	13
2.2.3	Klinik	19
2.2.4	Ätiologie	20
2.2.5	DIC bei der Katze	22
2.3	Diagnostik der DIC	27
2.3.1	Diagnostische Möglichkeiten	27
2.3.2	Diagnose der DIC beim Menschen	27
2.3.3	Diagnose der DIC beim Hund	29
2.3.4	Diagnose der DIC bei der Katze	34
2.3.5	Thrombozytenzahl	35
2.3.6	Schistozyten	37
2.3.7	Prothrombinzeit	37
2.3.8	Aktivierte partielle Thromboplastinzeit	38
2.3.9	Thrombinzeit	40
2.3.10	Antithrombin	40
2.3.11	Weitere diagnostische Möglichkeiten	43
2.4	D-Dimere	44
2.4.1	Definition und Bildung	44
2.4.2	Testprinzipien	45
2.4.3	Bedeutung in der Gerinnungsdiagnostik beim Menschen	48
2.4.4	Bedeutung in der Gerinnungsdiagnostik beim Hund	51
2.4.5	Bedeutung in der Gerinnungsdiagnostik bei der Katze	53
3	Eigene Untersuchungen	55
3.1	Ermittlung von Referenzbereichen	55
3.2	Patienten	55
3.3	Methoden	56
3.3.1	Anamnese und allgemeine Untersuchung	56
3.3.2	Blutentnahme	56
3.3.3	Aufbereitung der Blutproben	57

3.3.4	Hämatologische Untersuchung	57
3.3.5	Klinisch-chemische Blutuntersuchung.....	58
3.3.6	FIV- und FeLV-Serologie	58
3.3.7	Coronavirus-Serologie	58
3.3.8	Untersuchung auf feline Parvoviren.....	59
3.4	Hämostaseologische Untersuchung.....	59
3.4.1	Durchführung koagulometrischer Untersuchungen	59
3.4.2	Bestimmung der Prothrombinzeit	59
3.4.3	Bestimmung der aktivierten partiellen Thromboplastinzeit.....	60
3.4.4	Bestimmung der Thrombinzeit.....	60
3.4.5	Bestimmung der Antithrombin-Aktivität	60
3.4.6	Bestimmung der D-Dimere	61
3.5	Diagnose der DIC.....	62
3.6	Röntgen- und Ultraschalluntersuchungen	62
3.7	Analyse von Körperhöhlenergüssen.....	62
3.8	Zytologie	63
3.9	Mikrobiologische Untersuchungen	63
3.10	Pathohistologische Untersuchungen	63
3.11	Statistik.....	63
4	Ergebnisse	65
4.1	Referenzbereiche für Hämatologie, klinische Chemie und Hämostase	65
4.2	Infektionskrankheiten und entzündliche Erkrankungen (n = 24)	67
4.3	Neoplasien (n = 12)	90
4.4	Trauma (n = 5)	96
4.5	Kardiomyopathie/Hyperthyreose (n = 3).....	99
4.6	Verschiedene Erkrankungen (n = 4).....	101
4.7	Veränderte Gerinnungsparameter, D-Dimerkonzentration und Schistozyten.....	108
4.8	D-Dimerkonzentrationen bei Katzen ohne DIC (n = 36).....	110
4.9	D-Dimerkonzentrationen bei Katzen mit Verdacht auf DIC (n = 12).....	111
4.10	Sensitivität und Spezifität des D-Dimertests.....	111

5	Diskussion	113
5.1	Referenzbereiche	113
5.2	Erkrankungen, die mit einer DIC assoziiert waren	118
5.3	Klinik der DIC.....	120
5.4	Diagnose der DIC.....	121
5.5	Veränderte Gerinnungsparameter und Schistozyten bei Katzen mit Verdacht auf DIC	123
5.6	D-Dimerkonzentrationen bei Katzen ohne DIC.....	126
5.7	D-Dimerkonzentrationen bei Katzen mit Verdacht auf DIC	129
5.8	Schlussfolgerung	131
6	Zusammenfassung.....	133
7	Summary	135
8	Literatur.....	137

Verzeichnis der verwendeten Abkürzungen

ACT	Activated Coagulation Time
ADP	Adenosindiphosphat
Ag	Antigen
Ak	Antikörper
Akt.	Aktivität
ALT	Alanin-Aminotransferase
AP	alkalische Phosphatase
aPTT	aktivierte partielle Thromboplastinzeit
ARDS	Acute-Respiratory-Distress-Syndrome
AST	Aspartat-Aminotransferase
AT	Antithrombin
Bili	Bilirubin
BKH	Britisch Kurzhaar
bzw.	beziehungsweise
Ca	Calcium
CT	Computertomograph
d. h.	das heißt
DIC	Disseminated intravascular coagulopathy
DIG	Disseminierte Intravasale Gerinnung
DKA	diabetische Ketoazidose
E. coli	Escherichia coli
EKG	Elektrokardiogramm
EKH	Europäisch Kurzhaar
ELISA	Enzyme-linked-immunosorbent-assay
Ery	Erythrozyt
F	Gerinnungsfaktor
FeLV	Felines Leukämievirus
FIP	Feline infektiöse Peritonitis
FIV	Felines Immundefizienzvirus
fl	femtoliter
Fp	Fibrinopeptid

FRA	Fibrinogen Related Antigen
FSP	Fibrinogen-Spalt-Produkt
Glc	Glukose
GLDH	Glutamat-Dehydrogenase
Hb	Hämoglobin
Hkt	Hämatokrit
Hrsg.	Herausgeber
IHA	immunhämolytische Anämie
IL	Interleukin
IMHA	Immune mediated hemolytic anemia
K	Kalium
Konz.	Konzentration
Krea	Kreatinin
LA-Test	Latexagglutinations -Test
Leuko	Leukozyt
M	Median
m	männlich
MC	Maine Coon
MCH	Mean Corpuscular Hemoglobin
MCHC	Mean Corpuscular Hemoglobin Concentration
MCV	Mean Corpuscular Volume
Min.	Minuten
mk	männlich-kastriert
MODS	Multi-Organ-Dysfunction-Syndrome
MPS	mononukläres Phagozytosesystem
n	Anzahl
N	Stickstoff
n.b.	nicht bestimmt
Na	Natrium
Nr.	Nummer
P	Phosphat
PAI-1	Plasminogen-Activator-Inhibitor-Typ 1
PCR	Polymerase Kettenreaktion

PF 3	Plättchenfaktor 3
POC-Test	Point-of-care-Test
PPIC	Plasmin-Plasmin-Inhibitor-Komplex
PT	Prothrombinzeit
PTE	pulmonale Thrombembolie
RBC	Erythrozytenzahl
s	Standardabweichung
Sek.	Sekunden
SIRS	Systemic-Inflammatory-Response-Syndrome
spez.	spezifisch
spp.	Subspezies
Std.	Stunden
Tab.	Tabelle
TAT-Komplex	Thrombin-Antithrombin-Komplex
Tc	Thrombozyten
TE	Thrombembolie
TF	Tissue factor
TFPI	Tissue factor pathway inhibitor
TI	turbidimetrischer Immunassay
TNF α	Tumornekrose-Faktor- α
t-PA	gewebeständiger Plasminogenaktivator
TT	Thrombinzeit
u-PA	Urokinase
V	Vena
w	weiblich
wk	weiblich-kastriert
z. B.	zum Beispiel
z. T.	zum Teil

1 Einleitung

Die disseminierte intravasale Gerinnung (DIG oder engl. DIC) ist ein erworbenes Syndrom, welches durch die intravaskuläre Aktivierung der Gerinnung, die aufgrund verschiedener Ursachen auftritt, charakterisiert wird. Dieses Syndrom kann vom Gefäßsystem ausgehen und das Gefäßsystem schädigen. Ist die Gefäßschädigung hochgradig, kann die Dysfunktion verschiedener Organe die Folge sein (TAYLOR et al., 2001). Die Diagnose einer DIC stützt sich zum einem auf das Vorliegen einer Grunderkrankung und zum anderen auf die Veränderung mehrerer Gerinnungsparameter (Thrombozytenzahl, aktivierte partielle Thromboplastinzeit [aPTT], Prothrombinzeit [PT], Thrombinzeit [TT], Antithrombin-Aktivität [AT-Aktivität]) und Schistozyten im Blutausstrich. Zusätzlich gibt es weitere Marker (D-Dimere, Fibrin-Spalt-Produkte, lösliches Fibrin, Thrombomodulin, Elastase, Thrombin/Antithrombinkomplex, Thrombinfragmente 1 und 2, aktiviertes Protein C), die für das Vorliegen einer DIC sprechen und z. T. nur in der Humanmedizin evaluiert wurden (BICK, 1996).

Das D-Dimer ist ein Antigen, welches bei der Bildung von Fibrinogen zu Fibrin (durch Thrombin) und der Thrombin-induzierten Aktivierung von Gerinnungsfaktor XIII und der damit verbundenen Quervernetzung des Fibrins entsteht. D-Dimere werden bei der Spaltung von quervernetztem Fibrin durch Plasmin freigesetzt (PLOW et al., 1982, FRANCIS et al., 1982). Beim Mensch und Hund wurde der Zusammenhang zwischen D-Dimerkonzentrationen und DIC untersucht. Man erhielt positive D-Dimertestergebnisse im Zusammenhang mit diesem Syndrom. Bei Katzen war dieser Test jedoch nicht nützlich bei der DIC-Diagnose (BRAZZELL und BORJESSON, 2007).

In der Literatur finden sich wenige Angaben zur DIC bei der Katze. PETERSON et al. (1995) konnten in einer retrospektiven Studie bei 21/101 Katzen (20,8%) mit verschiedenen Erkrankungen eine DIC diagnostizieren. In einer Studie von THOMAS und GREEN (1998) konnten ähnliche Ergebnisse festgestellt werden: 10/85 Katzen (11,8%) wiesen eine DIC auf. Andere Autoren (BRAZZELL und BORJESSON, 2007) stellten bei 7/43 (16%) kranken Katzen eine DIC fest. Erkrankungen der Katze, die mit einer DIC einherging, waren: Infektionskrankheiten wie Feline Infektiöse Peritonitis (WEISS et al., 1980; BOUDREAUX et al., 1989; PETERSON et al., 1995; ESTRIN et al., 2006), Panleukopenie (HOFFMANN, 1972; ESTRIN et al., 2006), Toxoplasmose, systemische Hefepilzinfektion, FeLV-Infektion (ESTRIN et al., 2006), Entzündungen wie Pankreatitis (ESTRIN et al., 2006), Pankreatitis mit Fettgewebnsnekrose, Fettgewebnsnekrose nach Trauma (KOHN, 2001), Pyelonephritis

(ESTRIN et al., 2006), Fieber unklarer Genese mit eitriger Lymphadenitis (BRAZZELL und BORJESSON, 2007), Neoplasien wie Lymphom (PETERSON et al., 1995; ESTRIN et al., 2006), andere Tumore (SCHAER und MEYER, 1986; PETERSON et al., 1995; KRAJE et al., 1999; OTTENJANN et al., 2003; ESTRIN et al., 2006; BRAZZELL und BORJESSON, 2007), Erkrankungen des Urogenitaltrakts wie Nierenversagen (PETERSON et al., 1995), Nierenamyloidose, Uroabdomen (ESTRIN et al., 2006), Thromben in der Niere, Niereninfarkte (BRAZZELL und BORJESSON, 2007), Trauma (RAMIREZ et al., 1997; THOMAS und GREEN, 1998; ESTRIN et al., 2006), Lebererkrankungen (PETERSON et al., 1995; LISCIANDRO et al., 1998; THOMAS und GREEN, 1998; KOHN, 2001; BRAZZELL und BORJESSON, 2007), Sepsis (PETERSON et al., 1995; ESTRIN et al., 2006) und verschiedenen Erkrankungen wie arterielle und venöse Thrombembolie (FOX und DODDS, 1982; NORRIS et al. 1999; BRAZZELL und BORJESSON, 2007), Hyperthyreose, Gewebenekrose nach einem Gallengangadenom, Impfreaktion (ESTRIN et al., 2006), Vergiftung mit Schlangengift (THOMAS und GREEN, 1998), mediastinale Masse, Kardiomyopathie (BRAZZELL und BORJESSON, 2007) und immunhämolytische Anämie (KOHN, 2001; ESTRIN et al., 2006; KOHN et al., 2006).

In einer Studie (BRAZZELL und BORJESSON, 2007) wurde festgestellt, dass 8/36 Katzen ohne DIC erhöhte D-Dimerkonzentrationen hatten. Die höchsten D-Dimerkonzentrationen wurden bei Katzen mit chronischer Cholangiohepatitis, Sarkom des Perikards und Mastzelltumor der Milz bzw. diabetischer Ketoazidose gemessen. 3/7 Katzen mit DIC wiesen erhöhte D-Dimerkonzentrationen auf. Die Katzen litten an Gallenblasenadenom, Cholangiohepatitis und Fieber unklarer Genese mit eitriger Entzündung der Abdominallymphknoten. Andere Autoren untersuchten die D-Dimerkonzentrationen bei 20 gesunden und 20 kranken Katzen (FOX et al., 2005). Neun von 20 kranken Katzen hatten erhöhte D-Dimerkonzentrationen. Alle gesunden Katzen wiesen ein negatives Testergebnis auf.

Ziele dieser Studie waren:

- Ermittlung von laboreigenen Referenzbereichen für die hämatologischen, klinisch-chemischen und koagulometrischen Blutuntersuchungen bei der Katze.
- Etablierung eines Tests für die Antithrombin-Aktivität und D-Dimerkonzentration bei der Katze und Ermittlung von Referenzbereichen für diese Tests.
- Bestimmung der Thrombozytenzahl, Schistozytenzahl, aPTT, PT, TT, Antithrombin-Aktivität und D-Dimerkonzentration bei Katzen mit verschiedenen Erkrankungen.

- Ermittlung von Sensitivität und Spezifität des D-Dimertests bei Katzen mit Verdacht auf DIC.

2 Literaturübersicht

2.1 Physiologie der Gerinnung

2.1.1 Hämostase

Die physiologische Blutstillung dient der raschen Abdichtung eines Gefäßdefektes mit dem Ziel, den Blutfluss zu minimieren, ohne jedoch die Blutversorgung des benachbarten Gewebes wesentlich zu beeinträchtigen (MISCHKE, 1999). An der Blutstillung sind die Blutgefäße, Blutzellen und Bestandteile des Plasmas beteiligt. Während die primäre Hämostase durch eine Gefäßkontraktion und eine Thrombozytenaggregation gekennzeichnet ist, kommt es bei der sekundären Hämostase zur anhaltenden Blutstillung mit Hilfe verschiedener Gerinnungsfaktoren. Die sekundäre Hämostase kann in einen exogenen und endogenen Aktivierungsweg unterteilt werden.

Vaskuläre Komponente

Nach einer Blutgefäßverletzung kontrahieren sich für einige Sekunden die glatten Muskelzellen der Arteriolen im Zuflussgebiet. Daraus folgt eine Minderdurchblutung des Gebiets und ein nur geringer Blutverlust. Verletzte Zellen setzen den Gewebefaktor (tissue-factor) frei, der für die plasmatische Gerinnung eine wichtige Rolle spielt (BARTHELIS und DEPKA, 2003). An freiliegenden Kollagenfasern der Gefäßwände lagern sich Thrombozyten an. Die Endothelzellen bilden und sezernieren den Von-Willebrand-Faktor, der die Adhäsion der Thrombozyten an das Endothel vermittelt (MISCHKE, 1999).

Zelluläre Komponente

Die primäre Hämostase findet statt, wenn sich Thrombozyten (Tc) an einer geschädigten Gefäßwand aufgrund freiliegender Kollagenfasern anlagern. Thrombin stimuliert die Thrombozytenaggregation und gilt zusammen mit Kollagen als primärer Plättchenaktivator. ADP, Thromboxan A₂ und Plättchenfaktor 1 sind sekundäre Plättchenaktivatoren (BARTHELIS und DEPKA, 2003). Auch Bakterien und andere infektiöse Organismen können Thrombozyten aktivieren (MESEGUER und ESTEBAN, 2002). Die Aktivierung der Thrombozyten und die plasmatische Gerinnung sind voneinander abhängig. Die Tc interagieren mit verschiedenen Gerinnungsfaktoren und Thrombin ist ein potenter Tc-aktivierender Agonist. Aktivierung der Tc bedeutet, dass gerinnungsaktive Phospholipide der

Plättchenmembran nach außen gekehrt werden (BARTHELS und DEPKA, 2003). Dies fördert die plasmatische Gerinnung durch die Aktivierung von Tenasen und Prothrombinasen, was zu einer Thrombinbildung führt. Die Tc haben auch eine Funktion als Bindungsstellen für Prothrombin und Gerinnungsfaktor (F) XI (HEEMSKERK et al., 2002).

Durch das Anhaften der Tc an der Gefäßwand bildet sich ein zellreicher Abscheidungsthrombus. Ein elektrisches Signal lenkt zusätzliche Tc zum wachsenden Thrombus. Bereits aggregierte Plättchen sezernieren sekundäre Plättchenaktivatoren. Hierdurch entsteht ein rascher, gleichzeitig aber auch labiler Verschluss kleiner Gefäße (MISCHKE, 1999).

Plasmatische Komponente

Um den Thrombus langfristig zu stabilisieren, müssen die Tc durch ein Fibrinnetz verankert werden. Die Fibrinbildung erfolgt durch eine Kette enzymatischer, proteolytischer Prozesse, wobei jedes Enzym ein weiteres Proenzym aktiviert, indem es bestimmte Fragmente des Proenzyms abspaltet (BARTHELS und DEPKA, 2003). Fibrin wird über zwei Reaktionswege gebildet: den exogenen und den endogenen Aktivierungsweg, beide münden in die gemeinsame Endstrecke (Abb. 1).

Exogener Aktivierungsweg: Bei einer Gewebeverletzung wird durch die Freisetzung von Tissue Factor (TF) aus extravasalen Zellmembranen innerhalb von Sekunden der exogene Weg aktiviert (BARTHELS und DEPKA, 2003). TF aktiviert den Gerinnungsfaktor VII, der sich im Blutplasma befindet. Außerdem kommt es zu einer Aktivierung des exogenen Faktors VII durch den endogenen Faktor XIIa (RONCALES und SANCHO, 2000). F VII aktiviert den F IX des endogenen Aktivierungswegs (Josso-Schleife). Letztendlich aktiviert F VIIa den F X und so die gemeinsame Endstrecke (RONCALES und SANCHO, 2000). Der F Xa wandelt Prothrombin zu Thrombin um und Thrombin spaltet Fibrinogen zu Fibrin.

Endogener Aktivierungsweg: Nach Kontakt des Blutes mit negativ geladenen Oberflächen wie Zellmembranen, Celit, Kaolin oder Dextransulfat wird der F XII adsorbiert und aktiviert (BARTHELS und DEPKA, 2003). Dazu bildet F XI mit F XII und mit hochmolekularem Kinogen, Prekallikrein, Kallikrein und Bradykinin einen Komplex, der als Kontakt-System bezeichnet wird (RONCALES und SANCHO, 2000). F XII kann auch durch Kallikrein und Plasmin aktiviert werden. (BARTHELS und DEPKA, 2003).

In der Gegenwart von Kalzium wird F IX durch das Kontaktsystem aktiviert, welcher dann mit F VIIIa und Phospholipiden den F X aktiviert.

Gemeinsame Endstrecke: Die gemeinsame Endstrecke wird durch die Aktivierung des F X eingeleitet, der einen Komplex (Prothrombinase) auf einer Phospholipidoberfläche, bestehend aus F Va und Kalzium, bildet. Die Prothrombinase aktiviert F II (Prothrombin) zu F IIa (Thrombin).

Thrombin bildet aus Fibrinogen Fibrin. F XIII ist ein Kofaktor, der durch Thrombin aktiviert wird, zu einer Quervernetzung des Fibrins führt und das Fibrin unlöslich macht. F V (Prothrombinase) und F VIII (Tenase) sind Kofaktoren und werden durch Thrombin aktiviert.

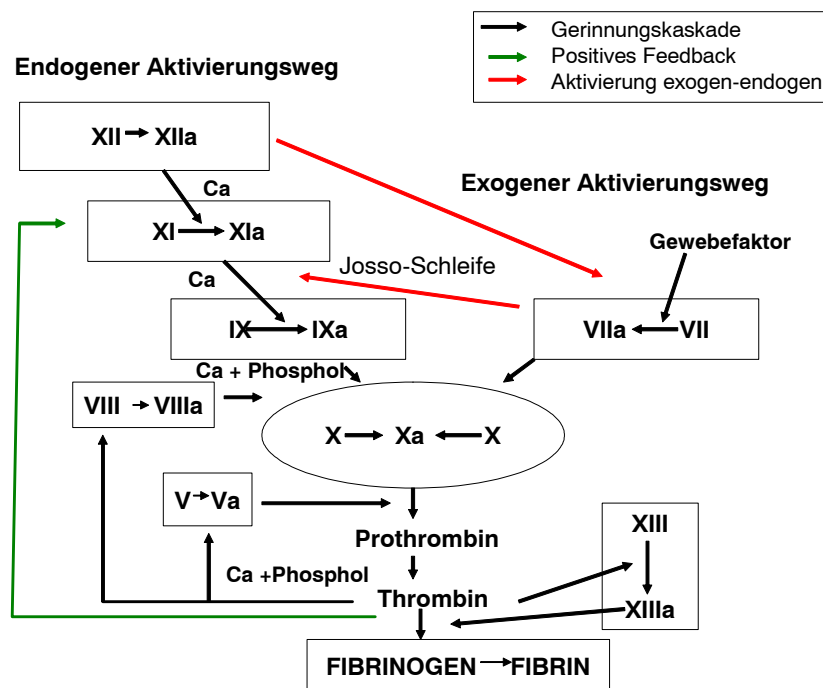


Abb. 1: Vereinfachtes Schema der Gerinnungskaskade, Phosphol = Phospholipide (modifiziert nach RONCALES und SANCHO, 2000).

Aktivierte Gerinnungsfaktoren werden durch das mononukleäre Phagozytosesystem abgebaut (JAIN, 1993).

Fibrinogen/Fibrin

Fibrinogen ist ein lösliches Glykoprotein, das Hexose, Acetylhexosamin und Acetylneuraminsäure enthält. Es wird in der Leber gebildet und besteht aus zwei Paaren von jeweils drei Polypeptid-Ketten mit den Namen α , β und γ (BARTHELS und DEPKA, 2003). Die beiden Paare der Polypeptidketten liegen so zusammen, dass ihre (N)-terminalen Enden durch fünf Paare von Disulfid-Brücken verbunden sind. So entstehen zwei Carboxyl-Enden,

die D-Domänen und ein zentrales N-Ende, die E-Domäne (STOKOL, 2003). Lösliche Fibrinmonomere werden dann gebildet, wenn Thrombin die N-terminalen Peptide von den α - (Fibrinopeptid A, FpA) und β - (Fibrinopeptid B, FpB) Ketten absplattet. Die Fibrinmonomere polymerisieren spontan zu Strängen und zu einem Fibrinnetz. Thrombin aktiviert F XIII, welcher dann die Ketten des Fibrins zu Dimeren quervernetzt und das Fibrin unlöslich macht (BARTHELS und DEPKA, 2003). Plasmin spaltet Fibrinogen an den zwei Außenseiten in der Nähe der D-Domänen (Abb. 2).

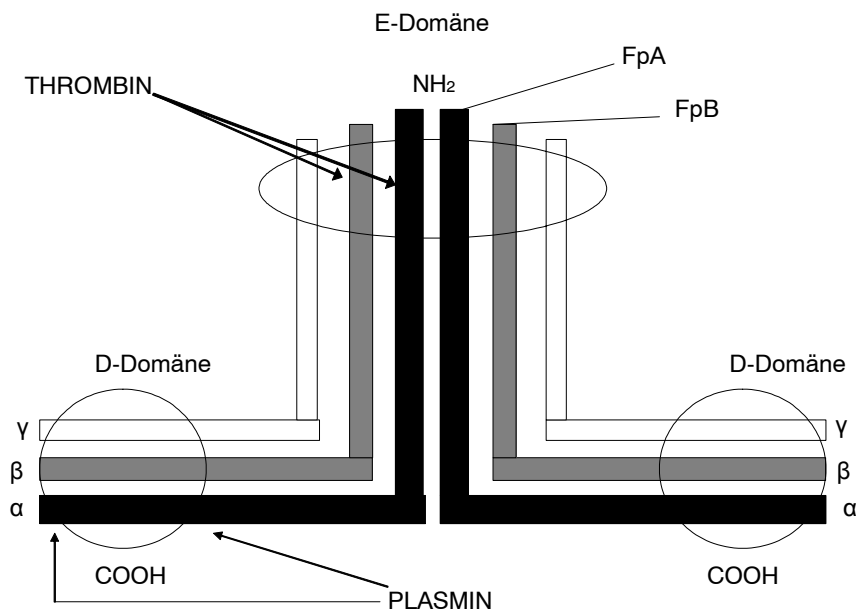


Abb. 2: Fibrinogenstruktur und Angriffspunkte von Thrombin und Plasmin. Fibrinogen besteht aus zwei Paaren von drei verschiedenen Polypeptidketten: $A\alpha$, (schwarz), $B\beta$ (grau) und γ (weiß), Fp = Fibrinopeptid (modifiziert nach STOKOL, 2003).

2.1.2 Fibrinolyse

Als Fibrinolyse bezeichnet man die enzymatisch-proteolytische Auflösung von Fibringerinnseln im Organismus. Die Fibrinolyse läuft parallel zur Fibrinbildung ab. Intakte Endothelzellen setzen Plasminogenaktivatoren und Prostazykline frei, letztgenannte hemmen die Plättchenaggregation und bewirken eine Vasodilatation. Es gibt zahlreiche Plasminogenaktivatoren wie: F XII (Hageman Faktor), Streptokinase, Urokinase, gewebebeständiger Plasminogenaktivator und Kinogen. Durch den aktivierten F XII (Hageman

Faktor) wird Plasmin gebildet. Plasmin wiederum aktiviert auch F XII (DARIEN, 2000). Die durch einige Streptokokken-Arten gebildete Streptokinase ist ebenfalls ein Plasminogenaktivator. Plasmin entsteht auch durch die Urokinase (durch die Niere gebildet, u-PA) und den gewebeständigen Plasminogenaktivator (t-PA) (MISCHKE, 1999; BARTHELIS und DEPKA, 2003). Auch hochmolekulares Kinogen aktiviert Plasminogen zu Plasmin (FELDMAN, 2004b).

Polymerisiertes Fibrin und Fibrinogenmoleküle werden durch die Protease Plasmin gespalten, wodurch Fibrin(ogen)-Spalt-Produkte (FSP) entstehen. Da sich Fibrinogen und lösliches Fibrin nur durch einige N-terminale Peptide unterscheiden, bildet Plasmin identische Produkte dieser Substrate, die FSP X, Y, D und E.

Zuerst spaltet Plasmin die terminalen α -Peptide von den D-Domänen des Fibrinogens bzw. des löslichen Fibrins ab, es entsteht das Fragment X. Fragment X ist ein Zwischenprodukt und wird weiter von Plasmin zwischen den terminalen D-Domänen und der zentralen E-Domäne zu den Produkten Y und D gespalten. Fragment Y besteht aus einer D-Domäne und einer zentralen E-Domäne. Wenn Fragment Y weiter gespalten wird, bleiben eine isolierte E-Domäne und eine isolierte D-Domäne übrig. Das Resultat der Spaltung eines Fibrinogen- oder löslichen Fibrinmoleküls sind eine E-Domäne und zwei D-Domänen (Abb. 3).

Der Abbau von unlöslichem Fibrin wird in Kap. 2. 4 beschrieben.

Plasmatische Gerinnungsinhibitoren

Zur Regulation des Blutgerinnungssystems existieren eine Reihe von proteolytischen Reaktionen. Die plasmatischen Gerinnungsinhibitoren sind:

- A. Die Komponenten des Antithrombin/Heparin-Systems.
- B. Die Komponenten des Thrombomodulin/Protein C/Protein S-Systems.
- C. Tissue-Factor-Pathway-Inhibitor (TFPI) (BARTHELIS und DEPKA, 2003).

Antithrombin (AT) hemmt Thrombin, die Faktoren Xa, IXa, XIa, XIIa und Plasmin. Heparin beschleunigt die Hemmwirkung des AT um ein vielfaches (MISCHKE, 1999).

Die Proteine C und S sind Vitamin K-abhängige, gerinnungshemmende Plasmaproteine. Endothelzellen haben Membranrezeptoren, die Thrombomodulin genannt werden und welche Thrombin binden (FELDMAN, 2004 a). Der Thrombin/Thrombomodulinkomplex wird zum Aktivator der Proteine C und S. Das Protein C- und das Protein S-System proteolysieren die Gerinnungskofaktoren Va und VIIIa und steigern die allgemeine fibrinolytische Aktivität (MISCHKE, 1999).

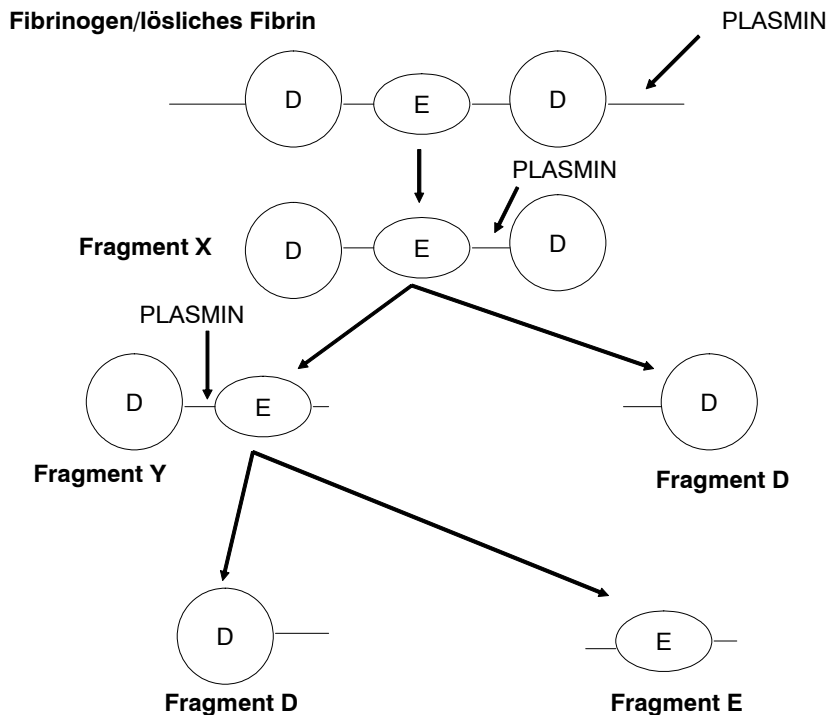


Abb. 3: Fibrin(ogen)lyse. Spaltung von Fibrinogen oder löslichem Fibrin durch Plasmin zu Fibrin(ogen)-Spaltprodukten (X, Y, D und E) (modifiziert nach: STOKOL, 2003).

Die Aktivierung von Protein C durch den Thrombin/Thrombomodulinkomplex ist proportional der Menge des gebildeten Thrombins und so auch proportional dem Ausmaß der Gerinnung (FELDMAN, 2004a).

Tissue-Factor-Pathway-Inhibitor (TFPI) ist ein zirkulierendes Plasmaprotein, das an Endothelzellen adsorbiert und durch Heparin mobilisiert wird. Es ist fähig, F Xa zu binden und einen Komplex zu bilden, der einen starken Inhibitor gegenüber dem TF/F VIIa-Komplex darstellt (BARTHELIS und DEPKA, 2003).

2.1.3 Hemmung der Fibrinolyse

Plasminogen-Aktivator-Inhibitoren werden von Endothelzellen und Thrombozyten freigesetzt. Die Aktivität von Plasmin wird durch α_2 -Antiplasmin gehemmt, ein Plasmaprotein, das zu den Serin-Protease-Inhibitoren gehört (HOLMES et al., 1987). Die Hemmung wird durch die Bildung eines Plasmin/Antiplasminkomplexes ausgelöst. Zudem hemmen α_2 -Makroglobulin, α_1 -Antitrypsin und C₁-Inhibitor die Plasminaktivität (HARPEL, 1981; LEVI et al., 1993).

Plasminogen-Aktivator-Inhibitor Typ 1 (PAI-1) wird von den Endothelzellen, Hepatozyten und Thrombozyten gebildet und ist der Hemmstoff von t-PA und u-PA (FELDMAN, 2004b).

Dabei wird durch PAI-1 hauptsächlich t-PA gehemmt. PAI-1 wird bei Präsenz von Thrombin, Endotoxinen, Tumor-Nekrose-Faktor- α und Interleukin-1 sezerniert (DARIEN, 2000). Auch die FSP hemmen die Fibrinbildung im Sinne einer negativen Rückkopplung, so dass eine überschießende Fibrinolyse verhindert wird (MISCHKE, 1999).

2.1.4 Besonderheiten der Blutgerinnung der Katze

Die Tc der Katze haben ein Volumen von 11 – 18 fl und sind im Vergleich zum Menschen, Hund, Schwein, Pferd und Nager 2 - 3 mal größer, neigen zur Aggregation und beinhalten im Vergleich zum Hund viele Mitochondrien (NOLTE, 2003).

HART und NOLTE (1991) zeigten, dass die Thrombozyten der Katze durch Aggregationsinduktoren wie Kollagen, Adenosindiphosphat und Thrombin im Vergleich zum Hund bei deutlich geringeren Konzentrationen stimulierbar sind. Die Schwellenkonzentration für Kollagen zur Auslösung der Aggregation ist bei der Katze ca. fünf- bis fünfzehnmal niedriger als beim Hund und ca. zwei- bis fünfmal niedriger als beim Menschen. Von dem Aggregationsinduktor Thrombin wird bei der Katze gegenüber dem Hund ca. zehnmal weniger benötigt. Hinzu kommt, dass aufgrund vermehrter Irritationen (z. B. längeres Stauen der Vene, Nadelbewegungen mit mehrfacher Verletzung der Endothelzellen) Aggregationsinduktoren in erhöhtem Maße ausgeschüttet werden können (HART und NOLTE, 1991). So kann es durch eine Aggregation der Tc zu einer Pseudothrombozytopenie (falsch-niedrige Tc-Zahlen) kommen. Da die Tc in etwa dieselbe Größe wie die Erythrozyten der Katze haben, können bei automatischen Tc-Zählungen ebenfalls Pseudothrombozytopenien vorkommen. Bei einer maschinell festgestellten Tc-Penie sollte entweder ein Blutausrich auf die Tc-Zahl beurteilt oder eine manuelle Zählung durchgeführt werden (KOHN et al., 2006). Die dense-Granula der Tc der Katze enthalten 3 bzw. fünfmal mehr Serotonin im Vergleich zum Menschen oder Hund. Serotonin ist ein starker Vasokonstriktor, löst eine primäre Tc-Aktivierung aus und potenziert die Wirkung anderer Tc-Aktivatoren (MEYERS et al., 1982).

Das Plasma der Katze hat im Vergleich zum Menschen eine höhere Aktivität von F V, VIII, IX und XI und eine niedrigere Aktivität von F X (DODDS, 1997). Laut O`ROURKE et al. (1981) hat die Katze nur ein Viertel der Enzymaktivität von Plasminogen im Vergleich zum Menschen.

2.2 Disseminierte Intravasale Gerinnung

2.2.1 Definition

Die Internationale Gesellschaft für Thrombose und Hämostase definierte die disseminierte intravasale Gerinnung (DIG oder englisch: disseminated intravascular coagulation, DIC) folgendermaßen: die DIC ist ein erworbenes Syndrom, welches durch eine intravaskuläre Aktivierung der Gerinnung (die aus verschiedenen Gründen ohne besondere Lokalisation auftritt) charakterisiert wird. Dieses Syndrom kann vom Gefäßsystem ausgehen und das Gefäßsystem schädigen. Ist die Gefäßschädigung hochgradig, kann es zur Dysfunktion eines Organs kommen (TAYLOR et al., 2001). Die DIC wird auch Verbrauchskoagulopathie oder Defibrinierungssyndrom genannt. Laut BICK (1996) ist der Ausdruck Verbrauchskoagulopathie keine adäquate Beschreibung des Syndroms, denn die Gerinnungsfaktoren werden nicht verbraucht, sondern durch Plasmin abgebaut. Anstelle des Wortes Defibrinierungssyndrom schlug BICK (1996) das Wort Defibrinogenierungssyndrom vor. Der Ausdruck DIC ist eine sinnvolle Bezeichnung, wenn man beachtet, dass der Ausdruck „Gerinnung“ in diesem Fall sowohl Blutung als auch Thrombose beinhaltet (BICK und BAKER, 1992). Bei einer DIC führt eine überschießende intravaskuläre Gerinnung zu Mikrothrombosen in Organen. Durch eine Inaktivierung und exzessiven Abbau (Verbrauch) von Thrombozyten und Gerinnungsfaktoren und durch eine verstärkte Fibrinolyse kann es zu Blutungen kommen. Bei der DIC handelt es sich nicht um eine spezifische Erkrankung, sondern um einen Zustand, der durch verschiedene klinische Situationen hervorgerufen werden kann. Dieses Syndrom ist ein dynamisches Phänomen, in welchem Veränderungen des klinischen Zustands des Patienten und Veränderungen der Resultate der Gerinnungstests häufig und kurzfristig vorkommen können (COUTO, 1999).

MÜLLER-BERGHAUS (1989) definierte die DIC folgendermaßen: Die DIC ist ein erworbenes Syndrom, welches durch die Aktivierung der intravaskulären Gerinnung bis hin zu einer intravaskulären Fibrinbildung charakterisiert ist. Dieser Prozess kann mit einer sekundären Fibrinolyse oder einer gehemmten Fibrinolyse einhergehen. Während BICK (1996) dieses Syndrom folgendermaßen definierte: Die DIC ist eine thrombo-hämorrhagische Erkrankung, welche im Zusammenhang mit definierten klinischen Situationen auftritt und labordiagnostisch durch das Vorhandensein von Prokoagulantien, fibrinolytischer Aktivität, Hemmstoffverbrauch und Organschäden nachgewiesen wird.

2.2.2 Pathogenese

Grundmechanismus dieses Syndroms ist die intravaskuläre Aktivierung der Blutgerinnung mit einer gleichzeitigen Aktivierung des fibrinolytischen Systems infolge einer Exposition des Blutes gegenüber abnormalen Oberflächen oder infolge des Vorhandenseins von thromboplastischem Material im Blutkreislauf (SLAPPENDEL, 1988). Die anschließende Thrombinsynthese bzw. Fibrinbildung kann zur Infarzierung von Organen führen. Abhängig von den Organschäden können Kreislauf- und Ateminsuffizienz, neurologische Ausfälle, Nieren- und Leberversagen sowie gastrointestinale Probleme auftreten. Aufgrund der Interaktionen des aktivierten Gerinnungs- und fibrinolytischen Systems mit dem Kallikrein-Kinin-System (WELLS, 1982; LATOUR, 1983) bzw. aufgrund der Freisetzung vasoaktiver Substanzen aus den Thrombozyten kann es zu vasomotorischen Komplikationen kommen.

Vereinfacht gesehen wird die starke Fibrinsynthese bei der DIC durch eine verstärkte Thrombinbildung ausgelöst, welche wegen einer hohen Konzentration von TF und einer gleichzeitigen Dysfunktion des AT-Systems, des Protein C- und des Protein S- Systems besteht. Der Fibrinabbau ist verlangsamt, weil das fibrinolytische System durch einen hohen Spiegel an Plasminogen-Aktivator-Inhibitor-Typ 1 gestört wird. In einem späten Stadium der DIC kann die fibrinolytische Aktivität aber so weit gesteigert sein, dass es zu Blutungen kommt (LEVI und TEN CATE, 1999). Im Folgenden werden die Mechanismen, die zur Auslösung der Gerinnung und zur Hemmung der fibrinolytischen Aktivität führen, genauer beschrieben.

Die Aktivierung der Blutgerinnung bei der DIC

Verschiedene Krankheiten können aufgrund unterschiedlicher Reaktionen eine DIC auslösen oder verstärken (Tab. 1).

Auslösemechanismen sind dabei zum Beispiel **freiliegendes, subendotheliales Kollagen** mit dem das Blut in Kontakt kommt. Ein Endothelschaden kann eine DIC durch Freisetzung von TF, durch Thrombozytenanheftung an der veränderten Gefäßoberfläche und durch Freisetzung von Plasminogenaktivatoren hervorrufen (DEYKIN, 1970). Endothelschäden kommen im Rahmen von Infektionskrankheiten, wie bei der Felinen Infektiösen Peritonitis (FIP), durch Immunkomplexablagerungen vor (TIZARD, 1977).

Tab. 1: Verschiedene Erkrankungen und Auslösemechanismen einer DIC (TF = Tissue Factor; F = Faktor, MPS = mononukleäres Phagozytosesystem) (modifiziert nach KIRBY und RUDLOFF, 2000 und MISCHKE, 2003)

Erkrankung	Auslösemechanismus
Systemic Inflammatory Response Syndrome*	Freiliegendes, subendotheliales Kollagen Beschleunigte Immunantwort Zytokine Freisetzung von Trypsin (Pankreatitis)
Unkontrollierte, immunvermittelte Zellzerstörung**	Zelltrümmer (TF) Zytokine Beschleunigte Immunantwort
Trauma, Verbrennungen	Freiliegendes, subendotheliales Kollagen Beschleunigte Immunantwort Zytokine Zelltrümmer (TF)
Metabolische Azidose, Vaskulitis	Freiliegendes, subendotheliales Kollagen
Schwerer Schock	Freiliegendes, subendotheliales Kollagen Beschleunigte Immunantwort Zytokine Verminderter Abtransport von Gerinnungsfaktoren Verminderter Zustrom von Gerinnungshemmstoffen Störung des MPS
Herzinsuffizienz, erhöhte Blutviskosität	Verminderter Abtransport von Gerinnungsfaktoren Verminderter Zustrom von Gerinnungshemmstoffen
Disseminierte Neoplasie	Freiliegendes, subendotheliales Kollagen Zelltrümmer (TF) Beschleunigte Immunantwort Expression gerinnungsfördernder und/oder fibrinolytischer F.
Leber- oder Milzerkrankungen	Zelltrümmer (TF) Hohe Konzentration von Plasmin Verminderte Produktion von Gerinnungsfaktoren Verminderter Abtransport von Endotoxinen Verminderte Produktion von Gerinnungsinhibitoren (Leber) Verminderter Abbau aktivierter Faktoren/Hemmstoffkomplexe Freiliegendes, subendotheliales Kollagen Störung des MPS
Schlangengiftvergiftung	Enzymatische Aktivierung von FX
Chirurgischer Eingriff	TF
Sepsis	Endotoxin Exotoxine gram-positiver Bakterien wirken thrombinähnlich Störung des MPS

Erkrankung	Auslösemechanismus
Erfrierungen, Hypothermie, maligne Hyperthermie, Hitzschlag	Freiliegendes, subendotheliales Kollagen Verminderter Abtransport von Gerinnungsfaktoren Verminderter Zustrom von Gerinnungshemmstoffen
Kortisontherapie	Störung des MPS Hemmung der Fibrinolyse

* Pankreatitis, Peritonitis, Gastroenteritis, Pyometra, Pneumonie, Verbrennungen, Trauma, Neoplasien, Vaskulitis, Hyperthermie, Hypothermie, Virus- oder Pilzinfektionen

** Immunhämolytische Anämie, Transfusionsreaktion, Autotransfusion

Bei einer Sepsis können Toxine der Bakterien die Endothelzellen schädigen und zu einer Mikrovaskulitis führen. In experimentellen Modellen ist eine Thrombinbildung nach Infusion eines Mikroorganismus oder Endotoxins nach 3 - 5 Stunden messbar (VAN DEVENTER et al., 1990; TAYLOR, 1993). Auch ein niedriger pH-Wert bei einer metabolischen Azidose (FELDMAN et al, 2000) sowie Trauma, Verbrennungen, Neoplasien, Hypothermie, maligne Hyperthermie, Hitzschlag, Erfrierungen und schwere Schockzustände können zu freiliegendem subendotheliale Kollagen führen (MISCHKE, 2003). Ein weiterer Auslösemechanismus für eine DIC kann eine **übermäßige Immunantwort** mit der Bildung hoher Konzentrationen von **Zytokinen** sein. Eine Rolle bei der Auslösung der Gerinnung scheint das Zytokin Interleukin (IL) 6 zu spielen (VAN DER POLL et al., 1994a). Tumornekrose-Faktor- α (TNF- α) wirkt positiv auf die Aktivierung von Plasmin und fördert so die Fibrinolyse (VAN DER POLL et al., 1994b). NAST-KOLB et al. (1997) konnten bei humanen Traumapatienten, die aufgrund eines Multiorganversagens (Multi-Organ-Dysfunction-Syndrom, MODS) verstarben, eine erniedrigte AT-Aktivität, einen erhöhten Spiegel von neutrophiler Elastase, IL-6 und IL-8 feststellen. Somit konnte ein Zusammenhang zwischen einem MODS, einer Gerinnungsstörung und einem SIRS (Systemic Inflammatory Response Syndrome) dargestellt werden.

