

Aus der Klinik für kleine Haustiere  
des Fachbereiches Veterinärmedizin  
der Freien Universität Berlin

**Primäre immunhämolytische Anämie beim Hund,  
eine retrospektive Studie  
(Januar 2003 – Dezember 2011)**

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

vorgelegt von  
**Dörte Thielemann**  
Tierärztin aus Berlin

Berlin 2015

Journal-Nr: 3792

Gedruckt mit Genehmigung des Fachbereiches Veterinärmedizin  
der Freien Universität Berlin

Dekan: Univ.-Prof. Dr. Jürgen Zentek  
Erster Gutachter: Univ.-Prof. Dr. Barbara Kohn  
Zweiter Gutachter: PD Dr. Friederike Stumpff  
Dritter Gutachter: Prof. Dr. Karl Heinz Lahrmann

*Deskriptoren (nach CAB-Thesaurus):*

dogs, immune haemolysis, haemolytic anaemia, blood cells, blood  
chemistry, laboratory methods, prognosis, retrospective studies (MeSH)

Tag der Promotion: 10.07.2015

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: 978-3-86387-690-6

**Zugl.: Berlin, Freie Univ., Diss., 2015**

Dissertation, Freie Universität Berlin

**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

© Mensch und Buch Verlag 2016

Choriner Str. 85 - 10119 Berlin

[verlag@menschundbuch.de](mailto:verlag@menschundbuch.de) – [www.menschundbuch.de](http://www.menschundbuch.de)

# INHALTSVERZEICHNIS

<b>I.</b>	<b>EINLEITUNG</b>	1
<b>II.</b>	<b>LITERATURÜBERSICHT</b>	3
1.	Immunhämolytische Anämie beim Hund	3
1.1.	Pathogenese	3
1.2.	Definition primäre und sekundäre immunhämolytische Anämie	3
1.3.	Antikörperklassen	5
1.4.	Intravaskuläre und extravaskuläre Hämolyse	7
1.5.	Klinisches Erscheinungsbild der primären immunhämolytischen Anämie	8
1.5.1.	Signalement	8
1.5.1.1.	Alter und Geschlecht	8
1.5.1.2.	Familiäre und rassespezifische Prädisposition	9
1.5.2.	Saisonalität	10
1.5.3.	Anamnese und klinische Untersuchung	10
1.6.	Labordiagnostik	12
1.6.1.	Hämatokrit und Retikulozyten	12
1.6.2.	Erythroide Aplasie und nichtregenerative IHA	14
1.6.3.	Erythrozytenindizes	15
1.6.4.	Sphärozytose	15
1.6.5.	Erythrozytenagglutination	16
1.6.6.	Leukozyten	17
1.6.7.	Thrombozyten	18
1.6.8.	Evans' Syndrom	18
1.7.	Klinisch-chemische Blutuntersuchung	19
1.7.1.	Bilirubin	19
1.7.2.	Leberenzyme	19
1.7.3.	Harnstoff und Kreatinin	21
1.7.4.	Protein und Albumin	21
1.7.5.	Akute-Phase-Proteine und Zytokine	21
1.7.6.	Gerinnungsparameter	23
1.7.7.	Urinanalyse	24
1.8.	Weiterführende Diagnostik	24
1.8.1.	Knochenmarkpunktion	24
1.8.2.	Röntgen und Sonographie	24
1.8.3.	Direkter und indirekter Coombs-Test	25
1.8.4.	Nachweis Thrombozyten-gebundener Antikörper	27
1.9.	Therapie	27
1.9.1.	Infusionstherapie	27
1.9.2.	Antibiotika	28

1.9.3.	Transfusionen	28
1.9.3.1.	Bluttransfusionen	28
1.9.3.2.	Hämoglobinersatz	29
1.9.4.	Immunsuppressive/immunmodulatorische Therapie	30
1.9.4.1.	Glukokortikoide	30
1.9.4.2.	Zusätzliche Immunsuppressiva	30
1.9.4.2.1.	Humanes intravenöses Immunglobulin	31
1.9.4.2.2.	Liposomales Clodronat	32
1.9.4.2.3.	Mycophenolat Mofetil	33
1.9.4.2.4.	Cyclophosphamid	33
1.9.4.2.5.	Azathioprin	34
1.9.4.2.6.	Ciclosporin A	35
1.9.4.2.7.	Leflunomid	36
1.9.4.2.8.	Danazol	36
1.9.5.	Antikoagulantien und Thrombozyten-Aggregationshemmer	37
1.9.5.1.	Unfraktioniertes Heparin	37
1.9.5.2.	Niedermolekulares Heparin	38
1.9.5.3.	Acetylsalicylsäure	39
1.9.5.4.	Clopidogrel	39
1.9.6.	Plasmapherese	40
1.9.7.	Splenektomie	40
1.10.	Komplikationen	41
1.10.1.	Thromboembolien	41
1.10.2.	Disseminierte intravasale Koagulation	44
1.10.3.	Weitere Komplikationen	45
1.11.	Prognose und Verlauf	47
<b>III.</b>	<b>EIGENE UNTERSUCHUNGEN</b>	<b>51</b>
1.	Material und Methoden	51
1.1.	Datenerfassung und Patienten	51
1.2.	Methoden	51
1.2.1.	Eigene Untersuchungen	51
1.2.1.1.	Anamnese	51
1.2.1.2.	Klinische Untersuchung	51
1.2.1.3.	Hämatologische Untersuchung	52
1.2.1.4.	Differentialblutbild, Erythrozytenmorphologie, Thrombozytenzählung	52
1.2.1.5.	Retikulozyten	53
1.2.1.6.	Erythrozytenagglutination	54
1.2.1.7.	Klinisch-chemische Blutuntersuchung	54
1.2.1.8.	Plasmatische Gerinnung, Antithrombin	55
1.2.1.9.	Urinanalyse	56
1.2.1.10.	Röntgen- und Ultraschalluntersuchungen	56
1.2.2.	Weiterführende Untersuchungen	56

1.2.2.1.	Knochenmarkpunktion	56
1.2.2.2.	Ausschluss von Infektionskrankheiten	56
1.2.2.3.	Direkter Coombs-Test	57
1.2.2.4.	Thrombozyten-gebundene Antikörper	57
1.2.3.	Therapie und Verlauf	58
1.2.4.	Komplikationen der pIHA und Nebenwirkungen der medikamentellen Therapie	59
1.2.5.	Statistische Auswertung	59
<b>IV.</b>	<b>ERGEBNISSE</b>	<b>61</b>
1.	Hunde mit primärer immunhämolytischer Anämie	61
1.1.	Signalement	68
1.1.1.	Rasse	62
1.1.2.	Alter	62
1.1.3.	Geschlecht	63
1.2.	Befunde bei Erstvorstellung	64
1.2.1.	Anamnese	64
1.2.2.	Impfung	64
1.2.3.	Befunde der klinischen Erstuntersuchung	65
1.3.	Hämatologische Untersuchung	66
1.3.1.	Hämatokrit, Erythrozytenzahlen und Hämoglobin	66
1.3.2.	Erythrozytenindizes und Erythrozytenmorphologie	69
1.3.3.	Leukozyten	69
1.3.4.	Manuelles Differentialblutbild	71
1.3.5.	Retikulozyten	73
1.3.6.	Thrombozyten	75
1.3.7.	Objektträger-Agglutination	77
1.3.8.	Hämolyse	77
1.4.	Klinisch-chemische Blutuntersuchung	79
1.5.	Urinanalyse	94
1.6.	Plasmatische Gerinnung	94
1.7.	Weiterführende Untersuchungen	98
1.7.1.	Coombs-Test	98
1.7.2.	Thrombozyten-gebundene Antikörper	99
1.7.3.	Serumantikörper- und PCR-Untersuchungen auf Infektionserreger	99
1.7.4.	Knochenmarkpunktion	99
1.7.5.	Röntgen- und Ultraschalluntersuchung	100
1.7.6.	Feinnadelaspiration der Milz	101
1.8.	Komplikationen innerhalb der ersten 14 Tage	101
1.9.	Therapie	105
1.9.1.	Antibiotika	107
1.9.2.	Gastroprotektiva und Antiemetika	107
1.9.3.	Immunsuppressiva	108

1.9.4.	Antikoagulantien und Thrombozytenaggregationshemmer	109
1.9.5.	Infusion	109
1.10.	Cox-Regressions-Analyse	109
1.10.1.	Univariate Cox-Regressions-Analyse	109
1.10.2.	Multivariate Cox-Regressions-Analyse	110
1.11.	Verlauf	111
1.11.1.	Letalität innerhalb der ersten 14 Tage	111
1.11.2.	1-Jahres-Letalität	113
1.11.3.	Kaplan-Meier-Überlebenskurve	115
1.11.4.	Einfluss des Behandlungsprotokolls auf die Letalität	115
1.11.5.	Rezidive	117
2.	Hunde mit sekundärer IHA	119
<b>V.</b>	<b>DISKUSSION</b>	121
1.	Antikörperklassen im Coombs-Test	121
2.	Signalement	122
3.	Befunde bei Erstvorstellung	123
3.1.	Anamnese	123
3.2.	Befunde der klinischen Untersuchung	124
4.	Hämatologische Untersuchung	125
4.1.	Hämatokrit, Hämoglobin, Ec-Zahlen	125
4.2.	Erythrozytenindizes und Erythrozytenmorphologie	126
4.3.	Retikulozyten	126
4.4.	Hämolyse	127
4.5.	Objektträgeragglutination	128
4.6.	Thrombozyten und Thrombozyten-gebundene Antikörper	129
4.7.	Leukozyten und stabkernige neutrophile Granulozyten	129
4.8.	Klinisch-chemische Blutuntersuchung	130
4.9.	Plasmatische Gerinnung	132
5.	Komplikationen	133
6.	Therapie	136
7.	Verlauf	138
<b>VI.</b>	<b>ZUSAMMENFASSUNG</b>	140
<b>VII.</b>	<b>SUMMARY</b>	143
<b>VIII.</b>	<b>LITERATURVERZEICHNIS</b>	145
<b>IX.</b>	<b>ANHANG</b>	175

## Verzeichnis verwendeter Abkürzungen

Abb.	Abbildung
ADP	Adenosindiphosphat
Ak	Antikörper
ALT	Alanin-Aminotransferase
AP	Alkalische-Phosphatase
APP	Akute-Phase-Proteine
aPTT	aktivierte partielle Thromboplastinzeit
ASS	Acetylsalicylsäure
AST	Aspartat-Amino-Transferase
AT	Antithrombin
ATP	Adenosintriphosphat
bzgl.	bezüglich
bzw.	beziehungsweise
ca.	zirka
CL	Clopidogrel
CsA	Ciclosporin A
d	Tag
DAT	Direkter-Antiglobulin-Test
DIC	disseminierte intravasale Koagulation
DLA	dog leucocyte antigen
DNA	Desoxyribonukleinsäure
DTI	Dauertropfinfusion
Ec	Erythrozyten
Fc	konstantes Fragment
FFP	fresh frozen plasma/frisch gefrorenes Plasma
FSP	Fibrinogen-Spaltprodukte
ggr.	geringgradig
GLDH	Glutamat-Dehydrogenase
h	Stunde
hgr.	hochgradig
hIg	humane intravenöse Immunglobuline
Hkt	Hämatokrit
HM	Humanmedizin
HWZ	Halbwertszeit
Ig	Immunglobulin
IHA	immunhämolytische Anämie
ITP	immunbedingte Thrombozytopenie
i.v.	intravenös
k.A.	keine Angaben
KM	Knochenmark
LA	Lupus-Antikoagulant

## Verzeichnis verwendeter Abkürzungen

---

LC	liposomales Clodronat
m	männlich
M	Median
MAC	Membran-Angriffs-Komplex
MCH	mittlere Hämoglobinkonzentration der Einzelerythrozyten
MCHC	mittlere Hämoglobinkonzentration der Erythrozytenmasse
MCV	mittleres Erythrozytenvolumen
mgr.	mittelgradig
MHC	Major-Histokompatibilitäts-Komplex
mk	männlich kastriert
MM	Mycophenolat Mofetil
MPA	Mycophenolsäure
MW	Mittelwert
n	Anzahl
NMH	niedermolekulares Heparin
nrIHA	nicht regenerative immunhämolytische Anämie
P	Prednisolon
pIHA	primäre immunhämolytische Anämie
pITP	primäre immunbedingte Thrombozytopenie
p.o.	per os
pPRCA	primäre pure red cell aplasia
PRCA	pure red cell aplasia
PT	Prothrombinzeit
pTE	pulmonale Thromboembolie
RNA	Ribonukleinsäure
s.c.	subcutan
Sek.	Sekunden
siHA	sekundäre immunhämolytische Anämie
SLE	Systemischer Lupus erythematoses
sPRCA	sekundäre pure red cell aplasia
Tab.	Tabelle
Tc	Thrombozyten
TE	Thromboembolie
TEG	Thrombelastographie
TP	Thrombozytopenie
TxA <sub>2</sub>	Thromboxan A <sub>2</sub>
UFH	unfraktioniertes Heparin
V. a.	Verdacht auf
VM	Veterinärmedizin
w	weiblich
wk	weiblich kastriert
z. B.	zum Beispiel

# I. Einleitung

Die autoimmunhämolytische Anämie ist die häufigste Autoimmunerkrankung beim Hund und eine der häufigsten Ursachen hämolytischer Anämien bei dieser Spezies (PENHALE et al., 1990; DAY, 2012b). Bei einer IHA kommt es durch Bindung von Immunglobulinen und/oder Komplement an die Erythrozytenmembran zu einer vorzeitigen Zerstörung der Zellen (Hämolyse). Die Hämolyse erfolgt entweder innerhalb des Gefäßsystems (intravaskulär) oder durch Phagozytose in Leber, Milz oder Knochenmark (extravaskulär).

Die primäre (idiopathische) IHA (pIHA) ist die vorherrschende Form und stellt ein klassisches Beispiel für eine autoimmune Störung dar, bei der sich Antikörper ohne erkennbaren Grund gegen unveränderte Erythrozytenmembranen richten (JAIN, 1986). Bei der sekundären IHA (sIHA) liegt ein Stimulus (z. B. Neoplasien, Infektionskrankheiten, Medikamente) für die Antikörperbildung vor. Die Erkrankung kann als Primärerkrankung oder als Teil der multisystemischen Autoimmunerkrankung Lupus erythematoses oder in Kombination mit autoimmunbedingter Thrombozytopenie (Evans' Syndrom) auftreten (DAY, 2012b). Die Diagnose einer pIHA beruht auf dem Nachweis zahlreicher Sphärozyten im Blutausschlag, dem Vorliegen einer Erythrozytenagglutination, einem positivem Coombs-Test-Ergebnis und dem Ausschluss aller möglichen Ursachen einer sIHA. Die Schwere der Erkrankung kann variieren zwischen einer klinisch milden Form, die allein mit Kortikosteroiden behandelt werden kann, bis hin zu einer fatalen, rasch fortschreitenden Erkrankung, die auch auf eine aggressive immunsuppressive Therapie nicht anspricht (BURGESS et al., 2000). Die pIHA ist mit einer hohen Letalitätsrate assoziiert (30-70 %) (REIMER et al., 1999; BURGESS et al., 2000; SCOTT-MONCRIEFF et al., 2001; CARR et al., 2002), wobei die Letalität in den ersten 2 Wochen nach Diagnosestellung bzw. bis zur stationären Entlassung (M 6 d) am höchsten ist (20-45 %) (KLAG et al., 1993; DUVAL und GIGER, 1996; BURGESS et al., 2000; SCOTT-MONCRIEFF et al., 2001; ENGELBRECHT et al., 2002; GOGGS et al., 2008; PIEK et al., 2008; GRIEBSCH et al., 2010; PIEK et al., 2011). Die meisten Hunde versterben nicht infolge der Anämie sondern aufgrund von Gerinnungsstörungen (DIC, TE) oder Leber- und Nierenversagen (KLEIN et al., 1989; MCMANUS und CRAIG, 2001; CARR et al., 2002; PIEK et al., 2008; GRIEBSCH et al., 2010; HOLAHAN et al., 2010).

In verschiedenen Studien wurden prognostische Faktoren ermittelt, die mit einer erhöhten akuten oder langfristigen Mortalitätsrate assoziiert waren wie ein niedriges „packed cell volume“ (PCV), schwere Thrombozytopenie, Leukozytose, Linksverschiebung, Lymphopenie, nicht regenerative Anämie, Hyperbilirubinämie, Urämie, Hypoalbuminämie, Hypoproteinämie, Hypokaliämie, Autoagglutination, intravaskuläre Hämolyse, verlängerte PT und aPTT, Leberenzymerrhöhung (AP, ALT, AST), persistierende Hyperlaktatämie, metabolische Azidose, Ikterus, DIC, TE, der Erhalt und die Anzahl von Bluttransfusionen sowie eine erhöhte Konzentrationen an Interleukin-18 und Monozyten-chemotaktischen Protein-1 (SWITZER und JAIN, 1981; MILLS et al., 1985; KLEIN et al., 1989; KLAG et al., 1993; DUVAL und GIGER, 1996; BURGESS et al., 2000; SCOTT-MONCRIEFF et al., 2001; CARR et al., 2002; WEINKLE et al., 2005; PIEK et al., 2008; WHELAN et al., 2009; GRIEBSCH et al., 2010; HOLAHAN et al., 2010; ISHIHARA et al., 2010; MCALEES, 2010).

Ziel dieser Studie war die retrospektive Auswertung der klinischen, labordiagnostischen und bildgebenden Befunde bei Hunden mit pIHA oder Evans' Syndrom sowie die Dokumentation des Krankheitsverlaufes dieser Tiere. Der Schwerpunkt lag dabei auf der Ermittlung der Komplikations- und Letalitätsrate. Des Weiteren wurde der Einfluss initial und im Verlauf der Therapie erhobener Laborparameter ermittelt sowie der Einfluss verschiedener Behandlungsprotokolle auf das Kurzzeitüberleben der Tiere untersucht.

Bei Hunden mit sekundärer IHA wurde die vermutlich auslösende Grunderkrankung bzw. der vermutliche Stimulus für die Ausbildung der IHA ermittelt.

## II. Literaturübersicht

### 1. Immunhämolytische Anämie beim Hund

#### 1.1. Pathogenese

Bei einer autoimmunpathogenen Reaktion entstehen Autoantikörper aufgrund einer Immundysregulation oder Kreuzreaktivität zwischen körpereigenen Antigenen und Fremdantigenen (FAGIOLO und TORIANI-TERENZI, 2003). Die Erkennung von Fremd- oder Selbstantigenen durch Proteine des Major-Histokompatibilitäts-Komplexes (MHC) stellt eines der Schlüsselereignisse in der Entwicklung von immunpathogenen Erkrankungen dar (MCDEVITT, 2000). Der MHC, der in Klasse I- und Klasse II-Moleküle unterteilt wird, spielt eine maßgebliche Rolle bei der Antigenpräsentation und bei der Erkennung von Antigenen durch T-Lymphozyten. Die relative Seltenheit autoaggressiver Erkrankungen ist Ausdruck der Effizienz der sogenannten immunologischen Selbst-Toleranz, die dazu führt, dass das Immunsystem in der Regel keine pathologische Reaktion gegen intakte körpereigene Strukturen oder Gewebe auslöst (DAY, 2012a). Infolge von Mutationen im MHC kann der Mechanismus der Selbst-Toleranz außer Kraft gesetzt werden, was zu Angriffen von T-Lymphozyten gegen körpereigene Zellen führen kann (SINHA et al., 1990). Bei Hunden mit IHA konnten autoreaktive T-Lymphozyten im peripheren Blut isoliert werden (CORATO et al., 1997; DAY, 1999).

Bei der Induktion einer IHA wird die immunologische Selbst-Toleranz infolge der Präsentation autoantigener Ec-Epitope durch Antigen-präsentierende Zellen aufgehoben. Dies führt zur Aktivierung autoreaktiver T-Zellen, die in der Lage sind, autoreaktive B-Lymphozyten und somit die Bildung von Autoantikörpern zu unterstützen (DAY, 2012b). Die Zerstörung der Ec erfolgt durch eine Typ-II-Reaktion (antikörperabhängig), bei der mit IgG- oder IgM-Antikörpern beladene Ec nach Bildung des „Membranangriff-Komplexes“ (intravaskuläre Hämolyse: mit Hämoglobinämie) oder nach Opsonierung durch IgG und/oder Komplement C3b und anschließender Phagozytose durch Makrophagen in der Milz und der Leber (extravaskuläre Hämolyse: kaum oder ggr. Hämoglobinämie) eliminiert werden. In einigen Fällen richten sich die autoreaktiven Antikörper gegen Ec-Vorläuferzellen im Knochenmark. Die Folge ist eine schwere Form einer nicht regenerativen IHA (pure red cell aplasia oder nicht regenerative IHA) (DAY, 2012b).

#### 1.2. Definition primäre und sekundäre immunhämolytische Anämie

Bei der IHA wird in Abhängigkeit von der Ursache ihrer Entstehung zwischen primärer (autoimmune oder idiopathische IHA) und sekundärer IHA unterschieden.

Die autoimmune oder **primäre IHA** sollte nur dann als autoimmun definiert werden, wenn keine zugrunde liegenden Ursachen gefunden werden können (DAY, 2012b). In der Literatur ist eine Prävalenz für die pIHA mit 55-75 % im Vergleich zur sIHA angegeben (DODDS, 1977; DODDS, 1983; JACKSON und KRUTH, 1985; ENGELBRECHT et al., 2002; WARMAN et al., 2008). Die canine pIHA tritt meist als Einzelerkrankung auf, kann aber auch zusammen mit einer autoimmunen Thrombozytopenie (Evans' Syndrom) oder als Teil der multisystemischen Autoimmunerkrankung Lupus erythematoses (SLE) auftreten (DAY,

2012b). In einer Studie von SWITZER und JAIN (1981) trat die IHA bei 29 (38 %) von 77 Hunden gemeinsam mit anderen immunbedingten Erkrankungen wie immunmediierter oder idiopathischer Thrombozytopenie und SLE auf. Bei einigen Hunden mit pIHA kann der Test auf Antinukleäre Antikörper positiv sein, obwohl sie keinen SLE haben. Per definitionem erfordert die Diagnose eines SLE mindestens eine zweite klinische Manifestation eines Autoaggressionsmechanismus (DAY, 2012b).

Die **sekundäre IHA** entsteht in Folge einer immunologischen Reaktion auf körperfremde Antigene oder Pathogene, die entweder an der Erythrozytenoberfläche binden oder die Struktur der Membranoberfläche so verändern, dass die Selbst-Toleranz aufgehoben wird. Dabei können die Erythrozyten (Ec) durch Erreger infiziert oder mit körperfremden Antigenen besetzt sein (BALCH und MACKIN, 2007a). In der Literatur sind folgende Erkrankungen bzw. Stimuli als Auslöser für eine sekundäre IHA beschrieben: Infektionskrankungen (bakteriell: z. B. Anaplasmose, Ehrlichiose, Hämoplasmose, Leptospirose; parasitär: z. B. Babesiose, Dirofilariose, Leishmaniose; mykotisch und viral) (FARWELL et al., 1982; WADDLE und LITTMANN, 1987; ENGELBRECHT et al., 2002; BEXFIELD et al., 2005; MITCHELL und KRUTH, 2010), akute und chronisch entzündliche Erkrankungen (z. B. Pankreatitis, Zystitis, Prostatitis, Abszesse, Diskospondylitis, Pyometra und Pyelonephritis) (SWITZER und JAIN, 1981; KLEIN et al., 1989; KLAG et al., 1993; GIGER, 2001), neoplastische Erkrankungen (z. B. Lymphom, Mastzelltumor, Karzinom, Sarkom, Hämangiom und lymphatische Leukämie) (SWITZER und JAIN, 1981; KLEIN et al., 1989; KELLER, 1992; KLAG et al., 1993; SCHWARTZ et al., 1995; ENGELBRECHT et al., 2002; MELLANBY et al., 2004), immunologische Erkrankungen (z. B. SLE und Polyarthrit) (SWITZER und JAIN, 1981; KLEIN et al., 1989; HONECKMAN et al., 1996), inkompatible Bluttransfusionen (COTTER, 1992) sowie Läufigkeit und Trächtigkeit (JACKSON und KRUTH, 1985; DAY, 2010). Eine stressvolle Episode (Ovariohysterektomie, Anfallsgeschehen, Zuchteinsatz) wurde bei 3 von 19 Patienten (16 %) mit IHA als möglicher Auslöser der Erkrankung angegeben (JACKSON und KRUTH, 1985). Ebenso sollen Medikamente (z. B. Trimethoprim, Sulfonamide, Cephalosporine, Penicilline, Levamisol, Tetrazykline, Phenobarbital, Carprofen) eine IHA auslösen können, doch gibt es dafür nur eingeschränkt Beweise (TREPANIER, 2004; GIGER, 2005; MELLOR et al., 2005; LAVERGNE et al., 2006).

Zudem wird eine Verbindung zwischen kürzlich erfolgter **Vakzination** und der Entstehung einer IHA vermutet. Den Ausbruch einer IHA nach Vakzination im vorangegangenen Monat beschrieben DUVAL und GIGER (1996) bei 15 Hunden (26 %) (n = 58). Es bestand ein signifikanter Zusammenhang zwischen Ausbruch der IHA und vorausgegangener Impfung. In einer Studie mit 60 Hunden waren 13 % der Hunde innerhalb eines Monats vor Erkrankungsbeginn geimpft worden, 4 der Hunde hatten die Impfung eine Woche vor Erkrankungsbeginn erhalten (BURGESS et al., 2000). In einer weiteren Studie hatten 17 Hunde (22 %) in den 30 Tagen vor Erkrankungsbeginn Impfungen erhalten (WEINKLE et al., 2005). Als Auslöser wurde kein bestimmter Impfstoff verantwortlich gemacht und ein direkter Zusammenhang zwischen Impfung und IHA ließ sich nicht sicher nachweisen. Es ist bislang nicht bekannt, ob die Impfstoffkomponenten die Bildung der Autoantikörper hervorrufen oder ob das Immunsystem durch die Impfung aktiviert wird, Ec mit membrangebundenen Antikörpern zu zerstören. In den Studien von CARR et al. (2002),

DAVIDOW (2004) und KLAG et al. (1993) konnte kein Zusammenhang zwischen kürzlich durchgeführter Vakzination und Entwicklung einer IHA festgestellt werden. In einer Studie wurde an gesunden Hunden die Entwicklung von Autoantikörpern nach Vakzination gegen Tollwut, Staupe und Parvovirose untersucht. Die Hunde wurden in der 8., 10., 12., 16. und 20. Lebenswoche mit kommerziellen multivarianten Impfstoffen geimpft. Die Kontrollgruppe erhielt zum selben Zeitpunkt ein Placebo. Zwei Wochen nach der letzten Impfung stiegen die autoreaktiven IgG-Antikörper bei den vakzinierten Hunden signifikant an. Bei den Hunden der Kontrollgruppe kam es hingegen zu keinem Titeranstieg. Die Studie wurde 2 Wochen nach der letzten Impfung abgeschlossen. In der histopathologischen Untersuchung wies keiner der Hunde Anzeichen einer Autoimmunerkrankung auf (HOGENESCH et al., 1999).

Des Weiteren ist unbekannt, ob Impfungen bei Hunden mit IHA Rezidive auslösen können. Auch wenn es keine evidenzbasierten Richtlinien in Bezug auf die Impfung von Hunden mit vorberichtlicher IHA gibt so wird doch empfohlen, Impfungen nur bei Hunden mit signifikant erhöhter Exposition vorzunehmen oder wenn sie gesetzlich vorgeschrieben sind (MITCHELL und KRUTH, 2010).

In der Humanmedizin wurde die Entwicklung verschiedener Autoimmunerkrankungen (z. B. IHA, immunbedingte Thrombozytopenie, Evans' Syndrom, SLE, rheumatische Arthritis, multiple Sklerose, Guillain-Barré-Syndrom) nach Vakzination gegen Poliomyelitis, Masern, Diphtherie, Keuchhusten, Tetanus, Mumps, Röteln, Typhus, Pocken, Hepatitis B und Influenza mehrfach beschrieben (KELTON, 1981; NEIDERUD, 1983; NIEMINEN et al., 1993; MILLER et al., 2001; SOUAYAH et al., 2012; SHLAMOVITZ und JOHAR, 2013). In einer großen Kohortenstudie konnte hingegen kein Zusammenhang zwischen der Entstehung einer IHA und vorausgegangenen Impfungen bei Kindern (Diphtherie, Keuchhusten, Tetanus, Hepatitis B und anderen Impfungen) nachgewiesen werden (NALEWAY et al., 2009).

### 1.3. Antikörperklassen

Bei Hunden mit IHA wurden in verschiedenen Studien Antikörper der Klassen IgG, IgM und IgA nachgewiesen, wobei Immunglobuline der Klasse G (IgG) am häufigsten auftreten (WILKERSON et al., 2000; MCCULLOUGH, 2003; PIEK et al., 2008; WARMAN et al., 2008).

**IgG** besteht nur aus Monomeren und bindet potentiell 2 antigene Epitope. Beim Hund unterscheidet man 4 Subklassen (IgG1-4) (DAY, 2012b). Alle 4 Subklassen konnten auf der Ec-Oberfläche von Hunden mit IHA nachgewiesen werden, wobei IgG1 und IgG4 vorherrschen (DAY, 1999). Mit IgG besetzte Ec können ohne die Aktivierung des Komplementsystems zerstört werden, da Gewebemakrophagen Rezeptoren exprimieren, die das konstante Fragment (Fc) der IgG-Moleküle erkennen. Die Bindung von IgG durch Fc-Rezeptoren der Makrophagen führt entweder zur vollständigen Phagozytose und anschließender Lyse der Ec oder zur partiellen Phagozytose, wodurch Ec mit einem reduzierten Oberflächen/Volumen-Verhältnis, sogenannte Sphärozyten, entstehen. Da die Verformbarkeit der Sphärozyten herabgesetzt ist, werden diese rigiden Zellen in der Milz abgefangen und zerstört (GIGER, 2005). Die Komplementkaskade kann erst aktiviert werden, wenn die Ec sehr stark mit IgG-Antikörpern besetzt sind. Die Komplementaktivierung führt

entweder zur intravaskulären Hämolyse (selten) oder sie verstärkt die extravaskuläre Hämolyse (STEWART, 1993a).

**IgM**-Antikörper sind große pentamere Moleküle. Ein einzelnes IgM-Molekül besitzt 10 Antigen-Bindungsstellen. IgM ist daher besonders wirksam bei der Agglutination partikulärer Antigene (z. B. Ec-Agglutination). Sobald IgM ein Antigen gebunden hat, ist es wegen seiner pentameren Struktur bereits als einzelnes Molekül in der Lage, den klassischen Weg des Komplementsystems zu aktivieren (GIGER, 2005). Die Zerstörung IgM-besetzter Ec erfolgt daher vornehmlich durch das Komplementsystem. Erreicht die Komplementkaskade den terminalen Komplementweg, kommt es zur Bildung transmembraner Tunnel in den Ec-Membranen („Membran-Angriffs-Komplex“ [MAC]) und zur osmotischen Lyse der Ec im Gefäßsystem (intravaskuläre Hämolyse) (DAY, 2010). Eine intravaskuläre Hämolyse wird jedoch nur bei hohen IgM-Titern ausgelöst. Da IgM-Antikörper häufiger in sublytischen Konzentrationen auftreten und hemmende regulatorische Proteine eine vollständige Komplementaktivierung verhindern können, werden IgM-markierte Ec häufiger durch eine extravaskuläre Hämolyse zerstört. Zudem können Makrophagen an die Ec-gebundenen Komplementfaktoren C3b und iC3b binden und somit eine extravaskuläre Hämolyse hervorrufen (GEHRS und FRIEDBERG, 2002). IgM-Reaktivität wird häufiger bei Hunden mit zugrunde liegender Erkrankung beobachtet und war in einer Studie mit einer weniger schweren Anämie assoziiert (SLAPPENDEL, 1979; WARDROP, 2005; WARMAN et al., 2008).

Antikörper der Klasse **IgA** wurden ebenfalls auf der Ec-Membran nachgewiesen, wobei die Signifikanz von relativ niedrigen IgA-Konzentrationen fraglich ist (DAY, 1999). Der alleinige Nachweis von **C3b** gilt als Hinweis auf eine sIHA (alternative Komplementaktivierung). 55,2 % der Hunde, bei denen ausschließlich Komplement auf den Ec nachgewiesen wurde, zeigten keine Anzeichen einer Hämolyse und litten an infektiösen, granulomatösen und myeloproliferativen Erkrankungen oder an SLE (SLAPPENDEL, 1979). In einer Studie von KLAG et al. (1993) wurden bei 25 (73 %) von 34 getesteten Hunden Antikörper der Klasse IgG ohne Komplementbeteiligung nachgewiesen, bei 5 Hunden (15 %) IgG und C3, bei einem Hund (3 %) IgG, C3 und IgM, bei 2 Hunden (6 %) lag IgM und bei einem Hund (3 %) C3 isoliert vor. ENGELBRECHT et al. (2002) ermittelten bei 22 Hunden mit pIHA die Antikörperklassen IgG (68 %), IgG und C3 (27 %) sowie IgG, IgM und C3 (5 %). Es bestand kein Zusammenhang zwischen der Antikörperklasse sowie dem Antikörpertiter von IgG und Komplement und dem Schweregrad der Anämie bzw. dem Verlauf der Erkrankung. Der Coombs-Test war in einer weiteren Studie positiv für IgG bei 29 von 36 Hunden (80 %), für IgG und C3 bei 5 (14 %) Hunden und bei jeweils einem Hund (3 %) positiv für IgM und C3 bzw. IgG und IgM. Bei einem Hund konnte der Coombs-Test aufgrund persistierender Agglutination nicht durchgeführt werden (GRIEBSCH et al., 2010) (Tab. 1).

In einer weiteren Studie bestand kein Zusammenhang zwischen der Menge gebundener IgG-, IgM- und IgA-Antikörper und der Stärke der Anämie, aber es bestand eine signifikante Korrelation zwischen der C3-Konzentration und der Schwere der Anämie (BARKER et al., 1992). In einer Studie von PIEK et al. (2008) war der Nachweis von IgM mit einer erhöhten Letalität assoziiert. In einer aktuellen Studie wurden die Ig-Isotypen bei 36 Hunden mit IHA mittels Durchflusszytometrie bestimmt und mit verschiedenen hämatologischen Markern wie

Hämatokrit (Hkt), Autoagglutination oder Sphärozytose und dem Outcome der Hunde in Verbindung gebracht. Bei 21 Hunden wurde jeweils nur ein Isotyp nachgewiesen (IgG: 14; IgM: 6, IgA: 1). Zwölf Hunde waren positiv für 2 Isotypen (IgG+IgM: 11; IgM+IgA: 1) und bei 3 Hunden wurden jeweils 3 Isotypen nachgewiesen (IgG+IgM+IgA: 2; IgM+IgA+C3: 1). Bei Hunden, die IgG und IgM auf der Ec-Oberfläche gebunden hatten, war der initiale Hkt signifikant niedriger als bei Hunden, die nur positiv für IgG waren. Der Grad der Sphärozytose war zudem größer als bei Hunden, die nur IgM positiv waren. Autoagglutination trat häufiger bei Hunden auf, die nur IgG oder IgG und IgM auf der Ec-Oberfläche gebunden hatten, verglichen mit Hunden, die nur IgM aber nicht IgG gebunden hatten. Die Autoren kamen zu dem Schluss, dass Hunde, die  $\geq 2$  Ig-Isotypen auf der Ec-Oberfläche gebunden haben (insbesondere IgG und IgM) wahrscheinlich häufiger eine schwere Anämie, Sphärozytose und Autoagglutination aufweisen (HARKIN et al., 2012).

**Tabelle 1:** prozentualer Anteil (gerundete Zahlen) der Ig-Isotypen bei Hunden mit IHA in verschiedenen Studien, n: Anzahl der Hunde

Studie	n	IgG	IgG C3b	IgG IgM	IgG IgM C3b	IgG IgM IgA	C3b	IgM	IgM C3b	IgA	IgA IgM	IgA IgM C3b
Klag et al. (1993)	34	73 %	15 %	-	3 %	-	3 %	6 %	-	-	-	-
Engelbrecht et al. (2002)	22	68 %	27 %	-	5 %	-	-	-	-	-	-	-
Griebsch et al. (2010)	36	80 %	14 %	3 %	-	-	-	-	3 %	-	-	-
Piek et al. (2008)	143	19 %	19 %	10,5 %	38,5 %	-	-	10 %	3 %	-	-	-
Harkin et al. (2012)	36	39 %	-	30 %	-	5 %	-	17 %	-	3 %	3 %	3 %

#### 1.4. Intravaskuläre und extravaskuläre Hämolyse

In Abhängigkeit von der Lokalisation der Zellyse wird zwischen intra- und extravaskulärer Hämolyse unterschieden, wobei die extravaskuläre Hämolyse häufiger auftritt (GIGER, 2001). Die Schwere der Hämolyse wird bestimmt durch die Eigenschaften des gebundenen Antikörpers wie Typ, Menge und Spezifität sowie von seiner Fähigkeit, Komplement oder Makrophagen zu binden (GEHRS und FRIEDBERG, 2002). Bei der **extravaskulären Hämolyse** werden die mit Antikörpern (meistens IgG) beladenen Ec in Milz, Leber oder Knochenmark durch Zellen des mononukleären Phagozytosesystems abgebaut. Hämoglobinämie und Hämoglobinurie treten bei der extravaskulären Hämolyse nicht auf, da das Hämoglobin kaum in den Kreislauf gelangt, sondern zu Bilirubin verstoffwechselt wird (BALCH und MACKIN, 2007a).

Bei der **intravaskulären Hämolyse** erfolgt die Zerstörung der Ec nach Komplementbindung und Aktivierung des MAC innerhalb des Gefäßsystems. Da Antikörper der Gruppe IgM Komplement besser binden können als Antikörper der Gruppe IgG, findet sich die intravaskuläre Hämolyse häufiger bei IgM-vermittelter Erkrankung (GIGER, 2005). Das im intravaskulären System freiwerdende Hämoglobin führt zur Hämoglobinämie und Hämoglobinurie (BALCH und MACKIN, 2007a). Eine intravaskuläre Hämolyse wurde bei 5 (21 %) Hunden mit IHA auf Basis von Hämoglobinämie und Hämoglobinurie diagnostiziert. Die Tiere zeigten einen schnelleren Krankheitsverlauf, schwere klinische Symptome (Erbrechen, Ikterus, Fieber) und hatten eine geringere Überlebensrate als Hunde mit extravaskulärer Hämolyse (MILLS et al., 1985). KLAG et al. (1993) beschreiben bei 4 von 42

Hunden eine intravaskuläre Hämolyse mit akutem Krankheitsverlauf, Hämoglobinämie und Hämoglobinurie. In einer Studie mit 20 Hunden, die alle an intravaskulärer Hämolyse litten, starben 7 Hunde und 9 wurden euthanasiert (DIEHL, 1996). In einer weiteren Studie (n = 37) hatten 27 Hunde (73 %) eine extravaskuläre Hämolyse und 10 Hunde (27 %) eine intravaskuläre Hämolyse. Innerhalb der ersten 14 Tage verstarben 50 % der Hunde mit intravaskulärer Hämolyse und 15 % der Hunde mit extravaskulärer Hämolyse. Es bestand eine Beziehung zwischen Überleben und Hämolyse (GRIEBSCH et al., 2010).

### **1.5. Klinisches Erscheinungsbild der primären immunhämolytischen Anämie**

#### **1.5.1. Signalement**

##### **1.5.1.1. Alter und Geschlecht**

Die IHA betrifft Hunde jeden Alters, wobei vor allem junge adulte bis mittelalte Hunde erkranken (GIGER, 2005). Die Erkrankung kann sich in einem Alter zwischen 0,5-13 Jahren entwickeln (JACKSON und KRUTH, 1985; KLAG et al., 1993; REIMER et al., 1999; BURGESS et al., 2000; SCOTT-MONCRIEFF et al., 2001; WEINKLE et al., 2005; GRIEBSCH et al., 2010), wobei die meisten Tiere nach dem 1. Lebensjahr erkranken (KLAG et al., 1993; REIMER et al., 1999; SCOTT-MONCRIEFF et al., 2001; BALCH und MACKIN, 2007a; PIEK et al., 2011b). In verschiedenen Studien betrug das mediane Alter erkrankter Hunde 6 Jahre (DUVAL und GIGER, 1996; REIMER et al., 1999; BURGESS et al., 2000; MCALEES, 2010).

Eine erhöhte Prävalenz für die Entwicklung einer IHA wurde in verschiedenen Studien bei weiblichen Tieren beobachtet, wobei vor allem kastrierte Hündinnen betroffen waren (BENNETT et al., 1981; REIMER et al., 1999; BURGESS et al., 2000; SCOTT-MONCRIEFF et al., 2001; CARR et al., 2002; MASON et al., 2003; MILLER et al., 2004; WEINKLE et al., 2005; HOLAHAN et al., 2010). In einer Studie (n = 151) waren 64 % (96/151) der Hunde weiblich. 86 Hündinnen waren kastriert (90 %) und 10 unkastriert (10 %) (WEINKLE et al., 2005). In einer weiteren Studie waren 54 % (39/72) der erkrankten Hunde weiblich und kastriert (CARR et al., 2002). In 3 Studien bestand ein weitestgehend ausgeglichenes Geschlechterverhältnis (KLAG et al., 1993; PIEK et al., 2008; GRIEBSCH et al., 2010). Der männliche Anteil überwog in einer Studie bis zu einem Alter von 9 Jahren. Bei den Patienten über 10 Jahren waren mehr weibliche Tiere betroffen (ENGELBRECHT et al., 2002). Die Ursache für die erhöhte Prävalenz bei weiblichen Tieren ist nicht vollständig geklärt. DODDS (1977) vermutet einen Zusammenhang zwischen der Entwicklung einer IHA und Störungen im Reproduktionszyklus, Pseudogravidität oder Pyometra. Andere Autoren sehen keinen Zusammenhang zwischen dem Auftreten einer IHA und hormonellen Schwankungen oder Zyklusstörungen, da häufiger kastrierte als unkastrierte Hündinnen betroffen sind (BURGESS et al., 2000). Aufgrund des vermehrten Auftretens bei weiblichen und kastrierten Hunden beider Geschlechter wird eine Schutzwirkung des Androgens gegen die Entwicklung einer IHA vermutet (CARR et al., 2002; WEINKLE et al., 2005). Schwangere Frauen haben ein fünffach höheres Risiko, Autoantikörper zu bilden als nicht schwangere Frauen vergleichbaren Alters (SOKOL et al., 1982).

### 1.5.1.2. Familiäre und rassespezifische Prädisposition

Die IHA tritt bei Hunden sowohl familiär als auch rassespezifisch gehäuft auf. Eine genetische Prädisposition besteht für Cocker Spaniel, die 11-33 % aller betroffenen Hunde repräsentieren und, die im Vergleich zu anderen Hunderassen, ein 3,3-12,2-fach höheres Risiko haben, eine IHA zu entwickeln (DODDS, 1977; KLAG et al., 1993; REIMER et al., 1999; BURGESS et al., 2000; GIGER, 2001; MCMANUS und CRAIG, 2001; SCOTT-MONCRIEFF et al., 2001; CARR et al., 2002; ENGELBRECHT et al., 2002; MASON et al., 2003; MILLER et al., 2004; PIEK et al., 2008). Ein gehäuftes Auftreten ist außerdem für folgende Rassen beschrieben: Airedale Terrier (GOGGS et al., 2008; MCALEES, 2010), Amerikanischer Pittbull Terrier (HOLAHAN et al., 2010), Bichon Frisé (MILLER et al., 2004), Bobtail (ENGELBRECHT et al., 2002), Beagle und Boxer (HOLAHAN et al., 2010), Bouvier des Flandres (PIEK et al., 2008), Collie (KLAG et al., 1993; REIMER et al., 1999; BURGESS et al., 2000; MILLER et al., 2004), Dachshund (PIEK et al., 2008), Dobermann (GOGGS et al., 2008), Englischer Springer Spaniel (KLAG et al., 1993; REIMER et al., 1999; HOLAHAN et al., 2010), Finnischer Spitz (MILLER et al., 2004), Irischer Setter (DODDS, 1977; LIANG et al., 2006), Labrador Retriever (BURGESS et al., 2000; PIEK et al., 2008; HOLAHAN et al., 2010), Jack Russel Terrier (PIEK et al., 2008; HOLAHAN et al., 2010), Malteser (PIEK et al., 2008; HOLAHAN et al., 2010; MCALEES, 2010), Miniatur Pinscher (MILLER et al., 2004), Miniatur Schnauzer (REIMER et al., 1999; HOLAHAN et al., 2010), Old English Sheepdog (DAY und PENHALE, 1992; PIEK et al., 2008), Pudel (REIMER et al., 1999), Rauhaarteckel und Rottweiler (GRIEBSCH et al., 2010), Shih Tzu (HOLAHAN et al., 2010) und Zwergschnauzer (SCOTT-MONCRIEFF et al., 2001; WEINKLE et al., 2005).

In einer Fall-Kontroll-Studie wurden Blutgruppe, Rasse und Geschlecht von 33 Hunden mit IHA verglichen mit Kontrollhunden ohne IHA. Da die Blutgruppe DEA 7 vertreten war bei Cocker Spaniels der Kontrollgruppe aber keinem der 10 erkrankten Cocker Spaniels, vermuteten die Autoren einen protektiven Effekt des DEA 7 Antigens bei Cocker Spaniels in Bezug auf die Entwicklung einer IHA. Ein signifikant erhöhtes Risiko an einer IHA zu erkranken, hatten die Rassen Cocker Spaniel, Bichon Frisé, Miniature Pinscher, Rough-coated Collie und Finnischer Spitz sowie weibliche Hunde (MILLER et al., 2004). Bei 108 Hunden mit pIHA wurde der Zusammenhang zwischen der genetischen Prädisposition für die Entwicklung einer IHA und den Genen des MHC (dog leucocyte antigen [DLA]) untersucht. Es wurden 2 DLA-Haplotypen identifiziert, die potentiell mit einem erhöhten Risiko verbunden waren, eine IHA zu entwickeln sowie ein DLA-Haplotyp mit protektivem Effekt, wobei jede Hunderasse spezifische Haplotypen und unterschiedlich starke Assoziationen zwischen MHC und IHA aufwiesen (KENNEDY et al., 2006).

In einigen Studien bestand keine Prädisposition für Hunde bestimmter Rassen. In einer Studie mit 20 Hunden waren 30 % der betroffenen Hunde Mischlinge (WEISS und BRAZZELL, 2006). In einer weiteren Studie mit 173 Hunden waren Mischlingshunde ebenfalls am häufigsten vertreten (28 %) (HOLAHAN et al., 2010).

In einer Studie wurden gesunde sowie an ITP und/oder IHA erkrankte Hunde einer Cocker Spaniel Familie (n = 155) und einer Irish Red Setter Familie (n = 117) auf genetische Unterschiede in den codierenden Bereichen des MHC-II untersucht. In beiden Familien waren

auffällig viele Hunde an der IHA und/oder ITP erkrankt. Es konnte zwar keine einzelne Mutation eines MHC-II Allels gefunden werden, die bei erkrankten Tieren gehäuft vorkam, jedoch lagen die erfassten Allele der untersuchten MHC-II Loci innerhalb der Cocker-Familie gehäuft in einem bestimmten Bereich (Cluster) (LIANG et al., 2006).

### 1.5.2. Saisonalität

Über das gehäufte Auftreten der IHA in bestimmten Monaten bestehen in der Literatur uneinheitliche Angaben. Ein gehäuftes Auftreten (40 %) während der warmen Monate (Mai und Juni) wurde in einer Studie mit 42 Hunden verzeichnet (KLAG et al., 1993). In einer weiteren Studie traten signifikant weniger Fälle im Herbst als im Frühjahr auf und signifikant mehr Fälle während der warmen Monate (57 % zwischen April-September, 43 % zwischen Oktober-März) (WEINKLE et al., 2005). Da durch Zecken übertragene Krankheiten wie Babesiose und Ehrlichiose zu einer Coombs-positiven IHA führen können (TROY und VULGAMOTT, 1980; FARWELL et al., 1982), kann das scheinbar gehäufte Auftreten der IHA während der Sommermonate auf nicht diagnostizierte, infektiöse Ursachen zurückzuführen sein (BALCH und MACKIN, 2007a). JACKSON und KRUTH (1985) stellten ein vermehrtes Auftreten in den kälteren Monaten Oktober bis März fest. In anderen Studien konnte keine jahreszeitliche Häufung festgestellt werden (BURGESS et al., 2000; DAVIDOW und ONCKEN, 2004; WEISS und BRAZZELL, 2006; MCALEES, 2010).

### 1.5.3. Anamnese und klinische Untersuchung

Die Anamnese spielt eine wichtige Rolle bei der Diagnosestellung und zur Unterscheidung zwischen primärer und sekundärer IHA. Patientenbesitzer sollten insbesondere befragt werden zu Auslandsaufenthalten, Art und Zeitpunkt der letzten Impfung und Läufigkeit sowie vorausgegangenen Medikamentengaben, chronischen Erkrankungen, Zeckenbefall und Aufnahme von möglichen Toxinen.

Die meisten klinischen Symptome sind Folge der schweren Anämie und der Auswirkung der Hypoxie auf verschiedene Organsysteme wie Leber, Lunge, Herz, Nieren und Darm (MCCULLOUGH, 2003), wobei die Symptome je nach Schweregrad der Anämie und nach Geschwindigkeit ihrer Entstehung variieren (MITCHELL und KRUTH, 2010).

Bei den meisten Hunden entwickelt sich die Anämie akut über einen Zeitraum von weniger als 3 Tagen (KLAG et al., 1993; MASON et al., 2003; PIEK et al., 2011b). Bei akuter oder schwerer Anämie können betroffene Hunde plötzlich kollabieren oder aufgrund einer unzureichenden Sauerstoffversorgung Tachypnoe entwickeln.

Charakteristisch für einen chronischen Krankheitsbeginn sind **unspezifische Symptome** wie Schwäche, Lethargie, Anorexie, Bewegungsintoleranz, Fieber, blasse Schleimhäute, Tachypnoe und Tachykardie sowie Hepatosplenomegalie und Lymphadenomegalie, die auf die Anämie, Erythrophagozytose und immunologische Aktivität zurückzuführen sind (DAY, 2010). Bei Hunden mit gleichzeitig schwerer TP kann sich eine **erhöhte Blutungsneigung** durch Symptome wie Epistaxis, Petechien, Ekchymosen oder Meläna äußern (MCCULLOUGH, 2003; PIEK et al., 2008). Pigmenturie sowie Gelb- bis Orangefärbung der Fäzes sind spezifischere Symptome einer Hämolyse (REIMER et al., 1999; BURGESS et al.,

2000; MASON et al., 2003; PIEK et al., 2008). In schweren Fällen können Symptome einer DIC (hämorrhagische Diathese) oder einer TE (z. B. Tachypnoe und Dyspnoe bei pulmonaler TE) auftreten. Selten werden die Tiere mit Polyurie und/oder Polydipsie vorgestellt (BALCH und MACKIN, 2007a).

Die Prävalenz für die Entwicklung **gastrointestinaler Störungen** bei Hunden mit IHA wird in der Literatur mit 15-30 % angegeben (ENGELBRECHT et al., 2002; MASON et al., 2003; PIEK et al., 2008; PIEK et al., 2011b). Erbrechen kann infolge einer Gewebhypoxie und/oder -Ischämie im Bereich des Magen-Darm-Traktes oder als Reaktion auf orale Medikation auftreten (MILLER, 1996; PLUMB, 2011).

In einer Studie (n = 37) lag die **Erkrankungsdauer** bis zum Tag der Erstvorstellung zwischen 1-60 Tagen (M 3 d). 18 Hunde waren vorbehandelt, davon 12 mit Glukokortikoiden (6 einmalig am Tag der Vorstellung). Vorberichtlich waren den Besitzern Apathie (26), Inappetenz (17), Anorexie (9), Vomitus (8), verfärbter Urin (8), Fieber (6), breiiger Kot (4), Schwäche (2), Polydipsie (3), Adipsie (2), Polyurie (1), Tachypnoe (1), Läufigkeit mit starker Blutung (1) und schleimig-blutiger Vaginalausfluss (1) aufgefallen (GRIEBSCH et al., 2010). In einer weiteren Studie (n = 42) betrug die Dauer der klinischen Symptome bis zur Vorstellung 1-180 Tage (M 4 d, MW 10 d), wobei die Symptome bei 90 % der Hunde seit 3 Tagen oder länger bestanden (KLAG et al., 1993). In einer Studie von PIEK et al. (2008) (n = 149) betrug die Erkrankungsdauer bis zur Diagnosestellung im Median 6 Tage (1-131 d). Vorberichtlich zeigten die Hunde Schwäche (144), Anorexie (119), rot verfärbten Harn (66), Erbrechen (44), Diarrhoe (23), Dyspnoe (16), Synkopen (5) und 15 Hunde hatten Anzeichen einer hämorrhagischen Diathese.

Bis zu 52 % der Hunde mit pIHA weisen zum Zeitpunkt der Erstvorstellung **Fieber** auf (ENGELBRECHT et al., 2002; PIEK et al., 2008; GRIEBSCH et al., 2010). Mögliche Ursachen für Fieber sind die Ec-Lyse sowie zugrunde liegende infektiöse oder entzündliche Prozesse (GIGER, 2005). Verschiedene Studien haben gezeigt, dass die akute hämolytische Phase einer IHA mit einer starken systemischen Entzündungsreaktion verbunden ist. Diese ist assoziiert mit einer moderaten bis deutlichen Leukozytose, einer Kernlinksverschiebung, veränderten Serumkonzentrationen verschiedener Akute-Phase-Proteine sowie mit erhöhten Zytokinkonzentrationen (siehe Kapitel 1.7.5. Akute-Phase-Proteine und Zytokine) (MCMANUS und CRAIG, 2001; GRIEBSCH et al., 2009; MITCHELL et al., 2009; KJELGAARD-HANSEN et al., 2011; PIEK et al., 2011a). Zytokine wie IL-1, IL-6, Interferone, Prostaglandin E<sub>2</sub> und TNF- $\alpha$  sind endogene Pyrogene. Diese lösen nicht nur die Immunantwort der akuten Phase aus, sondern erhöhen auch den hypothalamischen Set point (thermostatischer Richtwert) und führen somit zu einem Anstieg der Körpertemperatur (JESSEN, 2001).

**Kardiovaskuläre Veränderungen** wie Tachykardie, Galopprrhythmus und systolische Herzgeräusche bestehen bei anämischen Patienten häufig. Ein systolisches Strömungsgeräusch Grad II oder III/VI lässt sich oft bei Tieren feststellen, deren Hkt unter 20 % liegt. Es wird durch Anämie-bedingte Turbulenzen des Blutes hervorgerufen (BALCH und MACKIN, 2007a). In einer Studie wurde die Troponin-I-Konzentration bei Hunden mit pIHA (n = 27) verglichen mit gesunden Hunden und mit kranken Hunden ohne hämatologische oder primär kardial bedingte Erkrankungen. Hunde mit pIHA hatten eine höhere Serum-Troponin-I-Konzentration als die Hunde der Vergleichsgruppen und somit eine höhere Prävalenz für

subklinische Myozytenschäden als gesunde Hunde oder kranke Hunde mit nicht hämatologischen/nicht primär kardial bedingten Erkrankungen (GOW et al., 2011). Basierend auf post mortem Untersuchungen ist zudem bekannt, dass bei Hunden mit schwerer IHA häufig kardiale Schädigungen in Form von myokardialen Nekrosen, Myokarditis und TE auftreten (MCMANUS und CRAIG, 2001). **Abdominale Schmerzen** und **Lymphadenopathie** sind seltene klinische Symptome einer IHA (DAY, 1996; MCCULLOUGH, 2003; PIEK et al., 2008). Bei ausgeprägter TP können betroffene Hunde Anzeichen einer **erhöhten Blutungsneigung** in Form von Petechien, Ekchymosen oder Meläna aufweisen (SCOTT-MONCRIEFF et al., 2001; CARR et al., 2002; WEISS und BRAZZELL, 2006), zudem können retinale Blutungen, Epistaxis und Hämaturie auftreten (SWITZER und JAIN, 1981). In einer Studie hatten 13 von 21 Hunde (61 %) mit pIHA und gleichzeitiger schwerer TP ( $< 50 \times 10^9/L$ ) Petechien oder Ekchymosen und 3 Hunde (14 %) hatten Schleimhautblutungen. Episklerale Blutungen und ein Hyphäma wiesen jeweils ein Hund auf (5 %) (GOGGS et al., 2008). In Tabelle 2 sind die häufigsten Befunde der klinischen Untersuchung verschiedener Studien aufgeführt.

**Tabelle 2:** Befunde der klinischen Untersuchung in verschiedenen Studien, n: Anzahl der Hunde, k.A.: keine Angaben, HG: Herzgeräusch

Studie	n	Apathie (%)	Blässe (%)	Ikterus (%)	Tachykardie (%)	Tachypnoe (%)	Fieber (%)	HG (%)	Spleno- u./o. Hepatomegalie (%)	Blutungsneigung (%)
Klag et al. (1993)	42	86	76	50	30	k.A.	k.A.	k.A.	25	k.A.
Reimer et al. (1999)	70	99	97	51	28	30	k.A.	47	43	k.A.
Burgess et al. (2000)	60	93	77	45	k.A.	k.A.	k.A.	27	38	2
Engelbrecht et al. (2002)	23	74	87	39	13	22	52	22	87	17
Piek et al. (2008)	149	k.A.	98	38	k.A.	k.A.	46	k.A.	34	5
Griebsch et al. (2010)	37	k.A.	89	54	k.A.	49	35	24	k.A.	k.A.

## 1.6. Labordiagnostik

Die Blutuntersuchung eines Hundes mit Verdacht auf IHA sollte ein Blutbild mit Differentialblutbild und Retikulozytenzählung, die Beurteilung des Blutausstriches und der Ec-Agglutination, eine Blutchemie, eine Blutgerinnungsanalyse sowie die Untersuchung auf Infektionserkrankungen wie Anaplasmose, Babesiose, Ehrlichiose und Leishmaniose beinhalten.

Charakteristisch für eine IHA ist eine gering- bis hochgradige, regenerative Anämie mit Sphärozyten und (Auto-)Agglutination (MITCHELL und KRUTH, 2010).

### 1.6.1. Hämatokrit und Retikulozyten

In verschiedenen Studien lag der initiale Hkt bzw. der initiale PCV-Wert zwischen 0,04-0,35 l/l (4-35 %) und im Median zwischen 0,11-0,18 l/l (11-18 %). In 4 Studien hatten

74-88 % der Hunde eine schwere Anämie mit einem PCV < 0,20 l/l (Tab. 3). MILLS et al. (1985) gaben bei 24 Hunden mit IHA den Schweregrad der Anämie mit der Hämoglobinkonzentration an. Sie lag zwischen 3,0-9,2 g/dl (MW 5,2 g/dl). Auch BENNETT et al. (1981) legten zur Beurteilung der Anämie die Hämoglobinkonzentration zugrunde und fanden bei allen Hunden (n = 19) eine Konzentration < 10 g/dl.

**Tabelle 3:** Übersicht über die PCV-Werte bei Hunden mit IHA in verschiedenen Studien, n: Anzahl der Hunde, k.A.: keine Angabe, PCV: packed cell volume, Hkt: Hämatokrit

Studie	n	PCV (l/l)/Hkt (%)	PCV (l/l)/Hkt (%) Median	PCV/Hkt < 0,25 l/l < 25 %	PCV/Hkt < 0,20 l/l < 20 %
Klag et al. (1993)	42	0,08-0,28	0,15	k.A.	88
Reimer et al. (1999)	70	5-30	14	k.A.	k.A.
Burgess et al. (2000)	60	8-32	14	98	k.A.
Scott-Moncrieff et al. (2001)	20	6-25	11	k.A.	k.A.
Carr et al. (2002)	72	0,05-0,33	0,16	k.A.	k.A.
Engelbrecht et al. (2002)	23	10-34	18	k.A.	74
Weinkle et al. (2005)	151	0,04-0,35	0,15	k.A.	k.A.
Piek et al. (2008)	149	4-27	13	k.A.	k.A.
Griebsch et al. (2010)	37	0,05-0,29	0,15	k.A.	78
McAlees (2010)	110	k.A.	0,15	k.A.	79

Zum Zeitpunkt der initialen Blutuntersuchung war die Anämie bei 42-83 % der Hunde mit IHA regenerativ (korrigierte Retikulozyten > 1 % oder absolute Retikulozyten > 60x10<sup>3</sup>/µl) (KLAG et al., 1993; REIMER et al., 1999; BURGESS et al., 2000; SCOTT-MONCRIEFF et al., 2001; ENGELBRECHT et al., 2002; MASON et al., 2003; WEINKLE et al., 2005; GRIEBSCH et al., 2010). Der Grad der Regeneration wurde in verschiedenen Studien bei 38-50 % der Hunde als stark regenerativ (> 3 % Retikulozyten), bei 10-35 % als leicht regenerativ (1-3 % Retikulozyten) und bei 17-58 % als nicht regenerativ (< 1 % Retikulozyten) beschrieben (KLAG et al., 1993; REIMER et al., 1999; BURGESS et al., 2000; SCOTT-MONCRIEFF et al., 2001; ENGELBRECHT et al., 2002; MASON et al., 2003; WEINKLE et al., 2005; GRIEBSCH et al., 2010) (Tab. 4).

Bei etwa 1/3 aller Fälle ist die Anämie zum Zeitpunkt der Erstvorstellung nicht regenerativ (KLAG et al., 1993; SCOTT-MONCRIEFF et al., 2001; ENGELBRECHT et al., 2002; MASON et al., 2003).

**Tabelle 4:** absolute und korrigierte Retikulozytenzahlen (CRC) und Grad der Regeneration bei Hunden mit IHA in verschiedenen Studien, n: Anzahl der Hunde, k.A.: keine Angabe

Studie	n	Retik. (x10 <sup>3</sup> /µl)	Retik. Median (x10 <sup>3</sup> /µl)	CRC (%)	CRC Median (%)	stark regener. (%)	leicht regener. (%)	nicht regener. (%)
Klag et al. (1993)	42	k.A.	k.A.	3-9,8	6,4	38	29	33
Reimer et al. (1999)	70	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	57	26	17
Burgess et al. (2000)	60	k.A.	k.A.	0-18	0,9	42		58
Scott-Moncrieff et al. (2001)	20	0-754	116	k.A.	k.A.	50	10	30
Engelbrecht et al. (2002)	23	3-906	200	0,04-23,6	3,4	39	35	26
Mason et al. (2003)	18	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	72		28
Weinkle et al. (2005)	151	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	71		29
Piek et al. (2008)	147	k.A.	k.A.	0,01-19	2,7	k.A.	k.A.	k.A.
Griebsch et al. (2010)	33	1-2072	75	k.A.	k.A.	58		42

### 1.6.2. Erythroide Aplasie und nichtregenerative IHA

In einigen Fällen kann die Regeneration verzögert sein oder vollständig ausbleiben. Mögliche Erklärungen dafür sind die Latenzzeit für die Entwicklung einer regenerativen Antwort bei Hunden mit perakuter Anämie, Knochenmarksuppression aufgrund einer Grunderkrankung, infiltrative Knochenmarkerkrankungen, Hemmung der Erythropoese aufgrund von Entzündung, Mineralstoffmangel (z. B. Eisen) sowie eine immunmedierte Zerstörung der erythroiden Progenitorzellen im Knochenmark (KM) (WEISS, 1986; KLAG et al., 1993; SCOTT-MONCRIEFF et al., 1995; KOHN, 2005). Nach einer Erythropoetinstimulation des KM dauert es zirka 2-5 Tage, bis Retikulozyten im Blut nachweisbar sind (MITCHELL und KRUTH, 2010). Bleibt die Retikulozytose auch nach mehr als 5 Tagen aus, sollte eine nichtregenerative IHA (nrIHA) oder eine erythroide Aplasie (pure red cell aplasia [PRCA]) in Betracht gezogen werden.

Bei einer PRCA handelt es sich um die schwerste Form einer nrIHA, die charakterisiert ist durch eine schwere nicht regenerative Anämie mit erythroider Hypo- oder Aplasie des KM (WEISS, 1986; STOKOL et al., 2000; WEISS, 2002). Bei einer erythroiden Aplasie finden sich im KM keine Vorläuferzellen der roten Reihe und bei einer Hypoplasie ist die Zellpopulation reduziert. Da sich die Antikörper gegen erythroide Vorläuferzellen im KM richten sind die, für eine IHA charakteristischen Befunde wie Sphärozytose, Hyperbilirubinämie- und urie sowie ein positives Coombs-Testergebnis bei Hunden mit PRCA selten (WEISS, 2002).

Es wird zwischen der primären (pPRCA) und sekundären PRCA (sPRCA) unterschieden. Die **pPRCA** ist eine Variante der piHA, bei der Auto-Antikörper zu einer Zerstörung der erythroiden Vorläuferzellen im KM führen (WEISS, 2002). Die **sPRCA** kann infolge von Tumor- (z. B. Lymphom und Thymom) und Infektionserkrankungen (Parvovirose-Infektion) sowie durch die Behandlung mit rekombinantem, humanem Erythropoetin oder durch den Einsatz anderer Medikamente entstehen (BOOSINGER et al., 1982; DODDS, 1983; STOKOL et al., 1997; WEISS, 2010). In einer Studie (n = 13) gingen 10 Hunde mit pPRCA in komplette und ein Hund in partielle Remission. Zwei Hunde wurden 2 bzw. 4 Wochen nach Therapiebeginn euthanasiert. Die Zeit bis zum Erreichen eines Hkt-Anstiegs von  $\geq 5\%$  betrug bei 7 Hunden im Median 38 Tage (22-87 d) und die mediane Zeit bis zur kompletten Remission (n = 6) betrug 118 Tage (58-187 d). Zwei Hunde erlitten einen Rückfall und nur ein Hund benötigte eine Langzeittherapie mit Prednisolon. Der Autor kam zu dem Schluss, dass Hunde mit pPRCA eine vergleichbare oder bessere Prognose haben als Hunde mit regenerativer oder nrIHA (WEISS, 2002). In einer weiteren Studie mit 5 Hunden, die an einer pPRCA litten, reagierten die Hunde 2-6 Wochen nach Therapiebeginn mit einem Anstieg der Retikulozyten (WEISS et al., 1982).

Die **nrIHA** ist im Gegensatz zur PRCA charakterisiert durch eine erythroide Hyperplasie, Reifungsstörungen der erythroiden Vorläuferzellen und diversen pathologischen Veränderungen des KM (WEISS, 2008; STOKOL et al., 2000). In einer Studie wies das KM von 55 Hunden mit nrIHA entweder eine erythroide Hyperplasie (n = 38) oder einen erythroiden Reifungsstopp (n = 17) auf. Das KM wies zudem zahlreiche pathologische Veränderungen auf wie Dysmyelopoese, Myelonekrose, Myelofibrose, Plasmazellhyperplasie, Ödeme und Blutungen. Im Vergleich zu Hunden mit PRCA (n = 27) und Hunden mit

nrIHA und erythroidem Reifungsstopp waren Hunde mit nrIHA und erythroider Hyperplasie häufiger thrombozytopenisch und leukopenisch. Zudem war die Letalitätsrate innerhalb der ersten 60 Tage bei Hunden mit nrIHA und erythroider Hyperplasie höher [44 % (18/32)] als bei Hunden mit nrIHA und erythroidem Reifungsstopp [29 % (10/14)] oder PRCA [21 % (19/24)] (WEISS, 2008).

### 1.6.3. Erythrozytenindizes

Die IHA ist in der Regel makrozytär, hypochrom oder normochrom (COTTER, 1992). Da Retikulozyten im Vergleich zu Ec größer sind und eine geringere Hämoglobinkonzentration aufweisen, spiegelt eine makrozytäre, hypochrome Anämie indirekt eine Retikulozytose und das Ansprechen des Knochenmarks wider (WEISS und TVEDTEN, 2004). Eine MCV-Erhöhung kann jedoch auch die Folge einer Ec-Agglutination sein, da die Zellzählgeräte dann nicht mehr zwischen den einzelnen Ec unterscheiden können (ENGELBRECHT et al., 2002). Wenn infolge einer intravaskulären Hämolyse eine Hämoglobinämie vorliegt, kann das MCHC im Normbereich liegen oder falsch erhöht sein (hyperchrome Anämie) (COTTER, 1992).

In einer Studie wiesen jeweils 11 Hunde (48 %) (n = 23) eine makrozytäre (MCV 79-103 fl), normochrome (MCHC 33-36 g/dl) bzw. eine normozytäre, normochrome Anämie auf. Nur bei einem Hund lag eine makrozytäre (MCV 82 fl), hypochrome (MCHC 30 g/dl) Anämie vor. Zwei Hunde mit einem MCV > 90 fl zeigten eine starke makroskopische, nicht persistierende Ec-Agglutination (ENGELBRECHT et al., 2002).

In einer retrospektiven Studie mit 4.387 Hunden, die an einer regenerativen Anämie litten, verglichen die Autoren die diagnostische Genauigkeit von Ec-Indizes (MCV, MCH, MCHC) und Polychromasie bei der Einteilung in regenerative oder nicht regenerative Anämie. Mit Hilfe der Ec-Indizes konnte mit einer Genauigkeit von 70 % eine Regeneration identifiziert werden und beim Nachweis einer Polychromasie lag die diagnostische Genauigkeit bei 77 %. In einer Studie (n = 20) wiesen 12 Hunde (60 %) eine moderate bis deutliche Polychromasie auf (WEISS und BRAZZELL, 2006). In einer anderen Studie wurde bei 74 % (17/23) der Hunde eine Polychromasie und bei allen Hunden eine Anisozytose nachgewiesen (ENGELBRECHT et al., 2002).

### 1.6.4. Sphärozytose

Sphärozyten sind kugelförmige Ec, die mikrozytär erscheinen und keine zentrale Aufhellung besitzen (GIGER, 2005). Sphärozyten entstehen, wenn Makrophagen infolge der Antikörperbindung Teile der Ec-Membran phagozytieren. Die Folge ist eine Abrundung der Ec (WEISER, 1992). Sie sind starrer als normale Ec und haben eine erhöhte osmotische Fragilität. Aufgrund ihrer herabgesetzten Verformbarkeit werden Sphärozyten in der Milz abgefangen und schließlich zerstört (GIGER, 2005). Die Anzahl der Sphärozyten wird üblicherweise durch Auszählung im Ölimmersionsfeld semiquantitativ bestimmt (WEISS, 1984). Der Nachteil dieser Methode liegt in der hohen Variabilität zwischen den Betrachtern und der Tatsache, dass die Anzahl der Sphärozyten im Ölimmersionsfeld von der Höhe des Hämatokrits bzw. von der Dicke des Blutausriches abhängt (PIEK, 2011).

Der Grad der Sphärozytose hängt vom Mechanismus der Ec-Zerstörung ab. Bei Komplement-vermittelter Hämolyse sind Sphärozyten nicht unbedingt nachweisbar, da die roten Blutzellen intravaskulär vollständig zerstört werden können. Bei IgG-vermittelter IHA kommt die Sphärozytose gewöhnlich häufiger vor (STEWART und FELDMAN, 1993b). Wenngleich das Vorkommen von Sphärozyten nicht als pathognomonisch für die IHA gilt, stellt eine ausgeprägte Sphärozytose doch einen deutlichen Hinweis für diese Erkrankung dar (BALCH und MACKIN, 2007a). Eine große Anzahl von Sphärozyten kommt bei nahezu 2/3 der Hunde mit IHA vor, jedoch können wenige Sphärozyten auch bei Tieren mit Hypophosphatämie, Zinkintoxikation und mikroangiopathischer Hämolyse auftreten (GIGER, 2005) oder die Folge einer seltenen hereditären Störung wie Spektrinmangel sein (SLAPPENDEL et al., 2005). Der prozentuale Anteil der Hunde mit Sphärozytose lag in verschiedenen Studien zwischen 70-95 % (REIMER et al., 1999; SCOTT-MONCRIEFF et al., 2001; CARR et al., 2002; ENGELBRECHT et al., 2002; WEINKLE et al., 2005; GRIEBSCH et al., 2010).

### **1.6.5. Erythrozytenagglutination**

Eine makroskopische Spontanagglutination einer Blutprobe und ein stark positiver Objektträgeragglutinationstest gelten allgemein als pathognomonisch für eine IHA. Ein negatives Ergebnis schließt jedoch eine IHA nicht aus (DAY, 2012b). Um ein falsch positives Ergebnis zu vermeiden, muss eine echte Autoagglutination, bei der die Ec aufgrund von antierythrozytären Antikörpern agglutinieren, von einer Rouleaux-Bildung (Geldrollen-Bildung) unterschieden werden. Bei der Rouleaux-Bildung entstehen Ec-Konglomerate aufgrund nicht immunologischer Ursachen, insbesondere bei niedrigen Temperaturen. Die Zugabe eines Tropfens physiologischer Kochsalzlösung zu einem Tropfen Blut führt bei gesunden Tieren zum Aufbrechen dieser unspezifischen Agglutination (MITCHELL und KRUTH, 2010). Die Angaben über das Mischungsverhältnis von Kochsalzlösung und Blut variiert in der Literatur zwischen 1:1-10:1 (GIGER, 2005; COUTO, 2009; DAY, 2012b). Bricht die Agglutination nicht auf, so ist es wichtig zu bestimmen, ob die Agglutination nach dreimaligem Waschen mit physiologischer Kochsalzlösung persistiert, was als echte Autoagglutination bezeichnet wird (GIGER, 2005). Eine persistierende Autoagglutination ist häufig mit einer schweren IHA und mit einer hohen Mortalitätsrate assoziiert (BENNETT et al., 1981; KLAG et al., 1993). In verschiedenen Studien wiesen 40-100 % der Hunde mit pIHA eine Autoagglutination auf (REIMER et al., 1999; BURGESS et al., 2000; SCOTT-MONCRIEFF et al., 2001; CARR et al., 2002; DAVIDOW und ONCKEN, 2004; WEINKLE et al., 2005; MCALEES, 2010). Eine Autoagglutination wurde in diesen Studien definiert als persistierende Agglutination nach Verdünnung mit physiologischer Kochsalzlösung, ein Waschen der Ec wurde nicht durchgeführt. In 4 Studien persistierte die Agglutination nach dreimaligem Waschen der Ec bei 10 % (n = 42) (KLAG et al., 1993), 4 % (n = 23) (ENGELBRECHT et al., 2002), 52 % (n = 58) (DUVAL und GIGER, 1996) und bei 8 % (n = 37) (GRIEBSCH et al., 2010) der Hunde.