Werden bei einer Krankheit oder einem chirurgischen Eingriff **Zelltrümmer** gebildet, kann der exogene Teil der Gerinnung über den TF aktiviert werden. KIRBY und RUDLOFF (2000) wiesen darauf hin, dass eine immunvermittelte Zellzerstörung (z. B. im Rahmen einer immunhämolytischen Anämie) eine DIC auslösen kann. TF gehört zu der Zytokin-Rezeptor-Familie (BAZAN, 1990). Vermutlich bilden Monozyten und subendotheliale Strukturen diesen Faktor. Er wird durch Verletzungen des Endothels von darunterliegenden Fibrozyten

und von Monozyten freigesetzt (ØSTERUD und BJØRKLIND, 2001). Endotoxin, welches bei einer bakteriellen Sepsis auftritt, kann Monozyten und Makrophagen dazu stimulieren, auf ihrer Oberfläche TF zu präsentieren (TAYLOR et al., 1991). Hohe Plasmaspiegel von TF wurden bei 46% der DIC-Patienten gefunden, hauptsächlich bei Menschen, die an Tumoren und Leukämie litten. Obwohl der TF-Antigenspiegel nicht mit den molekularen Markern der DIC korrelierte, stieg er bei Verschlechterung der DIC an (TAKAHASHI et al., 1994). 10 Menschen mit akuter Leukämie und DIC hatten hohe TF-Antigenspiegel (KUBOTA et al., 1991). In einer anderen Studie wiesen Menschen mit DIC aufgrund von Leukämie, Non-Hodgkin's Lymphom, Sepsis oder fulminanter Hepatitis keinen signifikanten Anstieg des TF-Antigenspiegels auf (ASAKURA et al., 1995). ØSTERUD und BJØRKLIND (2001) begründen die Unterschiede der TF-Spiegel mit unterschiedlichen Ausprägungen der DIC und mit dem Gebrauch verschiedener Testverfahren. Es zeigte sich, dass eine Unterbrechung des TF/F VIIa-Systems durch spezifische Antikörper zu einer kompletten Hemmung der Thrombinbildung bei Affen, die nach einer Endotoxingabe an einer DIC litten, führte (LEVI et al., 1994; BIEMOND et al., 1995). Im Rahmen von Neoplasien, bei welchen Tumorabbauprodukte in den Kreislauf gelangen, (als Konsequenz einer Chemotherapie oder spontan), wirken diese als Prokoagulantien (WELLS, 1982; WELLER et al., 1982; GONMORI et al., 1983). Beim Menschen können im Rahmen einer neoplastischen Erkrankung die Faktoren V, VIII, X und XIII vermindert sein (BICK, 1978; RATNOFF, 1989). Die durch Tumore gebildeten Paraproteine verursachen eine Thrombozytopathie und wirken als Antikörper gegen Gerinnungsfaktoren (BICK, 1978). Durch das infiltrative Wachstum maligner Tumoren ist eine Ruptur intakter Blutgefäße und Vaskulitis möglich (ROGERS, 1992). Aufgrund der in den pathologisch veränderten Gefäßen entstehenden Scherkräfte können Erythrozyten und Tc zerstört werden, wodurch eine Tc-Penie und eine Hämolyse entstehen können (MADEWELL und FELDMAN, 1980). Systemische Mastozytosen bei Hunden führten zur Freisetzung von Heparin aus Tumorzellen und Gerinnungsabweichungen (O'KEEFE et al. 1987).

Ist die Durchblutung aufgrund eines Schocks, einer erhöhten Blutviskosität oder einer Herzinsuffizienz gestört, kann es zu einem **verminderten Abtransport** aktivierter Gerinnungsfaktoren und so zu einer Ansammlung der Faktoren in bestimmten Organen, einer Gerinnselbildung und DIC kommen. Die DIC kann durch **einen verminderten Zufluss von Gerinnungsinhibitoren** verschlimmert werden.

Werden nicht ausreichend **Gerinnungsfaktoren oder Gerinnungshemmstoffe durch die Leber gebildet** oder werden die aktivierten **Faktoren und Hemmstoffkomplexe nicht**

ausreichend durch die Leber abgebaut, kann sich ebenfalls eine DIC entwickeln. Prothrombin oder der F X können auch direkt durch **proteolytische Enzyme** z. B. durch Schlangengift, Exotoxine gram-positiver Bakterien oder durch Trypsin im Rahmen einer Pankreatitis (KWAAN et al., 1971) aktiviert werden und eine DIC auslösen.

Das **mononuklären Phagozytosesystems (MPS)** baut aktivierte Gerinnungsfaktoren ab. Eine DIC kann aufgrund einer gestörten Funktion des MPS bedingt durch Überladung mit Endotoxin oder Immunkomplexen, schweren Lebererkrankungen, Mikrozirkulationsstörungen, Splenektomie oder Kortikosteroidbehandlung ausgelöst werden (MISCHKE, 2003).

Weiterhin kann ein **angeborener Mangel** an Antithrombin oder Protein C oder eine **Hemmung der Fibrinolyse** (Behandlung mit Fibrinolyseinduktoren, Kortisontherapie, Trächtigkeit) eine DIC auslösen (MISCHKE, 2003).

Ein **Kontakt des Blutes mit Fremdoberflächen** (z. B. extrakorporaler Kreislauf) kann ebenfalls zu einer DIC führen (BARTHELIS und DEPKA, 2003).

Gestörte Fibrinolyse und Hemmung der physiologischen Antikoagulantien

Die Fibrinolyse führt zu einer Auflösung von Gerinnseln, Inaktivierung der Gerinnungsfaktoren und einer verminderten Thrombozytenfunktion. Fibrin-Spalt-Produkte sind starke Hemmstoffe der Thrombozyten. Antithrombin und die Proteine C und S werden bei der Fibrinolyse verbraucht, es entsteht eine erhöhte Blutungsneigung.

Bei einer DIC liegt mehr Thrombin als Plasmin infolge einer hohen PAI-1 Konzentration vor (GANDO et al., 1996). Thrombin spaltet die Fibrinopeptide A und B vom Fibrinogen ab und hinterlässt Fibrinmonomere. Die Fibrinmonomere polymerisieren zu Fibrin und führen zur Bildung von mikro- und makrovaskulären Thrombosen mit entsprechenden Organschäden (MÜLLER-BERGHAUS, 1989). Die Bildung von Fibrin kann zur Hämolyse der Erythrozyten führen. Die Erythrozyten werden beim Passieren der Mikrothromben verletzt oder fragmentiert. Diese Zellen werden als Schistozysten bezeichnet (COUTO, 1999). Das aus den Erythrozyten freigesetzte ADP und die verletzte Zellmembran wirken als ein prokoagulatorischer Trigger. Nach der Fibrinbildung im Kreislaufsystem können Thrombozyten in den Fibrinsträngen fixiert werden, woraus sich eine Thrombozytopenie entwickeln kann (BICK und BAKER, 1992).

Plasmin zirkuliert ebenfalls und spaltet die Carboxylenden des Fibrinogens und löslichen Fibrins in die sogenannten Fibrin(ogen)-Spalt-Produkte (FSP), die in der klinischen Diagnostik der DIC verwendet werden (MÜLLER-BERGHAUS, 1989; BICK und BAKER,

1992). Die FSP verbinden sich mit den Fibrinmonomeren und bilden „lösliche“ Fibrinmonomere. Für die Bestimmung der löslichen Fibrinmonomere wurden ebenfalls Testverfahren entwickelt (BANG und CHANG, 1974). Die FSP hemmen die Fibrinbildung und besonders die Fragmente D und E verursachen eine Thrombozytopathie (BICK, 1982; BICK und BAKER, 1992). Plasmin baut die Gerinnungsfaktoren V, VIII, IX und XI ab. Wenn quervernetztes (unlösliches) Fibrin von Plasmin gespalten wird, entstehen D-Dimere (Abb. 4).

Eine Aktivierung des Komplementsystems und des Kininsystems erhöht die Gefäßpermeabilität und führt zu einem Blutdruckabfall und Schock (MÜLLER-BERGHAUS, 1989; BICK und BAKER, 1992).

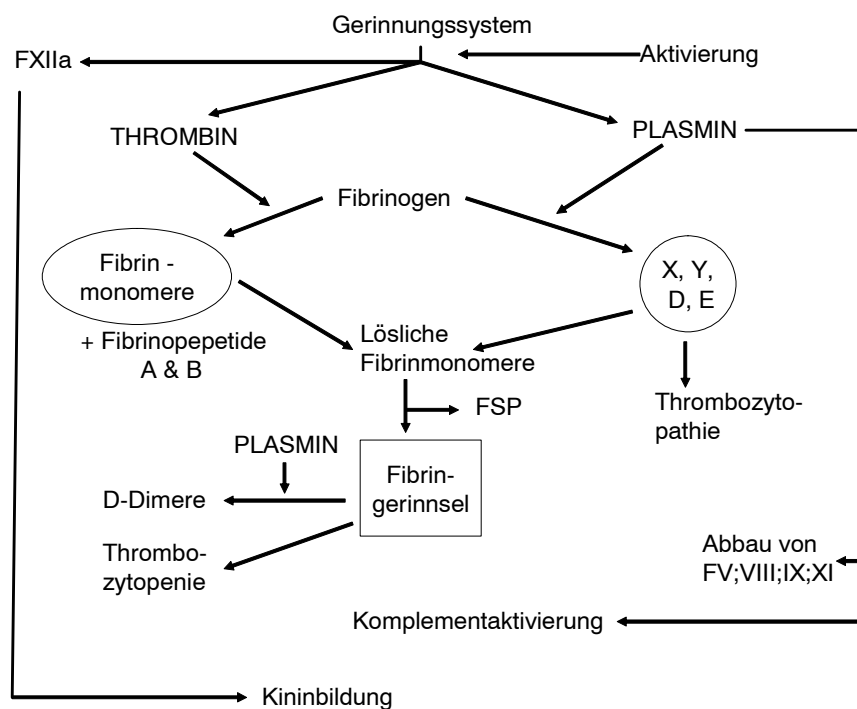


Abb. 4: Pathophysiologie der DIC, F = Faktor (modifiziert nach BICK, 1996)

Die Hemmung der physiologischen Antikoagulantien trägt ebenfalls zur Bildung und / oder Erhaltung einer DIC bei.

Die Aktivität von AT, dem wichtigsten Hemmstoff des Thrombins, war erniedrigt bei Menschen mit einem SIRS und einer DIC (GANDO et al., 1996). Dieser AT-Mangel entsteht zum einen durch einen gesteigerten Verbrauch und zum anderen durch einen vermehrten Abbau des AT durch das Enzym Elastase, welches von neutrophilen Granulozyten gebildet

wird, und durch eine gestörte Synthese des AT-Moleküls. Niedrige AT-Aktivitäten beim Menschen mit DIC waren mit einer erhöhten Mortalität verbunden (FOURRIER et al., 1993). Außerdem kommt es zu einer Hemmung des Protein C- und des Protein S-Systems bei einer DIC. In Modellen mit experimenteller Endotoxämie führte ein Abfall des Thrombomodulinspiegels zu einer verringerten Aktivität des Protein C-Systems (CONWAY und ROSENBERG, 1988). TF, der Initiator der Gerinnung, wird durch den Tissue-Factor-Pathway-Inhibitor (TFPI) gehemmt. Die Gabe von TFPI führte bei Menschen zu einer Hemmung der, durch Endotoxin hervorgerufenen, Thrombinbildung (DE JONGE et al., 2001). GANDO (2001) untersuchte die Beziehung zwischen TF und TFPI und fand heraus, dass ein durch TF ausgelöster Aktivierungsweg der Gerinnung nur unvollständig durch den TFPI-Spiegel bei Patienten mit DIC gehemmt werden kann.

2.2.3 Klinik

Im Bezug auf den klinischen Verlauf können verschiedene Formen der DIC unterschieden werden: eine perakute, eine akute (fulminante) und eine chronische (subklinische) bzw. eine lokale Form. Patienten mit einer perakuten DIC befinden sich in einer hyperkoagulablen Phase, in der eine Thrombozytopenie und verkürzte/normale Gerinnungszeiten auftreten können. Eine Blutungsneigung liegt in der Regel nicht vor. Bei einer akuten DIC treten Blutungen und verlängerte Gerinnungszeiten auf. Ein Multiorganversagen aufgrund einer Ischämie durch multiple Mikrothromben kann in der perakuten und akuten Phase auftreten. So kann die DIC zu Leber- und Nierenversagen, gastrointestinalen Nekrosen und Ulzerationen mit Meläna, Hämatemesis oder okkultem Blut im Kot führen. Die Lungenfunktion kann ebenfalls beeinträchtigt werden und in Tachypnoe, Hypoxämie und akutem Atemnotsyndrom (ARDS) resultieren. Mikrothromben im Gehirn können mit Bewusstseinsstörungen, Anfällen oder Koma einhergehen (FELDMAN et al., 2000). Die fulminante DIC verläuft meistens tödlich (FELDMAN et al., 2000). Eine chronische DIC liegt vor, wenn Prokoagulantien in geringen Mengen freigesetzt werden (FELDMAN, 2000). Bei dieser Form können ausreichend Gerinnungsfaktoren, antikoagulatorische Proteine und Thrombozyten neu gebildet werden. Die globalen Gerinnungstests wie aPTT, PT und TT sind meist normal. Beim Menschen mit Herzerkrankungen, Autoimmunerkrankungen, Nierenerkrankungen und Entzündungen kommen häufig eine Thrombozytopenie und positive FSP-Tests vor (BICK und BAKER, 1992). Die chronische Form kann jedoch bei Stress,

anderen Erkrankungen oder Verschlechterung der Primärkrankheit dekompensieren (FELDMAN, 2000).

Bei einer lokalen DIC sind die Gerinnungstests normal und es findet eine schleichend einsetzende, intravasale Fibrinabscheidung in einzelnen Organen statt. Diese Fibrinabscheidungen können Organschäden hervorrufen (BARTHELIS und DEPKA, 2003).

2.2.4 Ätiologie

Beim Menschen können 40 - 50 verschiedene Krankheiten Auslöser einer DIC sein. Folgende Erkrankungen waren häufig mit einer DIC assoziiert: 1. Sepsis, 2. Trauma (z. B. Gehirnverletzungen), 3. Neoplasien (z. B. myeloproliferative Erkrankungen und solide Tumoren wie Pankreaskarzinom oder Prostatakarzinom), 4. Komplikationen bei der Geburt (z. B. Fruchtwasser-Embolien, Plazenta-Abriss), 5. Gefäßerkrankungen (z. B. Kasabach-Merritt- Syndrom, Aorten-Aneurysma), 6. Vergiftungen (z. B. Schlangengift, Medikamente, Amphetamine) und 7. immunologische Krankheiten (z. B. Allergien, Transfusionsreaktionen, Transplantationskomplikationen) (LEVI und TEN CATE, 1999).

Beim Hund wurden verschiedenen Krankheiten im Zusammenhang mit einer DIC untersucht. In einer Studie mit 50 Hunden mit DIC litten 18% an einer Neoplasie, davon hatten 8% ein Hämangiosarkom, 4% ein Karzinom, 4% ein Lymphom und 2% ein Hämangiom. Bei 14% der Hunde wurde eine Hepatopathie festgestellt, dabei wiesen 4% eine Cholangiohepatitis, 4% einen portosystemischen Shunt, 2% eine Zirrhose und 4% eine unspezifische Hepatopathie auf. 4% der Hunde mit DIC litten an einer Pankreatitis. Aufgrund einer immunvermittelten Erkrankung entwickelte sich bei 10% der Hunde eine DIC (4% immunhämolytische Anämie, 2% immunvermittelte Thrombozytopenie, 2% Evans` Syndrom, 2% immunvermittelten Neutropenie). Im Rahmen von infektiösen Erkrankungen wiesen 10% der Tiere eine DIC auf (8% Sepsis, 2% Babesiose). 8% hatten eine Rodentizidvergiftung und 6% eine Magendrehung, 4% erlitten ein Trauma und 26% hatten verschiedene Erkrankungen (COUTO, 1999). In einer anderen Arbeit waren bei 14/20 Hunden Neoplasien (Hämangiosarkom, Lymphom, multiples Myelom und Karzinom), bei 4/20 Hunden Hepatitis und bei jeweils einem Tier hämorrhagische Pankreatitis bzw. Glomerulonephritis mit einer Aspirationspneumonie Ursache für eine DIC (STOKOL et al., 2000). In einer Studie mit 16 an DIC erkrankten Hunden hatten 60% ein SIRS, 26% eine Neoplasie, 7% eine Hepatopathie und 7% verschiedene Erkrankungen (BATEMAN et al., 1999a). Andere Untersuchungen

zeigten, dass 5/18 Hunden infolge einer Pankreatitis und 4/18 nach einer Neoplasie eine DIC entwickelten und dass jeweils 2 Hunde an Sepsis oder immunhämolytischer Anämie oder akutem Leberversagen und jeweils ein Hund an Hitzschlag, Magendrehung oder Leptospirose litten (GRIFFIN et al., 2002). DIQUELOU et al. (2004) untersuchten 18 Hunde mit DIC und fanden bei 39% Neoplasien (Hämangiosarkom, Leukämie, Mamma-, Prostata- oder Leberkarzinom) als Auslöser. Bei 22% der Hunde wurde eine Sepsis aufgrund von Pyometra, Parvovirose oder septischer Arthritis diagnostiziert. Bei weiteren 22% der Tiere wurde eine Milz- oder Magendrehung und bei 17% verschiedene Erkrankungen festgestellt.

Andere Autoren wiesen bei 41 Hunden eine DIC nach, davon litten 39% an Neoplasien, 30% an Pankreatitis, 15% an chronischer, aktiver Hepatitis, 12% an Hitzschlag und 4% an Sepsis (FELDMAN et al., 1981). In einer Studie mit 252 Hunden mit DIC hatten die Hunde Hämangiosarkom (n = 39), Lebererkrankungen (n = 39), Sepsis (n = 29), IHA (n = 22), Nierenerkrankungen (n = 21), verschiedene Tumoren (n = 20), Pankreatitis (n = 16), Lymphom (n = 14), Trauma (n = 12), immunvermittelte Thrombozytopenie (n = 10), Hitzschlag (n = 7), nicht-septische Peritonitis (n = 5) und gutartige Milzerkrankungen (n = 5) (ROSS et al., 2002). In einer Studie mit Hunden mit immunhämolytischer Anämie (SCOTT-MONCRIEFF et al., 2001) hatten 9/16 Hunden eine DIC.

12/24 Hunde mit einem Hämangiosarkom litten an einer DIC (HAMMER et al., 1991).

KING (1994) konnte bei 4/21 Hunden mit einer septischen Peritonitis eine DIC nachweisen. In einer Studie mit 50 Hunden, die an verschiedenen Krankheiten litten, wurde bei 12% eine DIC festgestellt. Die Tiere litten an Hitzschlag, Hepatopathien, Glomerulonephropathie, Hämangiosarkom und Zinkvergiftung (BOISVERT et al., 2001). Eine DIC wurde bei Hunden mit metastasierten Schilddrüsenkarzinom (SLAPPENDEL et al., 1970; JONES et al., 1980), metastasierten Nasenepithelkarzinom (PRASSE et al., 1972), metastasierten Mammakarzinom (KAMMERMANN et al., 1971; SLAPPENDEL et al., 1972), inflammatorischen Mammakarzinom (SUSANECK et al., 1983) und Adenokarzinom des exokrinen Pankreas (MISCHKE und NOLTE, 1992) beschrieben.

In einer Studie, in der das Vorkommen von DIC bei 204 Hunden mit malignen Tumoren ausgewertet wurde, hatten 20/204 Hunden (9,6%) eine DIC. Diese Hunde litten an Hämangiosarkom, Mammatumoren, Adenokarzinom der Lunge oder Nase, Plattenepithelkarzinom, Osteosarkom, Magenkarzinom, Mastzelltumor und Sarkom der Nebennierenrinde (MARUYAMA et al., 2004).

2.2.5 DIC bei der Katze

In einer retrospektiven Studie wurde bei 21 von 101 (20,8%) Katzen mit verschiedenen Erkrankungen eine DIC diagnostiziert. Dies war die am häufigsten vorkommende Gerinnungsstörung (PETERSON et al., 1995). In einer Studie von THOMAS und GREEN (1998) konnten ähnliche Ergebnisse festgestellt werden: 10 von 85 Katzen, 11,8%, wiesen eine DIC auf. Andere Autoren (BRAZZELL und BORJESSON, 2007) stellten bei 7 von 43 (16%) kranken Katzen eine DIC fest. Erkrankungen der Katze, die mit einer DIC einhergingen waren: Feline Infektiöse Peritonitis (WEISS et al., 1980; BOUDREAUX et al., 1989; PETERSON et al., 1995; ESTRIN et al., 2006), Trauma (RAMIREZ et al., 1997; THOMAS und GREEN, 1998; ESTRIN et al., 2006), Lebererkrankungen (PETERSON et al., 1995; LISCIANDRO et al., 1998; THOMAS und GREEN, 1998; BRAZZELL und BORJESSON, 2007), Lymphom (PETERSON et al., 1995; KOHN, 2001; ESTRIN et al., 2006), andere Tumore (PETERSON et al., 1995; OTTENJANN et al., 2003, ESTRIN et al., 2006; BRAZZELL und BORJESSON, 2007), Pankreatitis (ESTRIN et al., 2006) arterielle und venöse Thrombembolie (FOX und DODDS, 1982; NORRIS et al. 1999; BRAZZELL und BORJESSON), Sepsis (PETERSON et al., 1995; ESTRIN et al., 2006), Panleukopenie (HOFFMANN, 1972; ESTRIN et al., 2006), Mesotheliom des Peritoneums (SCHAER und MEYER, 1986), Hyperthyreose, Nierenversagen (PETERSON et al., 1995), Toxoplasmose, systemische Hefepilzinfektion, FeLV-Infektion, Pyelonephritis, Nierenamyloidose, Uroabdomen, Impfreaktion (ESTRIN et al., 2006), Fieber unklarer Genese mit eitriger Entzündung abdominaler Lymphknoten, renale Thrombose mit Infarkten, Masse im Mediastinum, Kardiomyopathie (BRAZZELL und BORJESSON, 2007), Vergiftung mit Schlangengift (THOMAS und GREEN, 1998), Anämie (KOHN, 2001) und immunhämolytische Anämie (ESTRIN et al., 2006; KOHN et al., 2006).

Klinik der DIC bei Katzen

Bei Katzen scheint die subklinische (chronische) Form der DIC zu überwiegen (COUTO, 1999). In einer retrospektiven Studie mit 46 Katzen mit DIC hatten 5/46 Katzen Petechien oder Ekchymosen und 7/46 Katzen verschiedene Spontanblutungen (n = 3 Hämorthorax, n = 2 Hämoperitoneum, n = 2 rektale Blutungen, n = 1 Epistaxis, n = 1 Hämaturie) (ESTRIN et al., 2006). 1/21 Katzen mit DIC hatte Spontanblutungen in einer anderen Arbeit (PETERSON et al., 1995). SCHAER und MEYER (1986) berichteten in einem Fallbericht von einer Katze mit DIC, die Spontanblutungen im Zahnfleisch, nach Venenpunktionen und eine Ekchymose

an der Bauchwand hatte. In einer anderen Arbeit hatte eine Katze mit DIC-Verdacht Epistaxis und eine weitere eine erosive Rhinitis und Pharyngitis mit Blutungen, blutiger Diarrhoe, Hämothorax und Hämoperitoneum (KOHN, 2001).

2.2.5.1 Infektionskrankheiten

Feline Infektiöse Peritonitis (FIP)

Die FIP ist eine infektiöse Coronavirusinfektion der Haus- und Wildkatzen (PEDERSEN, 1978; HORZINEK und OSTERHAUS, 1979). Sie führt entweder zu einer fibrinösen Serositis und pyogranulomatösen Entzündung der Organe („feuchte“ Form) oder zu der „trockenen“ Krankheitsform, bei welcher disseminiert verteilte Granulome in allen Organen vorkommen (PEDERSEN, 1978). Ursache der Körperhöhlenergüsse sind degenerative Veränderungen der Blutgefäßwand (HAYASHI und GOTO, 1977) sowie eine Vaskulitis und Thrombosen und Nekrosen in der Leber (WEISS et al., 1980; MONTALI und STRANDBERG, 1972).

In einer experimentellen Studie von WEISS et al. (1980) mit 8 Katzenwelpen konnte nach der Infektion mit Coronaviren eine Verlängerung der aPTT, PT und TT festgestellt werden. Die Fibrinogen- und FSP-Konzentration erhöhte sich. Die Thrombozytenzahl nahm kontinuierlich ab. Die pathohistologische Untersuchung ergab multiple Thromben sowie eine Phlebitis in vielen Organen, besonders häufig in der Leber. Alle Katzen entwickelten eine DIC.

Andere Autoren infizierten 6 adulte Katzen mit Coronaviren, um die AT-Aktivität bei Katzen mit DIC zu untersuchen. Auch hier wurden die aPTT, PT, TT, Fibrinogenkonzentration, FSP-Konzentration und die Thrombozytenzahl für die Feststellung einer DIC genutzt (BOUDREAUX et al., 1989). Am 4. Tag post infectionem waren bei allen Katzen veränderte Gerinnungsparameter und eine DIC festzustellen, wobei die AT-Aktivität im Normbereich oder über diesem lag. Die Katzen wurden am Tag 21 euthanasiert; zu diesem Zeitpunkt hatten die Tiere verlängerte Gerinnungszeiten, erniedrigte Thrombozytenzahlen, FSP im Plasma und eine normale oder erhöhte Fibrinogenkonzentration. Die AT-Aktivität entsprach in etwa der am Tag 0. Bei der Sektion der Katzen konnten disseminiert verteilte Thromben in vielen Organen nachgewiesen werden. In einer anderen Studie hatte eine von 46 Katzen mit DIC eine FIP (ESTRIN et al., 2006). In einer retrospektiven Arbeit hatten 19% Katzen der Katzen mit DIC FIP (PETERSON et al., 1995).

Sepsis

Eine Katze mit DIC und Lymphom hatte eine Sepsis (PETERSON et al., 1995). In einer anderen Arbeit wiesen 9/46 Katzen mit DIC eine Sepsis auf, wobei 4 Katzen an Hautabszessen oder Zellulitis, 3 Katzen an einer bakteriell bedingten Peritonitis und 2 Katzen an einer von Neoplasien ausgelösten Peritonitis erkrankt waren (ESTRIN et al., 2006).

Panleukopenie

Bei neun Katzen mit Panleukopenie wurde durch eine pathohistologische Untersuchung eine DIC nachgewiesen (HOFFMANN, 1972). Ein anderer Autor stellte mittels Thrombelastographie Gerinnungsstörungen bei Katzen mit Panleukopenie fest, deren Ursache vermutlich eine DIC war (KRAFT, 1973). 1/46 Katzen mit DIC hatten Panleukopenie (ESTRIN et al., 2006).

Verschiedene Infektionskrankheiten

Weitere Infektionskrankheiten, die mit einer DIC bei Katzen einhergingen waren: Toxoplasmose, systemische Hefepilzinfektion (ESTRIN et al., 2006), und FeLV-Infektion (PETERSON et al., 1995; ESTRIN et al., 2006).

2.2.5.2 Trauma

In einer Untersuchung von 20 Katzen, die ein Trauma erlitten hatten, wurde die AT-Aktivität bestimmt (RAMIREZ et al., 1997). Alle Tiere hatten eine signifikante Erniedrigung der AT-Aktivität. Die Autoren erklärten dies mit dem möglichen Vorliegen einer DIC. In einer retrospektiven Studie von THOMAS und GREEN (1998) mit 85 Katzen mit verschiedenen Erkrankungen, bei denen Tc-Zahlen und/oder aPTT und/oder PT und/oder AT-Aktivität gemessen wurde, war Trauma ebenfalls Ursache für eine DIC bei einer Katze. Eine von 46 Katzen hatte eine DIC nach einem Fenstersturz (ESTRIN et al., 2006).

2.2.5.3 Lebererkrankungen

In einer Arbeit mit 22 Katzen, die an Hepatopathien litten, wurden Gerinnungsabweichungen untersucht: 1/22 Katzen (Katze mit Cholangiohepatitis) hatte eine DIC (LISCIANDRO et al., 1998). In einer retrospektiven Studie mit 21 Katzen mit DIC wiesen 5 Katzen mit hepatischer Lipidose und 2 Katzen mit Hepatopathie eine DIC auf (PETERSON et al., 1995). In einer

anderen Arbeit hatte eine Katze mit Hepatopathie und Panzytopenie eine DIC (KOHN, 2001). In einer Arbeit mit 7 Katzen mit DIC hatte eine Katze eine hepatische Lipidose und eine Katze eine Cholangiohepatitis, Nephritis, Aszites und Hydrothorax (BRAZZELL und BORJESSON, 2007).

2.2.5.4 Neoplasien

Lymphom

In einer Studie mit 21 Katzen mit DIC (PETERSON et al., 1995) hatten 3 Tiere ein Lymphom. In einer anderen Arbeit hatten 8/46 Katzen mit DIC ein Lymphom (ESTRIN et al., 2006). Bei einer Katze mit duodenalem Lymphom wurde eine DIC festgestellt (KOHN, 2001).

Andere Tumore

Tumore, die bei 11/46 Katzen eine DIC auslösten, waren: Gallengangkarzinom (n = 2), Leberzellkarzinom (n = 1), Mastozytose in Milz und Knochenmark (n = 1), Adenokarzinom der Lunge (n = 1), multiples Myelom (n = 1), metastatisches Karzinom (n = 1), Adenokarzinom des Pankreas (n = 1), myeloproliferative Erkrankung mit sekundärer IHA (n = 1), Fibrosarkom (n = 1) und metastatische, anaplastische Neoplasie (n = 1) (ESTRIN et al., 2006). 3/21 Katzen mit DIC litten an einem Leber- und Pankreaskarzinom bzw. einem Gallengangkarzinom bzw. einem Hämangiosarkom der Milz mit einem Chylothorax und einem Chyloabdomen (PETERSON et al., 1995). Bei 2/4 Katzen mit einem rupturierten Hämangiosarkom der Milz (OTTENJANN et al., 2003) und bei 2 Katzen mit einem viszeralem oder kutanem Hämangiosarkom (KRAJE et al., 1999) lag ein DIC-Verdacht vor. In einer Arbeit mit 7 Katzen mit DIC hatte eine Katze ein Gallenblasenadenom (BRAZZELL und BORJESSON, 2007).

2.2.5.5 Thrombembolie (TE)

Arterielle Thrombembolie

Im Rahmen einer Untersuchung von 20 Katzen mit Kardiomyopathie in Verbindung mit einer arteriellen TE wurde bei 55% der Tiere aufgrund der veränderten Gerinnungsparameter (aPTT, PT, TT, Thrombozytenzahlen, FSP-Konzentration und Gerinnungsfaktoren) eine DIC nachgewiesen. Es wurde festgestellt, dass eine DIC häufig mit Aortenthromben und

chronischem Herzversagen assoziiert war und dass Mikrothromben und durch das Herzversagen bedingte Leberveränderungen zu einer DIC führten (FOX und DODDS, 1982). Bei 1/7 Katzen mit DIC wurde im Rahmen einer pathohistologischen Untersuchung multifokale, pulmonale, arterielle Thrombosen gefunden (BRAZZELL und BORJESSON, 2007).

Venöse Thrombembolie

5 von 29 Katzen mit pulmonaler Thrombembolie (PTE) hatten eine DIC (NORRIS et al., 1999). Bei 2/7 Katzen mit DIC wurden im Rahmen einer pathohistologischen Untersuchung venöse Thromben in der Niere festgestellt (BRAZZELL und BORJESSON, 2007).

2.2.5.6 Anämie

In einer Studie wurden 100 Katzen mit Anämien verschiedener Ursache untersucht. Bei einer Katze mit immunhämolytischer Anämie (IHA) und bei einer Katze mit Blutungsanämie lag ein DIC-Verdacht vor. Bei einer Katze mit IHA konnte eine DIC bestätigt werden (KOHN, 2001). In einer anderen Studie mit Katzen mit IHA wurde bei einer Katze eine DIC festgestellt und bei zwei anderen Katzen eine DIC vermutet (KOHN et al., 2006). 2/46 Katzen mit DIC hatten eine IHA (ESTRIN et al., 2006).

2.2.5.7 Verschiedene Erkrankungen

Bei jeweils einer Katze mit Hyperthyreose und Metamizoltherapie bzw. mit chronischem Nierenversagen und Hypokaliämie bzw. mit einer Herzerkrankung, chronischer Leberstauung und chronischer, interstitieller Nephritis (PETERSON et al., 1995) wurde eine DIC diagnostiziert. Eine Vergiftung mit Schlangengift (THOMAS und GREEN, 1998) und ein gutartiges Mesotheliom des Peritoneums, Hyperthyreose und Hepatitis (SCHAER und MEYER, 1986) führten bei jeweils einer Katze zu einer DIC. 2 Katzen mit aseptischer Fettgewebsnekrose und eine Katze mit Pankreatitis und Fettgewebsnekrose hatten eine DIC (KOHN, 2001). Weitere Grunderkrankungen bei Katzen mit DIC waren: Pankreatitis (n = 12), Pyelonephritis (n = 2), Nierenamyloidose (n = 1), Uroabdomen (n = 1) und Impfreaktion (n = 1) (ESTRIN et al., 2006). 3/7 Katzen mit DIC litten an Fieber unklarer Genese und eitriger Entzündung abdominaler Lymphknoten bzw. Kardiomyopathie bzw. mediastinaler Masse und Pleuraerguss (BRAZZELL und BORJESSON, 2007).

2.3 Diagnostik der DIC

2.3.1 Diagnostische Möglichkeiten

Für die Labordiagnostik einer DIC werden u.a. Thrombozytenzahlen, globale Parameter der Hämostase (Prothrombinzeit, PT; aktivierte partielle Thromboplastinzeit, aPTT; Thrombinzeit, TT), D-Dimerkonzentration, FSP-Konzentration, AT-Aktivität, Fibrinogenkonzentration und molekulare Marker (Thrombinfragmente 1 und 2, Thrombin/Antithrombinkomplex, aktiviertes Protein C und Fibrinopeptid A) gemessen (BICK, 1996). Als erkannt wurde, dass Thrombin eine Hauptrolle in der Pathophysiologie der DIC spielt, wurden Tests, die die Thrombinbildung (Prothrombinfragment 1 und 2, Thrombin/Antithrombinkomplex) oder die thrombininduzierte Aktivierung des Protein C- und fibrinolytischen Systems (aktivierter Protein C-Inhibitor, Plasmin/Antiplasminkomplex) oder die Endprodukte der Thrombinaktivität (Fibrinopeptid A, lösliches Fibrin) widerspiegeln, entwickelt (WADA et al., 1999).

2.3.2 Diagnose der DIC beim Menschen

Für die Routinediagnostik der DIC wurde beim Menschen die Messung der aPTT, PT, AT-Aktivität, Thrombozytenzahl, der Aktivität von 1 bis 2 einzelnen Gerinnungsfaktoren und ein Test für FSP (z. B. für D-Dimere) empfohlen. Diese Tests sollten zu verschiedenen Zeitpunkten im Krankheitsverlauf bestimmt werden. Es wurde betont, dass diese Tests für sich allein sehr unspezifisch sind und nur in Kombination eine DIC-Diagnose ermöglichen (LEVI und TEN CATE, 1999). Andere Autoren empfahlen für die Notfalldiagnostik die Bestimmung der D-Dimerkonzentrationen, AT-Aktivität, Tc-Zählung und die Messung der Fibrinogenkonzentration (BARTHELIS und DEPKA, 2003).

In einer Studie wurde der Effekt verschiedener Konzentrationen von *E. coli* nach intravenöser Applikation bei Affen hinsichtlich globaler Gerinnungstests und molekularer Marker untersucht (TAYLOR et al., 2000). Es wurde festgestellt, dass sich globale Tests dazu eignen, eine hochgradige, offensichtliche DIC zu diagnostizieren und molekulare Marker (TAT-Komplex, lösliche Fibrinmonomere, Protein C, aktivierter Protein C-Inhibitor) die Diagnose einer subklinischen (kompensierten) DIC ermöglichen, da ihre Konzentration proportional zur *E. coli*-Konzentration im Blut anstieg, die Fibrinogenkonzentration und Tc-Zahl in diesen Fällen jedoch nicht abfiel.

Das Komitee für DIC der Internationalen Gesellschaft für Thrombose und Hämostase entwickelte ein Punktesystem für die Diagnose der akuten DIC beim Menschen (TAYLOR et al., 2001). Voraussetzung für das Vorliegen einer DIC ist eine für DIC prädisponierende Grunderkrankung. Eine **akute** DIC besteht bei einem Punktestand von ≥ 5

Tab. 2: Algorithmus für die Diagnostik einer akuten DIC beim Menschen (nach TAYLOR et al., 2001)

Punkte	Tc-Zahl (G/l)	PT-Verlängerung (Sek.)	Fibrin-verwandte Marker	Fibrinogen (g/l)
0	> 100.000	< 3	kein Ansteigen	> 1
1	< 100.000	3 – 6	Moderates Ansteigen	< 1
2	< 50.000	> 6	Starkes Ansteigen	

Legende siehe Tab. 3

Im Rahmen einer prospektiven Studie (BAKHTIARI et al., 2004) wurde eine Sensitivität von 93% und eine Spezifität von 97% dieses Punktesystems festgestellt.

Zur Diagnostik einer **subakuten** DIC dient ein anderes Punktesystem. Ein Punktestand, der für eine subakute DIC spricht, wurde nicht veröffentlicht, da weitere molekulare Marker (z. B. Thrombomodulin, Elastase), je nach Verfügbarkeit, bestimmt werden sollten (TAYLOR et al., 2001).

Tab. 3: Algorithmus für die Diagnostik einer subakuten DIC beim Menschen (nach TAYLOR et al., 2001)

Punkte	Grund- erkrankung ?	Tc-Zahl (G/l)	PT- Verlängerung (Sek.)	Fibrin- verwandte Marker	AT-Akt.	Protein C-Konz.
0	nein	> 100	< 3	kein Ansteigen		
1		< 100	> 3	Ansteigen	Niedrig	Niedrig
2	ja					
		<i>Im Verlauf</i>	<i>Im Verlauf</i>	<i>Im Verlauf</i>		
-1		Steigend	Fallend	Fallend	Normal	Normal
0		Stabil	Stabil	Stabil		

Fibrin-verwandte Marker = FSP, lösliche Fibrinmonomere, TAT-Komplex = Thrombin/Antithrombinkomplex, Akt.= Aktivität, Konz.= Konzentration, Tc = Thrombozyten

Andere Autoren hielten die globalen Gerinnungstests für die Diagnose einer DIC für wenig geeignet, da sie von vielen Komponenten beeinflusst werden (Verminderung mehrerer Faktoren, Hemmwirkung von Heparin und/oder FSP) (BARTHELIS und DEPKA, 2003). Andererseits wurde darauf hingewiesen, dass globale Gerinnungstests (PT, aPTT, TT und Tc-Zahl) in der Humanmedizin Standardmethode sind, weil sie leicht und schnell durchzuführen sind (GILES, 1994). Globale Gerinnungstests sollten bei der Diagnosestellung einer DIC, zusammen mit der Bestimmung von FSP und/oder D-Dimeren, wiederholt während des Krankheitsverlaufs durchgeführt werden (TOH, 2001).

In einer Studie in einer humanmedizinischen Intensivstation wurden 83 Patienten mit DIC untersucht (YU und PECHET, 2000). Die Messung der FSP und D-Dimerkonzentrationen war sehr sensitiv (100%, 91%) mit einer mittelmäßigen Spezifität (67%, 68%). Eine Kombination beider Tests ergab eine hohe Sensitivität (91%), hohe Spezifität (94%) und eine hohe diagnostische Effizienz mit 95%. Mit der Kombination von PT-, aPTT-Messung und FSP-Messung konnten 86% der Menschen mit DIC korrekt diagnostiziert werden (Sensitivität 91%, Spezifität 71%). Eine verlängerte PT, aPTT oder TT als Einzelparameter war unspezifisch und wenig sensitiv, ebenso eine isolierte Thrombozytopenie, Hypofibrinogenämie oder das Vorhandensein von Schistozyten. Eine erniedrigte AT-Aktivität war nicht spezifisch, aber sehr sensitiv.

2.3.3 Diagnose der DIC beim Hund

Zur Diagnose einer DIC verwendeten HAMMER et al. (1991) folgende Kriterien (Tab. 4) : Thrombozytopenie, erhöhte FSP-Konzentration, Verlängerung der PT und aPTT mehr als 25%, Schistozytenzahl von 1+ oder mehr (nach dem semiquantitativen System von WEISS, 1984) und eine erniedrigte Fibrinogenkonzentration. Eine DIC lag vor, wenn mindestens drei der genannten Kriterien erfüllt wurden (alle Hunde, die er untersuchte, litten an einem Hämangiosarkom). Beim Vorliegen einer prädisponierenden Grundkrankheit, der Erfüllung von 3 oder mehr Kriterien (erniedrigte AT-Aktivität, verlängerte PT, verlängerte aPTT, verlängerte TT, Thrombozytopenie, erhöhte FSP-Konzentration, erhöhte Konzentration von Fibrinmonomeren, Hypofibrinogenämie, erniedrigte F V-Aktivität, erniedrigte F VIII:C-Aktivität, erniedrigte Plasminogenaktivität und Schistozyten) und einer erhöhten Blutungsneigung wurde eine DIC beim Hund festgestellt (FELDMAN et al., 1981).

In anderen Arbeiten wurden einfache, ohne spezielle Laborgeräte durchführbare Tests bei 59 an DIC erkrankten und 52 gesunden Hunden ausgewertet (BATEMAN et al., 1999b). Es

stellte sich heraus, dass eine Verlängerung der ACT (activated coagulation time) und eine Thrombozytopenie die höchste Genauigkeit für die Diagnose einer DIC hatten, während der Gesamteiweißgehalt, die Schistozytenzahl und ein Protaminsulfat-Test für lösliche Fibrinmonomere wenig hilfreich waren. In einer anderen Studie werteten diese Autoren andere Parameter zur Diagnose der DIC beim Hund aus. Hunde, die an einer Grunderkrankung litten und 3 der folgenden Kriterien erfüllten, wurden berücksichtigt: (1) verlängerte PT, aPTT oder TT, (2) Hypofibrinogenämie, (3) niedrige AT-Aktivität, (4) hohe Konzentration von Fibrinogen-verwandten Antigenen (FRA) und (5) Thrombozytopenie (BATEMAN et al., 1999a). Auch wurde eine DIC diagnostiziert, wenn eine prädisponierende Grunderkrankung vorlag, Blutungen an mindestens 2 verschiedenen Stellen auftraten, eine Thrombozytopenie und mindestens 2 andere veränderte Laborwerte (verlängerte PT, verlängerte aPTT, erniedrigte AT-Aktivität) und Erythrozytenfragmente (Akanthozyten, Schistozyten, Keratozyten) vorhanden waren (STOKOL et al., 2000). In der Studie von KING (1994) waren eine Thrombozytopenie, verlängerte PT, verlängerte aPTT und erhöhte FSP-Konzentration Voraussetzung für eine Diagnose einer DIC, als prädisponierende Krankheit bestand eine septische Peritonitis. Ein anderer Autor stellte eine DIC fest, wenn eine Grunderkrankung bestand und mindestens vier Kriterien vorhanden waren: Thrombozytopenie, verlängerte PT, verlängerte aPTT, Hypofibrinogenämie, FSP-Konzentration oberhalb der Norm oder Schistozyten (COUTO, 1999).

MISCHKE (2000) gab an, dass für die Diagnose der DIC die Parameter Thrombozytenzahl, kapilläre Blutungszeit, PT, aPTT und TT notwendig sind. Zusätzlich kann die D-Dimerkonzentration verwendet werden, allerdings sei zu beachten, dass diese bei Traumapatienten oder Patienten mit einer Organruptur durch Gerinnungsprozesse an der Wundfläche erhöht sein kann. Eine DIC kann nur bei einer vorliegenden Grunderkrankung diagnostiziert werden. Als weiterführende Tests sollte die AT-Aktivität gemessen und lösliches Fibrin bestimmt werden.

Mit Hilfe folgender Kriterien wurde eine DIC beim Hund in einer anderen Studie diagnostiziert: Vorliegen einer prädisponierenden Erkrankung und mindestens drei der folgenden Kennzeichen: verlängerte PT, verlängerte aPTT, Hypofibrinogenämie, Thrombozytopenie, erhöhte FSP- oder D-Dimerkonzentration und verringerte AT-Aktivität (DIQUELOU et al., 2004). In einer anderen Studie wurden folgende Anforderungen an eine DIC-Diagnose gestellt: 1. Vorliegen einer prädisponierenden Grunderkrankung und 2. mindestens 2 der folgenden Laborwertveränderungen: verlängerte PT, verlängerte aPTT (beide über 25% der Referenzwerte), Schistozyten, Thrombozytopenie und verminderte AT-

Aktivität (GRIFFIN et al., 2003). Vier oder mehr erfüllte Kriterien (Thrombozytopenie, verlängerte PT, verlängerte aPTT, erniedrigte AT-Aktivität, niedrige Fibrinogenkonzentration, erhöhte FSP- und D-Dimerkonzentration) mussten vorhanden sein, damit SCOTT-MONCRIEFF et al. (2001) eine DIC bei Hunden mit immunhämolytischer Anämie diagnostizierten. Zur Diagnose einer DIC verwendeten BOISVERT et al. (2001) folgende Kriterien: prädisponierende Grunderkrankung, Blutungen an mehreren Stellen und 3 oder mehr veränderte Gerinnungsparameter (verlängerte aPTT, PT, Hypofibrinogenämie und Thrombozytopenie).

Bei Hunden mit malignen Tumoren wurde eine DIC diagnostiziert (Tab. 5), wenn diese vier oder mehr Kriterien (Thrombozytopenie, verlängerte aPTT, verlängerte PT, Hypofibrinogenämie, erniedrigte AT-Aktivität, erhöhte FSP-Konzentration) erfüllten. Wenn die FSP-Konzentration, AT-Aktivität oder Thrombozytenzahl nicht bestimmt wurden, konnte eine DIC ebenfalls festgestellt werden, wenn drei oder mehr der oben genannten Kriterien erfüllt wurden (MARUYAMA et al., 2004).