### 1.6.6. Leukozyten

Häufig liegt bei der IHA eine leichte bis mittelgradige Leukozytose mit Neutrophilie und Linksverschiebung vor (REIMER et al., 1999; BURGESS et al., 2000; SCOTT-MONCRIEFF et al., 2001; ENGELBRECHT et al., 2002; PIEK et al., 2008; GRIEBSCH et al., 2010).

In der Literatur werden verschiedene Mechanismen für die Entstehung der Leukozytose diskutiert. Mögliche Auslöser sind eine vermehrte Freisetzung von Leukozyten aus dem KM aufgrund einer gesteigerten Zellneubildung (DAY, 2012b), eine Zytokin-gesteuerte Reaktion auf Infektionen und Nekrose (MCMANUS und CRAIG, 2001; GIGER, 2005) sowie eine steroidinduzierte Leukozytose (GIGER, 2005; MITCHELL et al., 2009). MCMANUS und CRAIG (2001) untersuchten bei 34 an IHA erkrankten Hunden den Zusammenhang zwischen der Schwere der Leukozytose und dem Grad der Läsionen, die infolge von Entzündungen und Nekrosen in post mortem Untersuchungen nachgewiesen wurden. Lag nur eine schwache Leukozytose (17,6-28,0 G/l) vor, wurden in der Sektion Thromben ohne Anzeichen einer Nekrose, eine Kortikosteroid-induzierte Hepatopathie oder Cholestase gefunden. Bei mittlerer (28,0-40,0 G/l) und starker (> 40 G/l) Leukozytose fand man hingegen zentrolobuläre hepatische Nekrosen und Infarkte in Milz, Niere, Lunge und Herz. Sie kamen daher zu dem Ergebnis, dass Gewebeschäden, die infolge von Hypoxämie und/oder Ischämie auftreten können, zu einem moderaten bis deutlichen Anstieg der Leukozyten, zu Kernlinksverschiebungen und toxischen Veränderungen der Neutrophilen führen.

In verschiedenen Studien lagen die Leukozytenzahlen zwischen  $2,1-130 \times 10^3/\mu\text{l}$ . 74-100 % der Tiere wiesen eine Leukozytose auf (REIMER et al., 1999; BURGESS et al., 2000; ENGELBRECHT et al., 2002; PIEK et al., 2008; GRIEBSCH et al., 2010) (Tab. 5).

Von 48 Hunden mit PRCA und nrIHA lagen die Leukozytenzahlen bei 40 % der Tiere innerhalb des Referenzbereiches, 49 % hatten eine geringgradige Linksverschiebung und 5 Hunde waren neutropenisch (STOKOL et al., 2000).

**Tabelle 5:** Anzahl der Leukozyten und prozentualer Anteil der Hunde mit Leukozytose, Linksverschiebung und Leukopenie in verschiedenen Studien, bei Hunden mit IHA, n: Anzahl der Hunde, k.A.: keine Angaben

Studie	n	Leukozyten ( $\times 10^3/\mu\text{l}$ ) Min-Max Median	Leukozytose (%)	Linksverschiebung (%)	Leukopenie (%)
Reimer et al. (1999)	70	13,6-105,7 38,7	100	k.A.	k.A.
Burgess et al. (2000)	60	5,6-114 28,9	85	k.A.	k.A.
Scott-Moncrieff et al. (2001)	20	8,4-56,5 26,2	75	80	k.A.
Carr et al. (2002)	70	7,7-67,8 27,4	k.A.	k.A.	k.A.
Engelbrecht et al. (2002)	23	4,8-60 $\bar{O}24,2 \pm 15,1$	74	65	k.A.
Piek et al. (2008)	148	2,1-130 27,9	80	79	4
Gribsch et al. (2010)	37	6,6-78,2 28,8	k.A.	k.A.	k.A.
McAlees (2010)	106	k.A. 31,5	74,5	k.A.	4

### 1.6.7. Thrombozyten

In verschiedenen Studien wiesen 43-80 % der Hunde mit IHA bei der initialen Laboruntersuchung eine Thrombozytopenie (TP) auf. Bei etwa 1/3 dieser Hunde war die TP hochgradig mit Tc-Zahlen  $< 50 \times 10^3$  Zellen/ $\mu\text{l}$  (KLAG et al., 1993; BURGESS et al., 2000; SCOTT-MONCRIEFF et al., 2001; CARR et al., 2002; PIEK et al., 2008) (Tab. 6). Mögliche Ursachen für eine TP sind eine DIC, eine Sequestration der Thrombozyten in der Milz, eine immunbedingte Zerstörung (Evans' Syndrom) oder eine unzureichende Neubildung (immunbedingt oder aufgrund von Chemotherapeutika) (WEINKLE et al., 2005).

**Tabelle 6:** Absolute Thrombozytenzahlen und prozentualer Anteil der Hunde mit TP und prozentualer Anteil der Hunde mit hgr. TP in verschiedenen Studien bei Hunden mit IHA, n: Anzahl der Hunde, k.A.: keine Angaben

Studie	n	Thrombozyten ( $\times 10^3/\mu\text{l}$ )		TP (%)	Tc $< 50$ ( $\times 10^3/\mu\text{l}$ ) (%)
		Min-Max	Median		
Klag et al. (1993)	42	k.A.	k.A.	67	36
Reimer et al. (1999)	68	24-753	189	43	k.A.
Burgess et al. (2000)	60	k.A.	k.A.	68	27
Scott-Moncrieff et al. (2001)	20	0-435	93	65	38
Carr et al. (2002)	60	3-793	144	70	22
Engelbrecht et al. (2002)	23	10-625	$\bar{\text{O}} 63 \pm 52$	74	53
Piek et al. (2008)	148	0-958	122	80	31
Gribsch et al. (2010)	37	22-576	139	62	k.A.

### 1.6.8. Evans' Syndrom

Bei einem Evans' Syndrom treten definitionsgemäß eine pIHA und eine primäre immunbedingte TP (pITP) zeitgleich oder sequentiell auf (EVANS et al., 1951), wobei etwa 1/3 der Hunde mit pIHA zeitgleich eine pITP aufweisen (ENGELBRECHT et al., 2002). Hunde mit Evans' Syndrom können zusätzlich zu den klinischen Symptomen einer IHA Anzeichen einer hämorrhagischen Diathese wie Blutungen der Haut und Schleimhaut, Epistaxis, Hämaturie, Hyphäma, Meläna oder Hämatemesis aufweisen (JACKSON und KRUTH, 1985; KOHN et al., 2000b; ENGELBRECHT et al., 2002; GOGGS et al., 2008; ORCUTT et al., 2010). Die Diagnose der pITP sollte neben dem Ausschluss auslösender Ursachen für eine ITP auf dem Nachweis Tc-gebundener Antikörper basieren (CAMPBELL et al., 1984; MCVEY und SHUMAN, 1989; KRISTENSEN et al., 1994; KOHN et al., 2000a). Da Assays zum Nachweis Tc-gebundener Antikörper nicht überall verfügbar sind, beruht die Diagnose einer pITP in den meisten Studien auf dem Ausschluss auslösender Ursachen und dem Ansprechen auf Immunsuppressiva.

In einer retrospektiven Studie wurde bei 30 Hunden eine pITP durch den Nachweis Tc-gebundener Antikörper bestätigt. Die Tc-Zahlen lagen initial zwischen 0-111.000/ $\mu\text{l}$  (M 8.000/ $\mu\text{l}$ ). 21 Hunde (70 %) wiesen bei der klinischen Untersuchung Anzeichen einer

erhöhten Blutungsneigung auf wie Petechien in Haut und Schleimhaut (n = 13), Blutung der Maulschleimhaut (n = 9), Meläna (n = 6), Ekchymosen (n = 5), Hyphäma (n = 4), Epistaxis (n = 3), Hematochezie (n = 2), Hämatome (n = 2), Hämaturie (n = 2) und konjunktivale Blutungen (n = 1). Bei 19 dieser Hunde lagen die Tc-Zahlen  $< 30.000/\mu\text{l}$  und bei 2 Hunden  $> 30.000/\mu\text{l}$ . 17 Hunde erhielten ausschließlich Prednisolon, bei 12 Hunden wurden zusätzliche Zytostatika wie Azathioprin (n = 3), Vincristin (n = 6) und Ciclosporin (n = 3) eingesetzt, ein Hund wurde nicht behandelt. Die Tc-Zahlen stiegen bei 27 Hunden (90 %) nach 4-112 Tagen (M 10 d) auf  $> 150.000/\mu\text{l}$  an. Von 19 Hunden, die über einen längeren Zeitraum überwacht werden konnten entwickelten 5 Hunde (26 %) 1-4 Rezidive der pITP. Die Mortalitätsrate betrug 10 % (PUTSCHE und KOHN, 2008).

In einer weiteren Studie (n = 21) war die Letalität bei Hunden mit pIHA und gleichzeitig schwerer TP ( $< 50 \times 10^9/\text{l}$ ) innerhalb der ersten 30 Tage nach Diagnosestellung signifikant höher (76 %) als bei Hunden mit pIHA ohne schwere TP (41,3 %). Da in dieser Studie jedoch kein Nachweis Tc-gebundener Antikörper erfolgte und einige Hunde mit schweren TP auch eine signifikante Verlängerung der Gerinnungsparameter (PT und aPTT) aufwiesen, vermuten die Autoren, dass die TP infolge einer DIC entstanden sein könnte (GOGGS et al., 2008). In einer anderen Studie wurde bei Hunden mit Verdacht auf ein Evans' Syndrom eine DIC bestmöglich ausgeschlossen. Neun Hunde (75 %) überlebten und 3 (25 %) wurden euthanasiert. Die Letalitätsrate war somit vergleichbar mit Hunden, die entweder nur an einer IHA oder nur an einer ITP litten (ORCUTT et al., 2010).

## **1.7. Klinisch-chemische Blutuntersuchung**

### **1.7.1. Bilirubin**

Abweichungen in der klinischen Chemie sind bei Hunden mit IHA häufig (REIMER et al., 1999). Die Serum-Bilirubinkonzentration war in verschiedenen Studien bei 23-86 % der Hunde mit IHA erhöht (BENNETT et al., 1981; KLAG et al., 1993; REIMER et al., 1999; BURGESS et al., 2000; STOKOL et al., 2000; SCOTT-MONCRIEFF et al., 2001; ENGELBRECHT et al., 2002) (Tab. 7). Ein erhöhter Bilirubinspiegel kann auf einer Hämolyse oder auf hepatobiliären Ursachen wie hepatischen Nekrosen, Entzündungen, Cholestase oder auf einer steroidinduzierten Hepatopathie beruhen (MCMANUS und CRAIG, 2001; CARR et al., 2002). Bei Hunden mit hämolytischen Erkrankungen ist die Bilirubinbildung gesteigert und der Bilirubinabbau vermindert, wobei die Serum-Bilirubinkonzentration vor allem durch die erhöhte Bilirubinproduktion beeinflusst wird (ROTHUIZEN et al., 1992). In chronischen Fällen kann die Serum-Bilirubinkonzentration aufgrund des hoch effizienten und beschleunigten Bilirubinmetabolismus nur geringgradig erhöht sein (GIGER, 2005).

### **1.7.2. Leberenzyme**

Hunde mit IHA haben oft erhöhte Leberwerte, noch bevor sie Glukokortikoide erhalten haben (GIGER, 2005). Durch Hypoxie, TE, Nekrosen und/oder Endothelschäden aufgrund hochgradiger Hämoglobinämie kann es zu einer zunehmenden Schädigung der Leber und Einschränkung der Leberfunktion kommen (MCMANUS und CRAIG, 2001).

Eine Erhöhung der **Alkalischen Phosphatase (AP)** lag in verschiedenen Studien bei 46-90 % der Hunde vor (BENNETT et al., 1981; REIMER et al., 1999; BURGESS et al., 2000; STOKOL et al., 2000; ENGELBRECHT et al., 2002) (Tab. 7).

In einer Studie (n = 37) stieg die AP-Konzentration im Verlauf der Therapie signifikant an, was die Autoren auf die Glukokortikoidtherapie zurückführten (GRIEBSCH et al., 2010). In einer Studie mit 43 an PRCA oder nrHA erkrankten Hunden war die Erhöhung der Leberenzymaktivität eine der häufigsten abnormalen Befunde bei der biochemischen Blutuntersuchung. Bei 46 % der Hunde wurde eine erhöhte AP-Aktivität gemessen. 16 dieser Hunde waren zuvor mit Glukokortikoiden behandelt worden oder hatten eine Hyperbilirubinämie (STOKOL et al., 2000).

Eine erhöhte Aktivität der **Alanin-Aminotransferase (ALT)** wiesen in verschiedenen Studien 22-68 % der Hunde mit IHA auf. Eine erhöhte Aktivität der **Aspartat-Aminotransferase (AST)** wurde initial bei 4-69 % der Hunde gemessen (Tab. 7).

In einer prospektiven Studie (n = 37) waren die initiale ALT- und AST-Plasmaaktivität bei Hunden, die länger als 14 Tage lebten, signifikant niedriger als bei Hunden, die innerhalb der ersten 14 Tage verstarben oder euthanasiert wurden. Dieser Unterschied blieb auch nach Ausschluss aller mit Glukokortikoiden vorbehandelten Hunde signifikant. Hinsichtlich der AP- und GLDH-Aktivität sowie der Bilirubinkonzentration bestand kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen (GRIEBSCH et al., 2010).

**Tabelle 7:** Übersicht über die Leberenzymaktivitäten bei Hunden mit IHA in verschiedenen Studien, n: Anzahl der Hunde, k.A.: keine Angaben, \*signifikant assoziiert mit erhöhter Letalität

Studie	N		ALT (U/l)	AST (U/l)	AP (U/l)	Bilirubin (mg/dl)
Bennett et al. (1981)	19	erhöht (%) Min-Max Median	68 k.A. k.A.	42 k.A. k.A.	58 k.A. k.A.	58 k.A. k.A.
Klag et al. (1993)	42	erhöht (%) Min-Max Median	33 154-7.833 k.A.	k.A.	k.A.	86 * 0,2-115 2,2
Reimer et al. (1999)	70	erhöht (%) Min-Max Median	46 3-4.173 437	k.A.	90 * 40-2.570 318	68 * 0,1-59,4 1,05
Burgess et al. (2000)	60	erhöht (%) Min-Max Median	58 (30/52) k.A. k.A.	69 (36/52) k.A. k.A.	80 (40/50) k.A. k.A.	80 (37/46) 0,04-50 3,59
Stokol et al. (2000)	43	erhöht (%) Min-Max Median	44 (18/41) 9-1.399 59	15 (6/41) 7-171 28	46 (19/41) 31-5.524 99	23 (9/40) 0-1,6 0,2
Scott-Moncrieff et al. (2001)	20	erhöht (%) Min-Max Median	k.A.	k.A.	k.A.	60 0,1-38 1,0
Carr et al. (2002)	72	erhöht (%) Min-Max Median	k.A. 3-3.335 44	k.A.	k.A. 14-3.875 168	k.A. * 0,1-54,6 1,4
Engelbrecht et al. (2002)	23	erhöht (%) Min-Max Median	22 k.A. k.A.	4 k.A. k.A.	74 k.A. k.A.	52 0,7-33,0 k.A.
Gribsch et al. (2010)	35	erhöht (%) Min-Max Median	k.A. * 12-5.887 69	k.A. * 9-1.818 111	k.A. 53-1.507 199	k.A. 7,7-1.234 27,9

### 1.7.3. Harnstoff und Kreatinin

Ein Anstieg der Plasma-Harnstoffkonzentration ist bei Hunden mit IHA höchstwahrscheinlich auf hypoxisch induzierte Nierenschäden, thromboembolische Nierenerkrankung sowie auf prärenale Faktoren zurückzuführen (LAMEIRE, 2005). Eine renale Azotämie kann außerdem durch eine direkte Nierenschädigung infolge freier Hämoglobinkristalle in den Tubuli entstehen (STEWART und FELDMAN, 1993b). In einer Studie wiesen 30 % der Hunde mit pIHA (11/37) initial eine erhöhte Harnstoff- und Kreatininkonzentration auf. Als Ursache vermuten die Autoren eine initiale prärenale Azotämie oder eine direkte Nierenschädigung infolge einer massiven Hämoglobinurie und starker Gewebhypoxie aufgrund von Anämie, Hypovolämie und Hypoperfusion sowie einer erhöhten Proteinverdauung aufgrund von Magen-Darm-Blutungen mit nachfolgendem isoliertem Harnstoffanstieg (GRIEBSCH et al., 2010).

### 1.7.4. Protein und Albumin

Das Gesamtprotein kann bei Hunden mit IHA erhöht oder erniedrigt sein. Eine initiale Hyperproteinämie kann sekundär infolge einer Dehydratation oder aufgrund der Ec-Lyse entstehen (STEWART und FELDMAN, 1993b). Zudem kommt es bei immunmedierten Erkrankungen zu einer vermehrten Globulinsynthese (Hypergammaglobulinämie), was zu einem Anstieg des Gesamtproteins und kompensatorisch zu einer verminderten Albuminsynthese führt (GERBER, 2011).

Eine Hypoalbuminämie kann bei Hunden mit IHA durch verschiedene Mechanismen entstehen. Albumin ist ein negatives Akute-Phase-Protein (APP), dessen Produktion während der Akute-Phase-Antwort zugunsten positiver APP's herunterreguliert wird (GRIEBSCH et al., 2010). Die Albuminsynthese kann zudem infolge einer eingeschränkten Leberfunktion reduziert sein. Auch eine Proteinurie aufgrund einer durch Hämoglobinurie, Ischämie und/oder Hypoxie entstandenen Nierenschädigung sowie ein Proteinverlust über den Darm oder über das Gefäßsystem bei Vaskulitis können zu einer Hypoalbuminämie führen. Bei Hunden mit hochgradiger TP (bei ITP oder DIC) kann Albumin durch Blutungen verlorengehen (CARR et al., 2002; ENGELBRECHT et al., 2002). In einer Studie (n = 23) wiesen 4 Hunde mit Blutungen und TP eine Hypoprotein- bzw. Hypoalbuminämie auf (ENGELBRECHT et al., 2002).

### 1.7.5. Akute-Phase-Proteine und Zytokine

Die akute hämolytische Krise der IHA wird begleitet durch eine Akute-Phase-Reaktion, die gekennzeichnet ist durch eine veränderte Serumkonzentration verschiedener APP's und erhöhten Konzentrationen an pro- und antiinflammatorischer Zytokine (GRIEBSCH et al., 2009; MITCHELL et al., 2009; KJELGAARD-HANSEN et al., 2011). Die Produktion von APP's geschieht als Antwort auf proinflammatorische Zytokine, die von Makrophagen und Monozyten am Ort der Infektion oder Entzündung gebildet werden. IL-6, TNF- $\alpha$  und IL-1 gelten als die Schlüsselmediatoren der Akute-Phase-Antwort. Sie wirken an spezifischen Rezeptoren an verschiedenen Zielzellen und führen zu einer systemischen Reaktion, die

gekennzeichnet ist durch Fieber, Leukozytose, gesteigerte ACTH- und Glukokortikoidsekretion, erniedrigte Thyroxin-Konzentration, Aktivierung von Komplement und Gerinnungskaskade, Absinken der Serumspiegel von Eisen und Zink und weiteren Spurenelementen, metabolische Veränderungen (z. B. Lipolyse, Glukoneogenese, Muskelmetabolismus) und drastische Veränderungen der Plasmaproteinzusammensetzung (KUSHNER, 1982; HEINRICH et al., 1990).

Es gibt positive APP's (C-reaktives Protein, Serum-Amyloid A, Haptoglobin,  $\alpha$ 1-Acid-Glykoprotein, Coeruloplasmin, Fibrinogen), die während der Akute-Phase-Reaktion ansteigen und negative APP's (Albumin, Transferrin), die absinken. Die Höhe der Serumkonzentration an positiven APP's ist abhängig von der Schwere des auslösenden Stimulus und vom Umfang der Gewebeschädigung (MURATA et al., 2004).

Die initiale **Zytokinaktivität** wurde in einer prospektiven Studie an 20 Hunden mit pIHA und 6 Kontrolltieren untersucht. Bei Hunden mit pIHA war die Konzentration verschiedener pro- und antiinflammatorischer Zytokine wie IL-2, IL-10, CRP, KC (Keratinozyten Chemoattraktantien) und MCP-1 (Monozyten-chemotaktisches Protein-1) signifikant höher als bei gesunden Hunden. Zytokine/Chemokine, die mit einer erhöhten Makrophagen/Monozytenaktivität verbunden sind, waren bei Hunden, die innerhalb von 30 Tagen nach Therapiebeginn verstarben, signifikant erhöht. Erhöhte Konzentrationen an IL-18 und MCP-1 waren mit einem Anstieg der Letalität assoziiert (KJELGAARD-HANSEN et al., 2011).

Das canine **C-reaktive Protein** (CRP) wurde in einer Studie als initialer prognostischer Faktor bei 30 Hunden mit pIHA untersucht. Bei allen Hunden lag die CRP-Konzentration an Tag 0 deutlich über dem zuvor ermittelten Referenzbereich (M 224  $\mu$ g/ml). Die CRP-Konzentration unterschied sich nicht zwischen Hunden, die innerhalb der ersten 14 Tage verstarben oder euthanasiert wurden und Hunden, die länger als 14 Tage lebten (GRIEBSCH et al., 2009). In einer weiteren Studie wurde bei 27 an IHA erkrankten Hunden die Konzentration an **CRP,  $\alpha$ <sub>1</sub>-Glykoprotein und Albumin** verglichen mit gesunden Hunden einer Kontrollgruppe (n = 11). Bei Hunden mit IHA waren an Tag 1-7 die medianen Serumkonzentrationen an CRP- und  $\alpha$ <sub>1</sub>-Glykoprotein höher und die Albuminkonzentration niedriger als bei Hunden der Kontrollgruppe. Die Serum-APP-Konzentration fiel unter der Therapie mit Glukokortikoiden und Immunsuppressiva innerhalb von 7-9 Tagen wieder ab bis in den Referenzbereich, wohingegen das PCV und die Leukozytenzahlen im Median bis zum Tag 30 bzw. 90 nicht innerhalb des Referenzbereiches lagen. In dieser Studie bestand weder ein Zusammenhang zwischen der initial ermittelten APP-Konzentration und dem Kurzzeitüberleben der Tiere noch zwischen der APP-Konzentration und der Schwere der Erkrankung (MITCHELL et al., 2009).

**Fibrinogen** war in einer Studie (n = 60) bei 18 % der Hunde reduziert und bei 62 % erhöht (BURGESS et al., 2000). In einer weiteren Studie (n = 149) lag die Fibrinogenkonzentration bei 48 % der getesteten Tiere (46/96 Hunde) im Normbereich, 18 % (17/96 Hunde) hatten eine Hypofibrinogenämie und 34 % eine Hyperfibrinogenämie mit einer Fibrinkonzentration > 5 g/l (PIEK et al., 2008).

### 1.7.6. Gerinnungsparameter

Veränderte Gerinnungsparameter wie eine verlängerte PT und aPTT, Hyper- oder Hypofibrinogenämie, Antithrombin-Mangel, erhöhte D-Dimerkonzentrationen, vermehrte Fibrin(ogen)-Spaltprodukte (FSP) sind bei Hunden mit IHA häufig und können auf eine DIC hinweisen oder infolge von TE auftreten (KLAG et al., 1993; BURGESS et al., 2000; SCOTT-MONCRIEFF et al., 2001; CARR et al., 2002). Da Patienten mit IHA zu Hyperkoagulabilität und DIC neigen, sollten die Gerinnungsparameter bei allen Tieren mit entsprechendem Verdacht bestimmt werden (SCOTT-MONCRIEFF et al., 2001). Zudem ist die Bestimmung der Gerinnungsparameter erforderlich, um Cumarin-Intoxikationen oder Gerinnungsfaktormangel anderen Ursprungs auszuschließen (HONECKMAN et al., 1996).

Eine **PT**-Verlängerung wurde in verschiedenen Studien bei 10-46 % der Hunde gemessen und eine verlängerte **aPTT** wiesen 18-67 % der Hunde mit IHA auf (Tab. 8).

**Antithrombin** (AT) ist der wichtigste Inhibitor der Gerinnung. Eine herabgesetzte AT-Aktivität kann auf eine erhöhte Gerinnungsneigung oder auf eine DIC hinweisen (BATEMAN et al., 1999a; KUZU et al., 2010). In einer retrospektiven Studie wiesen 76 % (16/21) der Hunde mit pIHA und alle Hunde mit DIC (n = 21) eine Hypoantithrombinämie auf. Die AT-Aktivität lag zwischen 25-81 % (M 53 %) (KUZU et al., 2010). In einer weiteren Studie hatten 8 von 10 Hunden mit herabgesetzter AT-Aktivität und ein Hund mit AT im unteren Referenzbereich eine DIC (SCOTT-MONCRIEFF et al., 2001). Bei 15 von 16 Hunden mit vermuteter DIC lag die AT-Aktivität < 70 % (BATEMAN et al., 1999a).

Da herkömmliche Gerinnungstests (PT, aPTT) lediglich Informationen über einen isolierten Abschnitt des Gerinnungssystems liefern und zum Nachweis einer Hyperkoagulabilität ungeeignet sind, wurde in verschiedenen Studien das Verfahren der Thrombelastographie (TEG) eingesetzt. Die TEG bietet Daten über das gesamte Gerinnungssystem (von der Gerinnselbildung bis zur Fibrinolyse) und ermöglicht sowohl den Nachweis einer Hypo- als auch einer Hyperkoagulabilität (DONAHUE, 2005). Mit Hilfe der TEG konnte in einer Studie bei allen Hunden (n = 11) mit pIHA zum Zeitpunkt der Diagnosestellung und vor Behandlungsbeginn eine Hyperkoagulabilität nachgewiesen werden (FENTY et al., 2011). In einer weiteren Studie wiesen 33 von 39 Hunden (85 %) mit IHA eine erhöhte Gerinnungsneigung in den Messungen der TEG auf (SINNOTT und OTTO, 2009).

**Tabelle 8:** Übersicht über die Gerinnungsparameter bei Hunden mit IHA in verschiedenen Studien, n: Anzahl der Hunde, k.A.: keine Angaben

Studie	n		PT (Sek.)	aPTT (Sek.)	AT (%)	Fibrinogen (mg/dl)	FSP (µg/dl)
Burgess et al. (2000)	34	erhöht (%) Min-Max Median	26 k.A. k.A.	56 k.A. k.A.	k.A.	62↑/18↓ k.A. k.A.	k.A.
Scott-Moncrieff et al. (2001)	20	erhöht (%) Min-Max Median	10 11-19,5 15,3	45 11,5-28,5 16,5	50 44-100 69	85↑/0↓ 235-1.858 708	60 < 5-> 20 20
Carr et al. (2002)	32	erhöht (%) Min-Max Median	28 k.A. k.A.	47 k.A. k.A.	k.A.	k.A.	57 k.A. k.A.
Engelbrecht et al. (2002)	17	erhöht (%) Min-Max Median	18	18	k.A.	k.A.	6 k.A. k.A.
Piek et al. (2008)	98	erhöht (%) Min-Max Median	46 6-12 8	67 11-98 3	k.A.	34↑/18↓ 0,6-13,8 3,9	k.A.

### **1.7.7. Urinanalyse**

Hunde mit IHA haben oft eine Bilirubinurie und bei intravaskulärer Hämolyse eine Hämoglobinurie (HONECKMAN et al., 1996). Eine Hämoglobinurie entsteht, wenn die tubuläre Kapazität für die Resorption von Haptoglobin und Hämopexin erschöpft ist. Steril entnommener Harn sollte mikrobiologisch untersucht werden. Eine bakterielle Zystitis kann auf eine zugrunde liegende Infektionserkrankung hinweisen oder sekundär infolge der Immundysregulation oder immunsupprimierenden Therapie auftreten (GIGER, 2005). Eine Hämaturie kann bei Hunden mit gleichzeitiger TP (z. B. bei Evans' Syndrom) und/oder Gerinnungsstörung (bei DIC) vorliegen (JACKSON und KRUTH, 1985). Eine Hämaturie wiesen in einer Studie 9 von 17 Hunden mit pIHA (53 %) auf. Bei 12 Hunden (71 %) wurde eine Bilirubinurie und bei einem Hund (6 %) eine Hämoglobinurie nachgewiesen (ENGELBRECHT et al., 2002). In einer Studie (n = 42) hatten 4 Hunde (10 %) eine Hämoglobinurie und 6 Hunde (14 %) eine Bilirubinurie (KLAG et al., 1993). Neun Hunde (47 %) mit intravaskulärer Hämolyse und Bilirubinkonzentrationen > 10 µmol/l hatten in einer Studie mit 19 Hunden eine Hämoglobin- und Bilirubinurie (BENNETT et al., 1981). In einer weiteren Studie hatten 40 % (8/20) der Hunde mit IHA ein abnormes Urin-Protein/Kreatinin-Ratio, wobei sich dies bei 7 der Hunde durch das Vorliegen von Hämaturie und/oder Hämoglobinurie erklären ließ (SCOTT-MONCRIEFF et al., 2001).

## **1.8. Weiterführende Diagnostik**

### **1.8.1. Knochenmarkpunktion**

Die zytologische Untersuchung eines Knochenmarkaspirats und die histopathologische Untersuchung eines Knochenmarkbiopsats sind vor allem bei den Hunden von Bedeutung, die eine nicht regenerative Anämie oder weitere Zytopenien (wie TP oder Leukopenie) aufweisen. Knochenmarkaspirate können hilfreich sein bei der Diagnose von PRCA, neoplastischer Infiltration oder immunbedingter Zerstörung erythroider Vorläuferzellen (MCCULLOUGH, 2003). Typische Befunde bei der KM-Untersuchung von Patienten mit IHA sind eine Hyperplasie der erythroiden Zellreihe. Betrifft die Immunreaktion jedoch auch Vorläuferzellen der Ec im KM, kann die KM-Untersuchung eine reduzierte Erythropoese oder eine Reifungshemmung der erythroiden Zellreihe ergeben (BALCH und MACKIN, 2007a; WEISS, 2008).

Eine KM-Untersuchung wurde bei 9 von 21 Hunden mit IHA und schwerer TP durchgeführt. Neun der Proben zeigten eine erythroide und megakaryozytäre Hyperplasie und 6 Proben eine myeloide Hyperplasie (GOGGS et al., 2008). In einer weiteren Studie (n = 151) ergab die zytologische KM-Untersuchung bei 51 % (23/45) der untersuchten Hunde ein nichtregeneratives KM oder eine ineffektive Erythropoese (WEINKLE et al., 2005).

### **1.8.2. Röntgen und Sonographie**

Die bildgebende Diagnostik kann zugrunde liegende Krankheiten aufdecken, die eine IHA hervorrufen oder mit einer ähnlichen Symptomatik einhergehen. Röntgenaufnahmen des Abdomens sollten angefertigt werden, um die Größe von Milz und Leber zu evaluieren und

metallische gastrointestinale Fremdkörper (Zink) und raumfordernde Prozesse festzustellen (BALCH und MACKIN, 2007a). Bei Hunden mit pulmonaler Thromboembolie (pTE) können Röntgenaufnahmen des Thorax typische Veränderungen wie pulmonale (interstitielle, alveoläre oder gemischte) Infiltrate, Veränderungen der pulmonalen Gefäßzeichnung sowie ggr. bis mgr. Pleuraergüsse aufweisen (KLEIN et al., 1989; LARUE und MURTAUGH, 1990; KLAG et al., 1993; DAY, 2012b).

Ein abdominaler Ultraschall wurde in einer Studie bei 14 an IHA erkrankten Hunden durchgeführt. Die Befunde waren Splenomegalie (5), Hepatomegalie (6) und anechogene peritoneale Flüssigkeit (3) (MASON et al., 2003). In einer weiteren Studie (n = 23) wiesen 12 Hunde (52 %) eine Splenomegalie, 4 Hunde (17 %) eine Hepatomegalie und 4 Hunde (17 %) eine Hepatosplenomegalie auf. Die Organe waren sonographisch homogen und von normaler Echogenität (ENGELBRECHT et al., 2002). KLAG et al. (1993) wiesen in einer Studie (n = 42) sonographisch bei 2 Hunden eine Portalvenenthrombose und bei einem Hund einen Milzinfarkt nach.

### 1.8.3. Direkter und indirekter Coombs-Test

Der **direkte Coombs-Test**/Antiglobulintest (DAT) ist der Test der Wahl (Goldstandard) zur Diagnose der IHA. Der DAT detektiert Immunglobuline (IgG und IgM) und/oder Komplement-Komponenten, die auf der Ec-Oberfläche gebunden sind. Da Ec-gebundene Antikörper sowohl bei der piHA als auch bei der siHA auftreten, ermöglicht der DAT jedoch keine Unterscheidung zwischen piHA und siHA (DAY, 2010).

Der **indirekte Coombs-Test** wird eingesetzt, um Antikörper im Patientenserum nachzuweisen, die nicht an den Ec haften (WARDROP, 2005). Dieser Test wird bei der Diagnose einer IHA beim Hund als wenig sinnvoll erachtet, da der größte Teil der Antikörper an Ec gebunden vorliegt und nicht frei im Blut zirkuliert (DAY, 2012b).

Der DAT kann entweder als Röhrenmethode oder unter Verwendung von Mikrotiterplatten durchgeführt werden (WARDROP, 2005). Da es keine standardisierte Methode gibt, ist ein direkter Vergleich von Studien unterschiedlicher Labore nicht möglich (WARMAN et al., 2008). Der DAT sollte immer vor einer Ec-Transfusion (KOHN, 2011) und vor der Einleitung einer immunsuppressiven Therapie durchgeführt werden, obwohl dies nicht absolut notwendig ist, da das behandlungsbedingte Absinken des Antikörpertiters im Serum häufig einige Wochen in Anspruch nimmt (DAY, 1996; ENGELBRECHT et al., 2002). Es wird zwischen dem einfachen und dem differenzierten direkten DAT unterschieden. Die Ec-Suspension des zu testenden Patienten wird zunächst durch mehrmalige Waschung in gepufferter physiologischer Kochsalzlösung von Serumproteinen, Leukozyten und Ec-Trümmern befreit. Im **einfachen DAT** werden die gewaschenen Ec mit einer Verdünnungsreihe eines polyvalenten Antiglobulins (Coombs-Reagens) inkubiert, das Antikörper gegen IgG, IgM und Komplement C3b enthält. Die Inkubation erfolgt bei 4°C. Im **differenzierten DAT** werden parallele Verdünnungsreihen mit speziesspezifischen Antiseren durchgeführt, die für IgG, IgM oder C3b spezifisch sind (monovalente Antiseren). Die Reagentien sollten spezifisch für die jeweilige Spezies sein und mit normalen Ec nicht reagieren. Die Inkubation erfolgt bei 4°C und bei 37°C. Ec mit membrangebundenen Antikörpern oder Komplement agglutinieren durch das entsprechende Antiserum und der

Titer der Reaktion kann über die Verdünnungsstufe bestimmt werden (DAY, 2012b). Da der Endpunkt des DAT in einer Agglutination der Ec besteht, schließt eine persistierende Agglutination die Durchführung eines DAT aus. Die Stärke der Coombs-Test-Reaktion spiegelt nicht notwendigerweise die Schwere der Hämolyse wieder. Um die definitive Diagnose IHA stellen zu können, sollte der DAT positiv sein (GIGER, 2005).

Aufgrund der Verwendung monovalenter Antiseren und der Inkubation bei 4°C und 37°C sind falsch negative Testergebnisse bei der Durchführung eines differenzierten DAT eher selten. Bei dem einfachen DAT kommen falsch negative Resultate jedoch nachweislich vor und können sowohl mit technischen als auch mit in vivo-Faktoren zusammenhängen (DAY, 2012b).

**Falsch negative Testergebnisse** können auftreten durch technische Fehler wie fehlerhafte Reagentien, falsche Inkubationstemperaturen, zu niedrigem pH der Waschlösung, einer zu starken Verdünnung oder ungenügender Verdünnung der Zellsuspension („prozone Effect“) sowie durch ungenügendes Waschen der Ec. Eine DAT-negative IHA tritt auch bei Hunden auf, deren IgG-Konzentration für den Nachweis mittels DAT zu gering ist, bei einer zu geringen Affinität der Antikörper oder bei Tieren, die bereits seit längerer Zeit Glukokortikoide erhalten haben (WILKERSON et al., 2000; GARRATTY, 2005).

Zu **falsch positiven Testergebnissen** kann es durch technische Fehler wie verschmutzten Platten oder mit Schwermetallen, Silikon-Gel oder durch Bakterien verunreinigte Reagentien kommen. Auch fehlerhaftes Ablesen, das Benutzen geronnener Proben, die in vitro gebundenes Komplement enthalten oder von Proben, die in Silikon-Gel enthaltenen Gefäßen aufgefangen oder aus Infusionsschläuchen entnommen wurden, die mit Dextrose-haltigen Lösungen in Kontakt waren, führen zu falsch positiven Ergebnissen. Das Vorhandensein polyagglutinierbarer Ec bei septikämischen Patienten und eine Hypergammaglobulinämie können ebenfalls zu einem falsch positiven Ergebnis führen. Zudem befinden sich auf jedem Ec geringe Mengen an IgG und C3b und bei gesunden Hunden kann es zu kältereaktiver Autoagglutination kommen. Bei Hunden ohne Anzeichen einer IHA sollte ein positives Coombs-Testergebnis daher mit Vorsicht interpretiert werden. Die Diagnose einer IHA sollte nicht allein auf einem positiven Coombs-Testergebnis beruhen, sondern im Zusammenhang mit den klinischen und hämatologischen Anzeichen einer IHA interpretiert werden (WARDROP, 2012). Das Vorliegen einer Sphärozytose und Autoagglutination unterstützt die Diagnose einer IHA bei einem negativen Coombs-Testergebnis (BURGESS et al., 2000). In verschiedenen Studien war der DAT bei 68-96 % der getesteten Hunde positiv (BURGESS et al., 2000; SCOTT-MONCRIEFF et al., 2001; CARR et al., 2002; ENGELBRECHT et al., 2002; PIEK et al., 2008).

Alternative Antiglobulin-Nachweismethoden wurden entwickelt, um die Sensitivität beim Nachweis Ec-gebundener Antikörper und Komplement zu erhöhen und um die Subjektivität, die mit der Beurteilung des Agglutinationsgrades assoziiert ist, zu mindern (WARDROP, 2012). Im Vergleich zum DAT scheint der **Enzyme-linked Antiglobulin-Test** zwar eine bessere Sensitivität zu besitzen, die Spezifität für IHA ist jedoch geringer und seine Durchführung schwierig (JONES et al., 1987; BARKER et al., 1993). Der **Immunfluoreszenz-Test** erwies sich in einer Studie mit 12 an IHA erkrankten Hunden als sensitiver (100 %) als der DAT (58 %). Die Spezifität bei anämischen Hunden ohne IHA war jedoch geringer (87,5 %) im Vergleich zum DAT (100 %). Bei 5 DAT-negativen Hunden

detektierte der Immunfluoreszenz-Test geringe Mengen zellgebundener Antikörper (WILKERSON et al., 2000).

Die **Durchflusszytometrie** ist eine potentiell brauchbare Technik zum Nachweis von antierythrozytären Antikörpern. Derzeit mangelt es jedoch an standardisierten Verfahren und der Test erfordert den Einsatz eines Durchflusszytometers (WARDROP, 2012). In einer prospektiven Studie wurde die Durchflusszytometrie eingesetzt, um die Prävalenz Ig-gebundener Ec bei gesunden und kranken Hunden zu bestimmen und die Sensitivität und Spezifität bei der Diagnose einer IHA zu evaluieren. Ec-gebundene Antikörper wurden detektiert bei 8,3 % der nicht anämischen Hunde (n = 145) (gehäuft bei Hunden mit Infektionskrankheiten und Neoplasien), bei 17,7 % der anämischen Hunde (n = 147) und bei 77 % der Hunde mit IHA (n = 22). Die Durchflusszytometrie erwies sich als hoch sensitiv und spezifisch für der Diagnostik einer IHA beim Hund (MORLEY et al., 2008).

Beim **Antiglobulin-Gel-Test** wird eine Ec-Suspension in eine mit Gel gefüllte Reaktionskammer eines Mikroröhrchens eingebracht, inkubiert und zentrifugiert. Alle Ec-Agglutinate werden im Gel abgefangen, während freie Ec bis zum Boden des Röhrchens absinken und als roter Knopf sichtbar werden. Der Reaktionsendpunkt ist stabiler als bei der konventionellen Röhrchen-Agglutinations-Reaktion (WARDROP, 2012).

#### **1.8.4. Nachweis Thrombozyten-gebundener Antikörper**

Um eine immunbedingte TP (ITP) nachzuweisen, sollte bei Hunden mit gleichzeitiger TP eine Untersuchung auf Thrombozyten-gebundene Antikörper durchgeführt werden. Der Nachweis erfolgt mittels Durchflusszytometrie. In einer Studie lag die Sensitivität dieses Testes bei 89 %. Bei einem negativen Testergebnis ist das Vorliegen einer ITP unwahrscheinlich. Da ein positives Testergebnis nicht spezifisch ist für eine primäre ITP, müssen Ursachen ausgeschlossen werden, die eine sekundäre ITP auslösen können (KOHN et al., 2000a).

### **1.9. Therapie**

Bei Hunden mit sIHA muss die Grunderkrankung behandelt werden bzw. auslösende Medikamente abgesetzt oder, soweit möglich, durch andere ersetzt werden (KOHN, 2011). Hauptziel der Therapie bei Hunden mit pIHA ist die Kontrolle der Immundysregulation. Dies kann durch eine Hemmung der Antikörperbildung und der Komplementaktivierung sowie durch die Reduzierung der Erythrophagozytose erreicht werden (KELLERMAN und BRUYETTE, 1997). In Abhängigkeit vom klinischen Zustand des Patienten und von der Schwere der Anämie sind zunächst Maßnahmen zur Stabilisierung der Hämodynamik und zur Verbesserung der Sauerstoffversorgung der Organe erforderlich.

#### **1.9.1. Infusionstherapie**

Infusionen mit Vollelektrolytlösungen und kristalloiden Lösungen dienen der Rehydrierung und der Verhinderung von Komplikationen wie DIC und TE (KOHN, 2011).

## **1.9.2. Antibiotika**

Da der IHA okkulte Infektionserkrankungen zugrunde liegen können und infolge der Immundysregulation und der immunsupprimierenden Therapie eine erhöhte Prädisposition für Infektionen besteht, sollten alle Hunde mit IHA eine antibiotische Therapie erhalten (GIGER, 2005). Bei dem Verdacht einer Arthropoden-übertragenen Erkrankung wird Doxycyclin bevorzugt (KOHN, 2011).

## **1.9.3. Transfusionen**

### **1.9.3.1. Bluttransfusionen**

Bei einer schweren Anämie ( $PCV < 0,15-0,18$  l/l) und bei klinischen Anzeichen für das Vorliegen einer Gewebehypoxie wie Tachykardie, Tachypnoe, Dyspnoe und Schwäche ist eine Bluttransfusion mit möglichst frischem, typisiertem Ec-Konzentrat oder Vollblut indiziert. Besteht zudem eine hochgradige TP mit Blutungen, ist die Transfusion von Frischblut angezeigt. Die Transfusion soll dazu beitragen, den Hkt so lange zu stabilisieren, bis die immunsuppressive Therapie Wirkung zeigt (STEWART und FELDMAN, 1993b). Um einer Volumenüberladung und einer dadurch verzögerten Regeneration vorzubeugen, sollte der Hkt nach der Transfusion nicht mehr als 0,30 l/l betragen (BALCH und MACKIN, 2007b).

Etwa 55-90 % der Patienten mit IHA benötigen Transfusionen, wobei häufig mehrere Transfusionen erforderlich sind (BURGESS et al., 2000; CARR et al., 2002; ENGELBRECHT et al., 2002; WEINKLE et al., 2005; PIEK et al., 2008; MCALEES, 2010). Die Ansicht, dass Bluttransfusionen bei Hunden mit IHA zu einem ungünstigen Verlauf beitragen können, hat sich in verschiedenen Studien nicht bestätigt (KLAG et al., 1993; BURGESS et al., 2000; WEINKLE et al., 2005). In einer Studie von PIEK et al. (2008) waren der Erhalt einer Transfusion sowie die Anzahl der erhaltenen Transfusionen signifikant negativ prognostische Faktoren für das Überleben der Tiere.

In einer Studie erhielten 90 % (54/60) der Hunde Transfusionen, davon wurden 67 % mehrfach transfundiert. Hunde, die eine Transfusion erhielten, hatten eine zehnmal längere mediane Überlebenszeit (M 21 d) als Hunde, die keine Bluttransfusionen erhielten (M 2 d). Die mediane Überlebenszeit der Hunde, die 2 Transfusionen erhielten, betrug 11 Tage und Hunde, die 3 Transfusionen benötigten, hatten eine mediane Überlebenszeit von 318 Tagen. Kein Hund hatte Anzeichen einer hämolytischen Transfusionsreaktion (BURGESS et al., 2000). In einer Studie erhielten 57 % der Hunde (24/42) Vollblut oder Ec-Konzentrat. Elf Hunde (46 %) wurden mehrfach transfundiert. Nach den Transfusionen entwickelten die Hunde keine klinisch relevanten Nebenwirkungen und es gab keine Anzeichen für eine verstärkte Hämolyse. Es bestand kein signifikanter Unterschied bzgl. der Mortalität zwischen Hunden, die Transfusionen erhielten und Hunden, die keine Transfusion benötigten (KLAG et al., 1993).

Auch beim Menschen ist die Transfusionstherapie nicht mit einem erhöhten Risiko einer Alloimmunisierung oder einer Verstärkung der Hämolyse verbunden (PETZ, 2004). In verschiedenen humanmedizinischen Studien konnte jedoch nachgewiesen werden, dass mit der Zunahme der Lagerungsdauer Ec-haltiger Blutkonserven die Morbidität und die Mortalität

(vor allem bei schwer kranken Patienten) zunehmen. Mögliche Erklärungen dafür sind metabolische und biochemische Veränderungen, die in gelagertem Blut auftreten wie die Abnahme von 2,3-Bisphosphoglycerat, Stickstoffmonoxid und ATP sowie die Bildung freier Radikale und die Freisetzung proinflammatorischer und prokoagulatorischer Mikropartikel aus Ec-Membranen (HAMASAKI und YAMAMOTO, 2000; SWEENEY et al., 2009; HESS, 2010; GRIMSHAW et al., 2011). In anderen Studien konnte kein Zusammenhang zwischen der Lagerungsdauer Ec-haltiger Transfusionen und einer erhöhten Mortalität/Morbidität nachgewiesen werden (DESSERTAINE et al., 2008; DUNN et al., 2012; SAAGER et al., 2013). Nach der Auswertung von Daten aus 55 Studien, die den Einfluss der Ec-Lagerungsdauer auf die Morbidität/Mortalität beim Menschen untersuchten, konnten die Autoren keine definitiven Argumente finden, die die Überlegenheit von frischen gegenüber älteren Ec-haltigen Konserven unterstützte (LELUBRE et al., 2009).

In der Veterinärmedizin gibt es bislang nur wenige Studien über den Einfluss gelagerter Ec-Transfusionen auf die Mortalität. In einer prospektiven Studie mit 20 gesunden Hunden löste die Zufuhr von autologem Ec-Konzentrat, das 28 Tage gelagert war, eine proinflammatorische Zytokinreaktion aus, die assoziiert war mit einem signifikanten Anstieg der Leukozyten und einem signifikanten Abfall der Thrombozyten. Bei einer Transfusion mit Ec-Konzentrat, das nur 7 Tage gelagert war, blieb eine Entzündungsreaktion aus. Die Transfusionsgeschwindigkeit sowie eine vorgeschaltete Leukozytenreduktion hatten keinen Einfluss auf die Immunantwort (CALLAN et al., 2013).

### 1.9.3.2. Hämoglobinersatz

Wenn kein kompatibles Blut zur Verfügung steht, kann ersatzweise hochgereinigtes polymerisiertes, bovines Hämoglobin (Oxyglobin®) als Sauerstoffträger verabreicht werden. Die Sauerstoffaufnahme und -abgabe laufen schneller als bei natürlichen Ec, weil die Überwindung erythrozytärer Membranwiderstände entfällt. Die maximale Infusionsgeschwindigkeit beträgt laut Hersteller 10 ml/kg/h mit einer Dosierungsspanne von 15-30 ml/kg/Tag insgesamt je nach Zustand des Tieres. Die Halbwertszeit (HWZ) beträgt 30-40 Stunden. Etwa 90 % der Hb-Lösung werden vom retikuloendothelialen System innerhalb von 5-7 Tagen abgebaut. Zu berücksichtigende Nebenwirkungen sind Volumenüberladung (Hypervolämie) mit Steigerung des ZVD und des arteriellen Blutdrucks mit der Gefahr eines Lungenödems (RENTKO, 2012).

In einer retrospektiven Studie mit 143 Hunden erhielten 110 Hunde Oxyglobin®. Es erfolgte ein Vergleich der Überlebensrate und der klinischen Parameter (Herzfrequenz, Atemfrequenz) bei Hunden, die mit Blut (M 32 ml/kg) und Oxyglobin® (n = 33) und Oxyglobin® allein (n = 110) behandelt wurden. Die mittlere Überlebensrate lag bei 62 %, wobei kein Unterschied in der Überlebensrate, der Herz- oder Atemfrequenz zwischen den Behandlungsgruppen bestand (RENTKO et al., 2002). Oxyglobin® wurde in einer Studie bei 21 % (22/106) aller transfundierten Hunde eingesetzt und hatte keinen negativen Effekt auf das Langzeitüberleben (WEINKLE et al., 2005).

## **1.9.4. Immunsuppressive/immunmodulatorische Therapie**

### **1.9.4.1. Glukokortikoide**

Glukokortikoide wie Prednisolon, Dexamethason und Methylprednisolon bilden die Eckpfeiler der Therapie (WHITLEY und DAY, 2011). Der Haupteffekt der Glukokortikoidtherapie beruht auf der Hemmung der Fc-Rezeptorexpression und -funktion von Makrophagen. Dies führt zu einer schnell einsetzenden Hemmung der Phagozytose opsonierter Ec und zur Hemmung der Komplementaktivierung (GREGORY, 2000). Zusätzlich können Glukokortikoide die überschießende Entzündungsreaktion und evtl. nach Wochen auch die Produktion von Autoantikörpern hemmen (GIGER, 2005). Der antiinflammatorische Effekt der Glukokortikoide beruht auf der Stabilisierung von Zellmembranen (Granulozyten, Mastzellen und Makrophagen) und auf der Hemmung der Phospholipase A<sub>2</sub>. Außerdem hemmen Glukokortikoide die Freisetzung proinflammatorischer Zytokine wie IL-1 und IL-6 (MCCULLOUGH, 2003; WHITLEY und DAY, 2011).

Die Dosierungsangaben von Prednison oder Prednisolonazetat reichen von 1-2 mg/kg zweimal täglich (p.o. oder i.v.). Dexamethason kann alternativ in einer Dosierung von 0,5-1 mg/kg einmal täglich gegeben werden (MASON et al., 2003). Es gibt keine Beweise dafür, dass eine sehr hohe Dosis effektiver ist (COTTER, 1992). Die häufigsten unerwünschten Nebenwirkungen der Glukokortikoidtherapie sind Polyurie, Polydipsie, Polyphagie, Durchfall, Erbrechen, iatrogener Hyperadrenokortizismus, Gewichtszunahme, Alopezie, Inkontinenz, Unruhe, Hecheln und Wesensveränderung (BEHREND und KEMPPAINEN, 1997; BALCH und MACKIN, 2007b; PLUMB, 2011). Zu den schweren Komplikationen gehören gastrointestinale Ulzera und Perforationen, Sepsis und TE. Bei einer Dauertherapie mit Kortikosteroiden können rezidivierende Infektionen (Harnwegsinfektionen, Pyodermie), Muskelatrophie, Schwäche, Hepatopathie oder Diabetes mellitus auftreten (PLUMB, 2011). Da die Langzeitgabe von Kortikosteroiden und Chemotherapeutika in Kombination mit einer gastrointestinalen Minderdurchblutung die Ulkusbildung fördert, sollten immer auch Protonenpumpenhemmer (Omeprazol: 1 mg/kg 2x/d p.o.) und ggf. Antazida (Sucralfat: 20-40 mg/kg 2x/d p.o.) verabreicht werden. Nach Stabilisierung des Hkt kann die initiale Glukokortikoiddosis alle 2 Wochen um ein 1/4 bis 1/5 der Menge reduziert werden. Ab einer Dosis von etwa 0,5 mg/kg kann auf eine Gabe jeden zweiten Tag umgestellt werden. Nach etwa 6 Monaten kann Prednisolon versuchsweise abgesetzt werden, wenn kein Rezidiv auftrat. Auch danach sollten die Hunde regelmäßig kontrolliert werden (KOHN, 2011).

### **1.9.4.2. Zusätzliche Immunsuppressiva**

Zusätzliche Immunsuppressiva sollten zum Einsatz kommen bei Hunden mit schwerer Erkrankung (persistierender Agglutination, intravaskulärer Hämolyse, nicht regenerativer Anämie), wenn sich durch Glukokortikoide keine Remission erzielen lässt oder die Wirkstoffe inakzeptable Nebenwirkungen verursachen. Weitere Immunsuppressiva sollten auch bei Patienten in Erwägung gezogen werden, die bei Dosisreduktion oder Absetzen der Glukokortikoide ein Rezidiv entwickeln (BALCH und MACKIN, 2007b; MITCHELL und KRUTH, 2010).

GRUNDY und BARTON (2001) untersuchten retrospektiv den Einfluss verschiedener immunsupprimierender und zytotoxischer Medikamente auf das Überleben von 88 Hunden mit IHA. Insgesamt erhielten 86 Hunde Glukokortikoide (Prednisolon: 85 Hunde, Dexamethason: 1 Hund). 17 Hunde erhielten nur Prednisolon, 8 Hunde erhielten Prednisolon in Kombination mit nicht immunsuppressiven Medikamenten (Heparin, Oxyglobin®) und 63 Hunde erhielten 2 oder mehr immunsuppressive Medikamente (Azathioprin: 27, Danazol: 16, Ciclosporin: 24, hIg: 7, Cyclophosphamid: 33). Es bestand kein signifikanter Unterschied in der Mortalität zwischen Hunden, die mit einem und Hunden, die mit mehreren immunsuppressiven Medikamenten behandelt wurden. Im Vergleich zu anderen Behandlungsprotokollen war die Therapie mit Cyclophosphamid und bovinem Hämoglobin mit einem signifikant erhöhten Sterberisiko assoziiert.

#### **1.9.4.2.1. Humanes intravenöses Immunglobulin**

Humanes intravenöses Immunglobulin (hIg) besteht aus polyspezifischem Immunglobulin G, das aus humanem Plasma gewonnen wird (KAZATCHKINE und KAVERI, 2001). hIg wurden bei Hunden bereits erfolgreich zur Behandlung verschiedener Autoimmunerkrankungen wie IHA (KELLERMAN und BRUYETTE, 1997; SCOTT-MONCRIEFF et al., 1997; BIANCO et al., 2007), ITP (BIANCO et al., 2007; BALOG et al., 2013) oder Pemphigus foliaceus (RAHILLY et al., 2006) eingesetzt. Der genaue Wirkmechanismus ist nicht vollständig geklärt. Es wird jedoch angenommen, dass hIg an die Fc-Rezeptoren mononukleärer phagozytierender Zellen binden und somit die Phagozytoseaktivität hemmen. Zusätzlich können hIg die T-Lymphozyten-Funktion sowie die Freisetzung und Funktion von Zytokinen beeinflussen, die Aktivität natürlicher Killerzellen herabsetzen, pathogene Autoantikörper eliminieren und die Komplementaktivierung hemmen (VAN SCHAIK et al., 1992; SCOTT-MONCRIEFF et al., 1997; KAZATCHKINE und KAVERI, 2001; SEWELL und JOLLES, 2002). Da die Blockade der Fc-Rezeptoren unmittelbar eintritt, werden hIg zur initialen Stabilisierung von Patienten mit IHA oder ITP eingesetzt (KELLERMAN und BRUYETTE, 1997; SCOTT-MONCRIEFF et al., 1997; WHELAN et al., 2009; BALOG et al., 2013). Aufgrund der kurzen HWZ (7-9 Tage bei gesunden Hunden) kann das Langzeitüberleben von Hunden mit IHA durch die Therapie mit hIg nicht verbessert werden (SCOTT-MONCRIEFF et al., 1995).

Mögliche Nebenwirkungen, die bei der Therapie mit hIg auftreten können, sind Anaphylaxie, Typ III-Hypersensitivitätsreaktion, Hyperkoagulabilität, Nierenversagen, Hypertension und aseptische Meningitis (SPURLOCK und PRITTIE, 2011).

In der Literatur wird eine Dauertropfinfusion über 6-12 Stunden in einer Dosierung von 0,5-1,5 g/kg empfohlen (KELLERMAN und BRUYETTE, 1997; SCOTT-MONCRIEFF et al., 1997), wobei man eventuell mit Diphenhydramin vorbehandeln sollte. Bei Hunden erfolgt die Anwendung in der Regel einmalig, aber wiederholte Gaben unter strenger Überwachung auf mögliche Transfusionsreaktionen und Bildung pulmonaler TE sind möglich (MCCULLOUGH, 2003). In einer Studie erhielten 10 Hunde, die nicht auf die konventionelle Therapie ansprachen, eine einmalige Infusion mit hIg (1 g/kg über 6-12 h). Nach der Infusion wurde die Prednisolontherapie bei allen Hunden fortgeführt und 4 Hunde erhielten zusätzlich Cyclophosphamid. Bei 8 Hunden kam es innerhalb von 28 Tagen zu einem signifikanten

Anstieg des medianen Hkt und der medianen Hämoglobinkonzentration. Die Gesamtleletalität betrug nach einem Monat 30 % und nach einem Jahr 70 %. Sechs Hunde entwickelten eine TP, davon 3 nach der Therapie mit hIg. Die Autoren können nicht ausschließen, dass diese infolge einer DIC entstand (SCOTT-MONCRIEFF et al., 1997). In einer weiteren Studie (n = 37) erhielten 11 Hunde neben Prednisolon einmalig hIg und 2 Hunde wurden zweimal mit hIg behandelt (0,5 g/kg). Bei 11 Hunden stieg der Hkt innerhalb von  $2,2 \pm 1,5$  Tagen um mindestens 4 % an. Bei 10 Hunden stieg der Hkt kontinuierlich bis zur stationären Entlassung an. Hunde, die ausschließlich Prednisolon erhielten, sprachen innerhalb von 7 Tagen ( $M 5,6 \pm 2,9$  d) auf die Therapie an. Es kam zu keinen relevanten Nebenwirkungen (KELLERMAN und BRUYETTE, 1997). In einer randomisierten Blindstudie erhielten 28 Hunde mit IHA entweder Prednisolon und ein Plazebo (n = 12) oder Prednisolon und hIg (n = 13) (0,5 g/kg an 3 aufeinander folgenden Tagen). 25 Hunde (89 %) konnten aus der stationären Betreuung entlassen werden, davon hatten 13 Hunde (52 %) hIg erhalten. Nach 14 Tagen waren noch 86 % der Tiere (24/28) am Leben, davon hatten 13 Hunde hIg und 11 Hunde ein Plazebo erhalten. Es bestand kein signifikanter Unterschied zwischen der Plazebogruppe und der hIg-Gruppe in der Dauer des stationären Aufenthaltes, der Überlebenszeit und in der Anzahl der benötigten Transfusionen bis zur Stabilisation der Patienten (WHELAN et al., 2009). Bei 12 gesunden Hunden wurden die inflammatorischen und prothrombotischen Effekte von hIg untersucht. Sechs Hunde erhielten hIg (1 g/kg über 8 h) und 6 Hunde erhielten isotonische Kochsalzlösung. Hunde, denen hIg verabreicht worden war, entwickelten eine leichte Abnahme der Thrombozyten (ohne TP), eine Leukopenie und leicht erhöhte Plasma-Proteinkonzentrationen. Die Verabreichung von hIg führte zudem bei allen Hunden zu einer erhöhten Konzentration an Fibrin/Fibrinogen-Spaltprodukten, Thrombin/AT-Komplexen und einem Anstieg der CRP-Konzentration. Die Autoren kamen zu dem Schluss, dass hIg bei Hunden einen prothrombotischen und inflammatorischen Effekt haben (TSUCHIYA et al., 2009).

### 1.9.4.2.2. Liposomales Clodronat

Clodronat (LC) ist ein Bisphosphonat, das eingebunden in Liposomen von Makrophagen und dendritischen Zellen phagozytiert wird und zu einer raschen Apoptose der Zellen führt (NAITO et al., 1996). Eine Injektion von LC führt innerhalb von 24 Stunden sehr effizient zum Abbau von Milz- und Lebermakrophagen (VAN ROOIJEN, 1989).

In einer Studie wurden die Auswirkungen der Behandlung mit LC auf die Zerstörung autologer Ec und auf die klinischen und hämatologischen Parameter bei Hunden mit pIHA untersucht. Die Hunde (n = 7) wurden mit Prednisolon, Azathioprin und Heparin behandelt und erhielten eine einmalige Infusion mit LC (0,5 ml/kg über 90 min i.v.). Bei 2 Hunden führte die Gabe von LC zur Reduktion des Ec-Abbaus und zu einer signifikant gesteigerten Überlebenszeit. Ein Hund verstarb in der ersten Woche aufgrund gastrointestinaler TE. Sechs Hunde lebten mindestens 6 Monate. An 3 gesunden Hunden wurde die Effektivität und Toxizität von LC untersucht. Die Hunde erhielten einmalig LC in einer Dosierung von 0,1 ml/kg, 0,3 ml/kg oder 1 ml/kg (über 90 min i.v.). Bei Dosierungen von 0,1 und 0,3 ml/kg traten keine Nebenwirkungen auf und der Abbau opsonierter Ec wurde jeweils um 40 % bzw. um 60 % reduziert. Bei der Gabe von 1 ml/kg wurde der Ec-Abbau zwar vollständig blockiert,

aber es kam innerhalb von 24 Stunden zu einem Anstieg der Leberenzyme und der Hund entwickelte Durchfall. Für weitere Studien wählten die Autoren eine Dosierung von 0,5 ml/kg (MATHES et al., 2006).

#### 1.9.4.2.3. Mycophenolat Mofetil

Mycophenolat-Mofetil (MM) ist ein Fermentationsprodukt verschiedener *Penicillium*spezies, das im Plasma und in der Leber vollständig in seinen aktiven Metaboliten, Mycophenolsäure (MPA) umgewandelt wird. MPA ist ein selektiver, nicht-kompetitiver und reversibler Hemmer der Inosin-Monophosphat-Dehydrogenase, einem entscheidenden Enzym der Purinbiosynthese. Die MPA hemmt die Proliferation von B- und T-Lymphozyten, induziert die Apoptose zytotoxischer T-Zellen, unterdrückt die Glykosylierung und Expression einiger Adhäsionsmoleküle der Leukozyten und hemmt die zelluläre und humorale Immunantwort (MEHLING et al., 2000; HOWARD et al., 2002; LUPU et al., 2006; BACEK und MACINTIRE, 2011). MM wurde als Alternative zu Azathioprin entwickelt. Es ist weniger myelo- und hepatotoxisch als Azathioprin und findet seine Anwendung in der Organtransplantation und der Behandlung von Autoimmunerkrankungen (MEHLING et al., 2000; CREEVY et al., 2003; BROADDUS et al., 2006; YUKI et al., 2007; BACEK und MACINTIRE, 2011). Wesentliche Vorteile beim Einsatz von MM als Immunsuppressivum beim Hund ist die Verfügbarkeit parenteraler und oraler Zubereitungen, der schnelle Wirkungseintritt, die geringe Toxizität und der relativ günstige Preis (WHITLEY und DAY, 2011; WANG et al., 2013). Unerwünschte Nebenwirkungen, die bei Hunden (und Katzen) auftreten können, sind Gewichtsverlust, Diarrhoe, Vomitus, Papillomatose und allergische Reaktionen sowie Knochenmarksuppression (PLATZ et al., 1991; YU et al., 1998; BACEK und MACINTIRE, 2011; WANG et al., 2013). In einer Studie erhielten 5 Hunde mit pIHA MM (10-15 mg/kg alle 8 h p.o.), Prednisolon (2 mg/kg/d) und Aspirin (1 mg/kg/d). Ein Hund wurde an Tag 20 aufgrund einer progressiven IHA euthanasiert und ein weiterer Hund wurde nach 115 Tagen aufgrund nicht tolerierbarer gastrointestinaler Nebenwirkungen des MM euthanasiert. Drei Hunde lebten länger als ein Jahr. Alle Hunde entwickelten gastrointestinale Störungen wie Vomitus, Diarrhoe und Anorexie, die bei 2 Hunden zu einem Abbruch der MM-Therapie führten (WEST und HART, 2013).

In einer retrospektiven Studie fanden die Autoren keine signifikanten Unterschiede in der Überlebensrate, der Dauer des stationären Aufenthaltes und der Anzahl der Transfusionen zwischen Hunden, die mit Glukokortikoiden und MM behandelt wurden (n = 30) und Hunden, die Glukokortikoide in Kombination mit Azathioprin (n = 6), Ciclosporin (n = 15) oder hIg (n = 1) erhielten (WANG et al., 2013).

WANG et al. (2013) halten eine Dosierung von 10 mg/kg (i.v. oder p.o.) alle 12 Stunden bei der Behandlung von Hunden mit IHA für sicher.

#### 1.9.4.2.4. Cyclophosphamid

Cyclophosphamid ist eine zytotoxische alkylierende Substanz mit einer myelosuppressiven Wirkung. Seine zytotoxische Wirkung beruht auf der Hemmung der Quervernetzung von DNA-Strängen von ruhenden oder sich teilenden B- und T-Lymphozyten (STANTON und

LEGENDRE, 1986). Cyclophosphamid hemmt die T-Zell-abhängige B-Zell-Aktivierung und führt somit zu einer Reduzierung der Lymphozyten sowie zu einer Abnahme der Antikörperkonzentration. Außerdem hemmt Cyclophosphamid die Funktion phagozytierender Zellen (ALLISON, 2000).

Zu den Nebenwirkungen gehören Anorexie, Erbrechen, Durchfall sowie eine starke myelosuppressive Wirkung, die zu Leukopenie, Neutropenie und TP führen kann. Unter der Behandlung kann sich eine sterile hämorrhagische Zystitis entwickeln. Es sind 2 verschiedene Behandlungsprotokolle für den Einsatz von Cyclophosphamid beschrieben. Entweder als einmalige Gabe (i.v. oder p.o.) in einer Dosierung von 200 mg/m<sup>2</sup> oder in einer Dosierung von 50 mg/m<sup>2</sup> (2,2 mg/kg, i.v. oder p.o.) 1x/d an 4 aufeinander folgenden Tagen jeder Woche bis zum Hkt-Anstieg. Es wird empfohlen, Cyclophosphamid nicht länger als 4-6 Wochen und das Medikament morgens zu verabreichen (PLUMB, 2011).

Neuere klinische Studien haben gezeigt, dass sich aus der Verwendung von Cyclophosphamid als Zusatztherapie zu Glukortikoiden kein Vorteil bei der Behandlung der caninen IHA ergibt. Bei einigen Patienten ist sogar ein schlechteres Outcome bei Kombination mit Cyclophosphamid beschrieben (REIMER et al., 1999; BURGESS et al., 2000; GRUNDY und BARTON, 2001; MASON et al., 2003).

### 1.9.4.2.5. Azathioprin

Azathioprin ist ein Antimetabolit der Purinsynthese, der in der Leber zunächst zu 6-Mercaptopurin und dann in ein aktives zytotoxisches Thioguaninnukleotid (6-Thioinosin-Azetat) umgewandelt wird. Durch die Inkooperation von 6-Thioinosin-Azetat in die RNA und DNA von Lymphozyten, kommt es zu einer Störung der Mitose und des Zellmetabolismus und somit zu einer Hemmung der Zellfunktion und Proliferation von T- und B- Lymphozyten (BEALE, 1988; WHITLEY und DAY, 2011). Die initiale Dosis beträgt beim Hund 2 mg/kg alle 24 Stunden p.o. für 1-2 Wochen. Dann erfolgt eine schrittweise Dosisreduktion auf 0,5 mg/kg alle 24 Stunden alternierend mit Prednisolon (KOHN, 2011). Der synergistische Effekt mit Glukokortikoiden ermöglicht eine alternierende Therapie mit reduzierter Erhaltungsdosis beider Medikamente (Glukokortikoid-sparender-Effekt) (WHITLEY und DAY, 2011). Über den Eintritt der immunsuppressiven Wirkung von Azathioprin finden sich in der Literatur Angaben zwischen 1-5 Wochen (BEALE, 1988; BALCH und MACKIN, 2007b; AL-GHAZLAT, 2009). Zu den Nebenwirkungen gehören Anorexie, Erbrechen, Durchfall, Knochenmarksuppression, Hepatopathie und akute Pankreatitis (BEALE, 1988; HOUSTON und TAYLOR, 1991; RINKARDT und KRUTH, 1996; WHITLEY und DAY, 2011). Bei den wenigen beschriebenen Fällen von Azathioprin assoziierter Knochenmarksuppression erhielten die Hunden Azathioprin in einer Dosis von 2-2,2 mg/kg/d über 3-16 Wochen. In verschiedenen klinischen Studien war die Gabe von Azathioprin in Kombination mit Prednisolon mit einer verbesserten Überlebenszeit verbunden. Aufgrund des langsamen Wirkungseintritts ist es jedoch unwahrscheinlich, dass Azathioprin einen Einfluss auf das Kurzzeitüberleben von Hunden mit IHA hat (AL-GHAZLAT, 2009).

In einer Studie erhielten 27 Hunde Azathioprin in einer Dosierung von 2,11 mg/kg p.o. einmal täglich. Es bestand kein signifikanter Unterschied im Überleben bis zur Entlassung im

Vergleich zu Hunden, die andere Immunsuppressiva erhielten (GRUNDY und BARTON, 2001). In einer Studie von BURGESS et al. (2000) hatten Hunde, die mit Azathioprin in Kombination mit Cyclophosphamid und Prednisolon behandelt wurden, eine signifikant längere Überlebenszeit (M 370 d) als Hunde, die kein Azathioprin erhielten (M 9 d). In einer Studie mit 70 an pIHA erkrankten Hunden wurde die Wirksamkeit verschiedener Behandlungsprotokolle verglichen. Die mediane Überlebenszeit betrug 57 Tage mit Prednisolon, 15 Tage mit Prednisolon+Azathioprin+Cyclophosphamid und 974 Tage mit Prednisolon+Azathioprin (ALLYN und TROY, 1997). In einer weiteren Studie erhielten 73 Hunde Prednisolon (P-Gruppe) und 149 Hunde zusätzlich Azathioprin (AP-Gruppe). Nach einem Jahr lebten noch 64 % der Hunde aus der P-Gruppe und 69 % aus der AP-Gruppe. Es bestand kein signifikanter Unterschied im Überleben der Tiere beider Gruppen. Die Autoren kamen zu dem Ergebnis, dass Azathioprin als Standardtherapie bei Hunden mit IHA keinen Vorteil zu bringen scheint im Vergleich zur alleinigen Prednisolontherapie (PIEK et al., 2011b).

#### 1.9.4.2.6. Ciclosporin A

Ciclosporin A (CsA) ist ein zyklisches Polypeptid, das aus dem Schlauchpilz *Tolypocladium inflatum* gewonnen wird. CsA entwickelt seine pharmazeutische Aktivität nach der Bindung an intrazelluläres Cyclophilin-1. Der CsA-Cyclophilin-1-Komplex hemmt die Phosphatase-Aktivität von Calcineurin, einem Enzym, das bei der Regulation der Immunantwort eine Schlüsselrolle spielt. Calcineurin dephosphoryliert NFAT (nuclear factor of activated T-cells), einem essentiellen Transkriptionsfaktor für Interleukin-2-Gene (ALLISON, 2000). Das Ausbleiben der IL-2-Synthese hemmt die Aktivierung und Proliferation von T-Helferzellen und verhindert so die Aktivierung von zytotoxischen T-Zellen, B-Zellen und Makrophagen und hemmt die Bildung weiterer Zytokine wie IL-4 und Interferon- $\gamma$  (BENNETT und NORMAN, 1986; HO et al., 1996; MATSUDA und KOYASU, 2000). CsA beeinflusst jedoch nicht die Anzahl peripherer Lymphozyten oder die Serum-Immunglobulin-Konzentration (TAKAORI et al., 1992). Die empfohlene Anfangsdosis zur Immunsuppression beträgt 10 mg/kg alle 12-24 h (PLUMB, 2011). CsA wird von Hunden generell gut toleriert. Es sind jedoch verschiedene Nebenwirkungen beschrieben, die entweder vorübergehend auftreten oder nach Absetzen des Medikamentes wieder verschwinden (ROBSON, 2003). Mögliche Nebenwirkungen sind Vomitus, Diarrhoe, bakterielle Hautinfektionen, Anorexie, Nephropathie, gingivale Hypertrophie (Papillome), Knochenmarksuppression, Haarverlust und lymphoplasmazelluläre Dermatitis (MIHATSCH und WOLFF, 1992; GUAGUERE et al., 2004).

In der Literatur gibt es nur wenige klinische Studien über den Einsatz von CsA bei Hunden mit IHA. In einer prospektiven, randomisierten klinischen Blindstudie erhielten 19 Hunde Prednisolon (2-4 mg/kg/d p.o.) und CsA (3-5 mg/kg 2xtgl.) und 19 Hunde erhielten Prednisolon und ein Placebo in den ersten 28 Tagen der Behandlung. Es bestand zwar kein signifikanter Unterschied in der Überlebenszeit zwischen den Gruppen, aber 4 der 19 Hunde (21 %), die nur Prednisolon erhielten, entwickelten Rezidive im Gegensatz zu keinem Hund aus der CsA Gruppe (HUSBANDS et al., 2004).

In einer weiteren Studie erhielten 24 Hunde CsA als Zusatztherapie zu Prednisolon in einer Dosierung von 9,4 mg/kg 1x täglich p.o. oder 6,15 mg/kg 2x täglich p.o.. Drei Hunde erhielten CsA als Dauertropfinfusion (0,24 mg/kg/h). Es bestand kein signifikanter Unterschied im Überleben bis zur Entlassung zwischen den Behandlungsgruppen und es traten keine Nebenwirkungen der Therapie auf (GRUNDY und BARTON, 2001).