Tab. 4: Geforderte Anzahl (n) und Art der labordiagnostischen und klinischen Kriterien, um die Diagnose DIC beim Hund zu stellen

Parameter	Scott-Moncrieff et al. (2001)	Couto (1999)	Stokol et al. (2000)	Bateman et al. (1999a)	Griffin et al. (2003)
Tc-Penie	x	x	xx	x	x
verlängerte PT	x	x	x		x
verlängerte aPTT	x	x	x		x
verlängerte PT, aPTT oder TT				x	
verminderte AT-Akt.	x		x	x	x
Schistozyten		x	x		x
Hypofibrinogenämie	x	x		x	
erhöhte FSP-Konz.	x	x			
FRA				x	
D-Dimere	x				
Blutungen			xx		
n veränderte Parameter	4	4	2	3	2

Legende siehe Tab. 5

Tab. 5: Geforderte Anzahl (n) und Art der labordiagnostischen und klinischen Kriterien, um die Diagnose DIC beim Hund zu stellen

Parameter	Diquelou et al. (2004)	Feldman et al. (1981)	Maruyama et al. (2004)	Hammer et al. (1991)	King (1994)	Boisvert et al. (2001)
Tc-Penie	x	x	x	x	x	x
verlängerte PT	x	x	x	x	x	x
verlängerte aPTT	x	x	x	x	x	x
verlängerte TT		x				
verminderte AT-Akt.	x	x	x		x	
Schistozysten		x		x		
Hypofibrinogenämie	x	x	x	x		x
erhöhte FSP-Konz.		x	x	x	x	
erniedrigte F V-Akt.		x				
erniedrigte Plasminogen-Akt.		x				
erniedrigte F VIII:C-Akt.		x				
Fibrinmonomere		x				
erhöhte FSP- oder DD-Konz.	x					
Blutungen						xx
n veränderte Parameter	3	3	4	3	4	3

PT = Prothrombinzeit, aPTT = aktivierte partielle Prothrombinzeit, TT = Thrombinzeit, AT = Antithrombin, FSP = Fibrin-Spalt-Produkte, FRA = Fibrinogen-Related-Antigen, n = Anzahl, Akt. = Aktivität, Konz. = Konzentration, xx = Einschlusskriterium, D-D = D-Dimer

2.3.4 Diagnose der DIC bei der Katze

Um eine DIC bei Katzen festzustellen, musste eine Grunderkrankung vorliegen und entweder bei der Sektion der Katze Zeichen einer intravaskulären Fibrinablagerung bzw. von Thrombosen in mehr als einem Organ gefunden werden oder 3 oder mehr veränderte Gerinnungsparameter (verlängerte PT, verlängerte aPTT, hohe FSP-Konzentration, Thrombozytopenie und Hypofibrinogenämie) vorliegen. Katzen mit Herz- oder Lebererkrankungen wurden nur berücksichtigt, wenn sie an zusätzlichen Erkrankungen wie Neoplasien, Pankreatitis oder Sepsis litten (ESTRIN et al., 2006). Andere Autoren diagnostizierten eine DIC bei Katzen mit Hepatopathien, wenn eine Thrombozytopenie, eine verlängerte PT, aPTT und TT, und eine Faktor VII-Aktivität von weniger als 60% vorlagen (LISCIANDRO et al., 1998). In einer weiteren Arbeit wurde eine DIC bei Katzen nachgewiesen (Tab. 6), wenn eine Grunderkrankung vorlag und mindestens 3 der folgenden Kriterien erfüllt wurden: Thrombozytopenie, Verlängerung von PT, aPTT (beide um mehr als 25% der Referenzwerte), Hypofibrinogenämie, erhöhte Konzentration von FSP und Erythrozytenfragmente (PETERSON et al., 1995). Andere Autoren stellten in eine DIC bei kranken Katzen aufgrund des Vorliegens von verlängerter PT, aPTT, Thrombozytopenie und Hypofibrinogenämie fest (BOUDREAUX et al., 1989).

Außerdem wurde eine DIC bei kranken Katzen festgestellt, wenn mindestens 3 der folgenden Kriterien erfüllt waren: Thrombozytopenie, Verlängerung von PT oder aPTT, erhöhte Konzentration von FSP und erniedrigte AT-Aktivität. Lag eine Thrombozytopenie in Verbindung mit einem anderen veränderten Gerinnungsparameter vor, bestand ein DIC-Verdacht (THOMAS und GREEN, 1998).

Andere Autoren stellten in einem Fallbericht eine DIC bei einer kranken Katze aufgrund des Vorliegens von Blutungen, verlängerter PT, aPTT, Thrombozytopenie, Hypofibrinogenämie und erhöhter FSP-Konzentration fest. Das Vorhandensein von Thromben bei der Sektion der Katze bestätigte die Diagnose (SCHAER und MEYER, 1986).

Außerdem besteht die Möglichkeit, mittels histopathologischer Untersuchung (HOFFMANN, 1972; ESTRIN et al., 2006) mikrovaskuläre Thrombosen oder Infarzierungen festzustellen und so Hinweise für das Vorliegen einer DIC zu erhalten. In einer Arbeit, bei der 24 Katzen mit DIC postmortal untersucht wurden, konnte anhand histopathologischer Befunde bei 19/24 (79%) eine DIC festgestellt werden. Bei 8 dieser 19 Katzen war ein Gerinnungsprofil angefertigt worden, wobei 3/8 Katzen keine veränderten Gerinnungsparameter aufwiesen (ESTRIN et al., 2006).

Andere Autoren stellten eine DIC bei Katzen fest, wenn diese 3 oder mehr Kriterien (Thrombozytopenie, verlängerte aPTT, verlängerte PT und veränderte Erythrozytenmorphologie d. h. Schistozyten, Keratozyten, mehr als 3+ Akanthozyten) erfüllten (BRAZZELL und BORJESSON, 2007).

Tab. 6: Geforderte Anzahl (n) und Art der labordiagnostischen Kriterien, um die Diagnose DIC bei der Katze zu stellen

Parameter	Lisciandro et al. (1998)	Peterson et al. (1995)	Thomas und Green (1998)	Boudreaux et al. (1989)	Brazzell und Borjesson (2007)	Estrin et al. (2006)
Thrombozytopenie	x	x	x	x	x	x
verlängerte PT	x	x		x	x	x
verlängerte aPTT	x	x		x	x	x
verlängerte PT oder aPTT			x			
verlängerte TT	x					
verminderte AT- Akt.			x			
Ery-Fragmente		x			x	
Hypo-fibrinogenämie		x		x		x
erhöhte FSP-Konz.		x	x			x
erniedrigte F VII Akt.	x					
n veränderte Parameter	5	3	3	4	3	3

PT = Prothrombinzeit, aPTT = aktivierte partielle Prothrombinzeit, TT = Thrombinzeit, AT = Antithrombin, FSP = Fibrin-Spalt-Produkte, n = Anzahl, Akt. = Aktivität, Konz. = Konzentration, F = Gerinnungsfaktor, Ery = Erythrozyt

2.3.5 Thrombozytenzahl

Im Vergleich zu anderen globalen Gerinnungsparametern kann eine Thrombozytopenie im Verlauf der DIC langfristig vorliegen, weil relativ geringe Mengen von Thrombin zu einer Thrombozytenaggregation und zu einem Thrombozytenverbrauch führen, und weil

Thrombozyten (Tc) langsamer im Blut ersetzt werden als Gerinnungsfaktoren (McKAY, 1983). Thrombozytenzahlen können bei einer DIC variieren, weil die meisten systemischen Entzündungsgeschehen die Thrombozytenzahlen steigen lassen. Dieser Zustand wird reaktive Thrombozytose genannt (FELDMAN et al., 2000). BICK (1996) berichtet, dass in der Humanmedizin eine Tc-Penie eine hohe Sensitivität, aber eine geringe Spezifität bei der Diagnose einer DIC hatte. Steigende Thrombozytenzahlen werden als positives prognostisches Zeichen gewertet (GILBERT und SCALZI, 1993). Beim Menschen mit DIC hatte dieser Parameter eine Spezifität von 48% und eine Sensitivität von 73% (CARR et al., 1986).

Beim **Hund** mit DIC wurde bei 80, 92, 90, 100, 89, 86, 83,3 und 38,9% (FELDMAN et al., 1981; HAMMER et al., 1991; COUTO 1999; STOKOL et al., 2000; SCOTT-MONCRIEFF et al., 2001; ROSS et al., 2002; DIQUELOU et al., 2004; MARUYAMA et al., 2004) der Hunde eine Thrombozytopenie festgestellt.

Bei 57%, 90% und 50% der **Katzen** mit DIC lag eine Tc-Penie vor (PETERSON et al., 1995; THOMAS und GREEN, 1998; ESTRIN et al., 2006). In der Arbeit von ESTRIN et al. (2006) wurden nur Thrombozytenzahlen berücksichtigt, die manuell gezählt wurden, was bei 24/46 Katzen der Fall war. Der Median der Tc-Zahl betrug 98,5 G/l bei den thrombozytopenischen Katzen.

WEISS et al. (1980) und BOUDREAUX et al. (1989) infizierten Katzenwelpen bzw. adulte Katzen mit Coronaviren, lösten so eine FIP und DIC aus und ermittelten Gerinnungsparameter. Am 6. (WEISS et al., 1980) bzw. 4. Tag (BOUDREAUX et al., 1989) post infectionem hatten die Hälfte der Katzen (WEISS et al., 1980) bzw. alle Katzen (BOUDREAUX et al., 1989) eine Tc-Penie, die bei WEISS et al. (1980) bei einigen Katzen bis zum Ende der Studie (20. Tag) anhielt. Dabei lagen die Thrombozytenzahlen zwischen 50 und 90 G/l. In der anderen Arbeit (BOUDREAUX et al., 1989) stiegen die Tc-Zahlen bei 2/6 Katzen mit DIC am 12. Tag in den Referenzbereich bzw. oberhalb des Referenzbereich. Bei den anderen 4 Katzen befanden sich die Tc-Zahlen ab dem 4. Tag post infectionem bis zum Studienende (20. Tag) unterhalb des Referenzbereichs.

In einer anderen Studie wiesen 4/7 Katzen mit DIC eine Tc-Penie auf, bei weiteren 2/7 Katzen konnte die Tc-Zahl aufgrund von Verklumpungen der Tc nur geschätzt werden, sie war ebenfalls erniedrigt (BRAZZELL und BORJESSON, 2007).

2.3.6 Schistozyten

Beim Menschen wurden bei 50% der Patienten mit fulminanter DIC Schistozyten gefunden (BAKER, 1989). Das Fehlen von Schistozyten schließt das Vorhandensein einer DIC aber nicht aus (BICK, 1996).

Beim **Hund** mit DIC wurde bei 71, 67, 76, 75, 0 und 10% der Hunde Schistozyten gefunden (FELDMAN et al., 1981; HAMMER et al., 1991; COUTO, 1999; STOKOL et al., 2000; SCOTT-MONCRIEFF et al., 2001; ROSS et al., 2002).

Untersuchungen bei **Katzen** zeigten, dass bei 67% der Tiere mit DIC Schistozyten vorlagen. Allerdings wiesen auch Katzen ohne DIC (Hyperthyreose und hypertrophe Kardiomyopathie n = 1, Epilepsie n = 1, Lymphom n = 2, hepatische Lipidose n = 1) Erythrozytenfragmente auf (PETERSON et al., 1995). Andere Autoren (ESTRIN et al., 2006) wiesen darauf hin, dass Schistozytenzahlen subjektiv beurteilt werden und verwendeten diesen Parameter nicht als Einschlusskriterium bei der DIC-Diagnostik der Katze. In 3/38 Blutausstrichen von Katzen mit DIC wurden entweder Keratozyten oder Schistozyten gefunden. 3/7 Katzen mit DIC wiesen Schistozyten im Blutausstrich auf. Weitere 3/7 Katzen hatten entweder Keratozyten oder Akanthozyten (BRAZZELL und BORJESSON, 2007).

2.3.7 Prothrombinzeit

Mit der Prothrombinzeit (TPZ, Quick-Test) wird die Zeit vom Augenblick der Zugabe von Thromboplastin (Thromboplastine sind Gewebeextrakte und enthalten einen Proteinanteil und einen Lipidanteil) und Kalzium zum Plasma bis zur fassbaren Fibrinbildung in Sekunden gemessen und in Prozent Gerinnungsaktivität (Quick-Wert) bzw. als Prothrombin-Ratio (Gerinnungszeit Patientenplasma : Gerinnungszeit Normalplasma) angegeben (BARTHELS und DEPKA, 2003). Für den Quick-Wert verwendet man eine Bezugskurve, die durch das Messen von Poolplasma gesunder Referenztiere erstellt wurde.

Eine verlängerte PT weist auf Störungen im Gerinnungssystem hin, die primär faktorenbedingt sind, d. h. Störungen des exogenen und gemeinsamen Systems.

Eine Verlängerung der PT tritt auf, wenn einer der Faktoren eine Aktivität von weniger als 30% aufweist. Eine verlängerte PT kann durch eine Verminderung der Faktoren I, II, V, X und VII (durch einen angeborenen Mangel, eine Synthesestörung bei hochgradiger Hepatopathie oder einen erhöhten Umsatz durch intravasale Gerinnung oder Verlust), durch einen deutlichen Fibrinogenmangel oder Dysfibrinogenämie und durch Gerinnungshemmer

(extrem hohe Heparin- und FSP-Konzentrationen) und Lupusantikoagulantien ausgelöst werden (MISCHKE, 2005).

Laut BICK (1996) war die PT bei Menschen mit DIC nur bei 50 - 75% der Patienten verlängert und bei bis zu 50% der Patienten normal oder verkürzt.

Im Frühstadium einer akuten DIC kann die PT verkürzt sein, weil Faktor X und Prothrombin aktiviert werden. Im weiteren Verlauf kann sie normal und später verlängert sein. So besteht die Möglichkeit, die PT als prognostischen Marker im Rahmen einer DIC zu nutzen (BICK und BAKER, 1992).

Die PT Messung für felines Plasma wird mit einem für den Menschen entwickelten Test durchgeführt. MISCHKE et al. (1996) untersuchten die Messung der PT im Katzenplasma mit unterschiedlichen Verdünnungen und mit dem Zusatz von Fibrinogen. Dabei zeigte sich, dass eine 1: 20 Verdünnung am sensitivsten war.

Beim **Hund** mit DIC wurde bei 80, 67, 42, 35, 61, 27,8 und 45,5% (FELDMAN et al., 1981; HAMMER et al., 1991; COUTO, 1999; STOKOL et al., 2000; ROSS et al., 2002; DIQUELOU et al., 2004; MARUYAMA et al., 2004) der Hunde eine verlängerte PT festgestellt.

Bei FIP-infizierten (seropositiven) und an DIC erkrankten **Katzen** wurde eine PT-Verlängerung (ca. 20 - 30 Sek. am 6. Tag post infectionem festgestellt. Bei seronegativen Katzen war keine Verlängerung der PT bis zum Studienende feststellbar (WEISS et al., 1980). In der Arbeit von BOUDREAUX et al. (1989) hatten Katzen mit DIC und FIP eine verlängerte PT ab dem 12. Tag post infectionem (ca. 15 - 50 Sek.). In einer Arbeit wurde bei 15/21 (71%) Katzen mit DIC eine verlängerte PT festgestellt (PETERSON et al., 1995). 26/34 (77%) Katzen mit DIC hatten eine verlängerte PT (Median 15,6 Sek., Messbereich: 8,9 bis >120 Sek. (ESTRIN et al., 2006). 4/7 Katzen mit DIC wiesen eine verlängerte PT auf (BRAZZELL und BORJESSON, 2007).

2.3.8 Aktivierte partielle Thromboplastinzeit

Die aktivierte partielle Thromboplastinzeit (aPTT) erfasst die Gerinnungsfaktoren I, II, V, X, VIII, IX, XI und XII und somit die endogene Phase und die Endstrecke der Gerinnung. Partielle Thromboplastine sind Phospholipidgemische, die in Thrombozyten, Gewebezellen, Erythrozyten und in Sojabohnen vorhanden sind, und dem Thrombozytenfaktor 3 (PF3) entsprechen oder diesen ersetzen. Sie verkürzen die Gerinnungszeit von Plasma in Gegenwart von definierten Kalziumionenkonzentrationen und Aktivatorsubstanzen (z. B. Silikate, Glas

und Kaolin). Aktivatorsubstanzen binden die Kontaktfaktoren sowie Prekallikrein und Kinogen an ihre negativ geladenen Oberflächen, wobei die Proenzyme in ihre aktive Form umgewandelt werden (BARTHELIS und DEPKA, 2003). Die aPTT wird in Sekunden gemessen. Eine Verlängerung der aPTT kann während einer Aktivitätsverminderung der Faktoren des endogenen Systems, Heparintherapie, verminderten Fibrinogenkonzentration, Hemmung der Fibrinpolymerisation (durch FSP) oder dem Vorhandensein von Lupusantikoagulantien auftreten (MISCHKE, 2005). Dieser Parameter kann durch ein falsches Blut-Antikoagulantien-Verhältnis verändert sein. Dies kann bei einer Hämokonzentration vorkommen und wurde beim Menschen (TRIPLETT, 1982) und beim Hund (O'BRIEN et al., 1995) nachgewiesen.

Die aPTT war beim Menschen mit DIC bei 50 - 60% der Patienten verlängert (BAKER, 1989).

Beim **Hund** mit DIC war die aPTT bei 87, 92, 88, 95, 92, 77,8 und 69,9% (FELDMAN et al., 1981; HAMMER et al., 1991; COUTO, 1999; STOKOL et al., 2000; ROSS et al., 2002; DIQUELOU et al., 2004; MARUYAMA et al., 2004) der Hunde verlängert.

Die aPTT von **Katzen** wurde mit verschiedenen Verdünnungsstufen gemessen. Die Empfindlichkeit der Messung nahm nach Verdünnungen des Plasmas und Zugabe von Fibrinogen ab (DENIZ et al., 1995).

Bei allen Katzen mit DIC wurde eine verlängerte aPTT festgestellt (PETERSON et al., 1995; ESTRIN et al., 2006). ESTRIN et al. (2006) stellten einen Median der aPTT von 35 Sek. (Messbereich: 16,8 bis >120 Sek. fest. Zwei Autoren (WEISS et al., 1980; BOUDREAUX et al., 1989) bestimmten die Gerinnungsparameter bei Katzen mit einer FIP-Infektion und DIC und fanden heraus, dass bei allen Tieren die aPTT ab dem 3. bzw. 4. Tag der Infektion verlängert war (WEISS et al., 1980 = ca. 20 - 180 Sek.; BOUDREAUX et al., 1989 = ca. 20 - 100 Sek. In einer Studie war die aPTT bei allen Katzen ab dem 3. Tag bis zum Ende der Untersuchung verlängert (WEISS et al., 1980), wohingegen sich dieser Parameter in der anderen Studie am 10. Tag bei der Hälfte der Katzen wieder im Referenzbereich befand. Vom 15. Tag bis zum Studienende (20. Tag) war die aPTT bei allen Katzen hochgradig verlängert (BOUDREAUX et al., 1989). 7/7 Katzen mit DIC wiesen eine verlängerte aPTT auf (BRAZZELL und BORJESSON, 2007).

2.3.9 Thrombinzeit

Die Thrombinzeit (TT) misst die Zeit der Umwandlung von Fibrinogen zu Fibrin. Hierbei werden die Abspaltung der Fibrinopeptide A und B durch Thrombin und die Fibrinpolymerisation erfasst (BARTHELS und DEPKA, 2003). Bei einer Fibrinogenkonzentration von weniger als 0,6 g/l ist die TT verlängert (BARTHELS und DEPKA, 2003). In das Patientenplasma wird Thrombin gegeben, das die Bildung von Fibrin aus Fibrinogen bewirkt, und die Fibrinbildungszeit gemessen. Diese wird neben der Konzentration und Funktionsfähigkeit des Fibrinogens in erster Linie durch Heparin oder FSP beeinflusst. Die F XIIIa-abhängige Quervernetzung des Fibrins wird dabei nicht erfasst (MISCHKE, 2005).

Beim **Hund** mit DIC war die TT bei 55 und 32% (FELDMAN et al., 1981; ROSS et al., 2002) der Hunde verlängert. Bei allen **Katzen** mit FIP und DIC verlängerte sich die TT im Krankheitsverlauf (6,8 - 13 Sek., blieb aber im Referenzbereich (WEISS et al., 1980).

2.3.10 Antithrombin

Antithrombin (AT) ist ein α_2 -Globulin und Akute-Phase-Protein, welches in der Leber gebildet wird. AT ist ein natürlicher Hemmstoff von Serinproteasen, dem F II, F VII, F IX, F X, F XI, F XII und auch von Kinin und Kallikrein. Die meisten Methoden der AT-Aktivitätsmessung beruhen auf der Tatsache, dass sich das AT-Molekül in Gegenwart von Heparin mit der Menge an Serinproteasen verbindet, die seinem eigenen Gewicht entspricht. Thrombin wird als Quelle der Serinproteasen im Überschuss zugeführt. Nach einer Inkubationszeit des Plasmas mit dem Thrombin-/Heparinmischung wird die restliche Thrombinaktivität photometrisch gemessen. Die AT-Aktivitätsmessung kann auch mit immunologischen und chromogenen Tests erfolgen. Das letztere Testprinzip wird häufiger verwendet, weil es automatisch durchgeführt werden kann.

Ein weiterer Test basiert auf dem F Xa. Hierbei wird Heparin zugeführt und ein Substrat, welches spezifisch auf F Xa reagiert. Die restliche Aktivität von F Xa ist proportional zur AT-Aktivität (DEMERS et al, 1992).

Das AT ist ein Akute-Phase-Protein welches bei Entzündungen erhöht sein kann (FELDMAN et al., 2000). Ein AT-Mangel kommt entweder durch eine Synthesestörung, einen verstärkten Verbrauch oder einen erhöhten Verlust zustande.

Bei einer Hepatopathie kann die AT- Aktivität absinken, weil die Syntheseleistung der Leber eingeschränkt ist (DUCKERT, 1973). Auch angeborene Mangelzustände kommen beim Menschen vor. Der Verlust von AT bei einer Proteinverlust-Enteropathie wurde beim Menschen (SHANI et al., 1974) und Hund (FINCO et al., 1973) beschrieben. Die Größe des AT-Moleküls entspricht in etwa der des Albumins. Es kann bei einer Nephropathie vermehrt über die Niere ausgeschieden werden, infolge dessen es zur Thrombenbildung kommen kann. 14 Hunde mit nephrotischem Syndrom wiesen erniedrigte AT-Aktivitäten auf und bei 6/14 Hunden konnten Thromben histologisch oder angiographisch nachgewiesen werden (RASEDEE et al., 1986). Bei einer DIC wird AT vermehrt verbraucht. BICK und BAKER (1992) untersuchten die AT-Aktivität bei humanen Patienten mit DIC, ohne DIC und mit venösen Thrombosen. Sie fanden bei den Patienten mit DIC bei 87,5% und bei 6% ohne DIC eine erniedrigte Aktivität. Die durchschnittliche AT-Aktivität in diesen beiden Gruppen wies einen statistisch signifikanten Unterschied auf. Bei Menschen mit Thrombosen lag bei 30% eine erniedrigte Aktivität vor, die durchschnittliche AT-Aktivität in der Gruppe mit DIC und in der Gruppe mit Thrombosen war signifikant unterschiedlich. Am niedrigsten war die AT-Aktivität bei den Patienten mit DIC. In einer Studie mit 157 humanen Traumapatienten war eine niedrige AT-Aktivität ein prognostischer Marker für die Entwicklung einer DIC (OWINGS und GOSSELIN, 1997).

Die Affinität von AT für Serinproteasen wird durch Heparin 100-fach erhöht (FELDMAN et al., 2000). Eine Heparintherapie kann zu einem verstärkten AT-Verbrauch führen, so dass vor dem Einsatz dieses Medikaments möglichst hohe AT-Aktivitäten vorhanden sein sollten. Beim Menschen wird für die Gewährleistung einer ausreichenden Heparinwirkung eine Antithrombin-Mindestaktivität von 70% angesehen (MISCHKE, 2005).

Beim **Hund** mit DIC war die AT-Aktivität bei 85, 94, 90, 90, 94,4 und 24,6% (FELDMAN et al., 1981; BATEMAN et al., 1999a; STOKOL et al., 2000; SCOTT-MONCRIEFF et al., 2001; DIQUELOU et al., 2004; MARUYAMA et al., 2004) der Hunde verringert.

Die AT-Aktivität der **Katze** kann in Bezug auf humanes oder felines Standardplasma gemessen werden. In einer Arbeit wurden 138 gesunde Katzen bezüglich der AT-Aktivität untersucht und Referenzbereiche mit Hilfe eines humanen und eines caninen Standards erstellt. Während die Aktivität des caninen und felinen Poolplasmas ähnlich war, war der humane Referenzbereich niedriger. Die AT-Aktivität wurde bei Katzen mit FIV (n = 37), FeLV (n = 20), chronischer Niereninsuffizienz (n = 20), Trauma (n = 20), Tumoren (n = 8) und Panleukopenie (n = 2) bestimmt. Die AT-Aktivität bei FIV- oder FeLV-infizierten

Katzen, sowie von Katzen mit solitären Tumoren unterschied sich nicht wesentlich von der Kontrollgruppe. Eine auffällige Verminderung der AT-Aktivität trat bei Katzen nach Traumata (Median 80,8%) und mit chronischer Niereninsuffizienz (Median 91,7%), vermutlich infolge einer DIC bzw. eines renalen Verlustes, auf (RAMIREZ et al., 1997).

BOUDREAUX et al. (1989) bestimmten die AT-Aktivität im Zusammenhang mit einer experimentell erzeugten FIP und DIC bei 6 Katzen. Am Tag 0 hatten die Katzen Nr. 1, 4 und 5 AT-Aktivitäten oberhalb des Referenzbereichs (130, 128 und 130%), bei den anderen Katzen befanden sich diese im Referenzbereich. Ab dem 4. Tag war die Aktivität bei allen Katzen im Vergleich zum Tag 0 gesunken (Nr. 1 = 112%, Nr. 2 = 89%, Nr. 3 = 97%, Nr. 5 = 106%, Nr. 6 = 107%). Nur eine Katze (Nr. 4) hatte am 4. Tag post infectionem eine Aktivität unterhalb des Referenzbereichs (70%). An den Tagen 4, 16 und 21 konnte anhand der anderen Gerinnungstests (Tc-Zahl, aPTT, PT, TT, Fibrinogenkonzentration und FSP-Konzentration) bei allen Katzen eine DIC festgestellt werden. Alle Katzen hatten nach 11 Tagen eine AT-Aktivität oberhalb des Referenzbereichs (130 - 230%). Am Ende der Studie (20. Tag) wiesen die Tiere folgende AT-Aktivität auf: Nr. 1 = 140%, Nr. 2 = 114%, Nr. 3 = 121%, Nr. 4 = 140%, Nr. 5 = 132% und Nr. 6 = 132%. Eine Erklärung für die übermäßige AT-Aktivität war zum einen eine vermehrte AT-Produktion im Rahmen des Entzündungsgeschehens, und zum anderen eine Zerstörung der AT-Rezeptoren im Gefäßendothel durch die nekrotisierende Vaskulitis im Rahmen der FIP in Verbindung mit einer kompensatorischen Überproduktion von AT durch die Leber.

In einer anderen Studie wurde bei 15 von 85 Katzen mit verschiedenen Erkrankungen eine AT-Aktivitätsminderung gefunden. Neun dieser 15 Katzen hatten eine DIC. Die anderen 6 Katzen (ohne DIC) litten an portosystemischem Shunt bzw. hepatischer Lipidose bzw. Herzerkrankung bzw. Leukose bzw. neurologischer Erkrankung bzw. Vergiftung. 3 von 85 Katzen wiesen eine erhöhte AT-Aktivität auf. Diese Katzen litten an Hyperthyreose und Kardiomyopathie bzw. Leukose bzw. Gallengangkarzinom (THOMAS und GREEN, 1998).

Bei 30 gesunden, 30 kranken und 13 Katzen mit einer Kardiomyopathie wurde die AT-Aktivität gemessen und Referenzwerte (96 - 142%) ermittelt. Kranke Katzen und Katzen mit Kardiomyopathien hatten höhere durchschnittliche AT-Aktivitäten im Vergleich zu gesunden Katzen, aber der Unterschied war nur zwischen kranken und gesunden Katzen signifikant. Bei 7/43 Katzen wurde eine DIC festgestellt. 2/7 Katzen mit DIC wiesen eine verminderte AT-Aktivität (90%, 73%) auf. Eine der Katzen mit DIC hatte eine erhöhte AT-Aktivität (162%). Die Sensitivität des AT-Tests bezüglich einer DIC-Diagnose betrug 29%. Von den kranken Katzen ohne DIC (n = 24) und den Katzen mit Kardiomyopathie ohne DIC (n = 12) hatte nur

eine Katze eine erniedrigte AT-Aktivität (Spezifität 97%). 11 der 36 Katzen mit verschiedenen Krankheiten ohne DIC, oder mit Kardiomyopathie ohne DIC hatten erhöhte AT-Aktivitäten (BRAZZELL und BORJESSON, 2007).

2.3.11 Weitere diagnostische Möglichkeiten

Da die globalen Gerinnungstests im Frühstadium einer DIC im Humanbereich nicht sensitiv genug waren, wurde nach Markern auf molekularer Ebene gesucht. Die Bestimmung der meisten molekularen Marker bedarf aufwendiger Labormethoden und ist deswegen häufig nicht zur Routinediagnostik geeignet. Viele molekulare Marker sind sehr sensitiv bezüglich einer Gerinnungsaktivierung und werden bereits durch eine unruhige Blutentnahme aktiviert. Ihre Konzentration steigt bei minimalen Gefäßverletzungen und lange dauernden Blutabnahmen an (LEVI et al., 2002). Die Marker waren z. B. Fibrinopeptid A, lösliche Fibrinmonomere, B- β 15-42 Fragment, Plasminogen, Thrombin-/Antithrombinkomplex (TAT), α_2 -Antiplasmin, Plasminogen-Aktivator-Inhibitor-Typ-1 (PAI-1), Protein C und Protein S (BICK und BAKER, 1992; KIRBY und RUDLOFF, 2000; RONCALES und SANCHO, 2000). Der TAT, welcher ein Parameter für die Thrombinbildung und Aktivierung von Prokoagulantien ist und der Plasmin-/Antiplasminkomplex, der ein Marker für die fibrinolytische Aktivität ist, erbrachten gute Ergebnisse bei der Diagnostik einer subklinischen DIC beim Menschen (TAKAHASHI et al., 1988; WADA et al., 1993). Die durchschnittlichen Fibrinopeptid A-Konzentrationen, gemessen bei Menschen mit und ohne DIC, waren statistisch nicht signifikant unterschiedlich (BICK und BAKER, 1992). Die Internationale Gesellschaft für Thrombose und Hämostase empfahl die Messung molekularer Marker (Prothrombin-Aktivierungsfragment F1+2, TAT-Komplex, Thrombomodulin, Elastase), um eine subklinische DIC festzustellen bzw. zu überwachen (TAYLOR et al., 2001). In einer Studie (ASAKURA et al., 2006) wurden D-Dimerkonzentrationen, TAT-Komplexe und Plasmin-Plasmin-Inhibitor-Komplexe (PPIC) bei Menschen mit Sepsis und subklinischer oder klinischer DIC bestimmt. Die D-Dimerkonzentrationen, TAT-Komplex-Konzentrationen und PPIC-Konzentrationen waren bei Patienten mit klinischer DIC signifikant höher im Vergleich zu Menschen mit subklinischer DIC und zu gesunden Menschen. Es bestand allerdings kein signifikanter Unterschied zwischen gesunden Menschen und Patienten mit subklinischer DIC. Bei der Diagnostik einer klinischen DIC hatte die Kombination von D-Dimerkonzentration, TAT-Komplex und PPIC eine hohe

Sensitivität und eine niedrige Spezifität, wenn ein Test oder mehrere Tests positiv waren, und eine geringe Sensitivität und eine hohe Spezifität, wenn alle Tests positiv waren.

In einer Arbeit wurden lösliche Fibrinmonomere mit einem Protaminsulfat-Test bei 21 gesunden Katzen gemessen. 16/21 Katzen wiesen einen positiven Test auf. Es wurde festgestellt, dass dieser Test zu sensitiv bei Katzen war, und dass hohe Konzentrationen von löslichen Fibrinmonomeren auch bei gesunden Katzen vorkamen (O'ROURKE et al., 1981). Eine weitere Perspektive könnte die Thrombelastographie sein, welche den Gerinnungsprozess als grafische Kurve zeigt. Dabei wird die Reaktionszeit bis zum Gerinnungseintritt und die Bildungszeit und Elastizität des Thrombus dargestellt. Es werden verschiedene Werte ermittelt: Reaktionszeit R (initiale Fibrinbildung), Gerinnselbildungszeit K (Zeit von R bis zur Bildung eines festen Thrombus) und maximale Thrombusfestigkeit MA (repräsentiert die Festigkeit des Gerinnsels). ALLWOOD et al. (2004) werteten die Thrombelastographie bei 25 gesunden Katzen zur Ermittlung von Referenzbereichen aus. Die Methode erwies sich als reproduzierbar und es wurde festgestellt, dass sich gesunde Katzen im Vergleich zu Hunden in einem hyperkoagulablen Zustand befanden (im Vergleich zu Hunden hatten Katzen signifikant kürzere R- und K-Zeiten und eine höhere MA).

2.4 D-Dimere

2.4.1 Definition und Bildung

Das D-Dimer ist ein Antigen, welches bei der Thrombin-induzierten Aktivierung von Gerinnungsfaktor XIII und der damit verbundenen Quervernetzung des Fibrins entsteht. Das Antigen wird bei der Spaltung quervernetzten Fibrins freigesetzt (PLOW und EDGINTON, 1982; FRANCIS und MARDER, 1982). Das Vorhandensein von D-Dimeren im Plasma lässt indirekt auf eine Thrombin-, F XIII- und Plasminaktivität und so auf die Bildung unlöslichen Fibrins im Blutgefäßsystem schließen (BICK und BAKER, 1992).

Plasmin kann die durch den F XIIIa gebildeten Quervernetzungen des unlöslichen Fibrins nicht spalten. Es trennt die α -A-Peptide von den D-Domänen und von Stellen, welche zwischen der E-Domäne und den D-Domänen liegen, ab. Dies führt zu unterschiedlich großen quervernetzten Abbauprodukten, den X-Oligomeren (Abb. 5). Werden die X-Oligomere weiter abgebaut, entsteht das Fragment Y und daraus dann die kleinsten Produkte, bestehend aus zwei quervernetzten D-Domänen, welche nicht-kovalent mit einer E-Domäne verbunden

sind. Sie heißen D-D/E-Fragmente (STOKOL, 2003). Die kovalente Bindung der γ -Ketten von zwei gegenüberliegenden D-Domänen ist eine Eigenschaft, mit der man D-Dimere von Fibrinogen und anderen FSP unterscheiden kann (STOKOL, 2003).

Weil ständig kleine Mengen Fibrinogen im Körper abgebaut werden, konnten niedrige D-Dimerkonzentrationen bei gesunden Menschen (KELLY, 2002) und Hunden (STOKOL et al., 2000; CALDIN et al., 2000) gemessen werden. Studien beim Menschen haben gezeigt, dass D-Dimerkonzentrationen mit zunehmendem Alter ansteigen, und dass die Halbwertszeit der D-Dimere im Plasma vier bis acht Stunden beträgt. Die D-Dimere werden über die Niere ausgeschieden und von Makrophagen abgebaut (KELLY, 2002).

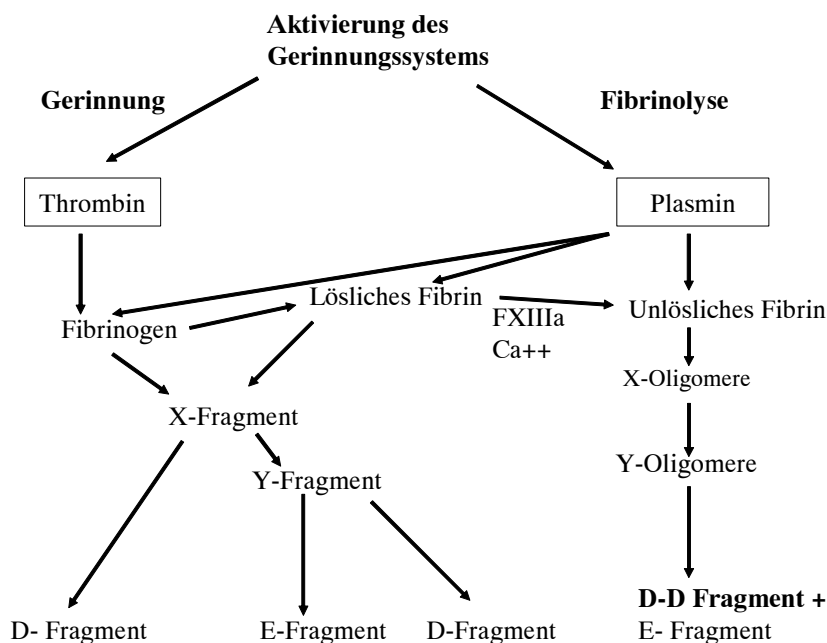


Abb. 5: Bildung von D-Dimeren (modifiziert nach LUBAS et al., 2000).

2.4.2 Testprinzipien

Bei den meisten D-Dimertests werden humane, monoklonale Antikörper benutzt. Es gibt verschiedene Testprinzipien wie z. B. Agglutinationstests, bei denen Latexkugeln oder Erythrozyten agglutinieren oder auch ELISA und turbidimetrische Immunassays. Die Ergebnisse der verschiedenen Systeme sind nicht miteinander vergleichbar (STOKOL, 2003).

Latex-Agglutinationstest (LA-Test)

Die LA-Tests enthalten entweder monoklonale Antikörper gegen menschliche oder canine D-Dimere. Die Antikörper befinden sich auf Latexpartikeln und bilden mit D-Dimeren

Immunkomplexe. Plasma und Reagenz werden auf Karten aufgetragen. Bei einem positiven Test wird eine Agglutination sichtbar, und es werden verschiedene Verdünnungsstufen der Probe getestet. Dabei werden D-Dimerkonzentrationen von weniger als 250 ng/ml als negatives Testergebnis, und Konzentrationen von mehr als 250 ng/ml als positives Testergebnis bewertet. Vorteile dieses Testprinzips sind die einfache Handhabung und die Nutzbarkeit als „point of care“ (POC)-Test. Dies ist ein Test, der schnell und einfach, ohne Einsatz von speziell geschultem Personal oder speziellen Laborgeräten in der tierärztlichen Praxis eingesetzt werden kann. Von Nachteil ist, dass der LA-Test semiquantitativ ist, somit ungenaue Konzentrationsangaben macht und subjektiv beurteilt werden muss. Außerdem stellte sich heraus, dass die bei einigen Testsystemen verwendeten Antikörper nicht mit den D-Dimeren von Hunden, Katzen und Pferden interagierten (STOKOL, 2003). Ein anderes Prinzip misst die Latexagglutination photometrisch im Vergleich zu einer Standardkurve. Dieses System hat alle Vorteile des LA-Tests, der auf Karten aufgetragen wird und zusätzlich noch den Vorteil, dass es objektiv (maschinell) beurteilt werden kann (DEMPFLE, 2000). Ein anderes Testsystem basiert auf Erythrozyten. Hierbei werden spezifische Antikörper gegen D-Dimere und gegen Erythrozyten verwendet. Sind D-Dimere im Blut vorhanden, kommt es zu einer Agglutination der Erythrozyten. Man kann sowohl Kapillarblut als auch mit Zitrat versetztes Vollblut verwenden. Auch dieser Test muss subjektiv beurteilt werden, ist aber leicht und schnell durchführbar (MAURON et al., 1998).

Turbidimetrischer Immunassay

Der turbidimetrische Immunassay verwendet monoklonale Antikörper gegen menschliche D-Dimere. Die Antikörper befinden sich auf Kügelchen und bilden mit D-Dimeren Immunkomplexe. Die Immunkomplexbildung bewirkt eine Extinktionszeitänderung, die proportional zur D-Dimerkonzentration ist. Das Resultat wird als Mikrogramm pro Milliliter Fibrinogenäquivalenten angegeben. Dieses Testsystem ermöglicht quantitative Angaben und wird nicht subjektiv beurteilt. Es ist allerdings teuer, kann nicht als POC-Test genutzt werden und benötigt spezielle Laborgeräte.

ELISA

Das ELISA-Prinzip wird in der Humanmedizin als „Goldstandard“ angesehen (BARTHELIS und DEPKA, 2003). Mit einem ELISA kann ein großer Messbereich und niedrige D-Dimerkonzentrationen erfasst werden. Aus diesem Grund sollte bei klinischen Studien, in denen Referenzbereiche für D-Dimerkonzentrationen gemessen werden sollen, ein ELISA

verwendet werden (DEMPFLE, 2000). Bei diesem Test sind spezifische Antikörper gegen D-Dimere an einer Mikrotiterplatte im Überschuss fixiert. In der ersten Immunreaktion reagiert das freie Antigen des Plasmas (D-Dimer) mit den wandfixierten, monoklonalen Antikörpern. Anschließend werden Plasmabestandteile und Störfaktoren ausgewaschen. Da das Antigen mehrere Determinanten besitzt, bilden sich während der zweiten Immunreaktion mit im Überschuss zugesetzten enzymmarkierten Antikörpern Sandwich-Komplexe, in denen das Antigen beidseitig von Antikörpern umgeben ist. Je mehr Antigen in der Probe ist, umso mehr enzymmarkierte Ak werden gebunden. Die Enzymaktivität wird durch den Zusatz eines Farbstoffes photometrisch gemessen. Die Extinktionen sind somit proportional zu den Ag-Konzentrationen der Probe. Die Ak können auch mit einem Indikatorfarbstoff (Kolloid-Gold) markiert werden.

Ein visuell auswertbarer ELISA-Test ist der Immunfiltrationstest, dessen imprägnierte Ak in einer permeablen Membran fixiert sind, welche sich in einer Filtrationsquelle oder einem Reagenzstreifen befindet. Diese Tests sind üblicherweise qualitativ, aber auch semiquantitative Ergebnisse können abgelesen werden, wenn man die erhaltene Farbe mit den verschiedenen Standardfarben vergleicht (STOKOL, 2003). Ein ELISA kann sowohl qualitativ als auch quantitativ durchgeführt werden. Hauptnachteile dieser Methode sind die hohen Kosten und die lange Testdauer (DEMPFLE, 2000).

Immunchromatographie

Bei diesem Test reagieren murine, monoklonale Ak mit D-Dimeren. Die Ak sind an Goldpartikel gebunden und bei einem positiven Test wird die Immunkomplexbildung anhand einer farbigen Linie sichtbar gemacht. Basierend auf diesem Prinzip wurde ein Test mit Ak gegen canine D-Dimere entwickelt. Auch dieser Test eignet sich als Schnelltest, kann allerdings nur qualitative Aussagen machen (GRIFFIN et al, 2002).

Immunoblot

Für diesen Test werden Serumproben verwendet, welche, vermischt mit einer Pufferlösung, auf ein Gel aufgetragen werden. Es wird eine Gelelektrophorese, bei der Proteinfractionen getrennt werden, durchgeführt. Die Proteinfractionen werden auf eine Membran aufgetragen und mit einer Pufferlösung und antihumanem Fibrinogen-Immunglobulin G (Ak) inkubiert. Dieser farblich markierte Antikörper reagiert mit Fibrinogen und seinen Spaltprodukten (D-Dimeren). Auch dieser Test ist relativ teuer und aufwendig, es können jedoch, ähnlich wie

beim ELISA, auch sehr niedrige D-Dimerkonzentrationen erfasst werden (CARR et al., 1988).

2.4.3 Bedeutung in der Gerinnungsdiagnostik beim Menschen

Bedeutung in der Gerinnungsdiagnostik bei Menschen mit verschiedenen Erkrankungen

Beim Menschen wurde der D-Dimertest zur Diagnose von venösen Thrombosen und von pulmonaler Thrombembolie (PTE) genutzt (BERNADI et al., 1998; ANDERSON und WELLS, 1999). Mit der Kombination klinischer Vortests (Anamnese, allgemeine Untersuchung, Thoraxröntgen und EKG) und einem D-Dimertest bei Patienten mit PTE konnte bei 99,5% der Patienten eine PTE ausgeschlossen werden (WELLS et al., 2001). Die „pulmonary occlusion rate“ (Grad des Verschlusses eines Lungengefäßes durch einen Thrombus, gemessen mit einem Computertomographen) und die D-Dimerkonzentration korrelierten in einer anderen Arbeit (KUCHER et al., 2003).

Auch zur Früherkennung von Schwangerschaftskomplikationen wie Gestose können D-Dimere genutzt werden (TROVATTER et al., 1989). Erhöhte D-Dimerkonzentrationen konnten bei Patienten mit Vorhofflimmern (KUMAGI et al., 1990; LIP et al., 1995a; VENE et al., 2003), bei Patienten mit künstlichen Herzklappen und mit kardiovaskulären Komplikationen (GIANSANTE et al., 1997) und bei Patienten mit peripherer Arteriosklerose und Herzinfarkten (FOWKERS et al., 1993; RIDKER et al., 1994) gemessen werden.

Auch postoperativ (z. B. nach Hüftgelenksendoprothesen und Kniegelenksoperationen) stiegen D-Dimerkonzentrationen an (BARTHELS und DEPKA, 2003).

EDWARDS und WARREN (1993) untersuchten den Zusammenhang zwischen colorektalen Tumoren, der Invasion der Tumorzellen in das gesunde Gewebe und der Konzentration von D-Dimeren. Patienten mit einer hochgradigen Tumorinvasion hatten erhöhte D-Dimerkonzentrationen. Auch bei Patienten mit Lungentumoren gingen hohe D-Dimerkonzentrationen mit einer schlechten Prognose einher (BUCCHERI et al., 1997). Tumore, die das Gerinnungssystem hochgradig aktivieren, wiesen eine hohe Malignität auf und hämostatische Marker hatten in diesen Fällen einen prognostischen Wert (KEMPIN, 1997; BEER et al., 2002).

Hyperbilirubinämie und auch immunhämolytische Anämie (IHA) verursachten bei ELISA-Messungen falsch-positive D-Dimer-Testresultate. Eine Autoagglutination der Erythrozyten, wie sie unter Umständen bei der IHA vorkommt, rief falsch-positive Testergebnisse bei

Agglutinationstests, die auf Erythrozyten basierten, hervor. Auch Antikörper, die z. B. bei Rheuma auftreten, können mit Antikörpern in D-Dimertests interagieren und positive Tests zur Folge haben. Hypalbuminämie und Kortikosteroide verursachen erhöhte D-Dimerkonzentrationen (CARTER, 1999). In der Studie von CARTER (1999) konnte nicht ausgeschlossen werden, dass die untersuchten Patienten einen Thrombus hatten, was die positiven Testergebnisse im Zusammenhang mit den oben genannten Befunden rechtfertigen würde.

Bei der Hypothyreose des Menschen kamen erhöhte D-Dimerspiegel vor, ohne dass eine klinische Gerinnungsstörung oder Thrombenbildung vorlag (CHADAREVIAN, 1999).

Bedeutung in der Gerinnungsdiagnostik bei Menschen mit DIC

Einige klinische Studien zeigten, dass die Erhöhung von D-Dimeren eine hohe Sensitivität (90 - 100%) bei der Diagnose einer DIC hat (CARR et al., 1986; BICK und BAKER, 1992; WADA et al., 1999; OKAJIMA et al., 2000; YU und PECHET, 2000). Positive D-Dimertestergebnisse hatten eine höhere Sensitivität als Spezifität, da auch Hepatopathien oder Niereninsuffizienz mit erhöhten D-Dimerkonzentration einhergingen (LANE et al., 1984; VAN DE WATER et al., 1986). Deswegen kann eine sichere Diagnose einer DIC nur in Verbindung mit anderen Markern gestellt werden.