### 1.9.4.2.7. Leflunomid

Leflunomid ist ein synthetisches Isoxazolderivat, das in der Leber und im Darm metabolisiert wird (GUMMERT et al., 1999). Der aktive Metabolit (A77 1726) hemmt reversibel die de novo Pyrimidinsynthese durch selektive Hemmung des mitochondrialen Schlüsselenzyms Dehydroorotatdehydrogenase (WHITLEY und DAY, 2011). Da aktivierte T- und B-Lymphozyten Pyrimidine über diesen Stoffwechselweg synthetisieren, hemmt Leflunomid insbesondere die T- und B-Zellfunktion und reduziert somit die Bildung von Antikörpern und proinflammatorischen Zytokinen wie Il-1 und TNF $\alpha$ . Der starke antiinflammatorische Effekt von Leflunomid wird durch die Produktion antiinflammatorischer Zytokine (TGF- $\beta$ ) verstärkt (HALLORAN, 1996). Als Richtdosis für die orale Applikation werden initial 4 mg/kg/d angegeben (COHN, 2004).

Über die Wirksamkeit von Leflunomid bei Hunden existieren in der Literatur nur wenige Studien. Leflunomid findet Anwendung bei einer Reihe immunbedingter und entzündlicher Erkrankungen wie IHA, ITP, systemischer Histiozytose, Enzephalitis/Meningomyelitis, Pemphigus foliaceus oder Polyarthritits (GREGORY et al., 1998; AFFOLTER und MOORE, 2000; COLOPY et al., 2010). Über Nebenwirkungen der Leflunomidtherapie gibt es bislang nur wenige Berichte. In einer Studie traten bei einer Dosierung von  $\leq 4$  mg/kg/d keine Nebenwirkungen auf. Bei einer Dosierung von  $> 4$  mg/kg/d entwickelten die Tiere eine progressive hämolytische Anämie (Heinz-Körper-Anämie) (MCCHESENEY et al., 1994). Gastrointestinale Störungen (Inappetenz, Vomitus) traten in einer Studie bei einem von 14 Hunden auf. Von 5 Hunden entwickelten 2 eine milde TP und ein Hund eine milde Leukopenie (COLOPY et al., 2010). Leflunomid wurde in einer Studie bei 6 Hunden mit IHA oder Evans' Syndrom eingesetzt, die auf die vorangegangene Therapie unzureichend ansprachen oder inakzeptable Nebenwirkungen infolge der Steroidtherapie entwickelten. Die initiale Dosis von Leflunomid betrug 4 mg/kg 1x täglich p.o. und wurde unter Messung des Metaboliten A77 1726 angepasst an die gewünschte Plasmakonzentration von 20  $\mu$ g/ml. Die Therapiedauer betrug 9-21 Monate. Fünf von 6 Hunden erreichten unter der Therapie normale Hkt-Werte. Ein Hund mit Myelofibrose wurde aufgrund fehlender Verbesserung euthanasiert (GREGORY et al., 1998).

### 1.9.4.2.8. Danazol

Danazol ist ein anaboles Steroid, das die Bindung von Makrophagen an das konstante Fragment der Ig und somit die Phagozytose opsonierter Ec hemmt. Außerdem reduziert es die Fc-Rezeptor-Expression, stabilisiert Ec-Membranen und kann die Antikörperproduktion langfristig reduzieren (MILLER, 1997a). Die Wirkung von Danazol tritt sehr langsam ein (Dauer von bis zu mehreren Monaten) (DAY, 2012b). Danazol wird nur selten bei der

Behandlung der caninen IHA eingesetzt und seine Wirksamkeit konnte bislang nicht hinreichend bestätigt werden (AHN et al., 1985; MILLER, 1997b; AL-GHAZLAT, 2009).

### **1.9.5. Antikoagulantien und Thrombozyten-Aggregationshemmer**

Um thromboembolischen Erkrankungen und der Entwicklung einer DIC vorzubeugen, wird der Einsatz von Antikoagulantien wie unfraktioniertes oder niedermolekulares Heparin und Thrombozyten-Aggregationshemmer wie Acetylsalicylsäure oder Clopidogrel empfohlen. Bislang gibt es jedoch nur unzureichende Daten über den Einsatz von Antikoagulantien zur Präventionen von TE und/oder DIC bei der caninen IHA.

#### **1.9.5.1. Unfraktioniertes Heparin**

Die gerinnungshemmende Wirkung des Heparins besteht hauptsächlich in der Aktivierung des körpereigenen Glykoproteins Antithrombin (AT). Der antikoagulatorische Effekt des AT besteht in der Inaktivierung aktivierter Gerinnungsfaktoren. Heparin beschleunigt die irreversible Bindung von AT an aktivierte Gerinnungsfaktoren wie FXa oder FIIa um das 1.000-4.000-fache (PERRY, 1994) und verhindert die Anlagerung von Fibrin und Tc an die Thrombin-Oberfläche. Voraussetzung für die effektive Wirkung des Heparins ist das Vorhandensein ausreichender Mengen von AT (MCCULLOUGH, 2003). Da unfraktioniertes Heparin (UFH) stark negativ geladen ist, bindet es an eine Vielzahl von Proteinen wie auch an APP, die bei Patienten mit TE erhöht sind. Die unterschiedliche Konzentration an Heparinbindenden Proteinen bei Patienten mit thromboembolischen Erkrankungen bedingt ein unvorhersehbares Ansprechen auf die Therapie mit UFH und führt gelegentlich zur Heparinresistenz (HIRSH et al., 1998). Aufgrund der variablen Pharmakokinetik erfordert der Einsatz von UFH ein individuelles Monitoring (HIRSH et al., 1998). Die Heparintherapie wird traditionell überwacht durch die Bestimmung der aPTT mit dem Ziel, die aPTT um das 1,2-2-fache des Ausgangswertes zu verlängern (GREEN, 2001; SPINLER et al., 2005). Eine genauere Methode zur Bestimmung des Heparinspiegels ist die Messung der anti-Xa-Aktivität im Plasma, da diese mit dem Heparinspiegel und mit der antikoagulatorischen Wirkung des Heparins korreliert (BROOKS, 2004). In humanmedizinischen Versuchen hatte eine anti-Xa-Aktivität von 0,35-0,70 U/ml eine thromboprophylaktische Wirkung (HIRSH et al., 1998; ROSBOROUGH und SHEPHERD, 2004). Die bei Hunden mit IHA eingesetzte UFH-Dosis variierte zwischen 50-500 IU/kg s.c. oder i.v. alle 6-12 h (KLEIN et al., 1989; THOMPSON et al., 2004; GIGER, 2005; WEINKLE et al., 2005). Obwohl es keinen direkten Beweis für die Wirkung von Antikoagulantien bei DIC gibt, wird der Einsatz von UFH und insbesondere von niedermolekularem Heparin zur Vorbeugung von TE bei Menschen mit DIC (ohne Blutungen) empfohlen und gehört heutzutage zu den Therapiestandards zur Vorbeugung von venösen TE beim Menschen (WADA et al., 2013). Die am häufigsten auftretende Nebenwirkung bei der Heparintherapie sind Blutungen, wobei das Risiko einer Blutung abhängig ist von der Heparindosis, der Therapiedauer und dem Vorliegen von anderen Risikofaktoren wie TP (MISCHKE et al., 2001; LEVINE et al., 2004). Beim Menschen ist zudem eine Heparin-induzierte immunbedingte TP beschrieben, bei der sich Autoantikörper gegen Immunkomplexe aus Heparin und Thrombozyten-Faktor-4 richten (GREINACHER et

al., 2013). Bei Hunden, die infolge einer DIC akute Blutungen aufweisen, ist die Heparin-gabe vermutlich kontraindiziert und sollte erst erfolgen, nachdem die verbrauchten Gerinnungsfaktoren und/oder Thrombozyten durch Transfusion von frisch gefrorenem Plasma, Frischblut oder thrombozytenreichem Plasma ersetzt wurden (WADA et al., 2013). In einer prospektiven Studie wurden 18 an pIHA erkrankte Hunde mit UFH (300 IU/kg s.c. 4x/d) zur Vorbeugung von TE behandelt. In den ersten 40 Stunden der Behandlung wurde die aPTT und die anti-Xa-Aktivität bestimmt. Bei 8 von 18 Hunden wurde eine anti-Xa-Aktivität  $\geq 0,35$  U/ml erzielt. Fünfzehn Hunde konnten aus der stationären Betreuung entlassen werden. Dreizehn Hunde (72 %) waren einen Monat und 11 Hunde (61 %) ein Jahr nach der Diagnosestellung am Leben. Von 6 Hunden wiesen 3 in der post mortem Untersuchung TE auf. Keiner der Hunde entwickelte Blutungen (BREUHL et al., 2009). In einer Studie von MISCHKE et al. (2001) führte eine einmalige Gabe von UFH in einer Dosis von 500 IU/kg s.c. bei gesunden Hunden zu einer medianen anti-Xa-Aktivität von 0,4 U/ml. Wiederholte Gaben von 500 IU/kg alle 8 oder 12 Stunden führten zu einem Anstieg der anti-Xa-Aktivität auf  $> 0,8$  U/ml und zur Bildung von Hämatomen bei 2 von 10 Hunden. In einer weiteren Studie erhielten 13 Hunde mit IHA alle 6 Stunden UFH in einer Dosis von 100 IU/kg und einmal frisch gefrorenes Plasma (10 ml/kg). Nach 24 Stunden betrug die anti-Xa-Aktivität im Median 0,22 U/ml und nach 48 Stunden 0,11 U/ml. Nur ein Hund erreichte nach 48 Stunden die angestrebte anti-Xa-Aktivität von 0,35-0,70 U/ml. Bei 6 von 10 Hunden, die innerhalb von 12 Monaten verstarben, wurden bei post mortem Untersuchungen TE nachgewiesen (THOMPSON et al., 2004). Die Anpassung der Heparindosis an die anti-FXa-Aktivität erwies sich in einer Studie mit 15 an IHA erkrankten Hunden als vorteilhaft im Vergleich zu einer Standarddosierung von 150 IU/kg s.c. 4x täglich. Hunde, die eine Standarddosierung von UFH erhielten, hatten eine mediane Überlebenszeit von 68 Tagen, bei Hunden mit einer angepassten Heparindosis betrug die mediane Überlebenszeit  $> 180$  Tage (HELMOND et al., 2010).

### 1.9.5.2. Niedermolekulares Heparin

Niedermolekulares Heparin (NMH) besteht aus Glykosaminoglykanen, die aus Fragmenten von unfraktioniertem Heparin mittels Depolymerisation hergestellt werden. NMH wie Dalteparin und Enoxaparin sollen einige Gerinnungsfaktoren bevorzugt inaktivieren, unter anderem den Faktor Xa. Dieser selektive Mechanismus ist darauf zurückzuführen, dass die Größe des NMH-Moleküls nicht ausreicht, um eine Bindung zwischen AT und dem Gerinnungsfaktor herzustellen. Somit kann NMH nur die AT-Bindungen beschleunigen, bei denen die alleinige Kontaktaufnahme mit AT erforderlich ist. NMH hat eine höhere Bioverfügbarkeit, eine längere HWZ, eine niedrigere Frequenz von Blutungsepisoden und erfordert ein weniger strenges Monitoring als das konventionelle Heparin. Es wird bisher jedoch nur empirisch bei Hunden mit IHA eingesetzt und weitere Studien sind nötig (SCOTT-MONCRIEFF, 2005). Als Initialdosis werden für Dalteparin 150 IU/kg alle 12 Stunden s.c. und für Enoxaparin 0,8 mg/kg alle 6 Stunden s.c. genannt (DUNN et al., 2004; LUNSFORD et al., 2009).

### 1.9.5.3. Acetylsalicylsäure

Die Wirkung der Acetylsalicylsäure (Aspirin®, ASS) beruht auf der irreversiblen Hemmung der Cyclooxygenase, einem essentiellen Enzym bei der Bildung von Thromboxan A<sub>2</sub> (TxA<sub>2</sub>) in den Tc. Da TxA<sub>2</sub> ein starker Stimulator der Tc-Aggregation ist, führt die Gabe von ASS zu einer effektiven Tc-Hemmung (HOVENS et al., 2006). Da Tc aufgrund des fehlenden Zellkerns keine Enzyme nachbilden können, deckt sich die gerinnungshemmende Wirkung mit der Überlebenszeit der Tc (1 Woche).

Hohe Aspirindosen sollten vermieden werden, da sie zu schädlichen enterischen, renalen und hepatischen Effekten führen können, einhergehend mit Tc-Aggregation und hämorrhagischer Diathese (WEINKLE et al., 2005). Da Prostaglandine unter anderem auch an der Regelung der Magensäuresekretion und der Magenschleimhautdurchblutung beteiligt sind, können bei höheren Dosierungen und längerfristiger ASS-Einnahme Magenblutungen und Ulzera auftreten. Die Therapie mit Aspirin alleine oder in Kombination mit anderen Antikoagulantien reduziert beim Menschen nachweislich das akute Risiko einer TE (ROBERTSON et al., 2000; LAUER, 2002; SPENCER et al., 2002).

Über die Effektivität bei Hunden existieren bislang kaum Studien. In einer Studie mit 6 gesunden Hunden wurde die Wirkung verschiedener Aspirin-Dosierungen (je 1 Hund: 0,5; 1,0; 2,0; 10,0 mg/kg/d) auf die Tc-Funktion mit Hilfe der optischen Aggregometrie und mit dem Analysegerät PFA-100 an Tag 0, 3 und 7 bestimmt. Bei der empfohlenen Aspirindosis von 0,5 mg/kg/d wurde bei beiden Messmethoden keine signifikante Hemmung der Tc-Funktion detektiert. Alle höheren Dosierungen führten zu einer messbaren Hemmung der Tc-Funktion. Die Autoren schlussfolgerten daher, dass die anti-thrombotische Aspirindosis von 0,5 mg/kg/d (nach den Ergebnissen der gewählten Messmethoden) ineffektiv sei zur Hemmung der Tc-Funktion (SHEARER et al., 2009). In einer weiteren Studie wurde die Wirkung von niedrig dosiertem Aspirin (0,5 mg/kg/d p.o. für 2 Tage) auf die Tc-Aggregation gesunder Hunde (n = 18) mittels Impedanz-Aggregometrie bestimmt. Niedrig dosiertes Aspirin verzögerte signifikant den Beginn der Tc-Aggregation und reduzierte die max. Tc-Aggregation bei 14 Hunden. Bei 4 Hunden hatte Aspirin keinen Effekt (SHARPE et al., 2010). In einer weiteren Studie hatte die Gabe von niedrig dosiertem Aspirin (0,5 mg/kg/d p.o.) zusätzlich zu Prednisolon bei 14 gesunden Hunden keinen Effekt auf die Messung mittels TEG (O'KELL et al., 2012). Die zusätzliche Gabe von niedrig dosiertem Aspirin (0,5 mg/kg/d p.o.) war in einer Studie von WEINKLE et al. (2005) signifikant mit einer erhöhten Überlebensrate assoziiert im Vergleich zu Hunden, die nur Azathioprin oder Azathioprin und Heparin erhielten.

### 1.9.5.4. Clopidogrel

Clopidogrel (CL) hemmt die Tc-Aggregation irreversibel. Der Wirkungsmechanismus besteht in der Blockade eines purinergen Membranrezeptors (P2Y<sub>12</sub>) für ADP, weshalb die ADP vermittelte Aktivierung der Tc gehemmt ist. CL wird in der HM in Kombination mit Aspirin zur Sekundärprävention nach akutem Koronarsyndrom, ischämischem Schlaganfall und peripherer arterieller TE eingesetzt. CL verursacht weniger gastrointestinale Nebenwirkungen als Aspirin, kann aber beim Menschen dermatologische Störungen hervorrufen. Bezüglich der

erhöhten Blutungsneigung besteht kein Unterschied zwischen CL und ASS. Gastrointestinale Blutungen treten bei der Therapie mit CL signifikant seltener auf als bei ASS (HARKER et al., 1999). In einer prospektiven, randomisierten Studie verglichen die Autoren die Effektivität von CL und ASS. Jeweils 8 Hunde mit pIHA erhielten CL (10 mg/kg p.o. am 1. Tag, dann 2-3 mg/kg 1xtgl. für 89 d), niedrig dosiertes Aspirin (0,5 mg/kg p.o. 1xtgl. für 90 d) oder CL und ASS kombiniert. Alle Hunde wurden zudem mit Kortikosteroiden behandelt und jeweils 2 Hunde aus jeder Gruppe erhielten CsA. Aus jeder Gruppe verstarb jeweils ein Hund vor der stationären Entlassung. Der Verdacht einer TE bestand bei einem Hund aus der CL-Gruppe und bei einem Hund aus der ASS-Gruppe. Nach 90 Tagen lebten noch jeweils 6 von 8 Hunden aus der CL- und der ASS-Gruppe und 7 von 8 Hunden aus der CL-ASS-Gruppe. Innerhalb der 90 Behandlungstage traten keine Nebenwirkungen wie Blutungen oder dermatologische Störungen auf. Jeweils ein Hund aus der CL und 2 Hunde aus der CL-ASS-Gruppe entwickelten eine selbst limitierende Diarrhoe nach der initialen CL-Therapie. Es bestand kein signifikanter Unterschied im Überleben der einzelnen Behandlungsgruppen (MELLETT et al., 2011). In einer Studie von SHEARER et al. (2009) führte die Gabe von CL in einer Dosierung von 2 und 4 mg/kg/d zu einer signifikanten Hemmung der Tc-Funktion.

### 1.9.6. Plasmapherese

Bei der Plasmapherese werden rote Blutzellen und Plasma voneinander getrennt. Die Ec werden dem Patienten wieder zugeführt und das Plasma wird gefiltert, um primär proteingebundene oder gelöste Stoffe mit einem hohen Molekulargewicht wie zirkulierende toxingebundene Proteine, Autoantikörper, Immunkomplexe oder andere abnormale Moleküle zu entfernen. Der klinische Effekt der Plasmapherese bei der Behandlung von Autoimmunerkrankungen beruht auf der partiellen Entfernung von Autoantikörpern, Immunkomplexen, Komplementfaktoren, proinflammatorischen Substanzen und löslichen Adhäsions-Molekülen (BARTGES, 1997). In der VM existieren bislang nur vereinzelt Fallberichte über den Einsatz der Plasmapherese (MATUS et al., 1983; BARTGES et al., 1990; BARTGES, 1997; CRUMP und SESHADRI, 2009). In einer Studie wurden 2 Hunde mit schwerer pIHA mit Prednisolon, Cyclophosphamid, Bluttransfusionen und Plasmapherese behandelt. Der Autor kam zu dem Schluss, dass die Plasmapherese zu einer kurzzeitigen Stabilisierung beider Hunde führte, aber bei einem der beiden Hunde zum Tod des Tieres beigetragen haben könnte (MATUS et al., 1985). In einer weiteren Studie wurde bei einer Hündin nach initialer Therapie mit Prednison, Ciclosporin und mehrfachen Bluttransfusionen eine Plasmapherese durchgeführt. Die Plasmakonzentration an IgG und IgM wurde vor, während und nach der Behandlung gemessen. Nach erfolgter Plasmapherese waren die IgG- und IgM-Konzentrationen gesunken und es trat eine klinische Verbesserung ein. Das PCV blieb innerhalb der folgenden 3 Monate stabil (CRUMP und SESHADRI, 2009).

### 1.9.7. Splenektomie

Bei Hunden mit IHA, die nicht auf Chemotherapie ansprechen oder Rezidive entwickeln, kann die Splenektomie als letzte Alternative in Betracht gezogen werden. Da IgG-beladene Ec hauptsächlich durch Makrophagen in der Milz abgebaut werden und der Milz eine

wesentliche Bedeutung bei der Antigenpräsentation und der Bildung von Antikörpern zukommt (COHN, 2004), führt eine Splenektomie zur Reduktion der Antikörperbildung und zu einer verminderten Ec-Zerstörung (SCHREIBER und FRANK, 1988). Bei strukturell veränderten oder metabolisch gestörten Ec ist die Verformbarkeit der Zellmembran, die für die Passage schmaler Gefäße und Kapillaren erforderlich ist, herabgesetzt. Durch eine Splenektomie wird die mechanische Beanspruchung der Ec reduziert und dadurch die Überlebenszeit opsonierter Ec verlängert (LANDAW, 1988). In der Humanmedizin ist die Splenektomie bei IHA und ITP eine häufig angewandte Therapieform (GIBSON et al., 2000; BOURGEOIS et al., 2003), die in der Regel nach erfolgloser Anwendung verschiedener Immunsuppressiva eingesetzt wird. Unabhängig von der vorausgegangenen Behandlungsdauer zeigen viele Patienten nach der Splenektomie eine klinische Verbesserung (GIBSON et al., 2000; DIERICKX et al., 2008; VALENT und LECHNER, 2008). In der Humanmedizin sind Komplikationen in Verbindung mit Splenektomien selten. Beschrieben sind Blutungen, TE und Sepsis (MCMILLAN und DURETTE, 2004; MOHREN et al., 2004; VIANELLI et al., 2013). In der Veterinärmedizin wurden diese Komplikationen bislang nicht beschrieben. In einer retrospektiven Studie wurde das Outcome von 10 Hunden mit IHA untersucht, bei denen neben der konventionellen Therapie eine Splenektomie durchgeführt wurde. Nach 30 Tagen waren noch 9 Hunde am Leben. Vier der 9 Hunde benötigten keine immunsupprimierenden Medikamente mehr. Nach der Splenektomie stieg der Hkt rasch an und die Hunde benötigten signifikant weniger Transfusionen als vor dem Eingriff. Keiner der überlebenden Hunde entwickelte ein Rezidiv (HORGAN et al., 2009). Die Autoren räumen jedoch ein, dass der Hkt-Anstieg bei 3 Hunden die Folge der Bluttransfusion am Tag des Eingriffs sein könnte.

In einer Studie wurden an 6 Hunden mit IHA (3) und Evans' Syndrom (3) die Auswirkungen einer Splenektomie untersucht. Drei Hunde hatten nicht auf die vorangegangene Therapie mit Prednisolon und anderen immunsuppressiven Medikamenten angesprochen und 3 Hunde entwickelten ein Rezidiv. Der Hkt lag vor der OP zwischen 16-23 % und nach dem Eingriff zwischen 37-48 % (FELDMAN et al., 1985). In einer prospektiven Studie wurde die Effektivität der Splenektomie als Zusatztherapie bei 12 Hunden mit schwerer IHA verglichen mit alleiniger medikamenteller Therapie (n = 8). Alle Hunde erhielten Prednisolon und Azathioprin. Die Splenektomie erfolgte bei 10 von 12 Hunden innerhalb von 48 Stunden nach Vorstellung. Nach 6 Monaten waren noch 7 der splenektomierten Hunde (58 %) und 3 (37,5 %) der ausschließlich medikamentell behandelten Hunde am Leben. Einen Hkt-Anstieg auf  $\geq 35$  % erreichten die Hunde nach Splenektomie im Durchschnitt nach 40 Tagen und ohne Splenektomie nach 120 Tagen (TOLL und ARONSOHN, 2003).

## **1.10. Komplikationen**

### **1.10.1. Thromboembolien**

Als häufigste Komplikation bei der IHA mit einer post mortem ermittelten Inzidenz von 10-80 % gilt das Auftreten von TE (KLAG et al., 1993; SCOTT-MONCRIEFF et al., 2001; CARR et al., 2002; WEINKLE et al., 2005). Thromboembolische Erkrankungen stellen bei Hunden mit IHA die Haupttodesursache dar (REIMER et al., 1999; MCMANUS und CRAIG, 2001; SCOTT-MONCRIEFF et al., 2001; WEINKLE et al., 2005). Als Hauptfaktoren, die die

Thrombusbildung beeinflussen, gelten Läsionen des Gefäßendothels, verlangsamte Strömungsgeschwindigkeit des Blutes (vor allem durch Boxenruhe und Venenkatheter) und Hyperkoagulabilität (Virchow-Trias) (FAVALORO und LIPPI, 2011). Erhöhte Konzentrationen an prokoagulatorischen Faktoren, eine verringerte Konzentration an fibrinolytischen oder gerinnungshemmenden Faktoren, Vaskulitis, DIC, erhöhte Plättchenreaktivität sowie das Vorkommen von Antiphospholipid-Antikörpern werden außerdem als auslösende Faktoren diskutiert (FELDMAN, 1992; BICK, 1994a; BICK, 1994b).

Eine **Hyperkoagulabilität** liegt bei etwa 50 % aller Hunde mit IHA zum Zeitpunkt der Diagnosestellung vor (SCOTT-MONCRIEFF et al., 2001). FENTY et al. (2011) wiesen in einer Studie bei allen Hunden mit pIHA (n = 11) mittels TEG eine erhöhte Gerinnungsneigung nach. In einer weiteren Studie wurde bei 85 % der Hunde mit IHA (n = 39) eine Hyperkoagulabilität mittels TEG nachgewiesen (SINNOTT und OTTO, 2009). Eine wichtige Rolle bei der Entstehung von Thromben wird der massiven Entzündungsreaktion zugesprochen, die bei fast allen Hunden mit IHA vorliegt. Entzündungsfördernde Zytokine, die aufgrund der Ec-Zerstörung und infolge der Gewebehypoxie mit Gewebsnekrose freigesetzt werden, können **Endothelschäden** verursachen (MCMANUS und CRAIG, 2001) und zu einem Anstieg von P-Selektinen führen. P-Selektine sind Zelladhäsionsmoleküle, die bei Entzündungsreaktionen hochreguliert werden und als Marker für aktivierte Plättchen gelten (WEISS und BRAZZELL, 2006; RIDYARD et al., 2010). P-Selektine stimulieren die Produktion thrombogener Mikropartikel, was zusammen mit Tc und Endothelzellen eine wichtige Rolle bei der Thrombogenese spielt (RAMACCIOTTI et al., 2009; WAKEFIELD et al., 2009). WEISS und BRAZZELL (2006) wiesen bei Hunden (n = 20) mit pIHA eine im Median 8,1-fach höhere P-Selektin-Expression nach als bei gesunden Hunden. Bei 15 der 20 Hunde lagen die P-Selektinwerte über dem Referenzbereich. Eine weitere Studie bestätigte den Anstieg verschiedener Marker für aktivierte Plättchen wie P-Selektin bei 14 Hunden mit IHA. Zudem bestand eine signifikante Korrelation zwischen schwerer TP und Tc-Aktivierung (RIDYARD et al., 2010). **Antiphospholipid-Antikörper** (APL) wie Anticardiolipin-Antikörper (AL) und Lupus-Antikoagulant (LA) spielen in der Humanmedizin eine wichtige Rolle bei der Entstehung von Thromben (FONG et al., 1992; PULLARKAT et al., 2002) und werden auch bei Hunden mit IHA als Ursache für die Thrombusbildung vermutet (KLEIN et al., 1989; SCOTT-MONCRIEFF et al., 2001; CARR et al., 2002). APL sind Ig, die sich gegen Phospholipide oder gegen Phospholipid-bindende Proteine richten (MCINTYRE et al., 2003). In einer Studie mit 37 an IHA erkrankten Hunden konnte kein Zusammenhang zwischen dem Vorkommen von APL und der Entstehung von TE nachgewiesen werden (MILLER et al., 2012).

Als **Risikofaktoren** für die Entwicklung von TE gelten intravenöse Katheter, die Verabreichung von Glukokortikoiden, Bluttransfusionen, schwere TP, Hypoalbuminämie und Hyperbilirubinämie (KLEIN et al., 1989; MCMANUS und CRAIG, 2001; CARR et al., 2002). In einer retrospektiven Studie hatten Hunde mit pTE (n = 10) im Vergleich zu Hunden mit IHA ohne TE signifikant häufiger intravenöse Katheter und mehrfach Bluttransfusionen erhalten. Weiterhin waren in dieser Studie ein negativer Coombs-Test und erhöhte Serum-Bilirubinkonzentrationen signifikant mit dem Auftreten von TE assoziiert (KLEIN et al., 1989).

In verschiedenen retrospektiven Studien wurden **Kortikosteroide** als Risikofaktor für die Entwicklung von TE identifiziert (LARUE und MURTAUGH, 1990; JOHNSON et al., 1999; BOSWOOD et al., 2000). Eine Langzeittherapie mit Kortikosteroiden führte beim Menschen zu einer signifikanten Erhöhung des Plasminogen-Aktivator-Hemmer-1 und zu einer reduzierten fibrinolytischen Aktivität (PATRASSI et al., 1997; SARTORI et al., 2003). In einer prospektiven Studie (n = 16) führte die orale Gabe von Prednisolon zu einer erhöhten Gerinnselstärke und zu einer verminderten Gerinnselyse bei Messungen mittels TEG (FLINT et al., 2011). Bei Hunden mit Hyperadrenokortizismus wurde eine verminderte Plasma AT-Aktivität, eine erhöhte Aktivität verschiedener Gerinnungsfaktoren und eine erhöhte Plasma-Fibrinogen-Konzentration nachgewiesen (JACOBY et al., 2001).

Die **klinischen Symptome** bei Hunden mit TE sind oft unspezifisch und abhängig von der Thrombuslokalisierung. Bei pTE zeigen die Tiere in der Regel akute respiratorische Symptome wie Dyspnoe, Tachypnoe, Tachykardie und Apathie (JOHNSON et al., 1999). Schwere klinische Symptome reichen von Husten, Hämoptysis und Zyanose bis hin zu Kollaps, Schock und plötzlichem Tod (HACKNER und DALLAP SCHAEER, 2010). In einer Studie mit 29 Hunden entwickelten 11 Hunde mit pTE (38 %) neurologische Störungen, die vermutlich auf eine transiente zerebrale Hypoxämie und Ischämie zurückzuführen waren (JOHNSON et al., 1999). Typische radiologische Veränderungen bei pTE sind pulmonale Infiltrate (interstitiell, alveolär oder gemischt), Kardiomegalie, Veränderungen der pulmonalen Gefäßzeichnung sowie ggr. bis mgr. Pleuraergüsse (FLÜCKIGER und GOMEZ, 1984; KLEIN et al., 1989; LARUE und MURTAUGH, 1990; KLAG et al., 1993; JOHNSON et al., 1999). Die ante mortem Diagnose von pTE ist schwierig. Eine Kombination aus Doppler-Sonographie, pulmonaler Angiographie, Szintigraphie, Perfusion Scans sowie Kontrast-CT und MRT können bei der Identifizierung eines Thrombus hilfreich sein, wobei jedoch insbesondere der Nachweis von Mikrothromben bei Kleintieren oft nicht gelingt (STEIN et al., 2003; DUNN, 2011). Da Mikrothromben post mortem sehr schnell abgebaut werden (innerhalb von 3 Stunden), ist die pathologische Gewebeuntersuchung keine sensitive Methode zum Nachweis von TE, vor allem dann nicht, wenn die Untersuchung zeitlich verzögert stattfindet (BATEMAN et al., 1999b). CARR et al. (2002) wiesen TE bei 20 von 25 Hunden (80 %) mit IHA nach, bei denen post mortem Untersuchungen vorgenommen wurden. Die Thromben waren lokalisiert in Lunge (9), Herz (6), Leber (4), Milz (8), Nieren (8) und Hypophyse (2). Bei 10 Hunden wurden Thromben in verschiedenen Organen nachgewiesen. Eine erhöhte AP-Aktivität, erhöhte Bilirubinkonzentrationen sowie eine Hypoalbuminämie waren deutlich mit einem erhöhten TE-Risiko assoziiert. Auch in anderen Studien war die Lunge das am häufigsten von TE betroffene Organ (KLEIN et al., 1989; KLAG et al., 1993; MCMANUS und CRAIG, 2001; SCOTT-MONCRIEFF et al., 2001; WEISS und BRAZZELL, 2006). Aufgrund der dualen Blutzufuhr kommt es in der Lunge jedoch nur selten zu einem Infarkt. In einer Studie wurden bei 7 von 34 post mortem untersuchten Hunden mit IHA pTE nachgewiesen. Nur ein Hund hatte Anzeichen eines schweren pulmonalen Infarktes und ein Hund wies milde mikroskopische Veränderungen des Lungengewebes auf (MCMANUS und CRAIG, 2001).

KLEIN et al. (1989) untersuchten in einer retrospektiven Studie an 31 Hunden mit IHA die Prävalenz für pTE. Bei 10 Hunden (32 %) wurde eine pTE nachgewiesen, 2 von diesen Hunden hatten Thromben in multiplen Organen (Leber, Milz). Alle Hunde mit pTE wurden

euthanasiert oder verstarben innerhalb von 48 Stunden nach Beginn der respiratorischen Symptome. Neun weitere Hunde entwickelten eine akute Dyspnoe, davon verstarben 7 Hunde, von denen 3 Tiere post mortem untersucht wurden. Keiner dieser Hunde hatte Anzeichen einer pTE. In einer weiteren Studie wurden 9 von 12 euthanasierten oder verstorbenen Hunden post mortem auf Thromben untersucht. Vier Hunde hatten Multiorganthrombosen, alle mit Beteiligung der Lunge (Lunge (4), Milz (1), Pfortader (1), Nieren (1), Magen (1), Haut (1) und Vena cephalica (1)) (KLAG et al., 1993). Von 20 Hunden mit pIHA entwickelten 7 Hunde (35 %) klinische Anzeichen einer TE. Fünf Hunde entwickelten Dyspnoe ohne röntgenologische Befunde einer respiratorischen Erkrankung. Ein Hund hatte neurologische Störungen (Kopfschiefhaltung, Anfälle) und ein weiterer Hund entwickelte einen Aszites (WEISS und BRAZZELL, 2006). WEINKLE et al. (2005) untersuchten 9 Hunde, die während des stationären Aufenthaltes verstorben waren oder euthanasiert wurden, auf TE. Alle untersuchten Hunde hatten Anzeichen einer TE. Die Tiere wiesen Läsionen in Milz (6), Lunge (5), Nieren (4), Herz (2) und in den Lymphknoten (2) auf.

### **1.10.2. Disseminierte intravasale Koagulation (DIC)**

Bei einer DIC handelt es sich um ein Syndrom, das charakterisiert ist durch eine systemische Aktivierung der Blutgerinnung, die zu TE in kleinen und mittelgroßen Blutgefäßen und schließlich zum Organversagen führt (TAYLOR et al., 2001). Eine DIC kann unter anderem als Komplikation infolge einer Grunderkrankung wie Infektionen, Entzündungen, Neoplasien oder hämatologischen Störungen auftreten (WADA et al., 2013). Bei der IHA kann während der Hämolyse freigesetztes Ec-Stroma die Entwicklung einer DIC triggern (FEOLA et al., 1988). Die Zufuhr von autologen hämolysierten Ec führte bei Hunden zu einer Hyperkoagulabilität und intravaskulärer Koagulation (RABINER und FRIEDMAN, 1968). Freies Hämoglobin wirkt selbst nicht prokoagulatorisch, kann aber in Verbindung mit anderen Substanzen wie Endotoxinen eine DIC triggern (ROTH, 1994). In der Veterinärmedizin basiert die Diagnose einer DIC traditionell auf einer Kombination klinischer und labordiagnostischer Kriterien. Um die Diagnose einer DIC stellen zu können, müssen betroffene Tiere klinische Kriterien einer DIC erfüllen (Vorliegen einer Primärerkrankung und klinischer Symptome einer DIC) und  $\geq 2$  abnorme Laborparameter wie TP, verlängerte PT/aPTT, Hyperfibrinogenämie, AT-Mangel, vermehrte Fibrin(ogen)-Spaltprodukte oder D-Dimere oder Ec-Fragmente im Blutaussstrich (Schistozyten, Keratozyten, Akanthozyten) aufweisen (STOKOL, 2012). Die Verwendung einer höheren Anzahl von veränderten Gerinnungsparametern erhöht die Spezifität bei der Diagnose einer DIC (RALPH und BRAINARD, 2012). Im Endstadium einer DIC ist die Fibrinogenkonzentration erniedrigt, da das Fibrinogen aufgrund der unkontrollierten Spaltung durch Thrombin und Plasmin verbraucht wird (FELDMAN, 1992). In der chronischen kompensierten oder thrombotischen Phase einer DIC kann die Fibrinsynthese den Fibrinverbrauch übersteigen und somit zu einer Hyperfibrinogenämie beitragen (SLAPPENDEL, 1988). Eine reduzierte AT-Konzentration und eine erhöhte Konzentration an D-Dimeren kann die Diagnose einer DIC unterstützen (FELDMAN et al., 1981).

Bei Patienten mit DIC und Tc-Zahlen  $< 50 \times 10^9/l$  oder bei Patienten mit einem hohen Blutungsrisiko bei Tc-Zahlen  $< 20 \times 10^9/l$  ist eine Transfusion mit Tc-reichem Plasma

angezeigt. Bei Patienten mit DIC und akuten Blutungen oder verlängerter aPTT und/oder PT (um > 1,5-fache) oder einer Abnahme der Fibrinogenkonzentration (< 1,5 g/dl) kann die Transfusion von FFP hilfreich sein (WADA et al., 2013).

Die Inzidenz für die Entwicklung einer DIC lag in verschiedenen Studien zwischen 15-58 % (KLAG et al., 1993; BURGESS et al., 2000; SCOTT-MONCRIEFF et al., 2001; CARR et al., 2002; ENGELBRECHT et al., 2002; GRIEBSCH et al., 2010). In einer Studie wurden alle Hunde mit IHA (n = 20) auf DIC untersucht. Bei 9 Hunden (45 %) wurde eine DIC diagnostiziert und bei 4 weiteren Hunden (20 %) vermutet. Acht der Hunde mit DIC waren thrombozytopenisch. Die Fibrinogen-Konzentration lag bei 17 Hunden und die Konzentration an Fibrinogen-Spaltprodukten bei 12 Hunden über dem Referenzbereich. Neun Hunde hatten eine herabgesetzte AT-Aktivität und bei einem Hund mit DIC lag die AT-Aktivität im unteren Referenzbereich (SCOTT-MONCRIEFF et al., 2001). CARR et al. (2002) vermuteten bei 18 Hunden (n = 31) (58 %) eine DIC. Bei 10 Hunden (32 %) wurde die DIC aufgrund veränderter Gerinnungsparameter bestätigt. Eine DIC stellte in dieser Studie keinen Risikofaktor für TE oder Letalität dar. In einer weiteren Studie wurde initial bei 19 von 37 Hunden (51 %) eine DIC vermutet. Elf dieser Hunde überlebten und 8 verstarben. Zum Zeitpunkt des Todes hatten alle Hunde eine DIC. Eine DIC war signifikant mit einer erhöhten Letalität assoziiert (GRIEBSCH et al., 2010).

### 1.10.3. Weitere Komplikationen

Über weitere Komplikationen, die neben TE und DIC infolge der IHA bzw. infolge der medikamentellen Therapie auftreten können, finden sich in der Literatur nur wenige Angaben. Beschrieben sind **Blutungen**, **Anämie-bedingte Gewebnekrosen**, **Organversagen**, **Infektionen** und **Entzündungen** sowie **gastrointestinale Störungen** wie Vomitus, Diarrhoe und Pankreatitis (MILLER, 1996; MCMANUS und CRAIG, 2001; SCOTT-MONCRIEFF et al., 2001; CARR et al., 2002; ENGELBRECHT et al., 2002; MCCULLOUGH, 2003; WEISS und BRAZZELL, 2006; GOGGS et al., 2008; PIEK et al., 2008; ISHIHARA et al., 2010; ORCUTT et al., 2010).

**Blutungen** der Haut- und Schleimhaut wie Petechien, Ekchymosen, Hämatome, Epistaxis, Meläna, Hämatochezie oder Hämaturie sowie Blutungen in die vordere Augenkammer (Hyphäma) treten häufig bei Hunden mit gleichzeitig schwerer TP und/oder DIC auf (MCMANUS und CRAIG, 2001; SCOTT-MONCRIEFF et al., 2001; CARR et al., 2002; ENGELBRECHT et al., 2002; MCCULLOUGH, 2003; WEISS und BRAZZELL, 2006; GOGGS et al., 2008; PIEK et al., 2008; ORCUTT et al., 2010). In einer Studie wiesen in der post mortem Untersuchung alle Hunde mit IHA und gleichzeitig schwerer TP (n = 3) multifokale Blutungen auf (ORCUTT et al., 2010).

Infolge der Anämie-bedingten Hypoxie kann es in verschiedenen Organen zu Gewebnekrosen kommen, die zu Entzündungen und zum Organversagen führen können. Dabei scheint nicht der Grad der Anämie, sondern die Dauer des hypoxischen Zustands die Schwere der Gewebnekrosen zu bestimmen (MCMANUS und CRAIG, 2001). In einer Studie waren multifokale Gewebnekrosen in verschiedenen Organen, insbesondere in Leber (19), Nieren (10), Herz (6) und Milz (17) die häufigsten histopathologischen Befunde bei der post mortem Untersuchung von 34 Hunden mit IHA. Die Nekrosen waren nicht assoziiert mit

thromboembolischer Ischämie, sondern wurden der Anämie-bedingten Hypoxie zugeschrieben. Nekrose assoziierte Entzündungen fanden sich in Leber (2), Herz (4) und Lungen (7) (MCMANUS und CRAIG, 2001).

**Gastrointestinale Störungen** wie Diarrhoe, Vomitus und Ulzera können bei Hunden mit IHA infolge einer Anämie- oder TE-bedingten Ischämie der Magen-Darm-Schleimhaut oder infolge der Therapie mit Glukokortikoiden oder anderen Immunsuppressiva auftreten (MILLER, 1996; PLUMB, 2011).

In einer Studie entwickelten 10 von 12 Hunden (83 %) mit IHA und schwerer TP verschiedene Komplikationen. Die häufigsten Komplikationen (8/10) waren gastrointestinale Störungen wie Diarrhoe, Vomitus, Meläna und Hämatochezie (z. T. in Kombination). Drei Hunde entwickelten eine Tachypnoe ungeklärter Genese und ein Hund wurde ataktisch. Bei keinem der Hunde wurde auf Grundlage der klinischen Untersuchung eine TE vermutet (ORCUTT et al., 2010).

Aufgrund der immunsuppressiven Therapie sind Hunde mit IHA besonders anfällig für **Infektionen**. Bakterielle Infektionen wie Zystitis oder Phlebitis können durch den Einsatz von Harn- oder intravenösen Dauerkathetern entstehen und bereits bestehende Infektionen können sich systemisch ausbreiten (MILLER, 1996).

Eine **akute Niereninsuffizienz** kann bei Hunden mit IHA infolge einer renalen Ischämie entstehen. Diese führt in den Tubuluszellen zu einer raschen Abnahme der ATP-Konzentration und zu einer verminderten Kalzium-ATPase-Aktivität, in deren Folge es zu einem Anstieg der intrazellulären Kalziumkonzentration kommt. Der intrazelluläre Kalziumoverload führt durch eine direkte Zellschädigung und durch Vasokonstriktion zum akuten Nierenversagen (LANE et al., 1994). MCMANUS und CRAIG (2001) fanden in histopathologischen Untersuchungen bei 10 von 34 Hunden mit IHA (35,7 %) renale tubuläre Nekrosen, die infolge einer Anämie-bedingten Gewebhypoxie auftraten.

Ein weiterer Mechanismus, der bei intravaskulärer Hämolyse zu einer direkten Nierenschädigung führen kann, ist die Inkorporation von freiem Hämoglobin (Nephrotoxin) in die Zellen des proximalen Tubulus. In den Tubuluszellen dissoziiert Hämoglobin zu Globin und Häm. Häm wirkt proinflammatorisch und apoptotisch, oxidiert Lipide, denaturiert Proteine und DNA, hemmt verschiedene Enzyme und führt somit zu tubulärer Nekrose und Hämosiderose (NATH et al., 1998; WAGENER et al., 2001; QIAN et al., 2010). In einer Studie entwickelten 3 von 19 Hunden mit intravaskulärer Hämolyse eine schwere Urämie und verstarben. In der histologischen Untersuchung wiesen die Hunde eine Hämoglobinnephrose auf (MILLER, 1996).

Weitere **Nebenwirkungen der Steroidtherapie** wie Steroidmyopathie- und Hepatopathie, Inkontinenz, Cushing Habitus, Calcinosis cutis sowie die Entwicklung eines Diabetes mellitus treten in der Regel erst bei längerer Gabe hoher Dosierungen auf und können durch eine schrittweise Dosisreduktion oder durch eine Umstellung auf alternative Immunsuppressiva reduziert bzw. vermieden werden (BALCH und MACKIN, 2007b; PLUMB, 2011).

### 1.11. Prognose und Verlauf

Die Prognose bei Hunden mit pIHA ist vorsichtig. Ein Ansprechen auf die Behandlung kann Wochen bis Monate dauern und einige Patienten müssen lebenslang behandelt werden (BALCH und MACKIN, 2007b). Die IHA ist mit einer hohen Rezidivrate (15-38 %) (KLEIN et al., 1989; ENGELBRECHT et al., 2002; WEINKLE et al., 2005; PIEK et al., 2008) und mit einer hohen Letalitätsrate (30-70 %) verbunden (REIMER et al., 1999; BURGESS et al., 2000; SCOTT-MONCRIEFF et al., 2001; CARR et al., 2002), wobei das Letalitätsrisiko in den ersten 2 bis 3 Wochen nach Diagnosestellung bzw. bis zur stationären Entlassung am höchsten ist (21,5-41 %) (KLAG et al., 1993; DUVAL und GIGER, 1996; BURGESS et al., 2000; SCOTT-MONCRIEFF et al., 2001; ENGELBRECHT et al., 2002; GOGGS et al., 2008; PIEK et al., 2008; GRIEBSCH et al., 2010; PIEK et al., 2011b). Tiere, die die ersten 2-4 Wochen nach Diagnosestellung überleben, scheinen eine bessere Langzeitprognose zu haben (JACKSON und KRUTH, 1985; DUVAL und GIGER, 1996; BURGESS et al., 2000). Die Patienten sterben selten an der Anämie, sondern an den Folgen einer Hyperkoagulabilität mit resultierender DIC und TE sowie an Leber- und Nierenversagen, die vermutlich durch eine Anämie induzierte Gewebehypoxie bedingt ist (MCMANUS und CRAIG, 2001; CARR et al., 2002; PIEK et al., 2008; GRIEBSCH et al., 2010; HOLAHAN et al., 2010). Rezidive können Monate oder Jahre nach der initialen Erkrankungsepisode auftreten, sind häufig schwerwiegender und enden oft tödlich (DAY, 2010).

In verschiedenen Studien wurde der Einfluss initial erhobener klinischer und labor-diagnostischer Parameter auf das Kurzzeitüberleben von Hunden mit pIHA untersucht (WEINKLE et al., 2005; PIEK et al., 2008; GRIEBSCH et al., 2010; HOLAHAN et al., 2010; ISHIHARA et al., 2010).

Eine initiale **Hyperbilirubinämie** stellte in verschiedenen Studien einen Risikofaktor für Mortalität und TE dar (KLEIN et al., 1989; KLAG et al., 1993; REIMER et al., 1999). Eine Bilirubinkonzentration  $> 5$  mg/dl war in einer weiteren Studie mit einer deutlich erhöhten Mortalität und einem erhöhten Risiko für TE verbunden. 16 % der Hunde hatten in post mortem Untersuchungen Anzeichen für intrahepatische Thrombosen (CARR et al., 2002).

In einer post mortem Studie wiesen 79 % (27/34) der Hunde mit IHA eine Hyperbilirubinämie auf. 17 (63 %) dieser Tiere hatten Anzeichen einer hepatischen Nekrose oder Entzündung. Hunde mit milden Läsionen hatten signifikant niedrigere Bilirubinkonzentrationen als Hunde mit moderaten oder schweren Läsionen. Drei Hunde mit extrem hohen Bilirubinwerten ( $> 45$  mg/dl) hatten jedoch keine Anzeichen einer Lebernekrose oder Hepatitis und etwa 30 % der Hunde mit moderaten oder schweren Läsionen hatten Bilirubinkonzentrationen  $< 10$  mg/dl. Die Bilirubinkonzentration ist daher nach Meinung dieser Autoren kein brauchbarer Indikator für die Vorhersage von post mortem Läsionen und ein schlechter prognostischer Indikator (MCMANUS und CRAIG, 2001).

Weitere Faktoren, die in verschiedenen Studien signifikant mit einem verringerten Überleben assoziiert waren, sind ein erniedrigtes PCV, schwere TP, Leukozytose, Linksverschiebung, Lymphopenie, nicht regenerative Anämie, Urämie, erhöhte Leberenzymaktivitäten (ALT, AST, AP), Hypoalbuminämie, Hypoproteinämie, Hypokaliämie, Autoagglutination, intravasculäre Hämolyse, eine verlängerte PT und aPTT, persistierende Hyperlaktatämie, metabolische Azidose, Ikterus, DIC, TE sowie der Erhalt und die Anzahl von Bluttrans-

fusionen (SWITZER und JAIN, 1981; MILLS et al., 1985; KLEIN et al., 1989; KLAG et al., 1993; DUVAL und GIGER, 1996; BURGESS et al., 2000; SCOTT-MONCRIEFF et al., 2001; CARR et al., 2002; WEINKLE et al., 2005; PIEK et al., 2008; WHELAN et al., 2009; GRIEBSCH et al., 2010; HOLAHAN et al., 2010; ISHIHARA et al., 2010; MCALEES, 2010) (Tab. 9).

GRIEBSCH et al. (2010) untersuchten an 37 Hunden mit pIHA die verschiedenen Laborparameter nicht nur initial sondern auch im Verlauf der ersten 3 Behandlungstage. Signifikant assoziiert mit einer erhöhten Letalität waren TP, Lymphopenie, eine verlängerte PT und aPTT, Hypofibrinogenämie, DIC und eine hohe ALT- und AST-Aktivität bei Erstvorstellung sowie ein Abfall von Hämoglobin sowie ein Anstieg der Leukozytenzahl, des Plasmabilirubins und der Harnstoffkonzentration zwischen Tag 0 und 3.

ISHIHARA et al. (2010) entwickelten ein prognostisches **Scoring-System**, das auf verschiedenen initial erhobenen Parametern basiert und das nach Ansicht der Autoren eine einfache und exakte Vorhersage der Prognose bei Hunden mit pIHA ermöglicht. Ein weiteres prognostisches Scoring-System (CHAOS = „canine hemolytic anemia objective score“) umfasst die Indikatoren Alter, Körpertemperatur, Autoagglutination und die Bilirubin- und Albuminkonzentration. Der CHAOS war in einer Studie (n = 64) bei 47 überlebenden Hunden im Median signifikant niedriger (0-6) als bei 17 verstorbenen Tieren (2-7), wobei der höchste Score und damit der höchste Schweregrad der Erkrankung der Wert 7 war (WHELAN et al., 2006).

In einer retrospektiven Studie wurde der Zusammenhang zwischen der **Blut-Laktat-Konzentration** und dem Überleben bei 173 Hunden mit pIHA untersucht, wobei Nicht-Überlebende eine höhere Blutlaktatkonzentration aufwiesen. Die Blutlaktatkonzentration korrelierte mit verschiedenen prognostischen Faktoren (Herzfrequenz, Alter und Harnstoff) und verhielt sich umgekehrt proportional zum Hkt. Da Hunde mit einer persistierenden Hyperlaktatämie eine höhere Letalität aufwiesen als Hunde, bei denen sich die Laktatkonzentration innerhalb von 6 Stunden normalisierte, betrachten die Autoren eine einzelne initiale Laktatbestimmung als prognostischen Indikator bei Hunden mit pIHA als unzureichend (HOLAHAN et al., 2010).

Eine Hypoantithrombinämie ist beim Menschen assoziiert mit Hyperkoagulabilität, Thrombose und schlechter Prognose und wird daher als prognostischer Marker bei der Therapieplanung eingesetzt (MCGANN und TRIPLET, 1982). Der Zusammenhang zwischen **Antithrombin-Aktivität** (AT-Aktivität) und dem Überleben von Hunden wurde in einer Studie an 149 kranken Hunden untersucht. Von 21 Hunden mit pIHA wiesen 16 Hunde (76 %) eine Hypoantithrombinämie auf (25-81 %, M 53 %). Hunde mit pIHA und Hypoantithrombinämie hatten ein signifikant höheres Mortalitätsrisiko als Hunde mit normaler AT-Aktivität. Eine AT-Aktivität < 60 % zeigte bei Hunden ein erhöhtes Mortalitätsrisiko an und ab einer AT-Aktivität < 30 % stieg das Letalitätsrisiko progressiv an (KUZI et al., 2010).

In Tabelle 9 sind die Letalitäts- und Rezidivraten sowie prognostische Faktoren von Hunden mit pIHA aus verschiedenen Studien aufgelistet.

**Tabelle 9:** Letalitäts- und Rezidivraten, Überlebenszeiten und prognostische Faktoren in verschiedenen Studien zur pIHA beim Hund, n: Anzahl der Hunde, k.A.: keine Angaben, \*Hunde mit Evans' Syndrom, FSP: Fibrinogen-splattprodukte, KGW: Körpergewicht

Studie	n	Gesamletalität (Überwachungszeit)	Letalität bis zur stationären Entlassung	Überlebenszeit gesamt	Negative prognostische Faktoren	Bemerkungen	Rezidive
Switzer-Jain (1981)	77	37,7 % k.A.	k.A.	k.A.	<ul style="list-style-type: none"> <li>PCV &lt; 10 %</li> <li>Retikulozyten-Produktions-Index &lt; 2,5</li> </ul>		k.A.
Jackson et al. (1985)	29	45 %	k.A.	0-78 Wo. (M 13 Wo.)	k.A.	2-4 Wo. nach Therapiebeginn verbesserte sich die Überlebensrate	34 %
Klein et al. (1989)	31	61 %	k.A.	k.A.	<ul style="list-style-type: none"> <li>TE</li> </ul>		k.A.
Klag et al. (1993)	42	33 % 1 Monat	29 %	2-130 Wo.	<ul style="list-style-type: none"> <li>PCV ↓</li> <li>Korr. Retikulozyten 1,4±1,1 %</li> <li>Bilirubin &gt; 10 mg/dl</li> </ul>		k.A.
Duval und Giger (1996)	58	48 % 2 Jahre	k.A.	92-750 d (M 268 d)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Bilirubin ↑</li> <li>Ikterus</li> <li>Autoagglutination</li> </ul>	> 75 % verstarben in den ersten 3 Wo	k.A.
Reimer et al. (1999)	70	70 % 1 Jahr	41,4 %	M 21 d	<ul style="list-style-type: none"> <li>Bilirubin &gt; 3 mg/dl</li> <li>AP ↑</li> </ul>	63 % Letalität in den ersten 3 Monaten	k.A.
Burgess et al. (2000)	60	52 % 2 Jahre	45 %	1-2.600 d (MW 758, M 21 d)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Leukozytose &gt; 60 G/l</li> <li>PT &gt; 10 Sek.</li> </ul>	höchste Letalität in der 1. Woche, nach 2 Wochen bessere Langzeitprognose	24 % (8/33)
Grundy u. Barton (2001)	88	50,5 %	50,5 %	k.A.	k.A.		k.A.
Scott-Moncrieff et al. (2001)	20	30 % 1 Jahr	20 %	k.A.	<ul style="list-style-type: none"> <li>TE</li> </ul>	30 % Letalität in den ersten 4 Wochen	k.A.
Carr et al. (2002)	72	58 %	k.A.	k.A.	<ul style="list-style-type: none"> <li>Bilirubin &gt; 5 mg/dl</li> <li>Tc ↓</li> <li>Albumin ↓</li> </ul>		k.A.
Engelbrecht et al. (2002)	23	30 % 2 Jahre	k.A.	k.A.	k.A.	26 % Letalität in den ersten 2 Monaten	38 % (6/16)
Weinkle et al. (2005)	151	38 % (52/138) 2 Monate	24,5 %	2-2.980 d (M 455 d)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Autoagglutination</li> <li>Bilirubin &gt; 1,5 mg/dl</li> <li>Albumin &lt; 3,0 g/dl</li> <li>ALT ↑</li> <li>Tc &lt; 150.000/μl</li> <li>Gesamtleukozyten ↑</li> <li>Stabk. Neutrophile &gt; 3.000/μl</li> <li>PT ↑, aPTT ↑</li> <li>Protein ↓</li> <li>Kalium &lt; 3,5 mmol/l</li> <li>Bicarbonat ↓</li> <li>CK &gt; 250 U/l</li> </ul>	38 % Letalität in den ersten 2 Monaten, Hunde, die > 60 Tage lebten, lebten im M 984 Tage, Hunde, die < 60 Tage lebten, lebten im M 26 Tage	15 % (12/82)
Googs et al. (2008)	21*	76 % 30 Tage	66 %	1-558 d (M 5 d)	<ul style="list-style-type: none"> <li>MCV ↑</li> </ul>		k.A.
Piek et al. (2008)	149	27,4 % (geschätzt) ½ Jahr	k.A.	k.A.	<ul style="list-style-type: none"> <li>Harnstoff ↑</li> <li>Linksverschiebung</li> <li>Thrombozytopenie</li> <li>Petechien</li> <li>Ikterus</li> <li>Fieber</li> <li>positiver IgM-Titer</li> <li>Bluttransfusionen (Erhalt und Anzahl)</li> </ul>	21,5 % geschätzte Letalität in den ersten 2 Wo.	27 % (18/66)

## Literaturübersicht

Ishihara et al. (2010)	71	39 %	k.A.	k.A.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• KGW &gt; 12 kg</li> <li>• Entw. der IHA in den warmen Monaten</li> <li>• Hkt &lt; 20 %</li> <li>• Tc &lt; 200x10<sup>3</sup>/μl</li> <li>• Protein &lt; 6 g/dl</li> <li>• Harnstoff &gt; 25 mg/dl</li> <li>• Albumin &lt; 2,6 g/dl</li> <li>• Bilirubin &gt; 2 mg/dl</li> <li>• Natrium &lt; 140 mmol/l</li> <li>• PT &gt; 9 Sek.</li> <li>• FSP &gt; 5μg/dl</li> </ul>	86 % verstarben innerhalb der ersten 3 Monaten	k.A.
Mitchell et al. (2009)	27	48,2 % 1 Jahr	26 %	k.A.	k.A.		k.A.
Griebsch et al. (2010)	37	24 % 14 Tage	k.A.	k.A.	<p><u>Initial:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Thrombozytopenie</li> <li>• Lymphopenie</li> <li>• PT, aPTT ↑</li> <li>• Fibrin ↓</li> <li>• ALT ↑</li> <li>• AST ↑</li> <li>• DIC</li> </ul> <p><u>Zwischen Tag 0-3:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Abfall: Hämoglobin</li> <li>• Anstieg: Bilirubin, Harnstoff, Leukozyten</li> </ul>		k.A.
Holahan et al. (2010)	173	k.A.	k.A.	k.A.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ikterus</li> <li>• Harnstoff ↑</li> <li>• Bilirubin ↑</li> <li>• AP ↑</li> <li>• HCO<sub>3</sub> ↓</li> <li>• persistierende Hyperlaktatämie</li> </ul>		k.A.
McAlees (2010)	110	50,5 % 1 Jahr	27,3 %	k.A.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Spontanagglutination</li> </ul>		k.A.
Kjelgaard-Hansen et al. (2011)	20	45 % 6 Monate	5 %	k.A.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• IL-18</li> <li>• MCP-1</li> </ul>	25 % Letalität innerhalb der ersten 30 Tage	k.A.

### **III. Eigene Untersuchungen**

#### **1. Material und Methoden**

##### **1.1. Datenerfassung und Patienten**

Es wurden retrospektiv die Hunde erfasst, bei denen zwischen Januar 2003 und Dezember 2011 ein direkter Coombs-Test durchgeführt wurde und die aufgrund einer IHA oder eines Evans' Syndroms in der Klinik für kleine Haustiere der Freien Universität Berlin behandelt wurden.

Das Patientengut setzte sich aus Hunden verschiedener Rassen, verschiedenen Alters und Geschlechts zusammen. Anhand der klinischen Daten (Anamnese, klinische Untersuchung, Labor-, Röntgen- und Ultraschallbefunde, weiterführende Diagnostik) erfolgte die Einteilung der Hunde in die Krankheitsgruppen: a) pIHA oder Evans' Syndrom, b) sIHA und c) nicht immunbedingte Anämie.

Die Diagnose einer IHA beruhte auf dem Vorliegen einer hämolytischen Anämie mit einem PCV < 0,35 l/l, einem positiven Coombs-Testergebnis bzw. einer persistierenden Ec-Agglutination, dem Nachweis von zahlreichen Sphärozyten im Blutaussstrich sowie dem Ansprechen auf die immunsuppressive Therapie. Bei einem negativen Coombs-Test mussten die Hunde eine deutliche Ec-Agglutination und Sphärozytose aufweisen. Die IHA wurde als primär eingestuft, wenn alle möglichen Auslöser einer sekundären IHA bestmöglich ausgeschlossen wurden.

Ein Evans' Syndrom lag vor, wenn die Einschlusskriterien einer pIHA erfüllt und zusätzlich Tc-gebundene Antikörper nachgewiesen wurden. Die Diagnose erfolgte nach Ausschluss sämtlicher Ursachen, die eine sekundäre ITP und sekundäre IHA auslösen können.

Hunde mit pIHA und Evans' Syndrom wurden in 2 Gruppen eingeteilt. Hunde der Gruppe 1 wurden innerhalb der ersten 14 Tage nach Erstvorstellung euthanasiert oder verstarben infolge der pIHA. Hunde der Gruppe 2 lebten länger als 14 Tage. Hunde, die weniger als 14 Tage überwacht werden konnten oder innerhalb der ersten 14 Tage auf Besitzerwunsch euthanasiert wurden, bildeten die Gruppe X und wurden vom Gruppenvergleich ausgeschlossen.

##### **1.2. Methoden**

###### **1.2.1. Eigene Untersuchungen**

###### **1.2.1.1. Anamnese**

Folgende anamnestische Angaben wurden ausgewertet: Erkrankungsdauer bis zur Erstvorstellung, Auslandsaufenthalt, Zeitpunkt der letzten Impfung, Vorbehandlung, regelmäßige Einnahme von Medikamenten, vorausgegangene Erkrankungen/Grunderkrankung und klinische Symptome.

###### **1.2.1.2. Klinische Untersuchung**

Bei der klinischen Untersuchung wurden folgende Punkte berücksichtigt: Allgemeinzustand, Rektaltemperatur, Farbe der Haut und Maulschleimhaut, kapilläre Füllungszeit, Atemfre-

quenz, Herzfrequenz, Herztöne, Pulsqualität, Lymphknotenpalpation, Anzeichen einer erhöhten Blutungsneigung sowie Anzeichen einer Grunderkrankung.

### 1.2.1.3. Hämatologische Untersuchung

Das Blut wurde aus der Vena cephalica, Vena saphena oder Vena jugularis in EDTA-Blutröhrchen entnommen. Die hämatologische Untersuchung erfolgte im Labor der Klinik für kleine Haustiere der FU Berlin von Januar 2003 bis November 2007 mit dem Multiparameter-Hämatologie-Analysegerät CELL DYN 3500 (ABBOTT LABORATORIES, Ludwigshafen) und von November 2007 bis Dezember 2011 mit dem Analysegerät Sysmex XT2000i (SYSMEX DEUTSCHLAND GmbH, Norderstedt). Im Notdienst wurde die Untersuchung mit dem POCH-100iv Diff (SYSMEX DEUTSCHLAND GmbH, Norderstedt) durchgeführt. Es wurden folgenden Laborparameter in die Auswertung einbezogen: Erythrozyten (Ec), Ec-Indizes (MCV, MCH, MCHC), Retikulozyten (relativ und absolut), Hkt und Hämoglobinkonzentration, Thrombozyten und Leukozyten. Bei Hunden mit starker Agglutination und dadurch eventuell falsch niedrigen Messergebnissen des Hämatologie-Analysegerätes wurde das Ergebnis der Mikrohämatokrit-Bestimmung (Mikro-Hkt, Packed Cell Volume: PCV) herangezogen. Der Schweregrad der Anämie wurde definiert als hochgradig bei einem PCV < 0,20 l/l, als mittelgradig bei einem PCV zwischen 0,20-0,30 l/l und als geringgradig bei einem PCV  $\geq$  0,30 l/l.

In Tabelle 10 sind die Referenzwerte für die Parameter der hämatologischen Untersuchung aufgelistet.

**Tabelle 10:** Referenzwerte für die hämatologische Untersuchung

Parameter	Minimum	Maximum	Einheit
Leukozyten	5,6	14,0	G/l
Erythrozyten	5,9	8,3	T/l
Hämoglobin	9,1	12,3	mmol/l
Hämatokrit	0,42	0,56	l/l
MCV	62	72	fl
MCH	1,4	1,5	fmol
MCHC	20	22	mmol/l
Thrombozyten	165	400	G/l

### 1.2.1.4. Differentialblutbild, Erythrozytenmorphologie, Thrombozytenzählung

Die Blutausstriche zur Beurteilung des Differentialblutbildes wurden nach May-Grünwald gefärbt und anschließend bei 1000-facher Vergrößerung im Ölimmersionsfeld lichtmikroskopisch ausgewertet. Des Weiteren wurden die Ausstriche auf das Vorkommen von Blasten und weiße und rote Blutzellen auf bakteriellen bzw. parasitären Befall (Anaplasmen/Babesien) untersucht.

Die Beurteilung der Ec-Morphologie erfolgte ebenfalls anhand dieser Ausstriche. Der Grad der Anisozytose, Polychromasie und Sphärozytose und die Anzahl von Schistozyten wurden semiquantitativ und in 1+, 2+, 3+ und 4+ angegeben. Die Auswertung fand ebenfalls bei

1000-facher Vergrößerung statt und erfolgte nach den Beurteilungskriterien von WEISS (1984) (Tab. 11).

Bei einigen Hunden mit TP wurden die Thrombozyten per Hand ausgezählt, um falsch niedrige Werte infolge von Makrothrombozytose und/oder Aggregatbildung ausschließen zu können. Dafür wurden Thromboplas®-Röhrchen (SARSTEDT, Nürnberg) mit 100 µl EDTA-Blut befüllt und das Blut mit dem Inhalt des Röhrchens vermischt. Das nun hämolysierte Blut wurde in eine Zählkammer eingebracht und die Thrombozyten nach 5-10 Minuten Sedimentierung bei 40-facher Vergrößerung im Lichtmikroskop ausgezählt.

Die Referenzwerte für das Differentialblutbild sind in Tabelle 12 aufgelistet.

**Tabelle 11:** Semiquantitative Beurteilung der Ec-Morphologie basierend auf der durchschnittlichen Anzahl abnormaler Zellen/1000x Gesichtsfeld (WEISS, 1984)

	1+	2+	3+	4+
Anisozytose	7-15	16-20	21-29	> 30
Polychromasie	2-7	8-14	15-29	> 30
Sphärozyten	5-10	11-50	51-150	> 150
Poikilozyten	3-10	11-50	51-200	> 200
Schistozyten	1-2	3-8	9-20	> 20

**Tabelle 12:** Referenzbereiche für das Differentialblutbild nach KRAFT u. DÜRR (2005)

	relative Zahlen (%)	absolute Zahlen (/µl)	SI (G/l)
Stabkernige Granulozyten	0-4	0-500	0-0,5
Segmentkernige Granulozyten	55-75	3.000-9.000	3-9
Eosinophile	0-6	40-600	0,04-0,6
Lymphozyten	13-30	1.000-3.600	1-3,6
Monozyten	0-4	40-500	0,04-0,5
Basophile	< 1	0-40	0-0,04

### 1.2.1.5. Retikulozyten

Die manuelle Retikulozytenzählung erfolgte nach Färbung der Retikulozyten mit Brilliantkresylblau (1 %) im Ölimmersionsfeld mit dem Lichtmikroskop OLYMPUS CX31 (OLYMPUS COOPERATION, Tokyo). Zunächst wurde die relative Retikulozytenzahl ermittelt. Sie gibt das relative Verhältnis der Retikulozyten in Prozent von 100 Ec an. Anschließend erfolgte die Berechnung der korrigierten und absoluten Retikulozytenzahl nach folgenden Formeln:

$$\text{Korrigierte Retikulozytenzahl (\%)} = \frac{\text{Hämatokrit des Patienten (\%)} \times \text{Retikulozyten (\%)}}{\text{Hämatokrit 45 \%}}$$

$$\text{Absolute Retikulozytenzahl (/}\mu\text{l)} = \frac{\text{Retikulozytenzahl (\%)} \times \text{Erythrozytenzahl (10}^6\text{/}\mu\text{l)}}{100}$$

Bezieht man sich zur Bestimmung der Regenerationsstufen auf die korrigierten Retikulozytenzahlen (KLAG et al., 1993), so erfolgt die Einteilung wie folgt: < 1 % nichtregenerative Anämie, 1-3 % schwache Regeneration, > 3 % mässige bis starke Regeneration (KRAFT,

2005). Bezieht man sich auf die absolute Retikulozytenzahl, so ist die Anämie bei Retikulozyten zwischen 0 bis < 60.000/ $\mu\text{l}$  nicht, bei 60.000 bis < 150.000/ $\mu\text{l}$  ggr., bei 150.000 bis 300.000/ $\mu\text{l}$  mässig und bei > 500.000/ $\mu\text{l}$  stark regenerativ (WEISS und TVEDTEN, 2004).

### 1.2.1.6. Erythrozytenagglutination

Um eine echte Agglutination von einer Rouleauxbildung unterscheiden zu können, wurde ein Tropfen EDTA-Blut auf einen Objektträger aufgetragen und mit einem Tropfen 0,9 %-iger Kochsalzlösung vermischt. Wenn makroskopisch keine Agglutination sichtbar war, erfolgte die mikroskopische Beurteilung.

Blieb die Agglutination bestehen, erfolgte die Einteilung in Grad 1+ bis 4+. Außerdem wurden die Ec dreimal mit einer 0,9 %-igen Kochsalzlösung „gewaschen“. Dafür wurde zunächst das EDTA-Blut für 1-2 min bei 1000xg zentrifugiert und das überstehende Plasma vorsichtig mit einer Pipette abgezogen. Danach wurde das Blut mit 2-3 ml einer 0,9 %-igen Kochsalzlösung gemischt und erneut zentrifugiert. Dieser Vorgang wurde zweimal wiederholt und nach jedem Zentrifugieren der Überstand entfernt. Nach dem Waschen der Ec wurde die Agglutination erneut überprüft. Ließ sich makroskopisch keine Agglutination feststellen, so erfolgte die Beurteilung erneut mikroskopisch. Bei positiver Reaktion lag eine sogenannte persistierende Autoagglutination vor (KOHN, 2011).

### 1.2.1.7. Klinisch-chemische Blutuntersuchung

Im Notdienst erfolgte die Bestimmung von Natrium, Kalium, Glukose und Harnstoff (aus Heparinplasma) bis Juni 2005 mit dem ELECTROLYTE-14+-ANALYZER (NOVA BIOMEDICAL GmbH, Rödermark) und von Juni 2005 bis Mitte Januar 2008 mit dem Stat Profile Critical CareXpress (NOVA BIOMEDICAL GmbH, Rödermark). Danach wurden Natrium, Kalium, Glukose, ionisiertes Kalzium und Blutgase mit dem GEM Premier 3000 (INTRUMENTATION LABORATORY GmbH, Kirchheim) ermittelt.

Mit dem Reflovet® Plus (SCIL ANIMAL CARE COMPANY GmbH, Viernheim) wurden im Notdienst vereinzelt blutchemische Parameter bestimmt wie Kreatinin, ALT, AST, AP, GLDH, Bilirubin, Harnstoff, Kalium und Glukose. Das Gesamteiweiß (Total Solids) wurde im Notdienst mit einem Refraktometer (EUROMEX, Holland) ermittelt. Die Globulin-konzentration wurde aus der Differenz von Totalprotein abzüglich Albumin errechnet.

Routinemäßig wurden diese Werte ebenso wie Protein und Albumin von Januar-Mai 2003 mit dem Analysegerät Cobas Mira (ROCHE DIAGNOSTICS, Mannheim), seit Juni 2003 mit dem Analysegerät Konelab 30i und seit November 2009 mit dem Konelab 60i (THERMO ELECTRON GmbH, Dreieich) bestimmt. Die Referenzwerte für die klinisch-chemischen Blutparameter sind in Tabelle 13 aufgeführt.

**Tabelle 13:** Klinikeigene Referenzwerte für die klinisch-chemischen Blutparameter (<sup>1</sup>< 20kg, <sup>2</sup>> 20 kg)

Parameter	Referenzbereich konventionell	konv. Einheit	Referenzbereich SI	SI Einheit
Natrium	140-150	mmol/l	140-150	mmol/l
Kalium	3,6-4,8	mmol/l	3,6-4,8	mmol/l
Glukose	81-112	mg/dl	4,5-6,2	mmol/l
Harnstoff	21-60	mg/dl	3,5-10,0	mmol/l
Kreatinin	0,6-1,2 <sup>1</sup> (-1,4) <sup>2</sup>	mg/dl	53-106 <sup>1</sup> (-124) <sup>2</sup>	µmol/l
Calcium gesamt	2,5-2,9	mmol/l	2,5-2,9	mmol/l
Phosphor	0,96-1,6	mmol/l	0,96-1,6	mmol/l
ALT	0-76	U/l	< 76	IE/l
AP	0-97	U/l	< 97	IE/l
AST	0-41	U/l	< 41	IE/l
GLDH	0-8,4	U/l	< 8,6	IE/l
Protein	5,4-6,6	g/dl	54-66	g/l
Albumin	2,8-3,6	g/dl	28-36	g/l
Globulin	< 4,0	g/dl	< 40	g/l
Bilirubin	0-0,3	mg/dl	< 5,1	µmol/l

### 1.2.1.8. Plasmatische Gerinnung, Antithrombin

Die Bestimmung der plasmatischen Gerinnung erfolgte aus Citratplasma mit dem Koagulometer nach SCHNITGER und GROSS (AMELUNG, Lemgo). Zur Bestimmung der PT (in Sek.) wurde bis zum 12.07.2009 das Reagenz „Hepato Quick“ (ROCHE DIAGNOSTICS, Mannheim) und zur Ermittlung der aPTT (in Sek.) das Reagenz „Pathromtin SL“ (DADE BEHRING, Marburg) eingesetzt. Seit dem 13.07.09 wurde zur Ermittlung der PT das Reagenz „Thromborel® S“ (SIEMENS Healthcare Diagnostic, Eschborn) und zur Ermittlung der aPTT das Reagenz C.K. Prest® 2 verwendet (DIAGNOSTIKA STAGO S.A.S, Asnières-sur-Seine).