BICK und BAKER (1992) bestimmten D-Dimerkonzentrationen bei Menschen mit DIC, ohne DIC und mit Venenthrombosen. 93,7% der Menschen mit DIC wiesen ein positives Testergebnis auf, dabei ergab sich eine durchschnittliche D-Dimerkonzentration von 1.982 ng/ml. 20% der Patienten ohne DIC hatten erhöhte D-Dimerkonzentrationen (durchschnittlich 293 ng/ml). Die durchschnittliche D-Dimerkonzentration in diesen beiden Gruppen war statistisch signifikant unterschiedlich ($p = 0,040$). 50% der Menschen mit Thrombosen wiesen einen positiven D-Dimer-Test auf (durchschnittliche Konzentration 525 ng/ml). Die durchschnittliche D-Dimerkonzentrationen in der Gruppe mit DIC und in der Gruppe mit Thrombosen war signifikant unterschiedlich ($p = 0,041$). Bei 8 von 9 Patienten (LANE et al., 1978), bzw. bei allen Patienten (ELMS et al., 1983) mit DIC lagen erhöhte D-Dimerkonzentrationen vor. BOISCLAIR et al. (1990) konnten eine höhere Sensitivität des Fragmentes E im Vergleich zum D-Dimertest bei einer DIC feststellen. In einer anderen Studie konnte nachgewiesen werden, dass erhöhte D-Dimerkonzentrationen einige Tage vor dem Auftreten einer akuten (klinischen) DIC feststellbar waren (WADA et al., 1999).

In einer Studie wurde bei 58 Patienten mit DIC-Verdacht und 7 gesunden Menschen ein Latexagglutinationstest und ein Immunoblotverfahren zur Messung der D-

Dimerkonzentration verwendet und mit anderen DIC-Markern (Thrombozytenzahl, Fibrinogenkonzentration, FSP-Konzentration) verglichen (CARR et al., 1986). Bei 33 von 65 Patienten konnte eine DIC aufgrund des Vorliegens einer prädisponierenden Grunderkrankung, des klinischen Bildes und der Präsenz von D-Dimeren im Immunoblotverfahren festgestellt werden. Die Patienten litten entweder an einer fulminanten oder einer subakuten DIC. Bei 7 Menschen ohne DIC lagen positive Ergebnisse im Latexagglutinationstest (LA-Test) und negative Ergebnisse im Immunoblot vor. Dies waren Patienten mit einem Testergebnis (LA-Test) zwischen 250 - 500 ng/ml. In anderen Studien wurden ebenfalls falsch-positive Ergebnisse in diesem Konzentrationsbereich mit einem LA-Test festgestellt (HEATON et al., 1987). In der Arbeit von CARR et al. (1986) wurde deswegen ein Referenzbereich von 0 - 500 ng/ml für die D-Dimerkonzentration verwendet. Mit diesem Referenzbereich hatte der D-Dimertest eine Spezifität von 97% und eine Sensitivität von 85% bei der Diagnose einer DIC. Der FSP-Test wies eine Sensitivität von 100% und eine Spezifität von 56% auf. Fünf DIC-Patienten hatten einen negativen D-Dimer-Latexagglutinationstest und einen positiven FSP-Test. Diese Patienten litten an Infektionen und eine Patientin an Bluthochdruck während der Schwangerschaft mit HELP-Syndrom (Hämolyse, erhöhte Leberwerte, Thrombozytopenie). Die Patienten wiesen Symptome einer DIC auf und hatten positive Ergebnisse (D-Dimere) im Immunoblot-Test. Da der FSP-Test in dieser Studie eine höhere Sensitivität als der D-Dimer-Latexagglutinationstest hatte, empfahlen die Autoren, diesen D-Dimertest als Bestätigung für einen positiven FSP-Test durchzuführen. SAXENA et al. (2003) untersuchten die D-Dimerkonzentrationen bei Menschen mit subklinischer DIC und bei Menschen mit klinischer DIC. 90% der Menschen mit subklinischer DIC und 100% der Menschen mit klinischer DIC wiesen positive D-Dimertests auf. In einer Studie wurden D-Dimerkonzentrationen, TAT-Komplexe und Plasmin-Plasmin-Inhibitor-Komplexe (PPIC) bei Menschen mit Sepsis und subklinischer oder klinischer DIC bestimmt (ASAKURA et al., 2006). Die D-Dimerkonzentrationen waren bei Patienten mit klinischer DIC signifikant höher im Vergleich zu Menschen mit subklinischer DIC und zu gesunden Menschen. Es bestand allerdings kein signifikanter Unterschied zwischen gesunden Menschen und Menschen mit subklinischer DIC.

2.4.4 Bedeutung in der Gerinnungsdiagnostik beim Hund

Bedeutung in der Gerinnungsdiagnostik beim Hund mit verschiedenen Erkrankungen

Bei 30 gesunden Hunden, 67 Hunden mit kongestivem Herzversagen, Niereninsuffizienz, Hepatopathien, Neoplasien und chirurgischen Eingriffen und bei 20 Hunden mit thromboembolischen Erkrankungen wurden die D-Dimerkonzentrationen mit einem LA-Test gemessen (NELSON und ANDREASEN, 2003). Die höchsten D-Dimerkonzentrationen wurden im Plasma von Hunden mit thromboembolischen Erkrankungen festgestellt, gefolgt von Tieren mit Hepatopathien. Es wurde eine höhere Sensitivität der D-Dimertests im Vergleich zu den FSP-Tests zur Diagnose einer thromboembolischen Erkrankung errechnet. Bei einer D-Dimerkonzentration von > 500 ng/ml wurde eine Sensitivität von 100% und Spezifität von 70% zur Früherkennung einer TE festgestellt. Bei Konzentrationen > 2000 ng/ml betrug die Spezifität 98,5%, bei einer Sensitivität von 36%. Auch Hunde mit Neoplasien, Herzversagen, Nierenerkrankungen und Hunde nach chirurgischen Eingriffen wiesen positive D-Dimertestergebnisse auf. Kein Hund mit Thrombembolie hatte einen negativen D-Dimertest. Allerdings waren nur die D-Dimerkonzentrationen der Gruppen mit Lebererkrankungen bzw. Thrombembolie signifikant verschieden im Vergleich zur Kontrollgruppe.

OTTO et al. (2000) untersuchten die D-Dimerkonzentration bei Hunden mit Enteritis aufgrund einer Parvovirusinfektion. Obwohl 4 von 9 Hunden klinische Anzeichen einer Thrombose oder Thrombophlebitis durch Venenkatheter aufwiesen und bei einem Hund Thromben bei der pathohistologischen Untersuchung gefunden wurden, hatte keiner der Hunde erhöhte D-Dimerkonzentrationen. 7/9 Hunden hatten positive FSP-Tests. Die Autoren stellten fest, dass bei Hunden mit Parvovirose klinisch feststellbare Thrombosen und Phlebitis vorkamen, und dass diese Hunde an einer Hyperkoagulabilität ohne DIC litten.

Bedeutung in der Gerinnungsdiagnostik bei Hunden mit DIC

In einer der ersten Studien, die den Zusammenhang zwischen D-Dimeren und DIC beim Hund untersuchte, wurde festgestellt, dass ein turbidimetrisches Immunassay eine Sensitivität von 76,5% und eine Spezifität von 94,7% bei 102 Hunden mit DIC aufwies (CALDIN et al., 1997). Später wurde ein Referenzbereich (20 – 280 ng/ml) für D-Dimerkonzentrationen mit diesem Testprinzip erstellt (CALDIN et al., 2000).

Bei 12 gesunden Hunden, 18 Hunden mit DIC, 23 Hunden mit thromboembolischen Erkrankungen und 18 Hunden mit Blutungen wurden verschiedene D-Dimertests ausgewertet

(GRIFFIN et al., 2002). Ein Test basierte auf Immunchromatographie und beinhaltete Ak gegen canine D-Dimere. Dieser POC-Test wurde mit einem humanen D-Dimer-Latex-Agglutinationstest (LA-Test), einem D-Dimer-ELISA (mit Ak gegen canine D-Dimere) und einem FSP-Test verglichen. Nicht bei allen Hunden wurde jeder Test angewendet. Alle Hunde mit DIC hatten einen positiven POC-Test und einen durchschnittlichen Wert von 44 Einheiten/ml (Referenzbereich 0 - 1 Einheit/ml) gemessen mit dem ELISA und der Latexagglutinationstest war bei 9 von 11 Hunden positiv. Bei allen gesunden Hunden war der POC-Test negativ. Hunde mit PTE hatten bei der ELISA-Messung eine D-Dimerkonzentration von durchschnittlich 34 Einheiten/ml und 17 von 19 dieser Hunde wiesen einen positiven POC-Test auf. 10 von 12 Hunden hatten einen positiven Latexagglutinationstest für D-Dimere. Die D-Dimerkonzentration, gemessen bei den Hunden mit Blutungen, betrug im Durchschnitt 14 Einheiten/ml (ELISA). 15 von diesen 18 Tieren wiesen positive POC-Tests auf, und der Latexagglutinationstest war bei allen Tieren positiv. Die D-Dimerkonzentration der Hunde mit Blutungen war signifikant niedriger im Vergleich zu den Hunden mit DIC oder TE. Die Autoren stellten fest, dass verschiedene D-Dimer-Tests zur Diagnose einer DIC, thromboembolischen Erkrankungen und Blutungen bei Hunden geeignet sind, jedoch eine Unterscheidung dieser Erkrankungen nicht ermöglichen. Die Sensitivität und Spezifität der genannten Testsysteme zur Unterscheidung zwischen gesunden Hunden und Hunden mit DIC bzw. Thrombembolie bzw. Blutungen betrug 87,1 - 94,6% und 90 - 100%. Der ELISA erzielte die besten Resultate (Sensitivität: 94,6%, Spezifität: 100%). Der LA-Test erreichte eine Sensitivität von 87,5% und eine Spezifität von 90%. Der POC-Test wies eine Sensitivität von 90% und eine Spezifität von 100% auf.

In einer Studie mit 20 Hunden mit DIC und 30 gesunden Hunden wurden D-Dimerkonzentrationen und FSP-Konzentrationen bestimmt. Die D-Dimere wurden mittels turbidimetrischem Immunassay und Latexagglutinationstest gemessen (STOKOL et al., 2000). Die Autoren erstellten mit einem turbidimetrischen Immunassay Referenzbereiche für D-Dimere von 80 - 390 ng/ml. Der LA-Test und das turbidimetrische Immunassay hatten eine Sensitivität von 100% bzw. 65% und eine Spezifität von 97% bzw. 77% zur Diagnose einer DIC beim Hund. Folgender Schluss konnte aus dieser Studie gezogen werden: Der LA-Test für D-Dimere konnte den FSP-Test bei einer fulminanten DIC ersetzen, weil er spezifischer und sensitiver war. Bei einem DIC-Verdacht sollte der D-Dimertest in Verbindung mit einem FSP-Test eingesetzt werden. Die Effekte anderer Erkrankungen auf D-Dimerkonzentrationen beim Hund müssten untersucht werden, bevor eine definitive Aussage über die Spezifität dieses Tests gemacht werden kann.

SCOTT-MONCRIEFF et al. (2001) konnten bei 16 von 20 Hunden mit immunhämolytischer Anämie erhöhte D-Dimerkonzentrationen (500 - 1000 ng/ml = 8 Hunde; 1000 - 2000 ng/ml = 5 Hunde; > 2000 ng/ml = 3 Hunde) mit einem LA-Test feststellen, wobei nur 9 dieser Hunde eine DIC aufwiesen. Eine mögliche Erklärung dieser hohen D-Dimerkonzentrationen war der Einsatz von Kortikosteroiden, die beim Menschen erhöhte D-Dimerspiegel verursachten (CARTER, 1999).

Andere Autoren untersuchten in einer retrospektiven Studie das Vorkommen von DIC bei 333 Hunden (DIQUELOU et al., 2004). 18 Hunde litten an einer DIC, wobei 17/18 (94,4%) erhöhte FSP- oder D-Dimerkonzentrationen hatten. Die Patienten mit DIC wiesen Neoplasien (Hämangiosarkom, Leukämie, Mamma,- Leber- bzw. Prostatakarzinom; n = 7), Sepsis (Pyometra, septische Arthritis, Parvovirose; n = 4), Magen- bzw. Milzdrehung (n = 4) und verschiedene Erkrankungen (n = 3) auf.

2.4.5 Bedeutung in der Gerinnungsdiagnostik bei der Katze

Bedeutung in der Gerinnungsdiagnostik bei Katzen mit verschiedenen Erkrankungen

BRAZZELL und BORJESSON (2007) untersuchten die Aussagekraft eines D-Dimertests (turbidimetrischer Immunassay) bei 13 Katzen mit Kardiomyopathie und 30 Katzen mit anderen Erkrankungen im Vergleich zu 30 gesunden Katzen. Der Referenzbereich für die D-Dimerkonzentration war 0 - 200 ng/ml. 8/36 Katzen ohne DIC hatten erhöhte D-Dimerkonzentrationen, wobei 3 dieser 8 Katzen ansonsten keine veränderten Gerinnungstests (Thrombozytenzahl, aPTT, PT, FSP-Konzentration, veränderte Erythrozytenmorphologie) und 2 dieser 8 Katzen einen veränderten Test aufwiesen. 2/8 Katzen hatten zwei, und eine Katze drei veränderte Gerinnungsparameter. Die drei höchsten D-Dimerkonzentrationen dieser Studie wurden bei Katzen mit chronischer Cholangiohepatitis (820 ng/ml), Sarkom des Perikards und Mastzelltumor der Milz (980 ng/ml) und diabetischer Ketoazidose (1002 ng/ml) gemessen.

Andere Autoren untersuchten die D-Dimerkonzentrationen bei 20 gesunden und 20 kranken Katzen (FOX et al., 2005). Neun von 20 kranken Katzen hatten erhöhte D-Dimerkonzentrationen (2 Katzen 250 - 500 ng/ml, 4 Katzen 500 - 1000 ng/ml, 3 Katzen 1000 - 2000 ng/ml). Alle gesunden Katzen wiesen ein negatives Testergebnis auf. Erkrankungen, die mit einem negativen D-Dimertestergebnis einhergingen, waren: Bluthochdruck (n = 1), neurologische Erkrankung (n = 1), hypertrophe Kardiomyopathie (n = 1), Inflammatory Bowel Disease (n = 1), multisystemische Erkrankungen wie Tumore (n = 6) und infektiöse

Erkrankungen (n = 1). Erkrankungen der Katzen mit einem positiven Testergebnis wurden nicht veröffentlicht.

Bedeutung in der Gerinnungsdiagnostik bei Katzen mit DIC

3/7 Katzen mit DIC wiesen erhöhte D-Dimerkonzentrationen auf. Die Katzen litten an Gallenblasenadenom (680 ng/ml), Cholangiohepatitis (740 ng/ml) und Fieber unklarer Genese mit eitriger Entzündung der Abdominallymphknoten (370 ng/ml) (BRAZZELL und BORJESSON, 2007).

3 Eigene Untersuchungen

3.1 Ermittlung von Referenzbereichen

Zur Ermittlung der Referenzbereiche wurde das Blut von 20 gesunden Katzen untersucht. Im Rahmen einer Routineuntersuchung wurde eine klinische Allgemeinuntersuchung, eine hämatologische und eine klinisch-chemische Blutuntersuchung durchgeführt. Die hämatologische Untersuchung bestand aus einer manuellen Thrombozytenzählung und einer maschinellen Bestimmung von Hämoglobingehalt, MCV, MCHC, MCH, Erythrozytenzahl, Hämatokrit und Leukozytenzahl. Im Rahmen der klinisch-chemischen Untersuchung wurden die Natrium-, Kalium-, Phosphat-, Kalzium-, Glukose- und Bilirubinkonzentration gemessen. Des Weiteren wurde die Harnstoff- und Kreatininkonzentration sowie die Enzymaktivität von Alanin-Aminotransferase (ALT), Aspartat-Aminotransferase (AST), Glutamat-Dehydrogenase (GLDH), Alkalischer Phosphatase (AP) und die Protein- und Albuminkonzentration bestimmt. Mit den Werten der 20 Katzen wurden Referenzbereiche für diese Studie berechnet, dabei wurde der 5%- und 95%-Bereich der Maximal- und Minimalwerte verwendet. Ein Blutausschrieb jeder Katze wurde auf das Vorhandensein von Schistozyten untersucht.

Für das Gerinnungsprofil wurde die aktivierte partielle Thromboplastinzeit (aPTT), die Prothrombinzeit (PT), die Thrombinzeit (TT), die Antithrombin- (AT) Aktivität und die D-Dimerkonzentration bestimmt. Es wurde ein Plasmapool, der sich aus gleichen Mengen Plasmas der 20 Katzen zusammensetzte, für die Eichung des Gerätes zur AT-Bestimmung und zur Überprüfung der verschiedenen Chargen des Testkits für die Gerinnungsdiagnostik angefertigt.

3.2 Patienten

In der Zeit von Juli 2004 bis August 2005 wurde in einer prospektiven Untersuchung der Gerinnungsstatus von 48 Katzen, die an verschiedenen Krankheiten litten und in der Klinik für kleine Haustiere, Freie Universität Berlin, vorgestellt wurden sowie von 20 gesunden Katzen bestimmt. Das Patientengut setzte sich aus Katzen verschiedener Rassen, verschiedenen Alters und Geschlechts zusammen.

Bei jedem Patienten wurde eine Anamnese sowie eine klinische Allgemeinuntersuchung durchgeführt. Zur weiteren Einschätzung des Gesundheitszustandes wurde bei jedem Tier eine hämatologische und klinisch-chemische Blutuntersuchung durchgeführt. Außerdem wurden je nach Erkrankung Röntgenbilder, Ultraschalluntersuchungen, computertomographische Untersuchungen, serologische Blutuntersuchungen, Harnuntersuchungen, Probelaparotomien mit Organbiopsien, sowie Organpunktionen und pathohistologische Untersuchungen durchgeführt.

Das Gerinnungsprofil bestand aus den Parametern aPTT, PT, TT, Thrombozytenzahl und AT-Aktivität. Außerdem wurden bei allen Tieren die D-Dimerkonzentration und Schistozytzahl bestimmt. Die aPTT, PT und TT wurden innerhalb der ersten 30 Minuten nach der Blutentnahme bestimmt, der Rest des Zitratplasmas wurde portioniert bei -50 °C eingefroren und die AT-Aktivität und die D-Dimerkonzentration nach ca. 5 - 6 Monaten gemessen.

3.3 Methoden

3.3.1 Anamnese und allgemeine Untersuchung

Bei der Anamnese wurde unter anderem folgendes berücksichtigt: Vorstellungsgrund und Symptome, Erkrankungsdauer, Haltungsform (Freigänger/Wohnungskatze, Einzeltier/Gruppenhaltung), Vorbehandlungen durch den Haustierarzt (Medikamentengabe, Impfzeitpunkt) und Anzeichen für eine erhöhte Blutungsneigung oder frühere Blutungsperioden. Im Rahmen der allgemeinen Untersuchung wurde insbesondere auf folgende Punkte geachtet: Rektaltemperatur, Schleimhautfarbe, kapilläre Füllungszeit, Palpation der Lymphknoten, Bestimmung der Atem- und Pulsfrequenz, Herzfrequenz und -töne, Palpation des Abdomens, Anzeichen für eine erhöhte Blutungsneigung in der Haut und in den Schleimhäuten und Harn- und Kotfarbe.

3.3.2 Blutentnahme

Die Blutentnahme erfolgte aus der Vena cephalica antebrachii, der Vena femoralis oder der Vena jugularis. Der Venenbereich wurde geschoren, gereinigt, mit Alkohol desinfiziert und die gestaute Vene mit einer Kanüle (Sterican[®], 19 G, Firma Braun, Melsungen) punktiert. Bei Punktionen der V. jugularis wurde eine 2 ml Spritze (Firma Braun, Melsungen) und eine Kanüle der Größe 24 G (Sterican[®], Firma Braun, Melsungen) verwendet. Die ersten Milliliter

Blut wurden für die klinische Chemie und die Hämatologie verwendet. Dabei wurde für die klinische Chemie 1 – 1,5 ml Blut in einem Lithium-Heparinat-Röhrchen (Sarstedt, Nümbrecht) und für die hämatologische Untersuchung ca. 1 ml Blut in einem Kalium-EDTA Blutröhrchen (Sarstedt, Nümbrecht) aufgefangen. Im Anschluss wurden 1,8 ml Blut mit einem Polypropylenröhrchen (Sarstedt, Nümbrecht), in dem 0,2 ml 3,13% Natriumzitrat (Braun, Melsungen) vorgelegt waren (Verhältnis Zitrat : Blut 1:10), aufgefangen und sofort vorsichtig geschwenkt. Bei Blutentnahmen aus der V. jugularis wurde das Blut schnellstmöglich aus der Spritze in das mit Zitrat gefüllte Röhrchen umgefüllt. Es wurde auf eine zügige Blutentnahme und einen kurzzeitigen venösen Stau geachtet, um eine unerwünschte Aktivierung von Blutgerinnung und Fibrinolyse zu vermeiden.

3.3.3 Aufbereitung der Blutproben

Das Zitratblut wurde direkt nach der Blutentnahme in einer Zentrifuge (Labofuge 400, Thermo Elektron GmbH, Dreieich) 5 Min. bei 3500 U/min zentrifugiert. Der Überstand wurde abpipetiert, sofort untersucht oder portioniert in Tiefgefrier Röhrchen (Mikroröhre[®], Sarstedt, Nümbrecht) überführt und bis zur Untersuchung bei –50 °C gelagert. Sofort nach dem vollständigen Auftauen auf Raumtemperatur erfolgte eine Untersuchung der Proben.

Die manuelle Zählung der Thrombozyten sowie die Anfertigung des Blutausstrichs erfolgte unmittelbar nach der Blutentnahme aus Kalium-EDTA-Blut.

3.3.4 Hämatologische Untersuchung

Hämoglobingehalt, MCV, MCHC, MCH, Erythrozyten-, Leukozyten-, Thrombozytenzahl sowie Hämatokritwert wurden mit dem maschinellen Multiparameter Hämatologie-Analysegerät Cell-Dyn 3500 (Abbott, Wiesbaden) aus Kalium-EDTA-Blut bestimmt.

Für die manuelle Thrombozytenzählung wurde ein Thrombo Plus[®]-Röhrchen (Sarstedt, Nümbrecht) mit 0,1 ml Kalium-EDTA-Blut gefüllt und mit dem Inhalt vermischt und 10 Min. gewartet. Danach wurde eine Neubauer Zählkammer (Marienfeld, Lauda-Königshofen) mit der lysierten Blutprobe beschickt. Im Folgenden wurde die Zählkammer 5 Min. stehengelassen, um eine Sedimentation der Zellen zu erreichen. Die Auszählung der Thrombozyten erfolgte unter einem Phasenkontrastmikroskop (400fache Vergrößerung; Olympus, Modell CX31LBSF, Olympus Corporation, Tokio, Japan) in 5 Gruppenquadraten. Die Thrombozyten stellten sich als dunkle Körper mit hellem Hof oder als leuchtende Körper

dar. Lagen Tc-Aggregate vor, wurden die zusammengeballten Tc annäherungsweise gezählt. Das Zählresultat wurde mit dem Faktor 1.000 multipliziert, um die Anzahl an Tc/ μ l Blut zu erhalten.

Für die Bestimmung der Schistozytenzahl wurde ein Tropfen Kalium-EDTA-Blut auf einem Objektträger ausgestrichen und nach Pappenheim gefärbt (Hemomat K, Biomed, Oberschleißheim). Die morphologische Beurteilung erfolgte mit einem Lichtmikroskop bei 1000-facher Vergrößerung. Zur semiquantitativen Beurteilung wurde das Schema von WEISS (1984) angewendet. Es wurden in 5 zufällig ausgewählten mikroskopischen Feldern Schistozyten gezählt und dann der Mittelwert pro 1000x-Gesichtsfeld ausgerechnet. Es folgte eine Graduierung des durchschnittlichen Schistozytengehalts pro Gesichtsfeld nach folgendem Schema: 1 – 2 Schistozyten (1+), 3 – 8 Schistozyten (2+), 9 – 20 Schistozyten (3+), >20 Schistozyten (4+).

3.3.5 Klinisch-chemische Blutuntersuchung

Die Laborparameter Natrium, Kalium, Phosphat, Kalzium, Glukose, Harnstoff, Kreatinin, Gesamteiweiß, Albumin, Bilirubin, ALT, AP, GLDH und AST wurden mit dem Analyseautomaten Konelab 30i (Thermo Elektron GmbH, Dreieich) aus Heparinplasma bestimmt.

3.3.6 FIV- und FeLV-Serologie

Untersuchungen auf eine FeLV (Felines Leukämievirus)- oder eine FIV (Felines Immundefizienzvirus)- Infektion erfolgten nach Herstelleranweisung mit dem kommerziell erhältlichen Testkit FASTtest[®] FIV und FASTtest[®] FeLV (Mega Cor Diagnostik, Hörbranz, Österreich). Dabei erfolgte immunchromatographisch ein qualitativer Nachweis des p27-FeLV-Antigens bzw. von Antikörpern gegen das Glykoprotein 40 (gp 40) des FIV. Bei einem positiven Befund erfolgte eine Verifizierung mittels ELISA (Laboklin, Bad Kissingen).

3.3.7 Coronavirus-Serologie

Diese Untersuchung wurde in einem Fremdlabor (Laboklin, Bad Kissingen) durchgeführt. Dort wurden mittels Immunfluoreszenz Ak-Titer gegen feline Coronaviren bestimmt.

3.3.8 Untersuchung auf feline Parvoviren

Mit Hilfe einer Polymerase Kettenreaktion (PCR) erfolgte im Kot der Nachweis von feline Parvoviren (Institut für Virologie, Justus-Liebig-Universität, Giessen).

3.4 Hämostaseologische Untersuchung

3.4.1 Durchführung koagulometrischer Untersuchungen

Die aPTT, PT und TT wurden innerhalb der ersten 30 Min. nach der Blutentnahme bestimmt, der Rest des Zitratplasmas wurde portioniert eingefroren. Die AT-Aktivität und die D-Dimerkonzentration wurden später bestimmt. Die koagulometrischen Tests wurden an einem Koagulometer nach Schnitger und Gross (Amelung, Lemgo) durchgeführt. Das Gerät wurde mindestens 15 Min. vor den Untersuchungen zum Vorwärmen eingeschaltet. In einem Kunststoffröhrchen wurden die für den jeweiligen Testansatz spezifischen Reagenzien zunächst bei 37 °C inkubiert. Beim Hinzupipettieren des Startreagenz setzte sich eine Stoppuhr automatisch in Gang und registrierte die Zeit in Sekunden bis zur Fibrinbildung.

3.4.2 Bestimmung der Prothrombinzeit

Die PT wurde mit dem Test „Hepato Quick“ (Diagnostica Stago, Asnieres, Frankreich) bestimmt. In dem Test wurde ein nach Owrens modifiziertes Thromboplastinreagenz (mit Thromboplastin aus Kaninchenhirnen) verwendet. Dem Reagenz war Rinderplasma zugesetzt, welchem durch Adsorption an Bariumsulfat die Faktoren II, VII und X entzogen wurden. Das Rinderplasma war eine Quelle von Fibrinogen und Faktor V. Gemäß der Herstellervorschrift wurden 100 µl Zitratplasma mit 1 ml Owrens Veronal Puffer vermischt und so eine Verdünnung hergestellt. 100 µl dieser Verdünnung wurden mit 200 µl Thromboplastinreagenz 2 Min. bei 37 °C inkubiert. Der Gerinnungsvorgang wurde dann mit 100 µl Kalziumchlorid ausgelöst und die Zeit in Sekunden bis zur Bildung eines Gerinnsels gemessen.

3.4.3 Bestimmung der aktivierten partiellen Thromboplastinzeit

Die Messung der aPTT wurde mit dem Testkit „Pathromtin SL“ der Firma Dade Behring, Marburg gemäß den Herstellervorschriften durchgeführt. Die Inkubation des Plasmas mit Phospholipiden (partielle Thromboplastine) und einer Aktivatorsubstanz führte zu einer Gerinnungsfaktoraktivierung (F XII und F XI). Durch die Zugabe von Kalzium-Ionen wurde die weitere Aktivierung der Gerinnungskaskade bis zur Fibrinbildung ermöglicht. 100 μ l Plasma wurden zusammen mit 100 μ l Thromboplastinlösung (bestehend aus Silicodioxidpartikeln und Gemüsephospholipiden) 2 Min. inkubiert. Danach wurde zur Auslösung des Gerinnungsvorgangs 100 μ l Kalziumchlorid hinzugefügt und die Zeit bis zur ersten Gerinnselbildung gemessen.

3.4.4 Bestimmung der Thrombinzeit

Zur Bestimmung der TT wurde das Testkit „Thrombin Reagent“ (Diagnostica Stago, Asnieres, Frankreich) verwendet. Das Thrombinreagenz (Humanthrombin) wurde mit 2 ml destilliertem Wasser aufgelöst und 30 Min. stehengelassen. Dann wurden 200 μ l Plasma 2 Min. bei 37 °C inkubiert. Zur Auslösung der Gerinnung wurden 200 μ l Reagenz hinzugefügt und die Zeit bis zur Gerinnselbildung gemessen.

3.4.5 Bestimmung der Antithrombin-Aktivität

Die Aktivität des AT wurde mit dem Analyseautomaten Konelab 30i (Thermo Elektron GmbH, Dreieich) durchgeführt. Das AT in der Probe verband sich mit dem im Reagenz (Technochrom AT modular, Technoclone GmbH, Wien, Österreich) enthaltenen Thrombin. So entstand ein AT-Thrombin-Heparin-Komplex und Restthrombin. Das Restthrombin reagierte mit einem chromogenen Substrat, wobei p-Nitroanilin gebildet und photometrisch gemessen wurde. Die Extinktionszunahme war umgekehrt proportional zur AT-Aktivität.

Ablauf: 7,5 μ l der Plasmaprobe wurden mit 20 μ l Kochsalzlösung vermischt. Das Gerät fügte 150 μ l Thrombinpufferlösung hinzu, vermischte die Substanzen und inkubierte sie 300 Sek. bei 25 °C. Danach wurden 20 μ l des Startreagenz (Thrombinlösung) zugegeben. Nach einer Inkubation von 90 Sekunden bei 37 °C wurde das chromogene Substrat hinzugefügt (200 μ l) und es folgte eine Extinktionsmessung bei 405 nm Wellenlänge. Die Extinktionsdifferenzen

wurden in 25 Sek. Abständen gemessen, mit Hilfe einer Bezugskurve ausgewertet und in % AT-Aktivität umgerechnet.

Zur Kalibrierung des Gerätes wurde Coagulation Reference (Technoclone, Wien, Österreich) verwendet. Als Kontrollen wurden zum einen die vom Hersteller mitgelieferte Coagulation Control A (verändert, 50% AT-Aktivität) und Coagulation Control N (normal, 100% AT-Aktivität) sowie ein laborinterner Standard verwendet. Letzterer wurde aus einem Plasmapool von 20 klinisch gesunden Katzen hergestellt.

3.4.6 Bestimmung der D-Dimere

Zur Bestimmung der D-Dimere wurde der semiquantitative Latexagglutinationstest „Accuclot D-Dimere“ (Sigma Diagnostics[®], St. Louis, USA) gemäß den Herstellervorgaben verwendet. Das positive und das negative Kontrollplasma beinhaltete Humanplasma, wobei das positive Kontrollplasma mit D-Dimeren angereichert war. Zur Vorbereitung wurden das positive und negative Kontrollplasma mit 200 μ l Pufferlösung (gepufferte Kochsalzlösung) aufgelöst und 10 Min. stehengelassen. Anschließend wurden jeweils 20 μ l Probe, 20 μ l positives Kontrollplasma und 20 μ l negatives Kontrollplasma auf eine schwarze Testkarte pipettiert. Neben der Probe und dem Kontrollplasma wurde jeweils 20 μ l Latexsuspension aufgebracht, die Proben mit der Latexsuspension mit Hilfe eines Kunststoffstäbchens vermischt und eine Stoppuhr gestartet. Die Testkarten wurden vorsichtig geschwenkt und nach 180 - 200 Sek. wurden die Proben auf Agglutination überprüft. Bei einer Agglutination war die Flüssigkeit inhomogen und aggregierende Partikel waren in der Mischung sichtbar. Die Negativkontrolle erschien milchig-trüb und homogen. Eine Agglutination in einer unverdünnten Probe wies auf eine D-Dimerkonzentration von mindestens 250 - 500 ng/ml hin. Anschließend wurde eine 1 : 2 Verdünnung mit der Pufferlösung durchgeführt. Dazu wurden 50 μ l Plasma mit 50 μ l Pufferlösung versetzt und durchmischt. Es wurde ein erneuter Agglutinationstest durchgeführt. War dieser Test wiederum positiv, konnte von einer D-Dimerkonzentration von mindestens 500 - 1000 ng/ml Plasma ausgegangen werden und es wurde eine 1 : 4 Verdünnung angefertigt. Wurde diese Verdünnung positiv getestet, lag eine D-Dimerkonzentration von mindestens 1000 - 2000 ng/ml vor. Eine positiv bewertete 1 : 8 Verdünnung der Plasmaprobe entsprach einer D-Dimerkonzentration von über 2000 ng/ml.

3.5 Diagnose der DIC

Zur Diagnose einer DIC mussten folgende Voraussetzungen erfüllt sein:

- a) Die Katze litt an einer Grunderkrankung.
- b) Mindestens 3 der folgenden Kriterien waren vorhanden: Thrombozytopenie (Tc manuell gezählt), verlängerte aPTT, PT, TT, Schistozyten im Blutausstrich und verringerte AT-Aktivität. Eine Verlaufskontrolle der Gerinnungsparameter wurde über maximal 2 Tage durchgeführt. Wenn die Katzen innerhalb dieser Zeit bei einer der beiden Messungen die DIC-Kriterien erfüllten, wurden sie als DIC-Patient eingestuft.

3.6 Röntgen- und Ultraschalluntersuchungen

Von Thorax und Abdomen wurden bei den meisten Katzen Röntgenaufnahmen (Gerät: „Optimus, Bucky Diagnostic“, Philips, Hamburg) im latero-lateralen und ventro-dorsalen Strahlengang angefertigt. Bei einigen Katzen wurden Abdomen oder Thorax mittels Ultraschall (Gerät: V. 300, Kontron Instruments, Montigny le Bretonneux, Frankreich) untersucht.

3.7 Analyse von Körperhöhlenergüssen

Das gewonnene Material wurde hinsichtlich der Farbe, Transparenz und Konsistenz makroskopisch beurteilt, das Gesamteiweiß und das spezifische Gewicht wurden mittels Refraktometer (A. Krüss, Optronic) bestimmt. Zusätzlich wurde die Zahl kernhaltiger Zellen gezählt (Zählkammer nach Neubauer), ein Direkt- oder Sedimentausstrich angefertigt, nach Pappenheim (Hemomat-K, Biomed, Oberschleißheim) angefärbt und zytologisch beurteilt. Bei Durchführung einer Rivaltaprobe wurde ein Reagenzröhrchen mit destilliertem Wasser gefüllt und mit einigen Tropfen Eisessig vermischt. Bei einer positiven Rivaltaprobe verfärbte sich der zupipettierte Punktattropfen rauchig-trüb. In stark positiven Proben behielt der Tropfen seine kugelige Gestalt und hing gestielt von der Oberfläche der verdünnten Eisessiglösung herab.

3.8 Zytologie

Bei einigen Katzen wurden Organe oder Umfangsvermehrungen durch die Haut oder bei chirurgischen Eingriffen direkt punktiert. Die Feinnadelaspirate wurden auf Objektträgern ausgestrichen, fixiert (Lufttrocknung) und nach Pappenheim (Hemomat-K, Biomed, Oberschleißheim) oder nach Wright (Hemafix, Biomed, Oberschleißheim) gefärbt. Anschließend wurden die Zellmorphologie und die Zellzahl zytologisch beurteilt.

3.9 Mikrobiologische Untersuchungen

Bei Verdacht auf eine bakterielle Infektion wurden Tupferproben oder Blutkulturen vom Institut für Mikrobiologie und Tierseuchen der FU Berlin untersucht. Dabei wurde die Keimart bestimmt und z. T. ein Resistenztest durchgeführt.

3.10 Pathohistologische Untersuchungen

Biopsien, euthanasierte oder verstorbene Katzen wurden nach Möglichkeit pathohistologisch untersucht (Institut für Veterinärpathologie, FU Berlin).

3.11 Statistik

Die Statistik wurde mit dem SPSS-10-Programm für Windows (Microsoft®) durchgeführt. Dabei wurden Minimum, Maximum, Median und Standardabweichung bestimmt. Aus den Werten der Hämatologie und klinischen Chemie wurden Referenzbereiche für diese Studie berechnet. Dabei wurde der 5%- und 95%-Bereich der Maximal- und Minimalwerte verwendet. Die Spezifität des D-Dimertests war die Prozentzahl negativer Tests bei Patienten, die die DIC-Kriterien nicht erfüllten und die Sensitivität war die Prozentzahl positiver Tests bei Patienten, die die DIC-Kriterien erfüllten.

Außerdem wurde der nichtparametrische U-Test nach Mann und Whitney zur Ermittlung eines signifikanten Unterschieds der D-Dimerkonzentration bei Katzen, die die DIC-Kriterien erfüllten und bei Katzen, die die Kriterien nicht erfüllten, durchgeführt. Der U-Test von Mann und Whitney dient dem Vergleich zweier unabhängiger Stichproben, die nicht die Voraussetzung der Normalverteilung erfüllen müssen. Die Ergebnisse der Signifikanztests

waren aufgrund der geringen Stichprobenzahl deskriptiv zu bewerten und nicht zwangsläufig auf eine ganze Population zu verallgemeinern.

4 Ergebnisse

4.1 Referenzbereiche für Hämatologie, klinische Chemie und Hämostase

Es wurden 20 Katzen der Rasse Europäisch Kurzhaar (EKH) zur Bestimmung von Referenzwerten für die PT, aPTT, TT, die AT-Aktivität und die D-Dimerkonzentration untersucht. Ihr Alter lag zwischen einem und 11 Jahren, das Durchschnittsalter betrug 4 Jahre (Median [M] = 3). Dabei handelte es sich um 7 weibliche, 10 männliche, 2 weiblich-kastrierte und ein männlich-kastriertes Tier. Die Katzen wiesen eine unauffällige Allgemeinuntersuchung auf. Vier Katzen wurden aufgrund einer Knochenimplantatentfernung, 6 Katzen aufgrund einer Kastration und 10 Katzen als Blutspender vorgestellt. Alle Tiere waren nüchtern. Die Messung von PT, aPTT, TT, AT-Aktivität und D-Dimerkonzentration ergab den in Tab. 7 angegebenen Referenzbereich. Bei keinem gesunden Tier wurden im Blutausschlag Schistozysten gefunden. Die Werte der Hämatologie und klinischen Chemie sind in Tab. 8 aufgeführt.

Tab. 7: Referenzbereiche der Gerinnungsparameter PT, aPTT, TT, AT-Aktivität und D-Dimerkonzentration (erstellt aus dem 5- und 95%-Bereich der Minimal- und Maximalwerte von 20 gesunden Katzen)

Parameter	Referenzbereich	Minimum	Maximum	Mittelwert	s	M
PT (Sek.)	20,6 - 27,8	20,6	27,8	24	1,6	23,1
aPTT (Sek.)	17,0 - 26,7	16,9	26,7	23	2,7	24
TT (Sek.)	10,0 - 20,0	10	20	16	2,5	17
AT-Aktivität (%)	80 - 113	80	113	99,4	8,6	99,6
D-Dimere (ng/ml)	0 - 250					

G = Giga, mmol = Millimol, μ mol = Mikromol, IU = Internationale Einheiten, T = Tera, fl = Femtoliter, pg = Pikogramm, s = Standardabweichung, M = Median

Tab. 8: Referenzbereiche für Hämatologie und klinische Chemie

(erstellt aus dem 5- und 95%-Bereich der Minimal- und Maximalwerte von 20 gesunden Katzen)

Parameter	Referenzbereich	Minimum	Maximum	Mittelwert	s	M
Tc (G/l)	176 - 499	175	507	278	77,6	265
Hkt (l/l)	0,29 - 0,56	0,29	0,56	0,45	0,6	0,46
Leuko (G/l)	3,4 - 11,3	3,4	11,4	7,2	1,2	6,4
RBC (T/l)	6,7 - 13	6,6	13,1	9,9	1,6	10,2
Hb (mmol/l)	6,0 - 11,0	5,6	11,2	8,8	1,2	8,8
MCV (fl)	41 - 48	41	48	44,8	2,4	45
MCH (fmol)	0,8 - 1	0,8	1	0,9	0,1	0,9
MCHC (mmol/l)	19 - 21	19	21	20	0,5	20
Na (mmol/l)	146 - 158	146	158	153	2,9	153
K (mmol/l)	3,3 - 4,4	3,3	4,4	3,8	0,3	3,8
Ca (mmol/l)	2,3 - 3,0	2,3	3	2,6	0,2	2,7
P (mmol/l)	1,1 - 1,9	1,1	1,9	1,4	0,2	1,4
Glc (mmol/l)	5,0 - 10,0	5	10	6,1	1	5,9
Harnstoff (mmol/l)	5,7 - 11,9	5,7	11,9	9	1,6	8,8
Krea (μ mol/l)	70,7 - 168,6	70,7	168,6	133	26,5	132
Prot (g/l)	58 - 81	58	81	70	6	67
Alb (g/l)	27 - 36	27	36	31	2	32
ALT (IU/l)	32 - 86	32	86	60	16	56
AST (IU/l)	14 - 35	14	35	21	5,1	21
GLDH (IU/l)	0 - 15	0	15	5	5	4
AP (IU/l)	20 - 76	20	76	44	15,3	39
Bili (μ mol/l)	1,7 - 3,4	1,7	3,4	2,1	0,7	2,1

Legende siehe Tab. 7

4.2 Infektionskrankheiten und entzündliche Erkrankungen (n = 24)

Feline Infektiöse Peritonitis (FIP) (n = 3)

Signalement, klinische Befunde

Es handelte sich um eine Kartäuserkatze (Nr. 1), m, 1 Jahr, eine BKH (Nr. 2) mk, 1 Jahr und eine EKH (Nr. 3) wk, 2 Jahre. Vorberichtlich waren die Katzen Nr. 1 und 3 inappetent und matt und die Katze Nr. 2 fraß seit einer Woche schlecht und hatte Gewichtsverlust. Katze Nr. 2 hatte eine erhöhte Körpertemperatur (39,7 °C), zwei Katzen (Nr. 1 und 2) ikterische Schleimhäute und Katze Nr. 3 blass-rosa Schleimhäute. Zwei Katzen (Nr. 1 und 3) wiesen ein umfangvermehrtes Abdomen auf.

Hämatologie und klinische Chemie

In zwei Fällen konnte eine Anämie, bei zwei Katzen eine Thrombozytopenie und bei einer Katze eine Leukozytose festgestellt werden. Katze Nr. 1 wies eine Hypokaliämie und eine Hypokalzämie auf. Eine Hyperbilirubinämie lag in allen drei Fällen vor. Ein Tier hatte eine Hyperproteinämie (Nr. 2), zwei Katzen (Nr. 1 und 2) wiesen eine Hypalbuminämie auf. Bei Katze Nr. 1 und 2 war die AST und bei Katze Nr. 1 die GLDH erhöht (Tab. 9).

Plasmatische Gerinnung, Schistozyten und D-Dimerkonzentrationen

Katze Nr. 1 hatte eine verlängerte PT, aPTT und TT, einen Tag später war die PT 43,8 Sek., die aPTT 20 Sek., die TT 42 Sek., die AT-Aktivität 100% und die Tc-Zahl 85 G/l. Bei Katze Nr. 2 war die PT verlängert und die AT-Aktivität erniedrigt, einen Tag später waren PT (24 Sek.), aPTT (21 Sek.), TT (15,8 Sek.), AT-Aktivität (96%) und Tc-Zahl (220 G/l) im Referenzbereich. Im 3. Fall war die TT verlängert und es befanden sich Schistozyten im Ausstrich (einmalige Messung). Alle Katzen wiesen erhöhte D-Dimerkonzentrationen und zwei Katzen Schistozytenzahlen von 2+ auf (Tab. 10).

Tab. 9: Ergebnisse der Blutuntersuchungen bei 3 Katzen mit FIP

Parameter	Katze 1	Katze 2	Katze 3
Tc (G/l)	129	100	180
Leukozyten (G/l)	9,9	10	15,8
Hkt (l/l)	0,31	0,18	0,26
Na (mmol/l)	147	147	155
K (mmol/l)	3,2	4,3	4,4
Ca (mmol/l)	2,1	2,4	n.b.
P (mmol/l)	1,8	1,7	n.b.
Glc (mmol/l)	6,4	5,2	8,5
Harnstoff (mmol/l)	7	6	7
Krea (μ mol/l)	63	81	97
Prot (g/l)	58	96	80
Alb (g/l)	18	25	n.b.
ALT (IU/l)	53	80	26
AST (IU/l)	117	275	n.b.
GLDH (IU/l)	24	6	n.b.
AP (IU/l)	26	20	n.b.
Bili (μ mol/l)	128	56	19

n.b. = nicht bestimmt, veränderte Werte fettgedruckt

Tab. 10: Plasmatische Gerinnung, Schistozyten und D-Dimerkonzentrationen bei 3 Katzen mit FIP

Parameter	Katze 1	Katze 2	Katze 3
PT (Sek.)	38,3	29,3	22,5
aPTT (Sek.)	28	23,4	25,5
TT (Sek.)	34	10,1	26,2
AT-Aktivität (%)	98	74	93
D-Dimere (ng/ml)	500-1000	500-1000	500-1000
Schistozyten	2+	2+	1+

Abweichungen fettgedruckt

Diagnose einer DIC

Katze Nr. 1: Thrombozytopenie, Schistozyten, Verlängerung von PT, aPTT und TT.

Katze Nr. 2: Thrombozytopenie, Schistozyten, verlängerte PT und AT-Aktivitätsverminderung. Beide Katzen wiesen positive D-Dimertests auf.

FeLV-/FIV- und Coronavirus-Serologie

Katze Nr. 1 hatte einen Coronavirus-Antikörper (Ak)-Titer von 1 : 400, die FeLV und FIV Tests waren genauso wie bei Katze Nr. 2 negativ. Katze Nr. 2 wurde nicht auf Coronavirus-Ak getestet und bei der dritten Katze wurde keiner der Tests durchgeführt.