Mit der Reagenzumstellung erfolgte eine Anpassung der Referenzwerte (Tab. 14). Zur Bestimmung von Antithrombin wurden die Reagenzien „AT III modular Reagent“ (A1+TH1) (TECHNOCHROM GmbH, Wien) sowie die Pufferlösung „AT III, A1“ (pH 7,5) (TECHNOCHROM GmbH, Wien) eingesetzt. Die Bestimmung erfolgte aus Citratplasma in dem Analysegerät Konelab 30i/60i (THERMO ELECTRON GmbH, Dreieich).

Im Notdienst wurden die Proben nach sofortigem Abzentrifugieren eingefroren (-20°C) und die Gerinnung am nächsten Tag routinemäßig bestimmt. Als Referenzbereich wurden laboreigene Werte herangezogen.

Eine DIC wurde diagnostiziert, wenn  $\geq 3$  der folgenden Veränderungen vorlagen: Tc < 165 G/l, PT > 20,4<sup>1</sup>/25,0<sup>2</sup> Sek., aPTT > 18,2<sup>1</sup>/13,1<sup>2</sup> Sek., AT < 80 %, Vorliegen von Schistozysten im Blutausstrich sowie eine Fibrinogenkonzentration < 1,8 g/l.

In Tabelle 14 sind die laboreigenen Referenzwerte für die plasmatische Gerinnung und für AT aufgelistet.

**Tabelle 14:** Laboreigene Referenzwerte für die plasmatische Gerinnung, PT: Prothrombinzeit, aPTT: aktivierte partielle Thromboplastinzeit, bis 12.07.09<sup>1</sup>, ab 13.07.09<sup>2</sup>, AT: Antithrombin

Parameter	Minimum	Maximum	Minimum	Maximum
aPTT (Sek.)	13,2 <sup>1</sup>	18,2 <sup>1</sup>	10,0 <sup>2</sup>	13,1 <sup>2</sup>
PT (Sek.)	14,6 <sup>1</sup>	20,4 <sup>1</sup>	16,5 <sup>2</sup>	25,0 <sup>2</sup>
AT (%)	88,7	121,7		
Fibrinogen (g/l)	1,8	3,5		

### 1.2.1.9. Urinanalyse

Bei einigen Hunden wurde zu Beginn der Therapie eine Harnuntersuchung durchgeführt. Der Harn wurde entweder spontan oder mittels Zystozentese gewonnen. Zur Diagnostik wurden die Harnteststreifen Combur 9-Test (ROCHE DIAGNOSTICS, Mannheim) herangezogen. Die Auswertung erfolgte visuell und semiquantitativ. Durch Zentrifugieren der Harnprobe wurde das Harnsediment gewonnen. Dessen Beurteilung fand bei 40-facher Vergrößerung unter dem Lichtmikroskop statt.

### 1.2.1.10. Röntgen- und Ultraschalluntersuchungen

Ausgewertet wurden die Befunde der radiologischen Untersuchung von Thorax und Abdomen sowie die Befunde der sonographischen Untersuchung des Abdomens. Insbesondere wurde auf Organomegalie (Spleno- u./o. Hepatomegalie), Flüssigkeitsansammlung in den Körperhöhlen und auf Umfangsvermehrungen geachtet.

Die Röntgenaufnahmen wurden mit dem Röntgengerät Optimus (PHILIPS, Hamburg) und die Sonographie von 2003-2005 mit dem Ultraschallgerät Kontron V 3.00, von 2006-2009 mit dem ESAOTE Megax GPX (ESAOTE BIOMEDICA Deutschland GmbH, Köln) und seit 2010 mit dem LOGIQ P6 (GE HEALTHCARE, München) durchgeführt.

## 1.2.2. Weiterführende Untersuchungen

### 1.2.2.1. Knochenmarkpunktion

Bei einigen Hunden wurde eine Knochenmarkpunktion vorgenommen. Die Entnahme erfolgte aus dem Tuberculum majus humeri oder aus dem Sternum. Die Ausstriche wurden anschließend nach May-Grünwald gefärbt und hinsichtlich Zellzahl, Zelltyp und Zellmorphologie untersucht. Bei der Beurteilung wurde besonders auf Anzeichen für Regeneration (vermehrtes Auftreten von Proerythroblasten bzw. Megakaryozyten), auf die Fähigkeit der Zellen zur Ausreifung sowie auf Malignitätskriterien geachtet.

### 1.2.2.2. Ausschluss von Infektionskrankheiten

Zum Ausschluss einer sekundären IHA wurden die Hunde auf Infektionskrankheiten untersucht. Die Antikörperbestimmung erfolgte im Serum mittels Immunfluoreszenz oder ELISA. Der Nachweis von Erreger-DNA erfolgte mittels Polymerase-Ketten-Reaktion (PCR) aus EDTA-Vollblut.

Die meisten Tiere wurden auf eine Infektion mit Anaplasmen (*Anaplasma phagocytophilum*) (IFAT, PCR) und Babesien (*Babesia canis*) (IFAT, PCR) getestet. Einige Hunde wurden zudem auf hämotrophe Mykoplasmen (*Mykoplasma haemocanis*) (PCR) und Borrelien (*Borrelia burgdorferi*) (quantitativ/qualitativ C6, ELISA) untersucht. Hunde mit Auslandsanamnese wurden zusätzlich auf Ehrlichien (*Ehrlichia canis*) (IFAT, PCR), Leishmanien (*Leishmania infantum*) (ELISA, PCR) und seltener auf Dirofilarien (*Dirofilaria immitis*) (ELISA, Knott-Test) untersucht.

Die Untersuchungen wurden in der Regel am Institut für Vergleichende Tropenmedizin und Parasitologie (LUDWIG-MAXIMILIANS-UNIVERSITÄT, München) durchgeführt. Einige Proben wurden zu IDEXX (IDEXX LABORATORIES, Ludwigsburg) oder LABOKLIN (LABOKLIN GMBH & Co. KG, Bad Kissingen) geschickt.

### 1.2.2.3. Direkter Coombs-Test

Der Nachweis antierythrozytärer Antikörper verschiedener Immunglobulinklassen sowie der Komplementkomponente C3b auf der Ec-Oberfläche erfolgte teilweise an der Klinik für kleine Haustiere der FU Berlin, jedoch größtenteils an der Tierärztlichen Hochschule Hannover (Arbeitsgruppe Immunologie). Zunächst wurden mindestens 0,5 ml EDTA Blut für etwa 30 min bei 37°C inkubiert. Währenddessen wurden je 20 µl eines spezifischen Antiserums und Kontrollen in den Verdünnungen 1:20, 1:40 und 1:80 in 96-fach Rundbodenplatten pipettiert. Es wurden folgende Antiseren verwendet: rabbit anti-dog IgG (H+L) (DIANOVA, Hamburg), goat anti-dog IgM (µ-chain) (BETHYL LABORATORIES Inc., Montgomery) und goat anti-dog C<sub>3b</sub> (CAPPEL, Durham). Nach der Vorinkubation wurden die Ec dreimal mit auf 37°C temperiertem Phosphate Buffered Saline (PBS, DULBECCO, BIOCHROM, Berlin) gewaschen. Die in PBS aufgemischten Ec wurden pro Waschvorgang 3 Minuten lang bei 2.500 Umdrehungen zentrifugiert. Die Spülflüssigkeit und der „Buffy coat“ wurden von den Ec vorsichtig abgesaugt. Zwischen jedem Waschvorgang wurden die Ec mit PBS in den Waschröhrchen erneut aufgemischt und zentrifugiert. Anschließend wurde für jeden Testversuch eine Ec-Verdünnung von 1:40 hergestellt. Dazu wurden 25 µl des gewaschenen Ec-Konzentrats zu 975 µl R2F-Lösung gegeben. Die R2F-Lösung besteht aus dem Flüssigmedium RPMI 1640 mit 2,0 g/l NaHCO<sub>3</sub> und 5 mg/l Phenolrot (BIOCHROM, Berlin) und 10 %-igem Zusatz fetalen Kälberserums (BIOCHROM, Berlin). Von der Ec-Suspension wurden jeweils 20 µl zu den vorgelegten Antiseren/Kontrollen in die Mikrotiterplatte pipettiert. Die Inkubation erfolgte jeweils bei 4°C (Kaltansatz) und 37°C (Warmansatz). Nach 1-2 Stunden Inkubation wurde der Test abgelesen. Ein negatives Testergebnis lag vor, wenn sich in der Vertiefung der Mikrotiterplatten ein scharf begrenzter „Ec-Knopf“ gebildet hatte. Als positiv wurde der Test bewertet, wenn eine Agglutination der Ec stattgefunden hatte.

### 1.2.2.4. Thrombozyten-gebundene Antikörper

Diese Untersuchung wurde von der Arbeitsgruppe Immunologie an der Tierärztlichen Hochschule Hannover mittels Durchflusszytometrie mit Doppelfluoreszenz (Gerät: FACScan, BECTON-DICKINSON, Heidelberg) durchgeführt. Die separierten, gewaschenen Thrombozyten (Tc) wurden mit einem monoklonalen Antikörper (Ak) gegen Tc-Antigene (mAK 17-15, Code: 3W-098) und einem Phycoerythrin-konjugierten polyklonalen Antikörper (rotfluoreszierender Ak) gegen Maus-Immunglobuline markiert, wodurch Partikel in Tc-Größe, die aber keine Tc darstellen (z. B. Ec-Fragmente) von Tc unterschieden und von der Analyse ausgeschlossen werden können. Mit Hilfe eines Fluorescein-konjugierten polyklonalen Ak (goat-anti-dog IgG [H+L] grünfluoreszierender Ak) gegen canines Immunglobulin

wurden jene Tc ermittelt, die mit Ak beladen waren. Mit jeder Patientenprobe wurde gleichzeitig Blut eines gesunden Kontrolltieres mit untersucht (KOHN et al., 2000a).

### 1.2.3. Therapie und Verlauf

Die Auswertung von Therapie- und Krankheitsverlauf erfolgte bei Hunden mit pIHA oder Evans' Syndrom. Viele Hunde wurden in der akuten Krankheitsphase zur Intensivüberwachung stationär aufgenommen. Beurteilt wurde die Dauer der stationären Überwachung. Hunde mit schwerer Anämie und stark reduziertem Allgemeinbefinden erhielten **Bluttransfusionen** mit frischem Vollblut (ca. 20 ml/kg), Ec-Konzentrat (ca. 10 ml/kg) oder Oxyglobin® (ca. 5-10 ml/kg/d) (BIOPURE Corporation, Cambridge). Hunde, bei denen der Verdacht einer DIC bestand, erhielten frisch gefrorenes Plasma (ca. 10 ml/kg). Ausgewertet wurden Art und Anzahl der verabreichten Blutprodukte.

Zur Rehydrierung und Verhinderung von Komplikationen wie DIC erhielt ein Großteil der Tiere zusätzlich **Infusionen** mit kristalloiden Lösungen (Sterofundin®, Sterofundin ISO® oder Sterofundin® mit Glukose 5 % 1:2 [BRAUN Melsungen AG, Melsungen]), z. T. mit Kaliumzusatz.

Die meisten Hunde erhielten am Tag der Erstvorstellung eine einmalige intravenöse Injektion mit Prednisolon-21-hydrogensuccinat (Solu Decortin H® 5-10 mg/kg i.v. [MERCK KGaA, Darmstadt]). Danach wurden alle Tiere mit Prednisolon® (CP-PHARMA, Main) in einer initialen Dosierung von ca. 1-1,5 mg/kg 2x/d p.o. behandelt.

Nach ungefähr 2 Wochen wurde die Prednisolon-Dosis schrittweise, zirka alle 2 Wochen, um 1/4-1/5 unter regelmäßiger Hkt-Kontrolle gesenkt. Hunde, die an einer besonders schweren Anämie (intravaskuläre Hämolyse, persistierende Agglutination), unzureichender Ec-Regeneration oder an einem Rezidiv litten, erhielten zusätzlich **Zytostatika** wie Ciclosporin initial ca. 10 mg/kg/d (Atopica®, NOVARTIS Pharma GmbH, Nürnberg), Cyclophosphamid ca. 50 mg/m<sup>2</sup> p.o. 4 d/Woche (Endoxan®, EURIM-PHARM Arzneimittel GmbH, Saaldorf-Surheim), Leflunomid ca. 2-4 mg/kg/d p.o. (Arava®, AVENTIS Pharma Deutschland GmbH, Bad Soden) oder wurden mit humanen Immunglobulinen (ca. 0,5-1 g/kg i.v. über 4-6 h) behandelt. Einige dieser Hunde erhielten Zytostatika bereits am Anfang der Therapie, bei anderen erfolgte der Einsatz erst Wochen oder Monate nach Diagnosestellung, z. B. nach einer Rezidiventwicklung oder bei Entwicklung starker Nebenwirkungen der Glukokortikoide.

Um den Einfluss der Behandlungsprotokolle auf das Kurzzeitüberleben der Hunde untersuchen zu können, wurden die Tiere in 2 Behandlungsgruppen eingeteilt: Hunde der Gruppe P erhielten ausschließlich Prednisolon und Hunde der Gruppe PC wurden zusätzlich mit Ciclosporin behandelt. Die Hunde wurden nicht in die Behandlungsgruppen eingeteilt, wenn sie Ciclosporin erstmalig nach Tag 14 erhielten oder mehr als ein oder andere Zytostatika als Ciclosporin eingesetzt wurden.

Des Weiteren erhielten die meisten Hunde **Antibiotika** (Doxycyclin: ca. 5 mg/kg 2x/d p.o. [Doxyseptin®, VÉTOQUINOL S.A., Lure], Amoxicillin/Clavulansäure: ca. 12,5 mg/kg 2x/d p.o./i.v. [Amoxiclav®, CP-PHARMA Handelsgesellschaft mbH, Burgdorf, oder Synulox®, PFIZER, Berlin], Enrofloxacin: ca. 5 mg/kg 1x/d p.o./s.c. [Baytril® BAYER ANIMAL HEALTH GmbH, Leverkusen], Marbofloxacin: ca. 2 mg/kg 1x/d p.o./i.v.

[Marbocyl®, VÉTOQUINOL S.A., Lure]) und **Gastroprotektiva** wie H<sub>2</sub>-Rezeptorantagonisten (Ranitidin: ca. 1 mg/kg 2x/d p.o./i.v. [Ranitidin®, RATIOPHARM GmbH, Ulm]), Protonenpumpenhemmer (Omeprazol: ca. 1 mg/kg 2x/d p.o. [Omeprazol®, RATIOPHARM GmbH, Ulm]) und Antazida (Sucralfat: ca. 20-40 mg/kg 2x/d p.o. [Ulcogant® MERCK KGaA, Darmstadt]). Tiere mit starker Agglutination wurden mit niedrig dosiertem **Aspirin** (ca. 0,5 mg/kg p.o. 1x/d [ASS®, RATIOPHARM GmbH, Ulm]) und/oder unfraktioniertem **Heparin** (ca. 50-200 IU/kg s.c. 3x/d [Heparin-Natrium®, BRAUN Melsungen AG, Melsungen]) behandelt, um einer TE vorzubeugen. Bei den meisten Hunden wurden anfänglich tägliche Blutbildkontrollen durchgeführt. Nach der stationären Entlassung verlängerten sich die Kontrollintervalle in Abhängigkeit vom Hkt-Anstieg und vom Allgemeinbefinden des Tieres. Ein Ansprechen auf die Therapie lag dann vor, wenn der Hkt auf  $\geq 0,30$  l/l anstieg.

Ein **Rezidiv** lag vor, wenn nach Erreichen des Referenzbereiches der Hkt erneut auf  $< 0,35$  l/l absank. Bei Hunden mit Evans' Syndrom galt zudem ein Abfall der Tc unter den Referenzbereich ( $< 165$  G/l) als Rezidiv. In die Auswertung der Rezidivrate wurden nur Hunde einbezogen, die über einen Zeitraum von mind. 90 Tagen bzw. bis zur Rezidiventwicklung in ihrem Krankheitsverlauf verfolgt werden konnten.

Die **Letalitätsrate** wurde für den Zeitraum der ersten 14 Tage sowie für die ersten 12 Monate nach Erstvorstellung ermittelt. Von der Überlebensanalyse ausgeschossen wurden Hunde, deren Krankheitsverlauf nur über einen begrenzten Zeitraum überwacht werden konnte sowie Hunde, die infolge anderer Erkrankungen euthanasiert wurden oder verstarben.

#### 1.2.4. Komplikationen der piHA und Nebenwirkungen der medikamentellen Therapie

Ein Schwerpunkt dieser Arbeit lag auf der Erfassung von Komplikationen, die infolge der piHA bzw. infolge der medikamentellen Therapie innerhalb der ersten 14 Tage nach Erstvorstellung auftraten.

#### 1.2.5. Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung erfolgte mit dem Statistikprogramm SPSS 20.0 (SPSS GMBH SOFTWARE, München). Für die Beschreibung der Verteilung der untersuchten Laborparameter wurden Minimum, Maximum und Median verwendet. Das arithmetische Mittel wurde mit MW (Mittelwert) und der Median wurde mit M abgekürzt.

Zur graphischen Darstellung wurden Balkendiagramme und Box-Plots verwendet. Die Kaplan-Meier-Methode wurde eingesetzt, um den Effekt der Behandlung auf das Überleben der Tiere zu ermitteln und um die Überlebenskurven verschiedener Behandlungsgruppen vergleichend darzustellen.

Der Mann-Whitney-U-Test wurde benutzt, um verschiedene Parameter (PCV, Leukozytenzahl, stabkernige neutrophile Granulozyten, Tc-Zahl, Retikulozytenzahl, Harnstoff, Kreatinin, Protein, Albumin, Bilirubin, ALT, AST, GLDH, aPTT, PT, AT) zwischen Hunden, die innerhalb der ersten 14 Tage verstarben (Gruppe 1) und Hunden, die länger als 14 Tage lebten (Gruppe 2), zu vergleichen. Um den Zusammenhang zwischen Überleben und anderen nicht numerischen Parametern wie Geschlecht, Hämolyse und DIC zu ermitteln, wurde der Chi-

Quadrat-Test verwendet. Der Wilcoxon-Test wurde eingesetzt, um die Veränderung der Parameter innerhalb der einzelnen Gruppen zu untersuchen.

Bei Fallzahlen unter 10 Tieren wurde die Signifikanz exakt ermittelt.

Mit Hilfe der Cox-Regressions-Analyse wurde die prognostische Relevanz für folgende initial erhobene Parameter ermittelt: Geschlecht, Alter, Ikterus, Fieber, Art der Hämolyse, Anzahl erhaltener Transfusionen, Ec-Agglutination, persistierende Ec-Agglutination, PCV, Leukozytenzahl, stabkernige neutrophile Granulozyten, Tc-Zahl, Retikulozytenzahl, Harnstoff, Kreatinin, Protein, Albumin, ALT, AST, GLDH, Bilirubin, PT und aPTT. Zur Berechnung wurden die jeweiligen Referenzwerte herangezogen und für das Eintreffen des Negativereignisses (z. B. erhöhte ALT oder erniedrigtes Albumin) der Wert 1 verwendet. Es wurde zunächst eine univariate Cox-Regressions-Analyse mit allen angegebenen Parametern durchgeführt. Parameter, die in der univariaten Analyse einen statistisch signifikanten Einfluss ( $p = 0,05$ ) auf das Überleben der Tiere hatten, wurden in der multivariaten Cox-Regressions-Analyse auf ihre Wechselwirkung untereinander untersucht.

## IV. Ergebnisse

Zwischen Januar 2003 und Dezember 2011 wurde bei 366 Hunden ein direkter Coombs-Test (DAT) durchgeführt. Der DAT war bei 187 Hunden positiv, bei 177 Hunden negativ und bei 2 Hunden aufgrund persistierender Agglutination nicht auswertbar. Eine primäre IHA wurde bei 135 Hunden vermutet. 63 Hunde hatten eine sekundäre IHA, 153 Hunde eine nicht immunbedingte Anämie und bei 15 Hunden konnte die Anämie nicht zugeordnet werden (Abb. 1).

Coombs-Test gesamt: 366		
<b>Positiv: 187</b>	<b>Negativ: 177</b>	<b>Nicht auswertbar: 2</b>
Primäre IHA: 114	Primäre IHA: 19	Primäre IHA: 2
Sekundäre IHA: 61	Sekundäre IHA: 2	
Ohne Zuordnung: 9	Ohne Zuordnung: 6	
Nicht immunbedingt: 3	Nicht immunbedingt: 150	

**Abbildung 1:** Coombs-Test-Ergebnisse bei 366 Hunden zwischen Januar 2003 und Dezember 2011

### 1. Hunde mit primärer immunhämolytischer Anämie

Die Diagnose pIHA (n = 135) beruhte auf dem Vorliegen einer hämolytischen Anämie (Hkt < 0,35 l/l), dem Nachweis von zahlreichen Sphärozyten im Blutaussstrich (n = 101/111), einem positiven Coombs-Test Ergebnis (n = 114), einer makroskopischen Objektträgeragglutination (n = 118/126) und auf dem Ausschluss zugrunde liegender Erkrankungen. Die Hunde wurden in 3 Gruppen eingeteilt. Gruppe 1 umfasste 22 Hunde, die innerhalb der ersten 14 Tage infolge der pIHA verstarben oder euthanasiert wurden. Gruppe 2 umfasste 102 Hunde, die länger als 14 Tage lebten. Neun Hunde deren Krankheitsverlauf weniger als 14 Tage verfolgt werden konnte, sowie 2 Hunde, die innerhalb der ersten 14 Tage auf Besitzerwunsch euthanasiert wurden, bildeten die Gruppe X (n = 11).

## 1.1. Signalement

### 1.1.1. Rasse

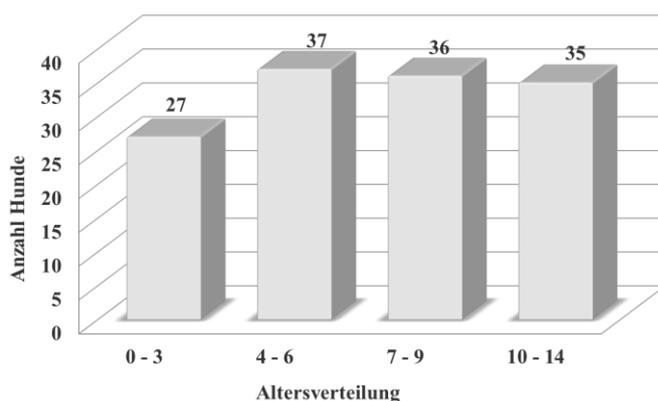
109 Hunde gehörten 47 unterschiedlichen Rassen an, 26 Hunde waren Mischlinge (Tab. 15).

**Tabelle 15:** Rassespektrum der 135 Hunde mit pHA, n: Anzahl der Hunde, WHWT: West Highland White Terrier, DSH: Deutscher Schäferhund

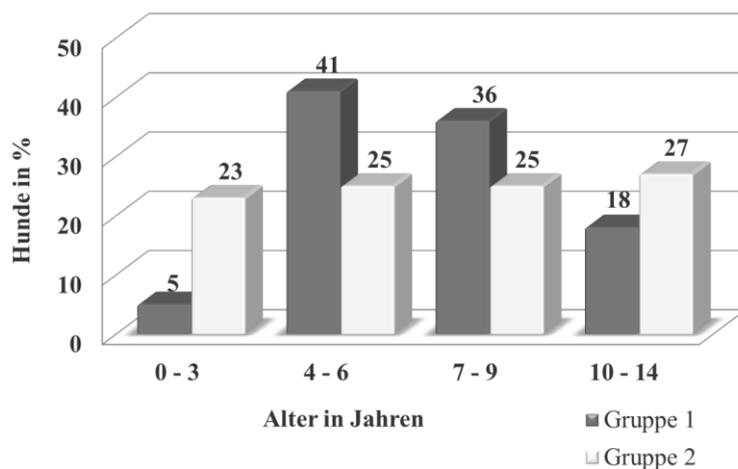
Rasse	n	Rasse	n	Rasse	n	Rasse	n
AC-Schäferhund	1	Cairn Terrier	2	Hovawart	1	Papillon	1
Airdale Terrier	2	Cavalier King Charles Spaniel	1	Irischer Terrier	1	Perro de Presa Mallorquin	1
American Cocker-Spaniel	1	Chihuahua	1	Irischer Setter	5	Pudel	2
American Staffordshire Terrier	4	Cocker Spaniel	15	Jagdterrier	1	Rauhaarteckel	7
Amerikanische Bulldogge	1	Coton de Tulear	1	Jack Russel Terrier	5	Riesenschnauzer	3
Berner Sennenhund	2	Dobermann	2	Kurzhaarteckel	3	Rottweiler	5
Bologneser	1	DSH	6	Labrador	1	Shih Tzu	7
Border Collie	1	Deutsche Dogge	1	Magyar Vizsla	1	Tibet Terrier	4
Boston Terrier	1	Entlebucher Sennenhund	1	Malteser	1	WHWT	3
Boxer	2	Flat Coated Retriever	1	Mischling	26	Zwergschnauzer	1
Briard	1	Fox Terrier	1	Mops	2		
Bullterrier	1	Havanaser	2	Norfolk Terrier	1		

### 1.1.2. Alter

Das Alter der 135 Hunde lag zwischen 0,4-14 Jahren (M 7, MW 7 Jahre). Es waren vor allem mittelalte bis alte Tiere betroffen. In der Gruppe 1 (n = 22) lag das Alter zwischen 2-12 Jahren (M 7, MW 7 Jahre) und in der Gruppe 2 (n = 102) zwischen 0,4-14 Jahren (M 7, MW 7 Jahre). Der Unterschied zwischen beiden Gruppen war nicht signifikant ( $p = 0,631$ ) (Abb. 2).



**Abbildung 2:** Altersverteilung bei 135 Hunden mit pHA

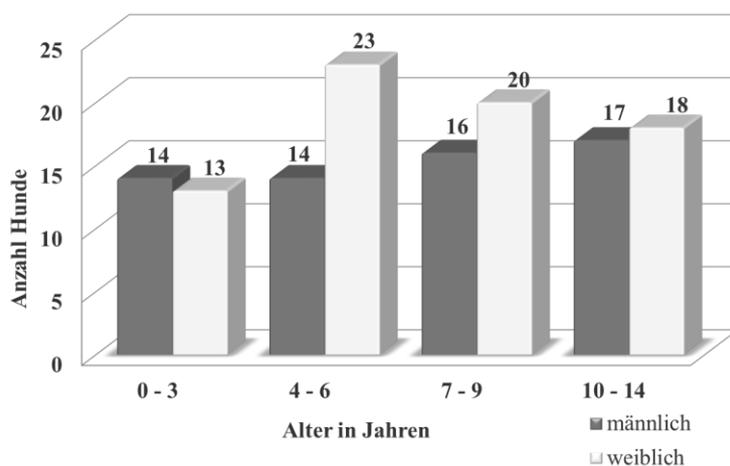


**Abbildung 3:** Altersverteilung bei 135 Hunden mit pIHA im Gruppenvergleich, Gruppe 1: Überlebenszeit  $\leq$  14 Tage (n = 22), Gruppe 2: Überlebenszeit  $>$  14 Tage (n = 102)

### 1.1.3. Geschlecht

Das Geschlechterverhältnis war zugunsten der weiblichen Tiere verschoben. Insgesamt waren 74 Hunde weiblich (25 weiblich kastriert) und 61 Hunde männlich (24 männlich kastriert). In Gruppe 1 waren 10 Hunde weiblich (2 weiblich kastriert) und 12 Hunde männlich (4 männlich kastriert). In der Gruppe 2 waren 59 Hunde weiblich (20 weiblich kastriert) und 43 Hunde männlich (18 männlich kastriert). Es bestand kein signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen ( $p = 0,291$ ).

Abbildung 4 zeigt die Geschlechterverteilung in den einzelnen Altersgruppen.



**Abbildung 4:** Geschlechterverteilung in den einzelnen Altersgruppen bei 135 Hunden mit pIHA

## **1.2. Befunde bei Erstvorstellung**

### **1.2.1. Anamnese**

Die Erkrankungsdauer (n = 132) bis zum Tag der Erstvorstellung lag zwischen 1-50 Tagen (M 3, MW 5 d). Bei 118 Hunden (89 %) betrug die Erkrankungsdauer weniger als 14 Tage (akuter Krankheitsbeginn) (1-11, M 3 d). Dies waren 20 Hunde der Gruppe 1, 88 Hunde der Gruppe 2 und 10 Hunde der Gruppe X. 75 dieser Hunde hatten eine Erkrankungsdauer von  $\leq 3$  Tagen (1-3, M 2 d). Bei 14 Hunden (11 %) entwickelte sich die Anämie langsam über einen Zeitraum von mehr als 14 Tagen (chronischer Krankheitsbeginn). Dies waren 2 Hunde der Gruppe 1, 11 Hunde der Gruppe 2 und ein Hund der Gruppe X. Die vorberichtliche Erkrankungsdauer war bei Hunden der Gruppe 1 im Median signifikant niedriger als bei Hunden der Gruppe 2 (p = 0,031).

Insgesamt waren 62 Hunde (46 %) vorbehandelt worden mit Antiinfektiva (49) (Enrofloxacin, Marbofloxacin, Amoxicillin, Doxycyclin, Metronidazol, Penicillin, Penicillin/Streptomycin, Cephalosporin, Clindamycin), Glukokortikoiden (38) (Dexamethason, Prednisolon, Methylprednisolon), Vitamin K (12), Infusionen (5), Bluttransfusionen (Frischblut) (2), NSAID's (Carprofen, Meloxicam) (5), Antipyretika (Metamizol) (7), Vitamin B (5), Zytostatikum (Cyclophosphamid) (1), Eisen (2), Antihistaminikum (Diphenhydramin) (2), H<sub>2</sub>-Rezeptorantagonist (Cimetidin) (2), Blutdrucksenker/Kalziumkanalblocker (Dihydropyridin) (1), Antiemetikum (Metoclopramid) (2), Herzglykosid (Metildigoxin), ACE-Hemmer (Benazepril) (1) sowie einem Bronchosekretolytikum (Bromhexinhydrochlorid) (1). Ein Hund wurde gegen Durchfall und Erbrechen behandelt und ein anderer Hund erhielt Herzmedikamente (Medikation unbekannt). Drei Hunde litten an Epilepsie und erhielten daher dauerhaft Antiepileptika (Phenobarbital).

31 Hunde waren vorberichtlich im Ausland gewesen. Davon waren 16 Hunde im südlichen Ausland (Italien: 2, Spanien: 4, Portugal: 2, Griechenland/Bulgarien: 1, Frankreich: 3, Kroatien: 2, Türkei: 1, Ungarn: 1), 6 Hunde in Polen, 2 Hunde in Tschechien, 4 Hunde in Österreich, 2 Hunde in Dänemark und ein Hund in den USA. Bei 28 Hunden war die Auslandsanamnese nicht bekannt, bzw. konnte ein Auslandsaufenthalt nicht sicher ausgeschlossen werden.

Vorberichtlich waren den Besitzern Apathie (79), Inappetenz (72), Schwäche (83), gastrointestinale Störungen (40) (Erbrechen (36), Durchfall (12), Erbrechen und Durchfall (8)), Fieber (22), Pigmenturie (29), Meläna (8), Blutungen (6), Orangefärbung der Fäzes (1), Dyspnoe/Tachypnoe (9), PU/PD (9), Anurie (1), Ikterus (3), Gewichtsverlust (2), vermehrtes Speicheln (3), Vaginalausfluss (2), Husten (2), Tachykardie (1), Sandfressen (1) und Krampfanfälle (2) aufgefallen. Zehn Hunde waren kollabiert. Acht Hündinnen waren 1-6 Wochen vor Erkrankungsbeginn läufig und eine Hündin war etwa 4 Wochen vor Erstvorstellung scheinträchtig.

### **1.2.2. Impfung**

Bei 67 Hunden war der Zeitpunkt der letzten Impfung bekannt. Neun Hunde (13 %) waren zwischen 1-4 Wochen vor Erstvorstellung geimpft worden, 6 Hunde (9 %) zwischen der

5.-9. Woche, 12 Hunde (18 %) in der 10.-14. Woche, 5 Hunde (7 %) in der 15.-19. Woche und 35 Hunde (52 %) waren  $\geq 20$  Wochen vor Erstvorstellung geimpft worden (Abb. 5)

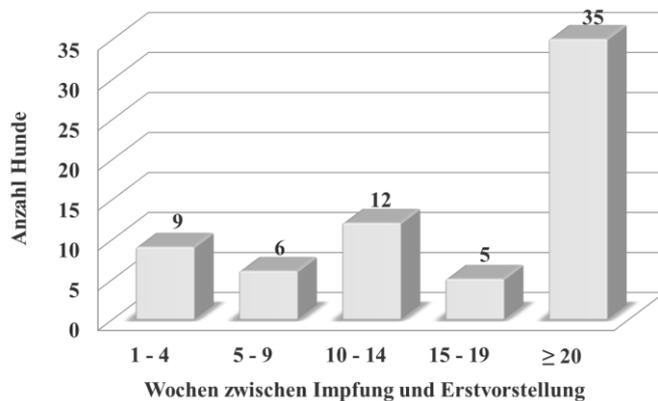


Abbildung 5: Zeitpunkt der Impfung bei 67 Hunden mit pHA

### 1.2.3. Befunde der klinischen Erstuntersuchung

Das **Allgemeinbefinden** (n = 121) war bei 100 Hunden gering- (67) bis mittelgradig (33) gestört und bei 21 Hunden hochgradig gestört (Seitenlage). Dies waren 5 Hunde (24 %) der Gruppe 1, 11 Hunde der Gruppe 2 (12 %) und 5 Hunde der Gruppe X. Die **Schleimhäute** (n = 135) waren bei 103 Hunden (76 %) blass, bei 22 Hunden (16 %) blass-rosa, bei 4 Hunden rosa, ein Hund hatte rote Schleimhäute. 36 Hunde (27 %) waren ikterisch. Dies waren 10 Hunde (45 %) der Gruppe 1, 24 Hunde (23,5 %) der Gruppe 2 und 2 Hunde der Gruppe X. Ein Ikterus zum Zeitpunkt der Erstvorstellung war signifikant mit einer erhöhten Letalität assoziiert ( $p = 0,037$ ).

Die **kapilläre Füllungszeit** (n = 122) war bei 61 Hunden prompt ( $\leq 1$  Sek.), bei 46 Hunden nicht bestimmbar und bei 15 Hunden deutlich verzögert (2-3 Sek.). Die **Rektaltemperatur** (n = 129) lag zwischen 35,2-42,4°C (M 38,8, MW 38,8°C). 14 Hunde waren hypotherm (35,2-38,0°C), 52 hatten Fieber (39,0-42,4°C) und bei 63 lag die Rektaltemperatur im Normbereich (38,1-38,9°C). Fieber hatten 36 % der Hunde aus Gruppe 1 und 42 % der Hunde aus Gruppe 2 ( $p = 0,611$ ). Die **Atemfrequenz** (n = 115) war bei 23 Hunden erhöht ( $> 35/\text{min}$ ), 85 Hunde hatten eine Normopnoe und 7 Hunde hechelten. Die **Herzfrequenz** (n = 105) war bei 60 Hunden erhöht (124-180, M 140, MW 143 Schläge/min). Bei 2 Hunden wurde eine supraventrikuläre Tachyarrhythmie festgestellt. 15 Hunde hatten ein **Herzgeräusch** Grad I-II/VI und 11 Hunde Grad III-IV/VI. Anzeichen einer **erhöhten Blutungsneigung** wiesen 4 Hunde (3%) auf (Petechien (1), großflächige Hämatome (1), Hyphäma, Blutungen aus den Zahnfächern und Petechien (1), Meläna (1)). Die **Lymphknotenpalpation** (n = 107) ergab bei 19 Hunden eine vereinzelte Lymphknotenvergrößerung und eine generalisierte Lymphadenopathie bei 3 Hunden.

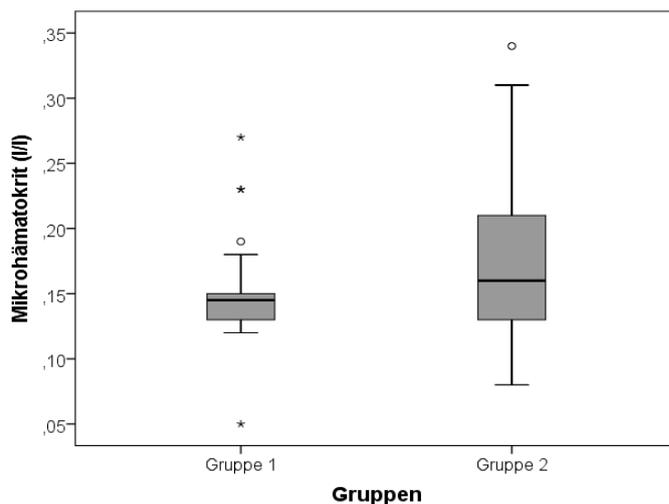
### 1.3. Hämatologische Untersuchung

#### 1.3.1. Hämatokrit, Erythrozytenzahlen und Hämoglobin

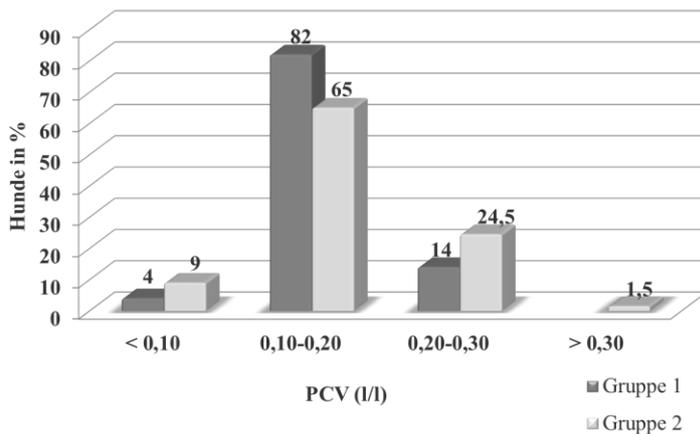
Der **Mikro-Hämatokrit** (n = 135) (PCV) lag bei Erstvorstellung zwischen 0,05-0,34 l/l (M 0,15, MW 0,17 l/l). Bei Hunden der Gruppe 1 lag das PCV zwischen 0,05-0,27 l/l (M 0,15, MW 0,15 l/l), bei den Hunden der Gruppe 2 zwischen 0,08-0,34 l/l (M 0,16, MW 0,17 l/l). Der Unterschied zwischen beiden Gruppen war nicht signifikant (p = 0,285) (Abb. 6). Eine **schwere Anämie** mit einem PCV < 0,20 l/l (M 0,14, MW 0,13, l/l) wiesen initial 98 Hunde (73 %) auf. Dies waren 19 Hunde (86 %) der Gruppe 1, 72 Hunde (71 %) der Gruppe 2 und 7 Hunde der Gruppe X. Bei 15 dieser Hunde (11 %) lag das PCV < 0,10 l/l. Dies waren ein Hund (4 %) der Gruppe 1, 10 Hunde (10 %) der Gruppe 2 und 4 Hunde der Gruppe X. Bei 83 Hunden (61 %) lag das PCV zwischen 0,10-0,20 l/l. Dies waren 18 Hunde (82 %) der Gruppe 1, 62 Hunde (61 %) der Gruppe 2 und 3 Hunde der Gruppe X.

35 Hunde (26 %) hatten eine **mittelgradige Anämie** mit einem PCV zwischen 0,20-0,30 l/l (M 0,24, MW 0,24 l/l). Dies waren 3 Hunde (14 %) der Gruppe 1, 28 Hunde (27 %) der Gruppe 2 und 4 Hunde der Gruppe X.

Eine **geringgradige Anämie** mit einem PCV von 0,34 l/l bzw. 0,31 l/l wurde bei 2 Hunden (1 %) der Gruppe 2 gemessen (Abb. 7).



**Abbildung 6:** Mikro-Hkt an Tag 0 bei 124 Hunden mit pIHA, Gruppe 1: Überlebenszeit ≤ 14 Tage (n = 22), Gruppe 2: Überlebenszeit > 14 Tage (n = 102) (p = 0,285)

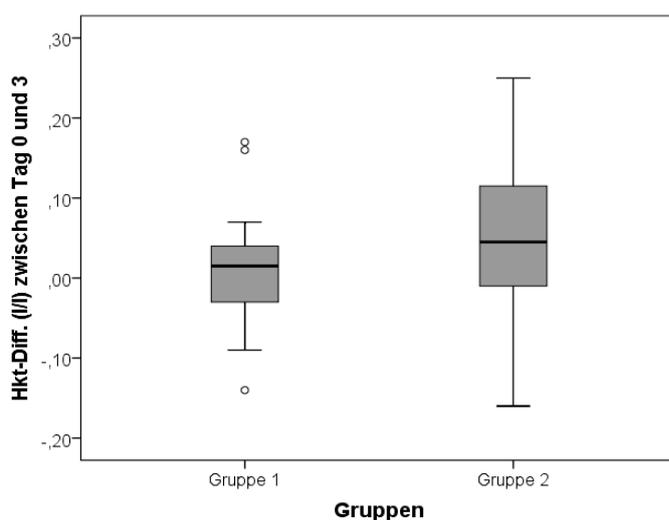


**Abbildung 7:** Schweregrad der Anämie bei 124 Hunden mit pIHA, Gruppe 1: Überlebenszeit  $\leq$  14 Tage (n = 22), Gruppe 2: Überlebenszeit > 14 Tage (n = 102)

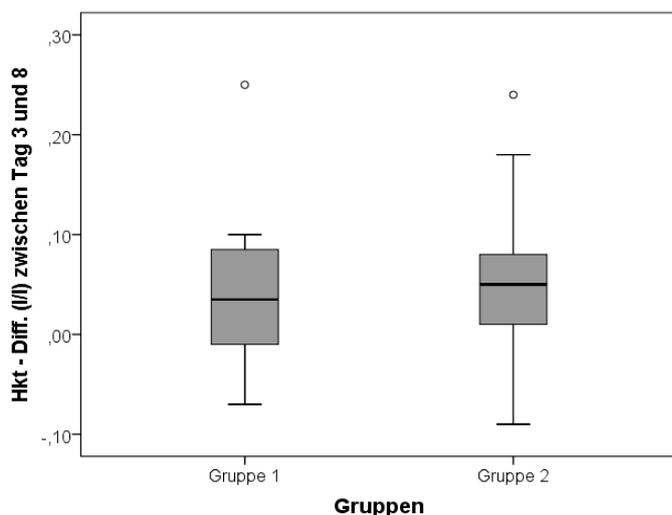
Zwischen Tag 0 und 3 stieg der Mikro-Hkt bei Hunden der Gruppe 1 (n = 19) im Median um +0,02 l/l (-0,14 bis +0,17, MW +0,012 l/l) und bei Hunden der Gruppe 2 (n = 100) um +0,04 l/l an (-0,16 bis +0,25, MW +0,052 l/l). Dies entsprach einem signifikanten Hkt-Anstieg innerhalb der Gruppe 2 (Wilcoxon-Test:  $p = < 0,001$ ). Der Unterschied zwischen beiden Gruppen war nicht signifikant ( $p = 0,058$ ) (Abb. 8).

Zwischen Tag 3 und 8 stieg der Mikro-Hkt bei Hunden der Gruppe 1 (n = 8) im Median um +0,035 l/l (-0,07 bis +0,25, MW +0,050 l/l) und bei Hunden der Gruppe 2 (n = 94) um +0,045 l/l an (-0,09 bis +0,24, MW +0,046 l/l) ( $p = 0,910$ ) (Abb. 9). Der Hkt-Anstieg war innerhalb der Gruppe 2 signifikant (Wilcoxon-Test:  $p = < 0,001$ ).

Tabelle 16 zeigt den Hämatokritverlauf innerhalb der ersten 8 Tage.



**Abbildung 8:** Hkt-Differenz zwischen Tag 0 und 3 bei 119 Hunden mit pIHA, Gruppe 1: Überlebenszeit  $\leq$  14 Tage (n = 19), Gruppe 2: Überlebenszeit > 14 Tage (n = 100) ( $p = 0,058$ )



**Abbildung 9:** Hkt-Differenz zwischen Tag 3 und 8 bei 102 Hunden mit pIHA, Gruppe 1: Überlebenszeit  $\leq$  14 Tage (n = 8), Gruppe 2: Überlebenszeit > 14 Tage (n = 94) (p = 0,910)

**Tabelle 16:** Veränderungen des Mikro-Hkt bei 124 Hunden mit pIHA im Verlauf der Erkrankung, Gruppe 1: Überlebenszeit  $\leq$  14 Tage (n = 22), Gruppe 2: Überlebenszeit > 14 Tage (n = 102), n: Anzahl der Hunde

	Tag 0	Tag 3	Tag 8
Gesamt	0,05-0,34	0,08-0,37	0,11-0,48
Median	0,15	0,20	0,26
n	124	119	103
Gruppe 1	0,05-0,27	0,09-0,31	0,11-0,37
Median	0,15	0,17	0,22
n	22	19	8
Gruppe 2	0,08-0,34	0,08-0,37	0,15-0,48
Median	0,16	0,21	0,26
n	102	100	95

Die **Ec-Zahlen** (n = 135) lagen bei Erstvorstellung zwischen 0,3-5,3 T/l (M 1,9, MW 2,0 T/l). Es bestand kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen (p = 0,386).

Zwischen Tag 0 und 3 fielen die Ec-Zahlen bei Hunden der Gruppe 1 (n = 19) im Median um -0,1 T/l ab (-3,8 bis +2,2, MW -0,3 T/l) und stiegen bei Hunden der Gruppe 2 (n = 100) um +0,5 T/l an (-4,7 bis +4,0, MW +0,6 T/l), was einem signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen (p = 0,005) und einem signifikanten Anstieg der Ec-Zahlen innerhalb der Gruppe 2 entsprach (Wilcoxon-Test: p = < 0,001).

Zwischen Tag 3 und 8 stiegen die Ec-Zahlen bei Hunden der Gruppe 1 (n = 8) im Median um +0,8 T/l (-0,1 bis +2,9, MW +1,0 T/l) und bei Hunden der Gruppe 2 (n = 94) um +0,5 T/l an (-1,7 bis +5,8, MW +0,7 T/l), was einem signifikanten Anstieg innerhalb der Gruppe 1 (Wilcoxon-Test: p = 0,025) und innerhalb der Gruppe 2 (Wilcoxon-Test: p = < 0,001) entsprach. Der Unterschied zwischen beiden Gruppen war nicht signifikant (p = 0,219).

Die **Hämoglobinkonzentration** (n = 134) lag bei Erstvorstellung zwischen 1,2-7,3 mmol/l (M 3,3, MW 3,5 mmol/l). Es bestand kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen (p = 0,979).

Zwischen Tag 0 und 3 stieg die Hb-Konzentration bei Hunden der Gruppe 1 (n = 19) im Median um +0,3 mmol/l (-4,2 bis +3,7, MW -0,1 mmol/l) und bei Hunden der Gruppe 2 (n = 100) um +0,8 mmol/l an (-3,9 bis +7,3, MW +1,1 mmol/l). Im Gruppenvergleich stieg die Hb-Konzentration bei Hunden der Gruppe 2 signifikant stärker an, als bei Hunden der

Gruppe 1 ( $p = 0,016$ ). Innerhalb der Gruppe 2 stieg die Hb-Konzentration zwischen Tag 0 und 3 signifikant an (Wilcoxon-Test:  $p = < 0,001$ ). Bei Hunden der Gruppe 1 bestand keine Signifikanz (Wilcoxon-Test:  $p = 0,748$ ).

Zwischen Tag 3 und 8 stieg der Hb-Wert bei Hunden der Gruppe 1 ( $n = 8$ ) im Median um  $+1,2$  mmol/l ( $-0,2$  bis  $+4,7$ , MW  $+1,4$  mmol/l) und bei Hunden der Gruppe 2 ( $n = 94$ ) um  $+0,8$  mmol/l an ( $-1,9$  bis  $+7,8$ , MW  $+1,0$  mmol/l) ( $p = 0,309$ ). Der Hb-Wert stieg zwischen Tag 3 und 8 sowohl bei den Hunden der Gruppe 1 (Wilcoxon-Test:  $p = 0,017$ ) als auch bei den Hunden der Gruppe 2 (Wilcoxon-Test:  $p = < 0,001$ ) signifikant an.

### 1.3.2. Erythrozytenindizes und Erythrozytenmorphologie

Das **MCV** lag bei Erstvorstellung ( $n = 133$ ) zwischen 46-119 fl (M 76, MW 78 fl). Bei 89 Hunden (67 %) war das MCV erhöht ( $> 72$  fl), bei 8 Hunden (6 %) erniedrigt ( $< 62$  fl) und bei 36 Hunden (27 %) lag das MCV innerhalb des Referenzbereiches.

Die **MCHC** ( $n = 132$ ) lag initial zwischen 16-79 mmol/l (M 21, MW 25 mmol/l). Die Anämie war bei 23 Hunden normochrom (MCHC: 20-22 mmol/l) und makrozytär (MCV: 72-91 fl), bei 19 Hunden normochrom und normozytär (MCV: 63-72 fl) und bei 3 Hunden normochrom und mikrozytär (MCV: 60-61 fl). 34 Hunde hatten eine hypochrome (MCHC: 16-20 mmol/l), makrozytäre (MCV: 81-107 fl) Anämie und 7 Hunde eine hypochrome (MCHC: 17-20 mmol/l), normozytäre Anämie (MCV: 65-71 fl). Das MCHC war bei 46 Hunden erhöht (22-79, M 25, MW 34 mmol/l). Zehn dieser Hunde hatten eine normozytäre (MCV: 62-72 fl), 5 Hunde ein mikrozytäre (MCV: 46-62 fl) und 31 Hunde eine makrozytäre Anämie (MCV: 72-119 fl). 16 Hunde mit erhöhter MCHC hatten eine intravaskuläre Hämolyse.

Im Blutausstrich ließ sich bei 101/105 Hunden (96 %) eine unterschiedlich ausgeprägte **Anisozytose** und bei 101/111 Hunden (91 %) eine deutliche **Sphärozytose** nachweisen. Eine **Polychromasie** wiesen 88/106 Hunde (83 %) auf. Bei 9 Hunden wurde eine **Poikilozytose**, bei 6 Hunden **Schistozyten** und bei 20 Hunden **Anulozyten** im Blutausstrich festgestellt (Tab. 17).

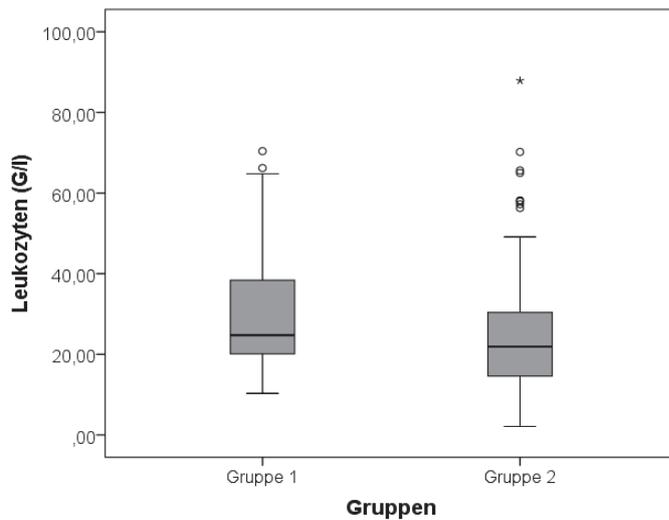
**Tabelle 17:** Erythrozytenmorphologie bei 135 Hunden mit pHA

	Negativ	1+	2+	3+	4+	Positiv (ohne Graduierung)	Keine Angabe
Anisozytose	2	16	32	28		25	31
Polychromasie	18	27	30	10		21	28
Sphärozyten	10	23	26	23	1	28	23
Anulozyten		8	10	1	2		113

### 1.3.3. Leukozyten

Die Leukozytenzahlen ( $n = 135$ ) lagen bei Erstvorstellung zwischen 2,1-87,9 G/l (M 22,2, MW 25,4 G/l). Eine Leukozytose ( $> 14$  G/l) wiesen 111 Hunde (82 %) auf. Dies waren 21 Hunde (95 %) der Gruppe 1 und 82 Hunde (80 %) der Gruppe 2. Bei 18 Hunden lagen die Leukozytenzahlen im Referenzbereich und 6 Hunde (5 %) hatten eine Leukopenie (2,1-5,5 G/l). Initial waren die Leukozytenzahlen bei Hunden der Gruppe 1 im Median höher

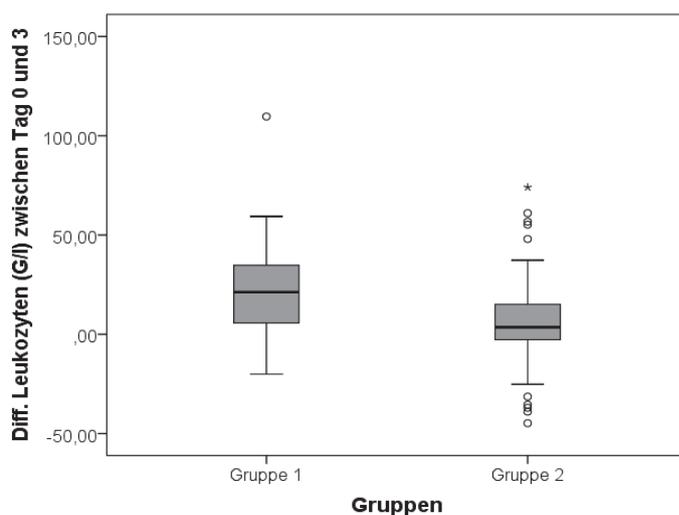
als bei Hunden der Gruppe 2, dieser Unterschied war jedoch nicht signifikant ( $p = 0,058$ ) (Abb. 10).



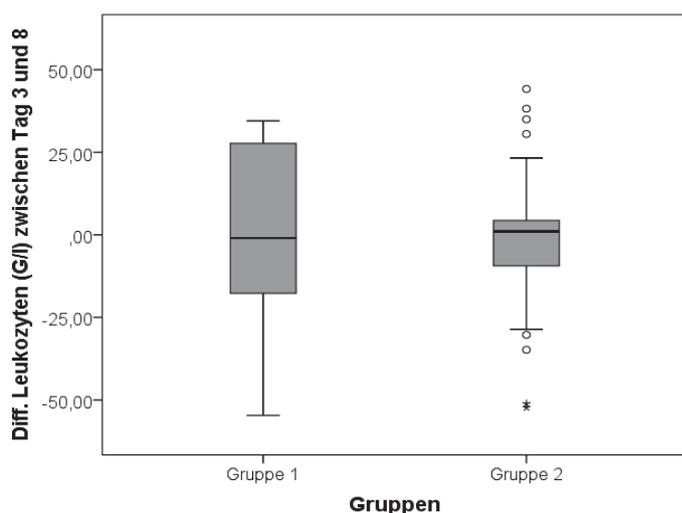
**Abbildung 10:** Leukozytenzahlen (G/l) an Tag 0 bei 124 Hunden mit pIHA, Gruppe 1: Überlebenszeit  $\leq 14$  Tage ( $n = 22$ ), Gruppe 2: Überlebenszeit  $> 14$  Tage ( $n = 102$ ) ( $p = 0,058$ )

Zwischen Tag 0 und 3 stiegen die Leukozytenzahlen bei Hunden der Gruppe 1 ( $n = 19$ ) im Median deutlich (-20,1 bis +109,7, M +21,2, MW +22,1 G/l) und bei Hunden der Gruppe 2 ( $n = 100$ ) (-44,8 bis +74,0, M +3,8, MW +5,6 G/l) geringgradig an. Dies entsprach einem signifikanten Anstieg der Leukozytenzahlen bei Hunden der Gruppe 1 ( $p = 0,008$ ) (Abb. 11). Zwischen Tag 3 und 8 blieben die Leukozytenzahlen bei Hunden der Gruppe 1 ( $n = 8$ ) (-54,7 bis +37,4, M -1,0, MW -0,6 G/l) und bei Hunden der Gruppe 2 ( $n = 94$ ) (-52,3 bis +44,2, M +0,9, MW -1,4 G/l) weitestgehend konstant. Es bestand kein signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen ( $p = 0,955$ ) (Abb. 12).

Tabelle 18 zeigt die Entwicklung der Leukozytenzahlen innerhalb der ersten 8 Tage.



**Abbildung 11:** Differenzen der Leukozytenzahlen (G/l) zwischen Tag 0 und 3 bei 119 Hunden mit pIHA, Gruppe 1: Überlebenszeit  $\leq 14$  Tage ( $n = 19$ ), Gruppe 2: Überlebenszeit  $> 14$  Tage ( $n = 100$ ) ( $p = 0,008$ )



**Abbildung 12:** Differenzen der Leukozytenzahlen (G/l) zwischen Tag 3 und 8 bei 102 Hunden mit pIHA, Gruppe 1: Überlebenszeit  $\leq$  14 Tage (n = 8), Gruppe 2: Überlebenszeit  $>$  14 Tage (n = 94) (p = 0,955)

**Tabelle 18:** Veränderungen der Leukozytenzahlen (G/l) bei 124 Hunden mit pIHA im Verlauf der Erkrankung, Gruppe 1: Überlebenszeit  $\leq$  14 Tage (n = 22), Gruppe 2: Überlebenszeit  $>$  14 Tage (n = 102), n: Anzahl der Hunde

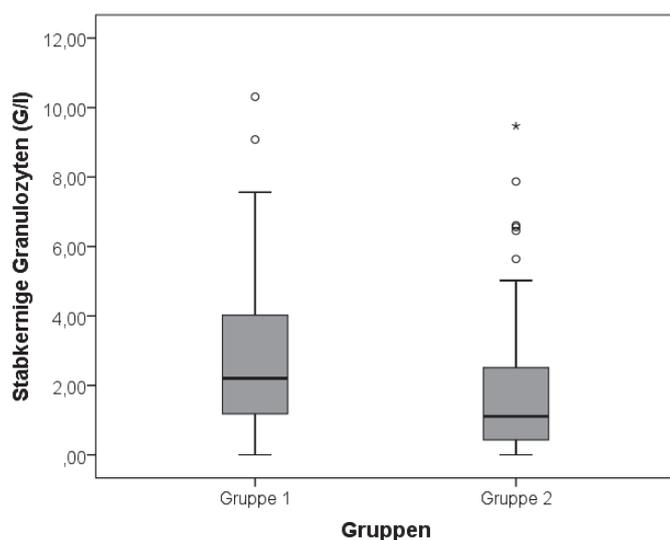
	Tag 0	Tag 3	Tag 8
Gesamt	2,1-87,9	2,3-129,0	4,4-80,6
Median	22,4	28,0	26,3
n	124	119	103
Gruppe 1	10,3-0,4	4,3-129,0	7,3-80,6
Median	24,8	46,1	39,9
n	22	19	8
Gruppe 2	2,1-87,9	2,3-105,6	4,4-76,2
Median	22,0	25,0	25,2
n	102	100	95

### 1.3.4. Manuelles Differentialblutbild

Die Anzahl der **stabkernigen neutrophilen Granulozyten** (n = 114) lag initial zwischen 0-10,3 G/l (M 1,3, MW 2,1 G/l). Eine **Kernlinksverschiebung** ( $>$  0,5 G/l) wiesen 83 Hunde (73 %) auf. Dies waren 16/20 Hunde (80 %) der Gruppe 1, 61/85 Hunde (73 %) der Gruppe 2 und 6 Hunde der Gruppe X. Eine initiale Kernlinksverschiebung war nicht signifikant mit einer erhöhten Letalität verbunden (p = 0,454). Jedoch war die Anzahl der stabkernigen neutrophilen Granulozyten bei Hunden der Gruppe 1 im Median signifikant höher als bei Hunden der Gruppe 2 (p = 0,037) (Abb. 13).

Eine **Neutrophilie** ( $>$  9 G/l) wiesen 97/118 Hunde (82 %) auf. Dies waren 17/21 Hunde (81 %) der Gruppe 1, 73/87 Hunde (84 %) der Gruppe 2 und 7 Hunde der Gruppe X. Eine **Neutropenie** ( $<$  3 G/l) wiesen 2 Hunde (2 %) der Gruppe 2 und ein Hund der Gruppe X auf. 38/117 Hunde (32 %) hatten eine **Lymphopenie** ( $<$  1 G/l). Dies waren 8/21 Hunde (38 %) der Gruppe 1, 28/88 Hunde (32 %) der Gruppe 2 und 2 Hunde der Gruppe X.

Acht Hunde (7 %) hatten eine **Lymphozytose** ( $>$  3,6 G/l). Dies waren 7/88 Hunde (8 %) der Gruppe 2 und ein Hund der Gruppe X. Eine **Monozytose** ( $>$  0,5 G/l) wiesen 97/118 Hunde (83 %) auf. Davon waren 16/21 Hunde (76 %) aus Gruppe 1, 73/88 Hunde (84 %) aus Gruppe 2 und 8 Hunde aus Gruppe X (Tab. 19).



**Abbildung 13:** Stabkernige neutrophile Granulozyten (G/l) bei 104 Hunden mit pIHA, Gruppe 1: Überlebenszeit  $\leq$  14 Tage (n = 20), Gruppe 2: Überlebenszeit  $>$  14 Tage (n = 84) (p = 0,037)

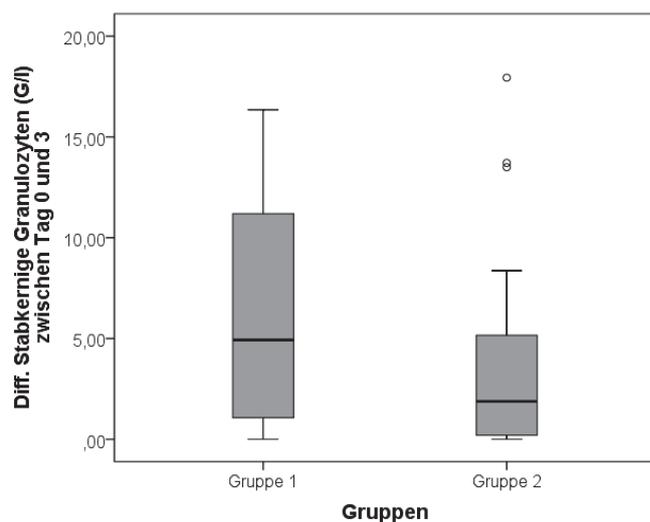
**Tabelle 19:** Manuelles Differentialblutbild bei 118 Hunden mit pIHA, n: Anzahl der Hunde

	n	Min	Max	MW	M	Referenz (G/l)
Stabkernige Granulozyten	114	0	10	2	1	0-0,5
Segmentkernige Granulozyten	118	1	57	21	19	3,0-9,0
Eosinophile Granulozyten	118	0	1	0,1	0	0,0-0,6
Lymphozyten	118	0	7	2	1,5	1-3,6
Monozyten	117	0	16	2	1	0,0-0,5

Zwischen Tag 0 und 3 stieg die Anzahl der stabkernigen neutrophilen Granulozyten bei Hunden der Gruppe 1 (n = 8) im Median um +5 G/l (-0,1 bis +16,0, MW +6 G/l) und bei Hunden der Gruppe 2 (n = 42) um +2 G/l an (0 bis +18, MW +3 G/l). Es bestand kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen (p = 0,168) (Abb. 14).

Innerhalb der Gruppe 1 stiegen die stabkernigen neutrophilen Granulozyten bei 5 Hunden an und fielen bei jeweils einem Hund ab bzw. blieben konstant. Dies entsprach einem signifikanten Anstieg der stabkernigen neutrophilen Granulozyten bei Hunden der Gruppe 1 zwischen Tag 0 und 3 (Wilcoxon-Test: p = 0,046). Innerhalb der Gruppe 2 stiegen die stabkernigen neutrophilen Granulozyten bei 23 Hunden an, fielen bei 13 Hunden ab und blieben bei 3 Hunden konstant. Dies entsprach einem signifikanten Anstieg innerhalb der Gruppe 2 (Wilcoxon-Test: p = 0,018).

Zwischen Tag 3 und 8 blieb die Anzahl der stabkernigen neutrophilen Granulozyten bei einem Hund der Gruppe 1 konstant bei 0 G/l. Bei Hunden der Gruppe 2 (n = 15) blieb die Anzahl der neutrophilen Granulozyten ebenfalls weitestgehend konstant (-3,5 bis +8,9, M -1,0, MW +0,3 G/l). Die Entwicklung der Anzahl der neutrophilen Granulozyten innerhalb der ersten 8 Tage nach Erstvorstellung ist in Tabelle 20 aufgeführt.



**Abbildung 14:** Differenzen der stabkernigen neutrophilen Granulozyten (G/l) zwischen Tag 0 und 3 bei 50 Hunden mit pIHA, Gruppe 1: Überlebenszeit  $\leq$  14 Tage (n = 8), Gruppe 2: Überlebenszeit  $>$  14 Tage (n = 42) ( $p = 0,168$ )

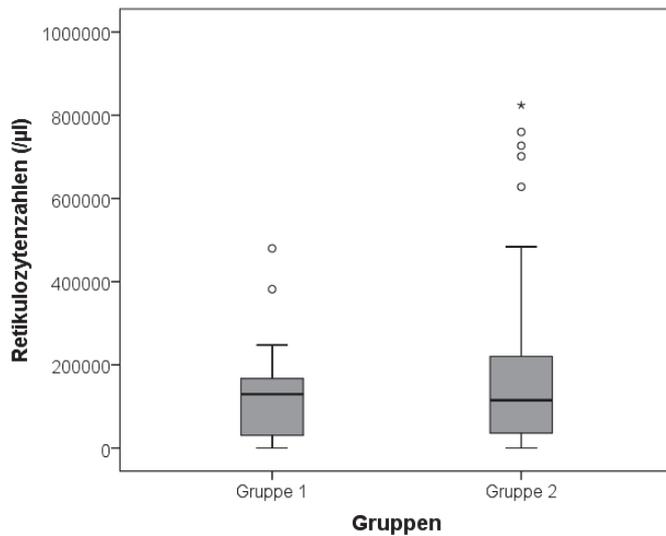
**Tabelle 20:** Veränderungen der Anzahl der stabkernigen neutrophilen Granulozyten (G/l) bei 114 Hunden mit pIHA im Verlauf der Erkrankung, Gruppe 1: Überlebenszeit  $\leq$  14 Tage (n = 20), Gruppe 2: Überlebenszeit  $>$  14 Tage (n = 85), n: Anzahl der Hunde

	Tag 0	Tag 3	Tag 8
Gesamt	0-10	0-18	0-13
Median	1	2	1
n	114	51	28
Gruppe 1	0-10	0-16	0-13
Median	2	5	6,5
n	20	8	2
Gruppe 2	0-9,5	0-18	0-12
Median	1	2	1
n	85	42	26

### 1.3.5. Retikulozyten

Die absoluten Retikulozytenzahlen (n = 123) lagen bei Erstvorstellung zwischen 0-826.800/ $\mu$ l (M 114.800, MW 158.820/ $\mu$ l). Bei Hunden der Gruppe 1 (n = 20) lagen die Retikulozytenzahlen zwischen 0-480.000/ $\mu$ l (M 129.445, MW 137.330/ $\mu$ l) und bei Hunden der Gruppe 2 (n = 94) zwischen 0-824.000/ $\mu$ l (M 114.677, MW 159.391/ $\mu$ l). Der Unterschied zwischen beiden Gruppen war nicht signifikant ( $p = 0,846$ ) (Abb. 15).

Eine **Retikulozytose** ( $> 60.000/\mu$ l) wiesen 79 Hunde (66 %) auf. Dies waren 14 Hunde (70 %) der Gruppe 1, 59 Hunde (64 %) der Gruppe 2 und 6 Hunde der Gruppe X. Die Anämie war bei 41 Hunden (34 %) bei Erstvorstellung **nicht regenerativ** (0-56.350/ $\mu$ l). Dies waren 6 Hunde (30 %) der Gruppe 1, 33 Hunde (36 %) der Gruppe 2 und 2 Hunde der Gruppe X. Es bestand kein Zusammenhang zwischen nicht regenerativer Anämie und Letalität ( $p = 0,595$ ). Die Anämie war bei 45 Hunden (38 %) **schwach regenerativ** (60.600-177.840/ $\mu$ l). Dies waren 10 Hunde (50 %) der Gruppe 1, 30 Hunde (33 %) der Gruppe 2 und 5 Hunde der Gruppe X. Eine **mäßig bis stark regenerative Anämie** (182.400-826.800/ $\mu$ l) wiesen 34 Hunde (37 %) auf. Dies waren 4 Hunde (20 %) der Gruppe 1, 29 Hunde (32 %) der Gruppe 2 und ein Hund der Gruppe X.



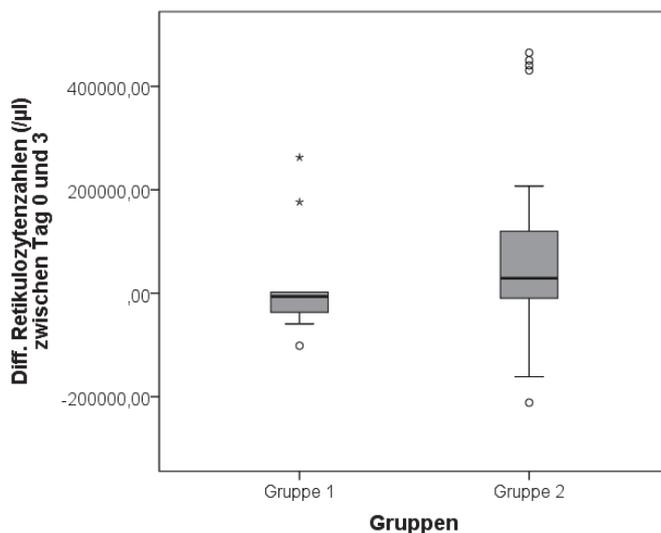
**Abbildung 15:** Retikulozytenzahlen (/µl) bei 114 Hunden mit pIHA, Gruppe 1: Überlebenszeit ≤ 14 Tage (n = 20), Gruppe 2: Überlebenszeit > 14 Tage (n = 94) (p = 0,846)

Zwischen Tag 0 und 3 fielen die Retikulozytenzahlen bei Hunden der Gruppe 1 (n = 10) im Median um -6.593/µl ab (-101.525 bis +262.599, MW +20.862/µl) und stiegen bei Hunden der Gruppe 2 (n = 60) um +28.883/µl an (-211.510 bis +464.998, MW +58.797/µl). Im Vergleich beider Gruppen bestand kein signifikanter Unterschied (p = 0,130) (Abb. 16).

Bei 44 Hunden der Gruppe 2 stiegen die Retikulozytenzahlen innerhalb der ersten 3 Behandlungstage an und fielen bei 19 Hunden ab, was einem signifikanten Anstieg der Retikulozytenzahlen bei Hunden der Gruppe 2 entspricht (Wilcoxon-Test: p = 0,001).

Zwischen Tag 3 und 8 fielen die Retikulozytenzahlen bei 2 Hunden der Gruppe 1 weiter ab (-164.692, -136.415/µl) und blieben bei Hunden der Gruppe 2 (n = 43) im Median weitestgehend konstant (-733.294 bis +744.335, M -690, MW +39.828/µl).

Die Entwicklung der Retikulozytenzahlen innerhalb der ersten 8 Tage nach Erstvorstellung ist in Tabelle 21 aufgeführt.



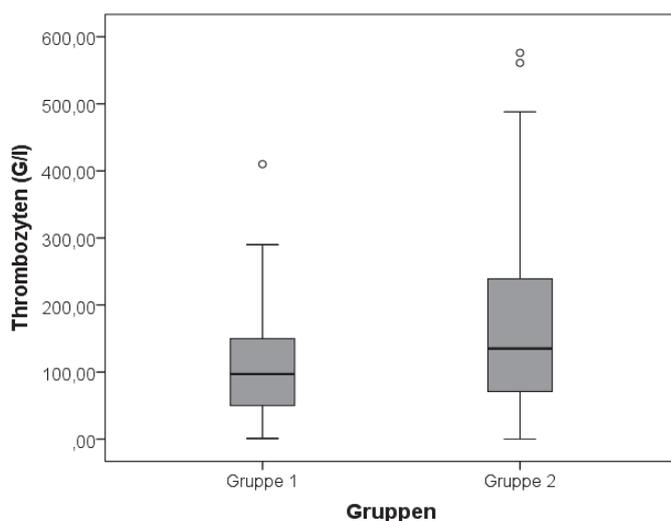
**Abbildung 16:** Differenzen der Retikulozytenzahlen (/µl) zwischen Tag 0 und 3 bei 70 Hunden mit pIHA, Gruppe 1: Überlebenszeit ≤ 14 Tage (n = 10), Gruppe 2: Überlebenszeit > 14 Tage (n = 60) (p = 0,130)

**Tabelle 21:** Veränderungen der Retikulozytenzahlen (/ $\mu$ l) bei 111 Hunden mit pIHA im Verlauf der Erkrankung, Gruppe 1: Überlebenszeit  $\leq$  14 Tage (n = 20), Gruppe 2: Überlebenszeit > 14 Tage (n = 91), n: Anzahl der Hunde

	Tag 0	Tag 3	Tag 8
Gesamt	0-824.000	0-872.176	2.700-1.038.800
Median	117.418	114.400	175.236
n	111	73	63
Gruppe 1	0-480.000	0-384.192	95.600-244.420
Median	129.445	114.700	151.983
n	20	10	3
Gruppe 2	0-824.000	0-872.176	2.700-1.038.800
Median	114.554	114.300	176.418
n	91	63	60

### 1.3.6. Thrombozyten

Die Tc-Zahlen (n = 135) lagen bei Erstvorstellung zwischen 0-706 G/l (M 124, MW 157 G/l). Eine Thrombozytopenie (< 165 G/l) lag bei 85 Hunden (63 %) vor. Dies waren 18 Hunde (82 %) der Gruppe 1, 62 Hunde (61 %) der Gruppe 2 und 5 Hunde der Gruppe X. Der Unterschied zwischen beiden Gruppen erreichte keine Signifikanz (p = 0,071) (Abb. 17). Bei 42 Hunden lagen die Tc im Referenzbereich (165-400 G/l). Acht Hunde (6 %) hatten eine Thrombozytose (402-706 G/l).