Röntgen- und Ultraschallbefunde

Auf dem Röntgenbild des Abdomens war bei Katzen Nr. 1 und 3 ein Detailverlust zu erkennen. Im Rahmen der Ultraschalluntersuchung wurde jeweils Flüssigkeit durch Punktion gewonnen. Bei Katze Nr. 2 waren die Röntgenbilder von Thorax und Abdomen unauffällig, bei der Ultraschalluntersuchung wurde ebenfalls freie Flüssigkeit in der Bauchhöhle festgestellt.

Analyse der Körperhöhlenergüsse

Die Analyse des Bauchhöhlenergusses ergab in allen drei Fällen ein gelbes, zähflüssiges Exsudat. Hierbei lag der Proteingehalt bei 3,2, 4,8 und 5,6 g/dl, das spezifische Gewicht bei 1023, 1032 und 1035. Katze Nr. 3 wies eine Zellzahl von 348/ μ l auf, die Zellzahl wurde bei den anderen Tieren nicht ermittelt. Bei den zytologischen Untersuchungen konnten bei der ersten Katze vereinzelt neutrophile Granulozyten, Mesothelzellen, Lymphozyten und Makrophagen festgestellt werden, bei den anderen Tieren wurde keine Zytologie durchgeführt. Die Rivaltaprobe war in allen Fällen positiv.

Verlauf und histopathologische Untersuchung

Katze Nr. 1 und 2 wurden nach 2 bzw. 4 Tagen euthanasiert. Bei Katze Nr. 1 war vor der Euthanasie eine Leberbiopsie (hochgradige, subakute, pyogranulomatöse Hepatitis und Vaskulitis mit Nekrosen in der Leber) entnommen worden. Bei Katze Nr. 2 wurden histopathologisch entzündliche Veränderungen von Pankreas, Leber, Lunge und Magen-Darm-Trakt mit granulomatösem Charakter festgestellt. Außerdem lagen eine dilatative Kardiomyopathie, eine chronische Nephropathie, eine Rhinitis mit Nekrose der Conchae nasalis und degenerative Leberveränderungen vor. Katze Nr. 3 wurde nach einem Tag

euthanasiert. Bei der Sektion wurde 300 ml gelbes, gelierendes Exsudat in der Bauchhöhle sowie miliare Granulome im großen Netz und in der Leber gefunden. Außerdem bestand eine Perihepatitis und Perisplenitis fibrinosa.

Panleukopenie (n = 1)

Signalement, klinische Befunde

Es handelte sich um einen einjährigen Maine Coon Kater mit Apathie, Vomitus und Inappetenz, der mit Amoxicillin und Enrofloxacin vorbehandelt war.

Hämatologie und klinische Chemie

Auffällige Befunde waren eine ggr. Thrombozytopenie und hgr. Leukopenie, außerdem bestanden eine Hypoproteinämie und Hypalbuminämie (Tab. 11).

Plasmatische Gerinnung, Schistozyten und D-Dimerkonzentration

Die aPTT betrug 25,6 Sek., die PT 26,6 Sek., die TT 19,3 Sek., die AT-Aktivität 102% und die Tc-Zahl 320 G/l. Einen Tag später war die PT 31,4 Sek., die TT 21 Sek., die aPTT 18 Sek., die AT-Aktivität 106% und es wurde eine Schistozytenzahl von 3+ festgestellt. Der D-Dimertest war negativ.

Diagnose einer DIC

Bei der Bestimmung der Gerinnungsparameter am folgenden Tag hatte der Kater eine Thrombozytopenie, Schistozyten und Verlängerungen von PT und TT und könnte somit eine DIC gehabt haben. Der D-Dimertest war negativ.

Weitere Untersuchungen

Mit Hilfe eines PCR-Tests wurde in einer Kotprobe Felines Parvovirus nachgewiesen.

Verlauf

Der Kater wurde nach 4 Wochen entlassen.

Tab. 11: Ergebnisse der Blutuntersuchungen der Katze mit Panleukopenie

Parameter	Wert
Tc (G/l)	165
Leukozyten (G/l)	1,5
Hkt (l/l)	0,34
Na (mmol/l)	142
K (mmol/l)	4
Ca (mmol/l)	n.b.
P (mmol/l)	n.b.
Glc (mmol/l)	9
Harnstoff (mmol/l)	5,7
Krea (μ mol/l)	80,1
Prot (g/l)	53
Alb (g/l)	22
ALT (IU/l)	44
AST (IU/l)	26
GLDH (IU/l)	0,9
AP (IU/l)	17
Bili (μ mol/l)	3,4

n.b. = nicht bestimmt, veränderte Werte fettgedruckt

Pneumonie (n = 3)

Signalement und klinische Befunde

3 Katzen, Katze Nr. 1, w, 11 Jahre, EKH, Katze Nr. 2, w, 9 Jahre, Perser und Katze Nr. 3, wk, 4 Jahre, Maine Coon hatten Polypnoe. Katze Nr. 1 hatte bei einem chirurgischen Eingriff Flüssigkeit aspiriert. Katzen Nr. 1 und 2 litten an Hypothermie (35 °C und 37 °C) und Katzen Nr. 1 und 3 hatten blasse Schleimhäute.

Hämatologie und klinische Chemie

Katzen Nr. 1 und 3 wiesen eine Thrombozytopenie und Katzen Nr. 2 und 3 eine Anämie auf. Eine Leukozytose wurde bei den Katzen Nr. 1 und 2 festgestellt. Die klinisch-chemische Blutuntersuchung ergab eine Hypokaliämie bei zwei Katzen (Nr. 1 und 3), bzw. eine

Hyponatriämie und Hypophosphatämie bei einer Katze (Nr. 3). Alle Katzen wiesen erhöhte Leberenzyme und eine Hyperbilirubinämie auf. Weitere abweichende Befunde waren eine Hypalbuminämie (Nr. 1, 2 und 3), eine Hypoproteinämie (Nr. 1) und eine Harnstoffhöhung (Nr. 1 und 3) (Tab. 12).

Plasmatische Gerinnung, Schistozysten und D-Dimerkonzentrationen

Katzen Nr. 1 und 2 hatten eine verlängerte PT und Katzen Nr. 1 und 3 eine verlängerte aPTT. Die TT war bei allen Katzen verlängert. Eine AT-Aktivitätsverminderung wies Katze Nr. 2 auf. Die D-Dimerkonzentration war bei Katzen Nr. 1 und 2 erhöht (Tab. 13).

Tab. 12: Ergebnisse der Blutuntersuchungen bei 3 Katzen mit Pneumonie

Parameter	Katze 1	Katze 2	Katze 3
Tc (G/l)	130	398	55
Leukozyten (G/l)	57	16,8	5
Hkt (l/l)	0,38	0,18	0,26
Na (mmol/l)	148	151	140
K (mmol/l)	3	4	3
Ca (mmol/l)	n.b.	n.b.	2,3
P (mmol/l)	n.b.	n.b.	0,6
Glc (mmol/l)	7	5	12
Harnstoff (mmol/l)	14,1	4,3	12,1
Krea (μ mol/l)	123,8	80,6	123,8
Prot (g/l)	52	76	66
Alb (g/l)	22	22	26
ALT (IU/l)	108	41	52
AST (IU/l)	108	n.b.	79
GLDH (IU/l)	52	n.b.	3
AP (IU/l)	99	215	9
Bili (μ mol/l)	96	7	120

n.b. = nicht bestimmt, veränderte Werte fettgedruckt

Tab. 13: Plasmatische Gerinnung, Schistozyten und D-Dimerkonzentrationen bei 3 Katzen mit Pneumonie

Parameter	Katze 1	Katze 2	Katze 3
PT (Sek.)	30,6	33,1	24
aPTT (Sek.)	37,9	23,8	27,1
TT (Sek.)	24,2	23,1	25,5
AT-Aktivität (%)	108	60	82
D-Dimere (ng/ml)	250-500	500-1000	< 250
Schistozyten	0	0	0

Abweichungen fettgedruckt

Diagnose einer DIC

Bei allen Katzen wurde eine DIC vermutet.

Katze Nr. 1: Thrombozytopenie, verlängerte PT, aPTT und TT. Katze Nr. 2: Verlängerung der PT und TT und AT-Aktivitätsverminderung. Katze Nr. 3: aPTT- und TT-Verlängerung und Thrombozytopenie. Katzen Nr. 1 und 2 hatten einen positiven D-Dimertest (Tab. 13).

FeLV- und FIV-Serologie

Der FeLV- und FIV Test bei Katze Nr. 3 verlief negativ, die anderen Tiere wurden nicht getestet.

Röntgen- und Ultraschallbefunde

Bei Katze Nr. 1 wurden auf dem Röntgenbild diffuse alveoläre Verschattungen, besonders in der rechten Lungenhälfte, und Aerophagie festgestellt. Bei der Ultraschalluntersuchung des Thorax zeigte sich eine Struktur apikal am Perikard und freie Flüssigkeit. Auf dem Thoraxröntgenbild der zweiten Katze war eine interstitielle Lungenzeichnung, vor allem im Bereich des Kaudallappens sichtbar. Im Verlauf entwickelte sich ein Thoraxerguss. Die Ultraschalluntersuchung ergab, dass sich Verdichtungen in der Lunge befanden. Bei Katze Nr. 3 war auf dem Röntgenbild des Thorax eine Kardiomegalie sowie eine diffuse Verschattung der Lunge im präkardialen Bereich zu erkennen. Das Röntgenbild und die Ultraschalluntersuchung des Abdomens waren ohne Befund. Bei der Ultraschalluntersuchung des Thorax wurde eine Umfangsvermehrung vor dem rechten Herzvorhof gefunden.

Analyse der Körperhöhlenergüsse

Die Analyse des Pleuraergusses ergab bei den Katzen Nr. 1 und 2 ein modifiziertes Transsudat (Katze Nr. 1 = Zellzahl: 1800/ μ l, Proteingehalt: 1,8 g/dl, spez. Gewicht: 1018; Katze Nr. 2 = Transsudat mit Erythrozyten und vereinzelt Granulozyten).

Weitere Untersuchungen

Die bei Katze Nr. 2 mittels Trachealwash gewonnene Flüssigkeit enthielt gelbliche Flocken. Bei der zytologischen Untersuchung konnten neutrophile Granulozyten und Epithelzellen festgestellt werden. Die bakteriologische Untersuchung (nach antibiotischer Vorbehandlung) verlief negativ.

Verlauf

Zwei Katzen verstarben nach 3 (Nr. 1) bzw. 7 (Nr. 2) Tagen. Katze Nr. 3 wurde nach 3 Tagen euthanasiert und histopathologisch untersucht: Hauptbefund war eine Septikämie mit diffuser Erregerstreuung in Pleura und Myokard. Ausgangspunkt der bakteriell-eitrigen Infektion war vermutlich eine Herdpneumonie. Weitere Befunde waren eine fibrinös-eitrige Pleuritis, eine chronisch-interstitielle Nephritis und eine hypertrophe Kardiomyopathie.

Peritonitis (n = 2)

Signalement, klinische Befunde

Katze Nr. 1, EKH, 7 Jahre, wk, entwickelte nach einer Probelaparotomie mit Entnahme von Gewebeproben aus der Leber einen Aszites. Katze Nr. 2, EKH, 10 Jahre, mk, wurde wegen wässriger Diarrhoe und Vomitus vorgestellt. Beide Tiere hatten ein schmerzhaftes Abdomen und blasse Schleimhäute. Katze Nr. 1 hatte Fieber (40 °C) während Katze Nr. 2 eine Hypothermie (36,8 °C) und Polypnoe aufwies.

Hämatologie und klinische Chemie

Katze Nr. 1 hatte eine Panzytopenie und Katze Nr. 2 eine Anämie, Leukozytose und Hyperphosphatämie. Beide Tiere wiesen eine Hyperbilirubinämie, Hypalbuminämie und eine Erhöhung der AST auf. Katze Nr. 1 hatte eine Hypoproteinämie und Katze Nr. 2 eine ALT-Erhöhung (Tab. 14).

Plasmatische Gerinnung, Schistozysten und D-Dimerkonzentrationen

Bei Katze Nr. 1 war eine Verlängerung von PT und aPTT und bei Katze Nr. 2 eine Verlängerung der aPTT auffällig. Katze Nr. 2 wies eine Schistozytenzahl von 2+ auf. Die D-Dimertests waren jeweils positiv (Tab. 15).

Tab. 14: Ergebnisse der Blutuntersuchungen bei 2 Katzen mit Peritonitis

Parameter	Katze 1	Katze 2
Tc (G/l)	145	454
Leukozyten (G/l)	2,7	18,7
Hkt (l/l)	0,22	0,28
Na (mmol/l)	145	156
K (mmol/l)	4	3,8
Ca (mmol/l)	n.b.	2,5
P (mmol/l)	n.b.	2
Glc (mmol/l)	5	8,1
Harnstoff (mmol/l)	5,7	8
Krea (μ mol/l)	70,7	141
Prot (g/l)	46	58
Alb (g/l)	18	23
ALT (IU/l)	73	150
AST (IU/l)	46	96
GLDH (IU/l)	13	8,4
AP (IU/l)	10	27
Bili (μ mol/l)	66,7	5,1

n.b. = nicht bestimmt, veränderte Werte fettgedruckt

Diagnose einer DIC

Katze Nr. 1: Thrombozytopenie und Verlängerung von PT und aPTT. Der D-Dimertest war positiv.

FeLV- und FIV-Serologie

Katze Nr. 2 hatte negative FeLV- und FIV-Testergebnisse, die andere Katze wurde nicht getestet.

Tab. 15: Plasmatische Gerinnung, Schistozyten und D-Dimerkonzentrationen bei 2 Katzen mit Peritonitis

Parameter	Katze 1	Katze 2
PT (Sek.)	36	21
aPTT (Sek.)	41	29,7
TT (Sek.)	16	18,9
AT-Aktivität (%)	80	106
D-Dimere (ng/ml)	500-1000	500-1000
Schistozyten	0	2+

Abweichungen fettgedruckt

Röntgen- und Ultraschalluntersuchungen

Bei der Ultraschalluntersuchung konnte bei Katze Nr. 1 ein Aszites und ein hyperechogenes Netz dargestellt werden. Die Analyse des Aszites ergab ein septisches Exsudat mit einem Proteingehalt von 3,5 g/dl, einem spezifisches Gewicht von 1027 und 19.000 kernhaltigen Zellen/ μ l, in der zytologischen Untersuchung konnten überwiegend neutrophile Granulozyten und Bakterien festgestellt werden. Katze Nr. 2 wies ein hyperechogenes Gekröse und freie Flüssigkeit (eitriges Sekret) auf. Die Zahl kernhaltiger Zellen betrug 8.800/ μ l, der Proteingehalt war 3,6 g/dl und das spezifische Gewicht 1026. Es wurde keine zytologische Untersuchung durchgeführt.

Probelaaparotomie

Nach Eröffnung der Bauchhöhle fiel bei Katze Nr. 1 die Leber mit nekrotischen Arealen und einem Abszess auf, das Ligamentum falciforme war verseift und es war eine Fettgewebsentzündung feststellbar. Es wurden ca. 0,5 l Ergussflüssigkeit entfernt. Bei Katze Nr. 2 wurden ca. 50 ml trübe Flüssigkeit entfernt, Darm- und Pankreas waren gerötet, es wurden Biopsien von Pankreas, Leber und Jejunum entnommen.

Verlauf und pathohistologische und mikrobiologische Untersuchung

Katze Nr. 1 starb nach 2 Tagen und wurde pathohistologisch untersucht: Hochgradige fibrinöse Peritonitis, großflächige Nekrosen der Leber und chronische Stauung von Lunge und Leber (septisch-toxischer Schock). Mikrobiologisch wurde E. coli in Bauchhöhle und Leber nachgewiesen. Katze Nr. 2 wurde nach 5 Tagen entlassen, die Untersuchung der Biopate ergab: chronische Entzündung des Darms mit Durchwanderungsperitonitis, Stauung und Atrophie der Leber.

Pankreatitis (n = 3)

Signalement, klinische Befunde

Grund der Vorstellung waren: Katze Nr. 1, EKH, 5 Jahre, m: Vomitus, Katze Nr. 2, EKH, 3 Jahre, mk: Hämatochezie, Fieber, Inappetenz und Diarrhoe und Katze Nr. 3, EKH, 9 Jahre, m: Inappetenz und Vomitus. Alle Katzen wiesen blasse Schleimhäute auf.

Hämatologie und klinische Chemie

Bei der hämatologischen und klinisch-chemischen Blutuntersuchung hatte Katze Nr. 1 eine Thrombozytopenie und Leukopenie und Nr. 2 und 3 eine Leukozytose. Katze Nr. 3 hatte eine Hyperphosphatämie, Hyperproteinämie und eine Hyperglykämie. Bei der 2. Katze fiel eine Hypalbuminämie auf. Katze Nr. 1 wies eine Erhöhung der AST auf (Tab. 16).

Plasmatische Gerinnung, Schistozysten und D-Dimerkonzentrationen

Katzen Nr. 1 und 2 wiesen Verlängerungen der PT, Katze Nr. 3 Verlängerungen der aPTT auf und im 3. Fall lag eine Verlängerung der TT vor. Katze Nr. 2 hatte Schistozysten. Katzen Nr. 2 und 3 wiesen positive D-Dimertests auf (Tab. 17). Katze Nr. 1 hatte am Tag danach eine PT von 28,6 Sek., eine aPTT von 41,8 Sek., eine TT von 19 Sek., eine AT-Aktivität von 79% und eine Tc-Zahl von 125 G/l.

Diagnose einer DIC

Katze Nr. 1: Thrombozytopenie, Verlängerung von PT und aPTT und AT-Aktivitätsverminderung am zweiten Tag der Untersuchung. Der D-Dimertest fiel negativ aus. Die anderen Patienten erfüllten die Kriterien nicht.

Röntgen- und Ultraschalluntersuchungen

Bei Katze Nr. 1 und 3 waren die Röntgenbilder von Thorax und Abdomen ohne Befund, Katze Nr. 2 wies kugelige Nieren auf dem Röntgenbild auf. Bei allen Katzen konnten bei der Ultraschalluntersuchung des Abdomens hypo- und hyperechoische Pankreasbereiche festgestellt werden.

Verlauf

Die Patienten wurden nach 3 bis 5 Tagen entlassen.

Tab. 16: Ergebnisse der Blutuntersuchungen bei 3 Katzen mit Pankreatitis

Parameter	Katze 1	Katze 2	Katze 3
Tc (G/l)	100	240	200
Leukozyten (G/l)	2,9	12,2	29,6
Hkt (l/l)	0,49	0,47	0,31
Na (mmol/l)	147	152	152
K (mmol/l)	3,8	4	4,2
Ca (mmol/l)	2,4	2,5	2,3
P (mmol/l)	1,2	1,5	2,9
Glc (mmol/l)	7,6	5	17,6
Harnstoff (mmol/l)	8	6	5,7
Krea (μ mol/l)	115	115	168
Prot (g/l)	78	60	123
Alb (g/l)	31	25	27
ALT (IU/l)	71	47	n.b.
AST (IU/l)	55	35	n.b.
GLDH (IU/l)	15	0,5	n.b.
AP (IU/l)	34	12	n.b.
Bili (μ mol/l)	1,7	1,7	n.b.

n.b. = nicht bestimmt, veränderte Werte fettgedruckt

Tab. 17: Plasmatische Gerinnung, Schistozyten und D-Dimerkonzentrationen bei 3 Katzen mit Pankreatitis

Parameter	Katze 1	Katze 2	Katze 3
PT (Sek.)	29,3	37,2	24,2
aPTT (Sek.)	27,4	19,8	27,2
TT (Sek.)	17,9	18,8	21
AT-Aktivität (%)	100	100	101
D-Dimere (ng/ml)	< 250	500-1000	500-1000
Schistozyten	0	1+	0

Abweichungen fettgedruckt

Hepatitis (n = 3)

Signalement, klinische Befunde

Katze Nr. 1, EKH, 11 Jahre, wk, Katze Nr. 2, EKH, 7 Jahre, mk, und Katze Nr. 3, EKH, 12 Jahre, mk wurden aufgrund von Vomitus, Inappetenz und Apathie vorgestellt. Katze Nr. 1 war seit zehn Jahren in Behandlung wegen eines Diabetes mellitus und Katze Nr. 2 hatte vor einem Jahr an Cholangiohepatitis gelitten. Katze Nr. 1 hatte eine Hypothermie und schmerzhaftes Abdomen, alle Tiere wiesen ikterische Schleimhäute auf.

Hämatologie und klinische Chemie

Bei Katze Nr. 1 lag eine Thrombozytose und bei Katze Nr. 2 eine Thrombozytopenie vor. Die 3. Katze hatte eine Leukozytose und eine Hyperkaliämie und Hypokalzämie. Katze Nr. 1 hatte eine Hyperglykämie und Katzen Nr. 1 und 3 eine Hyperbilirubinämie und Erhöhung der AP. Katze Nr. 3 wies einen erhöhten Harnstoff- und Proteingehalt und Katze Nr. 2 einen erhöhten Kreatiningehalt im Blut auf. Die Leberenzyme waren bei allen Katzen erhöht (Tab. 18).

Plasmatische Gerinnung, Schistozyten und D-Dimerkonzentrationen

Katze Nr. 1 hatte eine verlängerte aPTT und einen positiven D-Dimertest. Bei der zweiten Katze fiel eine Schistozytenzahl von 2+ auf. Katze Nr. 3 wies einen positiven D-Dimertest auf (Tab. 19). Katze Nr. 1 hatte einen Tag später eine aPTT von 31,9 Sek., eine PT von 25 Sek., eine AT-Aktivität von 112%, eine TT von 18,9 Sek. und eine Tc-Zahl von 500 G/l.

Diagnose einer DIC

Keine Katze erfüllte die Kriterien für eine DIC-Diagnose.

FIV- und FeLV-Serologie

Katzen Nr. 1 und 3 wiesen ein negatives FIV- und FeLV-Testergebnis auf. Katze Nr. 2 wurde nicht getestet.

Röntgen- und Ultraschalluntersuchungen

Bei Katze Nr. 1 konnte bei der Ultraschalluntersuchung eine verdickte Gallenblasenwand und ein hyperechogenes Pankreas festgestellt werden. Katze Nr. 2 wies auf den Röntgenbildern Mineralisationen in der Leber und im Ultraschall erweiterte Gallengänge auf. Bei Katze Nr. 3 wurde bei der sonographischen Untersuchung ein gestauter Gallengang und ein inhomogener, hyperechoischer Pankreasbereich dargestellt.

Prob laparotomie und pathohistologische Untersuchung

Bei Katze Nr. 1 fiel nach Eröffnung der Bauchhöhle ein obstruierter, fibrotischer Gallengang auf. Das Pankreas war unauffällig. Eine Leberbiopsie ergab eine Leberkongestion, eine Hepatitis und einen hepatischen Ikterus; Hauptbefund war eine Leberzelldegeneration.

Im zweiten Fall war eine Stauung im Bereich des Lobus dexter lateralis der Leber auffällig, aus dem entsprechenden Gallengang wurden Gallensteine entfernt. Eine Leberbiopsie ergab eine fibrosierende und hyperplastische Cholangitis und Degeneration der Leberzellen.

Bei der 3. Katze lag eine raue Felderung des linken Leberlappens vor und die Pankreas war geringgradig hyperämisch. Pathohistologisch konnte eine chronische Cholangiohepatitis mit massiven, periportal, lymphozytären Einlagerungen, einer mittelgradigen Gallengangproliferation und einer Pigmentretention in der Leber festgestellt werden.

Verlauf

Die Katzen wurden nach 15, 10 und 18 Tagen entlassen.

Tab. 18: Ergebnisse der Blutuntersuchungen bei 3 Katzen mit Hepatitis

Parameter	Katze 1	Katze 2	Katze 3
Tc (G/l)	640	144	184
Leukozyten (G/l)	7,3	8,5	14,8
Hkt (l/l)	0,44	0,51	0,29
Na (mmol/l)	140	150	152
K (mmol/l)	3,3	4,3	5,1
Ca (mmol/l)	n.b.	2,8	1,2
P (mmol/l)	n.b.	1,4	n.b.
Glc (mmol/l)	20	5,6	7
Harnstoff (mmol/l)	6	6,3	14
Krea (μ mol/l)	106	221	133
Prot (g/l)	67	77	87
Alb (g/l)	29	33	31
ALT (IU/l)	539	680	118
AST (IU/l)	267	97	768
GLDH (IU/l)	136	17	128,6
AP (IU/l)	262	42	520
Bili (μ mol/l)	193,2	3,4	92,3

n.b. = nicht bestimmt, veränderte Werte fettgedruckt

Tab. 19: Plasmatische Gerinnung, Schistozyten und D-Dimerkonzentrationen bei 3 Katzen mit Hepatitis;

Parameter	Katze 1	Katze 2	Katze 3
PT (Sek.)	20,8	21,3	22,5
aPTT (Sek.)	28,5	23,4	26,2
TT (Sek.)	18,2	15,3	15,7
AT-Aktivität (%)	111	99	96
D-Dimere (ng/ml)	500-1000	< 250	250-500
Schistozyten	0	2+	0

Abweichungen fettgedruckt

Abszess (n = 1)

Signalement, klinische Befunde

Eine 18 jährige, weiblich-kastrierte Perserkatze wurde wegen eines Weichteilabszesses im Bereich von Radius und Ulna vorgestellt. Bei der Allgemeinuntersuchung fiel eine Umfangsvermehrung am Unterarm auf, nach Punktion entleerte sich daraus blutig-eitriges Sekret. Auch waren blasse Schleimhäute und ein Herzgeräusch Grad II/VI auffällig.

Hämatologie und klinische Chemie

Es wurde eine Thrombozytopenie (100 G/l), eine Leukozytose (32 G/l) und eine Hyponatriämie (142 mmol/l) festgestellt. Der Hämatokrit, der Kalium- und Glukosegehalt befanden sich im Referenzbereich.

Plasmatische Gerinnung, Schistozyten und D-Dimerkonzentration

Die TT war mit 32,2 Sekunden verlängert und der D-Dimertest war negativ. Die PT befand sich mit 26,7 Sekunden im Referenzbereich, genauso wie die aPTT (23,5 Sekunden) und die AT-Aktivität mit 86,4%. Es wurden keine Schistozyten gefunden.

Diagnose der DIC

Die Katze erfüllte die DIC-Kriterien nicht.

Röntgenuntersuchung

Röntgenbilder von Thorax, Radius und Ulna waren ohne besonderen Befund.

Operation und Verlauf

Es wurde eine Umschneidung des nekrotischen Gewebes vorgenommen und die Katze nach drei Tagen entlassen.

Pyothorax (n = 3)

Signalement, klinische Befunde

Drei Katzen, Katze Nr. 1, EKH, 11 Jahre, mk, Katze Nr. 2, EKH, 2 Jahre, wk und Katze Nr. 3, EKH, 4 Jahre, m, litten an Dyspnoe. Zwei Katzen waren mit Furosemid und Methylprednisolon (Nr. 1) bzw. Amoxicillin (Nr. 3) vorbehandelt. Katze Nr. 1 wies bei der

Untersuchung blasse Schleimhäute auf. Katzen Nr. 2 und 3 hatten mit einer Temperatur von 40 °C (Nr. 1) bzw. 39,6 °C (Nr. 2) Fieber, bei der 2. Katze fielen gedämpfte Herztöne bei der Auskultation auf.

Hämatologie und klinische Chemie

Katze Nr. 1 wies eine Thrombozytopenie und Anämie auf und Nr. 2 und 3 hatten eine Leukozytose. Bei Katze Nr. 1 fiel eine Hypoglykämie, Hypalbuminämie und Hyperbilirubinämie auf. Harnstoff, AST und GLDH war bei Nr. 1 und 3 erhöht und die 3. Katze hatte eine Hypoproteinämie und Hypalbuminämie (Tab. 20).

Tab. 20: Ergebnisse der Blutuntersuchungen bei 3 Katzen mit Pyothorax

Parameter	Katze 1	Katze 2	Katze 3
Tc (G/l)	123	224	346
Leukozyten (G/l)	4,4	27,7	50,2
Hkt (l/l)	0,24	0,3	0,39
Na (mmol/l)	145	143	157
K (mmol/l)	4,4	4,3	3,6
Ca (mmol/l)	2,5	2,8	n.b.
P (mmol/l)	1,9	n.b.	n.b.
Glc (mmol/l)	2,6	6,1	8,2
Harnstoff (mmol/l)	17	12	6
Krea (μ mol/l)	115	133	71
Prot (g/l)	69	78	50
Alb (g/l)	22	30	20
ALT (IU/l)	14	16	39
AST (IU/l)	44	n.b.	61
GLDH (IU/l)	23,3	n.b.	88
AP (IU/l)	12	22	14
Bili (μ mol/l)	50	n.b.	1,7

n.b. = nicht bestimmt, veränderte Werte fettgedruckt

Plasmatische Gerinnung, Schistozysten und D-Dimerkonzentrationen

Katze Nr. 1 wies eine Verlängerung der PT auf. Alle Katzen hatten eine Verlängerung der aPTT und Nr. 1 und 2 wiesen eine Verlängerung der TT auf. Katze Nr. 2 hatte einen positiven D-Dimertest und Nr. 3 eine erhöhte AT-Aktivität und eine Schistozystenanzahl von 2+ (Tab. 21). Katze Nr. 1 hatte einen Tag vorher eine PT von 23,8 Sek., eine aPTT von 40,2 Sek., AT-Aktivität von 81%, eine TT von 16,1 Sek., und eine Tc-Zahl von 120 G/l und einen Tag nach der in Tab. 21 angegebenen Messung eine aPTT von 16,3 Sek., PT von 26 Sek., AT-Aktivität von 93%, TT von 28,5 Sek. und Tc-Zahl von 110 G/l.

Tab. 21: Plasmatische Gerinnung, Schistozysten und D-Dimerkonzentrationen bei 3 Katzen mit Pyothorax

Parameter	Katze 1	Katze 2	Katze 3
PT (Sek.)	28,1	21	24,6
aPTT (Sek.)	41,2	30,5	43
TT (Sek.)	28,1	21,4	16,6
AT-Aktivität (%)	88	105	116
D-Dimere (ng/ml)	< 250	500-1000	< 250
Schistozysten	0	0	2+

Abweichungen fettgedruckt

Diagnose einer DIC

Katze Nr. 1: Thrombozytopenie, Verlängerung von aPTT, PT und TT. Der D-Dimertest fiel bei dieser Katze negativ aus. Katzen Nr. 2 und 3 erfüllten die DIC-Kriterien nicht.

FIV- und FeLV-Serologie

Der FIV- und FeLV-Test von Katze Nr. 1 war negativ. Die anderen Katzen wurden nicht getestet.

Analyse des Thoraxergusses

In allen Fällen konnte ein septisches Exsudat festgestellt werden. Die mikrobiologische Untersuchung ergab folgende Keime: Nr. 1 = Pasteurella spp., Prevotella spp., Fusobacterium spp. und Bacteroides fragilis; Nr. 2 = Pasteurella multocida und gram-negative Mischflora; Nr. 3 = Prevotella spp. und Porphyromonas spp.

Röntgen- und Ultraschalluntersuchungen

Auf dem Röntgenbild des Thorax war bei allen Katzen ein Thoraxerguss sichtbar.

Verlauf

Die Katzen wurden nach 3, 4 und 12 Tagen entlassen.

Aseptische Fettgewebsnekrose (n = 2)

Signalement, klinische Befunde

Zwei Katzen, Nr. 1, EKH, 2 Jahre, mk und Nr. 2, EKH, 12 Jahre, wk waren mehrere Stunden lang eingeklemmt gewesen und wurden mit Apathie vorgestellt. Katze Nr. 2 litt an einer großflächigen Hautwunde, die abdominal vom Becken bis zum Thorax reichte und an einer Karpalgelenksluxation, hatte blasse Schleimhäute und eine Hypothermie (37,5 °C). Katze Nr. 1 hatte Polypnoe und ein Herzgeräusch Grad III-IV/VI.

Hämatologie und klinische Chemie

Katze Nr. 1 wies eine Leukozytose und Katze Nr. 2 eine geringgradige Anämie auf. Bei beiden Katzen konnte eine Erhöhung der Leberenzyme und bei jeweils einer Katze eine Hyperbilirubinämie (Nr. 1) bzw. eine Hypalbuminämie (Nr. 2) festgestellt werden (Tab. 22).

Plasmatische Gerinnung, Schistozyten und D-Dimerkonzentrationen

Bei der 2. Katze war die aPTT verlängert und Katze Nr. 1 hatte einen positiven D-Dimertest (Tab. 23). Katze Nr. 2 wies einen Tag später eine PT von 19,1 Sek., eine aPTT von 25,5 Sek., TT von 19 Sek., eine AT-Aktivität von 106% und eine Tc-Zahl von 340 G/l auf.

Diagnose der DIC

Die Katzen erfüllten die DIC-Kriterien nicht.

Röntgen und Ultraschalluntersuchungen

Die röntgenologische Untersuchung von Katze Nr. 1 ergab einen Detailverlust im kaudalen Abdomen. Sonographisch konnte freie Flüssigkeit im kaudalen Abdomen und subkutan festgestellt werden. Bei der zweiten Katze waren Röntgenbilder von Thorax und Abdomen unauffällig.

Tab. 22: Ergebnisse der Blutuntersuchungen bei 2 Katzen mit aseptischer Fettgewebsnekrose

Parameter	Katze 1	Katze 2
Tc (G/l)	200	286
Leukozyten (G/l)	20,5	9,2
Hkt (l/l)	0,36	0,24
Na (mmol/l)	146	155
K (mmol/l)	3,9	4,3
Ca (mmol/l)	2,3	2,4
P (mmol/l)	1,5	n.b.
Glc (mmol/l)	8	6
Harnstoff (mmol/l)	6	6
Krea (μ mol/l)	97	88
Prot (g/l)	61	62
Alb (g/l)	27	24
ALT (IU/l)	103	121
AST (IU/l)	58	44
GLDH (IU/l)	26	n.b.
AP (IU/l)	19	n.b.
Bili (μ mol/l)	15,3	n.b.

n.b. = nicht bestimmt, veränderte Werte fettgedruckt

Tab. 23: Plasmatische Gerinnung, Schistozyten und D-Dimerkonzentrationen bei 2 Katzen mit aseptischer Fettgewebsnekrose

Parameter	Katze 1	Katze 2
PT (Sek.)	26	21,7
aPTT (Sek.)	23,1	33,5
TT (Sek.)	17,3	18,4
AT-Aktivität (%)	112	105
D-Dimere (ng/ml)	250-500	< 250
Schistozyten	0	0

Abweichungen fettgedruckt

Operation

Bei der 2. Katze wurde eine chirurgische Versorgung der Bauchwunde durchgeführt.

Verlauf

Beide Tiere wurden nach 5 bzw. 7 Tagen entlassen.

Verschiedene Entzündungen (n = 3)

Signalement, klinische Befunde

Es handelte sich um Katzen mit einer Nephritis (Nr. 1, EKH, 12 Jahre, wk), einer Lymphadenitis (Nr. 2, BKH, 2 Jahre, mk) und einer Pyometra (Nr. 3, EKH, 5 Jahre, w). Die Katzen wurden mit Schwäche (Nr. 1) und Inappetenz (Nr. 1, 2, 3) vorgestellt. Katze Nr. 1 war mit Ramipril, Thiamazol und Prednisolon vorbehandelt. Bei der Allgemeinuntersuchung hatten die Katzen Kachexie und Dyspnoe (Nr. 1), eine tennisball-große Masse im kaudalen Abdomen (Nr. 2), blasse Schleimhäute und gelblichen Vaginalausfluss (Nr. 3).

Hämatologie und klinische Chemie

Bei Katze Nr. 1 konnte eine Panzytopenie, bei Nr. 2 eine Anämie und eine Leukozytose und bei Nr. 3 eine Thrombozytopenie festgestellt werden. Katze Nr. 1 hatte eine Hypokaliämie, einen erhöhten Kreatiningehalt und eine erhöhte Konzentration der ALT. Bei Katze Nr. 2 wurde eine Hyperglykämie, Hyperbilirubinämie, Hypoproteinämie und Hypalbuminämie festgestellt. Bei der 3. Katze waren eine Hyponatriämie und eine Erhöhung des Harnstoffgehalts auffällig. Alle Tiere wiesen eine Erhöhung der AST auf (Tab. 24).

Plasmatische Gerinnung, Schistozyten und D-Dimerkonzentrationen

Bei Katze Nr. 1 und 2 waren PT, aPTT und TT verlängert. Es konnten jeweils positive D-Dimertests und bei der zweiten Katze eine Schistozytenzahl von 2+ festgestellt werden. Bei der 3. Katze waren Schistozyten im Ausstrich und die AT-Aktivität erhöht (Tab. 25). Katze Nr. 1 hatte am zweiten Tag eine aPTT von 27,3 Sek., eine PT von 30,1 Sek., eine TT von 10,2 Sek., eine AT-Aktivität von 85% mit einer Tc-Zahl von 149 G/l.

Tab. 24: Ergebnisse der Blutuntersuchungen bei 3 Katzen mit verschiedenen Entzündungen

Parameter	Katze 1	Katze 2	Katze 3
Tc (G/l)	99	400	91
Leukozyten (G/l)	0,5	20,7	5,9
Hkt (l/l)	0,24	0,21	0,49
Na (mmol/l)	148	146	137
K (mmol/l)	3,2	3,6	3,8
Ca (mmol/l)	3	n.b.	2,8
P (mmol/l)	1,7	n.b.	1,6
Glc (mmol/l)	7	12	6
Harnstoff (mmol/l)	10,3	5	13
Krea ($\mu\text{mol/l}$)	221	70,7	106
Prot (g/l)	78	46	81
Alb (g/l)	n.b.	25	36
ALT (IU/l)	128	61	49
AST (IU/l)	67	64	61
GLDH (IU/l)	n.b.	6,6	11
AP (IU/l)	58	13	37
Bili ($\mu\text{mol/l}$)	n.b.	29	3,4

n.b. = nicht bestimmt, veränderte Werte fettgedruckt

Tab. 25: Plasmatische Gerinnung, Schistozyten und D-Dimerkonzentrationen bei 3 Katzen mit verschiedenen Entzündungen

Parameter	Katze 1	Katze 2	Katze 3
PT (Sek.)	32,8	41,5	22,6
aPTT (Sek.)	40,1	28,6	18,9
TT (Sek.)	21,6	24,7	20
AT-Aktivität (%)	82	96	116
D-Dimere (ng/ml)	500-1000	1000-2000	<250
Schistozyten	0	2+	1+

Abweichungen fettgedruckt

Diagnose einer DIC

Katze Nr. 1: Thrombozytopenie, Verlängerung von PT, aPTT und TT. Katze Nr. 2: Verlängerung von PT, aPTT und TT und Schistozyten. Es wurde jeweils eine erhöhte D-Dimerkonzentration festgestellt. Katze Nr. 3 erfüllte die Kriterien für eine DIC nicht.

FeLV-/FIV- und Coronavirus-Serologie

Der FeLV- und FIV-Test waren bei Katze Nr. 1 und 2 negativ. Katze Nr. 2 hatte einen Coronavirus Ak-Titer von 1 : 800. Diese Tests wurden im 3. Fall nicht durchgeführt.

Röntgen- und Ultraschalluntersuchungen

Auf dem Röntgenbild des Thorax von Katze Nr. 1 war eine Verdichtung des linken kaudalen Lungenlappens auffällig. Die rechte Niere wies Verkalkungen auf. Bei der Ultraschalluntersuchung des Abdomens wurden hypoechogene Bereiche in der Leber und Verkalkungen in der rechten Niere gefunden. Die rechte Niere war kleiner als die linke Niere. Röntgenologisch und sonographisch konnte bei der 2. Katze eine ca. 5 x 5 cm große, weichteildichte Umfangsvermehrung im Abdomen festgestellt werden. Auf dem Röntgenbild des Thorax der 3. Katze fiel ein hypovolämisches Herz und bei der Ultraschalluntersuchung des Abdomens bis zu 2 cm dicke, flüssigkeitsgefüllte Metraschlingen auf.

Verlauf, Probelaparotomie und pathohistologische Untersuchung

Katze Nr. 1 wurde 3 Tage nach stationärer Aufnahme euthanasiert. Folgende Befunde wurden bei der pathohistologischen Untersuchung erhoben: chronisch-interstitielle Nephritis mit anschließender sekundärer Kardiomyopathie, kardial bedingtes Lungenödem, chronische Stauungsleber, urämische Gastroenteritis sowie eine von dort aus aufsteigende, geringgradige Herdhepatitis und eine Hyperplasie der Nebenschilddrüsen. Außerdem bestand ein Verdacht auf sekundären Hyperparathyreoidismus mit hieraus resultierenden multiplen Verkalkungsherden in Nierentubuli, Lunge und Gastrointestinaltrakt.

Bei Katze Nr. 2 konnte nach Eröffnung der Bauchhöhle eine hochgradige Vergrößerung eines mesenterialen Lymphknotens festgestellt werden, der mit dem Jejunum verwachsen war. Die pathohistologische Untersuchung ergab eine massive, chronisch-eitrige sowie nekrotische Entzündung im Bereich des Lymphknotengewebes unklarer Genese mit überwiegender Destruktion des Lymphknotenparenchyms. Patient Nr. 2 wurde nach zwei Tagen entlassen. Bei Katze Nr. 3 wurde eine Ovariohysterektomie durchgeführt, die Metraschlingen hatten

einen Durchmesser von bis zu 2 cm (Pyometra). Das Tier konnte nach 2 Tagen entlassen werden.

4.3 Neoplasien (n = 12)

Lymphom (n = 6)

Signalement, klinische Befunde

Es handelte sich um 5 EKH und 1 BKH im Alter von 2 bis 14 Jahren. Es waren zwei weiblich-kastrierte Katzen, eine weibliche und drei männliche Tiere. Vorberichtlich waren alle Katzen außer Katze Nr. 6 inappetent. Die Patienten zeigten Vomitus (Nr. 1), bzw. Diarrhoe (Nr. 2) oder Vomitus und Diarrhoe (Nr. 3). Die Tiere waren mit Metildigoxin, Prednisolon und Amoxicillin (Nr. 2) und mit Metoclopramid (Nr. 4) vorbehandelt. Katze Nr. 6 wies einen hochgradigen Gewichtsverlust und Hämatemesis auf. Alle Tiere hatten blasse Schleimhäute. Bei Katze 5 war ein Herzgeräusch Grad III/VI hörbar und im 3. Fall war eine Umfangsvermehrung im linken Nierenbereich tastbar.

Hämatologie und klinische Chemie

Katzen Nr. 1, 2 und 3 wiesen eine Thrombozytopenie auf, Katzen Nr. 4, 5 und 6 hatten eine Thrombozytose. Vier Katzen wiesen eine hochgradige (Nr. 1) bzw. eine mittelgradige (Nr. 2, 5, 6) Anämie auf. Katze Nr. 2 hatte eine Hyponatriämie und Hypokaliämie, Nr. 1 und 6 hatten eine Hypokalzämie und Nr. 3 eine Hyperkalzämie. Katze Nr. 5 wies eine Hyperglykämie und Katzen Nr. 1, 2 und 5 eine Hyperbilirubinämie auf. Einen erhöhten Harnstoff- und Kreatiningehalt hatten Nr. 3 und 5 und einen erhöhten Harnstoffgehalt Nr. 2 und 6. Katze Nr. 1 und 5 wiesen eine Hypoproteinämie und eine Hypalbuminämie auf. Alle Katzen außer Katze Nr. 2 und 4 hatten erhöhte Leberwerte (Tab. 26).

Plasmatische Gerinnung, Schistozyten und D-Dimerkonzentrationen

Zwei Katzen (Nr. 1 und 4) wiesen eine PT-Verlängerung und 3 Katzen (Nr. 2, 3 und 4) eine Verlängerung der aPTT auf. Nr. 2 und 4 hatten eine erhöhte AT-Aktivität und Nr. 6 einen positiven D-Dimertest (Tab. 27).

Tab. 26: Ergebnisse der Blutuntersuchungen bei 6 Katzen mit Lymphom

Parameter	Katze 1	Katze 2	Katze 3	Katze 4	Katze 5	Katze 6
Tc (G/l)	26	100	120	720	512	675
Leukozyten (G/l)	31,2	15,4	10,8	8,1	15,5	33,4
Hkt (l/l)	0,11	0,22	0,35	0,41	0,26	0,22
Na (mmol/l)	149	139	150	149	147	152
K (mmol/l)	4	3,2	3,9	4,6	3,4	3,8
Ca (mmol/l)	2	2,4	3,8	2,6	n.b.	1,2
P (mmol/l)	1,3	1,4	n.b.	1,7	n.b.	1,4
Glc (mmol/l)	8	7	7	6	13	6
Harnstoff (mmol/l)	8,3	13,4	14,1	6,6	19,4	13,8
Krea (μ mol/l)	88,4	88,4	248	124	212	168
Prot (g/l)	54	60	72	74	53	60
Alb (g/l)	24	27	30	30	24	28
ALT (IU/l)	389	16	108	35	63	90
AST (IU/l)	149	22	68	13	56	42
GLDH (IU/l)	224	10	30	9	12	2
AP (IU/l)	37	51	27	23	148	18
Bili (μ mol/l)	5	9	3,4	2	5	3

n.b. = nicht bestimmt, veränderte Werte fettgedruckt

Tab. 27: Plasmatische Gerinnung, Schistozyten und D-Dimerkonzentrationen bei 6 Katzen mit Lymphom

Parameter	Katze 1	Katze 2	Katze 3	Katze 4	Katze 5	Katze 6
PT (Sek.)	34,8	21,7	26,7	28	25,2	21,1
aPTT (Sek.)	21,2	30,2	27,1	27,3	19,2	21,7
TT (Sek.)	10,3	16,2	19,4	16,2	20	17,1
AT-Aktivität (%)	105	114	90	114	100	110
D-Dimere (ng/ml)	< 250	< 250	<250	< 250	< 250	250-500
Schistozyten	0	0	0	0	0	0

Abweichungen fettgedruckt

Diagnose der DIC

Keine Katze erfüllte die Kriterien für eine DIC-Diagnose.

FeLV-Serologie

Bei Katze Nr. 1, 2, 4 und 5 fiel der FeLV- Test negativ aus. Bei Katze Nr. 3 und 6 wurde dieser Test nicht durchgeführt.

Röntgen- und Ultraschalluntersuchungen

Katze Nr. 1 wies röntgenologisch eine bronchiale Lungenzeichnung auf, die sonographischen Untersuchung des Abdomens ergab eine verdickte Magenwand. Auf dem Röntgenbild war bei Katze Nr. 2 eine Kardiomegalie und ein geringgradiger Thoraxerguss erkennbar, sonographisch konnte eine Umfangsvermehrung im kaudalen Abdomen festgestellt werden. Katze Nr. 4 wies bei der sonographischen Untersuchung im rechten Mesogastricum eine 2,5 x 1 cm große Struktur auf, welche keinem Organ zuzuordnen war. Bei Katze Nr. 5 war röntgenologisch eine präkardiale Verschattung, geringgradiger Thoraxerguss und ein Detailverlust im Abdomen sichtbar. Sonographisch war die Leber inhomogen, im rechten Leberlappen waren die Gefäße gestaut und im rechten mittleren Abdomen waren mehrere rund-ovale, hypoechogene Strukturen darzustellen. Es lag ein geringgradiger Aszites vor. Bei der 6. Katze konnte röntgenologisch und sonographisch eine Magenwandverdickung dargestellt werden.

Zytologische Befunde

Im Ausstrich des Punktats des Thoraxergusses und des Perikards (Katze Nr. 2) bzw. der Bauchhöhlenflüssigkeit (Nr. 5) konnten Lymphoblasten gefunden werden. Die Punktion der Magenwand ergab Lymphoblasten bei Katze Nr. 6.

Operation und pathohistologische Untersuchung

Folgende pathohistologische Befunde wurden bei Katze Nr. 1 erhoben: ulzerierendes Magenlymphom mit Arrosionsblutungen, Linksherzhypertrophie und multifokal nekrotisierende Hepatitis. Bei der 3. Katze wurde eine Nephrektomie der linken Niere aufgrund eines kinderfaustgroßen Tumors durchgeführt. Die pathohistologische Untersuchung ergab ein malignes Lymphom mit Nierendestruktion und ausgeprägter Nekrosetendenz. Nach Eröffnung der Bauchhöhle fiel bei Katze Nr. 4 ein bis kirschgroßer Mesenteriallymphknoten

auf. Folgende pathohistologische Befunde konnten erhoben werden: hydrophische Leberzelldegeneration, Follikelatrophie der Milz und Lymphknotenlymphom.

Verlauf

Katzen Nr. 1, 5 und 6 wurden nach 1 Tag (Nr. 1 und 6) bzw. nach 14 Tagen (Nr. 5) euthanasiert. Katzen Nr. 2, 4 und 3 wurden nach 2, 7 und 1 Tag entlassen.

Andere Tumore (n = 6)

Signalement, klinische Befunde

Es handelte es sich um Katzen mit Fibrosarkom (Nr. 2 und 4), Adenokarzinom (Nr. 3) und Hämangiosarkom (Nr. 5). In zwei Fällen (Nr. 1 und 6) wurde der Tumor nicht untersucht. Ihr Alter reichte von 5 bis 17 Jahren, es handelte sich um 5 EKH und um 1 Maine-Coon Katze. Zwei Katzen waren weiblich-kastriert und vier männlich-kastriert. Die Katzen wurden wegen Dyspnoe (Katze Nr. 1), Umfangsvermehrung an der rechten Flanke (Katze Nr. 2), Inappetenz und Gewichtsverlust (Katzen Nr. 3 und 6), Gewichtsverlust und Vomitus (Katze Nr. 4) und wegen eines umfangvermehrten Abdomens und Mattigkeit (Katze Nr. 5) vorgestellt. Katzen Nr. 3, 4 und 5 hatten blasse und Nr. 6 ikterische Schleimhäute. Die 2. und 3. Katze hatte eine Bradykardie (118 und 112 Herzschläge/Min) und Katze Nr. 2 wies ein Herzgeräusch Grad II/VI auf. Bei den Katzen Nr. 3, 4, 5 und 6 waren Umfangsvermehrungen im Abdomen palpierbar.

Hämatologie und klinische Chemie

Katze Nr. 1 hatte eine Thrombozytopenie und Leukozytose, während Katzen Nr. 4 und 5 eine Anämie und Katzen Nr. 4, 5 und 6 eine Leukozytose aufwiesen. Katze Nr. 4 hatte eine Hypokalzämie und Nr. 2 und 6 eine Hyperglykämie. Der Harnstoffgehalt war bei der 1. Katze und der Bilirubingehalt bei der letzten Katze erhöht. Kreatinin war im 2. Fall erhöht. Eine Hypoproteinämie und eine Hypalbuminämie, sowie Erhöhungen der AST und GLDH zeigte die 5. Katze. Bei Katze Nr. 6 waren alle Leberwerte erhöht (Tab. 28). Bei Katze Nr. 3 wurde keine hämatologische und klinisch-chemische Untersuchung durchgeführt.

Tab. 28: Ergebnisse der Blutuntersuchungen bei 6 Katzen mit verschiedenen Tumoren

Parameter	Katze 1	Katze 2	Katze 3	Katze 4	Katze 5	Katze 6
Tc (G/l)	120	432	250	340	241	267
Leukozyten (G/l)	35,1	9,3	n.b.	12	24,6	15,5
Hkt (l/l)	0,39	0,39	n.b.	0,24	0,17	0,32
Na (mmol/l)	150	151	n.b.	150	147	146
K (mmol/l)	4	3,9	n.b.	3,9	4,6	4,4
Ca (mmol/l)	n.b.	2,8	n.b.	2,2	2,4	n.b.
P (mmol/l)	n.b.	n.b.	n.b.	1,4	n.b.	n.b.
Glc (mmol/l)	8	12	n.b.	n.b.	8,5	11,5
Harnstoff (mmol/l)	16,3	11,1	n.b.	10,3	8,6	10,4
Krea ($\mu\text{mol/l}$)	168	177	n.b.	168	80	133
Prot (g/l)	80	80	n.b.	n.b.	54	63
Alb (g/l)	n.b.	32	n.b.	n.b.	24	27
ALT (IU/l)	n.b.	36	n.b.	n.b.	55	1.772
AST (IU/l)	n.b.	15	n.b.	n.b.	53	881
GLDH (IU/l)	n.b.	6,3	n.b.	n.b.	25,8	24,1
AP (IU/l)	n.b.	26	n.b.	n.b.	19	119
Bili ($\mu\text{mol/l}$)	n.b.	3,4	n.b.	n.b.	3,4	10,3

n.b. = nicht bestimmt, veränderte Werte fettgedruckt

Plasmatische Gerinnung, Schistozysten und D-Dimerkonzentrationen

Katze Nr. 1 wies eine verminderte AT-Aktivität auf und hatte wie Katze Nr. 3 einen positiven D-Dimertest, während Katze Nr. 5 eine erhöhte AT-Aktivität zeigte. Katze Nr. 2 hatte eine verlängerte aPTT und Schistozysten (Tab. 29).

Diagnose der DIC

Keine der Katzen erfüllte die Kriterien für eine DIC-Diagnose.

FIV-Serologie

Katze Nr. 6 hatte einen negativen FIV-Test, die anderen Katzen wurden nicht getestet.

Tab. 29: Plasmatische Gerinnung, Schistozyten und D-Dimerkonzentrationen bei 6 Katzen mit verschiedenen Tumoren

Parameter	Katze 1	Katze 2	Katze 3	Katze 4	Katze 5	Katze 6
PT (Sek.)	26,2	20,6	24,5	23,7	21,1	25,2
aPTT (Sek.)	21,3	29,8	19,4	22,9	21,5	26
TT (Sek.)	15,9	20	15,6	17,3	20	20
AT-Aktivität (%)	77	105	111	82	115	90
D-Dimere (ng/ml)	250-500	< 250	500-1000	< 250	< 250	< 250
Schistozyten	0	1+	0	0	0	0

Abweichungen fettgedruckt

Röntgen- und Ultraschalluntersuchungen

Katze Nr. 1 wies röntgenologisch einen rechtsseitigen Thoraxerguss auf. Eine Ultraschalluntersuchung ergab, dass dieses Tier drei Umfangsvermehrungen im Thorax hatte. Katze Nr. 2 zeigte auf den Röntgenbildern im Thorax diffuse, noduläre Verschattungen der Lunge und ein peribronchiales Lungenmuster. Katze Nr. 3 wies auf den Röntgenbildern des Abdomens einen Detailverlust auf. Die sonographische Untersuchung ergab, dass Rinde und Mark beider Nieren nicht gut unterscheidbar waren, zudem eine Hepatomegalie, einen hyperechoischen Pankreasbereich und einen Aszites. Röntgenologisch war im 4. Fall eine Umfangsvermehrung im Abdomen zu erkennen, die Bilder des Thorax waren ohne abweichenden Befund. Sonographisch konnten zwei inhomogene Bereiche in der Leber und eine verdickte Darmschlinge festgestellt werden. Katze Nr. 5 wies röntgenologisch eine weichteildichte Umfangsvermehrung im kaudalen Abdomen, mit Dorsalverlagerung der Darmschlingen, auf. Die sonographische Untersuchung bestätigte diesen Befund. Bei der 6. Katze konnte eine Umfangsvermehrung in der Leber durch Röntgen- und Ultraschalluntersuchungen gefunden werden. Es folgten keine weiteren Untersuchungen.

Zytologische Befunde

Eine Untersuchung des Bauchhöhlenpunktats von Katze Nr. 3 ergab einen Eiweißgehalt von 3,5 g/dl und eine Zellzahl von 5.500/ μ l. In der zytologischen Untersuchung konnten neutrophile Granulozyten und reife Lymphozyten identifiziert werden.

Operation und pathohistologische Untersuchung

Bei Katze Nr. 2 wurde ein ca. 10 cm großes Fibrosarkom am Rücken entfernt. Bei Katze Nr. 3 wurden im Operationssitus mehrere miliare Knötchen in Netz und Peritoneum, multiple Umfangsvermehrungen in der Leber und eine derbe Umfangsvermehrung im Milzgekröse festgestellt. Eine pathohistologische Untersuchung ergab ein multizentrisches Adenokarzinom unklarer Herkunft. Bei Katze Nr. 4 wurde bei der Operation eine Darminvagination im mittleren Jejunum festgestellt, in der Invagination befand sich ein ca. 3 cm großes Fibrosarkom, außerdem lag eine diffuse, unspezifische Enteritis vor. Katze Nr. 5 wurde splenektomiert. Eine Untersuchung der Milz ergab ein Hämangiosarkom der Milz mit Durchbruch der Milzkapsel und Metastasierung ins Netz.

Verlauf

Katzen Nr. 1, 3 und 4 wurden nach 1 Tag (Nr. 1 und 3) bzw. nach 4 Wochen (Nr. 4) euthanasiert. Katze Nr. 6 wurde beim Haustierarzt euthanasiert. Katzen Nr. 2 und 5 wurden nach 1 bzw. 2 Tagen entlassen.

4.4 Trauma (n = 5)

Signalement, klinische Befunde

Es handelte sich um EKH (m = 3, w = 1, wk = 1) im Alter von 6 Monaten bis 7 Jahren. Katzen Nr. 2 und 4 waren aus dem Fenster gestürzt und hatten sich eine Gaumenspalte und Lungenkontusion (Nr. 2) bzw. einen geringgradigen Pneumothorax und eine Ellenbogengelenksfraktur (Nr. 4) zugezogen. Katze Nr. 3 und 5 waren von einem Auto angefahren worden, sie litten an einer Acetabulumfraktur (Nr. 3) bzw. an einem Schädeltrauma, einer Hüftgelenksluxation und einer Gaumenspalte (Nr. 5). Katze Nr. 1 wurde nach einem Hundebiss vorgestellt und hatte eine Hypothermie (34,9 °C). Die Katzen Nr. 1, 4 und 5 wiesen blasse Schleimhäute auf und Tachypnoe hatten Patienten Nr. 1, 2 und 5. Katzen Nr. 1 und 5 wiesen ein schmerzhaftes Abdomen auf.

Hämatologie und klinische Chemie

Katzen Nr. 1 und 5 hatten eine Thrombozytopenie und Katzen Nr. 1, 4 und 5 eine Hypoproteinämie mit einer Hypalbuminämie und Anämie. Katzen Nr. 1 - 4 wiesen eine Leukozytose auf. Patient Nr. 1 hatte eine Hyponatriämie, Hyperphosphatämie und Hyperkaliämie und Nr. 5 eine Hypokaliämie. Harnstoff war bei Katzen Nr. 1 und 4 erhöht.

Nr. 2 hatte eine Hyperproteinämie und erhöhte Leberenzyme wiesen Nr. 1, 3, 4, und 5 auf (Tab. 30).

Plasmatische Gerinnung, Schistozyten und D-Dimerkonzentrationen

Im 1. Fall war die PT und im 5. Fall die aPTT verlängert und Schistozyten hatten Katze Nr. 2 und 4. Bei Katze Nr. 3 war die AT-Aktivität erhöht, positive D-Dimertests wiesen Patienten Nr. 2 und 4 auf (Tab. 31).

Diagnose der DIC

Keine der Katzen erfüllte die DIC-Kriterien.

Röntgen- und Ultraschalluntersuchungen

Katze Nr. 1 zeigte auf den Röntgenbildern einen geringgradigen Pneumothorax und eine Acetabulumfraktur. Nr. 2 wies röntgenologisch eine Lungenkontusion auf und Nr. 3 hatte eine Acetabulumfraktur. Katze Nr. 4 hatte eine Kondylusfraktur des Humerus. Auf den Röntgenbildern der 5. Katze war eine Hüftgelenksluxation erkennbar.

Operation

Bei Katze Nr. 3 wurde eine 5 Loch-DCP über der Beckenfraktur angebracht. Im 4. Fall wurde die Humerusfraktur mit zwei Bohrdrähten und einem Fixateur externe versorgt.

Verlauf

Katzen Nr. 1, 2, 3 und 4 wurde nach einem (Nr. 1 und 2) bzw. drei (Nr. 3) und fünf (Nr. 4) Tagen stationärem Aufenthalts entlassen. Katze Nr. 5 wurde nach einem Tag stationären Aufenthalts auf Wunsch des Besitzers euthanasiert.

Tab. 30: Ergebnisse der Blutuntersuchung bei 5 Katzen mit Trauma

Parameter	Katze 1	Katze 2	Katze 3	Katze 4	Katze 5
Tc (G/l)	165	260	200	280	150
Leukozyten (G/l)	15,9	20,4	17,7	16,8	8,6
Hkt (l/l)	0,28	0,39	0,31	0,28	0,24
Na (mmol/l)	139	147	150	148	149
K (mmol/l)	6,2	3,3	3,5	4,3	2,6
Ca (mmol/l)	2,5	2,7	2,6	n.b.	n.b.
P (mmol/l)	4,2	n.b.	1,1	n.b.	1,1
Glc (mmol/l)	6,5	8,5	11	8,2	11
Harnstoff (mmol/l)	12	5,7	6	12	6
Krea ($\mu\text{mol/l}$)	88,4	70,7	70,7	71	133
Prot (g/l)	52	83	76	43	54
Alb (g/l)	26	32	31	23	25
ALT (IU/l)	1.311	n.b.	90	623	152
AST (IU/l)	n.b.	n.b.	149	192	284
GLDH (IU/l)	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	67
AP (IU/l)	212	n.b.	38	67	24
Bili ($\mu\text{mol/l}$)	n.b.	n.b.	1,7	1,7	3,4

n.b. = nicht bestimmt, veränderte Werte fettgedruckt

Tab. 31: Plasmatische Gerinnung, Schistozyten und D-Dimerkonzentrationen der 5 Katzen mit Trauma

Parameter	Katze 1	Katze 2	Katze 3	Katze 4	Katze 5
PT (Sek.)	30,3	22,6	22	23,4	24,4
aPTT (Sek.)	26,7	25,7	24,2	19,9	33,6
TT (Sek.)	13	17	15,3	12,6	17,4
AT-Aktivität (%)	107	90	115	89	111
D-Dimere (ng/ml)	< 250	500-1000	< 250	500-1000	< 250
Schistozyten	0	1+	0	2+	0

Abweichungen fettgedruckt

4.5 Kardiomyopathie/Hyperthyreose (n = 3)

Signalement, klinische Befunde

Katzen Nr. 1 (Norwegische Waldkatze, 7 Jahre, wk), Nr. 2 (EKH, 16 Jahre, m) und Nr. 3 (Perser, 7 Jahre, mk) wiesen eine hypertrophe Kardiomyopathie (in Verbindung mit einer Hyperthyreose bei Nr. 3) auf. Gründe für die Vorstellung waren: schwankender Gang (Nr. 1), Inappetenz, Dyspnoe, Polydipsie und Apathie (Nr. 2) und Inappetenz, Vomitus und Apathie (Nr. 3). Katze Nr. 3 war mit Ramipril vorbehandelt. Katze Nr. 1 hatte eine Hypothermie (37,8 °C), Nr. 1 und 2 blasse Schleimhäute und Nr. 2 und 3 Polypnoe. Bei 2 Katzen war ein Herzgeräusch Grad III/VI (Nr. 1) bzw. Grad II/VI (Nr. 2) und bei Nr. 3 eine Arrhythmie (Galopprrhythmus) hörbar. Bei Katze Nr. 1 war an den Hinterbeinen beidseits kein Puls fühlbar (Verdacht auf Aortenthrombus). Die Schilddrüse war bei der 3. Katze palpatorisch vergrößert.

Hämatologie und klinische Chemie

Jeweils zwei Patienten wiesen eine Thrombozytopenie (Nr. 1 und 2) und eine Leukozytose (Nr. 2 und 3) auf. Katze Nr. 1 hatte eine Hyperkaliämie, Hyperbilirubinämie und Hyperphosphatämie sowie eine Azotämie, Hypoproteinämie und Hypalbuminämie. Die Leberenzyme waren bei den Tieren Nr. 1 und 3 erhöht (Tab. 32).

Plasmatische Gerinnung, Schistozyten und D-Dimerkonzentrationen

Bei Katze Nr. 1 war die TT verlängert und es lag eine erhöhte AT-Aktivität vor. Einen positiven D-Dimertest hatten Nr. 2 und 3. Katze Nr. 3 wies eine verlängerte TT und eine Schistozytenzahl von 2+ auf (Tab 33).

Diagnose einer DIC

Keine der Katzen erfüllte die DIC-Kriterien.

FIV, FeLV- und Coronavirus-Serologie

Katze Nr. 3 wies einen negativen FIV-, FeLV- und Coronavirus-Ak-Test auf, diese Tests wurden bei den anderen Patienten nicht durchgeführt.

Tab. 32: Ergebnisse der Blutuntersuchungen bei 3 Katzen mit Kardiomyopathie

Parameter	Katze 1	Katze 2	Katze 3
Tc (G/l)	156	165	280
Leukozyten (G/l)	10,6	15,3	15,7
Hkt (l/l)	0,34	0,38	0,4
Na (mmol/l)	145	144	152
K (mmol/l)	6	4	3,8
Ca (mmol/l)	n.b.	2,6	2,8
P (mmol/l)	5	1,5	1,9
Glc (mmol/l)	7	n.b.	n.b.
Harnstoff (mmol/l)	82	11	10
Krea (μ mol/l)	2123	141	71
Prot (g/l)	53	66	68
Alb (g/l)	24	30	27
ALT (IU/l)	147	n.b.	245
AST (IU/l)	121	n.b.	141
GLDH (IU/l)	120	n.b.	88
AP (IU/l)	24	n.b.	235
Bili (μ mol/l)	27,3	n.b.	3,4

n.b. = nicht bestimmt, veränderte Werte fettgedruckt

Tab. 33: Plasmatische Gerinnung, Schistozysten und D-Dimerkonzentrationen bei 3 Katzen mit Kardiomyopathie

Parameter	Katze 1	Katze 2	Katze 3
PT (Sek.)	16,6	22,9	24,7
aPTT (Sek.)	26	24	17,3
TT (Sek.)	21,5	17,5	23,1
AT-Aktivität (%)	113	97	103
D-Dimere ng/ml)	< 250	250-500	500-1000
Schistozysten	0	0	2+

Abweichungen fettgedruckt

Röntgen- und Ultraschalluntersuchungen

Bei der 1. Katze war röntgenologisch eine Kardiomegalie auffällig, bei der Ultraschalluntersuchung war eine massive hypertrophe Kardiomyopathie mit einer Dilatation beider Vorhöfe auszumachen. Im CT wurde ein Thrombus in der Aorta dargestellt. Katze Nr. 2 hatte röntgenologisch einen Thoraxerguss, im weiteren Verlauf entwickelte sich ein Lungenödem. Sonographisch wurde eine Vergrößerung des linken Herzvorhofs diagnostiziert. Bei Katze Nr. 3 war bei der Ultraschalluntersuchung eine Splenomegalie mit echogenen Rundherden (mit einem Durchmesser von 1 - 2 mm) festzustellen. Zusätzlich konnte eine Hepatomegalie und ein zystisch verändertes Areal neben der Gallenblase dargestellt werden. Bei der sonographischen Untersuchung des Herzens fiel eine hypertrophe Kardiomyopathie (hgr. verdickte Kammerwände und eine mgr. verdickte Wand des linken Vorhofs) auf.

Zytologische Befunde

Die Ergussflüssigkeit aus dem Thorax von Katze Nr. 2 hatte ein spezifisches Gewicht von 1015, einen Eiweißgehalt von 1,2 g/dl und bei der zytologischen Untersuchung konnten Erythrozyten und Monozyten festgestellt werden.

Verlauf

Katze Nr. 1 verstarb nach einem Tag, Nr. 2 wurde nach vier Tagen euthanasiert und die 3. Katze nach fünf Tagen entlassen.

4.6 Verschiedene Erkrankungen (n = 4)

Diabetische Ketoazidose (n = 1)

Signalement, klinische Befunde

Eine neunjährige, weibliche EKH wurde aufgrund länger bestehender Mattigkeit, Polyurie, Polydipsie und Inappetenz (seit einem Tag) vorgestellt. Die Katze hatte eine Hypothermie von 36,5 °C und blasse Schleimhäute.

Hämatologie, venöse Blutgase, klinische Chemie und Urinanalyse

Bei der hämatologischen Untersuchung waren eine Thrombozytopenie und Leukozytose auffällig. Weitere Befunde waren eine Hypokaliämie, Hypophosphatämie, Hyperproteinämie, Hyperglykämie und Hyperbilirubinämie. Es lag eine Azotämie vor, die AST und ALT waren

erhöht (Tab. 34). Zusätzlich bestand eine metabolische Azidose mit einem pH-Wert von 7,1 und einem Basenüberschuss von -14 mmol/l in der venösen Blutgasanalyse. Im Harn wurden Ketonkörper und Glukose nachgewiesen.

Plasmatische Gerinnung, Schistozyten und D-Dimerkonzentration

Bei dieser Katze waren eine Verlängerung von aPTT (29,7 Sek.) und TT (22,9 Sek.) und ein positiver D-Dimertest (250 - 500 ng/ml) vorhanden. Die PT (23,3 Sek.) und die AT-Aktivität (108%) befanden sich im Referenzbereich. Es wurden keine Schistozyten gefunden.

Diagnose einer DIC

Eine DIC wurde aufgrund des Vorliegens einer Thrombozytopenie und einer Verlängerung von aPTT und TT vermutet. Der D-Dimertest war positiv.

Röntgen- und Ultraschalluntersuchung

Auf den Röntgenbildern waren eine Verschattung im Bereich der Herzbasis, eine bronchiale Lungenzeichnung sowie eine geringgradige Hepatomegalie auffällig. Die Ultraschalluntersuchung war ohne abweichenden Befund.

Verlauf

Die Katze wurde nach vier Tagen entlassen und nach fünf Wochen euthanasiert.

Tab. 34: Ergebnisse der Blutuntersuchungen der Katze mit diabetischer Ketoazidose

Parameter	Wert
Tc (G/l)	120
Leukozyten (G/l)	33,4
Hkt (l/l)	0,4
Na (mmol/l)	150
K (mmol/l)	2,3
Ca (mmol/l)	2,5
P (mmol/l)	0,2
Glc (mmol/l)	22
Harnstoff (mmol/l)	17,4
Krea (μ mol/l)	442
Prot (g/l)	85
Alb (g/l)	27
ALT (IU/l)	296
AST (IU/l)	327
GLDH (IU/l)	9
AP (IU/l)	38
Bili (μ mol/l)	7

n.b. = nicht bestimmt, veränderte Werte fettgedruckt

Fieber unklarer Genese (n = 2)

Signalement, klinische Befunde

Bei diesen Patienten handelte es sich um einen neunjährigen Maine Coon Kater und eine einjährige EKH-Katze, beide Tiere waren kastriert. Sie zeigten Schmerzäußerungen bei Bewegung, Apathie (Nr. 1) und wenig Appetit (Nr. 2).

Beide Katzen hatten Fieber von 40,7 °C (Nr. 1) und 40 °C (Nr. 2). Katze Nr. 1 wies blasse Schleimhäute auf.

Hämatologie und klinische Chemie

Beide Katzen hatten eine Thrombozytopenie und Nr. 1 auch eine Leukozytose. Nr. 2 wies eine Hypokalzämie, Hypalbuminämie und eine Hyperglykämie auf (Tab. 35).

Plasmatische Gerinnung, Schistozyten und D-Dimerkonzentrationen

Bei beiden Tieren war die Gerinnung im Referenzbereich, es wurden keine Schistozyten gefunden. Katze Nr. 2 hatte einen positiven D-Dimertest (Tab. 36).

Diagnose einer DIC

Beide Katzen erfüllten die Kriterien für eine DIC-Diagnose nicht.

FeLV- und FIV-Serologie

Bei beiden Tieren fielen die FeLV- und FIV-Tests negativ aus.

Röntgen- und Ultraschalluntersuchungen

Die Röntgen- und Ultraschalluntersuchungen waren ohne abweichenden Befund.

Weitere Untersuchungen

Bei der 1. Katze wurde eine Blutkultur angelegt, die kein Wachstum von Bakterien ergab. Eine Harnuntersuchung sowie eine Untersuchung auf Toxoplasmose waren ohne abweichenden Befund. Auch bei der 2. Katze waren Untersuchungen auf Anaplasma, Toxoplasma sowie Untersuchungen des Harns unauffällig.

Verlauf

Katze Nr. 1 wurde nach neun Tagen und Katze Nr. 2 nach drei Tagen entlassen.

Tab. 35: Ergebnisse der Blutuntersuchungen bei zwei Katzen mit Fieber unklarer Genese

Parameter	Katze 1	Katze 2
Tc (G/l)	115	160
Leukozyten (G/l)	25,4	11,4
Hkt (l/l)	0,46	0,37
Na (mmol/l)	148	150
K (mmol/l)	3,7	3,1
Ca (mmol/l)	n.b.	2,2
P (mmol/l)	n.b.	1,6
Glc (mmol/l)	9	11
Harnstoff (mmol/l)	5	8
Krea (μ mol/l)	115	133
Prot (g/l)	71	63
Alb (g/l)	32	24
ALT (IU/l)	60	16
AST (IU/l)	32	11
GLDH (IU/l)	7	10
AP (IU/l)	25	15
Bili (μ mol/l)	3,4	1,7

n.b. = nicht bestimmt, veränderte Werte fettgedruckt

Tab. 36: Plasmatische Gerinnung, Schistozyten und D-Dimerkonzentrationen bei 2 Katzen mit Fieber unklarer Genese

Parameter	Katze 1	Katze 2
PT (Sek.)	23,3	26,9
aPTT (Sek.)	21	22,4
TT (Sek.)	18,3	19,4
AT-Aktivität (%)	109	97
D-Dimere (ng/ml)	< 250	500-1000
Schistozyten	0	0

Abweichungen fettgedruckt

Immunhämolytische Anämie (n = 1)

Signalement, klinische Befunde

Eine zweijährige, weibliche EKH wurde wegen Inappetenz seit zwei Tagen und Hämaturie seit einem Tag vorgestellt. Bei der allgemeinen Untersuchung fielen ikterische Schleimhäute auf. Das Tier zeigte bei Blutentnahmen eine erhöhte Blutungsneigung.

Hämatologie und klinische Chemie

Es lagen eine Anämie und Thrombozytopenie vor. Bilirubin, AST, GLDH und ALT waren erhöht und es lag eine Hypophosphatämie vor. Außerdem wies dieses Tier eine Hypoglykämie und einen erhöhten Harnstoffwert auf (Tab. 37).

Plasmatische Gerinnung, Schistozyten und D-Dimerkonzentration

Die aPTT war mit 32 Sek. verlängert. Die PT (22,5 Sek.), die TT (19,4 Sek.) und die AT-Aktivität (111%) waren im Referenzbereich. Der D-Dimertest war negativ und es wurden keine Schistozyten gefunden. Einen und zwei Tage später war die aPTT 33,8 und 19,1 Sek. und die PT 23,3 und 20,5 Sek., die AT-Aktivität bei 88 und 110% und die Tc-Zahlen 17,1 und 68 G/l.

Diagnose einer DIC

Diese Katze erfüllte die DIC-Kriterien nicht.

FIV-, FeLV- und Coronavirus-Serologie

Die Katze hatte einen negativen FeLV- und FIV-Test und einen Coronavirus-AK-Titer von 1:25.

Röntgen- und Ultraschalluntersuchungen

Die Röntgenbilder von Thorax und Abdomen und die abdominale Ultraschalluntersuchung waren ohne abweichenden Befund. Bei der kardiologischen Sonographie fiel eine Volumenüberladung des linken Herzens auf.

Weitere Untersuchungen

Es lag eine Agglutination der Erythrozyten vor. Diese brach nach dreimaligem Waschen mit Kochsalzlösung auf. Der direkte Coombs-Test war positiv, hämotrophe Mykoplasmen und Thrombozyten-gebundene Ak konnten nicht nachgewiesen werden.

Verlauf

Die Katze wurde nach 15 Tagen entlassen.

Tab. 37: Ergebnisse der Blutuntersuchungen der Katze mit immunhämolytischer Anämie

Parameter	Wert
Tc (G/l)	10
Leukozyten (G/l)	11,5
Hkt (l/l)	0,08
Na (mmol/l)	156
K (mmol/l)	3,8
Ca (mmol/l)	2,6
P (mmol/l)	0,6
Glc (mmol/l)	4,6
Harnstoff (mmol/l)	13
Krea (μ mol/l)	88,4
Prot (g/l)	75
Alb (g/l)	35
ALT (IU/l)	404
AST (IU/l)	314
GLDH (IU/l)	17
AP (IU/l)	13
Bili (μ mol/l)	393

n.b. = nicht bestimmt, veränderte Werte fettgedruckt

4.7 Veränderte Gerinnungsparameter, D-Dimerkonzentration und Schistozyten

Im Folgenden werden die Katzen in solche, die die DIC-Kriterien nicht erfüllten (n = 36) und Katzen, die die DIC-Kriterien erfüllten (n = 12), eingeteilt

Veränderte Gerinnungsparameter, Schistozytenzahl und D-Dimerkonzentrationen bei Katzen ohne DIC (n = 36)

31/36 (88%) Katzen, die die DIC-Kriterien nicht erfüllten, wiesen veränderte Gerinnungsparameter (Thrombozytopenie: 12/36, verlängerte PT: 4/36, verlängerte aPTT: 11/36, verlängerte TT: 5/36, verminderte AT-Aktivität: 1/36) oder Schistozyten (10/36) auf (Tab. 38).

Veränderte Gerinnungsparameter, Schistozyten und Signalement bei Katzen mit Verdacht auf DIC (n = 12)

Bei 12 von 48 (25%) kranken Katzen wurde aufgrund von drei oder mehr veränderten Parametern (Thrombozytopenie, verlängerte aPTT, PT, TT, Schistozyten und verminderte AT-Aktivität) eine DIC vermutet. Die Katzen litten an Pyothorax (1), FIP (2), Pankreatitis (1), DKA (1), Pneumonie (3), Nephritis (1), Peritonitis (1), eitriger Lymphadenitis (1) und Panleukopenie (1). 10 von 12 Katzen (83%) hatten eine Thrombozytopenie (55-165 G/l, Median 126). Eine PT-Verlängerung (28,1 – 41,5 Sekunden, M 31) wiesen 10 von 12 Katzen (83%), eine verlängerte aPTT (27,1 - 41,8 Sek., M 29,1) 9 von 12 Katzen (75%) und eine verlängerte TT (21 – 34 Sek., M 23) ebenfalls 9 von 12 Katzen (75%) auf. Eine verminderte AT-Aktivität (60 – 79%, M 88,3) wurde bei 3 von 12 Katzen (25%) und erhöhte Schistozytenzahl bei 5/12 Katzen (42%) festgestellt (Tab. 39).

Tab. 38: Veränderte Gerinnungsparameter, Schistozysten, Erkrankungen und D-Dimerkonzentrationen bei 36 Katzen, die die DIC-Kriterien nicht erfüllten

Erkrankung	Veränderte Gerinnungsparameter	D-D-Konz.	Schistozysten
Hepatitis (1), Kardiomyopathie (1), Fieber unklarer Genese (2)	Thrombozytopenie	(-), (+), (-), (++)	1+, 0, 0, 0
Pankreatitis (1)	PT ↑	(++)	1+
Hämangiosarkom (1), Trauma (1)	AT-Akt. ↑	(-), (-)	0, 0
Peritonitis (1), aseptische Fettgewebsnekrose (1), Fibrosarkom (1)	aPTT ↑	(++), (-), (-)	2+, 0, 1+
FIP (1), Kardiomyopathie (1)	TT ↑	(++), (++)	1+, 2+
IHA (1), Trauma (1), Lymphom (1)	Tc-Penie, aPTT ↑	(-), (-), (-)	0, 0, 0
Lymphom (1), Trauma (1)	Tc-Penie, PT ↑	(-), (-)	0, 0
UV im Thorax (1)	Tc-Penie, AT-Akt. ↓	(+)	0
Abszess (1)	Tc-Penie, TT ↑	(-)	0
Pankreatitis (1), Pyothorax (1)	aPTT/TT ↑	(++), (++)	0, 0
Lymphom (2)	Thrombozytose	(-), (+)	0, 0
Lymphom (1)	Tc-Tose, aPTT/PT ↑, AT- Akt. ↑	(-)	0
Hepatitis (1)	Tc-Tose, aPTT ↑	(++)	0
Kardiomyopathie (1)	AT-Akt. ↑, TT ↑, Tc-Penie	(-)	0
Pyothorax (1)	AT-Akt. ↑, aPTT ↑	(-)	2+
Lymphom (1)	AT-Akt. ↑, aPTT ↑, Tc-Penie	(-)	0
Pyometra (1)	AT-Akt. ↑, Tc-Penie	(-)	1+
Trauma (2)		(++), (++)	2+, 1+
Hepatitis (1), Fettgewebsnekrose (1), Adenokarzinom (1)		(+), (+), (++)	0,0
Fibrosarkom (1), UV in der Leber (1)		(-), (-)	0,0

(-) = 0 - 250 ng/ml, (+) = 250 – 500 ng/ml, (++) = 500 – 1000 ng/ml, IHA = immunhämolytische Anämie, Akt. = Aktivität, Tc = Thrombozyt, FIP = Feline Infektiöse Peritonitis, ↑ = verlängert, ↓ = verkürzt, UV = Umfangsvermehrung, Konz. = Konzentration

Tab. 39: Gerinnungsparameter, Schistozyten und Signalement von 12 Katzen mit Verdacht auf DIC (fettgedruckt = veränderte Parameter)

Erkrankung	Rasse	Alter (J.)	G.	Tc-Zahl (G/l)	PT (Sek.)	aPTT (Sek.)	TT (Sek.)	AT-Akt. (%)	Schisto.
Pyothorax	EKH	11	mk	123	28,1	41,2	28,1	88	0
Pneumonie	EKH	11	w	130	30,6	37,9	24,2	108	0
Pneumonie	Perser	9	w	398	33,1	23,8	23,1	60	0
Pneumonie	MC	4	wk	55	24	27,1	25,5	82	0
Pankreatitis	EKH	5	m	125	28,6	41,8	19	79	0
Nephritis	EKH	12	wk	99	32,8	40,1	21,6	82	1+
Peritonitis	EKH	7	wk	128	36	41	16	80	0
Lymphadenitis	BKH	2	mk	400	41,5	28,6	24,7	96	2+
Panleukopenie	MC	1	m	165	31,4	18	21	106	3+
FIP	Kartäuser	1	m	129	38,3	28	34	98	2+
FIP	BKH	1	mk	100	29,3	23,4	10,1	74	2+
DKA	EKH	9	w	120	23,3	29,7	22,9	108	0

FIP = Feline Infektiöse Peritonitis, DKA = Diabetische Ketoazidose, EKH = Europäisch-Kurzhaar, BKH = Britisch-Kurzhaar, MC = Maine Coon, J. = Jahre, Schisto. = Schistozyten, G. = Geschlecht

4.8 D-Dimerkonzentrationen bei Katzen ohne DIC (n = 36)

In dieser Studie wiesen 36 Katzen diverse Erkrankungen ohne DIC auf. Die Patienten litten an FIP (n = 1), Peritonitis (n = 1), Pankreatitis (n = 2), Hepatitis (n = 3), Abszess (n = 1), Pyometra (n = 1), Pyothorax (n = 2), Lymphom (n = 6), anderen Tumoren (n = 6), Trauma (n = 5), aseptischer Fettgewebsnekrose (n = 2), Kardiomyopathie (n = 3), Fieber unklarer Genese (n = 2) und IHA (n = 1).

16/36 Katzen mit verschiedenen Erkrankungen wiesen einen positiven D-Dimertest auf. 5/15 Katzen hatten D-Dimerkonzentrationen zwischen 250 - 500 ng/ml. 3 dieser Katzen (Hepatitis [1], aseptische Fettgewebsnekrose [1], Lymphom [1]) erfüllten kein Kriterium, 1 Katze (Kardiomyopathie) erfüllte ein Kriterium für eine DIC-Diagnose und 1 Katze (verschiedene Tumore) zwei Kriterien. 11/15 Katzen hatten Konzentrationen von 500 - 1000 ng/ml, wobei 1 Katze (Adenokarzinom [1]) kein Einschlusskriterium erfüllte, 4 Katzen (Fieber unklarer

Genese [1], Trauma [2], Hepatitis [1]) ein Kriterium und 6 Katzen (FIP [1], Peritonitis [1], Pankreatitis [2], Pyothorax [1], Kardiomyopathie[1]) zwei Kriterien erfüllten.

4.9 D-Dimerkonzentrationen bei Katzen mit Verdacht auf DIC (n = 12)

Bei 12/48 (24%) Katzen wurde eine DIC vermutet. Dabei wurden 4/12 Katzen (33%) negativ auf D-Dimere getestet. 67 % der Katzen hatten einen positiven D-Dimertest (Tab. 40).

Tab. 40: D-Dimerkonzentrationen (ng/ml) bei 12 Katzen mit Verdacht auf DIC

Erkrankung	<250	250 - 500	500 - 1000	1000 - 2000
Pyothorax	x			
Pneumonie		x		
Pneumonie			x	
Pneumonie	x			
Pankreatitis	x			
Nephritis			x	
Peritonitis			x	
Lymphadenitis				x
Panleukopenie	x			
FIP			x	
FIP			x	
DKA		x		

FIP = Feline Infektiöse Peritonitis, DKA = Diabetische Ketoazidose

4.10 Sensitivität und Spezifität des D-Dimertests

Es konnte eine Spezifität von 57% und eine Sensitivität von 67% des D-Dimer LA-Tests zur Unterscheidung zwischen Katzen mit DIC-Verdacht und Katzen, die die DIC-Kriterien nicht erfüllten, festgestellt werden. Ein statistisch signifikanter Unterschied ($p = 0,146$) bezüglich der D-Dimerkonzentration zwischen den beiden Gruppen existierte nicht.

Bei einem Vergleich gesunder Katzen ($n = 20$) mit Katzen mit DIC ($n = 12$) hatte der Test eine Spezifität von 100% und eine Sensitivität von 67%.

5 Diskussion

5.1 Referenzbereiche

In dieser Arbeit wurden Referenzbereiche für die aPTT, PT, TT, AT-Aktivität und D-Dimerkonzentration der Katze erstellt. Dazu wurde der Gerinnungsstatus von 20 gesunden weiblichen und männlichen Katzen, die älter als 1 Jahr waren, ausgewertet. Weil aPTT, PT und TT Schwankungen unterliegen, die zum Teil durch die Reagenzien selber oder auch durch Reagenzchargen beeinflusst werden (MISCHKE, 2005), wurde ein eigener Referenzbereich für diese Arbeit erstellt. MISCHKE (2005) gibt an, dass mindestens 20 Tiere zur Erstellung eines Referenzbereichs gemessen werden sollten. HART und NOLTE (1994) untersuchten die Gerinnungsparameter von 30 gesunden Katzen und O'ROURKE et al. (1981) und DENIZ et al. (1995) untersuchten 21 bzw. 42 gesunde Katzen für die Erstellung von Referenzbereichen für Gerinnungsparameter.

Prothrombinzeit (PT)

In einer Studie, bei der verschiedene PT-Reagenzien bei vier Katzen getestet wurden, fand man keine unterschiedlichen Gerinnungszeiten desselben Plasmas mit verschiedenen Reagenzien (GENTRY und COOPER, 1979). LUTZE und KUTSCHMANN (1990) untersuchten das plasmatische Gerinnungssystem von Katzen und fanden bei der Bestimmung der PT mit verschiedenen Reagenzien erhebliche Unterschiede in den Werten. Für die aPTT und TT konnte dies nicht bestätigt werden. Es wurden vier verschiedene Reagenzien mit dem Poolplasma von 7 Katzen getestet, allerdings keine Referenzbereiche sondern nur Durchschnittswerte (Thrombokinas, AWD: 10,9 Sek., Thromborel S, Behring: 9,1 Sek., Hepato Quick, Boehringer: 28,2 Sek., Thrombotest, Nycomed: 23,3 Sek.) angegeben. In Tab. 41 fällt auf, dass gleiche Reagenzien ähnliche Gerinnungszeiten zur Folge haben. So erstellten HART und NOLTE (1994) mit demselben Reagenz einen ähnlichen Referenzbereich wie in unserer Arbeit auf und die übrigen Autoren veröffentlichten mit anderen Reagenzien wesentlich kürzere Gerinnungszeiten. MISCHKE et al. (1996) empfahlen für die Bestimmung der PT eine 1: 20 Verdünnung der Plasmaprobe anzufertigen, um eine erhöhte Sensitivität bei der Messung zu erreichen. Die Verdünnung sollte mit Fibrinogen angereichert werden, um eine ausreichende Fibrinbildung zu gewährleisten.

Aktivierete partielle Thromboplastinzeit (aPTT)

In Tab. 42 fällt auf, dass es z. T. unabhängig von den Reagenzien starke Unterschiede in den Werten gibt. LUTZE und KUTSCHMANN (1991) fanden in ihren Messungen der aPTT bei Katzen mit 2 verschiedenen Reagenzien und Poolplasma verschiedene Durchschnittswerte (aPTT-Reagenz, Boehringer, Mannheim = 14,7 Sek.; Pathromtin, Behring, Marburg = 19,4 Sek. In einer Studie bei der verschiedene aPTT-Reagenzien bei Katzen getestet wurden, fand man unterschiedliche Gerinnungszeiten desselben Plasmas mit verschiedenen Reagenzien, dabei befand sich der Messbereich zwischen 18 – 23 Sek. (Reagenz 1 und 2) bzw. zwischen 13 – 16 Sek. (Reagenz 3, 4 und 5) (GENTRY und COOPER, 1979). Somit wurde festgestellt, dass sich Referenzbereiche nur dann vergleichen lassen, wenn sie mit denselben Reagenzien hergestellt wurden. Trotzdem sind auch chargenspezifische Unterschiede der Reagenzien möglich, dies erfordert die Ermittlung laborinterner, ggf. chargenspezifischer Referenzbereiche (MISCHKE, 2005).

Thrombinzeit (TT)

Die Obergrenze der TT liegt bei allen Verfassern außer bei BUSH (1991) knapp unterhalb der Obergrenze dieser Arbeit. LISCIANDRO et al. (1998) geben erheblich kürzere Gerinnungszeiten als die anderen Autoren an (Tab. 43).

Antithrombin (AT)-Aktivität

MISCHKE (2005) gibt eine tiefere Untergrenze als die anderen Verfasser an (Tab. 44).