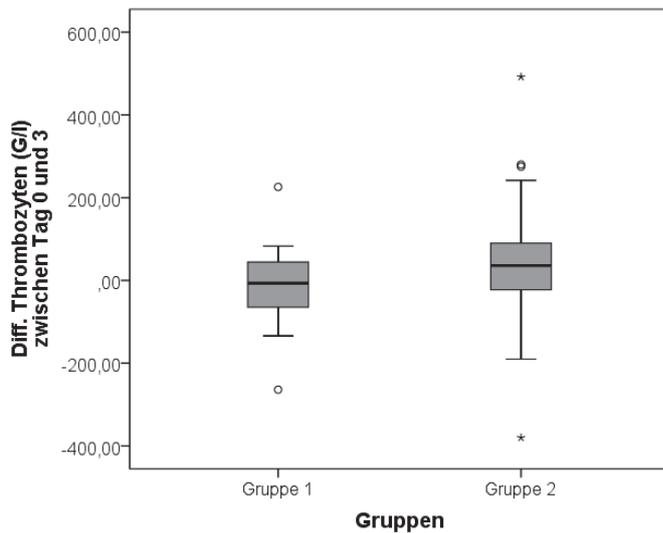
**Abbildung 17:** Thrombozytenzahlen (G/l) bei 124 Hunden mit pIHA, Gruppe 1: Überlebenszeit  $\leq$  14 Tage (n = 22), Gruppe 2: Überlebenszeit > 14 Tage (n = 102) (p = 0,071)

Zwischen Tag 0 und 3 fielen die Tc-Zahlen bei Hunden der Gruppe 1 (n = 19) im Median um -7 G/l ab (-264 bis +226, MW -12,1 G/l) und stiegen bei Hunden der Gruppe 2 (n = 100) um +37,5 G/l an (-380 bis +492, MW +38,7 G/l) (p = 0,055) (Abb. 18). Der Anstieg der Tc-Zahlen innerhalb der Gruppe 2 war signifikant (Wilcoxon-Test: p = 0,001).

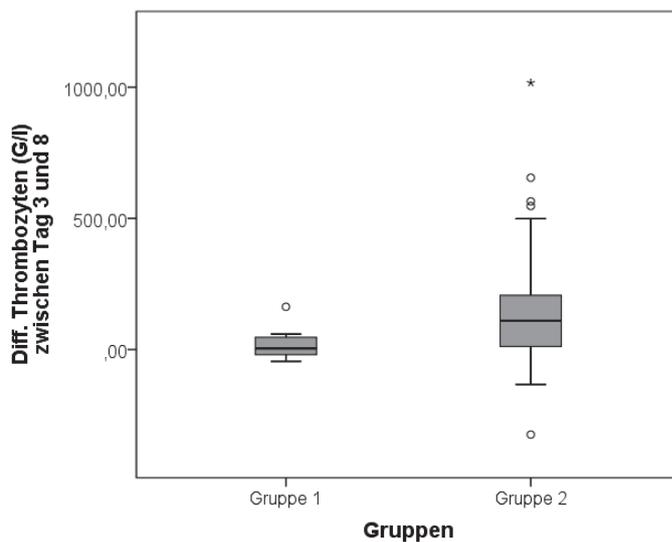
Zwischen Tag 3 und 8 blieben die medianen Tc-Zahlen bei Hunden der Gruppe 1 (n = 8) weitestgehend konstant (-45 bis +163, M +4,5, MW +22,8 G/l) und stiegen bei Hunden der Gruppe 2 (n = 94) um +107 G/l an (-324 bis +1.017, MW +136,2 G/l). Im Vergleich beider

Gruppen stiegen die Tc-Zahlen bei Hunden der Gruppe 2 signifikant stärker an als bei Hunden der Gruppe 1 ( $p = 0,029$ ) (Abb. 19).

Die Entwicklung der Tc-Zahlen innerhalb der ersten 8 Tage nach Erstvorstellung ist in Tabelle 22 aufgeführt.



**Abbildung 18:** Differenzen der Tc-Zahlen (G/l) zwischen Tag 0 und 3 bei 119 Hunden mit pIHA, Gruppe 1: Überlebenszeit  $\leq 14$  Tage ( $n = 19$ ), Gruppe 2: Überlebenszeit  $> 14$  Tage ( $n = 100$ ) ( $p = 0,055$ )



**Abbildung 19:** Differenzen der Tc-Zahlen (G/l) zwischen Tag 3 und 8 bei 102 Hunden mit pIHA, Gruppe 1: Überlebenszeit  $\leq 14$  Tage ( $n = 8$ ), Gruppe 2: Überlebenszeit  $> 14$  Tage ( $n = 94$ ) ( $p = 0,029$ )

**Tabelle 22:** Veränderungen der Tc-Zahlen bei 124 Hunden mit pIHA im Verlauf der Erkrankung, Gruppe 1: Überlebenszeit  $\leq 14$  Tage (n = 22), Gruppe 2: Überlebenszeit  $> 14$  Tage (n = 102), n: Anzahl der Hunde

	Tag 0	Tag 3	Tag 8
Gesamt	0-576	2-681	5-1.192
Median	126	158	287
n	124	119	103
Gruppe 1	1-410	4-300	26-379
Median	97	79	81,5
n	22	19	8
Gruppe 2	0-576	2-681	5-1.192
Median	135	170,5	294
n	102	100	95

### 1.3.7. Objektträger-Agglutination

Eine unterschiedlich stark ausgeprägte makroskopische Objektträger-Agglutination (n = 126) wiesen 118 (94 %) Hunde auf. Die Ec-Agglutination persistierte bei 18 % der Hunde (21/118) nach dreimaligem Waschen der Ec. Dies waren 15 % (3/20) der Hunde aus Gruppe 1 und 19 % (18/95) der Hunde aus Gruppe 2. Es bestand kein Zusammenhang zwischen persistierender Objektträger-Agglutination und Letalität ( $p = 0,678$ ). Die jeweilige Stärke der makroskopischen Objektträger-Agglutination ist in Tabelle 23 angegeben.

**Tabelle 23:** Stärke der Objektträger-Agglutination bei 126 Hunden mit pIHA, n: Anzahl der Hunde

Grad der Agglutination	n
1+	44
2+	20
3+	24
positiv (ohne Graduierung)	9
persistierend	21
keine	8

### 1.3.8. Hämolyse

Die Hämolyse war zum Zeitpunkt der Erstvorstellung bei 95 Hunden (70 %) extravaskulär und bei 40 Hunden (30 %) intravaskulär. Dies waren 13 Hunde (59 %) der Gruppe 1 und 21 Hunde (21 %) der Gruppe 2 sowie 6 Hunde der Gruppe X. Das Vorliegen einer intravaskulären Hämolyse war signifikant mit einer erhöhten Letalität assoziiert ( $p < 0,001$ ).

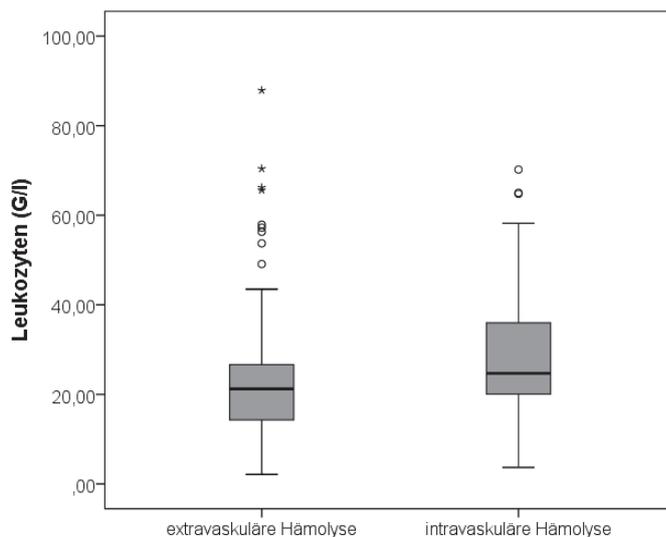
Der **Mikro-Hkt** lag bei Hunden mit intravaskulärer Hämolyse initial zwischen 0,05-0,27 l/l (M 0,15, MW 0,16 l/l) und bei Hunden mit extravaskulärer Hämolyse zwischen 0,08-0,34 l/l (M 0,16, MW 0,17 l/l). Der Unterschied war nicht signifikant ( $p = 0,447$ ).

Zwischen Tag 0 und 3 stieg der mediane Hkt bei Hunden mit intravaskulärer Hämolyse (n = 35) um +0,03 l/l (-0,14 bis +0,25, MW +0,04 l/l) und bei Hunden mit extravaskulärer Hämolyse (n = 85) um +0,04 l/l an (-0,16 bis +0,19, MW +0,05 l/l) ( $p = 0,384$ ). Der Mikro-Hkt stieg zwischen Tag 0 und 3 bei Hunden mit extra- und bei Hunden mit intravaskulärer Hämolyse signifikant an (extravaskulär:  $p = < 0,001$ ; intravaskulär:  $p = 0,011$ ).

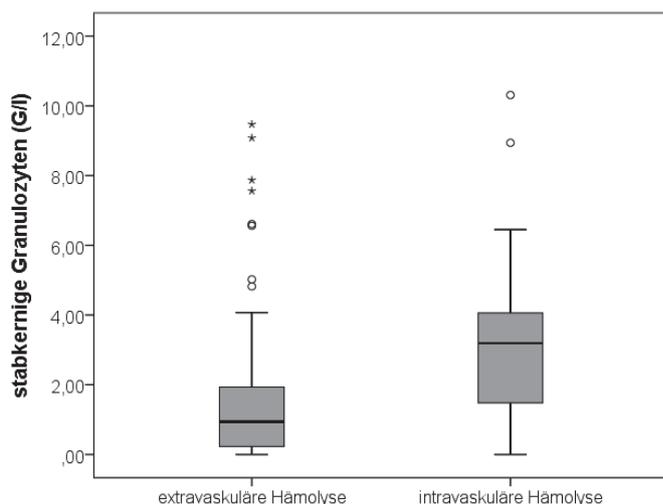
Die initialen **Leukozytenzahlen** lagen bei Hunden mit intravaskulärer Hämolyse (n = 40) zwischen 3,7-70,2 G/l (M 25, MW 30 G/l) und bei Hunden mit extravaskulärer Hämolyse (n = 95) zwischen 2,1-87,9 G/l (M 21, MW 24 G/l). Die Anzahl der Leukozyten war bei

Hunden mit intravaskulärer Hämolyse im Median signifikant höher als bei Hunden mit extravaskulärer Hämolyse ( $p = 0,006$ ) (Abb. 20). Bis zum Tag 3 der Therapie stiegen die Leukozytenzahlen bei Hunden mit intravaskulärer Hämolyse ( $n = 35$ ) signifikant stärker an (M +8,8, MW +15,4 G/l) als bei Hunden mit extravaskulärer Hämolyse ( $n = 85$ ) (M +2,7, MW +5,7 G/l) ( $p = 0,028$ ).

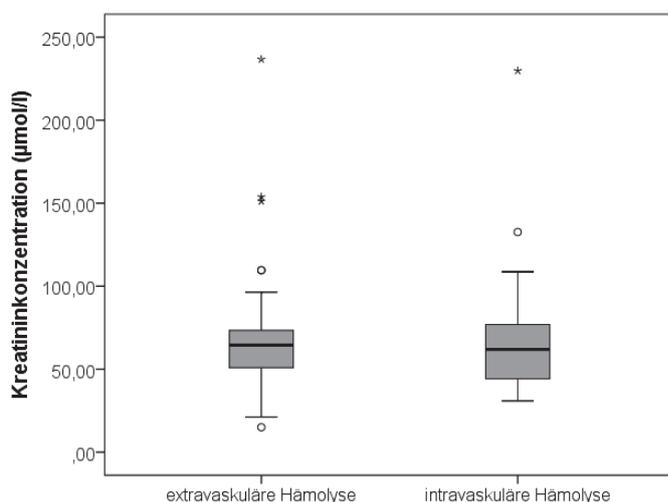
Die Anzahl der **stabkernigen neutrophilen Granulozyten** lag bei Hunden mit intravaskulärer Hämolyse ( $n = 31$ ) zwischen 0-10,3 G/l (M 3, MW 3 G/l) und bei Hunden mit extravaskulärer Hämolyse ( $n = 83$ ) zwischen 0-9,5 G/l (M 1, MW 2 G/l). Die Anzahl der stabkernigen neutrophilen Granulozyten war bei Hunden mit intravaskulärer Hämolyse im Median signifikant höher als bei Hunden mit extravaskulärer Hämolyse ( $p < 0,001$ ) (Abb. 21). Zwischen Tag 0 und 3 stiegen die neutrophilen Granulozyten bei Hunden mit intravaskulärer Hämolyse ( $n = 9$ ) im Median um +2,3 G/l (MW 5 G/l) und bei Hunden mit extravaskulärer Hämolyse ( $n = 37$ ) um +0,3 G/l an (MW 1 G/l), wobei der Gruppenvergleich keinen signifikanten Unterschied ergab ( $p = 0,236$ ). Bei Hunden mit extravaskulärer Hämolyse stiegen die neutrophilen Granulozyten bei 22 Hunden an, fielen bei 11 Hunden ab und blieben bei 4 Hunden konstant, was einem signifikanten Anstieg der neutrophilen Granulozyten entsprach ( $p = 0,015$ ). Die mediane **Kreatininkonzentration** war bei Hunden mit intravaskulärer Hämolyse ( $n = 38$ ) initial niedriger (M 61,9, MW 68,8  $\mu\text{mol/l}$ ) als bei Hunden mit extravaskulärer Hämolyse ( $n = 95$ ) (M 64,5, MW 68,8  $\mu\text{mol/l}$ ). Der Unterschied war jedoch nicht signifikant ( $p = 0,815$ ) (Abb. 22). Zwischen Tag 0 und 3 fiel die Kreatininkonzentration bei Hunden mit extravaskulärer Hämolyse ( $n = 62$ ) im Median stärker ab (M -6,2, MW -6,5  $\mu\text{mol/l}$ ) als bei Hunden mit intravaskulärer Hämolyse ( $n = 25$ ) (M -0,9, MW +11,8  $\mu\text{mol/l}$ ). Der Gruppenvergleich ergab jedoch keinen signifikanten Unterschied ( $p = 0,132$ ). Bei den Hunden mit extravaskulärer Hämolyse kam es jedoch innerhalb der ersten 3 Behandlungstage zu einem signifikanten Abfall der Kreatininkonzentration ( $p = 0,006$ ).



**Abbildung 20:** Leukozytenzahlen (G/l) bei 135 Hunden mit pIHA, intravaskuläre Hämolyse: 40 Hunde, extravaskuläre Hämolyse: 95 Hunde ( $p = 0,006$ )



**Abbildung 21:** Anzahl der stabkernigen neutrophilen Granulozyten (G/l) bei 114 Hunden mit pIHA, intravasculäre Hämolyse: 31 Hunde, extravasculäre Hämolyse: 83 Hunde ( $p < 0,001$ )



**Abbildung 22:** Kreatininkonzentration ( $\mu\text{mol/l}$ ) bei 133 Hunden mit pIHA, intravasculäre Hämolyse: 38 Hunde, extravasculäre Hämolyse: 95 Hunde ( $p = 0,815$ )

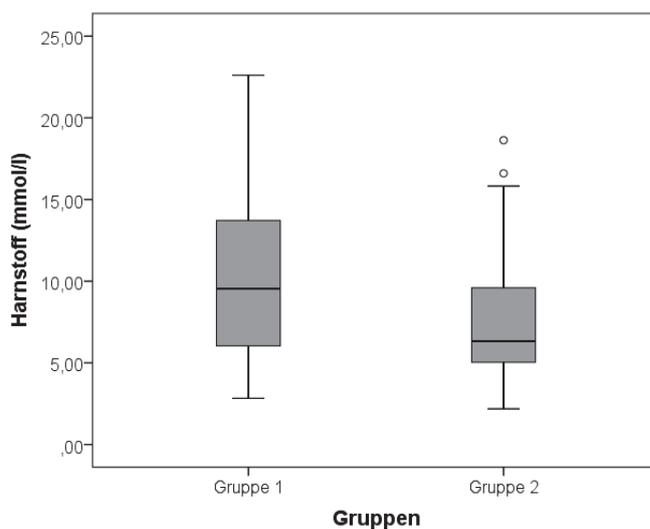
#### 1.4. Klinisch-chemische Blutuntersuchung

Die **Natrium**konzentration ( $n = 134$ ) lag initial zwischen 130-163 mmol/l (M 145, MW 145 mmol/l). Eine Hyponatriämie ( $< 140$  mmol/l) wiesen 13 Hunde (10 %) auf. Dies waren ein Hund (5 %) der Gruppe 1, 11 Hunde (11 %) der Gruppe 2 und ein Hund der Gruppe X. Eine Hypernatriämie ( $> 150$  mmol/l) lag bei 16 Hunden (12 %) vor. Dies waren 5 Hunde (23 %) der Gruppe 1, 10 Hunde (10 %) der Gruppe 2 und ein Hund der Gruppe X ( $p = 0,229$ ).

Die **Kalium**konzentration ( $n = 134$ ) lag initial zwischen 2,4-6,1 mmol/l (M 4, MW 4 mmol/l). 56 Hunde (42 %) hatten eine Hypokaliämie ( $< 3,6$  mmol/l). Dies waren 14 Hunde (64 %) der Gruppe 1, 35 Hunde (35 %) der Gruppe 2 sowie 7 Hunde der Gruppe X. Eine Hyperkaliämie ( $> 4,8$  mmol/l) wiesen 2 Hunde (9 %) der Gruppe 1 sowie ein Hund (1 %) der Gruppe 2 auf. Die Kaliumkonzentration war bei Hunden der Gruppe 1 (M 3,4 mmol/l) im Median signifikant niedriger als bei Hunden der Gruppe 2 (M 3,8 mmol/l) ( $p = 0,010$ ).

Die **Glukosekonzentration** ( $n = 133$ ) lag initial zwischen 2,1-10,5 mmol/l (M 6, MW 6 mmol/l). Eine Hypoglykämie ( $< 4,5$  mmol/l) wiesen 11 Hunde auf. Dies waren 3 Hunde (14 %) der Gruppe 1 ( $n = 21$ ), 7 Hunde (7 %) der Gruppe 2 ( $n = 101$ ) und ein Hund der Gruppe X ( $p = 0,546$ ).

Die **Harnstoffkonzentration** ( $n = 131$ ) lag initial zwischen 2,2-22,6 mmol/l (M 7, MW 8 mmol/l), bei Hunden der Gruppe 1 ( $n = 21$ ) zwischen 2,8-22,6 (M 10, MW 11 mmol/l) und bei Hunden der Gruppe 2 ( $n = 99$ ) zwischen 2,2-18,6 (M 6, MW 7 mmol/l). Eine erhöhte Harnstoffkonzentration ( $> 10,0$  mmol/l) wurde bei 34 Hunden (26 %) gemessen. Dies waren 10 Hunde (48 %) der Gruppe 1, 23 Hunde (23 %) der Gruppe 2 und ein Hund der Gruppe X. Hunde der Gruppe 1 wiesen initial eine signifikant höhere mediane Harnstoffkonzentration auf als Hunde der Gruppe 2 ( $p = 0,008$ ) (Abb. 23).

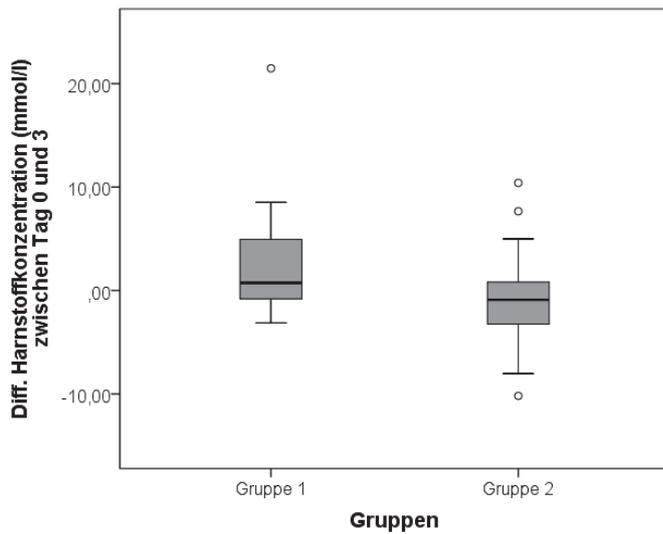


**Abbildung 23:** Serum-Harnstoffkonzentration (mmol/l) an Tag 0 bei 120 Hunden mit pIHA, Gruppe 1: Überlebenszeit  $\leq 14$  Tage ( $n = 21$ ), Gruppe 2: Überlebenszeit  $> 14$  Tage ( $n = 99$ ) ( $p = 0,008$ )

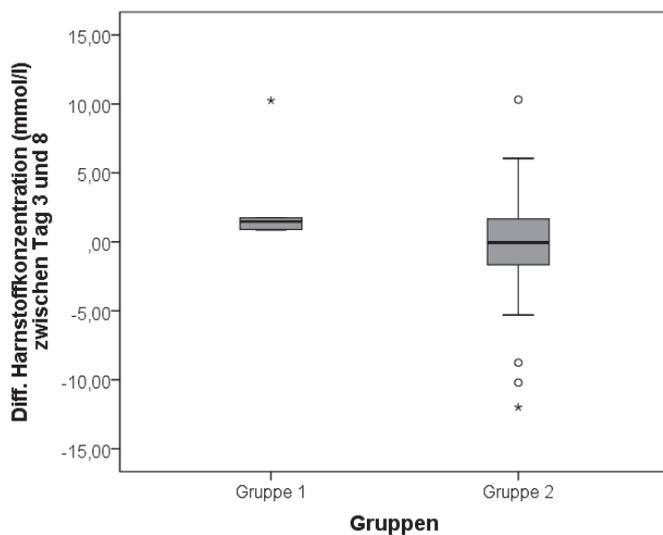
Zwischen Tag 0 und 3 stieg die Harnstoffkonzentration bei Hunden der Gruppe 1 ( $n = 13$ ) im Median um +0,7 mmol/l an (-3,1 bis +21,5, MW +3,1 mmol/l) und fiel bei Hunden der Gruppe 2 ( $n = 71$ ) um -0,9 mmol/l ab (-10,2 bis +10,4, MW -1,1 mmol/l), was im Gruppenvergleich einem signifikanten Anstieg der Harnstoffkonzentration bei Hunden der Gruppe 1 entsprach ( $p = 0,028$ ) (Abb. 24).

Zwischen Tag 3 und 8 stieg die Harnstoffkonzentration bei Hunden der Gruppe 1 ( $n = 5$ ) im Median weiter an (+0,9 bis +10,3, M +1,5, MW +3,1 mmol/l) und blieb bei Hunden der Gruppe 2 ( $n = 53$ ) weitestgehend konstant (-12,0 bis +10,3, M +1,0, MW -1,0 mmol/l) ( $p = 0,066$ ) (Abb. 25). In der Gruppe 1 stieg die Harnstoffkonzentration bei allen 5 Hunden an, was einem signifikanten Anstieg innerhalb dieser Gruppe entsprach (Wilcoxon-Test:  $p = 0,043$ ).

Die Entwicklung der Harnstoffkonzentration innerhalb der ersten 8 Behandlungstage ist in Tabelle 24 aufgeführt.



**Abbildung 24:** Differenzen der Serum-Harnstoffkonzentration (mmol/l) zwischen Tag 0 und 3 bei 84 Hunden mit pIHA, Gruppe 1: Überlebenszeit  $\leq$  14 Tage (n = 13), Gruppe 2: Überlebenszeit  $>$  14 Tage (n = 71) (p = 0,028)



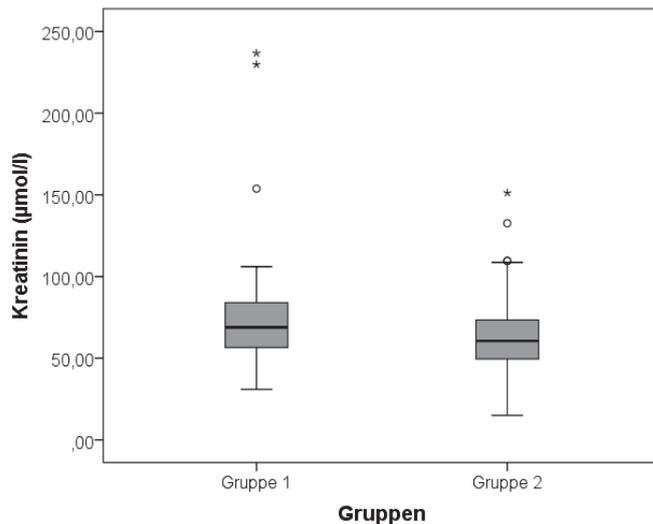
**Abbildung 25:** Differenzen der Serum-Harnstoffkonzentration (mmol/l) zwischen Tag 3 und 8 bei 58 Hunden mit pIHA, Gruppe 1: Überlebenszeit  $\leq$  14 Tage (n = 5), Gruppe 2: Überlebenszeit  $>$  14 Tage (n = 53) (p = 0,066)

**Tabelle 24:** Veränderungen der Serum-Harnstoffkonzentration (mmol/l) bei 120 Hunden mit pIHA im Verlauf der Erkrankung, Gruppe 1: Überlebenszeit  $\leq$  14 Tage (n = 21), Gruppe 2: Überlebenszeit  $>$  14 Tage (n = 99), n: Anzahl der Hunde

	Tag 0	Tag 3	Tag 8
Gesamt	2,2-22,6	2,1-27,5	1,8-25,1
Median	6,6	6,0	5,8
n	120	88	77
Gruppe 1	2,8-22,6	5,1-27,5	5,2-25,1
Median	9,5	14,2	6,9
n	21	14	6
Gruppe 2	2,2-18,6	2,1-22,3	1,8-18,5
Median	6,3	5,6	5,7
n	99	74	71

Die **Kreatininkonzentration** ( $n = 133$ ) lag initial zwischen 15-237  $\mu\text{mol/l}$  (M 64, MW 67  $\mu\text{mol/l}$ ), bei Hunden der Gruppe 1 ( $n = 20$ ) zwischen 31-237  $\mu\text{mol/l}$  (M 69, MW 86  $\mu\text{mol/l}$ ) und bei Hunden der Gruppe 2 ( $n = 102$ ) zwischen 15-151  $\mu\text{mol/l}$  (M 61, MW 64  $\mu\text{mol/l}$ ). Eine erhöhte Kreatininkonzentration ( $> 106,1 \mu\text{mol/l}$ ) wiesen 9 Hunde (7 %) auf. Dies waren 4 Hunde (20 %) der Gruppe 1 und 5 Hunde (5 %) der Gruppe 2. Der Unterschied war nicht signifikant ( $p = 0,115$ ) (Abb. 26).

Eine Azotämie mit erhöhten Harnstoff- und Kreatininwerten wiesen 7 Hunde (5 %) auf. Dies waren 4 Hunde (19 %) der Gruppe 1 und 3 Hunde (3 %) der Gruppe 2.

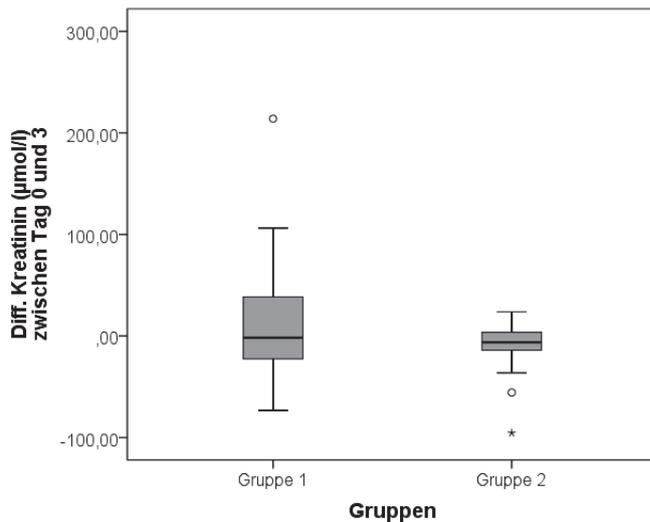


**Abbildung 26:** Serum-Kreatininkonzentration ( $\mu\text{mol/l}$ ) an Tag 0 bei 122 Hunden mit pIHA, Gruppe 1: Überlebenszeit  $\leq 14$  Tage ( $n = 20$ ), Gruppe 2: Überlebenszeit  $> 14$  Tage ( $n = 102$ ) ( $p = 0,115$ )

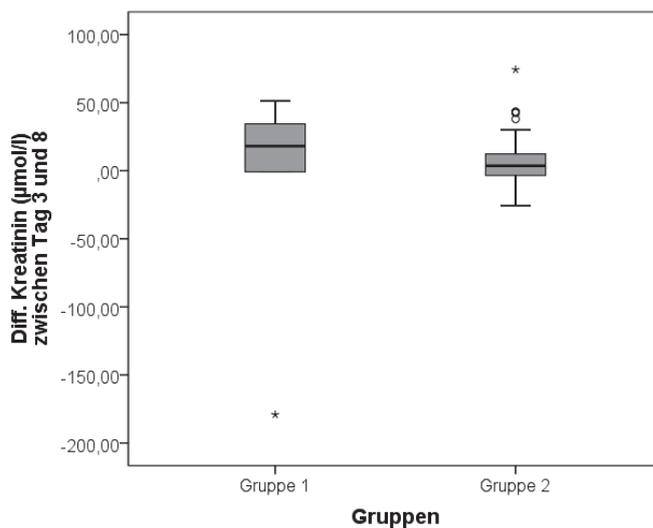
Zwischen Tag 0 und 3 fiel die Kreatininkonzentration bei Hunden der Gruppe 1 ( $n = 6$ ) im Median um  $-1,8 \mu\text{mol/l}$  ( $-73,4$  bis  $+214,0$ , MW  $+11,9 \mu\text{mol/l}$ ) und bei Hunden der Gruppe 2 ( $n = 69$ ) um  $-6,2 \mu\text{mol/l}$  ab ( $-96,0$  bis  $+24,0$ , MW  $-6,5 \mu\text{mol/l}$ ). Der Unterschied zwischen den Gruppen war nicht signifikant ( $p = 0,461$ ) (Abb. 27). Innerhalb der Gruppe 1 fiel die Kreatininkonzentration bei 9 Hunden ab, stieg bei 6 Hunden an und blieb bei einem Hund konstant. In Gruppe 2 fiel die Kreatininkonzentration bei 48 Hunden ab und stieg bei 21 Hunden an. Dies entsprach einem signifikanten Abfall der Kreatininkonzentration innerhalb der Gruppe 2 (Wilcoxon-Test:  $p = 0,007$ ).

Zwischen Tag 3 und 8 stieg die Kreatininkonzentration bei Hunden der Gruppe 1 ( $n = 6$ ) im Median um  $+18,1 \mu\text{mol/l}$  ( $-179,2$  bis  $+51,3$ , MW  $-9,7 \mu\text{mol/l}$ ) und bei Hunden der Gruppe 2 ( $n = 51$ ) um  $+3,6 \mu\text{mol/l}$  an ( $-25,7$  bis  $+74,3$ , MW  $+6,4 \mu\text{mol/l}$ ). Der Unterschied zwischen beiden Gruppen war nicht signifikant ( $p = 0,328$ ) (Abb. 28). Innerhalb der Gruppe 2 kam es zwischen Tag 3 und 8 zu einem signifikanten Anstieg der Kreatininkonzentration (Wilcoxon-Test:  $p = 0,032$ ).

Die Entwicklung der Kreatininkonzentration innerhalb der ersten 8 Tage nach Erstvorstellung ist in Tabelle 25 aufgeführt.



**Abbildung 27:** Differenzen der Serum-Kreatininkonzentration ( $\mu\text{mol/l}$ ) zwischen Tag 0 und 3 bei 85 Hunden mit pIHA, Gruppe 1: Überlebenszeit  $\leq 14$  Tage ( $n = 16$ ), Gruppe 2: Überlebenszeit  $> 14$  Tage ( $n = 69$ ) ( $p = 0,461$ )



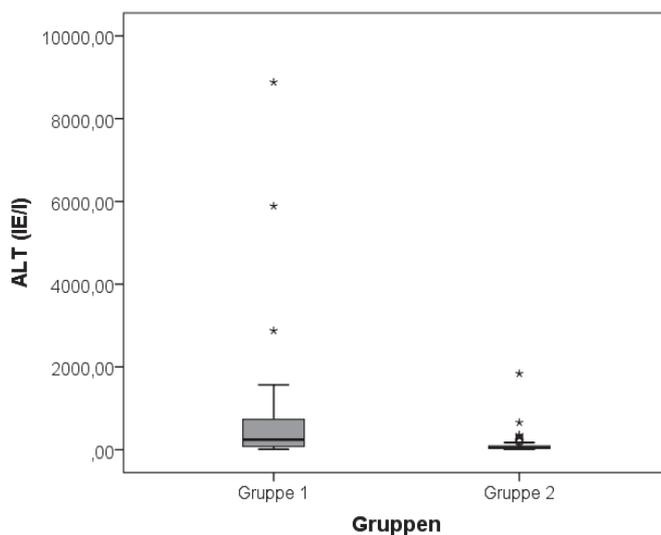
**Abbildung 28:** Differenzen der Serum-Kreatininkonzentration ( $\mu\text{mol/l}$ ) zwischen Tag 3 und 8 bei 57 Hunden mit pIHA, Gruppe 1: Überlebenszeit  $\leq 14$  Tage ( $n = 6$ ), Gruppe 2: Überlebenszeit  $> 14$  Tage ( $n = 51$ ) ( $p = 0,328$ )

**Tabelle 25:** Veränderungen der Serum-Kreatininkonzentration ( $\mu\text{mol/l}$ ) bei 122 Hunden mit pIHA im Verlauf der Erkrankung, Gruppe 1: Überlebenszeit  $\leq 14$  Tage ( $n = 20$ ), Gruppe 2: Überlebenszeit  $> 14$  Tage ( $n = 102$ ), n: Anzahl der Hunde

	Tag 0	Tag 3	Tag 8
Gesamt	15-236,7	5,3-443,8	7,1-163,8
Median	63,6	58,3	59,2
n	122	86	79
Gruppe 1	30,9-236,7	10,6-443,8	38,0-163,8
Median	69,0	61,9	81,3
n	20	14	7
Gruppe 2	15,0-151,2	5,3-114,9	7,1-128,2
Median	60,6	58,3	57,9
n	102	69	72

Die ALT-Aktivität (n = 131) lag am Tag der Erstvorstellung zwischen 6-8.882 IE/l (M 53, MW 253 IE/l), bei Hunden der Gruppe 1 (n = 21) zwischen 12-8.882 IE/l (M 242, MW 1.090 IE/l) und bei Hunden der Gruppe 2 (n = 99) zwischen 6-1.839 IE/l (M 48, MW 95 IE/l). Eine erhöhte ALT-Aktivität (> 76 IE/l) wiesen 48 Hunde (37 %) auf. Dies waren 16 Hunde (76 %) der Gruppe 1, 29 Hunde (29 %) der Gruppe 2 und 3 Hunde der Gruppe X. Die ALT-Aktivität war bei Hunden der Gruppe 1 im Median signifikant höher als bei Hunden der Gruppe 2 ( $p = < 0,001$ ) (Abb. 29).

Sechs Hunde (27 %) aus Gruppe 1 und 29 Hunde (28 %) aus Gruppe 2 waren mit Glukokortikoiden vorbehandelt worden. Betrachtet man nur die Hunde, die nicht mit Glukokortikoiden vorbehandelt wurden (n = 89), dann lag die ALT-Aktivität bei Hunden der Gruppe 1 (n = 16) zwischen 12-8.882 IE/l (M 247, MW 1.411 IE/l) und bei Hunden der Gruppe 2 (n = 73) zwischen 16-354 IE/l (M 44, MW 69 IE/l). 18 Hunde, die mit Glukokortikoiden vorbehandelt waren, wiesen initial eine erhöhte ALT-Aktivität auf. Dies waren 6 Hunde der Gruppe 1, 11 Hunde der Gruppe 2 und ein Hund der Gruppe X. Der Unterschied zwischen den Gruppen blieb auch nach Ausschluss der mit Glukokortikoiden vorbehandelten Hunde signifikant ( $p = < 0,001$ ).

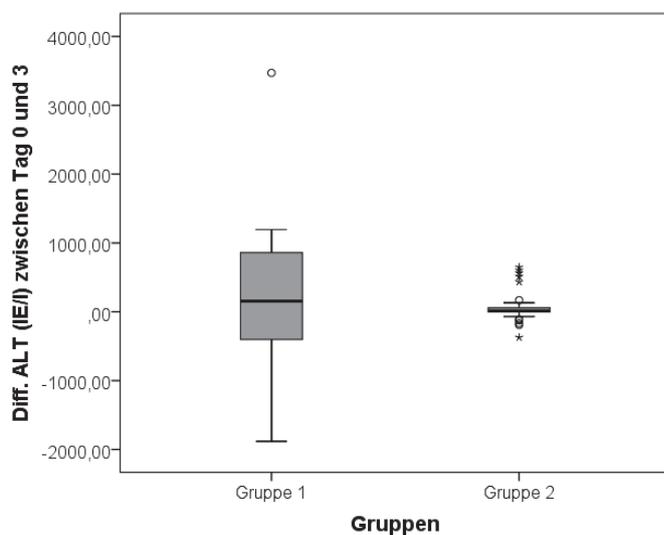


**Abbildung 29:** ALT-Aktivität (IE/l) an Tag 0 bei 120 Hunden mit pIHA, Gruppe 1: Überlebenszeit  $\leq$  14 Tage (n = 21), Gruppe 2: Überlebenszeit > 14 Tage (n = 99) ( $p = < 0,001$ )

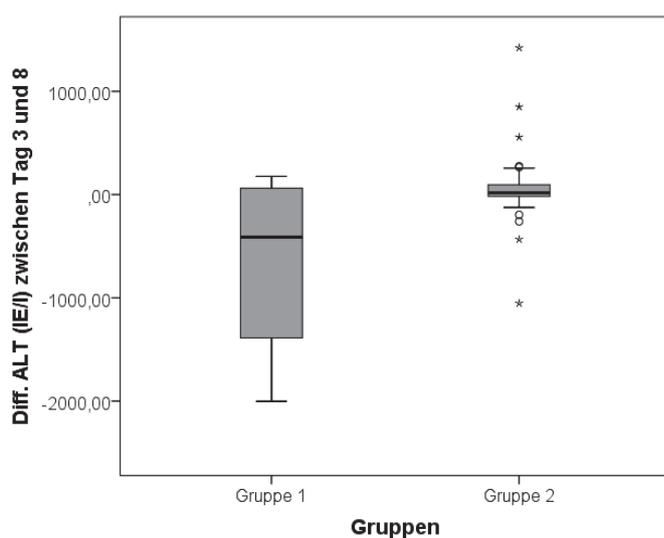
Zwischen Tag 0 und 3 stieg die ALT-Aktivität bei Hunden der Gruppe 1 (n = 14) im Median um +154,7 IE/l (-1.884,0 bis +3.470,8, MW 241,9 IE/l) und bei Hunden der Gruppe 2 (n = 64) um +12,5 IE/l an (-372,0 bis +605,0, MW +40,6 IE/l), was einem signifikanten Anstieg innerhalb der Gruppe 2 (Wilcoxon-Test:  $p = 0,002$ ) jedoch nicht innerhalb der Gruppe 1 (Wilcoxon-Test:  $p = 0,807$ ) entsprach. Der Unterschied zwischen beiden Gruppen war nicht signifikant ( $p = 0,558$ ) (Abb. 30).

Zwischen Tag 3 und 8 fiel die ALT-Aktivität bei Hunden der Gruppe 1 (n = 4) im Median um -412,2 IE/l ab (-2.003 bis +176, MW -662,9 IE/l) und stieg bei Hunden der Gruppe 2 (n = 53) um +17 IE/l an (-1.053 bis +1.422, MW +55,9 IE/l) ( $p = 0,124$ ) (Abb. 31). Dies entsprach einem signifikanten Anstieg der ALT-Aktivität innerhalb der Gruppe 2 (Wilcoxon-Test:

$p = 0,026$ ). Die Entwicklung der ALT-Aktivität innerhalb der ersten 8 Tage ist in Tabelle 26 aufgeführt.



**Abbildung 30:** Differenzen der ALT-Aktivität (IE/l) zwischen Tag 0 und 3 bei 78 Hunden mit pIHA, Gruppe 1: Überlebenszeit  $\leq 14$  Tage ( $n = 14$ ), Gruppe 2: Überlebenszeit  $> 14$  Tage ( $n = 64$ ) ( $p = 0,558$ )



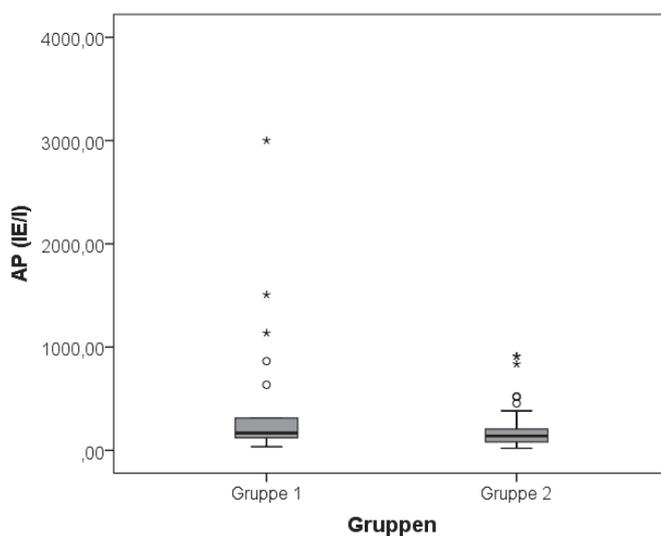
**Abbildung 31:** Differenzen der ALT-Aktivität (IE/l) zwischen Tag 3 und 8 bei 57 Hunden mit pIHA, Gruppe 1: Überlebenszeit  $\leq 14$  Tage ( $n = 4$ ), Gruppe 2: Überlebenszeit  $> 14$  Tage ( $n = 53$ ) ( $p = 0,124$ )

**Tabelle 26:** Veränderungen der ALT-Aktivität bei 120 Hunden mit pIHA im Verlauf der Erkrankung, Gruppe 1: Überlebenszeit  $\leq 14$  Tage ( $n = 21$ ), Gruppe 2: Überlebenszeit  $> 14$  Tage ( $n = 99$ ), n: Anzahl der Hunde

	Tag 0	Tag 3	Tag 8
Gesamt	6-8.882	5-4.003	25-1.938
Median	55,8	86,5	139,0
n	120	80	80
Gruppe 1	12-8.882	89-4.003	39-1.719
Median	242,0	704,5	304,5
n	21	14	6
Gruppe 2	6-1.839	5-1.649	25-1.938
Median	48,0	70,0	130,5
n	99	66	74

Die **AP-Aktivität** (n = 134) lag initial zwischen 20-3.001 IE/l (M 138, MW 219 IE/l), bei Hunden der Gruppe 1 (n = 22) zwischen 34-3.001 IE/l (M 168, MW 447 IE/l) und bei Hunden der Gruppe 2 (n = 102) zwischen 20-911 IE/l (M 142, MW 179 IE/l). Eine erhöhte AP-Aktivität (> 97 IE/l) wurde bei 98 Hunden (73 %) gemessen. Dies waren 21 Hunde (95 %) der Gruppe 1, 71 Hunde (70 %) der Gruppe 2 und 6 Hunde der Gruppe X (p = 0,076) (Abb. 32). Von 35 Hunden, die mit Glukokortikoiden vorbehandelt waren, wiesen 32 Hunde (91 %) zum Zeitpunkt der Erstvorstellung eine erhöhte AP-Aktivität auf, dies waren 6 Hunde der Gruppe 1, 24 Hunde der Gruppe 2 und 2 Hunde der Gruppe X.

Betrachtet man nur die Hunde, die nicht mit Glukokortikoiden vorbehandelt wurden (n = 89), dann lag die AP-Aktivität bei Hunden der Gruppe 1 (n = 16) zwischen 34-1.507 IE/l (M 207, MW 388 IE/l) und bei Hunden der Gruppe 2 (n = 73) zwischen 25-911 IE/l (M 124, MW 156 IE/l). Der Unterschied zwischen beiden Gruppen war signifikant (p = 0,012).

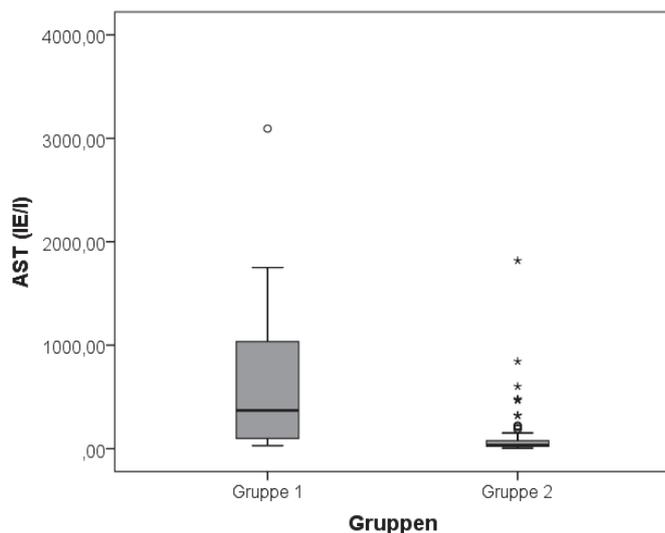


**Abbildung 32:** AP-Aktivität (IE/l) an Tag 0 bei 124 Hunden mit pIHA, Gruppe 1: Überlebenszeit ≤ 14 Tage (n = 22), Gruppe 2: Überlebenszeit > 14 Tage (n = 102) (p = 0,076)

Die **AST-Aktivität** (n = 131) lag initial zwischen 4-3.094 IE/l (M 42, MW 196 IE/l), bei Hunden der Gruppe 1 (n = 21) zwischen 29-3.094 IE/l (M 370, MW 658 IE/l) und bei Hunden der Gruppe 2 (n = 100) zwischen 4-1.818 IE/l (M 35, MW 104 IE/l). Eine erhöhte AST-Aktivität (> 41 IE/l) wurde bei 66 Hunden (50 %) gemessen. Dies waren 19 Hunde (90 %) der Gruppe 1, 41 Hunde (41 %) der Gruppe 2 sowie 6 Hunde der Gruppe X.

Die initiale AST-Aktivität war bei Hunden der Gruppe 1 im Median signifikant höher als bei Hunden der Gruppe 2 (p = < 0,001) (Abb. 33).

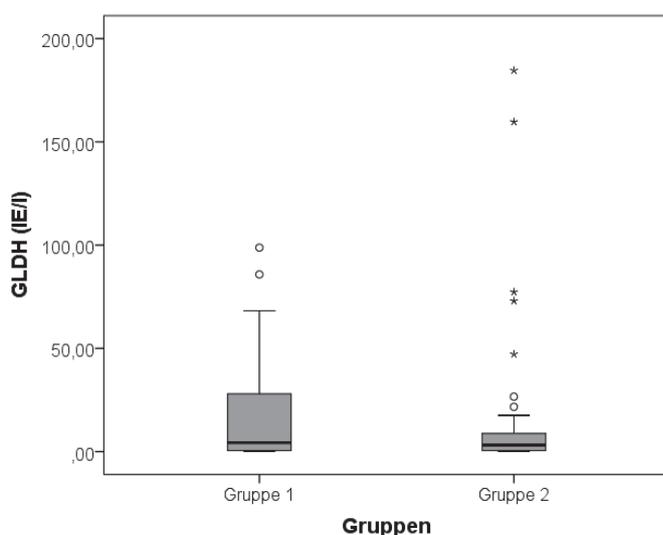
Betrachtet man nur die Hunde, die nicht mit Glukokortikoiden vorbehandelt wurden (n = 89) dann lag die AST-Aktivität bei Hunden der Gruppe 1 (n = 15) zwischen 29-3.094 IE/l (M 370, MW 772 IE/l) und bei Hunden der Gruppe 2 (n = 73) zwischen 4-601 IE/l (M 34, MW 81 IE/l). Der Unterschied zwischen beiden Gruppen war hoch signifikant (p = < 0,001). 21 Hunde, die mit Glukokortikoiden vorbehandelt waren, wiesen initial eine erhöhte AST-Aktivität auf. Dies waren 6 Hunde der Gruppe 1, 14 Hunde der Gruppe 2 und ein Hund der Gruppe X.



**Abbildung 33:** AST-Aktivität (IE/l) an Tag 0 bei 121 Hunden mit pIHA, Gruppe 1: Überlebenszeit  $\leq$  14 Tage (n = 21), Gruppe 2: Überlebenszeit  $>$  14 Tage (n = 100) ( $p = < 0,001$ )

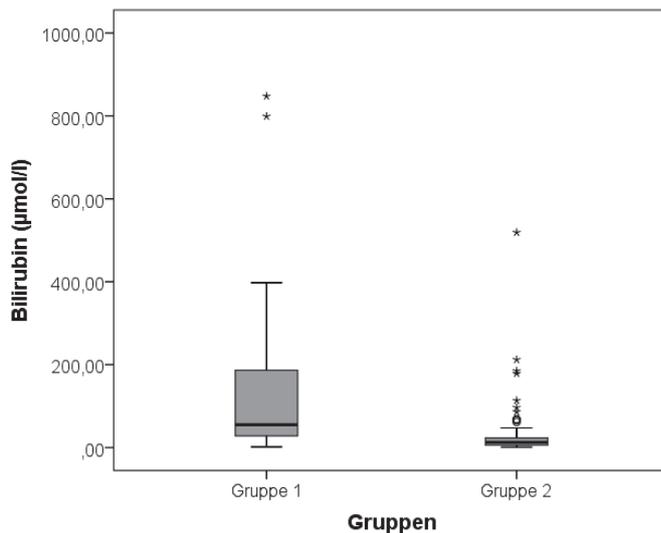
Die **GLDH**-Aktivität (n = 127) lag initial zwischen 0,1-185 IE/l (M 3, MW 12 IE/l), bei Hunden der Gruppe 1 (n = 18) zwischen 0,3-99 IE/l (M 4, MW 22 IE/l) und bei Hunden der Gruppe 2 (n = 99) zwischen 0,1-185 IE/l (M 3, MW 10 IE/l). Bei 35 Hunden (28 %) wurde eine erhöhte GLDH-Aktivität ( $> 8,6$  IE/l) gemessen. Dies waren 8 Hunde (44 %) der Gruppe 1, 25 Hunde (25 %) der Gruppe 2 und 2 Hunde der Gruppe X. Es bestand kein signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen ( $p = 0,286$ ) (Abb. 34).

Betrachtet man nur die Hunde, die nicht mit Glukokortikoiden vorbehandelt wurden (n = 85), dann lag die GLDH-Aktivität bei Hunden der Gruppe 1 (n = 14) zwischen 0,3-98,8 IE/l (M 6, MW 27 IE/l) und bei Hunden der Gruppe 2 (n = 73) zwischen 4-601 IE/l (M 34, MW 81 IE/l). Der Unterschied zwischen beiden Gruppen war nicht signifikant ( $p = 0,079$ ).



**Abbildung 34:** GLDH-Aktivität (IE/l) an Tag 0 bei 119 Hunden mit pIHA, Gruppe 1: Überlebenszeit  $\leq$  14 Tage (n = 20), Gruppe 2: Überlebenszeit  $>$  14 Tage (n = 99) ( $p = 0,286$ )

Die **Bilirubinkonzentration** (n = 135) lag initial zwischen 0,7-848  $\mu\text{mol/l}$  (M 15, MW 50  $\mu\text{mol/l}$ ), bei Hunden der Gruppe 1 (n = 22) zwischen 1,9-848  $\mu\text{mol/l}$  (M 55, MW 163  $\mu\text{mol/l}$ ) und bei Hunden der Gruppe 2 (n = 102) zwischen 0,7-519  $\mu\text{mol/l}$  (M 13, MW 29  $\mu\text{mol/l}$ ). Erhöhte Bilirubinkonzentrationen (> 5,1  $\mu\text{mol/l}$ ) wurden bei 115 Hunden (85 %) gemessen. Dies waren 22 Hunde (100 %) der Gruppe 1, 83 Hunde (81 %) der Gruppe 2 sowie 10 Hunde der Gruppe X. Hunde der Gruppe 1 wiesen initial signifikant höhere Bilirubinkonzentrationen auf als Hunde der Gruppe 2 ( $p = < 0,001$ ) (Abb. 35).

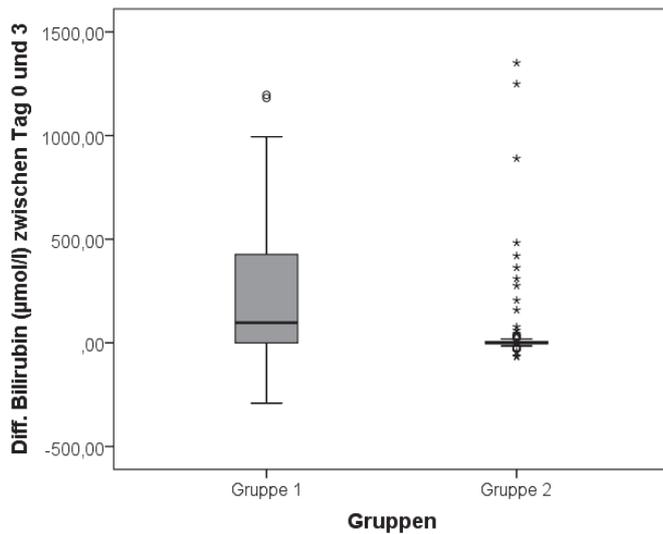


**Abbildung 35:** Bilirubinkonzentration ( $\mu\text{mol/l}$ ) an Tag 0 bei 124 Hunden mit pIHA, Gruppe 1: Überlebenszeit  $\leq 14$  Tage (n = 22), Gruppe 2: Überlebenszeit > 14 Tage (n = 102) ( $p = < 0,001$ )

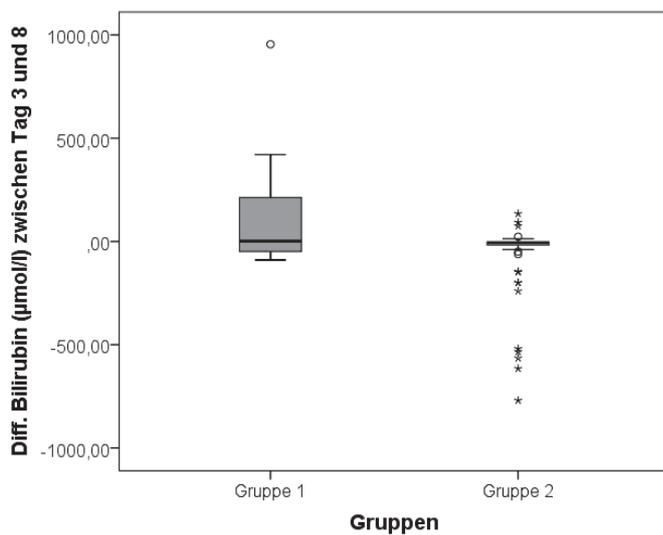
Zwischen Tag 0 und 3 stieg die Bilirubinkonzentration bei Hunden der Gruppe 1 (n = 19) im Median um +96,5  $\mu\text{mol/l}$  an (-291,5 bis +1.196,3, MW +292,5  $\mu\text{mol/l}$ ) und blieb bei Hunden der Gruppe 2 (n = 88) im Median konstant (-67,9 bis +1.248,9, M +0,3, MW 48,8  $\mu\text{mol/l}$ ). Dies entsprach einem signifikanten Anstieg der Bilirubinkonzentration bei Hunden der Gruppe 1 zwischen Tag 0 und 3 ( $p = 0,006$ ) (Abb. 36).

Zwischen Tag 3 und 8 blieb die Bilirubinkonzentration bei Hunden der Gruppe 1 (n = 7) im Median konstant (-89,8 bis +954,9, M +1,4, MW +170,8  $\mu\text{mol/l}$ ) und fiel bei Hunden der Gruppe 2 (n = 76) um -5,2  $\mu\text{mol/l}$  ab (-769,9 bis +134,4, MW -55,0  $\mu\text{mol/l}$ ). Dies entsprach einem signifikanten Abfall der Bilirubinkonzentration bei Hunden der Gruppe 2 (Wilcoxon-Test:  $p = < 0,001$ ). Der Gruppenvergleich ergab jedoch keinen signifikanten Unterschied ( $p = 0,288$ ) (Abb. 37).

Die Entwicklung der Bilirubinkonzentration innerhalb der ersten 8 Tage nach Erstvorstellung ist in Tabelle 27 aufgeführt.



**Abbildung 36:** Differenzen der Bilirubinkonzentration ( $\mu\text{mol/l}$ ) zwischen Tag 0 und 3 bei 107 Hunden mit pHA, Gruppe 1: Überlebenszeit  $\leq 14$  Tage ( $n = 19$ ), Gruppe 2: Überlebenszeit  $> 14$  Tage ( $n = 88$ ) ( $p = 0,006$ )

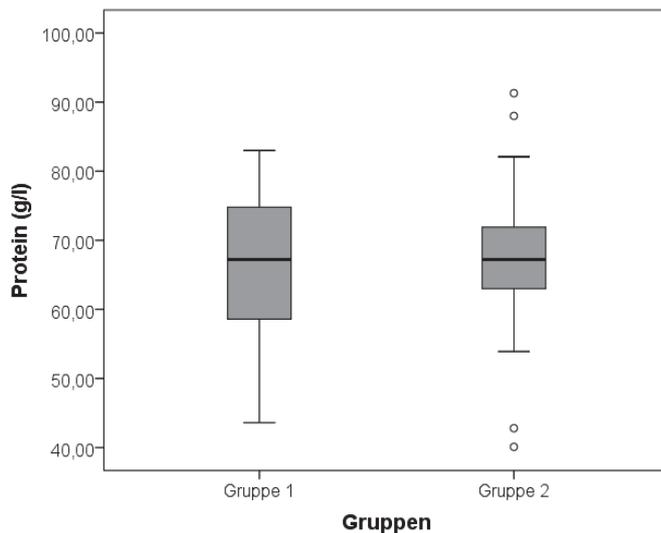


**Abbildung 37:** Differenzen der Bilirubinkonzentration ( $\mu\text{mol/l}$ ) zwischen Tag 3 und 8 bei 83 Hunden mit pHA, Gruppe 1: Überlebenszeit  $\leq 14$  Tage ( $n = 7$ ), Gruppe 2: Überlebenszeit  $> 14$  Tage ( $n = 76$ ) ( $p = 0,288$ )

**Tabelle 27:** Veränderungen der Bilirubinkonzentration ( $\mu\text{mol/l}$ ) bei 124 Hunden mit pHA im Verlauf der Erkrankung, Gruppe 1: Überlebenszeit  $\leq 14$  Tage ( $n = 22$ ), Gruppe 2: Überlebenszeit  $> 14$  Tage ( $n = 102$ ), n: Anzahl der Hunde

	Tag 0	Tag 3	Tag 8
Gesamt	0,7-847,9	0,9-1.310,7	1,9-974,4
Median	15,5	16,8	9,0
n	124	107	90
Gruppe 1	1,9-847,9	1,9-1.310,7	3,4-974,4
Median	54,7	174,3	34,1
n	22	19	7
Gruppe 2	0,9-519,1	0,9-1.269,3	1,9-499,4
Median	12,6	12,0	8,9
n	102	88	83

Die **Proteinkonzentration** (n = 134) lag initial zwischen 40,1-91,3 g/l (M 68, MW 67 g/l), bei Hunden der Gruppe 1 (n = 21) zwischen 43,6-83,0 g/l (M 67, MW 66 g/l) und bei Hunden der Gruppe 2 (n = 102) zwischen 40,1-91,3 g/l (M 68, MW 67 g/l). Eine Hypoproteinämie (< 54 g/l) wiesen 7 Hunde (5 %) auf. Dies waren 4 Hunde (19 %) der Gruppe 1 und 3 Hunde (3 %) der Gruppe 2. Eine Hyperproteinämie (> 66 g/l) wurde initial bei 74 Hunden (55 %) gemessen. Dies waren 11 Hunde (52 %) der Gruppe 1, 57 Hunde (56 %) der Gruppe 2 und 6 Hunde der Gruppe X (p = 0,979) (Abb. 38).

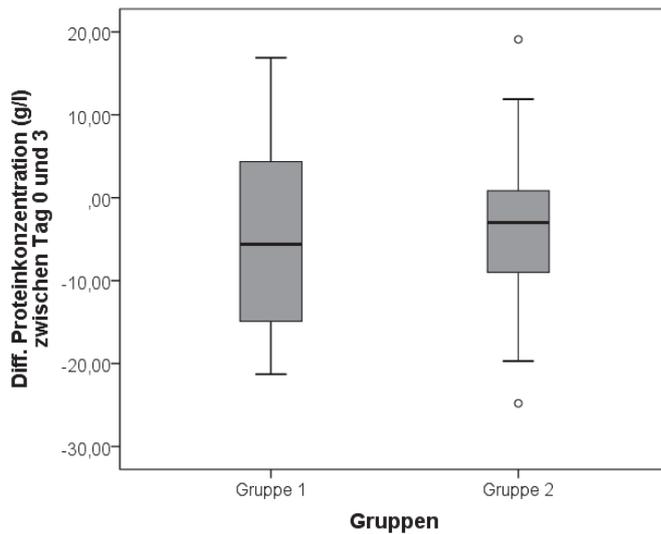


**Abbildung 38:** Proteinkonzentration (g/l) an Tag 0 bei 123 Hunden mit pIHA, Gruppe 1: Überlebenszeit ≤ 14 Tage (n = 21), Gruppe 2: Überlebenszeit > 14 Tage (n = 102) (p = 0,979)

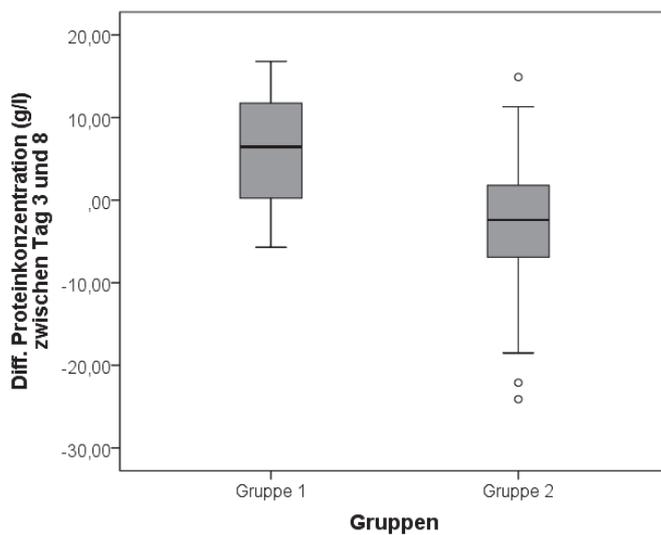
Zwischen Tag 0 und 3 fiel die Proteinkonzentration bei Hunden der Gruppe 1 (n = 15) im Median um -5,6 g/l (-21,3 bis +16,9, MW -4,5 g/l) und bei Hunden der Gruppe 2 (n = 83) um -3,6 g/l ab (-24,8 bis +19,1, MW -4,0 g/l). In der Gruppe 2 fiel die Proteinkonzentration bei 58 Hunden ab, stieg bei 24 Hunden an und blieb bei einem Hund konstant. Dies entsprach einem signifikanten Abfall der Proteinkonzentration innerhalb der Gruppe 2 (Wilcoxon-Test: p = < 0,001). Der Gruppenvergleich ergab jedoch keinen signifikanten Unterschied (p = 0,801) (Abb. 39).

Zwischen Tag 3 und 8 stieg die Proteinkonzentration bei Hunden der Gruppe 1 (n = 4) im Median um +6,5 g/l an (-5,7 bis +16,8, MW +6,0 g/l) und fiel bei Hunden der Gruppe 2 (n = 67) um -2,4 g/l ab (-24,1 bis +14,9, MW -2,8 g/l) (p = 0,082) (Abb. 40). Innerhalb der Gruppe 2 fiel die Proteinkonzentration signifikant ab (Wilcoxon-Test: p = 0,007).

Die Entwicklung der Proteinkonzentration innerhalb der ersten 8 Tage nach Erstvorstellung ist in Tabelle 28 aufgeführt.



**Abbildung 39:** Differenzen der Proteinkonzentration (g/l) zwischen Tag 0 und 3 bei 98 Hunden mit pHA, Gruppe 1: Überlebenszeit  $\leq 14$  Tage (n = 15), Gruppe 2: Überlebenszeit  $> 14$  Tage (n = 83) (p = 0,801)

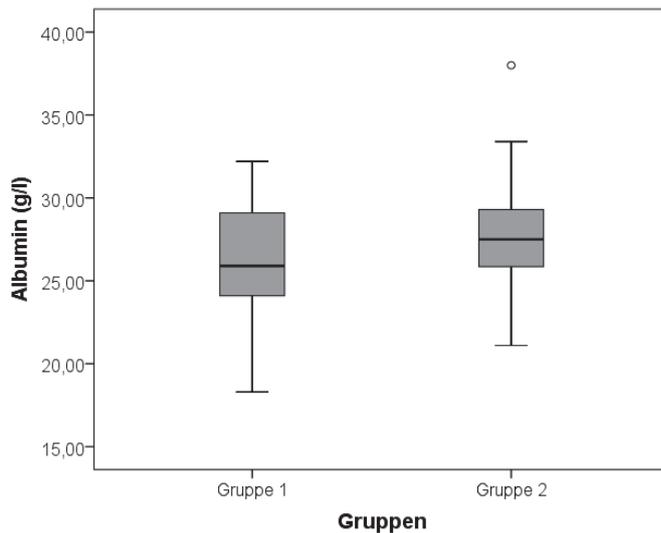


**Abbildung 40:** Differenzen der Proteinkonzentration (g/l) zwischen Tag 3 und 8 bei 71 Hunden mit pHA, Gruppe 1: Überlebenszeit  $\leq 14$  Tage (n = 4), Gruppe 2: Überlebenszeit  $> 14$  Tage (n = 67) (p = 0,082)

**Tabelle 28:** Veränderungen der Proteinkonzentration (g/l) bei 123 Hunden mit pHA im Verlauf der Erkrankung, Gruppe 1: Überlebenszeit  $\leq 14$  Tage (n = 21), Gruppe 2: Überlebenszeit  $> 14$  Tage (n = 102), n: Anzahl der Hunde

	Tag 0	Tag 3	Tag 8
Gesamt	40,1-91,3	42,0-99,0	43,7-80,7
Median	67,3	62,9	59,7
n	123	99	86
Gruppe 1	43,6-83,0	42,0-99,0	48,8-80,7
Median	67,2	59,8	52,4
n	21	16	6
Gruppe 2	40,1-91,3	46,9-83,8	43,7-75,4
Median	67,6	63,1	60,7
n	102	83	80

Die **Albuminkonzentration** ( $n = 132$ ) lag initial zwischen 18-38 g/l (M 28, MW 27 g/l), bei Hunden der Gruppe 1 ( $n = 21$ ) zwischen 18-32 g/l (M 26, MW 26 g/l) und bei Hunden der Gruppe 2 ( $n = 100$ ) zwischen 21-38 g/l (M 28, MW 28 g/l). Eine Hypoalbuminämie ( $< 28$  g/l) wiesen 77 Hunde (59 %) auf. Dies waren 13 Hunde (62 %) der Gruppe 1, 59 Hunde (59 %) der Gruppe 2 und 5 Hunde der Gruppe X. Es bestand kein signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen ( $p = 0,147$ ) (Abb. 41).

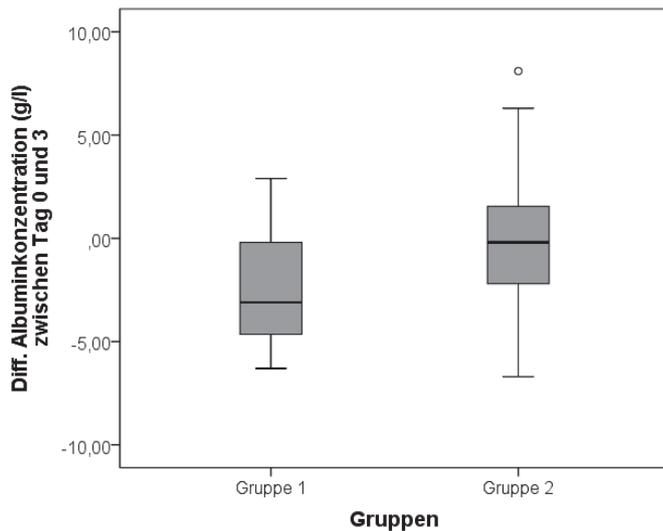


**Abbildung 41:** Albuminkonzentration (g/l) an Tag 0 bei 121 Hunden mit pIHA, Gruppe 1: Überlebenszeit  $\leq 14$  Tage ( $n = 21$ ), Gruppe 2: Überlebenszeit  $> 14$  Tage ( $n = 100$ ) ( $p = 0,147$ )

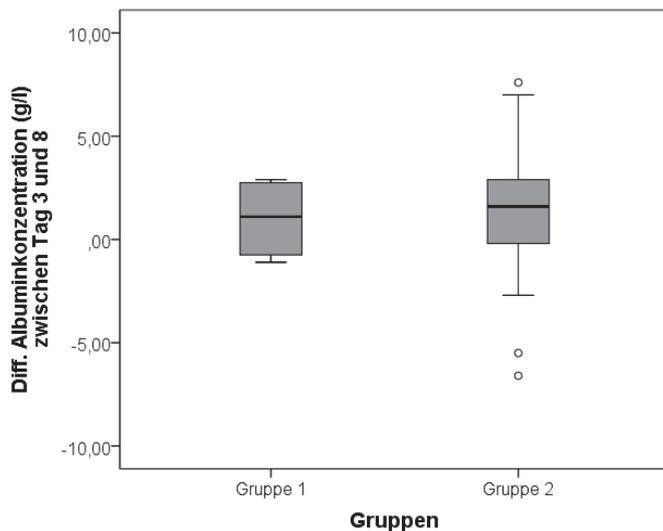
Zwischen Tag 0 und 3 fiel die Albuminkonzentration bei Hunden der Gruppe 1 ( $n = 15$ ) im Median um  $-3,1$  g/l ab ( $-6,3$  bis  $+2,9$ , MW  $-2,3$  g/l) und blieb bei Hunden der Gruppe 2 ( $n = 80$ ) weitestgehend konstant ( $-6,7$  bis  $+8,1$ , M  $-0,2$ , MW  $-0,4$  g/l). Innerhalb der Gruppe 1 fiel die Albuminkonzentration bei 11 Hunden ab und stieg bei 4 Hunden an. Dies entsprach einem signifikanten Abfall der Albuminkonzentration innerhalb der Gruppe 1 (Wilcoxon-Test:  $p = 0,015$ ). Im Gruppenvergleich fiel die Albuminkonzentration bei Hunden der Gruppe 1 signifikant stärker ab als bei Hunden der Gruppe 2 ( $p = 0,042$ ) (Abb. 42).

Zwischen Tag 3 und 8 stieg die mediane Albuminkonzentration bei Hunden der Gruppe 1 ( $n = 4$ ) ( $-1,1$  bis  $+2,9$ , M  $+1,1$ , MW  $1,0$  g/l) sowie bei Hunden der Gruppe 2 ( $n = 66$ ) ( $-6,6$  bis  $+7,6$ , M  $+1,6$ , MW  $+1,4$  g/l) an ( $p = 0,705$ ) (Abb. 43). Bei 47 Hunden der Gruppe 2 stieg die Albuminkonzentration an, fiel bei 18 Hunden ab und blieb bei einem Hund konstant, was einem signifikanten Anstieg der Albuminkonzentration innerhalb der Gruppe 2 entsprach (Wilcoxon-Test:  $p = < 0,001$ ).

Die Entwicklung der Albuminkonzentration innerhalb der ersten 8 Tage nach Erstvorstellung ist in Tabelle 29 aufgeführt.



**Abbildung 42:** Differenzen der Albuminkonzentration (g/l) zwischen Tag 0 und 3 bei 95 Hunden mit pIHA, Gruppe 1: Überlebenszeit  $\leq 14$  Tage (n = 15), Gruppe 2: Überlebenszeit  $> 14$  Tage (n = 80) (p = 0,042)



**Abbildung 43:** Differenzen der Albuminkonzentration (g/l) zwischen Tag 3 und 8 bei 70 Hunden mit pIHA, Gruppe 1: Überlebenszeit  $\leq 14$  Tage (n = 4), Gruppe 2: Überlebenszeit  $> 14$  Tage (n = 66) (p = 0,705)

**Tabelle 29:** Veränderungen der Albuminkonzentration (g/l) bei 121 Hunden mit pIHA im Verlauf der Erkrankung, Gruppe 1: Überlebenszeit  $\leq 14$  Tage (n = 21), Gruppe 2: Überlebenszeit  $> 14$  Tage (n = 100), n: Anzahl der Hunde

	Tag 0	Tag 3	Tag 8
Gesamt	18,3-38,0	16,9-38,0	16,5-34,7
Median	27,5	26,1	28,4
n	121	98	86
Gruppe 1	18,30-32,2	16,9-32,6	16,5-28,9
Median	25,9	24,9	24,7
n	21	16	6
Gruppe 2	21,1-38,0	21,2-38,0	19,6-34,7
Median	27,6	26,8	28,6
n	100	82	80

## 1.5. Urinanalyse

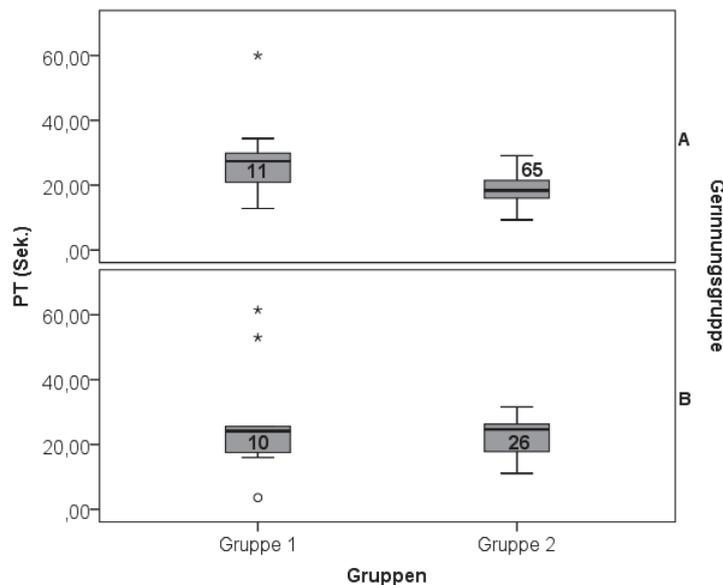
Eine Harnuntersuchung wurde bei 55 Hunden innerhalb der ersten 3 Behandlungstage durchgeführt. Bei 9 Hunden war der Teststreifen aufgrund starker Hämoglobinurie und/oder Hämaturie nicht auswertbar. Bei 4 Hunden wurde keine Sedimentuntersuchung vorgenommen. 19 Hunde hatten eine Hämoglobinurie, 19 Hunde eine Hämaturie (2+ bis 4+ Erythrozyten im Sediment), 16 Hunde eine Proteinurie (2+ bis 3+ Protein) und 29 Hunde eine Bilirubinurie (2+ bis 4+) (Tab. 30). Bei 21 Hunden wurden Leukozyten im Sediment nachgewiesen, 12 Hunde wiesen vereinzelt granuliert Zylinder auf. Bei 36 Hunden wurden Bakterien im Sediment nachgewiesen. Das UPC (n = 18) lag initial zwischen 0,17-54,78 (M 5, MW 11).

**Tabelle 30:** Ergebnisse der Harnuntersuchung bei 55 Hunden mit pIHA

	Negativ	1+	2+	3+	4+
Hämoglobin	34	1	1	5	12
Bilirubin	19	8	10	17	4
Protein	11	20	14	2	0
Erythrozyten	14	18	3	4	12
Bakterien	5	15	8	7	6

## 1.6. Plasmatische Gerinnung

Aufgrund einer Referenzwertänderung am 13.07.09 wurden die Hunde der Gruppe 1 und 2 in die Gerinnungsgruppen A und B eingeteilt. In Gerinnungsgruppe A gingen 77 Hunde ein, bei denen die Gerinnungsparameter vor dem 13.07.09 bestimmt wurden und Gerinnungsgruppe B umfasste 35 Hunde, bei denen die Gerinnungsparameter ab dem 13.07.09 bestimmt wurden (Referenzwerte siehe Material und Methoden: 1.2.1.8. Plasmatische Gerinnung, Antithrombin). Zum Zeitpunkt der Erstvorstellung lag die **Prothrombinzeit (PT)** (n = 123) bei Hunden der **Gerinnungsgruppe A** (n = 86) zwischen 9,3-60 Sek. (M 19, MW 20 Sek.). Bei Hunden der Gruppe 1 (n = 11) betrug die PT im Median 27 Sek. (12,8-60,0, MW 28 Sek.) und bei Hunden der Gruppe 2 (n = 65) 18 Sek. (9,3-29,1, MW 19 Sek.). Bei Hunden der **Gerinnungsgruppe B** (n = 37) lag die PT initial zwischen 3,6-61,5 Sek. (M 24, MW 24 Sek.). Bei Hunden der Gruppe 1 (n = 10) betrug die PT im Median 24 Sek. (3,6-61,5, MW 27 Sek.) und bei Hunden der Gruppe 2 (n = 26) 25 Sek. (11,1-31,6, MW 23 Sek.). Die PT war initial bei 51 Hunden (41 %) verlängert. Dies waren 11 Hunde (52 %) der Gruppe 1, 35 Hunde (38 %) der Gruppe 2 und 5 Hunde der Gruppe X. Die Verlängerung der PT war bei 29 Hunden geringgradig (bis 20 % über dem max. Referenzwert), bei 17 Hunden mittelgradig (20-50 % über dem max. Referenzwert) und bei 5 Hunden hochgradig (> 50 % über dem max. Referenzwert), davon waren 4/21 Hunde (18 %) aus Gruppe 1 und ein Hund aus Gruppe X. Betrachtet man die Hunde der Gerinnungsgruppe A, so war die PT bei Hunden der Gruppe 1 (n = 11) im Median signifikant länger als bei Hunden der Gruppe 2 (n = 65) (p = 0,002). Bei Hunden der Gerinnungsgruppe B war der Unterschied zwischen Gruppe 1 (n = 10) und Gruppe 2 (n = 26) nicht signifikant (p = 0,860) (Abb. 44).

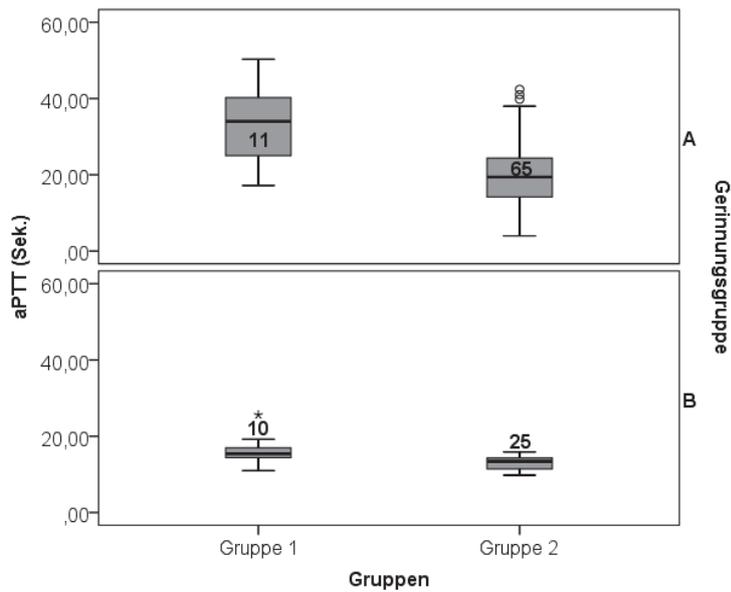


**Abbildung 44:** PT (Sek.) an Tag 0 bei 112 Hunden mit pIHA, Gruppe 1: Überlebenszeit  $\leq 14$  Tage ( $n = 21$ ), Gruppe 2: Überlebenszeit  $> 14$  Tage ( $n = 91$ ), Gerinnungsgruppe A: PT-Bestimmung bis 12.07.09 ( $p = 0,002$ ), Gerinnungsgruppe B: PT-Bestimmung ab 13.07.09 ( $p = 0,860$ )

Die **aktivierte partielle Thromboplastinzeit (aPTT)** ( $n = 122$ ) lag bei Hunden der **Gerinnungsgruppe A** ( $n = 86$ ) initial zwischen 4-50,3 Sek. (M 20, MW 22 Sek.), bei Hunden der Gruppe 1 ( $n = 11$ ) betrug die aPTT im Median 34 Sek. (17,2-50,3, MW 33 Sek.) und bei Hunden der Gruppe 2 ( $n = 65$ ) 19 Sek. (4,0-42,4, MW 20 Sek.). Bei Hunden der **Gerinnungsgruppe B** ( $n = 36$ ) lag die aPTT initial zwischen 9,8-25,6 Sek. (M 14, MW 14 Sek.), bei Hunden der Gruppe 1 ( $n = 10$ ) betrug die aPTT im Median 15 Sek. (11,0-25,6, MW 16 Sek.) und bei Hunden der Gruppe 2 ( $n = 25$ ) 13 Sek. (9,8-50,9, MW 13 Sek.). Die aPTT war initial bei 72 Hunden (59 %) verlängert. Dies waren 18 Hunde (86 %) der Gruppe 1, 48 Hunde der Gruppe 2 (53 %) und 6 Hunde der Gruppe X.

Die Verlängerung der aPTT war bei 28 Hunden geringgradig (bis 20 % über dem max. Referenzwert), bei 23 Hunden mittelgradig (20-50 % über dem max. Referenzwert) und bei 21 Hunden hochgradig ( $> 50$  % über dem max. Referenzwert), davon waren 8/21 Hunde (38 %) aus Gruppe 1, 12/91 Hunde (13 %) aus Gruppe 2 und ein Hund aus Gruppe X.

Ein signifikanter Unterschied zwischen den Hunden der Gruppe 1 und Hunden der Gruppe 2 bestand sowohl innerhalb der Gerinnungsgruppe A ( $p = < 0,001$ ) als auch innerhalb der Gerinnungsgruppe B ( $p = 0,010$ ) (Abb. 45).



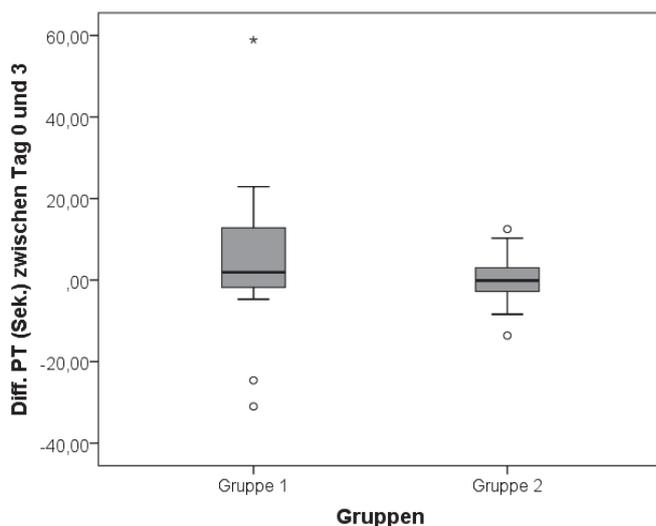
**Abbildung 45:** aPTT (Sek.) an Tag 0 bei 112 Hunden mit piHA, Gruppe 1: Überlebenszeit  $\leq$  14 Tage, (n = 21), Gruppe 2: Überlebenszeit  $>$  14 Tage (n = 90), Gerinnungsgruppe A: aPTT-Bestimmung bis 12.07.09 ( $p < 0,001$ ), Gerinnungsgruppe B: aPTT-Bestimmung ab 13.07.09 ( $p = 0,010$ )

Bei 33 Hunden (27 %) waren initial sowohl die PT als auch die aPTT verlängert. Dies waren 11 Hunde (48 %) der Gruppe 1, 19 Hunde (21 %) der Gruppe 2 und 3 Hunde der Gruppe X. 20 dieser Hunde erfüllten die Kriterien einer DIC. Dies waren 7/21 Hunde (33 %) der Gruppe 1 und 13/92 Hunde (14 %) der Gruppe 2. Im Verlauf der Therapie wurden die Gerinnungsparameter bei insgesamt 127 Hunden ermittelt. Eine DIC wurde bei 41 Hunden (32 %) diagnostiziert (siehe Kapitel 1.8.: Komplikationen innerhalb der ersten 14 Tage).

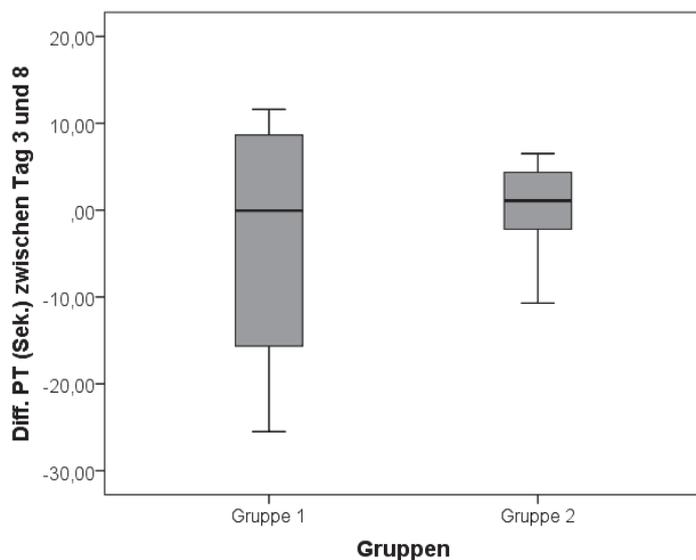
Zwischen Tag 0 und 3 stieg die PT bei Hunden der Gruppe 1 (n = 13) im Median um +1,9 Sek. an (-31 bis +58,9, MW +5,2 Sek.) und blieb bei Hunden der Gruppe 2 (n = 41) konstant (-13,6 bis +12,5, M -0,1, MW +0,4 Sek.) ( $p = 0,221$ ) (Abb. 46).

Zwischen Tag 3 und 8 blieb die PT bei Hunden der Gruppe 1 (n = 4) im Median konstant (-25,5 bis +11,6, M -0,05, MW -3,5 Sek.) und stieg bei Hunden der Gruppe 2 (n = 24) um +1,1 Sek. an (-10,7 bis +6,5, MW +0,6 Sek.) ( $p = 1,000$ ) (Abb. 47).

Innerhalb der Gruppen war die Veränderung der PT im Verlauf der Therapie ebenfalls nicht signifikant.



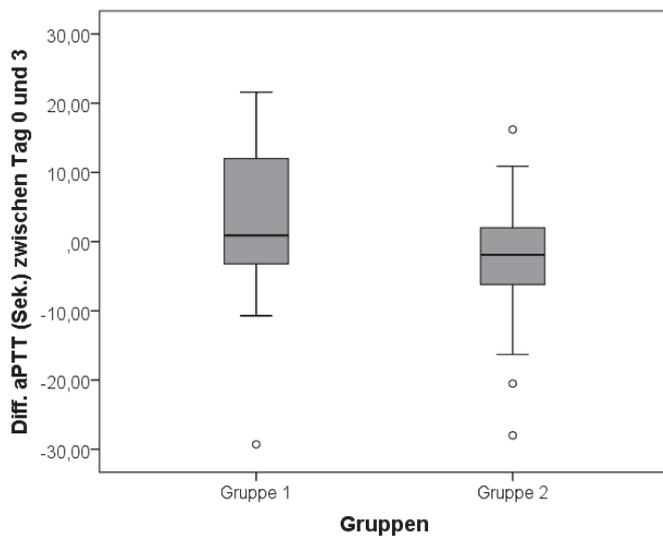
**Abbildung 46:** PT-Differenz (Sek.) zwischen Tag 0 und 3 bei 54 Hunden mit pIHA, Gruppe 1: Überlebenszeit  $\leq 14$  Tage (n = 13), Gruppe 2: Überlebenszeit  $> 14$  Tage (n = 41) (p = 0,221)



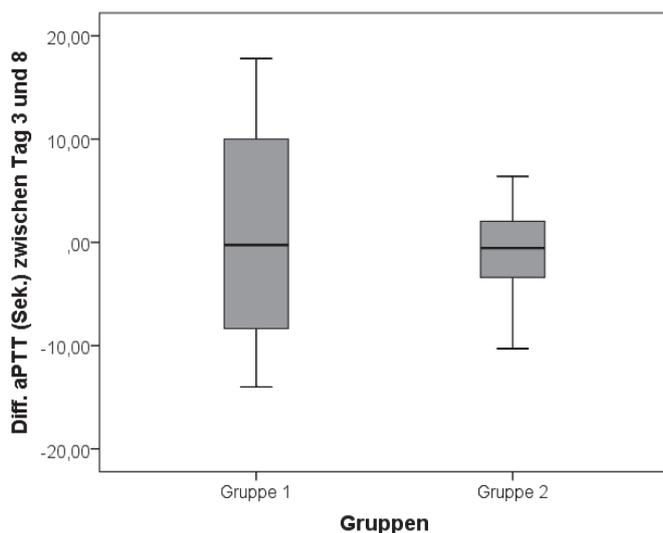
**Abbildung 47:** PT-Differenz (Sek.) zwischen Tag 3 und 8 bei 28 Hunden mit pIHA, Gruppe 1: Überlebenszeit  $\leq 14$  Tage (n = 4), Gruppe 2: Überlebenszeit  $> 14$  Tage (n = 24) (p = 1,000)

Zwischen Tag 0 und 3 (beide Gerinnungsgruppen) stieg die aPTT bei Hunden der Gruppe 1 (n = 13) im Median um +0,9 Sek. an (-29,3 bis +21,6, MW +2,1 Sek.) und fiel bei Hunden der Gruppe 2 (n = 41) um -2,0 Sek. ab (-28,0 bis +16,2, MW -2,8 Sek.) (p = 0,117) (Abb. 48). Bei 26 Hunden der Gruppe 2 fiel die aPTT ab und stieg bei 14 Hunden an. Der Abfall der aPTT war innerhalb der Gruppe 2 signifikant (Wilcoxon-Test: p = 0,016).

Zwischen Tag 3 und 8 (beide Gerinnungsgruppen) fiel die aPTT bei Hunden der Gruppe 1 (n = 4) im Median um -0,3 Sek. (-14 bis +17,8, MW -0,8 Sek.) und bei Hunden der Gruppe 2 (n = 24) um -0,6 Sek. ab (-10,3 bis +6,4, MW -0,9 Sek.) (p = 0,936) (Abb. 49).



**Abbildung 48:** aPTT-Differenz (Sek.) zwischen Tag 0 und 3 bei 54 Hunden mit pIHA (beide Gerinnungsgruppen), Gruppe 1: Überlebenszeit  $\leq 14$  Tage (n = 13), Gruppe 2: Überlebenszeit  $> 14$  Tage (n = 41) ( $p = 0,117$ )



**Abbildung 49:** aPTT-Differenz (Sek.) zwischen Tag 3 und 8 bei 28 Hunden mit pIHA (beide Gerinnungsgruppen), Gruppe 1: Überlebenszeit  $\leq 14$  Tage (n = 4), Gruppe 2: Überlebenszeit  $> 14$  Tage (n = 24) ( $p = 0,936$ )

## 1.7. Weiterführende Untersuchungen

### 1.7.1. Coombs-Test

Bei 114 Hunden (84 %) mit pIHA war der direkte Coombs-Test positiv, bei 19 Hunden (14 %) negativ und bei 2 Hunden (1,5 %) aufgrund persistierender Agglutination nicht durchführbar. Angaben über die ermittelten Antikörperklassen waren für 108 Hunde verfügbar. Antikörper der Klasse IgG wurden bei 107 Hunden (99 %) nachgewiesen, wobei 88 Hunde (82 %) ausschließlich positiv für IgG waren. Dies waren 18 Hunde (90 %) der Gruppe 1 (n = 20), 61 Hunde (78 %) der Gruppe 2 (n = 78) und 9 Hunde der Gruppe X. Bei 19 Hunden (18 %) wurde zusätzlich IgM und/oder Komplement (C3b) nachgewiesen. Zwei Hunde waren positiv für IgG+IgM, 2 Hunde für IgG+IgM+C3b und 15 Hunde für IgG+C3b.

Ein Hund war positiv für IgM+C3b. Eine Komplementbeteiligung wurde bei insgesamt 18 Hunden nachgewiesen (Tab. 31).

**Tabelle 31:** prozentualer Anteil der verschiedenen Antikörperklassen bei 108 Hunden mit pIHA, Gruppe 1: Überlebenszeit  $\leq$  14 Tage (n = 20), Gruppe 2: Überlebenszeit  $>$  14 Tage (n = 78), n: Anzahl der Hunde

Antikörperklassen	n	Agglutination/ persistierend	Intravaskuläre Hämolyse	Extravaskuläre Hämolyse	Gruppe 1	Gruppe 2
IgG	88	78/11	35	53	18	61
IgG+IgM	2	2/0	1	1	0	2
IgG+IgM+C3b	2	1/0	0	2	1	2
IgG+C3b	15	14/3	0	15	1	13
IgM+C3b	1	1/0	1	0	0	1

### 1.7.2. Thrombozyten-gebundene Antikörper

Eine Untersuchung auf Tc-gebundene Antikörper erfolgte bei 63 von 85 Hunden mit initialer TP (Tc  $<$  165 G/l). Bei 20 (32 %) Hunden wurden Tc-gebundene Antikörper nachgewiesen und somit der Verdacht eines Evans' Syndroms bestätigt. Dies waren ein Hund (9 %) der Gruppe 1 (1/11), 16 Hunde (36 %) der Gruppe 2 (16/46) und 3/6 Hunde der Gruppe X. Die Tc-Zahlen lagen bei Hunden mit Evans' Syndrom zwischen 0-137 G/l (M 25, MW 51 G/l). Von 29 Hunden mit initialer TP, die nicht auf Tc-gebundene Antikörper untersucht wurden, bestand bei 11 Hunden der Verdacht einer DIC und bei 18 Hunden der Verdacht eines Evans' Syndroms.

### 1.7.3. Serumantikörper- und PCR-Untersuchungen auf Infektionserreger

Ein Teil der Hunde wurde auf *Anaplasma phagozytophilum* (n = 115, PCR: 78, IFAT: 8, PCR und IFAT: 29), *Babesia canis* (n = 130, PCR: 59, IFAT: 39, PCR und IFAT: 32), *Ehrlichia canis* (n = 65, PCR: 3, IFAT: 56, PCR und IFAT: 6), *Leishmania infantum* (n = 47, IFAT: 46, PCR und IFAT: 1), *Dirofilaria immitis* (n = 6, Knott-Test: 4, ELISA: 1, Knott-Test und ELISA: 1), *Mycoplasma haemocanis* (n = 21, PCR), *Borrelia burgdorferi* (n = 5, C6 quantitativ: 2, IFAT: 3) und auf *Leptospiren* (n = 12, PCR: 4, IFAT: 7, PCR und IFAT: 1) untersucht.

Bei Hunden mit positivem oder fraglichem Antikörpertiter wurde auch eine PCR-Untersuchung durchgeführt. Bei keinem der untersuchten Hunde wurde einer der oben genannten Infektionserreger nachgewiesen. Bei 2 Hunden war nicht dokumentiert, welche Antikörper- bzw. PCR-Untersuchungen durchgeführt wurden.

### 1.7.4. Knochenmarkpunktion

Aufgrund unzureichender Regeneration wurde bei 13 Hunden zwischen Tag 3-188 (M 9, MW 26 d) eine Untersuchung des Knochenmarks durchgeführt (Gruppe 2: 11, Gruppe X: 2 Hunde). Die Ergebnisse der Knochenmarkpunktion sind in Tabelle 32 aufgeführt.

**Tabelle 32:** Ergebnisse der Knochenmarkpunktion bei 13 Hunden mit pIHA, Gruppe 2: Überlebenszeit > 14 Tage (n = 11), Gruppe X: vom Gruppenvergleich ausgeschlossen (n = 2), k.A.: keine Angaben

Hund Nr.	Tag	Hkt (l/l)	Retikulozyten ( $\mu$ l)	Thrombozyten (G/l)	Ergebnis	Gruppe
29	3	0,15	k.A.	39	wenige Zellen der myeloischen Reihe, kaum Vorläuferzellen	X
31	188	0,49	k.A.	28	mittelgradig Megakaryozyten, restliche Zellreihen unauffällig	2
38	6	0,15	k.A.	k.A.	viele Proerythroblasten, unterschiedlicher Reifungsstufen	2
46	6	0,21	0	127	dtl. Erythropoese mit allen Reifungsstufen	2
55	28	0,15	23.919	274	hgr. Betonung der Erythropoese, die Ausreifung der roten Zellreihe scheint ungestört, kein Hinweis auf Malignität	2
61	13	0,16	0	344	gesteigerte Erythropoese mit Ausreifung zu oxiphilen Normoblasten, weiße Zellreihe etwas zurückgedrängt, ausreichend Megakaryozyten	2
67	9	0,19	k.A.	70	die Erythropoese erscheint forciert, Myelopoese und Thrombozytopoese sind deutlich reduziert, da verschiedene Reifungsstadien vorhanden sind, kann eine Reifungsstörung ausgeschlossen werden	2
81	5	0,13	69.120	440	Granulozytopoese in unterschiedlichen Reifungsstadien, dazwischen isoliert regelrechte Megakaryozyten, nur wenige Elemente der Erythropoese, kein Hinweis auf Ausreifung, kein Hinweis auf Myelodysplasien	2
86	6	0,14	90.000	401	alle Zellreihen vertreten, zahlreiche Proerythroblasten, ungenügende Ausreifung	X
98	9	0,17	0	569	starke Betonung der Granulozytopoese mit Ausreifung, hohe Anzahl an Megakaryozyten, viele Proerythroblasten ohne Hinweis auf Ausreifung	2
106	28	0,22	9.890	941	etliche Proerythroblasten ohne Zeichen von Ausreifung, meist nur reife Granulozyten, mehrere Megakaryozyten, insgesamt zellarmes Präparat mit anscheinend gestörter Ausreifung der Erythrozyten	2
116	26	0,27	20.670	548	alle Zellen der roten Reihe vertreten, aber nur geringe Anzeichen von Regeneration	2
126	7	0,27	k.A.	5	reichlich Megakaryozyten	2

### 1.7.5. Röntgen- und Ultraschalluntersuchung

Bei allen Hunden wurden Röntgenaufnahmen des Abdomens angefertigt. Eine Splenomegalie wurde röntgenologisch bei 72 Hunden (53 %) nachgewiesen, von denen 29 Hunde (21 %) gleichzeitig eine Hepatomegalie aufwiesen. Eine isolierte Hepatomegalie lag bei 5 Hunden (4 %) vor.

Röntgenaufnahmen des Thorax wurden bei 134 Hunden angefertigt. Bei 3 Hunden war die Lunge verstärkt bronchoalveolär oder interstitiell gezeichnet, 5 Hunde hatten eine Kardiomegalie.

Eine sonographische Untersuchung des Abdomens wurde bei 128 Hunden durchgeführt, die Befunde der Untersuchung liegen für 115 Hunde vor. Eine homogene Splenomegalie wiesen 66 Hunde (57 %) auf. Sechs Hunde wiesen kleine, solitäre hyper- oder hypoechogene Strukturen in der Milz auf und bei 4 Hunden stellte sich die Milz generalisiert inhomogen dar.

Eine homogene Hepatomegalie (3 %) lag bei 4 Hunden vor, bei 3 Hunden war die Leber im Ultraschall generalisiert hyperechoisch und bei einem Hund generalisiert hypoechoisch. Ein Hund wies multiple hypoechogene Herde in der Leber auf und bei einem Hund waren die Leberlappen von unterschiedlicher Homogenität. Eine homogene Spleno- und Hepatomegalie wurde bei 14 Hunden (11 %) sonographisch festgestellt. Weitere Befunde waren: freie Flüssigkeit (4), flüssigkeitsgefüllte Metraschlingen/Hydrometra (4), Gallenblasenwandödem (4) und Prostatahypertrophie (3). Bei 20 Hunden war der abdominale Ultraschall ohne besonderen Befund.

#### **1.7.6. Feinnadelaspiration der Milz**

Bei 5 Hunden, die in der sonographischen Untersuchung eine deutliche Inhomogenität der Milzstruktur aufwiesen, wurde eine Feinnadelaspiration der Milz durchgeführt. Diese ergab bei keinem der Hunde einen Hinweis auf Malignität. Bei 4 Hunden war die Milz reaktiv verändert mit deutlichen Anzeichen einer extramedullären Erythropoese.

### **1.8. Komplikationen innerhalb der ersten 14 Tage**

In den ersten 14 Tagen traten bei 109 Hunden (81 %) Komplikationen infolge der pIHA und/oder Nebenwirkungen infolge der oralen medikamentellen Therapie auf, wobei 81 Hunde mehr als eine Komplikation entwickelten.

Der Verdacht einer DIC bestand zum Zeitpunkt der Erstvorstellung bei 20 von 123 Hunden, bei denen initial die Gerinnungsparameter bestimmt wurden. Dies waren 7/21 Hunde (33 %) der Gruppe 1 und 13/91 Hunde (14 %) der Gruppe 2 (Tab. 33). Zwischen Tag 2-10 (M 3, MW 4 d) wurde bei weiteren 21 Hunden eine DIC diagnostiziert. Dies waren 8/21 Hunde (38 %) der Gruppe 1, 12/94 Hunde (14 %) der Gruppe 2 und ein Hund der Gruppe X. Die Prävalenz für die Entwicklung einer DIC betrug somit 32 % (41/127 Hunde mit ermittelten Gerinnungsparametern). Die Entwicklung einer DIC war innerhalb der ersten 14 Tage signifikant mit einer erhöhten Letalität assoziiert ( $p = < 0,001$ ).

Von 41 Hunden mit DIC wiesen 37 Hunde eine erhöhte PT und aPTT auf, 40 Hunde hatten eine TP ( $< 165$  G/l). Eine reduzierte AT-Aktivität ( $n = 22$ ) wurde bei 19 Hunden gemessen. Dies waren 6/7 Hunde der Gruppe 1 (40,4-71,3, M 64, MW 59 %), 12/14 Hunde der Gruppe 2 (45,7-79,9, M 64, MW 64 %) und ein Hund der Gruppe X. Die Fibrinogenkonzentration wurde bei 3 Hunden der Gruppe 1, 10 Hunden der Gruppe 2 und einem Hund der Gruppe X bestimmt. Zwei Hunde der Gruppe 2 hatten eine Hypofibrinogenämie.

**Tabelle 33:** Anzahl der Hunde mit erhöhter PT und/oder aPTT, verminderter AT-Aktivität (AT), Hypofibrinogenämie, Thrombozytopenie und DIC, Gruppe 1: Überlebenszeit ≤ 14 Tage (n = 21), Gruppe 2: Überlebenszeit > 14 Tage (n = 91), Gruppe X: vom Gruppenvergleich ausgeschlossen (n = 11)

	Gerinnungsgruppe A (n = 86)		Gerinnungsgruppe B (n = 37)		AT < 80 % (n = 22)	Fibrinogen < 1,8 g (n = 14)	Thrombozyten < 165 G/l (n = 135)	DIC
	PT > 20,4 Sek.	aPTT > 18,2 Sek.	PT > 25 Sek.	aPTT > 13,1 Sek.				
Gruppe 1 (n = 21)	8	10	3	8	2	2	18	15
Gruppe 2 (n = 91)	22	34	13	15	4	0	62	25
Gruppe X (n = 11)	4	4	1	1	0	0	5	1
Gesamt	34	48	17	24	6	2	85	41

Acht Hunde entwickelten zwischen dem 2.-14. Tag (M 7, MW 7 d) nach Erstvorstellung Symptome, die auf eine **Thromboembolie (TE)** schließen ließen.

Der Verdacht einer **pulmonalen TE** bestand bei 3 Hunden (Hund Nr.: 19, 39, 94; siehe Anhang: Tabelle 46), die zwischen dem 2.-10. Tag der Behandlung eine akute Dyspnoe entwickelten. Auf dem Thoraxröntgen war eine hgr. alveoläre und/oder interstitielle Verschattung sichtbar. Alle Hunde verstarben innerhalb weniger Stunden nach Beginn der Symptome. Zwei der Hunde (Hund Nr.: 19, 39) hatten eine persistierende Ec-Agglutination und ein Hund eine intravaskuläre Hämolyse.

Der Verdacht einer **zerebralen TE** bestand bei 2 Hunden (Hund Nr.: 6, 20) mit akuten neurologischen Störungen. Hund Nr. 20 entwickelte an Tag 4 eine Kopfschiefhaltung und Ataxie, die sich innerhalb von wenigen Tagen deutlich besserte. Bei diesem Hund persistierte die Agglutination auch nach dreimaligem Waschen der Ec. Hund Nr. 6 entwickelte am 3. Tag nach Erstvorstellung einen vertikalen Nystagmus sowie ein rezidivierendes Anfallsgeschehen, das auf Diazepam und Luminal ansprach. Der Hund verstarb wenige Stunden nach Beginn der Symptome. Bei der pathohistologischen Untersuchung, die 3 Tage nach dem Versterben durchgeführt wurde, fanden sich keine Hinweise auf eine Thrombosierung. Die Todesursache war eine hämorrhagische Diathese. Im Hirn lag jedoch keine Blutung vor.

Hund Nr. 82 entwickelte an Tag 7 vermutlich eine TE der linken Hintergliedmaße mit nachfolgender **Zehennekrose**. Der Hund wurde seit dem 2. Behandlungstag mit Aspirin (0,6 mg/kg/d) behandelt und erhielt ab dem 7. Tag zusätzlich Heparin (250 IE/kg/d s.c.) und Clopidogrel (zunächst 7,5 mg/kg/d, dann 3,75 mg/kg/d). Außerdem wurden Massagen durchgeführt, Heparinumschläge angelegt und eine Blutegeltherapie begonnen. Der Hund wurde 6 Tage nach Auftreten der Symptome aufgrund anhaltender Lahmheit euthanasiert.

Bei Hund Nr. 84 ergab die pathohistologische Untersuchung **multiple Thromben** in Lunge, Herz, Milz, Nieren, Magen, Dünndarm, Gehirn und Nebennieren. Der Hund hatte an Tag 9 eine DIC entwickelt und verstarb am darauffolgenden Tag.

Hund Nr. 71 entwickelte 10 Tage nach Erstvorstellung einen hgr. Thoraxerguss und an Tag 13 einen Aszites. Bei der daraufhin durchgeführten Probelaaparotomie fiel eine stark veränderte Milz auf. Die pathohistologische Untersuchung der Milz ergab eine Milznekrose infolge eines Milzinfarktes.

Ein **Aszites** wurde bei 8 Hunden zwischen Tag 0-13 (M 2, MW 6 d) mittels sonographischer Untersuchung des Abdomens und bei Hund Nr. 6 in der post mortem Untersuchung festgestellt. Einer der Hunde hatte eine Milznekrose (Hund Nr.: 71) und bei einem weiteren Hund (Hund Nr.: 84) wurden multiple Thromben und Blutungen in verschiedenen Organen nachgewiesen. Geringe Mengen freie Flüssigkeit wiesen 3 Hunde (Hund Nr.: 20, 25, 66) im Bereich der Milz auf. Eine Punktion war aufgrund der geringen Flüssigkeitsmenge nicht möglich. Hund Nr. 68 wies bei der initialen Ultraschalluntersuchung einen ggr. Aszites auf, der bei der Kontrolluntersuchung am darauffolgenden Tag stärker geworden war. Die Punktion ergab ein modifiziertes Transsudat. An Tag 4 war keine abdominale Flüssigkeit mehr nachweisbar. Bei einem weiteren Hund (Hund Nr.: 116) wurde initial ggr. freie Flüssigkeit im Bereich der Harnblase festgestellt. An Tag 4 war keine freie Flüssigkeit mehr nachweisbar. Hund Nr. 60 wies an Tag 1 mgr. freie Flüssigkeit im Abdomen auf. Die Analyse ergab ein modifiziertes Transsudat. Bei einer Kontrolluntersuchung an Tag 3 war die Menge der freien Flüssigkeit unverändert. Der Hund entwickelte an Tag 2 eine DIC und an Tag 4 eine hochgradige Leukozytose mit Linksverschiebung (Leukozyten: 105 G/l, stabkernige neutrophile Granulozyten: 9,45 G/l) und wurde an Tag 5 euthanasiert.

Ein **Thoraxerguss** wurde bei 3 Hunden (Hund Nr.: 71, 72, 84) an Tag 10, 1 bzw. an Tag 9 festgestellt. Hund Nr. 71 wies eine Milznekrose und Hund Nr. 72 eine Mitral- und Trikuspidalinsuffizienz auf. Unter der Therapie mit Furosemid, Pimobendan und Ramipril ging der Thoraxerguss bei Hund Nr. 72 zurück. Die post mortem Untersuchung von Hund Nr. 84 ergab diffuse Hämorrhagien und multiple Thromben.

Ein **Perikarderguss** wurde bei Hund Nr. 128 an Tag 3 diagnostiziert. Eine Punktion wurde nicht vorgenommen. Es bestand sonographisch kein Hinweis auf ein neoplastisches Geschehen. Der Hund entwickelte an Tag 4 ein Kopfüdem und an Tag 5 eine DIC und Dyspnoe, in deren Folge er euthanasiert wurde. Ein weiterer Hund (Hund Nr.: 50) wies in der pathohistologischen Untersuchung ein Hydroperikard auf.

**Gastrointestinale Störungen** traten bei 82 Hunden (61 %) auf. Dies waren 19 Hunde (86 %) der Gruppe 1, 59 Hunde (58 %) der Gruppe 2 und 4 Hunde der Gruppe X. **Vomitus** entwickelten 72 Hunde erstmals zwischen Tag 1-12 (M 3, MW 4 d) und **Diarrhoe** trat bei 15 Hunden zwischen Tag 2-13 (M 5, MW 7 d) auf. Sieben Hunde entwickelten Vomitus und Diarrhoe. Bei einem Hund mit Diarrhoe wurden Giardien nachgewiesen.

Klinische Anzeichen einer **Pankreatitis** hatten 4 Hunde (Hund Nr.: 33, 84, 102, 108) zwischen Tag 2-13 (M 6 d). Das Abdomen war bei allen 4 Hunden angespannt und dolent und der cPLI Snap-Test war positiv. Zwei der Hunde erbrachen und bei 2 Hunden stellte sich das Pankreas im Ultraschall verändert dar.

33 Hunde (24 %) wiesen klinische Anzeichen einer **erhöhten Blutungsneigung** auf. Dies waren 8 Hunde (36 %) der Gruppe 1, 21 Hunde (21 %) der Gruppe 2 und 4 Hunde der Gruppe X. In der Untersuchung des Harnsediments (n = 61) wurde bei 20 Hunden (33 %) eine Hämaturie nachgewiesen. Meläna entwickelten 15 Hunde zwischen Tag 1-12 nach Erstvorstellung (M 2, MW 4 d). Blutungen in Form von Petechien (2), Hämatomen (2), Hyphäma (3), Epistaxis (1) und Hematemesis (3) wurden bei 10 Hunden beobachtet. Eine hämorrhagische Diathese mit akuten diffusen Blutungen in verschiedenen Organen wiesen 3 Hunde (Hund Nr.: 6, 84, 119) in der post mortem Untersuchung auf. Bei 11 Hunden traten verschiedene Anzeichen einer erhöhten Blutungsneigung kombiniert auf (Tab. 34).

25 Hunde mit klinischen Anzeichen einer erhöhten Blutungsneigung wiesen eine TP auf. 18 Hunde wurden auf Tc-gebundene Antikörper untersucht, von denen 7 Hunde positiv waren (Evans' Syndrom). Bei 9 Hunden mit Anzeichen einer erhöhten Blutungsneigung wurde eine DIC vermutet.

**Tabelle 34:** Art der Blutung bei 10 Hunden mit pIHA, Gruppe 1: Überlebenszeit  $\leq$  14 Tage (n = 22), Gruppe 2: Überlebenszeit  $>$  14 Tage (n = 102), \*Diagnose post mortem, n: Anzahl der Hunde

Art der Blutung	n	Gruppe 1	Gruppe 2
Hyphäma	1	0	1
Petechien	1	0	1
Hyphäma und Petechien	1	0	1
Hämatemesis	3	0	3
Hämatome	1	0	1
Hämorrhagische Diathese*	3	2	1
+ Hämatome und Epistaxis	1	0	1
+ Hyphäma	1	1	0

Klinische Anzeichen einer Venenkatheter-assoziierten **Phlebitis** wie Schmerzhaftigkeit, Lahmheit, Schwellung und Stauungsödem hatten 10 Hunde an Tag 4-10 (M 5, MW 5 d) der stationären Überwachung. Hund Nr. 68 entwickelte infolge der Phlebitis Fieber sowie eine hgr. Leukozytose mit Linksverschiebung. Bei der mikrobiologischen Untersuchung des Venenkatheters wurden coliforme Keime nachgewiesen und die Blutkultur ergab eine Infektion mit *Klebsiella pneumoniae*. Der Hund erhielt Meronem und erholte sich vollständig. Drei Hunde der Gruppe 2 entwickelten zwischen Tag 1-14 (M 14, MW 10 d) eine bakterielle **Zystitis**. Bei der mikrobiologischen Untersuchung wurde bei allen Hunden eine Infektion mit *Escherichia-coli* nachgewiesen.

Pathologische Veränderungen bei der post mortem Untersuchung von insgesamt 5 Hunden der Gruppe 1 waren Hepatitis (2), Cholestase (2), Leberzellnekrosen (2), Nephritis (3), Hämosiderose verschiedener Organe, insbesondere der Nieren (4), Myokardnekrose (2), Hydroperikard (1), Splenitis (1), Blutungen (3), Knochenmark-Nekrose (1) und TE (1) (Tab. 42).

Zwei Hunde (Hund Nr.: 51, 116) entwickelten an Tag 2 bzw. an Tag 1 der stationären Betreuung ein **Vorhofflimmern**. Bei Hund Nr. 51 fiel die Herzfrequenz unter der Therapie mit Digoxin und Benazepril wieder ab. Der Hund entwickelte jedoch vereinzelt ventrikuläre Extrasystolen und verstarb an Tag 4 nach Entwicklung einer DIC. Bei Hund Nr. 116 stellte sich das Myokard in der sonographischen Untersuchung hyperechogen dar. Nach Digoxingabe entwickelte der Hund zunächst einen AV-Block 2. Grades, ging dann aber wieder in den Sinusrhythmus über, so dass die Medikamente abgesetzt werden konnten. Hund Nr. 72 entwickelte an Tag 4 eine ventrikuläre Tachyarrhythmie mit ventrikulären Extrasystolen. Unter der Therapie mit Lidocain konnte der Sinusrhythmus innerhalb weniger Stunden wieder hergestellt werden.

Zwei Hunde entwickelten nach mehrfachen Transfusionen mit Ec-haltigen Blutprodukten eine intravaskuläre Hämolyse. Hund Nr. 84 erhielt Ec-Konzentrat an Tag 1 und an Tag 3 der Behandlung. Der Hund entwickelte 5 Tage nach der letzten Transfusion eine intravaskuläre Hämolyse. Der Hund erhielt daraufhin 2 Vollbluttransfusionen und verstarb am darauf folgenden Tag. Die pathohistologische Untersuchung ergab eine hämorrhagische Diathese sowie multiple Gefäßthromben-bedingte Infarkte und Nekrosen. Hund Nr. 47 entwickelte an

Tag 6 eine intravaskuläre Hämolyse sowie eine DIC. Dem Hund wurden bis dahin 4 Ec-haltige Blutkonserven transfundiert, die letzte Transfusion erfolgte an Tag 5. An den folgenden 2 Tagen erhielt der Hund 2 Plasmatransfusionen und einmalig Oxyglobin® (10 ml/kg). Der Hund erholte sich vollständig. In Tabelle 35 sind die Komplikationen innerhalb der ersten 14 Tage zusammengefasst.

**Tabelle 35:** Komplikationen der pIHA/Nebenwirkungen der medikamentellen Therapie bei 135 Hunden mit pIHA in den ersten 14 Tagen nach Erstvorstellung, Gruppe 1: Überlebenszeit ≤ 14 Tage (n = 22), Gruppe 2: Überlebenszeit > 14 Tage (n = 102), Gruppe X: vom Gruppenvergleich ausgeschlossen (n = 11), n: Anzahl der Hunde, PU/PD: Polyurie/Polydipsie, PP: Polyphagie, VES: ventrikuläre Extrasystolen

Komplikationen ≤ 14 Tage	n	Gruppe 1	Gruppe 2	Gruppe X
▪ <b>Hyperkoagulabilität</b>	<b>46</b>	<b>19</b>	<b>26</b>	<b>1</b>
DIC	41	15	25	1
Thromboembolie	8	6	2	0
DIC + Thromboembolie	3	2	1	0
▪ <b>Erhöhte Blutungsneigung</b>	<b>33</b>	<b>8</b>	<b>22</b>	<b>4</b>
Hämaturie	20	5	11	4
Meläna	15	5	9	1
Blutung	9	2	7	0
Hämaturie ± Blutung ± Meläna	11	4	6	1
▪ <b>Gastrointestinale Störungen</b>	<b>82</b>	<b>19</b>	<b>59</b>	<b>4</b>
Vomitus	72	18	50	4
Diarrhoe	15	4	11	0
Vomitus + Diarrhoe	7	3	4	0
Pankreatitis	4	2	2	0
davon Pankreatitis + Vomitus	2	2	0	0
▪ <b>Erguss</b>	<b>12</b>	<b>5</b>	<b>7</b>	<b>0</b>
Thoraxerguss	3	1	2	0
Aszites	9	3	6	0
davon Thoraxerguss + Aszites	2	1	1	0
Perikarderguss	2	2	0	0
▪ <b>Infektion, Entzündung</b>	<b>19</b>	<b>8</b>	<b>11</b>	<b>0</b>
Phlebitis	10	3	7	0
Phlebitis + Sepsis	1	0	1	0
Bakterielle Zystitis	3	0	3	0
Cholangiohepatitis/Hepatitis	3	3	0	0
Nephritis	3	3	0	0
Sterile Arthritis	1	0	1	0
▪ <b>sonstige Komplikationen</b>	<b>40</b>	<b>38</b>	<b>2</b>	<b>0</b>
PU/PD	35	1	34	0
PU/PD + PP	11	0	11	0
Vorhofflimmern	2	1	1	0
Ventrikuläre Tachyarrhythmie/VES	1	0	1	0
Hämolytische Transfusionsreaktion	2	1	1	0

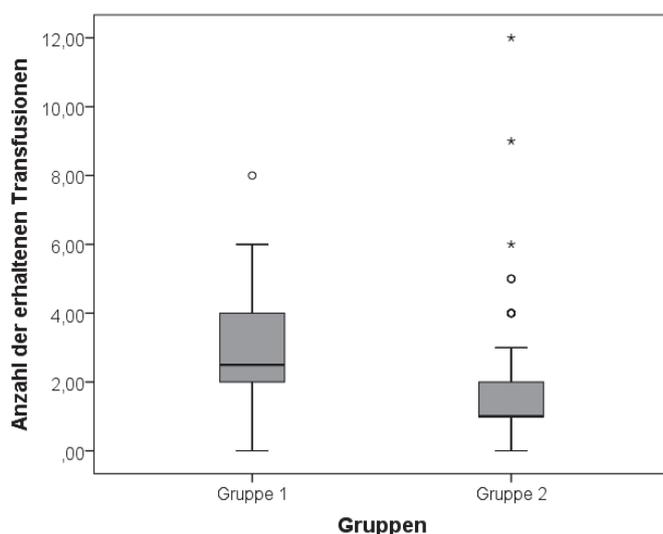
## 1.9. Therapie

Die Dauer des stationären Aufenthaltes lag bei Hunden der Gruppe 2 zwischen 0-19 Tagen (M 8, MW 8 d). Hunde der Gruppe 1 verstarben zwischen Tag 1-13 (M 4,5, MW 5 d). 111 Hunde (82 %) erhielten **Bluttransfusionen** mit Ec-Konzentrat, Vollblut und/oder Hämoglobinersatz. Dies waren 21 Hunde (95 %) der Gruppe 1, 81 Hunde (79 %) der Gruppe 2 und 9 Hunde der Gruppe X. 62 Hunde (56 %) wurden mehrfach transfundiert. Dies waren 17 Hunde der Gruppe 1 (81 %), 40 Hunde der Gruppe 2 (49 %) sowie 5 Hunde der Gruppe X (Tab. 36). Hunde der Gruppe 1 erhielten im Median 2,5 Transfusionen (1-8, MW 3

Transfusionen) und Hunde der Gruppe 2 erhielten eine Transfusion (0-12, MW 2 Transfusionen), was einem signifikanten Unterschied zwischen den beiden Gruppen entsprach ( $p = 0,001$ ) (Abb. 50).

**Tabelle 36:** Anzahl erhaltener Bluttransfusionen (Ec-Konzentrat, Vollblut, Oxyglobin®) bei 135 Hunden mit piHA, Gruppe 1: Überlebenszeit  $\leq 14$  Tage ( $n = 22$ ), Gruppe 2: Überlebenszeit  $> 14$  Tage ( $n = 102$ ), Gruppe X: vom Gruppenvergleich ausgeschlossen ( $n = 11$ )

Anzahl erhaltener Bluttransfusionen	gesamt (inkl. Gruppe X)	%	Gruppe 1	Gruppe 2
0	24	17,8	1	21
1	49	36,3	4	41
2	27	20,0	6	17
3	11	8,1	2	8
4	13	9,6	5	8
5	6	4,4	2	4
6	2	1,5	1	1
8	1	0,7	1	0
9	1	0,7	0	1
12	1	0,7	0	1
gesamt	135	100	22	102



**Abbildung 50:** Anzahl erhaltener Bluttransfusionen (Ec-Konzentrat, Vollblut, Oxyglobin®) bei 124 Hunden mit piHA, Gruppe 1: Überlebenszeit  $\leq 14$  Tage ( $n = 22$ ), Gruppe 2: Überlebenszeit  $> 14$  Tage ( $n = 102$ ) ( $p = 0,001$ )

**Ec-Konzentrat** wurde bei 104 Hunden (94 %) zur Transfusion eingesetzt. Dies waren 20 Hunde (95 %) der Gruppe 1, 76 Hunde (94 %) der Gruppe 2 sowie 8 Hunde der Gruppe X. 22 Hunde (20 %) erhielten zusätzlich ( $n = 18$ ) oder ausschließlich ( $n = 4$ ) Vollblut, das entweder als Frischblut, oder nach möglichst kurzer Lagerungsdauer verabreicht wurde. Oxyglobin® erhielten 3 Hunde der Gruppe 2. Bei Hund Nr. 72 wurde Oxyglobin® (4 ml/kg) an Tag 15 eingesetzt, da der Hund nach mehrfachen Bluttransfusionen eine Sensibilisierung gegenüber Fremdblut entwickelte hatte und somit kein kompatibler Blutspender zur Verfügung stand. Bei Hund Nr. 83 wurde Oxyglobin® (10 ml/kg) aufgrund des geringen Körpergewichts an Tag 1 eingesetzt. Der Hund erhielt an den darauf folgenden Tagen Ec-Konzentrat. Hund Nr. 47 entwickelte infolge der 4. Transfusion mit Ec-Konzentrat an Tag 6

eine DIC und eine intravaskuläre Hämolyse. An den folgenden 2 Tagen erhielt er 2 Plasmatransfusionen und einmalig Oxyglobin® (10 ml/kg). Der Hund erholte sich vollständig.

Eine Transfusion mit **frisch gefrorenem Plasma** (FFP) erfolgte bei 28 Hunden zusätzlich und bei einem Hund ausschließlich. Dies waren 10 Hunde (45 %) der Gruppe 1, 17 Hunde (17 %) der Gruppe 2 und 2 Hunde der Gruppe X. Die Hunde erhielten zwischen 1-10 FFP-Transfusionen (M 1, MW 1,6 Transfusionen). Bei 26 dieser Hunde bestand der Verdacht einer DIC und bei 3 Hunden waren die PT und/oder die aPTT verlängert. **Thrombozytenreiches Plasma** erhielt ein Hund der Gruppe 2 ausschließlich und ein weiterer Hund der Gruppe 2 zusätzlich zu FFP und Bluttransfusionen. Beide Hunde hatten eine hgr. TP (davon ein Hund mit Blutungen), die bei einem Hund immunbedingt war.

Hunde der Gruppe 1 erhielten im Median signifikant häufiger Blutplasma als Hunde der Gruppe 2 ( $p = 0,004$ ). In Tabelle 37 sind die Anzahl der erhaltenen Blut- und Plasmatransfusionen der Hunde aus Gruppe 1 und 2 aufgelistet.

**Tabelle 37:** Anzahl der Blut- und Plasmatransfusionen bei 124 Hunden mit pIHA, Gruppe 1: Überlebenszeit  $\leq 14$  Tage ( $n = 22$ ), Gruppe 2: Überlebenszeit  $> 14$  Tage ( $n = 102$ )

		Ec-Konz.	Vollblut	FFP	Tc-reiches Plasma	Oxyglobin®
Gruppe 1	Anzahl	20	9	10	0	0
	Min-Max	1-8	1-5	1-3		
	Median	2	2	1		
	Mittelwert	2	2	2		
Gruppe 2	Anzahl	76	12	17	2 1-2	3 1
	Min-Max	1-8	1-8	1-10		
	Median	1	1	1		
	Mittelwert	2	2	2		

### 1.9.1. Antibiotika

134 Hunde (99 %) erhielten **Antibiotika**, wobei 56 Hunden (42 %) mehr als ein Antibiotikum (1-3, M 1, MW 1,5 Antibiotika) verabreicht wurde. Die eingesetzten Antibiotika sind in Tabelle 38 aufgeführt.

**Tabelle 38:** verabreichte Antibiotika bei 134 Hunden mit pIHA, Gruppe 1: Überlebenszeit  $\leq 14$  Tage ( $n = 22$ ), Gruppe 2: Überlebenszeit  $> 14$  Tage ( $n = 101$ ), Gruppe X: vom Gruppenvergleich ausgeschlossen ( $n = 11$ )

	Amoxicillin/ Clavulansäure	Doxycyclin	Enrofloxacin	Marbofloxacin	Meropenem	Metronidazol
Gruppe 1	14	17	7	3	0	0
Gruppe 2	35	90	10	6	1	2
gesamt (inkl. Gruppe X)	54	114	19	9	1	2

### 1.9.2. Gastroprotektiva und Antiemetika

Während der Therapie mit Prednisolon und/oder Zytostatika erhielten alle Hunde **Gastroprotektiva** wie H<sub>2</sub>-Rezeptorantagonisten (Ranitidin: 111 Hunde) und/oder Protonenpumpenhemmer (Omeprazol: 44 Hunde). Einige Hunde erhielten zusätzlich Sucralfat

(n = 68 Hunde). 65 Hunde erhielten **Antiemetika** wie Maropitant (n = 23), Metoclopramid (n = 47) oder Ondansetron (n = 2). Bei 7 Hunden erfolgte im Verlauf der Therapie ein Wechsel der Antiemetika.

### 1.9.3. Immunsuppressiva

Bei allen Hunden (n = 135) wurde nach der Diagnosestellung eine immunsuppressive Therapie mit Prednisolon in einer initialen Dosierung von 0,4-1,7 mg 2xtgl. p.o. (M 1 mg 2xtgl.) begonnen. 77 Hunde erhielten einmalig Prednisolon-21-hydrogensuccinat i.v. in einer Dosierung von 5-10 mg/kg.

Bei 56 Hunden (41 %) wurde **Prednisolon** als Monotherapie eingesetzt. Dies waren 12 Hunde (55 %) der Gruppe 1, 38 Hunde (37 %) der Gruppe 2 und 6 Hunde der Gruppe X. 79 Hunde (59 %) erhielten zusätzliche Zytostatika.

Eine kombinierte Therapie mit **Prednisolon und Ciclosporin** in einer initialen Dosierung von 3,6-12,5 mg/kg verteilt auf 1-2x/d p.o. (M 5 mg/kg) erhielten 77 Hunde (57 %). Dies waren 10 Hunde (45 %) der Gruppe 1, 62 Hunde (61 %) der Gruppe 2 und 5 Hunde der Gruppe X. Die Ciclosporintherapie wurde bei Hunden der Gruppe 1 zwischen Tag 0-4 (M 1, MW 1 d) und bei Hunden der Gruppe 2 zwischen Tag 0-88 (M 4, MW 7 d) begonnen. Bei 55 Hunden der Gruppe 2 wurde die Ciclosporintherapie innerhalb der ersten 14 Tage begonnen. Zwei Hunde der Gruppe 2 (Hund Nr.: 46, 89), die zunächst Prednisolon und Ciclosporin erhielten, wurden an Tag 38 bzw. an Tag 12 auf **Prednisolon und Cyclophosphamid** umgestellt. Ein weiterer Hund der Gruppe 2 (Hund Nr.: 66) erhielt Cyclophosphamid, zusätzlich zu Prednisolon, an den Tagen 3-6.

Eine Behandlung mit **humanen Immunglobulinen** (hIg) erfolgte bei 2 Hunden der Gruppe 2. Hund Nr. 106 wurde zunächst mit Prednisolon und Ciclosporin behandelt und erhielt an Tag 31 aufgrund unzureichender Regeneration (PCV: 0,16 l/l) eine Dauertropfinfusion (DTI) mit 0,5 g/kg hIg. Zwei Tage nach der DTI war das PCV auf 0,22 l/l angestiegen und die Anämie mit 240.000 Retikulozyten/ $\mu$ l hgr. regenerativ. Der Hund entwickelte an Tag 34 eine Hypertonie und Epistaxis. Unter Amlodipin normalisierte sich der Blutdruck des Hundes wieder. Das PCV erreichte 9 Tage nach der Behandlung mit hIg ein Maximum von 0,28 l/l und fiel dann erneut auf 0,15 l/l ab. An Tag 71 wurde der Hund euthanasiert. Der Hund befand sich in Seitenlage und zeigte Polypnoe.

Hund Nr. 61 erhielt zusätzlich zu Prednisolon an Tag 3 eine DTI mit hIg (0,4 g/kg). Der Hund hatte keine Retikulozyten, das PCV betrug 0,28 l/l. Drei Tage nach der Infusion war das PCV auf 0,20 l/l abgefallen und die Retikulozyten auf 26.000/ $\mu$ l angestiegen. Der Hund entwickelte Diarrhoe, die jedoch nur einen Tag anhielt. Die Anämie blieb auch in den folgenden 3 Wochen nicht regenerativ. 11 Tage nach der hIg-Infusion fiel der Hkt auf 0,13 l/l ab. Die maschinell ermittelten Retikulozyten lagen bei 13.728/ $\mu$ l. Der Hund entwickelte während der Transfusion von Ec-Konzentrat eine hämolytische Transfusionsreaktion mit einem Hkt-Abfall auf 0,11 l/l, Dyspnoe und unkontrolliertem Urinabsatz. Nach erneuter Transfusion von Ec-Konzentrat und FFP entwickelte der Hund ein Lungenödem und wurde euthanasiert.

### 1.9.4. Antikoagulantien und Thrombozytenaggregationshemmer

18 Hunde erhielten **Heparin** in einer Anfangsdosierung von 46-180 IE/kg 3xtgl. s.c. (M 60, MW 140 IE/kg 3xtgl. s.c.). Dies waren 7 Hunde (32 %) der Gruppe 1, 10 Hunde (10 %) der Gruppe 2 und ein Hund der Gruppe X. Die Heparinabgabe erfolgte erstmalig an Tag 0-6 (M 1, MW 3 d) und wurde für 1-29 Tage (M 5, MW 12 d) fortgeführt. Bei 5 Hunden sind die Heparindosis sowie die Dauer der Heparinabgabe nicht bekannt. Der Erhalt von Heparin war signifikant mit einer erhöhten Letalität assoziiert ( $p = 0,044$ ).

30 Hunde erhielten niedrig dosiertes **Aspirin** in einer Dosierung von 0,4-0,7 mg/kg 1xtgl. (M 0,5 mg/kg 1xtgl.). Dies waren 7 Hunde (32 %) der Gruppe 1, 21 Hunde (21 %) der Gruppe 2 und 2 Hunde der Gruppe X. Die Aspirinabgabe erfolgte erstmals zwischen Tag 0-15 (M 1, MW 2,2 d) und wurde für 1-65 Tage (M 4, MW 8 d) fortgeführt. Zwei Hunde erhielten zunächst Heparin und wurden an Tag 2 bzw. an Tag 7 auf Aspirin umgestellt. Ein Hund erhielt 5 Tage Aspirin und wurde danach für 3 weitere Tage mit Heparin behandelt. Zwei weitere Hunde erhielten ab Tag 1 Aspirin und zusätzlich ab Tag 3 bzw. ab Tag 6 Heparin.

In der Tabelle 39 sind die eingesetzten Antikoagulantien/Tc-Aggregationshemmer aufgeführt.

**Tabelle 39:** Anzahl der Hunde, die Antikoagulantien und/oder Tc-Aggregationshemmer erhielten, Gruppe 1: Überlebenszeit  $\leq 14$  Tage ( $n = 22$ ), Gruppe 2: Überlebenszeit  $> 14$  Tage ( $n = 102$ ), Gruppe X: vom Gruppenvergleich ausgeschlossen ( $n = 11$ ), n: Anzahl der Hunde

Antikoagulant/ Tc-Aggregationshemmer	Gesamt (inkl. Gruppe X) n	Gruppe 1 n	Gruppe 1 %	Gruppe 2 n	Gruppe 2 %
Heparin	18	7	32	10	10
Aspirin	30	7	32	21	21
Heparin + Aspirin	6	3	14	3	3
Clopidogrel	1	0	0	1	1

### 1.9.5. Infusion

129 Hunde erhielten eine DTI mit Sterofundin (z. T. mit Kaliumzusatz) ( $n = 116$ ), Sterofundin Iso ( $n = 9$ ) oder Sterofundin mit Glukose 5 % (2:1) ( $n = 4$ ). Sechs Hunde, die nicht stationär überwacht wurden, benötigten keine Infusion.

## 1.10. Cox-Regressions-Analyse

### 1.10.1. Univariate Cox-Regressions-Analyse

Mit Hilfe der Cox-Regressions-Analyse (CR-Analyse) wurde der Einfluss aller initial erhobener Einzelparameter auf das Kurzzeitüberleben (14 Tage) der Tiere ermittelt. Der Regressionskoeffizient (B) gibt dabei den Einfluss einer Variable auf das Überleben der Tiere an (Risiko steigernd:  $B > 0$ , Risiko mindernd:  $B < 0$ , kein Einfluss:  $B = 0$ ). Das Hazard Ratio ( $\text{Exp}(B)$ ) ist ein Quotient aus den Hazards von 2 Gruppen und gibt an, um wieviel die Sterberate in der einen Gruppe höher ist im Vergleich zu der Sterberate der anderen Gruppe (Bsp.: Hunde mit intravaskulärer Hämolyse haben innerhalb der ersten 14 Tage ein 4,5-fach höheres Risiko zu versterben, als Hunde mit extravaskulärer Hämolyse).

In die univariate CR-Analyse gingen 124 Fälle ein (Gruppe 1: 22, Gruppe 2: 102 Hunde).

Zum Zeitpunkt der Erstvorstellung waren das Vorliegen einer DIC, Ikterus, intravaskuläre Hämolyse, Azotämie (Kreatinin > 124 µmol/l u./o. Harnstoff > 10 mmol/l), erhöhte ALT-, AST- und AP-Aktivitäten, Hypoproteinämie, aPTT-Verlängerung sowie der Erhalt von > 2 Bluttransfusionen signifikant mit dem Versterben der Tiere innerhalb der ersten 14 Tage assoziiert (Tab. 40).

**Tabelle 40:** Ergebnisse der univariaten Cox-Regressions-Analyse bei 135 Hunden mit pIHA, B: Regressionskoeffizient, SE: Standardfehler des Regressionskoeffizienten, n: Anzahl der Hunde, Exp(B): Hazard Ratio/Sterberate, \*Variablen die Signifikanz erreichten

Variable	B	SE	n	Exp(B)	95 % Konfidenzintervall für Exp(B)		Signifikanz
					Untere	Obere	
Alter	0,039	0,065		1,040	0,916	1,180	0,546
Geschlecht	-0,462	0,428		0,630	0,272	1,459	0,281
Fieber	-0,093	0,443		0,911	0,382	2,173	0,834
Ikterus	0,942	0,428		2,564	1,107	5,937	0,028*
Ec-Agglutination	3,104	3,985		22,282	0,009	5.5003,3	0,436
persistierende Ec-Agglutination	-0,176	0,626		0,883	0,246	2,863	0,779
DIC	1,653	0,459		5,221	2,125	12,83	0,000*
Intravaskuläre Hämolyse	1,499	0,434		4,476	1,910	10,49	0,001*
PCV (< 0,20 l/l)	0,914	0,621		2,494	0,738	8,430	0,141
Leukozyten (> 14 G/l)	1,608	1,024		4,994	0,672	37,133	0,116
Lymphozyten (< 1 G/l)	0,227	0,449		1,255	0,520	3,028	0,613
Thrombozyten (< 165 G/l)	0,980	0,553		2,664	0,901	7,874	0,076
Retikulozyten (< 60,000/µl)	-0,245	0,488		0,782	0,301	2,036	0,615
Stabkernige Granulozyten (> 0,5/G/l)	0,498	0,556		1,646	0,554	4,893	0,370
Kreatinin (> 124 µmol/l)	1,757	0,628		5,793	1,691	19,848	0,005*
Harnstoff (> 10 mmol/l)	1,012	0,437		2,750	1,167	6,481	0,021*
ALT (> 76 IE/l)	1,844	0,513		6,325	2,314	17,286	0,000*
AST (> 41 IE/l)	1,946	0,624		7,004	2,061	23,797	0,002*
AP (> 97 IE/l)	2,100	1,024		8,165	1,098	60,718	0,040*
GLDH (> 8,6 IE/l)	0,557	0,484		1,745	0,676	4,502	0,249
Bilirubin (> 5,1 µmol/l)	1,491	1,024		4,441	0,597	33,021	0,145
Albumin (< 28 g/l)	0,090	0,449		1,095	0,454	2,641	0,840
Protein (< 54 g/l)	1,507	0,557		4,513	1,514	13,454	0,007*
PT (> 20,4/> 25 Sek.)	0,587	0,437		1,798	0,777	4,163	0,171
aPTT (> 18,2/> 13,1 Sek.)	1,538	0,624		4,654	1,377	15,738	0,013*
Anzahl Bluttransfusionen (> 2 Transf.)	1,075	0,444		2,931	1,270	6,768	0,012*

### 1.10.2. Multivariate Cox-Regressions-Analyse

Alle Variablen (n = 11), die in der univariaten CR-Analyse einen signifikanten Einfluss (p < 0,05) auf das Kurzzeitüberleben der Tiere hatten, wurden in die multivariable CR-Analyse einbezogen. Insgesamt standen 105 Fälle für die Berechnung zur Verfügung. Erhöhte ALT-, und Kreatininkonzentrationen sowie eine intravaskuläre Hämolyse zum Zeitpunkt der Erstvorstellung waren die prognostischen Faktoren mit dem größten Einfluss auf das Kurzzeitüberleben der Tiere (Tab. 41).

**Tabelle 41:** Ergebnisse der multivariaten Cox-Regressionsanalyse bei 111 Hunden mit pIHA, B: Regressionskoeffizient, SE: Standardfehler des Regressionskoeffizienten, Exp(B): Hazard Ratio/momentane Sterberate

Variablen in der Gleichung	B	SE	Exp(B)	95 % Konfidenzintervall für Exp(B)		Signifikanz
				untere	obere	
Intravaskuläre Hämolyse	1,224	0,479	3,399	1,331	8,684	0,011
Kreatinin (> 124 µmol/l)	1,775	0,650	5,902	1,651	21,095	0,006
ALT (> 76 IE/l)	1,584	0,532	4,872	1,716	13,831	0,003
<b>Variablen nicht in der Gleichung</b>						
Ikterus						0,149
DIC						0,313
Harnstoff (> 10 mmol/l)						0,814
AST (> 41 IE/l)						0,156
AP (> 97 IE/l)						0,089
Protein (< 54 g/l)						0,171
aPTT (> 18,2/> 13,1 Sek.)						0,065
Anzahl Bluttransfusionen (> 2 Transf.)						0,375

## 1.11. Verlauf

### 1.11.1. Letalität innerhalb der ersten 14 Tage

In den ersten 14 Tagen nach Erstvorstellung wurden 12 Hunde (10 %) euthanasiert, davon 5 auf Wunsch der Besitzer aufgrund progressiver Verschlechterung und/oder ausbleibender Besserung. 10 Hunde (8 %) verstarben (Evans' Syndrom: 1 Hund) innerhalb der ersten 14 Tage infolge der pIHA. Nach Ausschluss von 9 Hunden, die weniger als 14 Tage überwacht werden konnten (Evans' Syndrom: 2 Hunde) und 2 Hunden (Evans' Syndrom: 1 Hund), die an Tag 1 bzw. Tag 4 aus finanziellen Gründen euthanasiert wurden, waren nach 14 Tagen noch 102 Hunde (Gruppe 2) am Leben.

Die Letalitätsrate innerhalb der ersten 14 Tage betrug somit 18 % (21 Hunde mit pIHA, 1 Hund mit Evans' Syndrom).

Post mortem Untersuchungen wurden an 5 Hunden der Gruppe 1 vorgenommen.

In Tabelle 42 sind die Krankheitsverläufe der Tiere aus Gruppe 1 sowie die Ergebnisse der histopathologischen Untersuchungen aufgeführt.

**Tabelle 42:** Therapieverlauf und Ergebnisse der histopathologischen Untersuchung, Gruppe 1: Überlebenszeit ≤ 14 Tage (n = 22), PCV, Bilirubinkonzentration und Leukozytenzahlen der letzten Blutuntersuchung, ÜZ: Überlebenszeit in Tagen, P: Prednisolon, CsA: Ciclosporin, pTE: pulmonale TE, \*Hunde mit Evans' Syndrom

Hund Nr.	Therapie	ÜZ (Tg.)	Verlauf	PCV (l/l)	Bilirubin (µmol/l)	Leukoz. (G/l)	Post mortem Untersuchung
6*	P + CsA	3	Verstorben, V. a. Hirnblutungen/TE, DIC	0,21	397	45	hgr. Ikterus, Aszites, Nieren: hgr. chromoproteinämische Nephrose, multifokale Petechien in der Schleimhaut von Magen und Harnblase, Dünndarm, Dickdarm: massive, diffuse, akute Blutungen in der Schleimhaut, Augen: bds. Hyphäma, Leber: ggr.-mgr. multifokale, chronisch-aktive, zumeist zentrolobuläre Hepatitis, hgr. Cholestase, intrazelluläre Pigment-speicherung, Gehirn: ggr. perivaskuläre Hämosiderosen, Todesursache: hämorrhagische Diathese
17	P	3	Verstorben, V. a. Multiorganver-	0,18	1.311	129	Ikterus, Nieren: hgr. Pigmentnephrose, mgr. Tubulusnephrosen, mgr. medulläre,

			sagen, DIC				multifokale Fibrose; Milz: mgr. pulpöse Hyperplasie, mgr. Hämosiderose, mgr. Erythrophagozytose; Leber: mgr. Hämosiderose, ggr. periportale Fibrose, ggr. Gallengangsproliferation; Todesursache: akute, hämolytische Anämie
19	P + CsA	3	Verstorben, V. a. pTE	0,13	28	73	
35	P	4	Euthanasiert wg. schlechtem Allgemeinbefinden	0,17	350	43	
37	P	3	Euthanasiert, V. a. Hirnblutung /TE, DIC	0,17	1.234	66	
39	P + CsA	7	Verstorben, V. a. pTE	0,11	44	48	
44	P + CsA	6	Euthanasiert wg. akuter Verschlechterung, V. a. Sepsis und Peritonitis	0,13	1.218	37	hgr. Ikterus, Aszites; Herz: multifokale Einzelfaserdegeneration und -nekrosen; Lunge: alveoläre Hämorrhagien; Milz: Hämosiderose, ggr. Perisplenitis, extramedulläre Hämatopoese; Leber: Atrophie der Leberzellbalken, multifokale, herdförmige Nekrosen, ggr. Perihepatitis; Nieren: interstitielle Nephritis, proliferative Glomerulonephritis, Hämosiderose in den Tubuli; Knochenmark: Hyperämie, zahlreiche Zelldegenerationen und -nekrosen, Hämosiderose
50	P + CsA	2	Verstorben, DIC, V. a. Multiorganversagen	0,18	1.159	38	hgr. Ikterus, Urämie, urämische Gastritis, Jejunitis und Colitis, chronisch-urämische Pneumonie, Hämosiderinablagerungen in verschiedenen Organen, Immunkomplex-Glomerulonephritis, Hydroperikard, Todesursache: hypovolämischer Schock
51	P + CsA	4	Verstorben	0,13	1.620	37	
52	P + CsA	1	Verstorben, DIC	0,10	6	38	
58	P	7	Verstorben, DIC, Hypoglykämie	0,13	578	58	
60	P	5	Euthanasiert wg. progressiver Verschlechterung, DIC	0,16	1.129	105	
75	P + CsA	7	Euthanasiert wg. progressiver Verschlechterung, DIC	0,18	1.618	77	
82	P	12	Euthanasiert, Zehennekrose	0,28	38	30	
84	P	10	Verstorben, V. a. TE, DIC	0,24	78	16	ggr. Ikterus, Lunge: multiple Thromben in Arterien und Venen, akute Parenchymblutungen und -nekrosen; Herz: akute Myokardnekrosen, vereinzelt Gefäßthromben, myokardiale Hämorrhagien; Pankreas: multifokale, diffuse Hämorrhagien, Nieren: hgr. chronische, diffuse Glomerulonephritis, multifokale Gefäßthromben, hgr. interstitielle Fibrosen, multifokale akute Blutungen, ggr. interstitielle Nephritis; Magen und Dünndarm: multiple Thromben und akute Einblutungen und Nekrosen in Lamina propria u. submu-

							cosa, Leber: hgr. Gallestau, ggr. diffuse zentrolobuläre, hepatozelluläre Degeneration; Milz: vereinzelte Gefäßthromben; Gehirn: vereinzelt Thromben; Nebennieren: hgr., multifokale Nekrosen von Rinde und Mark mit akuten Hämorrhagien und multiplen Gefäßthromben
94	P + CsA	9	Verstorben, V. a. pulmonale TE	0,27	118	80	
96	P + CsA	7	Euthanasiert wg. progressiver Verschlechterung, DIC	0,24	975	30	
102	P + CsA	2	Euthanasiert wg. progressiver Verschlechterung, Pankreatitis	0,31	467	12	
113	P	4	Euthanasiert wg. progressiver Verschlechterung, DIC	0,15	1.172	106	
115	P	13	Euthanasiert wg. progressiver Verschlechterung	0,27	> 205	60	
128	P	5	Euthanasiert, V. a. pTE, DIC	0,27	246	27	
135	P	1	Euthanasiert wg. schlechtem Allgemeinbefinden	0,30	1.079	77	

### 1.11.2. 1-Jahres-Letalität

Zwischen Tag 15-365 (M 64, MW 97 d) wurden 16 Hunde mit pIHA (14) oder Evans' Syndrom (2) euthanasiert, 3 Hunde mit pIHA verstarben. Fünf Hunde (Evans' Syndrom: 3 Hunde) wurden infolge anderer Erkrankungen euthanasiert und 17 Hunde (Evans' Syndrom: 1 Hund) konnten nur über einen begrenzten Beobachtungszeitraum (> 14 Tage, < 1 Jahr) überwacht werden.

61 Hunde (Evans' Syndrom: 10 Hunde) lebten länger als ein Jahr, was einer Letalitätsrate von 23 % zwischen Tag 15-365 entspricht. Die **1-Jahres-Letalität** betrug somit 40 % (41/102). Zwischen Tag 382-1.187 (M 790, MW 787 d) wurden 3 weitere Hunde infolge der pIHA euthanasiert und ein Hund verstarb.

Die Krankheitsverläufe der Hunde, die länger als 14 Tage lebten und die infolge der pIHA verstarben oder euthanasiert wurden (n = 23), sind in Tabelle 43 aufgeführt.