Tab. 41: Referenzbereiche der PT bei der Katze

Autor	Reagenz	Sek.
<i>vorliegende Arbeit</i>	<i>Hepato Quick® (Diagnostica Stago, Asnieres, Frankreich)</i>	20,6 - 27,8
HART und NOLTE (1994)	Hepato Quick® (Boehringer, Mannheim)	15,2 - 27,6
HART und NOLTE (1994)	Calcium-Thromboplastin (Behringwerke, Marburg)	7,9 - 9,7
MISCHKE (2005)	Thromborel S® (Behring, Marburg)	9,7 - 10,8
KARGES et al. (1994)	Thromborel S® (Behring, Marburg)	10,4 - 10,5
LISCIANDRO et al. (1998)	Thromboplastin C® (Sigma Diagnostics, St. Louis, USA)	14 - 21
O'ROURKE et al. (1981)	Thromboplastin C® (Dade, Miami, USA)	7,3 - 11,4
BRAZZELL und BORJESSON (2007)	STA-Neoplastine (Diagnostica Stago, New Jersey, USA)	7,4 - 12,8
KILLINGSWORTH (1985)		8,4 - 10,8
BUSH (1991)		7,0 - 12,0
THOMAS und GREEN (1998)		6,5 - 7,6

Tab. 42: Referenzbereiche der aPTT bei der Katze

Autor	Reagenz	Sek.
<i>vorliegende Arbeit</i>	<i>Pathromtin** SL (Behring, Marburg)</i>	17 - 27,8
HART und NOLTE (1994)	Pathromtin** SL (Behring, Marburg)	13,8 - 19,9
DENIZ et al. (1995)	Pathromtin** SL (Behring, Marburg)	14,6 - 24,4
KARGES et al. (1994)	Pathromtin** SL (Behring, Marburg)	18,9 - 24,8
HART und NOLTE (1994)	PTT Reagenz (Boehringer, Mannheim)	10,6 - 13,4
MISCHKE (2005)	PTT Reagenz (Roche, Mannheim)	10,3 - 13,5
BRAZZELL und BORJESSON (2007)	STA-PTT Automate (Diagnostica Stago, New Jersey, USA)	11,1 - 16,4
LISCIANDRO et al. (1998)	Dade Actin FS (Barker Diagnostics, Deerfield, USA)	14 - 18
O`ROURKE et al. (1981)	Dade Actin FS (Dade, Miami, USA)	10,6 - 14,9
KILLINGSWORTH (1985)		13,7 - 30,2
BUSH (1991)		>15
THOMAS und GREEN (1998)		13 - 20

Tab. 43: Referenzbereiche der TT bei der Katze

Autor	Reagenz	Sek.
<i>vorliegende Arbeit</i>	<i>Thrombin Reagent (Diagnostica Stago, Asnieres, Frankreich)</i>	10,0 - 20,0
HART und NOLTE (1994)	Thrombin Reagent (Boehringer, Mannheim)	14,1 - 18,5
KARGES et al. (1994)	Test Thrombin (Behring, Marburg)	15,7 - 18,2
LISCIANDRO et al. (1998)	Fibriquick (Organon Teknika, Durham, USA)	5,0 - 8,0
O`ROURKE et al. (1981)	Rinder Thrombin (Parke, Davis&Co, Oswego, USA)	10,7 - 18,9
BUSH (1991)		< 20

Tab. 44: Referenzbereiche der AT-Aktivität bei der Katze

Autor	Methode	%
<i>vorliegende Arbeit</i>	<i>Chromogenes Substrat</i>	80 - 113
MISCHKE (2005)	Chromogenes Substrat	72 - 128
RAMIREZ et al. (1997)	Chromogenes Substrat	83,5 - 122,5
BOUDREAUX et al. (1998)	Chromogenes Substrat	85 - 122
O`ROURKE et al. (1981)	Chromogenes Substrat	89 - 111
THOMAS und GREEN (1998)	Chromogenes Substrat	84 - 143
BRAZZELL und BORJESSON (2007)	Chromogenes Substrat	96 - 142

D-Dimerkonzentration

In unserer Arbeit wurden bei 20 gesunden Katzen D-Dimerkonzentrationen unter 250 ng/ml, d. h. negative Ergebnisse im D-Dimer-Latexagglutinationstest festgestellt. Der Referenzbereich für die D-Dimerkonzentration war somit 0 - 250 ng/ml. BRAZZELL und BORJESSON (2007) stellten Referenzbereiche für die D-Dimerkonzentration bei Katzen mittels turbidimetrischem Immunassay auf (Tab. 45) und in der Studie von FOX et al. (2005) wiesen 20 gesunde Katzen D-Dimerkonzentrationen von 0 – 250 ng/ml auf (semiquantitativer LA-Test). Laut ROSSMEISL (2003) sind Referenzbereiche, die mit verschiedenen Testsystemen oder auch mit gleichen Testsystemen verschiedener Hersteller gemessen wurden, nicht miteinander vergleichbar.

Tab. 45: Referenzbereich für die D-Dimerkonzentration im Plasma von Katzen

Autor	Methode	ng/ml
<i>vorliegende Arbeit</i>	<i>LA-Test</i>	<i>0 - 250</i>
BRAZZELL und BORJESSON (2007)	TI	0 - 200

LA-Test = Latexagglutinationstest, TI = Turbidimetrischer Immunassay

5.2 Erkrankungen, die mit einer DIC assoziiert waren

In dieser Arbeit wurden Gerinnungsparameter und D-Dimerkonzentrationen bei 48 Katzen mit verschiedenen Krankheiten ausgewertet. 12 von 48 (25%) Katzen erfüllten die DIC-Kriterien. In einer retrospektiven Studie wurde bei 21 von 101 (20,8%) Katzen mit verschiedenen Erkrankungen eine DIC diagnostiziert. Dies war die am häufigsten vorkommende Gerinnungsstörung (PETERSON et al., 1995). In einer Studie von THOMAS und GREEN (1998) konnten ähnliche Ergebnisse festgestellt werden: 10 von 85 kranken Katzen (11,8%) wiesen eine DIC auf. Andere Autoren stellten bei 7 von 43 (16%) kranken Katzen eine DIC fest (BRAZZELL und BORJESSON, 2007).

In Studien hatten 4/21 bzw. 1/46 kranken Katzen mit DIC **FIP** (PETERSON et al, 1995; ESTRIN et al., 2006), auch in unserer Arbeit war dies bei 2/12 Katzen der Fall. Auslösemechanismen einer DIC sind bei der FIP unter anderem freiliegendes, subendotheliales Kollagen, mit dem das Blut in Kontakt kommt. Endothelschäden kommen im Rahmen von Infektionskrankheiten durch Immunkomplexablagerungen vor (TIZARD,

1977). Eine Katze mit DIC in vorliegender Studie hatte eine **Panleukopenie**. HOFFMANN (1973) konnte bei der Sektion von Katzen mit Panleukopenie disseminierte Thromben finden und stellte so eine DIC fest. Ein Autor wies mittels Thrombelastographie Gerinnungsstörungen bei Katzen mit Panleukopenie nach, deren Ursache vermutlich eine DIC war (KRAFT, 1973). Bei 1/46 Katzen mit DIC wurde ebenfalls eine Panleukopenie diagnostiziert (ESTRIN et al., 2006).

In dieser Studie hatte 1/12 Katzen mit DIC eine **Pankreatitis**, wohingegen in einer anderen Arbeit 12/46 Katzen mit DIC an dieser Erkrankung litten (ESTRIN et al., 2006). Prothrombin oder der F X können auch direkt durch proteolytische Enzyme z. B. durch Trypsin im Rahmen einer Pankreatitis (KWAAN et al., 1971; FELDMAN et al., 1981) aktiviert werden und eine DIC auslösen.

Ein Teil der Katzen in dieser Arbeit mit **Pyothorax**, **Peritonitis**, **Pankreatitis**, **Lymphadenitis** und mit **Pneumonie** könnten die DIC aufgrund einer systemischen Entzündungsreaktion entwickelt haben. NAST-KOLB et al. (1997) stellten einen Zusammenhang zwischen Gerinnungsstörungen und einem SIRS (Systemic Inflammatory Response Syndrome) beim Menschen fest und PETERSON et al. (1995) berichteten, dass eine Katze mit DIC ein Lymphom und eine Sepsis hatte. In einer Arbeit hatten 9/46 Katzen mit DIC eine Sepsis, wobei 4 Katzen an Hautabszessen oder Zellulitis, 3 Katzen an einer bakteriell bedingten Peritonitis und 2 Katzen an einer von Neoplasien ausgelösten Peritonitis erkrankten (ESTRIN et al., 2006). 1/7 Katzen mit DIC litt an Fieber unklarer Genese und eitriger Entzündung abdominaler Lymphknoten (BRAZZELL und BORJESSON, 2007).

In der vorliegenden Arbeit litt eine Katze mit DIC an **chronisch-interstitieller Nephritis**. 2/46 Katzen mit DIC hatten eine Pyelonephritis (ESTRIN et al., 2006) und bei einer Katze mit einer Herzerkrankung, chronischer Leberstauung und chronischer, interstitieller Nephritis (PETERSON et al., 1995) wurde eine DIC diagnostiziert. In einer anderen Arbeit mit 7 Katzen mit DIC litt eine Katze laut pathohistologischer Untersuchung an einer Nephritis mit venösen Thrombosen und einer Cholangiohepatitis und eine Katze an bilateralen Thrombosen der Niere mit Niereninfarkten und Blutungen in die Beckenhöhle (pathohistologische Diagnose) (BRAZZELL und BORJESSON, 2007).

Eine Katze in unserer Arbeit hatte eine **diabetische Ketoazidose (DKA)**. Andere Autoren (BRAZZELL und BORJESSON, 2007) stellten bei einer Katze mit DKA keine DIC, aber die höchste D-Dimerkonzentration ihrer Arbeit fest, konnten dafür allerdings keine Erklärung finden.

5.3 Klinik der DIC

Bei keiner der 12 Katzen mit Verdacht auf DIC wurden Anzeichen für eine erhöhte Blutungsneigung festgestellt. In einer Studie von PETERSON et al. (1995), bei der 21 Katzen mit DIC retrospektiv untersucht wurden, wies nur eine Katze Spontanblutungen auf. In einer anderen Studie hatten 5/46 Katzen Petechien oder Ekchymosen und 7/46 Katzen andere Blutungen (Hämothorax, Hämoperitonium, rektale Blutungen, Epistaxis, Hämaturie) (ESTRIN et al., 2006). In einer anderen Studie hatte eine Katze mit DIC-Verdacht Epistaxis und eine weitere Katze eine erosive Rhinitis und Pharyngitis mit Blutungen, blutiger Diarrhoe, Hämothorax und Hämoperitonium (KOHN, 2001).

Die geringe Blutungsneigung bei Katzen mit DIC könnte durch die leichte Aktivierbarkeit der Katzenthrombozyten (MEYERS et al., 1982; HART und NOLTE, 1991), aber auch durch eine erhöhte Fibrinogenkonzentration, wie sie bei Katzen mit FIP und DIC (WEISS et al., 1980; BOUDREAUX et al., 1989) vorkam, erklärt werden.

3/36 Katzen unserer Studie ohne DIC wiesen eine erhöhte Blutungsneigung auf, wobei nur eine Katze (mit IHA) eine verlängerte Blutungszeit nach Blutabnahmen zeigte und die anderen Katzen (mit Pankreatitis bzw. Magenlymphom) Hämatochezie bzw. Hämatemesis hatten. KIRBY und RUDLOFF (2000) wiesen darauf hin, dass eine immunvermittelte Zellerstörung (z. B. im Rahmen einer immunhämolytischen Anämie) eine DIC auslösen kann. Möglicherweise litt die Katze mit IHA an einer DIC. Bei der Katze mit Magenwandlymphom kommt wohl eher eine lokale Blutungsneigung infolge ihrer Grunderkrankung als Ursache in Frage.

Bei Sektionen (4/12 Katzen mit Verdacht auf DIC; 3/36 Katzen ohne DIC) im Rahmen unserer Arbeit wurde nicht von Hinweisen auf eine DIC berichtet. In einer Arbeit, bei der 24 Katzen mit verschiedenen Erkrankungen postmortal untersucht wurden, konnte anhand pathohistologischer Befunde bei 19/24 (79%) Katzen eine DIC festgestellt werden. Für eine DIC-Diagnose mussten die Katzen an einer Grunderkrankung leiden und intravaskuläre Fibrinablagerungen oder Thromben in mehr als einem Organ aufweisen. Nur bei 8 dieser 19 Katzen war ein Gerinnungsprofil angefertigt worden, wobei 3/8 Katzen die DIC-Kriterien nicht erreichten und 5 Katzen die DIC-Kriterien auch bei den koagulometrischen Untersuchungen erfüllten (ESTRIN et al., 2006). Die Autoren vermuteten, dass die drei Katzen, die bei der Sektion die Kriterien erfüllten, möglicherweise in einem hyperkoagulablen, frühen Stadium der DIC waren, bevor ein Verbrauch von Gerinnungsparametern und somit Veränderungen in den Gerinnungstests auftraten. Auch

könnte eine hohe Konzentration aktivierter Gerinnungsfaktoren im Plasma zu einer beschleunigten Bildung von Fibrin und damit zu einer normalen aPTT, PT oder beidem geführt haben (ESTRIN et al., 2006). WEISS et al. (1980) stellten bei Katzen mit DIC und FIP bei der Sektion Phlebitis, Thrombophlebitis oder Thrombosen in vielen Organen, besonders häufig in Lunge, Leber, Niere, Gehirn, Gastrointestinaltrakt und Harnblase fest. In einer anderen Arbeit mit Katzen mit FIP und DIC wurden disseminierte Thromben gefunden (BOUDREAUX et al., 1989). Andere Autoren konnten Thromben in Lunge (1/7 Katzen, Katze litt an Gallengangadenom) und Niere (2/7 Katzen, eine Katze litt an Cholangiohepatitis, eine Katze litt an einer unbekanntem Grunderkrankung) bei seziierten Katzen mit DIC nachweisen (BRAZZELL und BORJESSON, 2007). ESTRIN et al. (2006) wiesen darauf hin, dass pathohistologische Untersuchungen bei der DIC-Diagnose bei Katzen nicht „Goldstandard“ seien, weil Thromben sich innerhalb weniger Stunden auflösen. Betrachtet man die auf histopathologischen Kriterien erstellte DIC-Diagnose und die Tatsache, dass ein Teil dieser Katzen keine veränderten Gerinnungsparameter aufwiesen (ESTRIN et al., 2006), so stellt dies die momentanen Diagnosemöglichkeiten einer DIC bei Katzen sehr in Frage. In unserer Arbeit wurden Sektionen nicht sofort nach Eintritt des Todes vorgenommen und auch nicht gezielt nach Kennzeichen für eine DIC gesucht.

5.4 Diagnose der DIC

12 von 48 kranken Katzen erfüllten drei oder mehr Kriterien (Thrombozytopenie, verlängerte aPTT, PT, TT, Schistozysten und verminderte AT-Aktivität) für eine DIC. In anderen Arbeiten wurden eine Katze (SCHAER und MEYER, 1986; LISCIANDRO et al., 1998; KOHN et al., 2006), 6 Katzen (BOUDREAUX et al., 1989; KOHN, 2001), 7 Katzen (BRAZZELL und BORJESSON, 2007), 8 Katzen (WEISS et al., 1980), 10 Katzen (THOMAS und GREEN, 1998), 11 Katzen (HOFFMANN, 1972; FOX et al., 1982), 21 Katzen (PETERSON et al., 1995) und 46 Katzen (ESTRIN et al., 2006) mit DIC untersucht. In einer Studie wurden Katzen mit Herz- oder Lebererkrankungen nur dann berücksichtigt, wenn sie an zusätzlichen Erkrankungen wie Neoplasien, Pankreatitis oder Sepsis litten (ESTRIN et al., 2006). Katzen mit Herzerkrankungen oder Hepatopathien können thrombotische Komplikationen mit oder ohne DIC aufgrund von Änderungen der Strömungsgeschwindigkeit des Blutes und von Endokardschäden bzw. aufgrund einer gestörten Gerinnungsfaktor- und Fibrinsynthese erleiden und wurden deswegen nicht berücksichtigt (ESTRIN et al., 2006). Einschlusskriterien für eine DIC-Diagnose bei der Katze waren (neben dem Vorhandensein

einer Grunderkrankung) Thrombozytopenie, verlängerte aPTT und PT bei WEISS et al. (1980), SCHAER und MEYER (1986), BOUDREAUX et al. (1989), PETERSON et al. (1995), LISCIANDRO et al. (1998), THOMAS und GREEN (1998), KOHN (2001), ESTRIN et al. (2006), BRAZZELL und BORJESSON, 2007). Zusätzlich zu den oben genannten Parametern wurden eine verlängerte TT von WEISS et al. (1980) und LISCIANDRO et al. (1998), eine Faktor VII-Aktivität von weniger als 60% (LISCIANDRO et al., 1998), eine verminderte AT-Aktivität von THOMAS und GREEN (1998), Schistozyten von PETERSON et al. (1995), veränderte Erythrozytenmorphologie (entweder Schistozyten, Keratozyten und/oder mehr als 3+ Akanthozyten) (BRAZZELL und BORJESSON, 2007), hohe FSP-Konzentrationen (SCHAER und MEYER, 1986; PETERSON et al., 1995; THOMAS und GREEN, 1998; ESTRIN et al., 2006) und Hypofibrinogenämie (SCHAER und MEYER, 1986; BOUDREAUX et al., 1989; PETERSON et al., 1995; ESTRIN et al., 2006) als Kriterien berücksichtigt. Auch wurden Blutungen (SCHAER und MEYER, 1986) und pathohistologische Befunde (HOFFMANN, 1972; ESTRIN et al., 2006) als Kriterien bewertet.

Im Rahmen der Diagnose der DIC beim Menschen wurde ein Punktesystem entwickelt, welches globale Gerinnungsparameter und molekulare Marker beinhaltet: Tc-Penie, verlängerte PT, FSP- bzw. lösliche Fibrinmonomerkonzentration, Fibrinogenkonzentration, Thrombomodulin bzw. Elastasekonzentration, AT-Aktivität, Protein C-Konzentration und Konzentration des Thrombin/Antithrombinkomplexes (TAYLOR et al., 2001). Viele molekulare Marker sind sehr sensitiv bezüglich einer Gerinnungsaktivierung, ihre Konzentration steigt bei minimalen Gefäßverletzungen an (LEVI et al., 2002). Diese Marker sind daher höchstwahrscheinlich bei Tieren in der Routinediagnostik nicht einsetzbar. STOKOL und BROOKS (2006) wiesen darauf hin, dass ein ähnliches Punktesystem wie das oben genannte auch für die DIC-Diagnostik bei Katzen sinnvoll wäre. Allerdings müssten erst Grenzwerte für Gerinnungsparameter überprüft werden. Die Bestimmung der AT-Aktivität und Fibrinogenkonzentration wurde für ungeeignet und die D-Dimerkonzentration für geeignet von den Autoren gehalten. Sowohl AT als auch Fibrinogen sind Akute-Phase-Proteine, ihr Plasmaspiegel steigt abhängig vom Ausmaß eines Entzündungsgeschehens an und D-Dimerkonzentrationen waren sensitiv bei Hunden und Pferden mit DIC (STOKOL und BROOKS, 2006).

Verlaufskontrollen der Laborparameter wurden in unserer Arbeit bei 6 von 12 Katzen mit DIC durchgeführt. Sie sind in der Humanmedizin jedoch für eine sichere DIC-Diagnose selbstverständlich (LEVI und TEN CATE, 1999). In anderen Arbeiten mit Katzen mit DIC

wurde nicht von Verlaufskontrollen (PETERSON et al., 1995; THOMAS und GREEN, 1998; LISCIANDRO et al., 1998; ESTRIN et al., 2006; BRAZZELL und BORJESSON, 2007) bzw. von Verlaufskontrollen über 20 Tage berichtet (WEISS et al., 1980; BOUDREAUX et al., 1989).

5.5 Veränderte Gerinnungsparameter und Schistozyten bei Katzen mit Verdacht auf DIC

10 von 12 Katzen (83%), bei denen eine DIC vermutet wurde, hatten eine Thrombozytopenie. Eine PT-Verlängerung wiesen 10 von 12 Katzen (83%), eine verlängerte aPTT 9 von 12 Katzen (75%) und eine verlängerte TT ebenfalls 9 von 12 Katzen (75%) auf. Eine verminderte AT-Aktivität wurde bei 3 von 12 Katzen (25%) und Schistozyten bei 5/12 Katzen (42%) festgestellt. Im Folgenden wird auf die einzelnen Kriterien näher eingegangen.

Thrombozytopenie

In dieser Studie wurde bei 83% der Katzen mit DIC eine Thrombozytopenie festgestellt und in anderen Arbeiten (PETERSON et al., 1995; THOMAS und GREEN, 1998; ESTRIN et al., 2006; BRAZZELL und BORJESSON, 2007) bei 57, 90, 50 und 85% der Katzen. Im Verlauf einer Untersuchung schwankten die Thrombozytenzahlen und befanden sich teilweise im oder oberhalb des Referenzbereichs (2/6 Katzen, 12. Tag der Studie). Bei den anderen 4 Katzen befanden sich die Tc-Zahlen ab dem 4. Tag bis zum Studienende (20. Tag) unterhalb des Referenzbereichs (BOUDREAUX et al., 1989).

Das Fehlen einer Thrombozytopenie schließt das Vorliegen einer DIC jedoch nicht aus, da durch systemische Entzündungsprozesse eine reaktive Thrombozytose entstehen kann (FELDMAN et al., 2000). Dies erklärt möglicherweise die unterschiedliche Inzidenz der Thrombozytopenie in den Studien mit Katzen mit DIC. STOKOL et al. (2000) fielen bei allen Hunden mit DIC eine Thrombozytopenie auf. Andere Autoren (COUTO, 1999; BATEMAN et al., 1999a; DIQUELOU et al., 2004) stellten bei 90, 50,8 und 83,3% der Hunde mit DIC eine Tc-Penie fest. In einer anderen Studie wiesen 80% der Hunde mit DIC eine Tc-Penie auf (FELDMAN et al., 1981). BICK (1996) berichtet, dass in der Humanmedizin eine Thrombozytopenie eine hohe Sensitivität, aber eine geringe Spezifität bei der Diagnose einer DIC hat. Steigende Thrombozytenzahlen werden als positives prognostisches Zeichen gewertet (GILBERT und SCALZI, 1993). CARR et al. (1986) wiesen eine Spezifität von 48% und eine Sensitivität von 73% dieses Parameters bei Menschen mit DIC nach.

Verlängerte Prothrombinzeit (PT)

83% der Katzen mit DIC in unserer Arbeit hatten eine Verlängerung der PT. Andere Autoren (PETERSON et al., 1995, ESTRIN et al., 2006; BRAZZELL und BORJESSON, 2007) fanden bei 71, 77 und 57% der Katzen mit DIC eine verlängerte PT. WEISS et al. (1980) konnten bei FIP-infizierten (seropositiven) Katzenwelpen eine PT-Verlängerung feststellen und bei seronegativen Katzen keine Verlängerung messen. In der Studie von BOUDREAUX et al. (1989) hatten alle Katzen mit FIP eine verlängerte PT ab dem 12. Tag post infectionem. Beim Hund mit DIC war die PT bei 80% (FELDMAN et al., 1981), 42% (COUTO, 1999), 35% (STOKOL et al., 2000) und 27,8% (DIQUELOU et al., 2004) der Hunde verlängert. Im Frühstadium einer dekompensierten DIC beim Menschen kann die PT verkürzt sein, weil F X und Prothrombin aktiviert werden, im weiteren Verlauf kann sie sich normalisieren und später verlängert sein. Die PT kann so als negativer prognostischer Marker genutzt werden, auch wenn sie nur geringgradig verlängert ist (BICK und BAKER, 1992).

Verlängerte aktivierte partielle Thromboplastinzeit (aPTT)

In dieser Studie wiesen 75% der Katzen mit DIC eine verlängerte aPTT auf. Bei allen Katzen mit DIC in früheren Untersuchungen (PETERSON et al., 1995, ESTRIN et al., 2006; BRAZZELL und BORJESSON, 2007) wurde eine verlängerte aPTT festgestellt. WEISS et al. (1980) und BOUDREAUX et al. (1989) maßen die Gerinnungsparameter bei Katzen mit einer FIP-Infektion und DIC und fanden heraus, dass bei allen Tieren die aPTT ab dem 3. bzw. 4. Tag der Infektion verlängert war. Im Verlauf einer der beiden Studien (BOUDREAUX et al., 1989) befand sich die aPTT bei einem Teil der Katzen kurzfristig im Referenzbereich. Beim Hund mit DIC war die aPTT bei 87% (FELDMAN et al., 1981), 88% (COUTO, 1999), 95% (STOKOL et al., 2000) und 77,8% (DIQUELOU et al., 2004) der Hunde verlängert. Bei 50 - 60% der humanen Patienten wurde eine verlängerte aPTT festgestellt (BICK und BAKER, 1992).

Verlängerte Thrombinzeit (TT)

75% der Katzen mit DIC in dieser Studie wiesen eine verlängerte TT auf. In den Studien von LISCIANDRO et al. (1998) und WEISS et al. (1980) wies nur ein bzw. kein Patient mit DIC eine TT-Verlängerung auf. Wobei zu beachten ist, dass LISCIANDRO et al. (1998) nur eine Katze mit DIC untersuchten und dass sich die TT in der Arbeit von WEISS et al. (1980) im Verlauf bei allen 8 Katzen verlängerte, aber im Referenzbereich blieb. Beim Hund mit DIC

war die TT bei 55 und 32% (FELDMAN et al., 1981; ROSS et al., 2002) der Hunde verlängert.

Verminderte Antithrombin (AT)-Aktivität

In dieser Studie wiesen 25% der Katzen mit DIC eine verminderte AT-Aktivität auf.

BOUDREAUX et al. (1989) bestimmten die AT-Aktivität im Zusammenhang mit einer experimentell erzeugten FIP und DIC bei 6 Katzen. Nur eine Katze hatte eine erniedrigte AT-Aktivität. Die anderen Tiere zeigten eine normale oder erhöhte Aktivität im Verlauf der DIC. Eine Erklärung dafür war zum einen eine vermehrte AT-Produktion im Rahmen des Entzündungsgeschehens und zum anderen eine Zerstörung der AT-Rezeptoren im Gefäßendothel durch die nekrotisierende Vaskulitis im Rahmen der FIP in Verbindung mit einer kompensatorischen Überproduktion von AT durch die Leber.

In unserer Arbeit hatten 2 Katzen mit DIC FIP, eine davon hatte eine erniedrigte AT-Aktivität. Die anderen beiden Katzen mit erniedrigter Aktivität hatten eine Pankreatitis bzw. eine Pneumonie. Kein Tier mit DIC in dieser Studie hatte eine erhöhte AT-Aktivität. Die Untersuchung der Katzen mit DIC und AT-Aktivitätsverminderung ergab keine Anzeichen einer Erkrankung (Proteinverlust-Enteropathie, nephrotisches Syndrom), die einen AT-Verlust hätte verursachen können. Daher spielte vermutlich ein erhöhter AT-Verbrauch durch die Gerinnungsaktivierung die Hauptrolle.

In einer anderen Studie (THOMAS und GREEN, 1998) hatten alle 10 Katzen mit einer DIC eine erniedrigte AT-Aktivität. Die Autoren vermuteten, dass AT wie bei anderen Spezies bei der Katze im Rahmen einer DIC vermehrt verbraucht wird. Weitere 6 Katzen mit einer erniedrigten AT-Aktivität erfüllten die DIC-Kriterien nicht und litten an portosystemischem Shunt, hepatischer Lipidose, Herzerkrankung, Lymphom, neurologischer Erkrankung und Vergiftung. Andere Autoren (BRAZZELL und BORJESSON, 2007) untersuchten 30 gesunde Katzen, 30 Katzen mit verschiedenen Erkrankungen und 13 Katzen mit Kardiomyopathie. Bei 7/43 Katzen wurde eine DIC festgestellt. 2/7 Katzen mit DIC wiesen eine verminderte AT-Aktivität (90%, 73%) auf. Eine der Katzen mit DIC hatte eine erhöhte AT-Aktivität (162%). Die Sensitivität des AT-Tests bezüglich einer DIC-Diagnose betrug 29%. Von den kranken Katzen ohne DIC (n = 24) und den Katzen mit Kardiomyopathie ohne DIC (n = 12) hatte nur eine Katze eine erniedrigte AT-Aktivität (Spezifität 97%). 11/36 dieser Katzen mit verschiedenen Krankheiten ohne DIC oder mit Kardiomyopathie ohne DIC hatten eine erhöhte AT-Aktivität. Die Autoren kamen zu dem Schluss, dass der ELISA die AT-Aktivität bei Katzen maß, aber nicht nützlich bei der DIC-Diagnostik war und dass Entzündungen (AT

als Akute-Phase-Protein) die Schwankungen der AT-Aktivität erklärten. Möglicherweise kann AT auch als Indikator für einen Organschaden bei Katzen gesehen werden (BRAZZELL und BORJESSON, 2007).

Beim Hund hatten 85% (FELDMAN et al., 1981), 90% (STOKOL et al., 2000) und 94,4% (DIQUELOU et al., 2004) der Hunde mit DIC eine verminderte AT-Aktivität.

87,5% der Menschen mit DIC und 6% der Menschen, welche die DIC-Kriterien nicht erfüllten, wiesen eine erniedrigte AT-Aktivität auf. 30% der Menschen mit Thrombosen hatten ebenfalls eine erniedrigte Aktivität (BICK und BAKER, 1992).

Schistozyten

In der vorliegenden Arbeit wurden bei 5/12 (42%) Katzen mit DIC Schistozyten gefunden. PETERSON et al. (1995) fanden bei 67% der Katzen mit DIC Schistozyten. In einer anderen Arbeit wiesen 3/7 Katzen mit DIC Schistozyten im Blutaussstrich auf. Weitere 3/7 Katzen hatten entweder Keratozyten oder Akanthozyten (BRAZZELL und BORJESSON, 2007). Andere Autoren wiesen darauf hin, dass die Angabe der Schistozytenzahl meist subjektiv ist und verwendeten diesen Parameter nicht als Einschlusskriterium bei der DIC-Diagnostik der Katze. In 3/38 Blutaussstrichen von Katzen mit DIC wurden entweder Keratozyten oder Schistozyten gefunden (ESTRIN et al., 2006).

10% der Katzen ohne DIC (mit Hyperthyreose und hypertropher Kardiomyopathie, Epilepsie, Lymphom bzw. hepatischer Lipidose) in einer anderen Studie hatten Erythrozytenfragmente (PETERSON et al., 1995), was darauf schließen ließ, dass dieser Parameter relativ unspezifisch für eine DIC bei Katzen war. In unserer Arbeit wurden bei 10/36 Katzen ohne DIC (FIP, Pankreatitis, Peritonitis, Hepatitis, Pyometra, Pyothorax, Trauma, verschiedene Tumore, Kardiomyopathie) Schistozyten festgestellt.

Beim Hund wurde bei 71% (FELDMAN et al., 1981), 76% (COUTO, 1999), 75% (STOKOL et al., 2000), 0% (SCOTT-MONCRIEFF et al., 2001) und 10% (ROSS et al., 2002) der Hunde mit DIC Schistozyten gefunden. Beim Menschen wurden bei 50% der Patienten mit fulminanter DIC Schistozyten festgestellt (BICK und BAKER, 1992).

5.6 D-Dimerkonzentrationen bei Katzen ohne DIC

In unserer Arbeit litten 36 Katzen an verschiedenen Krankheiten, ohne dass sie die DIC-Kriterien erfüllten. 20/36 (57%) der Katzen hatten einen negativen D-Dimertest (< 250 ng/ml). 5/36 (14%) hatten D-Dimerkonzentrationen zwischen 250 - 500 ng/ml und 11/36

(31%) hatten Konzentrationen von 500 - 1000 ng/ml. Keine Katze wies eine D-Dimerkonzentration von mehr als 1000 ng/ml auf. In einer anderen Arbeit hatten 8/36 Katzen ohne DIC erhöhte D-Dimerkonzentrationen, wobei 3 dieser 8 Katzen ansonsten keine veränderten Gerinnungstests (Thrombozytenzahl, aPTT, PT, FSP-Konzentration) bzw. veränderte Erythrozytenmorphologie und 2 dieser 8 Katzen einen veränderten Test aufwiesen. 2/8 Katzen hatten zwei und eine Katze drei veränderte Gerinnungsparameter. Die drei höchsten D-Dimerkonzentrationen dieser Studie wurden bei Katzen mit chronischer Cholangiohepatitis (820 ng/ml), Sarkom des Perikards und Mastzelltumor der Milz (980 ng/ml) und diabetischer Ketoazidose (1002 ng/ml) gemessen (BRAZZELL und BORJESSON, 2007).

3 Katzen mit **Kardiomyopathie** in unserer Arbeit wiesen einen negativen und zwei positive D-Dimertests auf. Erhöhte D-Dimerspiegel wurden bei Menschen mit Vorhofflimmern und anderen kardiovaskulären Erkrankungen gemessen (KUMAGI et al., 1990; LIP et al., 1995; GIANANTE et al., 1997; VENE et al., 2003).

3 Katzen mit **Hepatitis** in unserer Studie wiesen einen negativen und zwei positive D-Dimertests auf. In einer anderen Arbeit hatte eine Katze mit einer Cholangiohepatitis eine sehr hohe D-Dimerkonzentration möglicherweise aufgrund eines verminderten Abtransports der D-Dimere infolge der Hepatopathie (BRAZZELL und BORJESSON, 2007). In einer Untersuchung mit Hunden wiesen NELSON und ANDREASEN (2003) signifikant höhere D-Dimerkonzentrationen im Plasma von Hunden mit thromboembolischen Erkrankungen oder Hepatopathien im Vergleich zu gesunden Hunden nach. Blutungen oder Gefäßwandschädigungen im Rahmen der Grunderkrankungen führten unter Umständen zu den hohen D-Dimerkonzentrationen.

5/6 Katzen mit **Lymphom** in unserer Studie hatten ein negatives D-Dimertestergebnis, 1/6 wies ein positives Ergebnis auf. Die Patienten mit **anderen Tumoren** hatten sowohl negative Ergebnisse (n = 4) und als auch positive Ergebnisse (n = 2). Andere Autoren wiesen bei einer Katze mit einem Sarkom des Perikards und einem Mastzelltumor in der Milz eine hohe D-Dimerkonzentration nach und erklärten dies mit einem Anstieg der D-Dimerkonzentration aufgrund von vaskulären Neoplasien (BRAZZELL und BORJESSON, 2007). In einer Studie mit Hunden mit Neoplasien (Lymphom, Hämangiosarkom, Leberzellkarzinom, maligne Histiozytose, Insulinom, Mastzelltumor, Fibrosarkom, Lungenkarzinom, Osteosarkom, Mesotheliom, Adenokarzinom des Magens und mandibuläre Epulis) hatten 9/16 einen negativen D-Dimertest und 7/16 einen positiven Test (NELSON und ANDREASEN, 2003). Beim Menschen gingen unterschiedliche Neoplasien (Darm, Lunge) mit erhöhten D-

Dimerkonzentrationen einher (EDWARDS und WARREN, 1993; BUCCHERI et al., 1997; KEMPIN, 1997; BEER et al., 2002).

3/5 Katzen mit einem **Trauma** in unserer Arbeit hatten ein negatives und 2/5 Tieren ein positives D-Dimertestergebnis. Die Katzen mit den positiven Testergebnissen erfüllten bis auf das Vorhandensein von Schistozyten keine der DIC-Kriterien. Eine mögliche Erklärung für die positiven D-Dimer Tests wäre, dass die D-Dimerkonzentration durch Gerinnungsprozesse an Wundflächen erhöht wurde, ein Phänomen, welches von MISCHKE (2000) beschrieben wurde. Aber auch eine DIC wäre bei den Katzen mit den positiven D-Dimertests möglich, denn Traumata lösten sowohl bei Katzen (ESTRIN et al., 2006) als auch bei Hunden (COUTO, 1999) und Menschen (GANDO et al., 1996; LEVI und TEN CATE, 1999) eine DIC aus. In einer retrospektiven Studie von THOMAS und GREEN (1998) mit 85 Katzen mit verschiedenen Erkrankungen war Trauma ebenfalls Ursache für eine DIC bei einer Katze.

Einen positiven D-Dimertest hatten eine Katze mit **FIP** bzw. **Pyothorax** bzw. **Peritonitis**. 1/3 Katzen mit **Pankreatitis** hatte einen negativen und 2/3 Patienten einen positiven Test und jeweils eine Katze mit einer **aseptischen Fettgewebsnekrose** bzw. **Fieber unklarer Genese** einen negativen und einen positiven Test. Obwohl die Gerinnungsparameter in diesen Fällen nicht auf eine DIC hinwiesen, kann das Vorliegen dieses Syndroms nicht ausgeschlossen werden. Wären Gerinnungsanalysen zu einem anderen Zeitpunkt durchgeführt worden, hätten die Katzen möglicherweise die Kriterien erfüllt. WADA et al. (1999) konnten beim Menschen nachweisen, dass erhöhte D-Dimerkonzentrationen einige Tage vor einer klinischen DIC auftraten. Aber auch eine lokale Thrombenbildung ist in diesen Fällen möglich. Beim Menschen (BERNADI et al., 1998; ANDERSON und WELLS, 1999) und Hund (NELSON und ANDREASEN, 2003) reagierte der D-Dimertest sehr sensitiv auf das Vorhandensein von Thromben.

BICK und BAKER (1992) und BICK et al. (1986) stellten bei 20% bzw. 35% kranken Menschen ohne DIC erhöhte D-Dimerkonzentrationen fest. Eine DIC kann lokal in einzelnen Organen wie Lunge und Niere ablaufen, ohne dass die Gerinnungstests verändert sind, normale Gerinnungsbefunde schließen eine schleichend einsetzende, intravasale Fibrinabscheidung nicht aus (BARTHELS und DEPKA, 2003). Die kompensierte Form der DIC kam bei Erkrankungen, die geringgradig Prokoagulantien freisetzen, vor. Bei dieser Form können ausreichend Gerinnungsfaktoren, antikoagulatorische Proteine und Thrombozyten neu gebildet werden. Die globalen Gerinnungstests wie aPTT, PT und TT waren meist normal, häufig kamen eine Thrombozytopenie und positive FSP-Tests vor (BICK und BAKER, 1992). Die Internationale Gesellschaft für Thrombose und Hämostase empfahl,

Tests wie Thrombozytenzahl, PT-Verlängerung oder FSP-Konzentration für die Diagnosestellung bei einer subklinischen DIC beim Menschen zu verwenden (TAYLOR et al., 2001).

CARR et al. (1986) wiesen bei 7 kranken Menschen ohne DIC D-Dimere mit einem Latexagglutinationstest nach, obwohl im Immunoblot keine D-Dimere festgestellt wurden. Dies waren Patienten mit einem Testergebnis zwischen 250 - 500 ng/ml. In anderen Studien wurden ebenfalls positive Ergebnisse in diesem Konzentrationsbereich festgestellt (HEATON et al., 1987). In der Arbeit von CARR et al. (1986) wurde deswegen ein Referenzbereich von 0 - 500 ng/ml für die Messung der D-Dimerkonzentration mit dem LA-Test verwendet.

5.7 D-Dimerkonzentrationen bei Katzen mit Verdacht auf DIC

12/48 (25%) der Katzen erfüllten die DIC-Kriterien. 4/12 Katzen (33%) mit DIC hatten negative D-Dimertests (Pyothorax [1], Pankreatitis [1], Pneumonie [1], Panleukopenie [1]). 2 Katzen wiesen D-Dimerkonzentrationen von 250 – 500 ng/ml (DKA [1], Pneumonie [1]) und 5 Katzen Konzentrationen von 500 – 1000 ng/ml (FIP [2], Pneumonie [1], Nephritis [1], Peritonitis [1]) auf. Eine Katze mit eitriger Lymphadenitis hatte eine D-Dimerkonzentration von 1000 – 2000 ng/ml. Es konnte eine Spezifität von 57% und eine Sensitivität von 67% des D-Dimer-Latexagglutinationstests (LA-Test) im Vergleich von Katzen mit DIC und Katzen mit verschiedenen Erkrankungen festgestellt werden. Ein statistisch signifikanter Unterschied ($p = 0,146$) bezüglich der D-Dimerkonzentration zwischen den beiden Gruppen existierte nicht. Die Ergebnisse sind aufgrund der geringen Stichprobenzahl allerdings nur deskriptiv zu bewerten. In einer anderen Arbeit wiesen 3/7 Katzen mit DIC erhöhte D-Dimerkonzentrationen auf, wobei als Testmethode ein turbidimetrischer Immunassay verwendet wurde. Die Katzen litten an Gallenblasenadenom (D-Dimerkonzentration 680 ng/ml), Cholangiohepatitis (740 ng/ml) und Fieber unklarer Genese (370 ng/ml). Die Katzen mit negativen Tests litten an hepatischer Lipidose, renaler Thrombose mit Infarkten (Sektionsbefund), mediastinaler Masse und Kardiomyopathie. Eine Katze mit einem pathohistologisch nachgewiesenen Thrombus und DIC hatte einen negativen Test, was die Autoren zu der Vermutung veranlasste, dass feline D-Dimere nicht immer mit murinen, anti-humanen Antikörpern reagieren. Da der Test jedoch bei Katzen mit oder ohne DIC positiv war, vermuteten die Autoren, dass sich die Antikörper des Tests mit anderen Substanzen als D-Dimeren verbanden. Humane neutrophile Elastase kann D-Dimere abbauen, unter

Umständen enthält felines Plasma ähnliche Substanzen, die mit den Antikörpern interagierten (BRAZZELL und BORJESSON, 2007).

Ein LA-D-Dimertest hatte eine Spezifität von 90% und eine Sensitivität von 87% bei der Unterscheidung zwischen Hunden mit DIC (n = 30) und gesunden Hunden (STOKOL et al., 2000). Bei Hunden mit DIC, Blutungen oder Thrombembolie (n = 59) hatte derselbe Test eine Spezifität von 97% und eine Sensitivität von 100% (GRIFFIN et al., 2002) im Vergleich zu einer Gruppe gesunder Hunde. GRIFFIN et al. (2002) gaben an, dass die hohe Spezifität des D-Dimertests in ihrer Studie darauf beruhte, dass eine Population gesunder Hunde (bei denen nur negative Testergebnisse zu erwarten waren) mit einer Population kranker Hunde (die an Erkrankungen litten, bei welchen eine Thrombenbildung zu erwarten war) verglichen wurde. Die D-Dimerkonzentration der Hunde mit Blutungen war signifikant niedriger im Vergleich zu den Hunden mit DIC oder TE. Die Autoren stellten fest, dass verschiedene D-Dimer-Tests zur Diagnose einer DIC, thromboembolischen Erkrankungen und Blutungen bei Hunden geeignet sind, jedoch eine Unterscheidung dieser Erkrankungen nicht ermöglichen. Bei anderen Autoren hatte ein D-Dimertest eine Sensitivität von 94,4% und eine Spezifität von 95% (CALDIN et al., 1997) beim Vergleich von Hunden mit verschiedenen Erkrankungen und Hunden mit DIC. Beim Menschen wurden ähnliche Ergebnisse festgestellt (LANE et al., 1978; ELMS et al., 1983; CARR et al., 1986; BICK, 1996). In einer Studie von CARR et al. (1986) hatten fünf von 33 Menschen mit DIC negative LA- D-Dimertests. Diese Patienten hatten DIC-Symptome und wiesen D-Dimere im Immunoblot auf.

Es fällt auf, dass in den Studien von GRIFFIN et al. (2002) und STOKOL et al. (2000) gesunde Hunde mit Hunden mit DIC oder mit Hunden mit DIC, Blutungen und Thrombembolie verglichen wurden, was die Spezifität des Tests in diesen Arbeiten verbesserte. In dieser Arbeit wurden Katzen mit verschiedenen Erkrankungen, die nicht die DIC-Kriterien erfüllten, mit kranken Katzen, die die DIC-Kriterien erfüllten bezüglich der Sensitivität und Spezifität des D-Dimertests verglichen. Würde man an DIC erkrankte Katzen mit gesunden Katzen vergleichen, ergäbe sich eine Sensitivität von 67% und eine Spezifität von 100%.

Möglicherweise kann der LA-Test niedrige D-Dimerkonzentrationen nicht messen und der Referenzbereich für die D-Dimerkonzentration bei der Katze muss mit einem Immunoblot oder ELISA überprüft werden. Mit dem ELISA kann ein großer Messbereich bestimmt und auch relativ niedrige D-Dimerkonzentrationen erfasst werden. Aus diesem Grund wurde in klinischen Human-Studien, in denen Referenzbereiche für D-Dimerkonzentrationen gemessen werden sollten, ELISA-Tests verwendet (DEMPFLE, 2000).

5.8 Schlussfolgerung

Bezüglich der DIC-Diagnostik der Katze muss weiter nach Diagnosekriterien gesucht werden. Globale Gerinnungsparameter (aPTT, PT und TT) und Thrombozytenzahl scheinen ein hilfreiches Kriterium zu sein, wohingegen die AT-Aktivität, Schistozytenzahl und D-Dimerkonzentration eher ungeeignet sind. In unserer Arbeit hatte ein D-Dimer-Latexagglutinationstest eine Sensitivität von 67% und Spezifität von 57% zur Unterscheidung zwischen Katzen, bei denen eine DIC vermutet wurde und zwischen Katzen mit verschiedenen Erkrankungen. Es ist auch möglich, dass D-Dimerkonzentrationen Hinweise für einen Organschaden und/oder eine Koagulopathie geben können. Es müssen allerdings Einschränkungen bezüglich der Aussagekraft der vorliegenden Arbeit gemacht werden, weil die Patientenzahl gering und außerdem keine spezifischen Antikörper gegen feline D-Dimere vorhanden waren. Die Ergebnisse unserer Arbeit sind aufgrund der geringen Fallzahl und der wenigen Verlaufskontrollen eher als Tendenz zu bewerten.

6 Zusammenfassung

Disseminierte intravasale Gerinnung bei der Katze unter besonderer Berücksichtigung der D-Dimere

Die disseminierte intravasale Koagulopathie (DIC) ist ein erworbenes Syndrom, hervorgerufen durch eine intravaskuläre Aktivierung der Gerinnung aufgrund verschiedener Ursachen. Die Diagnose einer DIC stützt sich zum einen auf das Vorliegen einer prädisponierenden Grunderkrankung und zum anderen auf die Veränderung mehrerer Gerinnungsparameter wie z. B. der D-Dimere. Zur Diagnose der DIC beim Menschen wurde ein Punktesystem entwickelt, welches globale Gerinnungsparameter und molekulare Marker beinhaltet: Thrombozytenzahl, PT (Prothrombinzeit), FSP- (Fibrinogen-Spalt-Produkt) bzw. lösliche Fibrinmonomerkonzentration, Fibrinogenkonzentration, Thrombomodulin- bzw. Elastasekonzentration, AT (Antithrombin)-Aktivität, Protein C-Konzentration und Konzentration des Thrombin/Antithrombinkomplex. Einige dieser Marker werden auch in der Tiermedizin eingesetzt.

Ziele der Studie waren, bei kranken Katzen mit Verdacht auf DIC die Thrombozytenzahl, Schistozytenzahl, aktivierte partielle Thromboplastinzeit (aPTT), Prothrombinzeit (PT), Thrombinzeit (TT) und Antithrombin-Aktivität zu bestimmen. Zudem sollte die diagnostische Sensitivität und Spezifität des D-Dimertests beim Vergleich von Katzen mit DIC mit kranken Katzen (ohne DIC) und von Katzen mit DIC mit gesunden Katzen ermittelt werden.

Im Zeitraum 6/2004 – 8/2005 wurden 20 gesunde (Kontrollgruppe) und 48 kranke Katzen in einer prospektiven Studie untersucht. Zur Diagnose einer DIC mussten folgende Voraussetzungen erfüllt sein: a) Vorliegen einer Grunderkrankung und b) Vorhandensein von mindestens drei der folgenden Kriterien: Thrombozytopenie, Schistozyten, verlängerte aPTT, PT, TT oder erniedrigte AT-Aktivität. Die Messung der D-Dimere erfolgte mit dem semiquantitativen Latexagglutinationstest „Accuclot D-Dimer“ (Sigma Diagnostics®).