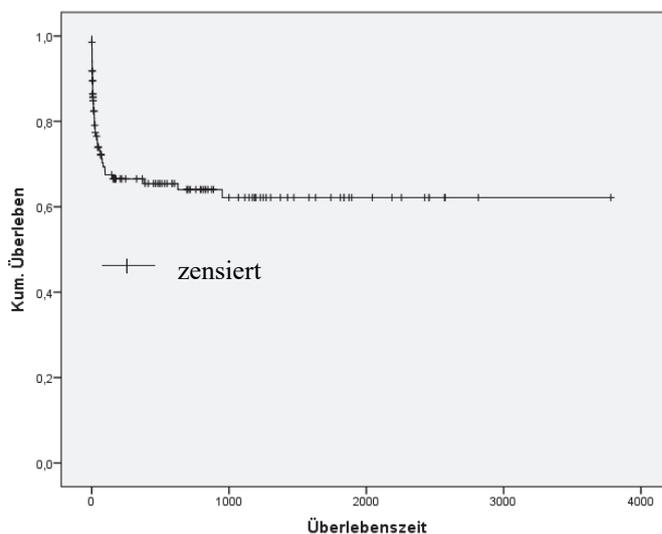
**Tabelle 43:** Therapieverlauf von 23 Hunden, die nach Tag 14 infolge der pIHA verstarben oder euthanasiert wurden, ÜZ: Überlebenszeit in Tagen, P: Prednisolon, CsA: Ciclosporin, CP: Cyclophosphamid, hlg: humane Immunglobuline, k.A.: keine Angaben, \*Hunde mit Evans´ Syndrom

Hund Nr.	Therapie	ÜZ (Tg)	Verlauf	PCV (l/l)	Leukozyten (G/l)	Bilirubin (µmol/l)
5	P	60	Euthanasiert nach 1. Rezidiv aufgrund progressiver Verschlechterung	0,09	55	k.A.
13	P + CsA	19	Euthanasiert auf Besitzerwunsch wegen fehlender Regeneration	0,20	14	14
15	P + CsA	44	Verstorben 14 Tage nach stationärer Entlassung, V. a. TE (Milz, Lunge), DIC, Pankreatitis	0,23	97	61
25	P + CsA	63	Euthanasiert aufgrund fehlender Regeneration	0,18	42	71
42	P	84	Verstorben, begr. Beobachtung (28 d)	k.A.	k.A.	k.A.
46	P + CsA ab Tag 38 ausschließlich CP	96	Euthanasiert auf Besitzerwunsch wegen unzureichender Regeneration u. schlechtem Allgemeinbefinden	0,22	k.A.	k.A.
55	P + CsA	38	Euthanasiert wegen unzureichender Regeneration und schlechtem Allgemeinbefinden	0,18	k.A.	k.A.
61	P + CsA einmalig hlg	25	Euthanasiert nach hämolytischer Transfusionsreaktion	0,11	60	17
66	P CP an Tag 3-6	97	Euthanasiert nach 1. Rezidiv	0,17	35	41
70	P + CsA	32	Euthanasiert auf Besitzerwunsch, V. a. Magenulcus, Wundinfektion, Ödeme der Hintergliedmaße	0,26	23	k.A.
72	P + CsA	20	Euthanasiert wg. progressiver Verschlechterung	0,18	32	k.A.
73	P	22	Euthanasiert auf Besitzerwunsch, blasse Schleimhäute, pralles Abdomen, verschärfte Atmung	k.A.	k.A.	k.A.
81	P + CsA	41	Euthanasiert auf Besitzerwunsch wg. progressiver Verschlechterung	0,10	27	99
89	P + CsA ab Tag 12 P + CP	951	Euthanasiert nach 3. Rezidiv	0,17	5	k.A.
98	P + CsA	382	Verstorben, unter Medikation, Betreuung durch den Haustierarzt	k.A.	k.A.	k.A.
100	P + CsA	1187	Euthanasiert auf Besitzerwunsch nach 1. Rezidiv, Kopfschiefhaltung, Zystitis	0,27	5	4
106	P + CsA einmalig hlg	71	Euthanasiert, Hund in Seitenlage, Polypnoe	0,08	19	5
107	P	26	Euthanasiert wg. progressiver Verschlechterung, unter Medikation	k.A.	k.A.	k.A.
110	P	628	Euthanasiert nach 1. Rezidiv, intravaskuläre Hämolyse, DIC, Dyspnoe, Seitenlage, V. a. pulmonale TE	0,15	88	28
116	P + CsA	77	Verstorben, unter Medikation	k.A.	k.A.	k.A.
117*	P + CsA	155	Euthanasiert wg. progressiver Verschlechterung, unter Medikation	k.A.	k.A.	k.A.
119	P + CsA	15	Euthanasiert, DIC, hämorrhagische Diathese, Dyspnoe, Ataxie, Ödeme	0,17	64	519
126*	P	19	Euthanasiert wg. anhaltender TP, Anämie, Hämatemesis	0,21	28	k.A.

### 1.11.3. Kaplan-Meier-Überlebenskurve

Die mediane Überlebenszeit der Hunde, die innerhalb der ersten 14 Tage verstarben oder euthanasiert wurden ( $n = 22$ ), betrug 4,5 Tage (1-13, MW 5,3 d). Hunde, die nach Tag 14 infolge der IHA verstarben ( $n = 4$ ) oder euthanasiert wurden ( $n = 19$ ), lebten im Median 241 Tage (15-1.187, MW 181 d). Die Überlebenszeit der Hunde, die nach Abschluss der Datenerfassung noch am Leben waren ( $n = 36$ ), betrug im Median 1.250 Tage (369-2.816, MW 1.349 d).

Abbildung 51 zeigt die Kaplan-Meier-Überlebenskurve der 135 Hunde mit pIHA. Als zensiert wurden die Hunde gekennzeichnet, deren Krankheitsverlauf nur über einen begrenzten Zeitraum beobachtet werden konnte ( $n = 35$ ), Hunde, die infolge anderer Erkrankungen verstarben oder euthanasiert wurden ( $n = 19$ ) sowie Hunde, die am Ende der Studie noch lebten ( $n = 36$ ).



**Abbildung 51:** Kaplan-Meier-Überlebenskurve von 135 Hunden mit pIHA, zensiert: Hunde mit begrenztem Beobachtungszeitraum ( $n = 35$ ), Hunde, die aufgrund anderer Erkrankung verstarben/euthanasiert wurden ( $n = 19$ ) oder am Ende der Studie noch lebten ( $n = 36$ )

### 1.11.4. Einfluss des Behandlungsprotokolls auf die Letalität

In Abhängigkeit vom angewandten Behandlungsprotokoll wurden die Hunde der Gruppe 1 und 2 in die Behandlungsgruppe P (Prednisolon) oder PC (Prednisolon und Ciclosporin) eingeteilt.

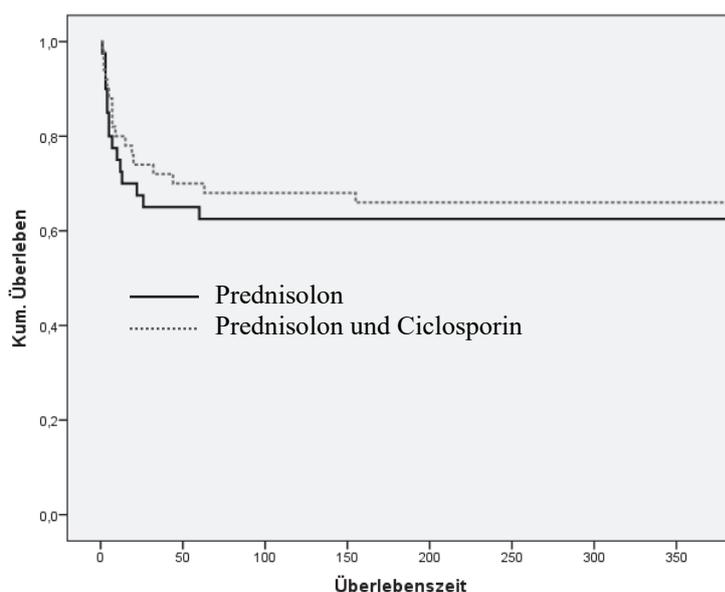
Von 56 Hunden, die innerhalb der ersten 365 Tage ausschließlich mit Prednisolon behandelt wurden, bildeten 40 Hunde die **Gruppe P**. Dies waren 12 Hunde (55 %) der Gruppe 1 und 28 Hunde (27 %) der Gruppe 2. Ausgeschlossen wurden 12 Hunde mit begrenztem Beobachtungszeitraum (4-207, M 16, MW 68 d), 3 Hunde, die zwischen Tag 1-247 (M 46, MW 144 d) aus finanziellen Gründen oder aufgrund anderer Erkrankungen euthanasiert wurden sowie ein Hund, der Prednisolon erstmals nach Tag 14 erhielt. Von 77 Hunden, die mit Prednisolon und Ciclosporin behandelt wurden, bildeten 50 Hunde die **Gruppe PC**. Dies waren 10 Hunde (45 %) der Gruppe 1 und 40 Hunde (39 %) der Gruppe 2. Ausgeschlossen

wurden 12 Hunde mit begrenztem Beobachtungszeitraum (6-327, M 45, MW 87 d), 4 Hunde, die zwischen Tag 4-47 (M 42, MW 74 d) aus finanziellen Gründen oder aufgrund anderer Erkrankungen euthanasiert wurden, 7 Hunde, die Ciclosporin erstmals nach Tag 14 erhielten und 4 Hunde, die weitere Zytostatika erhielten.

Das PCV lag bei Hunden der Gruppe P initial zwischen 0,09-0,30 l/l (M 0,16, MW 0,17 l/l) und bei Hunden der Gruppe PC zwischen 0,05-0,34 l/l (M 0,15, MW 0,16 l/l). Es bestand kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen ( $p = 0,200$ ). Von 101 Hunden mit einem initialen PCV  $\leq 0,20$  l/l, zeigten 73 Hunde (72 %) zwischen Tag 1-30 (M 10, MW 11 d) einen Hkt-Anstieg auf  $\geq 0,25$  l/l. Dies waren 16 Hunde (40 %) der Behandlungsgruppe P und 31 Hunde (62 %) der Behandlungsgruppe PC. Bei 3 Hunden der Gruppe P und einem Hund der Gruppe PC ist nicht bekannt, ob bzw. wann sie einen Hkt von  $\geq 0,25$  l/l erreichten.

Die Leukozytenzahlen lagen bei Hunden der Gruppe P initial zwischen 5,5-64,8 G/l (M 23,3, MW 24,2 G/l) und bei Hunden der Gruppe PC zwischen 3,7-87,9 G/l (M 22,4, MW 28,2 G/l) ( $p = 0,511$ ). Auch in Bezug auf die Häufigkeit von DIC und/oder intravaskulärer Hämolyse bestand kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen ( $p = 0,061/0,643$ ). Innerhalb der ersten 14 Tage wurden 12 Hunde (30 %) der Gruppe P und 10 Hunde (20 %) der Gruppe PC euthanasiert oder verstarben. Hinsichtlich der Letalitätsrate innerhalb der ersten 14 Tage bestand kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen ( $p = 0,273$ ).

Innerhalb eines Jahres wurden 10 Hunde der Gruppe P euthanasiert (Tag 1-26, M 5, MW 10 d) und 5 Hunde verstarben (Tag 3-60, M 7, MW 24 d), was einer 1-Jahres-Letalitätsrate von 38 % bei Hunden der Gruppe P entspricht. Innerhalb der Gruppe PC verstarben 7 Hunde zwischen Tag 1-44 (M 4, MW 14 d) und 10 Hunde wurden zwischen Tag 2-155 (M 17, MW 50 d) infolge der pIHA euthanasiert, was einer 1-Jahres-Letalitätsrate von 34 % bei Hunden der Gruppe PC entspricht. Hinsichtlich der 1-Jahres-Letalität bestand kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen ( $p = 0,730$ ). Abbildung 52 zeigt die Kaplan-Meier-Überlebenskurven beider Behandlungsgruppen im Vergleich.



**Abbildung 52:** Kaplan-Meier Überlebenskurven vergleichend für 90 Hunde mit pIHA (365 Tage), Gruppe P (Prednisolon):  $n = 40$ , Gruppe PC (Prednisolon und Ciclosporin):  $n = 50$  ( $p = 0,730$ )

### 1.11.5. Rezidive

Von 67 Hunden, deren Krankheitsverlauf mindestens 90 Tage überwacht werden konnte, entwickelten 16 Hunde (24 %) zwischen Tag 31-1.175 (M 137, MW 296 d) ein Rezidiv der pIHA (n = 12) bzw. ein Rezidiv des Evans' Syndroms (n = 4). Hunde mit Evans' Syndrom entwickelten entweder eine pIHA (n = 1) oder eine pITP (n = 3). Zum Zeitpunkt des Rezidivs erhielten 11 Hunde immunsupprimierende Medikamente wie Prednisolon (n = 5), Prednisolon und Ciclosporin (n = 4), Prednisolon und Cyclophosphamid (n = 1) oder ausschließlich Ciclosporin (n = 1). Bei 12 Hunden war das Rezidiv ggf. auf eine Dosisreduktion oder auf das Absetzen der immunsupprimierenden Medikamente zurückzuführen. Bei 7 Hunden war 6-68 Tage zuvor (M 14 d) eine Dosisreduktion des Prednisolons (n = 5) bzw. des Ciclosporins (n = 2) vorgenommen worden und 5 Hunde erhielten seit 3-12 Monaten (M 4 Monate) keine immunsupprimierenden Medikamente mehr.

Infolge des ersten Rezidivs wurden 4 Hunde euthanasiert und 12 Hunde erholten sich vollständig. Acht Hunde erlitten einen zweiten Rückfall (pIHA: 5, Evans' S.: 3 Hunde). Bei 3 Hunden war die Prednisolondosis und bei einem Hund die Ciclosporindosis 14-26 Tage zuvor (M 18 d) reduziert worden.

Ein Hund (Hund Nr.: 31) mit Evans' Syndrom und klinischen Anzeichen einer Polyarthritits wurde infolge des zweiten Rezidivs euthanasiert. Die anderen 7 Hunde erholten sich von dem Rückfall vollständig. Ein weiterer Hund (Hund Nr.: 89) mit Evans' Syndrom erlitt insgesamt 4 Rezidive und wurde infolge des vierten Rezidivs euthanasiert. Die Rezidivverläufe der 16 Hunde mit pIHA/Evans' Syndrom sind in Tabelle 44 zusammengefasst.

**Tabelle 44:** Rezidivverläufe von 16 Hunden mit pIHA/Evans' Syndrom, P: Prednisolon, CsA: Ciclosporin, CP: Cyclophosphamid, L: Leflunomid, DAT: direkter Antiglobulin-Test (Coombs-Test), Tc-AK: Tc-gebundene Antikörper, Tc: Thrombozyten, \*Hunde mit Evans' Syndrom

Hund Nr.	1. Rezidiv (Tag)	Medik. zum Zeitpkt. des 1. Rezidivs	PCV (l/l), Tc (G/l)	Therapie/Verlauf	2. Rezidiv (Tag)	Medik. zum Zeitpkt. des 2. Rezidivs	PCV (l/l), Tc (G/l)	Therapie/Verlauf	Rezidive gesamt
3	61	P	0,30	P-Dosis erhöht, Hkt-Anstieg bis auf 0,42 l/l	514	P	0,19	P-Dosis erhöht, Mycophenolat Mofetil additiv, Hkt-Anstieg bis auf 0,37 l/l, Beobachtung > 1 Jahr, ohne Medikation	2
5	57	P	0,10	2x Oxyglobin®, Euthanasie an Tag 60 (Hkt 0,09 l/l)					1
9	154	P + CsA	0,22 DAT positiv	P + CsA erhöht, 1x Ec-Konz, Hkt-Anstieg bis in den Referenzbereich	196	P + CsA	0,25	P-Dosis erhöht, Hkt-Anstieg bis in den Referenzbereich, Beobachtung > 1 Jahr, unter Therapie	2
18	231	CsA	0,20	CsA-Dosis erhöht Beobachtung > 1 Jahr, ohne Medikation					1
31*	40	P + CsA	0,42 Tc: 28	Therapie beibehalten, KM-Punktion an Tag 188, danach einmalig Vincristin, Anstieg der Tc bis in den Referenzbereich	1.064*	P + CsA DAT positiv	0,42 Tc: 67	P + CsA-Dosis erhöht, euthanasiert an Tag 1.146 wg. anhaltender TP und V. a. Polyarthritits	2

## Ergebnisse

66	86	P	0,20	P-Dosis erhöht, CsA additiv, 2x Ec-Konz., Euthanasie an Tag 97 (Hkt 0,12 l/l)					1
78	100	P + CsA	0,18	P + CsA-Dosis erhöht, 1x Ec-Konz., Hkt-Anstieg bis in den Referenzbereich	330	P + CsA	0,29 DAT negativ	P-Dosis erhöht, Hkt-Anstieg bis auf 0,36 l/l, verstorben an Tag 412 (Pankreatitis, Peritonitis, Hkt 0,35 l/l)	2
89*	211	P + CP	0,40 Tc: 25	P-Dosis erhöht, Anstieg der Tc bis in den Referenzbereich	260*	P + CP	0,30 Tc: 291	P-Dosis erhöht, Hkt-Anstieg bis in den Referenzbereich, 3. Rezidiv: Tag 680 (Hkt: 0,25 l/l, DAT negativ, Tc: $102 \times 10^3/\mu\text{l}$ ), 4. Rezidiv: 936 (Hkt: 0,24 l/l, Tc $4,5 \times 10^3/\mu\text{l}$ ), Euthanasie an Tag 951	4
90	886	keine (1 Jahr)	0,16 DAT positiv	P, 2x Ec-Konz., Hkt-Anstieg bis in den Referenzbereich Euthanasie an Tag 2.456 wegen Altersschwäche					1
91	346	keine (4 Mo.)	0,27 DAT positiv	P, Hkt-Anstieg bis auf 0,41 l/l	594	keine (5 Mo.)	0,16	P + CsA, Hkt-Anstieg bis in den Referenzbereich, Beobachtung > 1 Jahr, ohne Medikation	2
93	35	P	0,33	P-Dosis erhöht, Hkt-Anstieg bis in den Referenzbereich, begr. Beobachtung (173 d)					1
100	1175	keine (3 Mo.)	0,28	Euthanasie auf Besitzerwunsch, Kopfschiefhaltung, Zystitis					1
103	31	P	0,30	CsA additiv, Hkt-Anstieg bis in den Referenzbereich, begr. Beobachtung (219 d)					1
110	625	keine (1 Jahr)	0,15	P, 3x Ec-Konz., Euthanasie an Tag 628 (Hkt 0,10 l/l, intravaskuläre Hämolyse, DIC, Pankreatitis, Dyspnoe)					1
111*	586	keine (4 Mo.)	0,42 Tc: 9 Tc-AK positiv	unter P + CsA Anstieg der Tc bis in den Referenzbereich	912*	CsA	0,45 Tc: 71	keine, Anstieg der Tc bis in den Referenzbereich, Hund lebt noch	2
125	119	P + CsA	0,18	P-Dosis erhöht, Hkt-Anstieg bis in den Referenzbereich	538	P + L	0,30	Medik. belassen, Hkt-Anstieg bis in den Referenzbereich, Euthanasie an Tag 1.068 (V. a. Pankreatitis, Hkt 0,38 l/l)	2

## 2. Hunde mit sekundärer IHA

Bei 63 Hunden trat die IHA vermutlich sekundär infolge einer oder mehrerer Grunderkrankungen bzw. infolge eines auslösenden Stimulus auf. Der DAT war bei 61 Hunden positiv. Bei 2 Hunden mit negativem DAT beruhte die Diagnose der IHA auf einer deutlichen Ec-Agglutination, die bei einem Hund persistierte und auf dem Vorliegen zahlreicher Sphärozyten im Blutaussstrich.

Angaben über die im DAT ermittelten **Antikörperklassen** waren bei 47 Hunden verfügbar. 42 Hunde (90 %) waren ausschließlich positiv für IgG. Bei einem Hund (2 %) wurde IgG und IgM und bei einem Hund (2 %) IgG, IgM und C3b nachgewiesen. Drei Hunde (6 %) waren positiv für IgG und C3b.

Eine **Ec-Agglutination** wiesen 30 Hunde auf, wobei die Agglutination bei 3 Hunden auch nach dreimaligem Waschen der Ec persistierte. Bei 8 Hunden war die Ec-Agglutination negativ und bei 25 Hunden fehlen Angaben zur Ec-Agglutination.

Eine deutliche **Sphärozytose** wiesen 22 Hunde auf. Bei 4 Hunden konnten keine Sphärozyten nachgewiesen werden und bei 37 Hunden fehlen Angaben zum Vorkommen von Sphärozyten.

Das initiale PCV lag zwischen 0,06-0,35 l/l (M 0,25, MW 0,23 l/l). Eine schwere Anämie mit einem PCV < 0,20 l/l wiesen initial 21 Hunde (33 %) auf. Bei 5 dieser Hunde (24 %) lag das PCV < 0,10 l/l und bei 16 Hunden (76 %) zwischen 0,10-0,20 l/l. 29 Hunde (46 %) hatten eine mittelgradige Anämie mit einem PCV zwischen 0,20-0,30 l/l und bei 13 Hunden (21 %) war die Anämie geringgradig mit einem PCV zwischen 0,30-0,35 l/l.

Die Tc-Zahlen lagen zwischen 2-914 G/l (M 99, MW 189 G/l). Von 35 Hunden mit initialer TP wurden 19 auf Tc-gebundene Antikörper untersucht. Bei 9 Hunden wurden Tc-gebundene Antikörper nachgewiesen.

Die Leukozytenzahlen lagen zum Zeitpunkt der Erstvorstellung zwischen 1,4-92,7 G/l (M 14, MW 35 G/l). 30 Hunde (48 %) hatten eine Leukozytose (> 16 G/l), 12 Hunde (19 %) hatten eine Leukopenie (< 5,6 G/l) und bei 21 Hunden (33 %) lagen die Leukozytenzahlen im Referenzbereich.

Die häufigsten **Auslöser** der sekundären IHA waren Infektionen und akute oder chronisch-entzündliche Erkrankungen (n = 41), aber auch Neoplasien (n = 6) und Immunerkrankungen (n = 5) waren auslösende Stimuli (Tab. 45).

**Tabelle 45:** Grunderkrankung/auslösender Stimulus bei 64 Hunden mit sekundärer IHA, \*positiv getestet auf Tc-gebundene Antikörper, DAT: direkter Antiglobintest/Coombs-Test, n: Anzahl der Hunde, k.A.: keine Angabe

	n	Grunderkrankung/Auslöser	PCV (l/l)	DAT	Agglutination	Sphärozytose
<b>entzündlich/ infektiös</b>	1	Abszess	0,33	positiv	ja	ja
	1	V. a. Diskospondylitis + Endokarditis, Phenobarbital	0,22	positiv	k.A.	k.A.
	1	eitrige Splenitis	0,20	positiv	persist.	ja
	1	eitrig, nekrotisierende Hepatitis	0,30	positiv	ja	k.A.
	2	Sepsis	0,29	positiv	nein/ja	ja/ k.A.
	1	Pankreatitis + IBD	0,25	positiv	k.A.	k.A.
	1	Pneumonie	0,25	positiv	nein	ja
	1	chron. Pyodermie	0,33	positiv	k.A.	k.A.
	5	Pyometra	0,19-0,35 (M 0,30)	positiv	ja (3), k.A. (2)	ja (2), k.A. (3)
	1	Pyothorax	0,21	positiv	k.A.	k.A.
	1	Serositis + Lymphadenitis	0,11	positiv	k.A.	ja
	3 (1*)	Anaplasmose	0,18-0,35 (M 0,20)	positiv	ja (1), k.A. (2)	nein (1), k.A. (2)
	10 (2*)	Babesiose	0,09-0,35 (M 0,18)	positiv	ja (5), persist. (1), nein (3), k.A. (2)	ja (5), k.A. (5)
	2	Ehrlichiose	0,12; 0,25	positiv	ja (1), nein (1)	nein (2)
	1*	Babesiose + Ehrlichiose + Dirofilariose	0,12	positiv	k.A.	k.A.
	4 (2*)	Leishmaniose	0,15-0,31 (M 22)	positiv	ja (2), k.A. (2)	k.A. (4)
4	Leptospirose	0,15-0,35 (M 0,30)	positiv	ja (1), k.A. (3)	ja (1), k.A. (3)	
2	Leishmaniose + Ehrlichiose	0,18, 0,28	positiv	k.A. (2)	k.A. (2)	
gesamt	<b>42</b>					
<b>neoplastisch</b>	1	Fibrosarkom	0,30	positiv	ja	ja
	2 (1*)	Lymphom (1 Hund mit Hypothyreose)	0,06; 0,09	positiv	ja (1), k.A. (1)	ja (1), k.A. (1)
	1*	malignes Melanom + Hypothyreose	0,27	positiv	ja	nein
	1	multiples Myelom	0,21	positiv	ja	k.A.
	1	Sertolizelltumor	0,09	positiv	ja	nein
gesamt	<b>6</b>					
<b>immun- bedingt</b>	1	„Drug eruption“	0,35	positiv	ja	ja
	3 (1*)	Polyarthritis	0,28-0,29 (M 0,28)	positiv	nein (1), k.A. (2)	ja (1), k.A. (2)
	1	Polyarthritis + Nebennieren- Tumor	0,29	positiv	ja	ja
gesamt	<b>5</b>					
<b>sonstiges</b>	1	Diabetische Ketoazidose + Morbus Cushing	0,07	positiv	ja	k.A.
	1	Magendrehung	0,30	positiv	ja	k.A.
	1	Epilepsie (Phenobarbital)	0,10	positiv	nein	k.A.
gesamt	<b>3</b>					
<b>ungeklärt</b>	7	Hkt-Anstieg ohne Immun- suppressiva	0,10-0,35 (M 25)	positiv (5), negativ (2)	ja (4), persist. (1), nein (1), k.A. (2)	ja (4), k.A. (3)

## V. Diskussion

Bei 135 Hunden mit pIHA beruhte die Diagnose auf dem Vorliegen einer hämolytischen Anämie (Hkt < 0,35 l/l), dem Nachweis zahlreicher Sphärozyten im Blutaussstrich (n = 101/111), einer makroskopischen Objektträgeragglutination (n = 118/126), einem positiven Coombs-Testergebnis (n = 114) sowie auf dem Ausschluss zugrunde liegender Erkrankungen. Der Coombs-Test (DAT) war bei 114 Hunden (86 %) positiv, bei 19 Hunden (14 %) negativ und bei 2 Hunden aufgrund einer persistierenden Agglutination nicht auswertbar. Eine DAT-negative IHA wiesen in verschiedenen Studien 23-63 % der Hunde mit pIHA auf (REIMER et al., 1999; CARR et al., 2002; WEINKLE et al., 2005). Falsch negative Coombs-Testergebnisse können auftreten infolge von technischen Fehlern, bei einer zu geringen IgG-Konzentration, einer zu geringen Affinität der Antikörper sowie bei einer längeren Vorbehandlung der Tiere mit Glukokortikoiden (WILKERSON et al., 2000; GARRATTY, 2005). Dass wenige Tage einer immunsuppressiven Therapie zu einem negativem Testergebnis führen ist jedoch unwahrscheinlich. Zudem können behandelte Tiere für einen langen Zeitraum nach Therapiebeginn noch ein positives Testergebnis aufweisen (ENGELBRECHT et al., 2002). In unserer Studie waren 7/19 Hunde (37 %) mit DAT-negativer IHA und 31/114 Hunde (27 %) mit DAT-positiver IHA mit Glukokortikoiden vorbehandelt worden (4 Hunde mehrfach), ein Hund hatte zusätzlich Azathioprin erhalten.

Um den Einfluss verschiedener klinischer und labordiagnostischer Parameter auf das Überleben der Hunde mit pIHA innerhalb der ersten 14 Tage untersuchen zu können, wurden die Hunde in 2 Gruppen eingeteilt. Hunde der Gruppe 1 (n = 22) verstarben innerhalb der ersten 14 Tage infolge der pIHA (n = 10) oder wurden euthanasiert (n = 12), Hunde der Gruppe 2 (n = 102) lebten länger als 14 Tage. Ausgeschlossen wurden 11 Hunde, die innerhalb der ersten 14 Tage aus finanziellen Gründen euthanasiert wurden (n = 2) oder weniger als 14 Tage überwacht werden konnten (n = 9).

In anderen Studien wurde das Kurzzeitüberleben von Hunden mit pIHA definiert als Letalität bis zur stationären Entlassung (KLAG et al., 1993; GRUNDY und BARTON, 2001; SCOTT-MONCRIEFF et al., 2001; MCALEES, 2010), wobei die Dauer des stationären Aufenthaltes zwischen 1-17 Tage (M 6 d) (BURGESS et al., 2000), 1-19 Tage (M 6 d) (WEINKLE et al., 2005) oder durchschnittlich 6,5 Tage (REIMER et al., 1999) betrug.

In 2 Studien wurde die Kurzzeitletalität definiert als Letalität innerhalb der ersten 14 Tage nach Erstvorstellung (PIEK et al., 2008; GRIEBSCH et al., 2010).

### 1. Antikörperklassen im Coombs-Test

Die endgültige Diagnose einer IHA wird mit Hilfe des Nachweises Ec-gebundener Antikörper durch den differenzierten Coombs-Test gestellt (DAY, 2012b). In verschiedenen Studien war ein IgG-positiver Coombs-Test mit 39-80,5 % das häufigste Testergebnis (KLAG et al., 1993; ENGELBRECHT et al., 2002; GRIEBSCH et al., 2010; HARKIN et al., 2012). In einer weiteren Studie war ein positives Ergebnis für IgG, IgM und C3b am häufigsten. Lediglich 19 % waren ausschließlich IgG positiv (PIEK et al., 2008).

In unserer Studie hatten 81 % (88/108) der Hunde mit pIHA ausschließlich IgG auf der Ec-Oberfläche gebunden. Dies waren 18 Hunde (90 %) der Gruppe 1 und 61 Hunde (78 %)

der Gruppe 2. Bei 19 Hunden (18 %) wurde zusätzlich IgM und/oder Komplement (C3b) nachgewiesen. Zwei Hunde waren positiv für IgG+IgM, 2 Hunde für IgG+IgM+C3b und 15 Hunde für IgG+C3b. Ein Hund war positiv für IgM+C3b.

Eine intravaskuläre Hämolyse war signifikant häufiger bei Hunden, die ausschließlich positiv für IgG waren ( $n = 88$ ) im Vergleich zu Hunden, bei denen zusätzlich oder ausschließlich IgM und/oder C3b nachgewiesen wurde ( $n = 20$ ) ( $p = 0,012$ ).

## 2. Signalement

Eine genetische Prädisposition für die Entwicklung einer IHA wird für verschiedene Rassen, aber insbesondere für Cocker-Spaniel angenommen, die zwischen 11-33 % aller betroffenen Hunde repräsentieren (DODDS, 1977; KLAG et al., 1993; REIMER et al., 1999; BURGESS et al., 2000; GIGER, 2001; MCMANUS und CRAIG, 2001; SCOTT-MONCRIEFF et al., 2001; CARR et al., 2002; ENGELBRECHT et al., 2002; MASON et al., 2003; MILLER et al., 2004). Auch in der vorliegenden Studie war der Cocker Spaniel mit 11 % die am stärksten vertretene Rasse. Ein gehäuftes Auftreten der IHA ist außerdem beschrieben für Airedale Terrier, Amerikanischer Pitbull Terrier, Boxer, Beagle, Bichon Frisé, Bobtail, Collie, Dobermann, Englischer Springer Spaniel, finnische Spitzrassen, Irischer Setter, Jack Russel Terrier, Labrador Retriever, langhaariger Collie, Malteser, Miniatur-Pinscher, Old English Sheepdog, Rauhaarteckel, Pudel, Shih Tzu und Zwergschnauzer (DAY und PENHALE, 1992; KLAG et al., 1993; REIMER et al., 1999; BURGESS et al., 2000; SCOTT-MONCRIEFF et al., 2001; ENGELBRECHT et al., 2002; MILLER et al., 2004; WEINKLE et al., 2005; LIANG et al., 2006; GOGGS et al., 2008; GRIEBSCH et al., 2010; HOLAHAN et al., 2010; MCALEES, 2010). In unserer Studie waren Teckel (Rauh- und Kurzhaarteckel) mit 7 %, Shih Tzu mit 5 % sowie Deutscher Schäferhund, Jack-Russel-Terrier, Rottweiler und American-Staffordshire-Terrier mit jeweils 4 % relativ häufig vertreten. Die meisten Hunde waren jedoch Mischlinge (19 %), was mit den Ergebnissen anderer Studien korreliert, in denen Mischlinge mit 17-30 % ebenfalls den größten Anteil der an IHA erkrankten Hunde ausmachten (WEISS und BRAZZELL, 2006; PIEK et al., 2008; GRIEBSCH et al., 2010; HOLAHAN et al., 2010).

Die pIHA tritt gehäuft bei mittelalten, weiblich kastrierten Hunden auf (REIMER et al., 1999; BURGESS et al., 2000; CARR et al., 2002; WEINKLE et al., 2005; HOLAHAN et al., 2010). In einigen Studien war das Geschlechterverhältnis weitestgehend ausgeglichen (KLAG et al., 1993; PIEK et al., 2008; GRIEBSCH et al., 2010) und einer Studie von ENGELBRECHT et al. (2002) war das Geschlechterverhältnis leicht zugunsten der männlichen jungen und mittelalten Tiere verschoben.

In vorliegender Studie waren weibliche Hunde mit 55 % überrepräsentiert, jedoch nicht signifikant. Auffällig war die relativ hohe Anzahl unkastrierter Hündinnen (66 %). Dies ist vergleichbar mit den Ergebnissen einer Studien von PIEK et al. (2008), in der weibliche Hunde mit 59 % (88/149) überrepräsentiert und 62 % der Hündinnen unkastriert waren.

Eine mögliche Erklärung für das gehäufte Auftreten von Autoimmunerkrankungen bei weiblichen Individuen sind die unterschiedlichen Effekte weiblicher und männlicher Geschlechtshormone auf das Immunsystem. Während weibliche Sexualhormone die Entwicklung dendritischer Zellen und regulatorischer T-Zellen beeinflussen und über die

Stimulation von Th2-Zellen die Antikörperbildung fördern, beeinflussen männliche Sexualhormone die Th1-Zellentwicklung und verstärken somit lokale Entzündungsreaktionen (LEE und CHIANG, 2012). DODDS (1977) vermutet als Ursache für das gehäufte Auftreten einer IHA bei Hündinnen Störungen im Reproduktionszyklus mit Pseudogravidität oder Pyometra. In unserer Studie waren vorberichtlich 8 (16 %) Hündinnen 1-6 Wochen vor Erkrankungsbeginn läufig und eine Hündin war etwa 4 Wochen vor Erstvorstellung scheinträchtig.

Das Alter an pIHA erkrankter Hunde wird in der Literatur mit 1-13 Jahren (M 6 Jahre) angegeben (JACKSON und KRUTH, 1985; KLAG et al., 1993; REIMER et al., 1999; BURGESS et al., 2000; SCOTT-MONCRIEFF et al., 2001; WEINKLE et al., 2005). In unserer Studie lag das Alter der Hunde mit pIHA zwischen 0,4-14 Jahren (M 7 Jahre) und ist somit vergleichbar mit den Angaben aus der Literatur. 92 % der Hunde waren älter als 1 Jahr. Auch in anderen Studien erkrankten die meisten Tiere nach dem ersten Lebensjahr (KLAG et al., 1993; REIMER et al., 1999; SCOTT-MONCRIEFF et al., 2001; BALCH und MACKIN, 2007a; PIEK et al., 2011b).

### 3. Befunde bei Erstvorstellung

#### 3.1. Anamnese

Die Erkrankungsdauer bis zur Erstvorstellung (n = 132) lag in vorliegender Studie zwischen 1-50 Tagen (M 3, MW 5 d). Dies ist vergleichbar mit anderen Studien, die eine Erkrankungsdauer zwischen 0-180 Tagen angeben (M 2-7 d) (KLAG et al., 1993; ENGELBRECHT et al., 2002; PIEK et al., 2008; GRIEBSCH et al., 2010; PIEK et al., 2011b). Die Mehrzahl der Hunde (58 %) war zum Zeitpunkt der Erstvorstellung seit  $\geq 3$  Tagen (M 5 d) krank. Lediglich 56 Hunde (42 %) hatten einen perakuten Krankheitsbeginn. Dies waren 13 Hunde der Gruppe 1 (57 %) und 36 Hunde (36 %) der Gruppe 2. Dies korreliert mit den Ergebnissen von KLAG et al. (1993), in der die Symptome bei der Mehrzahl der Hunde (90 %, 38/42) seit 3 Tagen oder länger bestanden. In den Studien von MASON et al. (2003) und PIEK et al. (2011b) entwickelte sich die Anämie bei der Mehrheit der Hunde über einen Zeitraum von weniger als 3 Tagen.

Wie in der Literatur beschrieben (DAY, 2010), wiesen in vorliegender Studie Hunde mit perakutem Krankheitsbeginn (n = 56) häufiger eine intravaskuläre Hämolyse (41 %/11 %), Fieber (44 %/32 %), Ikterus (34 %/21 %) und gastrointestinale Symptome (38 %/25 %) auf, als Hunde mit Krankheitssymptomen seit  $\geq 3$  Tagen (n = 76).

67 Hunde (46 %) waren vorbehandelt worden, davon 38 mit Glukokortikoiden. Drei Hunde erhielten dauerhaft Antiepileptika (Phenobarbital) und 5 Hunde NSAID's (Carprofen, Meloxicam). Es wird zwar vermutet, dass **Medikamente** wie Sulfonamide, Phenobarbital, Penicillin oder Carprofen die Entwicklung einer IHA beim Hund triggern können, doch gibt es bislang kaum klinische Studien die dies beweisen (TREPANIER et al., 2003; MELLOR et al., 2005; LAVERGNE et al., 2006; MITCHELL und KRUTH, 2010).

Zudem vermuten einige Autoren einen Zusammenhang zwischen kürzlich erhaltenen **Vakzinationen** und der Entwicklung einer IHA beim Hund. In verschiedenen Studien waren 13-26 % der Hunde mit IHA im Verlauf des vorangegangenen Monats geimpft worden (DUVAL und GIGER, 1996; BURGESS et al., 2000; WEINKLE et al., 2005; GOGGS et al.,

2008). In vorliegender Studie kamen wir zu einem vergleichbaren Ergebnis. Neun (13 %) von 67 Hunden mit bekanntem Vakzinestatus waren innerhalb der 30 Tage vor Erkrankungsbeginn geimpft worden, davon 4 (44 %) in den 14 Tagen vor Erstvorstellung. Unter Berücksichtigung der in der Regel jährlich durchgeführten Auffrischungsimpfungen, erhielten in vorliegender Studie etwa 8 % (5,6 Hunde/Monat) der Hunde mit bekanntem Impfstatus zufällig einen Monat vor Erkrankungsbeginn Impfungen. Ein Vergleich zwischen Hunden mit pIHA und der Schätzung ergab keinen signifikanten Unterschied (EpiTools:  $p = 0,35$ ). Um jedoch einen möglichen Zusammenhang zwischen kürzlich erhaltener Impfung und Entwicklung einer pIHA untersuchen zu können, ist der Vergleich mit einer Kontrollgruppe erforderlich.

Zu den häufigsten anamnestischen Befunden bei Hunden mit IHA gehören Apathie, Inappetenz, Schwäche, Fieber und gastrointestinale Symptome (ENGELBRECHT et al., 2002; MASON et al., 2003; PIEK et al., 2008; DAY, 2010; GRIEBSCH et al., 2010). Auch in vorliegender Studie waren Apathie (59 %), Inappetenz (53 %), Schwäche (61 %), Fieber (16 %), Pigmenturie (21 %) sowie gastrointestinale Symptome (30 %) beobachtet worden. Mögliche Erklärungen für die hohe Inzidenz gastrointestinaler Störungen bei Hunden mit IHA (15-30 %) (MASON et al., 2003; PIEK et al., 2008; GRIEBSCH et al., 2010; PIEK et al., 2011b) sind Nekrosen der Magen-Darmschleimhaut und entzündungsfördernde Zytokine, die infolge der Gewebehypoxie freigesetzt werden (MCMANUS und CRAIG, 2001). Gastrointestinale Symptome können außerdem infolge einer oralen Glukokortikoidtherapie auftreten (MILLER, 1996; PLUMB, 2011). In vorliegender Studie waren 11 Hunde (28 %) mit Vomitus und/oder Diarrhoe mit Glukortikoiden vorbehandelt worden.

### **3.2. Befunde der klinischen Erstuntersuchung**

Häufige Befunde in der Erstuntersuchung waren ein reduziertes Allgemeinbefinden/Apathie (121/121; 100 %), blasse Schleimhäute (103/135, 76 %), Fieber (52/129, 40 %) und Tachykardie (60/105, 57 %). Seltener Befunde waren Hypothermie (14/129, 11 %), Tachypnoe (23/115, 20 %), systolische Herzgeräusche (15/135, 11 %), Lymphadenopathie (22/135, 16 %) sowie Anzeichen einer erhöhten Blutungsneigung (4/135, 3 %). Eine erhöhte Blutungsneigung besteht bei Hunden mit gleichzeitiger schwerer TP (immunbedingt oder im Rahmen einer DIC). In unserer Studie lagen die Tc-Zahlen bei Hunden mit Blutungen zwischen 0-21 G/l (M 13, MW 12 G/l). Drei Hunde, die auf Tc-gebundene Antikörper untersucht wurden, litten an einem Evans' Syndrom.

Der Anteil der Hunde mit erhöhter Blutungsneigung in unserer Studie ist vergleichbar mit den Ergebnissen von BURGESS et al. (2002) (2 %) und PIEK et al. (2008, 2011b) (5 %), wohingegen bei ENGELBRECHT et al. (2002) 13 % der Hunde mit pIHA Anzeichen einer erhöhten Blutungsneigung aufwiesen.

In vorliegender Studie war etwa 1/4 der Hunde (36/135) zum Zeitpunkt der Erstvorstellung ikterisch, wobei signifikant mehr Hunde der Gruppe 1 (45 %) einen Ikterus aufwiesen als Hunde der Gruppe 2 (23,5 %). Das Vorliegen eines Ikterus war auch in der univariaten CR-Analyse signifikant mit einer erhöhten Letalität assoziiert. In anderen Studien stellte das Vorliegen eines Ikterus ebenfalls einen negativ prognostischen Faktor dar (DUVAL und GIGER, 1996; PIEK et al., 2008).

Eine Spleno- und/oder Hepatomegalie wurde bei 77 Hunden (57 %) röntgenologisch und/oder ultrasonographisch nachgewiesen. In anderen Studien lag der Anteil der Hunde mit Spleno- und/oder Hepatomegalie bei 34-66 % (REIMER et al., 1999; BURGESS et al., 2000; PIEK et al., 2008). ENGELBRECHT et al. (2002) wiesen bei 87 % (20/23) der Hunde in der röntgenologischen und/oder ultrasonographischen Untersuchung eine Spleno- und/oder Hepatomegalie nach.

#### 4. Hämatologische Untersuchung

##### 4.1. Hämatokrit, Hämoglobin, Ec-Zahlen

In verschiedenen Studien lag das initiale **PCV** zwischen 0,05-0,35 l/l (M 0,11-0,18 l/l) (KLAG et al., 1993; REIMER et al., 1999; ENGELBRECHT et al., 2002; WEINKLE et al., 2005; GRIEBSCH et al., 2010). Dies korreliert mit den Ergebnissen unserer Studie, in der das PCV bei Erstvorstellung zwischen 0,05-0,34 l/l (M 0,15 l/l) lag. Eine schwere Anämie mit einem PCV < 0,20 l/l wiesen initial 98 Hunde (73 %) auf (Gruppe 1: 86 %, Gruppe 2: 71 %). Ebenso wie in den Studien von WEINKLE et al. (2005) und GRIEBSCH et al. (2010) bestand in vorliegender Arbeit kein Zusammenhang zwischen der Schwere der Anämie und einer erhöhten Letalität. In einer Studie von ISHIHARA et al. (2010) war hingegen ein Hkt < 20 % an Tag 1 mit einer signifikant schlechteren Prognose assoziiert. Auch in den Studien von SWITZER und JAIN (1981) und KLAG et al. (1993) war ein PCV < 10 % bzw. ein PCV von  $13 \pm 2,2$  % mit einer erhöhten Letalität assoziiert.

In vorliegender Studie stieg das mediane **PCV** im Verlauf der Therapie bei den Hunden beider Gruppen kontinuierlich an, wobei der Gruppenvergleich keinen signifikanten Unterschied ergab. Im Verlauf der Therapie kam es jedoch innerhalb der Gruppe 2 zu einem signifikanten Anstieg des PCV. Bezüglich der **Hb-Konzentration** und der **Ec-Zahlen** bestand zum Zeitpunkt der Erstvorstellung ebenfalls kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen. Die Hb-Konzentration sowie die Ec-Zahlen stiegen innerhalb der ersten 3 Behandlungstage bei Hunden der Gruppe 2 signifikant stärker an als bei Hunden der Gruppe 1. Zwischen Tag 3 und 8 kam es innerhalb beider Gruppen zu einem signifikanten Anstieg beider Parameter.

Mögliche Erklärungen für den signifikanten Anstieg der Ec-Zahlen sowie der PCV- und Hb-Werte bei Hunden der Gruppe 2 sind ein besseres Ansprechen auf die Therapie, eine weniger starke Hämolyse sowie weniger Komplikationen wie DIC und/oder Blutungen im Vergleich zu Hunden, die innerhalb der ersten 14 Tage starben oder euthanasiert wurden (Gruppe 1). Der Anstieg dieser Parameter innerhalb der Gruppe 1 kann auf die Zufuhr Ec-haltiger Bluttransfusionen zurückzuführen sein.

In einer Studie kam es bei Hunden, die länger als 14 Tage lebten innerhalb der ersten 3 Behandlungstage ebenfalls zu einem Anstieg des PCV und der Hb-Konzentration. Im Vergleich zu den Hunden, die innerhalb der ersten 14 Tage starben war der Anstieg der Hb-Konzentration signifikant und der PCV-Anstieg nicht signifikant (GRIEBSCH et al., 2010).

## 4.2. Erythrozytenindizes und Erythrozytenmorphologie

Die IHA ist typischerweise makrozytär und hypochrom oder normochrom (COTTER, 1992). In einer Studie von ENGELBRECHT et al. (2002) wiesen 11 Hunde (48 %) eine normozytär, normochrome bzw. makrozytär, normochrome Anämie auf. Nur bei einem Hund lag eine makrozytär, hypochrome Anämie vor. Zwei Hunde mit einem MCV > 90 fl zeigten eine starke makroskopische, nicht persistierende Ec-Agglutination.

In unserer Studie war die Anämie bei 19 von 132 Hunden mit pIHA normozytär, normochrom, bei 23 Hunden makrozytär, normochrom und bei 3 Hunden mikrozytär, normochrom. Eine Hypochromasie wurde initial bei 41 Hunden und eine erhöhte MCHC (> 22 mmol/l) bei 46 Hunden gemessen. Der hohe Anteil an Hunden mit erhöhter MCHC ist vermutlich auf Messfehler infolge von Ec-Agglutination und/oder Hämoglobinämie zurückzuführen. 31 Hunde mit erhöhter MCHC wiesen eine deutliche Objektträgeragglutination auf, bei 12 Hunden persistierte die Agglutination.

Eine Makrozytose kann Ausdruck jugendlicher Ec im Blut sein (Retikulozyten), wobei auch eine Ec-Agglutination das MCV erhöhen kann, da die Zellzählgeräte dann nicht mehr zwischen den einzelnen Ec unterscheiden können (ENGELBRECHT et al., 2002).

In unserer Studie zeigten 11 von 20 Hunden mit dtl. Makrozytose (MCV > 90 fl) eine starke Ec-Agglutination, die bei 6 Hunden nach dreimaligem Waschen persistierte (keine Angaben über den Grad der Agglutination: 5 Hunde). Bei 13 Hunden (65 %) mit Makrozytose wurde eine Retikulozytose (> 60.000 Retikulozyten/ $\mu$ l) nachgewiesen.

Im Blutausstrich von Hunden mit einer IHA finden sich typischerweise eine **Anisozytose**, **Polychromasie**, **Sphärozytose** und kernhaltige Ec (DAY, 2010), wobei die Anzahl der polychromatischen Zellen mit der Anzahl der aggregierten Retikulozyten korreliert (GIGER, 2005). In einer Studie mit 20 Hunden wiesen 12 Hunde (60 %) eine moderate bis deutliche Polychromasie auf (WEISS und BRAZZELL, 2006). In einer weiteren Studie wiesen alle Hunde (n = 23) mit pIHA eine Anisozytose und 17 Hunde (74 %) eine Polychromasie auf (ENGELBRECHT et al., 2002). Zahlreiche Sphärozyten kommen bei etwa 2/3 der IHA-Patienten vor und sind in hoher Anzahl nahezu pathognomonisch (KOHN, 2005). Eine deutliche Sphärozytose wiesen in verschiedenen Studien 70-95 % der Hunde mit IHA auf (REIMER et al., 1999; SCOTT-MONCRIEFF et al., 2001; CARR et al., 2002; ENGELBRECHT et al., 2002; WEINKLE et al., 2005; GRIEBSCH et al., 2010).

In vorliegender Studie wurde eine deutliche Anisozytose bei 96 % (101/105), eine Polychromasie bei 83 % (88/106) und eine deutliche Sphärozytose bei 91 % (101/111) der Hunde mit pIHA nachgewiesen. Die Befunde sind vergleichbar mit den Angaben aus der Literatur. Es gilt jedoch zu berücksichtigen, dass die Beurteilung der Blutausstriche, ebenso wie die Ec-Agglutination, durch verschiedene Personen erfolgte. Aufgrund der hohen Variabilität zwischen den Betrachtern sollten die Ergebnisse mit Vorsicht interpretiert werden.

## 4.3. Retikulozyten

In verschiedenen Studien war die Anämie bei der Mehrheit der Hunde mit IHA zum Zeitpunkt der Erstvorstellung regenerativ (KLAG et al., 1993; REIMER et al., 1999;

BURGESS et al., 2000; SCOTT-MONCRIEFF et al., 2001; ENGELBRECHT et al., 2002; MASON et al., 2003; WEINKLE et al., 2005; GRIEBSCH et al., 2010), wobei der Grad der Regeneration bei 38-50 % der Hunde als stark regenerativ (KLAG et al., 1993; REIMER et al., 1999; SCOTT-MONCRIEFF et al., 2001; ENGELBRECHT et al., 2002), bei 10-35 % als schwach regenerativ (KLAG et al., 1993; REIMER et al., 1999; SCOTT-MONCRIEFF et al., 2001; ENGELBRECHT et al., 2002) und bei 17-58 % als nicht regenerativ angegeben wurde (KLAG et al., 1993; REIMER et al., 1999; BURGESS et al., 2000; SCOTT-MONCRIEFF et al., 2001; ENGELBRECHT et al., 2002; MASON et al., 2003; WEINKLE et al., 2005; GRIEBSCH et al., 2010). Mögliche Ursachen für eine initial nicht regenerative IHA sind eine unzureichende Regenerationszeit (< 3 Tage) bei Hunden in der Akutphase der Erkrankung, eine immunbedingte Zerstörung erythroider Vorläuferzellen im KM sowie eine Hemmung der Erythropoese aufgrund von Entzündung (KOHN, 2011). Ein Zusammenhang zwischen Letalität und niedrigen Retikulozytenzahlen findet sich in den Studien von SWITZER und JAIN (1981) und KLAG et al. (1993). In einer Studie von GRIEBSCH et al. (2010) bestand bzgl. der Retikulozytenzahlen weder initial noch im Verlauf der Erkrankung ein signifikanter Unterschied zwischen Hunden, die länger als 14 Tage lebten und Hunden, die weniger als 14 Tage lebten.

In vorliegender Studie war die Anämie initial bei 45 Hunden (38 %) schwach regenerativ, bei 34 Hunden (37 %) mäßig bis stark regenerativ und bei 41 Hunden (34 %) nicht regenerativ, was vergleichbar ist mit den Ergebnissen anderer Studien. Es bestand kein Zusammenhang zwischen den initialen Retikulozytenzahlen und der Letalität innerhalb der ersten 14 Tage. Auch im Verlauf der Erkrankung ergab der Gruppenvergleich keinen signifikanten Unterschied. Zwischen Tag 0 und 3 kam es jedoch innerhalb der Gruppe 2 zu einem signifikanten Anstieg der Retikulozytenzahlen.

#### 4.4. Hämolyse

Die **Hämolyse** war zum Zeitpunkt der Erstvorstellung bei 95 Hunden (70 %) extravaskulär (Gruppe 1: 9 (40 %), Gruppe 2: 81 (79 %), Gruppe X: 5 Hunde) und bei 40 Hunden (30 %) intravaskulär (Gruppe 1: 13 (60 %), Gruppe 2: 21 (21 %), Gruppe X: 4 Hunde). Von den 34 Hunden (Gruppe 1 und 2) mit intravaskulärer Hämolyse wurden 13 Hunde (38 %) innerhalb der ersten 14 Tage euthanasiert (n = 8) oder verstarben (n = 5), 21 Hunde (62 %) mit intravaskulärer Hämolyse lebten länger als 14 Tage. Bei Hunden mit extravaskulärer Hämolyse lag die Letalitätsrate innerhalb der ersten 14 Tage bei 10 % (9/90), 81 Hunde (90 %) lebten länger als 14 Tage. Somit war das Vorliegen einer intravaskulären Hämolyse signifikant mit einer erhöhten Letalität assoziiert. Auch in der CR-Analyse wurde die intravaskuläre Hämolyse als negativ prognostischer Faktor ermittelt.

In einer Studie von GRIEBSCH et al. (2010) war die Hämolyse bei 27/37 Hunden (73 %) mit pIHA extravaskulär und bei 10 Hunden (27 %) intravaskulär, was mit unseren Ergebnissen korreliert. Innerhalb der ersten 14 Tage verstarben 50 % der Hunde mit intravaskulärer Hämolyse und 15 % der Hunde mit extravaskulärer Hämolyse. Eine intravaskuläre Hämolyse war signifikant mit einer erhöhten Letalität assoziiert.

In einer anderen Studie hatten 5 Hunde (21 %) eine intravaskuläre Hämolyse. Die Tiere zeigten einen schnelleren Krankheitsverlauf, schwere klinische Symptome (Erbrechen,

Ikterus, Fieber) und eine geringere Überlebensrate als Hunde mit extravaskulärer Hämolyse (MILLS et al., 1985). Im Gegensatz zu den Ergebnissen von MILLS et al. (1985) traten in unserer Studie Symptome wie Ikterus, Fieber und Erbrechen häufiger bei extravaskulärer als bei intravaskulärer Hämolyse auf.

In vorliegender Studie bestand kein signifikanter Unterschied zwischen Art der Hämolyse und dem initialen PCV. Das PCV stieg innerhalb der ersten 3 Behandlungstage sowohl bei Hunden mit extravaskulärer als auch bei Hunden mit intravaskulärer Hämolyse signifikant an, was auf den intensiven Einsatz von Ec-haltigen Bluttransfusionen zurückzuführen sein könnte. Die Anzahl der initialen Leukozytenzahlen sowie die stabkernigen neutrophilen Granulozyten waren bei Hunden mit intravaskulärer Hämolyse signifikant höher als bei Hunden mit extravaskulärer Hämolyse. Eine mögliche Erklärung sind die proinflammatorischen Eigenschaften des bei intravaskulärer Hämolyse freigesetzten Häm, das eine Leukozytenaktivierung und Migration, Hochregulierung von Adhäsionsmolekülen, Bildung von Sauerstoffradikalen sowie die Expression von Zytokinen- und Chemokinen induzieren kann (GRACA-SOUZA et al., 2002; WAGENER et al., 2003; PORTO et al., 2007). Erhöhte Leukozytenzahlen und Linksverschiebung können zudem die Folge einer Anämie- oder Ischämie-bedingten Gewebhypoxie mit Gewebnekrosen und Entzündungsreaktion sein (MCMANUS und CRAIG, 2001).

### 4.5. Objektträgeragglutination

Eine makroskopische Spontanagglutination einer Blutprobe und ein stark positiver Objektträgeragglutinationstest gelten allgemein als pathognomonisch für eine IHA (DAY, 2012b). In verschiedenen Studien wiesen 40-100 % der Hunde mit pIHA eine **Autoagglutination** auf, wobei diese definiert wurde als persistierende Agglutination nach Verdünnung mit physiologischer Kochsalzlösung ohne Waschen der Ec (REIMER et al., 1999; BURGESS et al., 2000; SCOTT-MONCRIEFF et al., 2001; CARR et al., 2002; DAVIDOW und ONCKEN, 2004; WEINKLE et al., 2005; MCALEES, 2010). In 3 Studien war eine Ec-Agglutination mit einer erhöhten Letalität assoziiert (DUVAL und GIGER, 1996; WEINKLE et al., 2005; MCALEES, 2010), in anderen Studien bestand dieser Zusammenhang nicht (KLAG et al., 1993; REIMER et al., 1999; BURGESS et al., 2000; SCOTT-MONCRIEFF et al., 2001; CARR et al., 2002; GRIEBSCH et al., 2010). In einer Studie von GRIEBSCH et al. (2010) wurde bei allen Hunden (n = 37) eine Objektträgeragglutination nachgewiesen, die bei 3 Hunden nach dem Waschen bestehen blieb. Es bestand kein Zusammenhang zwischen der Stärke der Agglutination und Letalität.

Der Anteil der Hunde mit einer persistierenden Agglutination lag in verschiedenen Studien zwischen 4-52 % (KLAG et al., 1993; DUVAL und GIGER, 1996; ENGELBRECHT et al., 2002; GRIEBSCH et al., 2010) und war in einer Studie von KLAG et al. (1993) mit einer erhöhten Letalität assoziiert, jedoch nicht signifikant.

In vorliegender Studie wiesen 94 % (118/126) der Hunde zum Zeitpunkt der Erstvorstellung eine Objektträgeragglutination auf, die bei 21 Hunden (18 %) nach Waschen der Ec persistierte. Weder das Vorliegen einer Agglutination noch das Persistieren der selbigen waren mit einer erhöhten Letalität verbunden.

#### 4.6. Thrombozyten und Thrombozyten-gebundene Antikörper

Hunde mit IHA weisen initial häufig auch eine **Thrombozytopenie** (TP) auf. Mögliche Ursachen sind ein erhöhter Verbrauch durch DIC, Blutungen oder Sequestration der Thrombozyten in der Milz, eine immunbedingte Zerstörung (Evans' Syndrom), oder eine unzureichende Neubildung (immunbedingt oder aufgrund von Chemotherapeutika) (CARR et al., 2002; WEINKLE et al., 2005). In einer Studie wiesen 9 Hunde (39 %) mit pIHA zeitgleich eine pITP auf (ENGELBRECHT et al., 2002). In einer Studie von GRIEBSCH et al. (2010) konnten bei keinem der Hunde mit TP (15/37) Tc-gebundene Antikörper nachgewiesen werden.

Eine TP wiesen in verschiedenen Studien 43-80 % der Hunde mit pIHA zum Zeitpunkt der Erstvorstellung auf (KLAG et al., 1993; BURGESS et al., 2000; SCOTT-MONCRIEFF et al., 2001; CARR et al., 2002; PIEK et al., 2008). Eine initiale TP war in verschiedenen Studien ein prognostisch negativer Faktor (CARR et al., 2002; WEINKLE et al., 2005; GOGGS et al., 2008; GRIEBSCH et al., 2010; ISHIHARA et al., 2010) und in zwei Studien mit einem erhöhten Thromboembolierisiko assoziiert (KLEIN et al., 1989; CARR et al., 2002).

In unserer Studie wiesen 85 Hunde (63 %) bei der Erstvorstellung eine TP ( $< 165$  G/l) auf, die bei 27 Hunden (20 %) hgr. war ( $< 50$  G/l). Acht Hunde (6 %) hatten eine Thrombozytose. Die initialen Tc-Zahlen waren bei Hunden der Gruppe 1 im Median niedriger als bei Hunden der Gruppe 2, der Unterschied war jedoch nicht signifikant. Im Therapieverlauf stiegen die Tc-Zahlen bei Hunden der Gruppe 2 signifikant an.

**Thrombozyten-gebundene Antikörper** wurden bei 20 (32 %) von 63 getesteten Hunden nachgewiesen, von denen 58 Hunde thrombozytopenisch waren.

Von 29 Hunden mit initialer TP, die nicht auf Tc-gebundene Antikörper untersucht wurden, bestand bei 11 Hunden der Verdacht einer DIC und bei 18 Hunden der Verdacht eines Evans' Syndroms.

#### 4.7. Leukozyten und stabkernige neutrophile Granulozyten

Infolge von ischämisch oder hypoxisch bedingten Gewebsnekrosen, haben Hunde mit IHA häufig eine ausgeprägte **Leukozytose** mit **Linksverschiebung** und toxisch veränderte neutrophile Granulozyten, wobei eine Korrelation zwischen dem Grad der Leukozytose und der Schwere der Gewebsnekrosen besteht (MCMANUS und CRAIG, 2001). Glukokortikoide und Infektionen können ebenfalls zu einem Leukozytenanstieg führen (KOHN, 2005). Als negativ prognostische Faktoren für das Kurzzeitüberleben von Hunden mit pIHA gelten Leukozytenzahlen  $> 60$  G/l (WEINKLE et al., 2005), ein Anstieg der Leukozytenzahlen im Verlauf der Behandlung (GRIEBSCH et al., 2010) und eine Kernlinksverschiebung mit stabkernigen neutrophilen Granulozyten  $> 3.000/\mu\text{l}$  (BURGESS et al., 2000). Die initialen Leukozytenzahlen lagen in verschiedenen Studien zwischen  $2,1-130 \times 10^3/\mu\text{l}$ . Eine Leukozytose wiesen 74-100 % der Hunde auf (REIMER et al., 1999; BURGESS et al., 2000; ENGELBRECHT et al., 2002; GRIEBSCH, 2008; PIEK et al., 2008). Der Anteil der Hunde mit Leukopenie betrug in 2 Studien 4 % (PIEK et al., 2008; MCALEES, 2010).

Die Angaben aus der Literatur korrelieren mit den Ergebnissen unserer Studie, in der initial 111 Hunde (82 %) eine Leukozytose und 6 Hunde (5 %) eine Leukopenie aufwiesen. Die

initialen Leukozytenzahlen waren bei Hunden der Gruppe 1 im Median höher als bei Hunden der Gruppe 2, dieser Unterschied war jedoch nicht signifikant.

Zwischen Tag 0 und 3 stiegen die Leukozytenzahlen bei Hunden der Gruppe 1 signifikant stärker an als bei Hunden der Gruppe 2. Somit war ein Anstieg der Leukozytenzahlen im Verlauf der Therapie mit einer erhöhten Letalität assoziiert. Auch in einer Studie von GRIEBSCH et al. (2010) stiegen die Leukozytenzahlen zwischen Tag 0 und 3 bei Hunden, die innerhalb der ersten 14 Tage starben, signifikant stärker an als bei Hunden, die länger als 14 Tage lebten.

Eine **Kernlinksverschiebung** wiesen zum Zeitpunkt der Erstvorstellung 73 % (83/114) der Hunde auf. Dies waren 16 Hunde (80 %) der Gruppe 1 und 61 Hunde (73 %) der Gruppe 2 (Gruppe X: 6 Hunde). Eine initiale Kernlinksverschiebung war zwar nicht mit einer erhöhten Letalität assoziiert, jedoch war die Anzahl stabkerniger neutrophiler Granulozyten bei Hunden der Gruppe 1 im Median signifikant höher als bei Hunden der Gruppe 2.

#### 4.8. Klinisch-chemische Blutuntersuchung

Die häufigsten Veränderungen in der klinisch-chemischen Blutuntersuchung bei Hunden mit pIHA sind Hyperbilirubinämie, erhöhte Leberenzyme (ALT, AST, AP), Azotämie, Hypoproteinämie und Hypoalbuminämie.

Ein erhöhter **Serum-Bilirubinspiegel** wurde in verschiedenen Studien bei 23-86 % der Hunde gemessen (KLAG et al., 1993; REIMER et al., 1999; BURGESS et al., 2000; STOKOL et al., 2000; SCOTT-MONCRIEFF et al., 2001; ENGELBRECHT et al., 2002) und war in einigen Studien mit einer erhöhten Letalität assoziiert (KLEIN et al., 1989; KLAG et al., 1993; DUVAL und GIGER, 1996; REIMER et al., 1999; CARR et al., 2002; WEINKLE et al., 2005; ISHIHARA et al., 2010). Eine Hyperbilirubinämie entsteht bei Hunden mit pIHA infolge einer gesteigerten Bilirubinfreisetzung bei gleichzeitig reduzierter Bilirubin clearance sowie aufgrund von Entzündungen und Leberzellnekrosen, die infolge von Hypoxämie und Ischämie und/oder durch Endothelschäden bei hochgradiger Hämoglobinämie auftreten können (MCMANUS und CRAIG, 2001).

In unserer Studie wurde bei 115 Hunden (85 %) initial eine erhöhte Bilirubinkonzentration gemessen, wobei Hunde der Gruppe 1 im Median signifikant höhere Werte aufwiesen als Hunde der Gruppe 2. Bilirubinkonzentrationen  $> 5,1 \mu\text{mol/l}$  waren in der CR-Analyse nicht signifikant mit einer erhöhten Letalität assoziiert. Zwischen Tag 0 und 3 stieg die Bilirubinkonzentration bei Hunden der Gruppe 1 weiter signifikant an. Bei Hunden der Gruppe 2 fielen die Bilirubinwerte zwischen Tag 3 und 8 signifikant ab. Somit war ein signifikanter Anstieg der Bilirubinkonzentration innerhalb der ersten 3 Behandlungstage mit einer erhöhten Letalität assoziiert.

In einer Studie von GRIEBSCH et al. (2010) hatten Hunde, die länger als 14 Tage lebten, initial ebenfalls niedrigere Bilirubinkonzentrationen als Hunde, die innerhalb der ersten 14 Tage verstarben. Der Unterschied war jedoch nicht signifikant. Ein Anstieg der Bilirubinkonzentration innerhalb der ersten 3 Tage war auch in der Studie von GRIEBSCH et al. (2010) signifikant mit einer erhöhten Letalität assoziiert.

Eine initial erhöhte **ALT-Aktivität** wurde in unserer Studie bei 48 Hunden (37 %), eine erhöhte **AST-Aktivität** bei 66 Hunden (50 %) und eine erhöhte **AP-Aktivität** bei 98 Hunden

(73 %) gemessen. Hunde der Gruppe 1 wiesen signifikant höhere ALT-, AST- und AP-Aktivitäten auf als Hunde der Gruppe 2. Diese Unterschiede blieben auch nach Ausschluss der mit Glukokortikoiden vorbehandelten Hunde signifikant. Ein Anstieg der ALT-Aktivität im Verlauf der Therapie war in unserer Studie kein negativ prognostischer Faktor. Auch in der univariaten CR-Analyse hatten initial erhöhte ALT-, AST- und AP-Aktivitäten einen signifikanten Einfluss auf das Kurzzeitüberleben der Hunde. Die ALT-Aktivität war zudem in der multivariaten CR-Analyse signifikant mit einer erhöhten Letalität assoziiert.

In einer Studie lag die initiale ALT- und AST-Aktivität bei Hunden, die länger als 14 Tage lebten, im Median innerhalb des Referenzbereiches. Bei Hunden, die innerhalb der ersten 14 Tage starben, waren die Werte deutlich erhöht. Dieser Unterschied blieb auch nach Ausschluss der mit Glukokortikoiden vorbehandelten Hunde signifikant (GRIEBSCH et al., 2010). In einer anderen Studie war eine initial erhöhte ALT-Aktivität ebenfalls mit einer erhöhten Letalität assoziiert (WEINKLE et al., 2005). Ein Zusammenhang zwischen initial erhöhter AP-Aktivität und Letalität fand sich bislang nur in einer Studie und wurde auf eine Vorbehandlung mit Glukokortikoiden zurückgeführt. Eine initiale ALT-Erhöhung war in dieser Studie nicht mit einer erhöhten Letalität assoziiert (REIMER et al., 1999). In einer anderen Studie war eine erhöhte AP-Aktivität signifikant mit einem erhöhten TE-Risiko verbunden (CARR et al., 2002).

Eine **GLDH**-Erhöhung wurde bislang in der Literatur nicht als prognostischer Faktor beschrieben. Die Bestimmung der GLDH-Aktivität ist jedoch im angloamerikanischen Sprachraum eher unüblich. In vorliegender Studie bestand bzgl. der initialen GLDH-Aktivität kein signifikanter Unterschied zwischen Hunden, die länger als 14 Tage lebten und Hunden, die innerhalb der ersten 14 Tage starben.

Eine **Hypokaliämie** war in einer Studie signifikant mit einer erhöhten Letalität assoziiert (WEINKLE et al., 2005). In einer anderen Studie war eine Hypokaliämie kein negativ prognostischer Faktor (GRIEBSCH et al., 2010). In unserer Studie wiesen 56 Hunde (42 %) bei der initialen Blutuntersuchung eine Hypokaliämie ( $< 3,6$  mmol/l) auf, wobei die Kaliumkonzentration bei Hunden der Gruppe 1 im Median signifikant niedriger war als bei Hunden der Gruppe 2. Infolge einer Hypokaliämie kann es zu einer Vasokonstriktion mit Hypoxämie und Ischämie kommen, was wiederum das Risiko für TE und Multiorganschäden erhöht (COHN et al., 2000).

Eine Azotämie mit initial erhöhten Plasma-Kreatinin- und/oder Harnstoffkonzentrationen wiesen in vorliegender Studie 37 Hunde auf. Die **Plasma-Kreatininkonzentration** war bei 9 Hunden (7 %) erhöht. Dies waren 4 Hunde (20 %) der Gruppe 1 und 5 Hunde (5 %) der Gruppe 2. Der Unterschied zwischen beiden Gruppen war nicht signifikant. In der CR-Analyse bestand ebenfalls kein Zusammenhang zwischen initial erhöhter Plasma-Kreatininkonzentration und dem Überleben innerhalb der ersten 14 Tage. Die Kreatininkonzentration fiel bis zum Tag 3 in beiden Gruppen ab, jedoch nur innerhalb der Gruppe 2 signifikant. Zwischen Tag 3 und 8 stiegen die Kreatininwerte in beiden Gruppen wieder an, wobei im Gruppenvergleich kein signifikanter Unterschied bestand.

Eine erhöhte **Harnstoffkonzentration** wurde initial bei 34 Hunden (26 %) gemessen. Dies waren 10 Hunde (48 %) der Gruppe 1 und 23 Hunde (23 %) der Gruppe 2 (Gruppe X: 1 Hund). Hunde der Gruppe 1 wiesen im Median eine signifikant höhere Harnstoffkonzentration auf als Hunde der Gruppe 2. Auch in der univariaten CR-Analyse war eine

initial erhöhte Harnstoffkonzentration signifikant mit einer erhöhten Letalität assoziiert. Auch in den Studien von PIEK et al. (2008) und ISHIHARA et al. (2010) war eine initial erhöhte Harnstoffkonzentration ein negativ prognostischer Faktor für das Kurzzeitüberleben der Hunde mit pIHA. Im Verlauf der Therapie kam es in vorliegender Studie zu einem signifikanten Anstieg der Harnstoffkonzentration bei Hunden der Gruppe 1. In einer weiteren Studie war ein Anstieg der Harnstoffkonzentration im Verlauf der Therapie ebenfalls signifikant mit einer erhöhten Letalität assoziiert (GRIEBSCH et al., 2010).

Initial erhöhte Nierenwerte können infolge einer Dehydratation auftreten und somit prärenalen Ursprungs sein. Die Rehydratisierung durch Infusionen erklärt das Absinken der Nierenwerte in beiden Gruppen zwischen Tag 0 und 3. Eine mögliche Erklärung für den signifikanten Anstieg der Harnstoffkonzentration bei Hunden der Gruppe 1 sind Magen-Darm-Blutungen infolge von DIC und/oder hgr. TP, die zu einer erhöhten Proteinverdauung und somit zu einem isolierten Harnstoffanstieg führen können. Der Anstieg der Kreatinin- und Harnstoffkonzentration zwischen Tag 3 und 8 kann zudem auf eine direkte Nierenschädigung hindeuten, die infolge von Gewebhypoxie/Ischämie oder infolge einer massiven Hämoglobinurie (Hämoglobinnephrose) auftreten kann (STEWART und FELDMAN, 1993b; MILLER, 1996).

**Hypoproteinämie und/oder Hypoalbuminämie** wurden in verschiedenen Studien als negativ prognostische Faktoren identifiziert (CARR et al., 2002; WEINKLE et al., 2005; ISHIHARA et al., 2010). Niedrige Serum-Albuminkonzentrationen waren in einer Studie mit einem signifikant erhöhten Risiko für TE verbunden (CARR et al., 2002).

In vorliegender Studie war die Albuminkonzentration initial bei 77 Hunden (59 %) erniedrigt. Das Gesamtplasmaprotein war bei 7 Hunden (5 %) erniedrigt und bei 74 Hunden (55 %) erhöht. Es bestand kein Zusammenhang zwischen initialer Hypoalbuminämie und Letalität. In der univariaten CR-Analyse war eine initial erniedrigte Plasmaproteinkonzentration signifikant mit einer erhöhten Letalität assoziiert.

Im Verlauf der Therapie fiel die Albuminkonzentration bei Hunden der Gruppe 1 signifikant ab und stieg innerhalb der Gruppe 2 signifikant an. Innerhalb der Gruppe 2 kam es außerdem zu einem Abfall des Gesamtproteins.

Eine initiale Hyperproteinämie kann infolge von Dehydratation oder bei Hyperglobulinämie auftreten. Mögliche Erklärungen für das Abfallen der Albuminkonzentration bei Hunden der Gruppe 1 sind vermehrte Verluste über die Nieren, Magen-Darmtrakt und Blutgefäße infolge von hypoxisch oder ischämisch bedingten Organschäden sowie Verluste durch Blutungen (bei DIC und/oder ITP). Zudem ist die hepatische Bildungsrate für Albumin bei Leberfunktionsstörungen (hypoxisch oder steroidinduzierte Leberschädigung) herabgesetzt und während der Akute-Phase-Antwort zugunsten der positiven APP verschoben (GRIEBSCH et al., 2010).

#### 4.9. Plasmatische Gerinnung

Veränderungen der Gerinnungstests wie eine verlängerte PT und aPTT, Hyperfibrinogenämie, AT-Mangel, erhöhte D-Dimerkonzentrationen, vermehrte Fibrin(ogen)-Spaltprodukte oder Ec-Fragmente im Blutausschlag, sind bei Hunden mit IHA häufig und können auf eine DIC hinweisen oder infolge von TE auftreten (KLAG et al., 1993; BURGESS et al., 2000; SCOTT-MONCRIEFF et al., 2001; CARR et al., 2002). In verschiedenen Studien wiesen

10-46 % der Hunde mit pIHA eine verlängerte PT und 18-67 % eine verlängerte aPTT auf (SCOTT-MONCRIEFF et al., 2001; BURGESS et al., 2002; CARR et al., 2002; ENGELBRECHT et al., 2002; PIEK et al., 2008). In einer Studie (n = 37) hatten Hunde, die in den ersten 14 Tagen verstarben oder euthanasiert wurden, initial eine signifikant längere PT und aPTT sowie eine signifikant niedrigere Fibrinogenkonzentration als Hunde, die länger als 14 Tage lebten. Bei 19 Hunden wurde eine DIC vermutet (GRIEBSCH et al., 2010). Eine verlängerte PT und/oder aPTT war auch in anderen Studien prognostisch negativ (BURGESS et al., 2002; WEINKLE et al., 2005; ISHIHARA et al., 2010).