Die kranken Katzen litten an Infektionskrankheiten/entzündlichen Erkrankungen (24), Neoplasien (12), Traumata (5), Kardiomyopathie (3) und verschiedenen Erkrankungen (4). 12 von 48 (25%) Katzen erfüllten die DIC-Kriterien. Diese Katzen waren an Pyothorax (1), Pneumonie (3), Lymphadenitis (1), Nephritis (1), Peritonitis (1), Feliner Infektiöser Peritonitis (2), Panleukopenie (1), Pankreatitis (1) und diabetischer Ketoazidose (1) erkrankt. 10 von 12 Katzen (83%) hatten eine Thrombozytopenie. Eine PT-Verlängerung wiesen 10 Katzen (83%), eine verlängerte aPTT 9 Katzen (75%) und eine verlängerte TT ebenfalls 9 Katzen

(75%) auf. Schistozyten hatten 5 Katzen (42%). Eine verminderte AT-Aktivität wurde bei 3 Katzen (25%) festgestellt.

31 von 36 (88%) Katzen, welche die DIC-Kriterien nicht erfüllten, wiesen 1 - 2 veränderte Gerinnungsparameter (Thrombozytopenie: 12/36, verlängerte PT: 4/36, verlängerte aPTT: 11/36, verlängerte TT: 5/36, verminderte AT-Aktivität: 1/36) oder Schistozyten (10/36) auf. 5/36 Katzen ohne DIC hatten weder einen veränderten Gerinnungsparameter noch Schistozyten.

Bei 8 von 12 Katzen mit DIC fiel der D-Dimertest positiv aus. 4/12 Katzen (33%) mit DIC hatten negative D-Dimertests (Pyothorax [1], Pankreatitis [1], Pneumonie [1], Panleukopenie [1]). Zwei Katzen wiesen D-Dimerkonzentrationen von 250 – 500 ng/ml (diabetische Ketoazidose [1], Pneumonie [1]) und 5 Katzen Konzentrationen von 500 – 1000 ng/ml (FIP [2], Pneumonie [1], Nephritis [1], Peritonitis [1]) auf. Eine Katze mit eitriger Lymphadenitis hatte eine D-Dimerkonzentration von 1000 – 2000 ng/ml. Alle gesunden Katzen hatten negative D-Dimertestergebnisse.

16/36 kranken Katzen ohne DIC wiesen positive D-Dimertestergebnisse auf. 5/36 (14%) hatten D-Dimerkonzentrationen zwischen 250 - 500 ng/ml, diese Katzen litten an Hepatitis (1), aseptischer Fettgewebsnekrose (1), Lymphom (1), nicht klassifiziertem Tumor (1), Kardiomyopathie (1). 11/36 Katzen (30%) wiesen Konzentrationen von 500 - 1000 ng/ml auf, die Grunderkrankungen waren: Pyothorax (1), Peritonitis (1), FIP (1), Pankreatitis (2), Hepatitis (1), Fieber unklarer Genese (1), Adenokarzinom (1), Traumata (2) und Kardiomyopathie (1).

Es wurde eine Spezifität von 57% und eine Sensitivität von 67% des D-Dimer-Latexagglutinationstests bei dem Vergleich von Katzen mit DIC mit kranken Katzen ohne DIC festgestellt. Ein statistisch signifikanter Unterschied ($p = 0,146$) bezüglich der D-Dimerkonzentration zwischen den beiden Gruppen bestand nicht. Bei einem Vergleich gesunder Katzen mit Katzen mit DIC hatte der Test eine Spezifität von 100% und eine Sensitivität von 67%.

Globale Gerinnungsparameter (aPTT, PT und TT) und die Thrombozytenzahl scheinen ein hilfreiches Kriterium bei der DIC-Diagnose der Katze zu sein, wohingegen die AT-Aktivität, Schistozytenzahl und D-Dimerkonzentration wenig geeignet sind.

Bezüglich der DIC-Diagnostik bei der Katze muss weiter nach Diagnosekriterien gesucht werden.

7 Summary

Disseminated intravascular coagulation in cats with a focus on D-dimers

Disseminated intravascular coagulation (DIC) is a syndrome that is caused by an activation of blood coagulation and fibrinolysis due to different causes. The diagnosis of DIC is based on the presence of a predisposing disease and several abnormal coagulation parameters (i.e. elevated D-dimer concentrations). To diagnose DIC in humans a scoring system was developed which includes measurements of global coagulation parameters and molecular markers: platelet count, PT (prothrombin time), FSP (fibrinogen-split-products), soluble fibrin monomer, fibrinogen, thrombomodulin, elastase, AT (antithrombin)-activity, protein C and thrombin/antithrombin-complex. Some of these markers are also used in veterinary medicine. The goal of the study was to measure the platelet number, activated partial thromboplastin time (aPTT), prothrombin time (PT), thrombin time (TT), schistocytes and antithrombin activity (AT activity) in sick cats suspected of suffering from DIC. Moreover the diagnostic sensitivity and specificity of the D-dimer test should be evaluated (cats with DIC were compared to sick cats without DIC and cats with DIC were compared to healthy cats).

From 6/2004 – 8/2005 20 healthy (control group) and 48 cats with different diseases were included in the prospective study. In order to diagnose DIC, the cats had to meet the following criteria: a) presence of a predisposing disease, and b) at least 3 abnormal coagulation parameters: thrombocytopenia, prolonged aPTT, PT, TT, lowered AT activity, or presence of schistocytes. D-dimer concentrations were measured with the semiquantitative latex-agglutination test “Accuclot D-Dimer“ (Sigma Diagnostics®).

The sick cats suffered from infectious/inflammatory diseases (24), neoplasia (12), trauma (5), cardiomyopathy (3) and different diseases (4). 12/48 (25%) cats met the criteria for DIC. These cats suffered from pyothorax (1), pneumonia (3), lymphadenitis (1), nephritis (1), peritonitis (1), feline infectious peritonitis (FIP) (2), panleukopenia (1) pancreatitis (1), diabetic ketoacidosis (DKA) (1). 10/12 (83%) of the cats had thrombocytopenia, 10/12 (83%) a prolongation of the PT, 9/12 (75%) a prolonged aPTT, 9/12 (75%) a prolonged TT, and 5/12 (42%) had schistocytes. 3/12 cats (25%) had a decreased AT activity.

31/36 (88%) cats that did not meet the DIC-criteria, had 1 – 2 abnormal coagulation parameters (thrombocytopenia 12/36, prolonged PT 4/36, prolonged aPTT 11/36, prolonged TT 5/36, low AT-activity 1/36) or schistocytes (10/36). 5/36 cats without DIC had no abnormalities in the coagulation profile or schistocytes.

Eight of 12 cats with DIC had a positive D-dimer test. 4/12 cats (33%) with DIC had negative D-dimer tests (pyothorax [1], pancreatitis [1], pneumonia [1], panleukopenia [1]). Two cats had D-dimer concentrations of 250 – 500 ng/ml (DKA [1], pneumonia [1]) and 5 cats had concentrations of 500 – 1000 ng/ml (FIP [2], pneumonia [1], nephritis [1], peritonitis [1]). One cat with purulent lymphadenitis had a D-dimer concentration of 1000 – 2000 ng/ml. All healthy cats had negative D-dimer tests.

16/36 cats with different diseases without DIC had a positive D-dimer test result. 5/36 (14%) cats had D-dimer concentrations between 250 - 500 ng/ml, these cats suffered from hepatitis (1), aseptic fat tissue necrosis (1), lymphoma (1), unclassified tumor (1) and cardiomyopathy (1). 11/36 (30%) cats had concentrations between 500 - 1000 ng/ml, and had the following predisposing diseases: pyothorax (1), peritonitis (1), FIP (1), pancreatitis (2), hepatitis (1), fever of unknown origin (1), adenocarcinoma (1), trauma (2) and cardiomyopathy (1).

The specificity and sensitivity of the D-dimer latex-agglutination test were 57 and 67%, respectively, when cats with DIC were compared to sick cats without DIC. There was no significant difference ($p = 0.146$) between the two groups. If healthy cats were compared to cats with DIC, the test had a specificity of 100% and a sensitivity of 67%.

Global coagulation parameters (aPTT, PT, TT) and the platelet count seem to be helpful for the diagnosis of DIC in cats, whereas AT activity, schistocytes and D-dimer concentration are less useful.

In order to obtain an accurate diagnosis of feline DIC further investigation regarding diagnostic criteria is needed.

8 Literatur

ALLWOOD, A. J., A. B. DOWNEND, K. A. SLENSKY, J. A. FOX, D. A. SIMPSON, S. M. DONAHUE, L. S WADDELL und C. M. OTTO (2004)

Evaluation of thromboelastography (TEG) in normal cats. Proceedings 10th IVECCS, San Diego, 961-962

ANDERSON D. R. und P. S. WELLS (1999)

Improvements in the diagnostic approach for patients with suspected deep vein thrombosis or pulmonary embolism. *Thromb Hemost*, **82**; 878-886

ASAKURA, H., Y. KAMIKUBO und A. GOTO (1995)

Role of tissue factor in disseminated intravascular coagulation. *Thromb Res*, **80**; 214-224

ASAKURA, H., H. WADA, K. OKAMOTO, T. IBA, T. UCHYAMA, Y. EGUCHI, K. KAWASUGI, S. KOGA, T. MAYUMI, K. KOIKE und S. GANDO (2006)

Evaluation of hemostatic molecular markers for diagnosis of disseminated intravascular coagulation in patients with infections. *Thromb Hemost*, **95**; 282-287

BANG, N.U. und M. CHANG (1974)

Soluble fibrin complexes. *Sem Thromb Hemost*, **1**; 91-92

BAKER, W. F. (1989)

Clinical aspects of disseminated intravascular coagulation: a clinicians point of view. *Sem Thromb Hemost*, **15**; 1-57

BAKHTIARI, K., J. C. MEIJERS und E. DE JONGE (2004)

Prospective validation of the International Society of Thrombosis and Haemostasis scoring system for disseminated intravascular coagulation. *Crit Care Med*, **32**; 2416-2421

BARTHELIS, M. und M. DEPKA (2003)

Das Gerinnungskompodium. Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 7. Auflage, 48-69, 91-115, 317-357. 529-531, 593-605

BATEMAN, S. W., K. MATTHWS, A. C. G. ABRAMS-OGG, J. H. LUMSDEN, I. B. JOHNSTONE, T. K. HILLERS und R. A. FOSTER (1999a)

Diagnosis of disseminated intravascular coagulation in dogs admitted to an intensive care unit. *J Am Vet Med Assoc*, **215**; 798-804

BATEMAN, S. W., K. MATTHEWS, A. C. G. ABRAMS-OGG, J. H. LUMSDEN und I. B. JOHNSTONE (1999b)

Evaluation of point of care tests for diagnosis of disseminated intravascular coagulation in dogs admitted to an intensive care unit. *J Am Vet Med Assoc*, **215**; 805-810

BAZAN, J. F. (1990)

Structural design and molecular evolution of a cytokine receptor superfamily. *Proc Natl Acad Sci USA*, **87**; 6934-6938

BEER, J. H., A. HAEBERLI, A.VOGT, K. WOODTLI, E. HENKEL, T. FURRER und M. F. FEY (2002)

Coagulation markers predict survival in cancer patients. *Thromb Hemost*, **88**; 745-749

- BERNADI, E., P. PRANDONI und A. W. LENSING (1998)
D-Dimer testing as an adjunct to ultrasonography in patients with clinically suspected deep vein thrombosis. *Brit Med J*, **317**; 1037-1040
- BICK, R. L. (1978)
Alterations of hemostasis associated with malignancy: etiology, pathophysiology, diagnosis and management. *Sem Thromb Hemost*, **5**; 1-26
- BICK, R. L. (1982)
Clinical relevance of antithrombin III. *Sem Thromb Hemost*, **8**; 276-277
- BICK, R. L., W. F. BAKER und R. PATEL (1986)
Diagnostic efficacy of the d-dimer assay in DIC and related disorders. *Blood*, **68**; 329-330
- BICK, R. L. und W. F. BAKER (1992)
Diagnostic efficacy of the d-dimer assay in disseminated intravascular coagulation (DIC). *Thromb Res*, **65**; 785-790
- BICK, R. L. (1996)
Disseminated intravascular coagulation: objective clinical and laboratory diagnosis, treatment and assessment of therapeutic response. *Sem Thromb Hemost*, **22**; 69-88
- BIEMOND, B. J., M. LEVI und H. TEN CATE (1995)
Endotoxin-induced activation and inhibition of the fibrinolytic system: Effects of various interventions in the cytokine and coagulation cascades in experimental endotoxemia in chimpanzees. *Clin Sci*, **88**; 587-594
- BOISCLAIR, M. D., D. A. LANE, J. T. WILDE, H. IRELAND und F. E. PRESTON (1990)
Comparative evaluation of assays for markers of activated coagulation and/or fibrinolysis: thrombin-antithrombin complex, d-dimer and fibrinogen/fibrin fragment E antigen. *Brit J Hematol*, **74**; 471-479
- BOISVERT, A. M., C. L. SWENSON und C. H. HAINES (2001)
Serum and plasma latex agglutination test for detection of fibrin(ogen) degradation products in clinically ill dogs. *Vet Clin Pathol*, **30**; 133-136
- BOUDREAUX, M. K., R. C. WEISS, N. COX und J. S. SPANO (1989)
Evaluation of antithrombin III-activity as a coindicator of disseminated intravascular coagulation in cats with induced feline infectious peritonitis virus infection. *Am J Vet Res*, **50**; 1910-1913
- BRADYLAK, S. F., W. J. DODDS und J. F. VAN VLEET (1983)
Plasma coagulation factor abnormalities in dogs with naturally occurring hepatic disease. *Am J Vet Res*, **44**; 2336-2340
- BRAZZELL, J. L. und D. L. BORJESSON (2007)
Evaluation of plasma antithrombin activity and d-dimer concentration in populations of healthy cats, clinically ill cats, and cats with cardiomyopathy. *Vet Clin Pathol*, **36**; 79-83
- BUCCHERI, G., D. FERRIGNO, C. GINARDI und D. ZUILANI (1997)
Hemostatic abnormalities in lung cancer: prognostic implications. *Eur J Cancer*, **33**; 50-55
- BUSH, B. M. (1991)
Normal reference values. In: *Interpretation of Laboratory Results for Small Animal Clinicians*. Bush, B. M. (Hrsg.), Blackwell, Oxford, 478-481

- CALDIN, M., T. FURANELLO, D. BERTO und G. LUBAS (1997)
Preliminary investigations of d-dimer concentrations in normal dogs and dogs with disseminated intravascular coagulation (DIC). *J Vet Intern Med*, **11**; 130-131 (abstr.)
- CALDIN, M., T. FURLANELLO und G. LUBAS (2000)
Validation of an immunoturbidimetric d- dimer assay in canine citrated plasma. *Vet Clin Pathol*, **29**; 51-54
- CARR, J. M., M. McKINNEY und J. McDONAGH (1986)
Diagnosis of disseminated intravascular coagulation. Role of d-dimer. *Am J Clin Pathol*, **91**; 280-287
- CHADAREVIAN, R. (1999)
Relationship between thyroid hormones and fibrinogen levels. *Blood Coagul Fibrinolysis*, **10**; 481-486
- CONWAY, E. M. und R. D. ROSENBERG (1988)
Tumor necrosis factor suppresses transcription of the thrombomodulin gene in endothelial cells. *Mol Cell Biol*, **8**; 5588-5592
- COUTO, G. (1999)
Disseminated intravascular coagulation in dogs and cats. *Vet Med*, 547-553
- DARIEN, B. J. (2000)
Fibrinolytic system. In: Schalm's Veterinary Hematology, Feldman, B. F., Zinkl, J. G. und N. C. Jain (Hrsg.) 5th Ed., Lippincott Williams Wilkins, Baltimore, 78; 532-537
- DE JONGE, E., T. VAN DER POLL, J. KESECIOGLU und M. LEVI (2001)
Anticoagulant factor concentrates in disseminated intravascular coagulation: rationale for use and clinical experience. *Sem Thromb Hemost*, **27**; 667-674
- DEMERS C., J. S. GINSBERG, F. A. HENDERSON und F. A. OFOSU (1992)
Measurement of markers of activated coagulation in antithrombin III deficient patients. *Thromb Hemost*, **67**; 542-543
- DEMPFLE, C. E. (2000)
Use of d-dimer assays in the diagnosis of venous thrombosis. *Sem Thromb Hemost*, **16**; 631-642
- DENIZ A., R. MISCHKE und I. NOLTE (1995)
Eignung der aktivierten partiellen Thromboplastinzeit (aPTT) als Screeningtest für gering bis mittelgradige Gerinnungsfaktorverminderungen bei der Katze. *Dtsch Tierärztl Wochenschr*, **102**; 179-218
- DEYKIN, D. (1970)
The clinical challenge of disseminated intravascular coagulation. *N Engl J Med*, **283**: 636-644
- DIQUELOU, A., C. TRUMEL, N. BOURGES-ABELLA, D. SANTAMARTA, M. LABOURDE und J. F. GUELFY (2004)
Retrospective study of DIC cases in dogs (2003-2004). *Vet Clin Pathol*, **4**; 263-264
- DUCKERT, F. (1973)
Behaviour of antithrombin III in liver disease. *Scand J Gastroenterol*, **8**; 287-288
- EDWARDS, C. N. und J. WARREN (1993)
D-dimer: a useful marker of disease stage in surgery for colorectal cancer. *Brit J Surgery*, **16**; 1404-1405

- ELMS, M. J., I. H. BUNCE, P. G. BUNDESEN und D. B. RYLATT (1983)
Measurement of cross-linked fibrin degradation products an immunoassay using monoclonal antibodies. *Thromb Hemost*, **50**; 591-592
- ESTRIN, M. A., C. E. WEHAUSEN, C. R. JESSEN und J. A. LEE (2006)
Disseminated intravascular coagulation in cats. *J Vet Intern Med*, **20**; 1334-1339
- FELDMAN, B. F., B. R. MADEWELL und S. O`NEILL (1981)
Disseminated intravascular coagulation: Antithrombin, Plasminogen, and coagulation abnormalities in 41 dogs. *J Am Vet Med Assoc*, **179**; 151-154
- FELDMAN, B. F., R. KIRBY und M. CALDIN (2000)
Recognition and treatment of disseminated intravascular coagulation In: *Kirks` Current Veterinary Therapy XIII*, Bonagura, J., (Hrsg.), W. B. Saunders Co, Philadelphia, 190-194
- FELDMAN, B. F. (2004a)
Physiology of hemostasis. *ACVIM Proceedings*, Minneapolis, 12-14
- FELDMAN, B. F. (2004b)
Tertiary hemostasis, microvascular and macrovascular thrombosis, DIC. *ACVIM Proceedings Minneapolis*, 16-18
- FINCO, D. R., J. R. DUNCAN und W. D. SCHALL (1973)
Chronic enteric disease and hypoproteinemia in 9 dogs. *J Am Vet Med Assoc*, **163**; 262-271
- FOURRIER, F., C. CHOPIN und J. HUART (1993)
Double-blind, placebo-controlled trial of antithrombin III concentrates in septic shock with disseminated intravascular coagulation. *Chest*, **104**; 182-183
- FOWKERS, F. G. R., G. D. O. LOWE und E. HOUSLEY (1993)
Cross-linked fibrin degradation products, progression of peripheral disease and risk of coronary heart disease. *Lancet*, **342**; 84-86
- FOX, R. und W. J. DODDS (1982)
Coagulopathies observed with spontaneous aortic thrombembolism in cardiomyopathic cats. *ACVIM Proceedings*, Salt Lake City, 83-84
- FOX, L. E., H. PORTILLO, H. CRUM und C. B. ANDREASEN (2005)
D-dimer concentrations in healthy and clinically ill cats. *ACVIM Proceedings*, Baltimore, 9-11
- FRANCIS, C. W. und V. J. MARDER (1982)
A molecular model of plasmin degradation of crosslinked fibrin. *Sem Thromb Hemost*, **8**; 25-35
- GANDO, S., T. KAMEUE, S. NANZAKI und Y. NAKANISHI (1996)
Disseminated intravascular coagulation is a frequent complication of systemic inflammatory response syndrome. *Thromb Hemost*, **75**, 224-228
- GANDO, S. (2001)
Disseminated intravascular coagulation in trauma patients. *Sem Thromb Hemost*, **25**; 585-592
- GENTRY, P. A. und M. L. COOPER (1979)
Reagent dependent variability of plasma clotting times in the cat. *Feline Pract*, **9**; 33-37

- GIANSANTE, C., N. FIOTTI und S. CALABRESE (1997)
D-dimer and anticoagulation in patients with mechanical prosthetic heart valves. A 2 year follow-up. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, **17**; 1320-1324
- GILBERT, J. A. und R. P. SCALZI (1993)
Disseminated intravascular coagulation. *Emerg Med Clin North Am*, **11**; 465-480
- GILES, A. R. (1994)
Disseminated intravascular coagulation. In: *Hemostasis and Thrombosis*, Bloom, A., C. Forbes, D. Thomas und D. Tuddenham (Hrsg.), Churchill Livingstone, New York, 969-986
- GONMORI, H., T. MACKAWA und N. KOBAYASHI (1983)
The role of tissue thromboplastin in the development of DIC accompanying neoplastic diseases. *Bibl Hematol*, **49**; 23-24
- GRIFFIN, A., M. B. CALLAN, F. S. SHOFER und U. GIGER (2002)
Evaluation of a canine d-dimer point-of-care test kit for the use in samples obtained from dogs with disseminated intravascular coagulation, thromboembolic disease and hemorrhage. *Am J Vet Res*, **64**; 1562-1569
- HAMMER, A. S., C. G. COUTO, C. SWARDSON und D. GETZKY (1991)
Hemostatic abnormalities in dogs with hemangiosarcoma. *J Vet Intern Med*, **5**; 11-15
- HARPEL, P. C. (1981)
Alpha 2-antiplasmin inhibitor and alpha 2-macroglobulin-plasmin complexes in plasma. Quantation by an enzyme-linked differential antibody immunosorbent assay. *J Clin Invest*, **68**; 45-55
- HART, S. und I. NOLTE (1991)
Zur Thrombozytenaggregation bei der Katze. *Tierärztl Prax*, **19**; 413-418
- HART, S. und I. NOLTE (1994)
Hemostatic disorders in feline immunodeficiency virus-seropositive cats. *J Vet Intern Med*, **8**; 355-362
- HAYASHI, T. und N. GOTO (1977)
Systemic vascular lesions in feline infectious peritonitis. *Jpn J Vet Sci*, **39**; 365-377
- HEATON, D. C., J. D. BILLINGS und C. M. HICKTON (1987)
Assessment of d-dimer assays for the diagnosis of deep vein thrombosis. *J Lab Clin Med*, **110**; 588-591
- HEEMSKERK, J. W. M., E. M. BEVERS und T. LINDHOUT (2002)
Platelet activation and blood coagulation. *Thromb Hemost*, **88**: 186-193
- HOFFMANN, R. (1972)
Verbrauchskoagulopathie bei spontaner Panleukopenie der Haus- und Wildkatzen. *Berl Münch Tierärztl Wochenschr*, **4**; 72-74
- HOLMES, W. E., L. NELLES, H. R. LJINEN und D. COLLEN (1987)
Primary structure of human alpha 2-antiplasmin, a serine protease inhibitor. *J Biol Chem*, **262**; 1659-1664
- HORZINEK, M. C. und A. D. M. E. OSTERHAUS (1979)
The virology and pathogenesis of feline infectious peritonitis. *Arch Virol* **59**; 1-15

- JAIN, N. C. (1993)
Coagulation and its disorders. In: Essentials of Veterinary Hematology, Jain, N. C. (Hrsg.), Lea & Febiger, Philadelphia, 97-104
- JONES, D. R. E., T. J. GRUFFYD-JONES und K. G. CULLAGH (1980)
Disseminated intravascular coagulation in a dog with thoracic neoplasia. *J Small Anim Pract*, **21**; 303-309
- KAMMERMANN, B., J. GMÜR und H. STÜNZI (1971)
Afibrinogenämie beim Hund. *Zentralbl Veterinärmed Reihe*, **18**; 192-205
- KARGES, H. E., K. A. FUNK und H. RONNEBERGER (1994)
Activity of coagulation and fibrinolysis parameters in animals. *Drug Res*, **44**; 793-797
- KELLY, J. (2002)
Plasma d-dimers in the diagnosis of venous thrombembolism. *Arch Intern Med*, **162**; 331-349
- KEMPIN, S. J. (1997)
Hemostatic defects in cancer patients. *Cancer Investigation*, **15**; 23-36
- KILLINGSWORTH, C. (1985)
Screening coagulation tests on the cat. *Vet Clin Pathol*, **14**; 19-23
- KING, L. (1994)
Postoperative complications and prognostic indicators in dogs and cats with septic peritonitis: 23 cases (1989-1992). *J Am Vet Med Assoc*, **204**; 407-414
- KIRBY, R. und E. RUDLOFF (2000)
Disseminated intravascular coagulation. In: Schalm`s Veterinary Hematology, Feldman, B. F., J. G. Zinkl und N. C. Jain (Hrsg.), 5th Ed., Lippincott Williams Wilkins, Baltimore, 86; 585-590
- KOHN, B. (2001)
Erythrozytenstudien bei gesunden und anämischen Katzen. Habilitationsschrift, FU Berlin
- KOHN, B., C. WEINGART, V. ECKMANN, M. OTTENJANN und W. LEIBOLD (2006)
Primary immune-mediated hemolytic anemia in 19 cats: diagnosis, therapy and outcome (1998-2004). *J Vet Intern Med*, **20**; 159-166
- KRAFT, W. (1973)
Das Thrombelastogramm bei der Hauskatze und die Behandlung der Verbrauchskoagulopathie bei Panleukopenie. *Berl Münch Tierärztl Wochenschr*, **20**; 394-396
- KRAJE, A. M., E. A. MEARS, K. A. HAHN, M. F. McENTEE und S. K. MITCHELL (1999)
Unusual metastatic behaviour and clinicopathologic findings in eight cats with cutaneous or visceral hemangiosarcoma. *J Am Vet Med Assoc*, **214**; 670-672
- KUBOTA, T., K. ANDOH, H. SADAKATA und H. TANAKA (1991)
Tissue factor released from leukemic cells. *Thromb Hemost* **65**; 59-63
- KUCHER, N., V. SCHRÖDER und H. P. KOHLER (2003)
Role of blood coagulation factor XIII in patients with acute pulmonary embolism. Correlation of factor XIII antigen levels with pulmonary occlusion rate, fibrinogen, d-dimer and clot firmness. *Thromb Hemost*, **90**; 434-438

- KUMAGI, K., M. FUKUNAMI und M. OHMORI, M (1990)
Increased intracardiovascular clotting in patients with chronic atrial fibrillation. *Am J Coll Cardiol* **16**; 377-380
- KWAAN, H. C., M. C. ANDERSON und L. GRAMATICA (1971)
A study of pancreatic enzymes as a factor in the pathogenesis of disseminated intravascular coagulation during acute pancreatitis. *Surgery* **69**; 633-634
- LANE, D. A., F. E. PRESTON, M. E. VAN ROSS und V. V. KAKKAR (1978)
Characterisation of serum fibrinogen and fibrin fragments produced during disseminated intravascular coagulation. *Brit J Hematol*, **40**; 609-615
- LANE, D. A., H. IRELAND und I. KNIGHT (1984)
The significance of fibrinogen derivatives in plasma in human renal failure. *Br J Hematol*, **56**; 251-260
- LATOUR, J. G. (1983)
Modulation of disseminated intravascular coagulation (DIC) by steroidal and non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Agents Actions*, **13**; 487-488
- LEVI, M., D. ROEM und A. M. KAMP (1993)
Assessment of the relative contribution of different protease inhibitors to the inhibition of plasmin in plasma. *Thromb Hemost* 1993; **69**: 141-146
- LEVI, M., H. TEN CATE und K. A. BAUER (1994)
Inhibition of endotoxin induced activation of coagulation and fibrinolysis by pentoxifylline or by a monoclonal ant-tissue factor antibody in a chimpanzee model. *J Clin Invest*, **93**; 114-120
- LEVI, M. und H. TEN CATE (1999)
Disseminated intravascular coagulation. *New Engl J Med*, **341**; 586-592
- LEVI, M. E. DE JONGE und J. MEIJERS (2002)
The diagnosis of disseminated intravascular coagulation. *Blood Reviews*, **16**; 217-223
- LIP, G. Y. H. und G. D. O. LOWE (1995a)
Increased markers of thrombogenesis in chronic atrial fibrillation: effect of warfarin treatment. *Br Heart J*, **73**; 527-533
- LIP, G. Y. H. und G. D. O. LOWE (1995b)
Fibrin D-Dimer: A useful clinical marker of thrombogenesis? *Clin Sci*, **89**; 205-214
- LISCIANDRO, S. C., A. HOHENHAUS und M. BROOKS (1998)
Coagulation abnormalities in 22 cats with naturally occurring liver disease. *J Vet Intern Med*, **12**; 71-75
- LUBAS, G., M. CALDIN und T. FURANELLO (2000)
SIRS, MODS and DIC in small animal veterinary medicine. *Vet Clin Pathol*, **29**, 143-144
- MADEWELL, B. R., B. F. FELDMAN und S. O'NEILL (1980)
Coagulation abnormalities in dogs with liver disease. *Thromb Diath Hemorrh*, **44**; 35-38
- MARUYAMA, H., T. MIURA, M. SAKAI, H. KOIE, Y. YAMAYA, H. SHIBUYA, T. SATO, T. WATARI, A. TAKEUCHI, M. TOKURIKI und A. HASEGAWA (2004)
The incidence of disseminated intravascular coagulation in dogs with malignant tumor. *J Vet Med Sci*, **66**; 573-575

- MAURON, T., I. BAUMGARTNER, A. BRUN und F. DEMARLS (1998)
SimpliRED D-dimer assay: comparability of capillary and citrated venous whole blood, between assay variability and performance of the test for exclusion of deep vein thrombosis in symptomatic outpatients. *Thromb Hemost*, **79**; 1217-1219
- McKAY, D. G. (1983)
Clinical significance of intravascular coagulation. *Bibl Hematol*, **49**; 63-65
- MESEGUER, J. und M. A. ESTEBAN (2002)
Are thrombocytes and platelets true phagocytes? *Microsc Res Tech*, **57**; 491-497
- MEYERS, K., M. HOLMSEN und C. L. SEACHORD (1982)
Comparative studies of platelet dense granule constituents. *Am J Physiol*, **243**; 454-461
- MISCHKE R. und I. NOLTE (1992)
Labordiagnostik und Differentialdiagnose der Verbrauchskoagulopathie des Hundes. *Berl Münch Tierärztl Wochenschr*, **105**; 401-410
- MISCKE, R., A. DENIZ, und I. NOLTE (1996)
Influence of sample predilution on the sensitivity of prothrombin time in feline plasma. *J Vet Med Assoc*, **43**, 155-162
- MISCHKE, R. (1999)
Hämostasediagnostik beim Hund: 1. Physiologische Grundlagen, Indikation, Gewinnung von Probenmaterial. *Prakt Tierarzt*, **8**, 654-662
- MISCHKE, R. (2000)
Hämostasediagnostik beim Hund: 3. Ergebnisinterpretation und Differentialdiagnose. *Prakt. Tierarzt*, **1**, 25-32
- MISCHKE, R. (2003)
Verbrauchskoagulopathie. In: *Praktische Hämatologie bei Hund und Katze*, Mischke, R. (Hrsg.), Schlütersche Verlagsgesellschaft, Hannover, 205-210
- MISCHKE, R. (2005)
Hämostase. In: *Klinische Labordiagnostik in der Tiermedizin*, Kraft, W. und U. M. Dürr (Hrsg.), Schattauer, Stuttgart, 123-141
- MONTALI, R. J. und J. D. STRANDBERG (1972)
Extraperitoneal lesions in feline infectious peritonitis. *Vet Pathol*, **9**; 109-121
- MÜLLER-BERGHAUS, G. (1989)
Pathophysiologic and biochemical events in disseminated intravascular coagulation: Dysregulation of procoagulant and anticoagulant pathways. *Sem Thromb Hemost*, **15**; 58-67
- NAST-KOLB, D., C. WAYDHAS und C. GIPPNER-STEPPERT (1997)
Indicator of posttraumatic inflammatory response correlate with organ failure in patients with multiple injuries. *J Trauma*, **42**; 446-455
- NELSON, L. O. und C. ANDREASEN (2003)
The utility of plasma d-dimer to identify thromboembolic disease in dogs. *J Vet Intern Med*, **17**; 830-834

- NOLTE, I. (2003)
Gerinnungsstörungen. In: Katzenkrankheiten, Kraft, W., U. M. Dürr und K. Hartmann (Hrsg.), 5. Auflage, M. + H. Schaper, Hannover, 971-989
- NORRIS, C. R., S. M. GRIFFEY und V. F. SAMI (1999)
Pulmonary thrombembolism in cats: 29 cases (1987-1997). *J Am Vet Med Assoc*, **215**; 1650-1654
- O'BRIEN, S. R., T. S. SELLERS und D. J. MEYER (1995)
Artificial prolongation of activated partial thromboplastin time associated with hemoconcentration in dogs. *J Vet Intern Med*, **9**; 169-170
- OKAJIMA, K., M. URCHIBA und K. MURAKAMI (2000)
Determination of plasma soluble fibrin using a new ELISA method in patients with disseminated intravascular coagulation. *Am J Hematol*, **51**; 186-191
- O'KEEFE, D. A. und C. G. COUTO (1988)
Coagulation abnormalities associated with neoplasia. *Vet Clin North Am Small Anim Pract*, **18**; 157-168
- O'ROURKE, L., B. F. FELDMAN und R. K. ITO (1981)
Coagulation, fibrinolysis and kinin generation in adult cats. *Am J Vet Res*, **43**; 1478-1480
- ØSTERUD, B. und E. BJØRKLID (2001)
The tissue factor pathway in disseminated intravascular coagulation. *Sem Thromb Hemost*, **27**; 605-617
- OTTENJANN, M., B. KOHN, C. WEINGART, R. RUDOLPH und L. BRUNNBERG (2003)
Rupturiertes Hämangiosarkom der Milz als Ursache eines Hämoperitoneums bei 4 Katzen. *Kleintierpraxis*, **48**, 345-352
- OTTO, C. M., T. M. RIESER, M. B. BROOKS und M. W. RUSSELL (2000)
Evidence of hypercoagulopathy in dogs with parvoviral enteritis. *J Am Vet Med Assoc*, **217**; 1500-1504
- OWINGS, J. T. und R. GOSSELIN (1997)
Acquired antithrombin III deficiency following severe traumatic injury: Rationale for study of antithrombin supplementation. *Sem Thromb Hemost*, **23**; 17-24
- PEDERSEN, N. C. (1978)
Feline infectious peritonitis. *J Am Anim Hosp Assoc*, 142-146
- PETERSON, J. L., C. G. COUTO und M. L. WELLMAN (1995)
Hemostatic disorders in cats: A retrospective study and review of the literature. *J Vet Intern Med*, **9**; 298-303
- PLOW, E. F. und R. S. EDGINGTON (1982)
Surface markers of fibrinogen and its physiologic derivatives related by antibody probes. *Sem Thromb Hemost*, **8**; 36-37
- PRASSE, K. W., J. D. HOSKINS, R. D. GLOCK und G. A. KELSO (1972)
Factor V deficiency and thrombocytopenia in a dog with adenocarcinoma. *J Am Vet Med Assoc*, **160**; 204-207

- RAMIREZ, R. P. A., A. DENIZ, W. WIRTH und R. MISCHKE (1997)
Antithrombin III-Aktivität bei der gesunden Katze und ihre Veränderung bei ausgewählten Erkrankungen. *Berl Münch Tierärztl Wochenschr*, **110**; 440-444
- RASEDEE, A., B. F. FELDMAN und R. WASHABU (1986)
Naturally occurring canine nephrotic syndrome is a potentially hypercoagulabile state. *Acta vet scand*, **27**; 369-377
- RATNOFF, O. D. (1989)
Hemostatic emergencies in malignancy. *Sem Oncol* 1989; **16**; 561-571
- RIDKER, P. M., C. H. HENNEKENS und H. CERSKUS (1994)
Plasma concentration of d-dimer and the risk of future myocardial infarction among apparently healthy men. *Circulation*, **90**; 2236-2240
- ROGERS, K. S. (1992)
Coagulation disorders associated with neoplasia in the dog. *Vet Med Small Anim Clin*, **12**; 55-61
- RONCALES, J. F. und J. M. SANCHO (2000)
Coagulation activators. In: Schalm`s Veterinary Hematology, Feldman, B. F., Zinkl, J. G. und N. C. Jain (Hrsg.), 5th Ed., Lippincott Williams Wilkins, Baltimore, 76; 532-537
- ROSS, S. J., SMITH S. A. und C. LEKCHAROENSUK (2002)
Disseminated intravascular coagulation (DIC) in dogs: 252 cases (1999-2000). *Proceedings 20th Annual ACVIM Forum, Dallas*, 86-90
- ROSSMEISL, J. (2003)
Current principles and applications of d-dimer analysis in small animal practice. *Vet Med*, **18**; 224-234
- SAXENA, R., P. K. GUPTA, R. AHMED, V. BATRA und S. KUMAR (2003)
D-dimer test: diagnostic role in clinical and subclinical DIC. *Indian J Pathol Microbiol*, **46**; 425-426
- SCHAER, M. und D. MEYER (1986)
Benign peritoneal mesothelioma, hyperthyroidism, nonsuppurative hepatitis, and chronic disseminated intravascular coagulation in a cat: a case report. *J Am Anim Hosp Assoc*, **24**; 195-202
- SCOTT-MONCRIEFF, C., N. TREADWELL, S. McCULLOUGH und M. BROOKS (2001)
Hemostatic abnormalities in dogs with primary immune-mediated hemolytic anemia. *J Am Anim Hosp Assoc*, **37**; 220-227
- SHANI, M., E. THEODOR, M. FRAND und B. GOLDMAN (1974)
A family with protein-losing enteropathy. *Gastroenterol*, **66**; 433-455
- SLAPPENDEL, R. J., C. E. M. DE MAAT, A. RIJNBERK, und C. VAN ARKEL (1970)
Spontaneous consumptive coagulopathy in a dog with thyroid cancer. *Thromb Diath Hemorrh*, **24**; 129-135
- SLAPPENDEL, R. J., C. VAN ARKEL, W. H. W. MIEOG und B. N. BOUNA (1972)
Response to heparin of spontaneous disseminated intravascular coagulation in the dog. *Zentralbl Vet Med Ser A*, **19**; 502-518
- SLAPPENDEL, R. J. (1988)
Disseminated intravascular coagulation. *Vet Clin North Am Small Anim Pract*, **1**; 169-184

- STOKOL, T., M. BROOKS, H. N. ERB und G. E. MAULDIN (2000)
D-dimer concentrations in healthy dogs and dogs with disseminated intravascular coagulation. *Am J Vet Res*, **4**; 393-398
- STOKOL, T. (2003)
Plasma d-dimer for the diagnosis of thromboembolic disorders in dogs. *Vet Clin. Small Anim*, **33**; 1419-1435
- STOKOL, T. und M. BROOKS (2006)
Diagnosis of DIC in cats: Is it time to go back to the basics? *J Vet Intern Med*, **20**; 1289-1290
- STOUTHARD, J., M. LEVI, M. und C. E. HACK (1996)
Interleukin 6 stimulates coagulation but not fibrinolysis in humans. *Thromb Hemost*, **76**; 738-742
- SUFFREDINI, A. F., P. C. HARPELL und J. E. PARILLO (1989)
Promotion and subsequent inhibition of plasminogen activation after administration of intravenous endotoxin to normal subjects. *N Engl J Med*, **320**; 1165-1172
- SUSANECK, S. J., T. A. ALLEN, J. HOOPES, S. J. WITHROW und D. W. MACY (1983)
Inflammatory mammary carcinoma in the dog. *J Am Anim Hosp Assoc*, **19**; 972-976
- TAKAHASHI, H, T. KOIKE, N. YOSHIDA, O. KITAHARA, M. HANONO, A. HIBATA (1988)
Plasmin-alpha-2-plasmin inhibitor complex in plasma of patients with disseminated intravascular coagulation. *Am J Hematol*, **28**; 162-163
- TAKAHASHI, H., N. SATOH und K. WADA (1994)
Tissue factor in plasma of patients with disseminated intravascular coagulation. *Am J Hematol*, **46**; 333-337
- TAYLOR, F. B., A. CHANG und W. RUF (1991)
Lethal E. coli septic shock is prevented by blocking tissue factor with monoclonal antibody. *Circ Shock*, **33**; 127-134
- TAYLOR, F. B. (1993)
Role of tissue – factor in the coagulant and inflammatory response to LD100 E. coli sepsis and in the early diagnosis of DIC in the baboon. In: *DIC: Pathogenesis, diagnosis and therapy of disseminated intravascular fibrin formation*, Amsterdam, Excerpta Medica, 19-32
- TAYLOR, F. B., H. WADA und G. KINASEWITZ (2000)
Description of compensated and uncompensated disseminated intravascular coagulation (DIC) responses (non-overt and overt DIC) in baboon models of intraperitoneal Escherichia coli sepsis and in the human model of endotoxemia: Toward a better definition of DIC. *Crit. Care Med.*, **28**, 12-19
- TAYLOR, F. B., C. H. TOH, W. K. HOOTS, H. WADA und M. LEVI (2001)
Scientific and standardisation committee communications: towards a definition, clinical and laboratory criteria, and a scoring system for disseminated intravascular coagulation. *International Society on Thrombosis and Hemostasis*, veröffentlicht auf Website: www.isth.org am 19. 6. 2006
- THOMAS, J. S. und R. A. GREEN (1998)
Clotting times and antithrombin III activity in cats with naturally developing diseases: 85 cases (1984-1994). *J Am Vet Assoc*, **213**; 1290-1295
- TIZARD, I. R. (1977)
An introduction to veterinary immunology. Tizard, I. R. (Hrsg.), W. B. Saunders Co., Philadelphia, 102-215

- TOH, C. H. (2001)
Laboratory testing in disseminated intravascular coagulation. *Sem Thromb Hemost*, **16**, 653-656
- TRIPLETT, D. A. (1982)
Laboratory evaluation of coagulation. American Society of Clinical Pathologists Press, Chicago, 352-355
- TROVATTER, K., M. L. HOWELL und C. L. GREENBERG (1989)
Use of fibrin d-dimer in screening for coagulation abnormalities in preeclampsia. *Obstet Gynecol*, **73**; 435-439
- VAN DER POLL, T., M. LEVI und C. E. HACK (1994a)
Elimination of interleukin 6 attenuates coagulation activation in experimental endotoxemia in chimpanzees. *J Exp Med* **179**; 1253-1259
- VAN DER POLL T., H. R. BÜLLER und H. TEN CATE (1994b)
Activation of coagulation after administration of tumor necrosis factor to normal subjects. *N Engl J Med*, **322**; 1622-1627
- VAN DEVENTER, S. J. H., H. R. BÜLLER und H. TEN CATE (1990)
Experimental endotoxemia in humans: Analysis of cytokine release and coagulation, fibrinolytic and complement pathways. *Blood*, **76**; 2520-2526
- VAN DE WATER, L., J. M. CARR und D. ARONSON (1986)
Analysis of elevated fibrin(ogen) degradation product levels in patients with liver disease. *Blood*, **67**; 1468-1473
- VE NE, N., A. MAVRI, K. KOSMRLJ und M. STAGNAR (2003)
High d-dimer levels predict cardiovascular events in patients with chronic atrial fibrillation during oral anticoagulant therapy. *Thromb Hemost*, **90**; 1163-1172
- WADA, H., K. MINAMIKAWA und Y. WAKITA (1993)
Hemostatic study before onset of disseminated intravascular coagulation. *Am J Hematol*, **43**; 190-194
- WADA, H., N. SAKURAGAWA und Y. MORI (1999)
Hemostatic markers before the onset of disseminated intravascular coagulation. *Am J Hematol*, **60**; 273-278
- WEISS, R. C., W. J. DODDS und F. W. SCOTT (1980)
Disseminated intravascular coagulation in experimentally induced feline infectious peritonitis. *Am J Vet Res*, **56**; 663-671
- WEISS, D. J. (1984)
Uniform evaluation and semiquantitative reporting of hematologic data in veterinary laboratories. *Vet Clin Pathol*, **13**; 27-31
- WELLER, R. E., G. H. THEILEN und B. R. MADEWELL (1982)
Chemotherapeutic responses in dogs with lymphosarcoma and hypercalcemia. *J Am Vet Med Assoc*, **181**; 891-892
- WELLS, J. V. (1982)
Antibody mediated tissue injury. In: *Basic and Clinical Immunology*, Sites D. P. (Hrsg.), 4th Ed., Lange Medical Pub., Los Altos, 149-156

WELLS, P. A., D. R. ANDERSON und M. RODGER (2001)

Excluding pulmonary embolism at the bedside without diagnostic imaging. *Ann Intern Med*, **135**; 98-107

YU, M. und L. PECHET (2000)

Screening tests of disseminated intravascular coagulation, guidelines for a rapid and specific laboratory diagnosis. *Crit Care Med*, **28**; 1777-1780

Danksagung

Mein herzlichster Dank gilt:

Frau Prof. Dr. B. Kohn für die Überlassung des Themas, die intensive und konstruktive Einarbeitung in das Forschungsgebiet, die ständige Betreuung und Hilfestellung, die wertvollen Literaturhinweise, und die sorgfältige Korrektur des Manuskripts,

Herrn Prof. Dr. L. Brunnberg für seine jederzeit gewährte Unterstützung bei der Arbeit an dem Promotionsthema,

Frau Dr. C. Weingart für die Durchsicht des Manuskripts und die wertvollen Hinweise,

Ulrike Behrendt und Dr. Julia Jähne für die Durchsicht des Manuskripts und die Beratung in EDV-Fragen,

den Mitarbeitern der Klinik und Poliklinik für kleine Haustiere der FU Berlin für die freundliche Aufnahme und ständige Hilfsbereitschaft, insbesondere Frau A. Mittag, Frau H. Carow, Frau G. Classe, Frau I. Allgermissen und Frau P. Schröder für die Hilfe bei der Labordiagnostik.

Frau Rose Schmitz vom Institut für Biometrie und Informationsverarbeitung für die wertvollen Hinweise zur statistischen Auswertung

und meinen Eltern für die finanzielle und moralische Unterstützung.

Selbständigkeitserklärung

Hiermit erkläre ich, Inger Tholen, die vorliegende Dissertation selbständig sowie nur mit den in dieser Arbeit aufgeführten Hilfsmitteln und Hilfen verfasst zu haben.

Diese Arbeit wurde noch in keinem früheren Promotionsverfahren angenommen oder abgelehnt.

Braunschweig, den 24. 3. 2008

Inger Tholen