In unserer Studie wurde die PT bei 123 Hunden und die aPTT bei 122 Hunden initial bestimmt. Die PT war bei 51 Hunden (41 %) verlängert. Dies waren 11 Hunde (52 %) der Gruppe 1, 35 Hunde (38 %) der Gruppe 2 und 5 Hunde der Gruppe X. Bei 72 Hunden (59 %) war die aPTT verlängert. Dies waren 18 Hunde (86 %) der Gruppe 1, 48 Hunde der Gruppe 2 (53 %) und 6 Hunde der Gruppe X. Eine kombinierte PT und aPTT-Verlängerung lag bei 33 Hunden (27 %) vor. Bei Hunden, die innerhalb der ersten 14 Tage verstarben oder euthanasiert wurden (Gruppe 1), war die aPTT im Median signifikant länger als bei Hunden der Gruppe 2. Auch in der univariaten CR-Analyse war eine initial erhöhte aPTT signifikant mit einer erhöhten Letalität assoziiert. Bei der PT ergab der Gruppenvergleich aufgrund einer Referenzwertänderung innerhalb des Beobachtungszeitraumes kein eindeutiges Ergebnis. Bei 20 von 123 Hunden mit initial ermittelten Gerinnungsparametern bestand der Verdacht einer DIC. Dies waren 7 Hunde der Gruppe 1 und 13 Hunde der Gruppe 2.

Im Therapieverlauf kam es bei der PT und der aPTT zu keinem signifikanten Unterschied zwischen den beiden Gruppen. Jedoch fiel die aPTT innerhalb der Gruppe 2 zwischen Tag 0 und 3 signifikant ab.

## 5. Komplikationen

Es gibt bislang nur wenige Studien, die sich mit der Inzidenz von Komplikationen bei Hunden mit pIHA beschäftigen. Da die meisten Hunde innerhalb der ersten 14 Tage infolge von Komplikationen wie TE, DIC oder Organversagen versterben oder euthanasiert werden bestand ein Schwerpunkt unserer Arbeit in der Erfassung von Komplikationen, die innerhalb der ersten 14 Tage nach Erstvorstellung infolge der pIHA oder als Nebenwirkung der immunsuppressiven Therapie auftraten.

**Thromboembolien** gelten mit einer post mortem ermittelten Inzidenz von 10-80 % als häufigste Komplikation und als Haupttodesursache bei Hunden mit pIHA (KLAG et al., 1993; REIMER et al., 1999; MCMANUS und CRAIG, 2001; SCOTT-MONCRIEFF et al., 2001; CARR et al., 2002; WEINKLE et al., 2005). Hauptfaktoren, die eine Thrombusbildung begünstigen, sind Hyperkoagulabilität, Endothelschäden sowie eine verlangsamte Fließgeschwindigkeit des Blutes (FAVALORO und LIPPI, 2011). Als Risikofaktoren für die Entwicklung einer TE gelten zudem TP, Hyperbilirubinämie, Hypoalbuminämie, die Verabreichung von Glukokortikoiden und Bluttransfusionen, intravenöse Katheter und DIC (KLEIN et al., 1989; MCMANUS und CRAIG, 2001; CARR et al., 2002; PULLARKAT et al., 2002; WEISS und BRAZZELL, 2006). In vorliegender Arbeit bestand bei 6 Hunden der Verdacht einer TE und bei 2 weiteren Hunden wurde der Verdacht in der histopathologischen Untersuchung bestätigt. Bei 3 Hunden mit akuter Dyspnoe und röntgenologischen Befunden

einer respiratorischen Erkrankung wurde eine pulmonale TE (pTE) vermutet. Bei keinem der Hunde, die innerhalb weniger Stunden nach Beginn der Symptome verstarben, wurde eine post mortem Untersuchung durchgeführt. Die ante mortem Diagnose einer pTE ist aufgrund der unspezifischen Röntgenbefunde schwierig. Da die Lunge jedoch das am häufigsten von TE betroffene Organ ist, sollte bei Hunden mit piHA und akuter Dyspnoe immer eine pTE vermutet werden (KLEIN et al., 1989; KLAG et al., 1993; MCMANUS und CRAIG, 2001; SCOTT-MONCRIEFF et al., 2001; WEISS und BRAZZELL, 2006). Bei 2 Hunden mit neurologischen Störungen bestand der Verdacht einer zerebralen TE. Einer der Hunde verstarb und wurde 3 Tage später pathohistologisch untersucht. In der post mortem Untersuchung fanden sich keine Hinweise auf eine Thrombosierung. Da Mikrothromben post mortem innerhalb von 3 Tagen abgebaut werden, kann eine, wie in diesem Fall, zeitlich verzögerte Untersuchung zu einem falsch negativen Ergebnis führen. In vorliegender Studie wurde bei einem von 5 obduzierten Hunden eine Thrombosierung verschiedener Organe nachgewiesen und bei einem Hund ergab die histopathologische Untersuchung eine Milznekrose infolge eines Milzinfarktes. Ein Hund entwickelte eine Zehennekrose, vermutlich infolge einer TE.

Bei einer **DIC** handelt es sich um eine erworbene Blutgerinnungsstörung, die infolge verschiedener Grunderkrankungen auftreten kann. Sie ist gekennzeichnet durch eine überschießende Aktivierung der intravasalen Blutgerinnung, die zu Mikrothrombenbildung, hämorrhagischer Diathese und schließlich zum Organversagen führt. Es gibt zwar bislang keine einheitlichen Kriterien für die Diagnose einer DIC beim Hund, in den meisten Studien wurde jedoch eine DIC diagnostiziert, wenn  $\geq 3$  der folgenden Laborwertveränderungen vorlagen: TP, PT- und aPTT-Verlängerung, AT-Mangel, Hypofibrinogenämie und Schistozysten im Blutausschlag (FELDMAN et al., 1981; HAMMER et al., 1991; BATEMAN et al., 1999a). In einer Studie wurde bei 9 von 20 Hunden (45 %) eine DIC aufgrund von  $\geq 4$  veränderten Laborparametern diagnostiziert und bei 4 Hunden (20 %) mit  $\geq 3$  veränderten Parametern wurde eine DIC vermutet (SCOTT-MONCRIEFF et al., 2001). Die Prävalenz für die Entwicklung einer DIC bei Hunden mit piHA lag in verschiedenen Studien zwischen 15-58 % (KLAG et al., 1993; BURGESS et al., 2000; SCOTT-MONCRIEFF et al., 2001; CARR et al., 2002; ENGELBRECHT et al., 2002; GRIEBSCH et al., 2010).

In vorliegender Studie wurde eine DIC diagnostiziert, wenn  $\geq 3$  Parameter (Thrombozyten, PT, aPTT, AT, Fibrinogen, Schistozysten) verändert waren. Die plasmatische Gerinnung wurde bei 127 Hunden innerhalb der ersten 14 Tage ermittelt. Bei 20 Hunden wurde eine DIC zum Zeitpunkt der initialen Blutuntersuchung diagnostiziert (Gruppe 1: 7, Gruppe 2: 13 Hunde) und 21 Hunde entwickelten eine DIC im Verlauf der Therapie (Tag 2-10, M 3, MW 4 d). Dies waren 8 Hunde der Gruppe 1, 12 Hunde der Gruppe 2 und ein Hund der Gruppe X. Die Inzidenz für die Entwicklung einer DIC betrug in unserer Studie 32 % (41/127) und ist somit vergleichbar mit den Angaben aus der Literatur. Hunde mit DIC hatten ein signifikant höheres Sterberisiko als Hunde, die keine DIC entwickelten.

Auch in einer Studie von GRIEBSCH et al. (2010) bestand ein Zusammenhang zwischen Letalität und der Entwicklung einer DIC. In einer Studie von CARR et al. (2002) stellte eine DIC hingegen kein Risikofaktor für TE oder Letalität dar.

Es sollte berücksichtigt werden, dass die Gabe von Plasma- oder Vollbluttransfusionen sowie eine Heparin- und/oder Aspirintherapie zu Veränderungen der Gerinnungsparameter führen

können. Zudem wurden die Gerinnungsparameter nicht täglich bestimmt, was dazu geführt haben könnte, dass eine DIC bei einigen Hunden unbemerkt blieb.

Hunde mit IHA werden oft mit **gastrointestinalen Symptomen** vorgestellt oder entwickeln diese im Verlauf der Therapie. In einer Studie waren gastrointestinale Störungen wie Diarrhoe, Vomitus, Meläna und Hämatochezie (z. T. in Kombination) die häufigsten Komplikationen (80 %, 8/10) bei Hunden mit IHA und schwerer TP (ORCUTT et al., 2010). In anderen Studien lag die Prävalenz für die Entwicklung gastrointestinaler Störungen bei Hunden mit IHA zwischen 15-30 % (MASON et al., 2003; PIEK et al., 2008; PIEK et al., 2011b).

In vorliegender Studie waren gastrointestinale Störungen mit 61 % ebenfalls die häufigsten Komplikationen, die infolge der pIHA oder als Nebenwirkungen der oralen Glukokortikoidtherapie auftraten. Zudem traten gastrointestinale Störungen signifikant häufiger bei Hunden auf, die innerhalb der ersten 14 Tage verstarben oder euthanasiert wurden, im Vergleich zu Hunden, die länger als 14 Tage lebten. Von 40 Hunden, die bereits mit gastrointestinalen Symptomen vorgestellt wurden, zeigten 25 Hunde (63 %) diese auch während der stationären Aufenthaltes.

Mögliche Ursachen für das gehäufte Auftreten gastrointestinaler Störungen sind eine Anämiebedingte gastrointestinale Minderdurchblutung sowie Ischämien infolge von TE, die zu Gewebsnekrosen und zur Freisetzung entzündungsfördernder Zytokine führen (MCMANUS und CRAIG, 2001). Des Weiteren können gastrointestinale Symptome als Reaktion auf die orale medikamentelle Therapie mit Glukokortikoiden oder anderen immunsuppressiven Medikamenten auftreten (MILLER, 1996; PLUMB, 2011).

Eine erhöhte **Blutungsneigung** kann bei Hunden mit pIHA bei gleichzeitig schwerer TP oder infolge einer DIC auftreten. Bei ausgeprägter TP können Petechien, Ekchymosen oder Meläna (SCOTT-MONCRIEFF et al., 2001; CARR et al., 2002; WEISS und BRAZZELL, 2006) sowie retinale Blutungen, Epistaxis und Hämaturie auftreten (SWITZER und JAIN, 1981). In einer Studie (n = 21 Hunde) hatten 86 % der Hunde mit pIHA und gleichzeitiger schwerer TP Anzeichen einer erhöhten Blutungsneigung wie Petechien oder Ekchymosen (13), Schleimhautblutungen (3), episklerale Blutungen (1) und Hyphäma (1) (GOGGS et al., 2008). In vorliegender Studie entwickelten 33 Hunde (24 %) Symptome einer erhöhten Blutungsneigung wie Hämaturie (20/61), Meläna (15), Petechien (2), Hämatome (2), Hyphäma (3), Epistaxis (1), Hematemesis (3) und hämorrhagische Diathese mit Blutungen in verschiedenen Organen (3). Bei 11 Hunden traten die Symptome kombiniert auf. Als Ursache für die erhöhte Blutungsneigung vermuten wir bei 9 Hunden eine DIC und bei 15 Hunden eine TP. 11 der Hunde wurden auf Tc-gebundene Antikörper untersucht, von denen 5 positiv waren. Meläna und Hematemesis können zudem infolge Medikamenten-induzierter gastrointestinaler Blutungen auftreten oder die Folge eines stressinduzierten Magenulcus sein. Zur Vermeidung gastrointestinaler Blutungen erhielten in unserer Studie alle Hunde Gastroprotektiva.

**Weitere Komplikationen**, die innerhalb der ersten 14 Tage nach Erstvorstellung auftraten, waren abdominale (9), thorakale (3) und perikardiale (2) Ergüsse sowie entzündliche Erkrankungen (19) wie Phlebitis (10), Sepsis (1), Hepatitis (3), Nephritis (3), Zystitis (3) und sterile Arthritis (1). Körperhöhlenergüsse können bei Hunden mit IHA durch Hypoalbuminämie (bei Hepatopathie, Proteinverlustnephropathie, Blutungen), Blutungen (bei DIC und/oder schwerer TP), Obstruktion von Gefäßen bei TE, Entzündungen sowie durch ischämisch

oder hypoxisch bedingte Gewebnekrosen auftreten oder kardial bedingt sein. Perikardergüsse sowie Arrhythmien wie Vorhofflimmern oder Extrasystolen können auf eine Myokarditis oder auf Myokardnekrosen zurückzuführen sein (MCMANUS und CRAIG, 2001).

Infolge der immunsuppressiven Therapie und aufgrund der erhöhten Gerinnungsneigung sind Hunde mit IHA besonders anfällig für die Entwicklung von Thrombophlebitiden, die in seltenen Fällen zu Endokarditis und zu pTE führen können (GLAUS und SUTER, 2011). Der relativ geringe Anteil an Hunden mit Phlebitiden in unserer Studie kann darauf zurückzuführen sein, dass Hunde oft nur subklinische Symptome einer Phlebitis entwickeln und lokale Entzündungen nach Entfernung des Katheters oft ohne Komplikationen und somit unbemerkt abklingen können. Zudem erfolgte in der Regel alle 24-48 Stunden ein Katheterwechsel, wodurch die Gefahr einer Infektionsausbreitung reduziert werden kann (GLAUS und SUTER, 2011).

## 6. Therapie

111 Hunde (82 %) erhielten eine unterschiedliche Anzahl an **Bluttransfusionen**. Dies waren 21 Hunde (95 %) der Gruppe 1, 81 Hunde (79 %) der Gruppe 2 und 9 Hunde der Gruppe X. 62 Hunde (56 %) wurden mehrfach transfundiert. **Erythrozytenkonzentrat** wurde bei 104 Hunden und **Vollblut** bei 22 Hunden zur Transfusion eingesetzt. Drei Hunde der Gruppe 2 erhielten zusätzlich Oxyglobin®.

**Frisch gefrorenes Plasma** wurde 29 Hunden verabreicht. Dies waren 10 Hunde der Gruppe 1, 17 Hunde der Gruppe 2 und 2 Hunde der Gruppe X. **Thrombozytenreiches Plasma** erhielten 2 Hunde der Gruppe 2 aufgrund einer hgr. TP, die bei einem Hund immunbedingt war. Hunde, die innerhalb der ersten 14 Tage verstarben (Gruppe 1), benötigten signifikant häufiger Blut- und Plasmatransfusionen als Hunde, die länger als 14 Tage lebten (Gruppe 2). Der Erhalt von > 2 Bluttransfusionen war in der univariaten CR-Analyse signifikant mit einer erhöhten Letalität assoziiert.

Der erhöhte Bedarf an Blut- und Plasmatransfusionen bei Hunden der Gruppe 1 lässt sich damit erklären, dass diese Hunde signifikant häufiger an einer intravaskulären und somit an einer z. T. fulminanten Hämolyse litten und signifikant häufiger eine DIC entwickelten als Hunde der Gruppe 2. Zudem sprachen Hunde der Gruppe 1 schlecht oder nicht auf die Therapie an.

In verschiedenen Studien erhielten 56-90 % der Hunde mit IHA Bluttransfusionen und 20-67 % wurden mehrfach transfundiert (KLAG et al., 1993; BURGESS et al., 2000; CARR et al., 2002; WEINKLE et al., 2005; PIEK et al., 2008; GRIEBSCH et al., 2010). Dies ist vergleichbar mit den Ergebnissen unserer Studie. In den Studien von KLAG et al. (1993) und CARR et al. (2002) bestand kein Zusammenhang zwischen der Verabreichung von Bluttransfusionen und Mortalität. In einer weiteren Studie war die Überlebenszeit bei Hunden, die keine Transfusion erhielten, im Median signifikant niedriger (M 2 d) als bei Hunden, denen Blutprodukte verabreicht wurden (M 21 d) (BURGESS et al., 2000). In einer Studie von PIEK et al. (2008) waren der Erhalt von Bluttransfusion sowie die Anzahl der Transfusionen negativ prognostische Faktoren für das Überleben der Hunde mit pIHA. In einer Studie von GRIEBSCH et al. (2010) hatte die Menge an transfundierten Ec-Produkten keinen signifikanten Einfluss auf das Überleben der Tiere. Jedoch erhielten Hunde, die innerhalb der

ersten 14 Tage verstarben, signifikant mehr Plasmaprodukte als Hunde, die länger als 14 Tage lebten, was mit den Ergebnissen unserer Studie korreliert.

Bei allen Hunden (n = 135) wurde nach Diagnosestellung eine **immunsupprimierende Therapie** mit Prednisolon begonnen. Zusätzliche Zytostatika wie CsA, Cyclophosphamid, Azathioprin oder hIg wurden bei 79 Hunden eingesetzt.

Um den Einfluss verschiedener Behandlungsprotokolle auf das Kurz- und Langzeitüberleben der Hunde untersuchen zu können, wurden die Hunde in **Behandlungsgruppe P** (Prednisolon: 40 Hunde) bzw. **PC** (Prednisolon und CsA: 50 Hunde) eingeteilt. Ausgeschlossen wurden Hunde mit begrenztem Beobachtungszeitraum, Hunde, die infolge anderer Erkrankungen verstarben oder euthanasiert wurden, Hunde, bei denen die CsA- oder Prednisolongabe erstmals nach Tag 14 erfolgte und Hunde, die weitere Zytostatika erhielten. Von 22 Hunden, die innerhalb der ersten 14 Tage nach Erstvorstellung verstarben oder euthanasiert wurden (Gruppe 1), erhielten 12 Hunde (55 %) Prednisolon und 10 Hunde (45 %) Prednisolon und CsA. 68 Hunde beider Behandlungsgruppen lebten länger als 14 Tage. Dies waren 28 Hunde (70 %) der Gruppe P und 40 Hunde (80 %) der Gruppe PC. Somit betrug die Letalitätsrate in den ersten 14 Tagen bei Hunden der Gruppe P 30 % und innerhalb der Gruppe PC 20 %. Es bestand kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Nach einem Jahr waren noch 25 Hunde (63 %) der Gruppe P und 32 Hunde (64 %) der Gruppe PC am Leben, was einer Letalitätsrate von 38 % bei Hunden der Gruppe P und 34 % bei Hunden der Gruppe PC entspricht. Hinsichtlich der Letalitätsrate innerhalb des ersten Jahres bestand kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Es gibt bislang nur wenige klinische Studien über den Einsatz von CsA bei Hunden mit IHA. In einer retrospektiven Studie wurde der Einfluss verschiedener Behandlungsprotokolle auf das Überleben von Hunden mit piHA untersucht. 24 von insgesamt 88 Hunden erhielten CsA als Zusatztherapie zu Prednisolon. Hinsichtlich der Kurzzeitletalität bestand kein signifikanter Unterschied zwischen Hunden, die mit CsA behandelt wurden, und Hunden, die kein CsA erhielten (GRUNDY und BARTON, 2001). In einer prospektiven, randomisierten klinischen Blindstudie erhielten 19 Hunde Prednisolon und CsA und 19 Hunde erhielten Prednisolon und ein Placebo. Es bestand zwar kein signifikanter Unterschied in der Überlebenszeit zwischen den Gruppen, aber 4 der 19 Hunde (21 %), die nur Prednisolon erhielten, entwickelten Rezidive im Gegensatz zu keinem Hund aus der CsA Gruppe (HUSBANDS et al., 2004).

In vorliegender Studie wurde **Heparin** bei 18 Hunden zur Thromboprophylaxe eingesetzt. Dies waren 7 Hunde der Gruppe 1 (32 %), 10 Hunde der Gruppe 2 (10 %) und ein Hund der Gruppe X. Die Gabe von Heparin war in unserer Studie signifikant mit einer erhöhten Letalität assoziiert.

Eine Assoziation zwischen Letalität und Heparin-gabe fand sich auch in einer Studie von WEINKLE et al. (2005). Bei Hunden (n = 13), die Azathioprin und Heparin (75-125 IU/kg alle 8 h) erhielten, war die Letalitätsrate signifikant höher als bei Hunden, die nur Azathioprin oder Azathioprin und Aspirin erhielten. Die Autoren vermuten, dass Heparin vor allem bei schwer erkrankten Hunden eingesetzt wurde. Diesen Zusammenhang vermuten wir auch in vorliegender Arbeit. Im Vergleich zu Hunden, die kein Heparin erhielten, hatten Hunde, bei denen Heparin eingesetzt wurde, ein signifikant niedrigeres medianes PCV und entwickelten signifikant häufiger eine DIC. Die Dosisanpassung erfolgte in unserer Studie über die

Bestimmung der aPTT. Um eine optimale thromboprophylaktische Wirkung zu erzielen, sollte die Heparindosis jedoch an die anti-FXa-Aktivität angepasst werden. In einer Studie (n = 15) hatten Hunde, die eine Standarddosierung von UFH erhielten, eine signifikant geringere Überlebenszeit als Hunde, bei denen die Heparindosis über die Bestimmung der anti-FXa-Aktivität angepasst wurde (HELMOND et al., 2010).

In einer Studie von WEINKLE et al. (2005) war die zusätzliche Gabe von niedrig dosiertem **Aspirin** signifikant mit einer erhöhten Überlebensrate assoziiert. In vorliegender Studie erhielten 30 Hunde zusätzlich niedrig dosiertes Aspirin. Dies waren 7 Hunde (32 %) der Gruppe 1, 21 Hunde (21 %) der Gruppe 2 und 2 Hunde der Gruppe X. Die Aspiringabe hatte in unserer Studie keinen signifikanten Einfluss auf das Überleben der Hunde. Hohe Aspirindosen sollten zwar aufgrund der schädlichen enterischen, renalen und hepatischen Effekte sowie wegen der Gefahr einer hämorrhagischen Diathese vermieden werden, jedoch ist bislang nicht geklärt, ob mit einer Dosis von 0,5 mg/kg/d eine ausreichende Hemmung der Tc-Funktion erzielt wird. In einer Studie von SHEARER et al. (2009) wurde mit der empfohlenen Aspirindosis von 0,5 mg/kg/Tag keine signifikante Hemmung der Tc-Funktion erzielt. Alle höheren Dosierungen führten zu einer messbaren Hemmung der Tc-Funktion. In einer anderen Studie (n = 18) führte die Gabe von niedrig dosiertem Aspirin bei 14 gesunden Hunden zu einer signifikanten Verzögerung der Tc-Aggregation (SHARPE et al., 2010).

## 7. Verlauf

Innerhalb der ersten 14 Tage nach Erstvorstellung wurden 12 Hunde (10 %) euthanasiert und 10 Hunde (8 %) verstarben (Gruppe 1). Nach Ausschluss von 9 Hunden, die weniger als 14 Tage überwacht werden konnten, und 2 Hunden, die an Tag 1 bzw. Tag 4 aus finanziellen Gründen euthanasiert wurden (Gruppe X), lebten 102 Hunde (Gruppe 2) länger als 14 Tage. Die Letalitätsrate innerhalb der ersten 14 Tage betrug somit 18 %. In den meisten Studien wurde zur Untersuchung der Kurzzeitletalität der Zeitraum bis zur stationären Entlassung gewählt. Bei einem stationären Aufenthalt von 1-19 Tagen (M 6 d) lag die Letalitätsrate in verschiedenen Studien zwischen 20-45 % (KLAG et al., 1993; REIMER et al., 1999; BURGESS et al., 2000; SCOTT-MONCRIEFF et al., 2001; WEINKLE et al., 2005). Ebenso wie in unserer Studie definierten PIEK et al. (2008) und GRIEBSCH et al. (2010) das Kurzzeitüberleben als Letalität innerhalb der ersten 14 Tage. Diese betrug 21,5 % bzw. 24 % und war somit etwas höher als in unserer Studie. Dazu ist anzumerken, dass in der Studie von GRIEBSCH et al. (2010) deutlich weniger Fälle (n = 37) ausgewertet wurden und PIEK et al. (2008) die Letalität innerhalb der ersten 14 Tage anhand einer Schätzung ermittelten. Die in vorliegender Studie vergleichsweise niedrige Letalitätsrate innerhalb der ersten 14 Tage ist möglicherweise auf den intensiven Einsatz von Blutprodukten zurückzuführen.

Innerhalb des ersten Jahres wurden insgesamt 28 Hunde infolge der pIHA euthanasiert und 13 verstarben. Sieben Hunde wurden aufgrund anderer Erkrankungen euthanasiert und 26 Hunde konnten nur über einen begrenzten Beobachtungszeitraum überwacht werden. Die Letalitätsrate innerhalb des ersten Jahres betrug somit 40 % (41/102). In anderen Studien lag die 1-Jahres-Letalität zwischen 30-70 % und ist somit vergleichbar mit den Ergebnissen unserer Studie (REIMER et al., 1999; SCOTT-MONCRIEFF et al., 2001; MITCHELL et al., 2009; MCALEES, 2010).

Von 70 Hunden, deren Krankheitsverlauf mindestens 90 Tage überwacht werden konnte, entwickelten 16 Hunde (23 %) zwischen Tag 31-1.175 (M 137, MW 296 d) ein Rezidiv der pIHA (n = 12) bzw. ein Rezidiv des Evans' Syndroms (n = 4). Von 12 Hunden, die das erste Rezidiv überlebten und sich davon vollständig erholten, erlitten 8 Hunde einen zweiten Rückfall der pIHA (n = 5) bzw. des Evans' Syndroms (n = 3). Sieben Hunde erholten sich vom zweiten Rückfall vollständig. Ein Hund erlitt insgesamt 4 Rezidive eines Evans' Syndroms und wurde infolge des vierten Rezidivs euthanasiert.

In anderen Studien lag die Rezidivrate zwischen 15-38 % (BURGESS et al., 2000; ENGELBRECHT et al., 2002; WEINKLE et al., 2005; PIEK et al., 2008). In einer Studie entwickelten 15 % der Hunde, die länger als 60 Tage lebten, ein Rezidiv der pIHA. Rezidive traten häufiger bei Reduktion als beim Absetzen der Immunsuppressiva auf (WEINKLE et al., 2005). Als Auslöser des ersten Rezidivs vermuteten wir in vorliegender Studie bei 6 Hunden eine Dosisreduktion und bei 5 Hunden das Absetzen der Immunsuppressiva. Vor Entwicklung des zweiten Rezidivs waren die Immunsuppressiva bei 4 Hunden reduziert worden.

## VI. Zusammenfassung

Die primäre immunhämolytische Anämie (piHA) des Hundes ist mit einer hohen Letalitäts- und Komplikationsrate verbunden, insbesondere in den ersten 2 Wochen nach Therapiebeginn. In mehreren Studien wurden verschiedene klinische und labordiagnostische Parameter mit prognostischer Relevanz ermittelt.

Ziel dieser Studie war die retrospektive Auswertung klinischer, labordiagnostischer und bildgebender Befunde einer großen Fallzahl von Hunden mit piHA oder Evans' Syndrom, die zwischen 2003 und 2011 an der Klinik für kleine Haustiere der FU-Berlin behandelt wurden. Die Untersuchungen konzentrierten sich insbesondere auf die Ermittlung prognostischer Faktoren sowie auf die Komplikations- und Letalitätsrate.

Die Diagnose piHA beruhte auf dem Vorliegen einer hämolytischen Anämie (Mikrohämokrit  $< 0,35$  l/l), einem positiven Coombs-Test ( $n = 114$ ), Sphärozytose ( $n = 101/111$ ), makroskopischer Objektträgeragglutination ( $n = 118/126$ ) und dem Ausschluss zugrunde liegender Erkrankungen oder auslösender Faktoren. Ein Evans' Syndrom lag vor, wenn zusätzlich zur piHA Thrombozyten-gebundene Antikörper nachgewiesen wurden.

Zur Ermittlung prognostisch negativer Faktoren wurden die Laborergebnisse der Therapietage 0, 3 und 8 verglichen zwischen Hunden, die innerhalb der ersten 14 Tage starben oder euthanasiert wurden (Gruppe 1) und Hunden, die länger als 14 Tage lebten (Gruppe 2). 135 Hunde gingen in die Studie ein, davon 22 Hunde in Gruppe 1 und 102 Hunde in Gruppe 2. Die verbleibenden 11 Hunde wurden aufgrund begrenzter Beobachtung ( $< 14$  Tage) vom Gruppenvergleich ausgeschlossen (Gruppe X).

Die Hunde gehörten 47 unterschiedlichen Rassen an, 26 Hunde waren Mischlinge. Das Alter lag zwischen 0,4 und 14 Jahren (Median 7 Jahre). 74 Hunde waren weiblich (25 kastriert) und 61 Hunde männlich (24 kastriert).

Die Hämolyse war bei 95 Hunden (70 %) extravaskulär (Gruppe 1: 9 (41 %), Gruppe 2: 81 (79 %), Gruppe X: 5 Hunde) und bei 40 Hunden (30 %) intravaskulär (Gruppe 1: 13 (59 %), Gruppe 2: 21 (21 %), Gruppe X: 6 Hunde). Es bestand ein signifikanter Zusammenhang zwischen intravaskulärer Hämolyse und Letalität ( $p < 0,001$ ).

Der Mikro-Hämatokrit lag bei Erstvorstellung zwischen 0,05-0,34 l/l (Median 0,15 l/l). 98 Hunde (73 %) wiesen eine schwere Anämie mit einem PCV  $< 0,20$  l/l auf. Im Hinblick auf die Schwere der Anämie ergab der Gruppenvergleich keinen signifikanten Unterschied ( $p = 0,285$ ). Bei 41 Hunden (34 %) war die Anämie initial nicht regenerativ. Es bestand kein Zusammenhang zwischen nicht regenerativer Anämie und Letalität ( $p = 0,595$ ).

Die Blutuntersuchung an Tag Null ergab folgende Veränderungen: Erhöhte Leukozytenzahlen: 111 Hunde (82 %), Kernlinksverschiebung: 83/114 (73 %), Thrombozytopenie: 85 (63 %), erhöhte Serum-Konzentrationen an Harnstoff: 34 (26 %), Kreatinin: 9 (7 %) und Bilirubin: 115 (85 %) sowie eine erhöhte Aktivität der Leberenzyme ALT: 48 (37 %), AST: 66 (50 %), AP: 98 (73 %) und GLDH: 35 (28 %). Das Gesamtplasmaprotein war bei 7 Hunden (5 %) erniedrigt und bei 74 (55 %) erhöht, 77 Hunde (59 %) wiesen eine Hypoalbuminämie und 56 (42 %) Hunde eine Hypokaliämie auf.

Die PT war bei 51 Hunden (41 %) und die aPTT bei 72 (59 %) verlängert, 33 Hunde (27 %) wiesen gleichzeitig eine PT- und aPTT-Verlängerung auf.

Im Gruppenvergleich wiesen Hunde, die innerhalb der ersten 14 Tage starben (Gruppe 1), eine initial signifikant höhere Anzahl stabkerniger neutrophiler Granulozyten ( $p = 0,037$ ), höhere Serum-Harnstoff- ( $p = 0,008$ ) und Bilirubinkonzentrationen ( $p < 0,001$ ), höhere ALT- ( $p < 0,001$ ) und AST-Aktivitäten ( $p < 0,001$ ), niedrigere Kaliumkonzentrationen ( $p = 0,010$ ), eine stärkere aPTT-Verlängerung ( $p = 0,010$ ) und häufiger einen Ikterus ( $p = 0,037$ ) auf als Hunde, die länger als 14 Tage lebten (Gruppe 2).

Zwischen Tag 0 und 3 kam es bei Hunden der Gruppe 1 zu einem signifikanten Anstieg der Leukozytenzahlen ( $p = 0,008$ ), der Plasma-Bilirubinkonzentration ( $p = 0,006$ ) und der Harnstoffkonzentration ( $p = 0,028$ ), die Albuminkonzentration fiel signifikant ab ( $p = 0,042$ ).

Zwischen Tag 3 und 8 stiegen die Thrombozytenzahlen bei Hunden der Gruppe 2 signifikant an ( $p = 0,029$ ).

In den ersten 14 Tagen traten bei 109 Hunden (81 %) Komplikationen infolge der pIHA und/oder Nebenwirkungen infolge der medikamentellen Therapie auf. Der Verdacht einer DIC bestand bei 41 von 127 Hunden (32 %) mit ermittelten Gerinnungsparametern. Das Vorliegen einer DIC war signifikant mit einer erhöhten Letalität assoziiert ( $p = < 0,001$ ).

Gastrointestinale Störungen hatten 61 % der Hunde, wobei diese signifikant häufiger bei Hunden der Gruppe 1 auftraten ( $p = 0,012$ ).

33 Hunde (24 %) hatten klinische Anzeichen einer erhöhten Blutungsneigung wie Hämaturie (20/61), Meläna (15), Petechien (2), Hämatome (2), Hyphäma (3), Epistaxis (1) und Hämatemesis (3). Bei 3 Hunden ergab die post mortem Untersuchung eine hämorrhagische Diathese. Weitere Komplikationen waren abdominale (9), thorakale (3) und perikardiale (2) Ergüsse sowie entzündliche Erkrankungen (19) wie Phlebitis (10), Zystitis (3), Nephritis (3) und Hepatitis (1).

111 Hunde (82 %) erhielten eine unterschiedliche Anzahl an Bluttransfusionen (Eckkonzentrat: 104, Vollblut: 22, Oxyglobin®: 3). 62 Hunde (56 %) wurden mehrfach transfundiert. Frisch gefrorenes Plasma wurde 29 Hunden (Gruppe 1: 10; Gruppe 2: 17, Gruppe X: 2) und thrombozytenreiches Plasma 2 Hunden verabreicht. Hunde der Gruppe 1 benötigten signifikant häufiger Bluttransfusionen (Median 2,5 Transfusionen) als Hunde der Gruppe 2 (Median 1 Transfusion) ( $p = 0,001$ ).

56 Hunde wurden nur mit Prednisolon behandelt, 79 erhielten weitere Immunsuppressiva, davon 77 Ciclosporin (CsA). In die Behandlungsgruppe P (Prednisolon) gingen 40 Hunde ein, 50 Hunde bildeten die Behandlungsgruppe PC (Prednisolon und CsA). Die Letalität innerhalb der ersten 14 Tage betrug 18 %, wobei kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen bestand ( $p = 0,273$ ). Zwischen Tag 15-365 (M 64 d) wurden weitere 19 Hunde infolge der pIHA euthanasiert ( $n = 16$ ) oder verstarben ( $n = 3$ ). Die 1-Jahres-Letalität betrug somit 40 % (41/102).

Von 67 Hunden, die  $\geq 90$  Tage überwacht werden konnten, entwickelten 16 Hunde (24 %) ein Rezidiv der pIHA ( $n = 12$ ) bzw. ein Rezidiv des Evans' Syndroms ( $n = 4$ ). Bei 12 Hunden war das Rezidiv ggf. auf eine Dosisreduktion oder auf das Absetzen der immunsupprimierenden Medikamente zurückzuführen. Acht Hunde erlitten einen zweiten Rückfall, ein Hund erlitt insgesamt 4 Rezidive.

Zusammenfassend konnten in vorliegender Studie verschiedene labordiagnostische Faktoren mit prognostischer Relevanz ermittelt werden. Initial erhöhte stabkernige neutrophile Granulozyten, Hypokaliämie, erhöhte Plasma-Harnstoff- und Bilirubinkonzentrationen sowie

erhöhte Leberenzymaktivitäten (ALT, AST), Ikterus, aPTT-Verlängerung, DIC und intravaskuläre Hämolyse waren signifikant mit einer erhöhten Letalität assoziiert. Zudem waren ein Anstieg der Leukozytenzahlen, der Bilirubin- und Harnstoffkonzentration sowie eine Abnahme der Thrombozytenzahlen und der Albuminkonzentration im Therapieverlauf negativ prognostische Faktoren.

Bei über 75 % der Hunde traten in den ersten 14 Tagen Komplikationen auf wie eine DIC, Blutungen und gastrointestinale Störungen.

## VII. Summary

### **Primary immune-mediated hemolytic anemia in dogs, a retrospective study (2003-2011)**

Primary immune-mediated hemolytic anemia (pIMHA) in dogs is associated with a high rate of mortality and complications, especially in the first 2 weeks after starting treatment. Several studies have identified clinical and laboratory parameters with prognostic relevance.

The objectives of this study were to assess clinical, laboratory and diagnostic imaging findings in dogs diagnosed with pIMHA or Evans' syndrome and to identify prognostic factors, mortality and complication rate.

A retrospective study was conducted for 135 dogs presented to the Clinic for Small Animals, Freie Universität Berlin, between 2003 and 2011.

The diagnosis of pIMHA was based on the presence of a hemolytic anemia (PCV < 0.35 l/l), a positive Coombs' -test (n = 114), the presence of spherocytes (n = 101/111), macroscopic slide agglutination of RBCs (n = 118/126) and on the exclusion of underlying diseases or triggering factors. The diagnosis of an Evans' syndrome was made when in addition to the pIMHA platelet-bound antibodies were found.

To determine prognostic factors the laboratory parameters at day 0, 3 and 8 of therapy were compared between dogs who died or were euthanized within the first 14 days (group 1) and dogs surviving more than 14 days (group 2). 135 dogs were included in this study, of which 22 dogs belonged to group 1 and 102 dogs to group 2. The remaining 11 dogs (group X) were censored because they were lost for follow up before day 14.

The dogs belonged to 47 different breeds, 26 dogs were mixed breed. The dogs ranged in age from 0.4-14 years (median 7 years). 74 were females (25 spayed) and 61 were males (24 castrated). 95 dogs (70 %) had extravascular (group 1: 9 (41 %), group 2: 81 (79 %), group X: 5 dogs) and 40 dogs (30 %) had intravascular hemolysis (group 1: 13 (59 %), group 2: 21 (21 %), group X: 6 dogs). There was a significant correlation between intravascular hemolysis and mortality (p < 0.001). The PCV at initial presentation ranged from 0.05-0.34 l/l (median 0.15 l/l). 98 dogs (73 %) had a severe anemia with a PCV < 0.20 l/l. There was no correlation between severity of anemia and mortality rate (p = 0.285).

On admission, the anemia was non-regenerative in 41 dogs (34 %). No correlation was observed between non-regenerative anemia and mortality (p = 0.595).

Hematological and biochemical analysis at day 0 showed the following abnormalities: leukocytosis (111 dogs, 82 %), neutrophilic left shift (83 of 114, 73 %), thrombocytopenia (85, 63 %), increased plasma urea concentration (34, 26 %), creatinine (9, 7 %) and bilirubin (115, 85 %), as well as high ALT (48, 37 %), AST (66, 50 %), AP (98, 73 %) and GLDH plasma activities (35, 28 %). Total plasma protein was decreased in 7 dogs (5 %) and increased in 74 dogs (55 %). 77 dogs (59 %) had a hypoalbuminemia and 56 dogs (42 %) had a hypokalemia.

PT was prolonged in 41 % (51 of 123) of the dogs and the aPTT in 59 % (72 of 122) of the dogs. 33 dogs (27 %) with a prolonged PT also had a prolonged aPTT.

Dogs that died (group 1) had significantly higher median band neutrophil counts (p = 0.037), higher concentrations of urea (p = 0.008) and bilirubin (p < 0.001), higher activities of ALT

( $p < 0.001$ ) and AST ( $p < 0.001$ ), lower potassium concentrations ( $p = 0.010$ ), a more severe aPTT prolongation ( $p = 0.010$ ) and suffered more often from jaundice ( $p = 0.037$ ), compared to dogs that survived the first 2 weeks (group 2).

Between day 0 and 3 the median leukocyte counts ( $p = 0.008$ ), bilirubin ( $p = 0.006$ ) and urea concentrations ( $p = 0.028$ ) increased significantly in dogs of group 1. The albumin concentration significantly decreased in these dogs ( $p = 0.042$ ).

In group 2 there was a significant increase in platelet counts between day 3 and 8 ( $p = 0.029$ ). Various complications caused by the pIMHA or adverse drug reactions were seen in 109 dogs (81 %) within the first 14 days. DIC was suspected in 41 of 127 dogs (32 %) in which coagulation tests were performed and was significantly associated with increased mortality ( $p < 0.001$ ).

61 % of the dogs exhibited gastrointestinal disorders, whereby it was significantly more common in dogs that died (group 1) than in dogs that survived (group 2) ( $p = 0.012$ ). 33 dogs (24 %) had clinical signs of an increased bleeding tendency in form of hematuria ( $n = 20/61$ ), melena ( $n = 15$ ), petechiae ( $n = 2$ ), hematoma ( $n = 2$ ), hyphema ( $n = 3$ ), epistaxis ( $n = 1$ ), hematemesis ( $n = 3$ ). In 3 dogs the post-mortem examination revealed a hemorrhagic diathesis. Further complications were abdominal (9), thoracic (3) and pericardial (2) effusions as well as inflammatory diseases (19) like phlebitis (10), cystitis (3), nephritis (3) and hepatitis (1).

Blood transfusions were provided to 111 dogs (82 %) (packed red blood cells: 104, whole blood: 22, oxyglobin®: 3), of which 62 dogs (56 %) received more than one transfusion. Fresh frozen plasma was given to 29 dogs (group 1: 10; group 2: 17, group X: 2) and platelet-rich plasma to 2 dogs. Dogs of group 1 received significantly more transfusions (median 2.5 transfusions) than dogs of group 2 (median 1 transfusion) ( $p = 0.001$ ).

56 dogs were treated with prednisolone alone, 79 received additional immunosuppressive agents of which 77 received cyclosporine (CsA). Treatment group P (prednisolone) included 40 dogs, the treatment group PC (prednisolone and CsA) 50 dogs. Mortality within the first 14 days was 18 %. There was no significant difference among the 2 treatment groups ( $p = 0.273$ ). Between day 15 and 365 (median 64 days) an additional 19 dogs were euthanized ( $n = 16$ ) or died ( $n = 3$ ) due to the pIMHA. Therefore the 1-year-mortality was 40 % (41/102). 16 of 67 dogs (24 %) that were monitored for more than 90 days had a relapse of the pIMHA ( $n = 12$ ) or the Evans' syndrome ( $n = 4$ ). In 12 dogs the relapse might have been due to a reduction or a discontinuation of the immunosuppressive agents. Eight dogs had a second relapse of which 1 dog suffered 4 relapses.

In conclusion, this study identified different laboratory diagnostic parameters with a prognostic relevance. An initial increase in band neutrophil count, hypokalemia, increase in urea and bilirubin concentrations as well as increased serum activities of liver enzymes (ALT, AST), jaundice, a prolonged aPTT, DIC and intravascular hemolysis were significantly associated with mortality. Additionally, an increase in leukocytes, concentrations of urea and bilirubin as well as a decrease in platelet count and albumin concentration in the course of therapy were associated with a poorer outcome.

In more than 75 % of dogs complications like DIC, hemorrhage and gastrointestinal disorders occurred within the first 14 days.

## VIII. Literaturverzeichnis

AFFOLTER, V. K. und P. F. MOORE (2000), Canine cutaneous and systemic histiocytosis: reactive histiocytosis of dermal dendritic cells. *Am J Dermatopathol* 22(1), 40-48.

AHN, Y. S., W. J. HARRINGTON, R. MYLVAGANAM, J. AYUB und L. M. PALL (1985), Danazol therapy for autoimmune hemolytic anemia. *Ann Intern Med* 102(3), 298-301.

AL-GHAZLAT, S. (2009), Immunosuppressive therapy for canine immune-mediated hemolytic anemia. *Compend Contin Educ Vet* 31(1), 33-41.

ALLISON, A. C. (2000), Immunosuppressive drugs: the first 50 years and a glance forward. *Immunopharmacology* 47(2-3), 63-83.

ALLYN, M. E. und G. C. TROY (1997), Immune mediated hemolytic anemia. A retrospective study: Focus on treatment and mortality (1988-1996). *Vet Intern Med* 11, 131.

BACEK, L. M. und D. K. MACINTIRE (2011), Treatment of primary immune-mediated hemolytic anemia with mycophenolate mofetil in two cats. *J Vet Emerg Crit Care (San Antonio)* 21(1), 45-49.

BALCH und MACKIN (2007a), Canine immune-mediated hemolytic anemia: pathophysiology, clinical signs, and diagnosis. *Compend Contin Educ Vet* 29(4), 217-225.

BALCH und MACKIN (2007b), Canine immune-mediated hemolytic anemia: treatment and prognosis. *Compend Contin Educ Vet* 29(4), 230-238.

BALOG, K., A. A. HUANG, S. O. SUM, G. E. MOORE, C. THOMPSON und J. C. SCOTT-MONCRIEFF (2013), A prospective randomized clinical trial of vincristine versus human intravenous immunoglobulin for acute adjunctive management of presumptive primary immune-mediated thrombocytopenia in dogs. *J Vet Intern Med* 27(3), 536-541.

BARKER, R. N., T. J. GRUFFYDD-JONES, C. R. STOKES und C. J. ELSON (1992), Autoimmune haemolysis in the dog: relationship between anaemia and the levels of red blood cell bound immunoglobulins and complement measured by an enzyme-linked antiglobulin test. *Vet Immunol Immunopathol* 34(1-2), 1-20.

- BARKER, R. N., T. J. GRUFFYDD-JONES und C. J. ELSON (1993), Red cell-bound immunoglobulins and complement measured by an enzyme-linked antiglobulin test in dogs with autoimmune haemolysis or other anaemias. *Res Vet Sci* 54(2), 170-178.
- BARTGES, J. W., J. S. KLAUSNER, E. F. BOSTWICK, J. E. HAKALA und V. A. LENNON (1990), Clinical remission following plasmapheresis and corticosteroid treatment in a dog with acquired myasthenia gravis. *J Am Vet Med Assoc* 196(8), 1276-1278.
- BARTGES, J. W. (1997), Therapeutic plasmapheresis. *Semin Vet Med Surg (Small Anim)* 12(3), 170-177.
- BATEMAN, S. W., K. A. MATHEWS, A. C. 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(6), 798-804.
- BATEMAN, S. W., K. A. MATHEWS und A.-O. ACG (1999b), Disseminated intravascular coagulation in dogs: review of the literature. *Vet Emerg and Crit Care* 8, 29-45.
- BEALE, K. M. (1988), Azathioprine for treatment of immune-mediated diseases of dogs and cats. *J Am Vet Med Assoc* 192(9), 1316-1318.
- BEHREND, E. N. und R. J. KEMPPAINEN (1997), Glucocorticoid therapy. Pharmacology, indications, and complications. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 27(2), 187-213.
- BENNETT, D., S. L. FINNETT, A. S. NASH und D. KIRKHAM (1981), Primary autoimmune haemolytic anaemia in the dog. *Vet Rec* 109(8), 150-153.
- BENNETT, W. M. und D. J. NORMAN (1986), Action and toxicity of cyclosporine. *Annu Rev med* 37, 215-224.
- BEXFIELD, N. H., E. J. VILLIERS und M. E. HERRTAGE (2005), Immune-mediated haemolytic anaemia and thrombocytopenia associated with *Anaplasma phagocytophilum* in a dog. *J Small Anim Pract* 46(11), 543-548.

- BIANCO, D., P. J. ARMSTRONG und R. J. WASHABAU (2007), Treatment of severe immune-mediated thrombocytopenia with human IV immunoglobulin in 5 dogs. *J Vet Intern Med* 21(4), 694-699.
- BICK, R. L. (1994a), Hypercoagulability and thrombosis. *Med Clin North Am* 78(3), 635-665.
- BICK, R. L. (1994b), Platelet function defects associated with hemorrhage or thrombosis. *Med Clin North Am* 78(3), 577-607.
- BOOSINGER, T. R., A. H. REBAR, D. B. DENICOLA und G. D. BOON (1982), Bone marrow alterations associated with canine parvoviral enteritis. *Vet Pathol* 19(5), 558-561.
- BOSWOOD, A., C. R. LAMB und R. N. WHITE (2000), Aortic and iliac thrombosis in six dogs. *J Small Anim Pract* 41(3), 109-114.
- BOURGEOIS, E., M. T. CAULIER, C. DELAROEZEE, M. BROUILLARD, F. BAUTERS und P. FENAUX (2003), Long-term follow-up of chronic autoimmune thrombocytopenic purpura refractory to splenectomy: a prospective analysis. *Br J Haematol* 120(6), 1079-1088.
- BREUHL, E. L., G. MOORE, M. B. BROOKS und J. C. SCOTT-MONCRIEFF (2009), A prospective study of unfractionated heparin therapy in dogs with primary immune-mediated hemolytic anemia. *J Am Anim Hosp Assoc* 45(3), 125-133.
- BROADDUS, K. D., D. M. TILLSON, S. D. LENZ, G. P. NIEMEYER, W. R. BRAWNER, J. A. WELCH und C. D. LOTHROP, JR. (2006), Renal allograft histopathology in dog leukocyte antigen mismatched dogs after renal transplantation. *Vet Surg* 35(2), 125-135.
- BROOKS, M. B. (2004), Evaluation of a chromogenic assay to measure the factor Xa inhibitory activity of unfractionated heparin in canine plasma. *Vet Clin Pathol* 33(4), 208-214.
- BURGESS, K., A. MOORE, W. RAND und S. M. COTTER (2000), Treatment of immune-mediated hemolytic anemia in dogs with cyclophosphamide. *J Vet Intern Med* 14(4), 456-462.

CALLAN, M. B., R. T. PATEL, A. H. RUX, S. BANDYOPADHYAY, A. N. SIRECI, P. A. O'DONNELL, T. RUANE, T. SIKORA, K. MARRYOTT, B. S. SACHAIS und E. A. HOD (2013), Transfusion of 28-day-old leucoreduced or non-leucoreduced stored red blood cells induces an inflammatory response in healthy dogs. *Vox Sang* 105(4), 319-327.

CAMPBELL, K. L., J. W. GEORGE und C. E. GREENE (1984), Application of the enzyme-linked immunosorbent assay for the detection of platelet antibodies in dogs. *Am J Vet Res* 45(6), 2561-2564.

CARR, A. P., D. L. PANCIERA und L. KIDD (2002), Prognostic factors for mortality and thromboembolism in canine immune-mediated hemolytic anemia: a retrospective study of 72 dogs. *J Vet Intern Med* 16(5), 504-509.

COHN, J. N., P. R. KOWEY, P. K. WHELTON und L. M. PRISANT (2000), New guidelines for potassium replacement in clinical practice: a contemporary review by the National Council on Potassium in Clinical Practice. *Arch Intern Med* 160(16), 2429-2436.

COHN, L. (2004), Immune mediated blood dyscrasias: Therapeutic options. *Proc. 22<sup>th</sup> Annual Forum, Am Coll Vet Intern Med*, 326-327.

COLOPY, S. A., T. A. BAKER und P. MUIR (2010), Efficacy of leflunomide for treatment of immune-mediated polyarthritis in dogs: 14 cases (2006-2008). *J Am Vet Med Assoc* 236(3), 312-318.

CORATO, A., C. R. SHEN, G. MAZZA, R. N. BARKER und M. J. DAY (1997), Proliferative responses of peripheral blood mononuclear cells from normal dogs and dogs with autoimmune haemolytic anaemia to red blood cell antigens. *Vet Immunol Immunopathol* 59(3-4), 191-204.

COTTER, S. M. (1992), Autoimmune hemolytic anemia in dogs. *Compend. Contin. Educ. Vet.* 14, 53-59.

COUTO, C. G. (2009), Hemolytic Anemia. In: Nelson, R.W., Couto, C.G. (Hrsg.): *Small Animal Internal Medicine*, 4<sup>th</sup> ed., Mosby, Imprint of Elsevier Science Limited, 1261-1264.

CREEVY, K. E., T. R. BAUER, JR., L. M. TUSCHONG, L. J. EMBREE, A. M. SILVERSTONE, J. D. BACHER, C. ROMINES, J. GARNIER, M. L. THOMAS, 3RD, L. COLENDIA und D. D. HICKSTEIN (2003), Mixed chimeric hematopoietic stem cell transplant reverses the disease phenotype in canine leukocyte adhesion deficiency. *Vet Immunol Immunopathol* 95(3-4), 113-121.

CRUMP, K. L. und R. SESHADRI (2009), Use of therapeutic plasmapheresis in a case of canine immune-mediated hemolytic anemia. *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care* 19(4), 375-380.

DAVIDOW, E. und A. ONCKEN (2004), Risk Factors for development of IMHA-A prospective case control study. *Proceedings of the Veterinary Emergency and Critical Care Society*.

DAY, M. J. und W. J. PENHALE (1992), Immune-mediated disease in the old English sheepdog. *Res Vet Sci* 53(1), 87-92.

DAY, M. J. (1996), Serial monitoring of clinical, haematological and immunological parameters in canine autoimmune haemolytic anaemia. *J Small Anim Pract* 37(11), 523-534.

DAY, M. J. (1999), Antigen specificity in canine autoimmune haemolytic anaemia. *Vet Immunol Immunopathol* 69(2-4), 215-224.

DAY, M. J. (2010), Immune-mediated anemias in the dog. In: Weiss, D. J., Wardrop, K. J. (Hrsg.): *Schalm's Veterinary Hematology*, 6<sup>th</sup> ed., 216-225.

DAY, M. J. (2012a), The basis of immune-mediated disease. In: Day, M. J. (Hrsg.): *Clinical Immunology of the Dog and Cat*, 2<sup>nd</sup> ed., Manson Publishing Ltd, 75-93.

DAY, M. J. (2012b), Immune-mediated haemolytic anemia in the dog. In: Day, M. J. (Hrsg.): *Clinical Immunology of the Dog and Cat*, 2<sup>nd</sup> ed., Manson Publishing Ltd, 94-106.

DESSERTAINE, G., L. HAMMER, F. CHENAIS, J. REMY, C. SCHWEBEL, A. TABAH, C. ARA-SOMOHANO, A. BONADONA, R. HAMIDFAR-ROY, D. BARNOUD und J. F.

TIMSIT (2008), Does red blood cell storage time still influence ICU survival? *Transfusion Clinique Et Biologique* 15(4), 154-159.

DIEHL, K. J. (1996), Diagnosis and management of intravascular autoimmune hemolytic anemia in the dog. *Vet Allerg Clin Immunol* 4, 138-140.

DIERICKX, D., A. DE RYCKE, S. VANDERSCHUEREN und A. DELANNOY (2008), New treatment options for immune-mediated hematological disorders. *Eur J Intern Med* 19(8), 579-586.

DODDS, W. J. (1977), Autoimmune hemolytic disease and other causes of immune-mediated anemia: An overview. *J Am Anim Hosp Assoc* 13, 437-440.

DODDS, W. J. (1983), Immune-mediated diseases of the blood. *Adv Vet Sci Comp Med* 27, 163-196.

DONAHUE, S. M., OTTO, C.M. (2005), Thromboelastography: a tool for measuring hypercoagulability, hypocoagulability, and fibrinolysis. *J Vet Emerg Crit Care* 15(1), 9-16.

DUNN, A., D. BIOH, M. BERAN, M. CAPASSO und A. SIU (2004), Effect of intravenous heparin administration on duration of hospitalization. *Mayo Clin Proc* 79(2), 159-163.

DUNN, L. K., R. H. THIELE, J. Z. MA, R. G. SAWYER und E. C. NEMERGUT (2012), Duration of red blood cell storage and outcomes following orthotopic liver transplantation. *Liver Transpl* 18(4), 475-481.

DUNN, M. E. (2011), Thrombectomy and thrombolysis: the interventional radiology approach. *J Vet Emerg Crit Care (San Antonio)* 21(2), 144-150.

DUVAL, D. und U. GIGER (1996), Vaccine-associated immune-mediated hemolytic anemia in the dog. *J Vet Intern Med* 10(5), 290-295.

ENGELBRECHT, R., B. KOHN, W. LEIBOLD und U. GIGER (2002), Klinische Befunde, Diagnostik und Behandlungserfolge bei der primären und sekundären immunhämolytischen Anämie beim Hund. *Kleintierpraxis* 47 (5), 265-278.

EVANS, R. S., K. TAKAHASHI, R. T. DUANE, R. PAYNE und C. LIU (1951), Primary thrombocytopenic purpura and acquired hemolytic anemia; evidence for a common etiology. *AMA Arch Intern Med* 87(1), 48-65.

FAGIOLO, E. und C. TORIANI-TERENZI (2003), Mechanism of immunological tolerance loss versus erythrocyte self-antigens and autoimmune hemolytic anemia. *Autoimmunity* 36(4), 199-204.

FARWELL, G. E., E. K. LEGRAND und C. C. COBB (1982), Clinical observations on *Babesia gibsoni* and *Babesia canis* infections in dogs. *J Am Vet Med Assoc* 180(5), 507-511.

FAVALORO, E. J. und G. LIPPI (2011), Coagulation update: what's new in hemostasis testing? *Thromb Res* 127 Suppl 2, 13-16.

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(2), 151-154.

FELDMAN, B. F., P. HANDAGAMA und A. A. M. E. LUBBERINK (1985), Splenectomy as adjunctive therapy for immune-mediated thrombocytopenia and hemolytic anemia in the dog. *J Am Vet Med Assoc* 187, 617-619.

FELDMAN, B. F. (1992), Diagnostic approaches to coagulation and fibrinolytic disorders. *Semin Vet Med Surg (Small Anim)* 7(4), 315-322.

FENTY, R. K., A. M. DELAFORCADE, S. E. SHAW und T. E. O'TOOLE (2011), Identification of hypercoagulability in dogs with primary immune-mediated hemolytic anemia by means of thromboelastography. *J Am Vet Med Assoc* 238(4), 463-467.

FEOLA, M., J. SIMONI, M. DOBKE und P. C. CANIZARO (1988), Complement activation and the toxicity of stroma-free hemoglobin solutions in primates. *Circ Shock* 25(4), 275-290.

FLINT, S. K., A. C. ABRAMS-OGG, S. A. KRUTH, A. M. BERSENAS und R. D. WOOD (2011), Independent and combined effects of prednisone and acetylsalicylic acid on thromboelastography variables in healthy dogs. *Am J Vet Res* 72(10), 1325-1332.

FLÜCKIGER, M. A. und J. A. GOMEZ (1984), Radiographic findings in dogs with spontaneous pulmonary thrombosis or embolism. *Veterinary Radiology* 25(3), 124-131.

FONG, K. Y., S. LOIZOU, M. L. BOEY und M. J. WALPORT (1992), Anticardiolipin antibodies, haemolytic anaemia and thrombocytopenia in systemic lupus erythematosus. *Br J Rheumatol* 31(7), 453-455.

GARRATTY, G. (2005), Immune hemolytic anemia associated with negative routine serology. *Semin Hematol* 42(3), 156-164.

GEHRS, B. C. und R. C. FRIEDBERG (2002), Autoimmune hemolytic anemia. *Am J Hematol* 69(4), 258-271.

GERBER, B. (2011), Veränderungen des Plasmaproteinspiegels. In: Suter, P. F., Kohn, B., Schwarz, G. (Hrsg.): *Praktikum der Hundeklinik*, 11. Edition, Blackwell Wissenschafts-Verlag, Berlin.

GIBSON, M., J. K. SEHON, S. WHITE, G. B. ZIBARI und L. W. JOHNSON (2000), Splenectomy for idiopathic thrombocytopenic purpura: a five-year retrospective review. *Am Surg* 66(10), 952-954.

GIGER, U. (2001), Diagnosis of hemolytic anemias. *World Small Animal Veterinary Association World Congress Proceedings*. United States.

GIGER, U. (2005), Regenerative anemias caused by blood loss or hemolysis. In: Ettinger, S. J., Feldmann, E. C. (Hrsg.): *Textbook of Veterinary Internal Medicine*, 6<sup>th</sup> ed., St. Louis, Missouri, 1886-1907.

GLAUS, T. und P. F. SUTER (2011), Erkrankungen der peripheren Blut- und Lymphgefäße. In: Suter, P. F., Kohn, B., Schwarz, G. (Hrsg.): *Praktikum der Hundeklinik*, 11. Auflage, Blackwell Wissenschafts-Verlag, Berlin, 609-620.

GOGGS, R., A. K. BOAG und D. L. CHAN (2008), Concurrent immune-mediated haemolytic anaemia and severe thrombocytopenia in 21 dogs. *Vet Rec* 163(11), 323-327.

GOW, D. J., A. G. GOW, R. BELL, D. SPRATT, R. CASH, S. RICKETTS, J. ARCHER und R. J. MELLANBY (2011), Serum cardiac troponin I in dogs with primary immune-mediated haemolytic anaemia. *J Small Anim Pract* 52(5), 259-264.

GRACA-SOUZA, A. V., M. A. ARRUDA, M. S. DE FREITAS, C. BARJA-FIDALGO und P. L. OLIVEIRA (2002), Neutrophil activation by heme: implications for inflammatory processes. *Blood* 99(11), 4160-4165.

GREEN, R. A. (2001), Activated partial thromboplastin time in monitoring heparinized dogs. *Am J Vet Res* 62(12), 1887-1891.

GREGORY, C. R., A. STEWART, B. STURGES, T. DEMANVELLE, A. CANNON, T. ORTEGA, M. HARB und R. E. MORRIS (1998), Leflunomide effectively treats naturally occurring immune-mediated and inflammatory diseases of dogs that are unresponsive to conventional therapy. *Transplant Proc* 30(8), 4143-4148.

GREGORY, C. R. (2000), Immunosuppressive agents. In: Kirk R. W., Bonagura J. D. (Hrsg.): *Kirk's Current Veterinary Therapy*, 8<sup>th</sup> ed., Philadelphia: Saunders, 509-513.

GREINACHER, A., B. FURLL und S. SELLENG (2013), Heparin-induced thrombocytopenia. *Methods Mol Biol* 992, 301-318.

GRIEBSCH, C., G. ARNDT, J. RAILA, F. J. SCHWEIGERT und B. KOHN (2009), C-reactive protein concentration in dogs with primary immune-mediated hemolytic anemia. *Vet Clin Pathol* 38(4), 421-425.

GRIEBSCH, C., G. ARNDT und B. KOHN (2010), Evaluation of different prognostic markers in dogs with primary immune-mediated hemolytic anemia. *Berl Munch Tierarztl Wochenschr* 123(3-4), 160-168.

GRIMSHAW, K., J. SAHLER, S. L. SPINELLI, R. P. PHIPPS und N. BLUMBERG (2011), New frontiers in transfusion biology: identification and significance of mediators of morbidity and mortality in stored red blood cells. *Transfusion* 51(4), 874-880.

GRUNDY, S. A. und C. BARTON (2001), Influence of drug treatment on survival of dogs with immune-mediated hemolytic anemia: 88 cases (1989-1999). *J Am Vet Med Assoc* 218(4), 543-546.

GUAGUERE, E., J. STEFFAN und T. OLIVRY (2004), Cyclosporin A: a new drug in the field of canine dermatology. *Vet Dermatol* 15(2), 61-74.

GUMMERT, J. F., T. IKONEN und R. E. MORRIS (1999), Newer immunosuppressive drugs: a review. *J Am Soc Nephrol* 10(6), 1366-1380.

HACKNER, S. G. und B. DALLAP SCHAER (2010), Thrombotic Disorders. In: Weiss, D.J., Wardrop, K. J. (Hrsg.): *Schalm's Veterinary Hematology*, 6<sup>th</sup> ed., Blackwell Publishing Ltd, 668-678.

HALLORAN, P. F. (1996), Molecular mechanisms of new immunosuppressants. *Clin Transplant* 10(1 Pt 2), 118-123.

HAMASAKI, N. und M. YAMAMOTO (2000), Red blood cell function and blood storage. *Vox Sang* 79(4), 191-197.

HAMMER, A. S., C. G. COUTO, C. SWARDSON und D. GETZY (1991), Hemostatic abnormalities in dogs with hemangiosarcoma. *J Vet Intern Med* 5(1), 11-14.

HARKER, L. A., J. P. BOISSEL, A. J. PILGRIM und M. GENT (1999), Comparative safety and tolerability of clopidogrel and aspirin: results from CAPRIE. CAPRIE Steering Committee and Investigators. Clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events. *Drug Saf* 21(4), 325-335.

HARKIN, K. R., J. A. HICKS und M. J. WILKERSON (2012), Erythrocyte-bound immunoglobulin isotypes in dogs with immune-mediated hemolytic anemia: 54 cases (2001-2010). *J Am Vet Med Assoc* 241(2), 227-232.

HEINRICH, P. C., J. V. CASTELL und T. ANDUS (1990), Interleukin-6 and the acute phase response. *Biochem J* 265(3), 621-636.

HELMOND, S. E., D. J. POLZIN, P. J. ARMSTRONG, M. FINKE und S. A. SMITH (2010), Treatment of immune-mediated hemolytic anemia with individually adjusted heparin dosing in dogs. *J Vet Intern Med* 24(3), 597-605.

HESS, J. R. (2010), Red cell changes during storage. *Transfus Apher Sci* 43(1), 51-59.

HIRSH, J., T. E. WARKENTIN, R. RASCHKE, C. GRANGER, E. M. OHMAN und J. E. DALEN (1998), Heparin and low-molecular-weight heparin: mechanisms of action, pharmacokinetics, dosing considerations, monitoring, efficacy, and safety. *Chest* 114(5 Suppl), 489S-510S.

HO, S., N. CLIPSTONE, L. TIMMERMANN, J. NORTHROP, I. GRAEF, D. FIORENTINO, J. NOURSE und G. R. CRABTREE (1996), The mechanism of action of cyclosporin A and FK506. *Clin Immunol Immunopathol* 80(3 Pt 2), S40-45.

HOGENESCH, H., J. AZCONA-OLIVERA, C. SCOTT-MONCRIEFF, P. W. SNYDER und L. T. GLICKMAN (1999), Vaccine-induced autoimmunity in the dog. *Adv Vet Med* 41, 733-747.

HOLAHAN, M. L., A. J. BROWN und K. J. DROBATZ (2010), The association of blood lactate concentration with outcome in dogs with idiopathic immune-mediated hemolytic anemia: 173 cases (2003-2006). *J Vet Emerg Crit Care (San Antonio)* 20(4), 413-420.

HONECKMAN, A. L., D. W. KNAPP und W. J. REAGAN (1996), Diagnosis of canine immune-mediated hematologic disease. *Comp Cont Educ Vet* 18, 113-125.

HORGAN, J. E., B. K. ROBERTS und T. SCHERMERHORN (2009), Splenectomy as an adjunctive treatment for dogs with immune-mediated hemolytic anemia: ten cases (2003-2006). *J Vet Emerg Crit Care (San Antonio)* 19(3), 254-261.

HOUSTON, D. M. und J. A. TAYLOR (1991), Acute pancreatitis and bone marrow suppression in a dog given azathioprine. *Can Vet J* 32(8), 496-497.

HOVENS, M. M., J. D. SNOEP, J. T. TAMSMA und M. V. HUISMAN (2006), Aspirin in the prevention and treatment of venous thromboembolism. *J Thromb Haemost* 4(7), 1470-1475.

HOWARD, J., A. V. HOFFBRAND, H. G. PRENTICE und A. MEHTA (2002), Mycophenolate mofetil for the treatment of refractory auto-immune haemolytic anaemia and auto-immune thrombocytopenia purpura. *Br J Haematol* 117(3), 712-715.

HUSBANDS, B., D. POLZIN , P. J. ARMSTRONG, L. COHN und N. E. PATTERSON (2004), Prednisone and Cyclosporine vs Prednisone alone for treatment of canine immune-mediated-hemolytic anemia (abstract). *J Vet Intern Med* 18(3), 389.

ISHIHARA, M., Y. FUJINO, A. SETOGUCHI, M. TAKAHASHI, K. NAKASHIMA, K. OHNO und H. TSUJIMOTO (2010), Evaluation of prognostic factors and establishment of a prognostic scoring system for canine primary immune-mediated hemolytic anemia. *J Vet Med Sci* 72(4), 465-470.

JACKSON, M. L. und S. A. KRUTH (1985), Immune-mediated Hemolytic Anemia and Thrombocytopenia in the Dog: A retrospective study of 55 cases diagnosed from 1979 through 1983 at the Western College of Veterinary Medicine. *Can Vet J* 26(8), 245-250.

JACOBY, R. C., J. T. OWINGS, T. ORTEGA, R. GOSSELIN und E. C. FELDMAN (2001), Biochemical basis for the hypercoagulable state seen in Cushing syndrome; discussion 1006-7. *Arch Surg* 136(9), 1003-1006.

JAIN, N. C. (1986), Hemolytic anemia of noninfectious origin. In: Schalm, O. W., Jain, N. C. (Hrsg.): *Schalm's Veterinary Hematology*, 4<sup>th</sup> ed., Philadelphia, 647-651.

JESSEN, C. (2001), Regelgrenzen und Schwellenänderungen. In: Klinke, R., Silbernagel, S. (Hrsg.): *Lehrbuch der Physiologie*, 3. Auflage, Georg Thieme Verlag, Stuttgart; New York, 390-392.

JOHNSON, L. R., M. R. LAPPIN und D. C. BAKER (1999), Pulmonary thromboembolism in 29 dogs: 1985-1995. *J Vet Intern Med* 13(4), 338-345.

JONES, D. R., C. R. STOKES, T. J. GRUFFYDD-JONES und F. J. BOURNE (1987), An enzyme-linked antiglobulin test for the detection of erythrocyte-bound antibodies in canine autoimmune haemolytic anaemia. *Vet Immunol Immunopathol* 16(1-2), 11-21.

KAZATCHKINE, M. D. und S. V. KAVERI (2001), Immunomodulation of autoimmune and inflammatory diseases with intravenous immune globulin. *N Engl J Med* 345(10), 747-755.

KELLER, E. T. (1992), Immune-mediated disease as a risk factor for canine lymphoma. *Cancer* 70(9), 2334-2337.

KELLERMAN, D. L. und D. S. BRUYETTE (1997), Intravenous human immunoglobulin for the treatment of immune-mediated hemolytic anemia in 13 dogs. *J Vet Intern Med* 11(6), 327-332.

KELTON, J. G. (1981), Vaccination-Associated relapse of immune thrombocytopenia. *JAMA* 245(4), 369-370.

KENNEDY, L. J., A. BARNES, W. E. OLLIER und M. J. DAY (2006), Association of a common dog leucocyte antigen class II haplotype with canine primary immune-mediated haemolytic anaemia. *Tissue Antigens* 68(6), 502-508.

KJELGAARD-HANSEN, M., R. GOGGS, B. WIINBERG und D. L. CHAN (2011), Use of serum concentrations of interleukin-18 and monocyte chemoattractant protein-1 as prognostic indicators in primary immune-mediated hemolytic anemia in dogs. *J Vet Intern Med* 25(1), 76-82.

KLAG, GIGER und SHOVER (1993), Idiopathic immune-mediated hemolytic anemia in dogs: 42 cases (1986-1990). *J Am Vet Med Assoc* 202(5), 783-788.

KLEIN, M. K., S. W. DOW und R. A. ROSYCHUK (1989), Pulmonary thromboembolism associated with immune-mediated hemolytic anemia in dogs: ten cases (1982-1987). *J Am Vet Med Assoc* 195(2), 246-250.

KOHN, B., R. ENGELBRECHT, U. GIGER und W. LEIBOLD (2000a), Platelet bound antibodies in dogs with thrombocytopenia and change with treatment. *J Vet Intern Med* 14(361).

KOHN, B., R. ENGELBRECHT, W. LEIBOLD und U. GIGER (2000b), Klinische Befunde, Diagnostik und Behandlungserfolge bei der primären und sekundären immunbedingten Thrombozytopenie beim Hund. *Kleintierpraxis* 45, 893-907.

KOHN, B. (2011), Anämien. In: Suter, P. F., Kohn, B., Schwarz, G. (Hrsg.): *Praktikum der Hundeklinik*, 11. Auflage, Blackwell Wissenschafts-Verlag, Berlin, 250-254.

KRAFT, W. (2005), Hämatologie. In: Kraft, W. und U. M. Dürr (Hrsg.): *Klinische Labordiagnostik in der Tiermedizin*, 6. Auflage, Schattauer Verlagsgesellschaft, Stuttgart, New York, 49-86.

KRISTENSEN, A. T., D. J. WEISS, J. S. KLAUSNER, J. LABER und D. J. CHRISTIE (1994), Comparison of microscopic and flow cytometric detection of platelet antibody in dogs suspected of having immune-mediated thrombocytopenia. *Am J Vet Res* 55(8), 1111-1114.

KUSHNER, I. (1982), The phenomenon of the acute phase response. *Ann N Y Acad Sci* 389, 39-48.

KUZI, S., G. SEGEV, E. HARUVI und I. AROCH (2010), Plasma antithrombin activity as a diagnostic and prognostic indicator in dogs: a retrospective study of 149 dogs. *J Vet Intern Med* 24(3), 587-596.

LAMEIRE, N. (2005), The pathophysiology of acute renal failure. *Crit Care Clin* 21(2), 197-210.

LANDAW, S. A. (1988), Factors that accelerate or retard red blood cell senescence. *Blood Cells* 14(1), 47-67.

LANE, I. F., G. F. GRAUER und M. J. FETTMAN (1994), Acute renal failure. Part I. Risk factors, prevention, and strategies of protection. *The Compendium Collection* 16, 8-19.

LARUE, M. J. und R. J. MURTAUGH (1990), Pulmonary thromboembolism in dogs: 47 cases (1986-1987). *J Am Vet Med Assoc* 197(10), 1368-1372.

LAUER, M. S. (2002), Clinical practice. Aspirin for primary prevention of coronary events. *N Engl J Med* 346(19), 1468-1474.

LAVERGNE, S. N., R. S. DANHOF, E. M. VOLKMAN und L. A. TREPANIER (2006), Association of drug-serum protein adducts and anti-drug antibodies in dogs with sulphonamide hypersensitivity: a naturally occurring model of idiosyncratic drug toxicity. *Clin Exp Allergy* 36(7), 907-915.

LEE, T. P. und B. L. CHIANG (2012), Sex differences in spontaneous versus induced animal models of autoimmunity. *Autoimmun Rev* 11(6-7), A422-429.

LELUBRE, C., M. PIAGNERELLI und J. L. VINCENT (2009), Association between duration of storage of transfused red blood cells and morbidity and mortality in adult patients: myth or reality? *Transfusion* 49(7), 1384-1394.

LEVINE, M. N., G. RASKOB, R. J. BEYTH, C. KEARON und S. SCHULMAN (2004), Hemorrhagic complications of anticoagulant treatment: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest* 126(3 Suppl), 287S-310S.

LIANG, M. M., I. PFEIFFER und B. KOHN (2006), Primäre immunhämolytische Anämie und immunbedingte Thrombozytopenie beim Hund: Studien zu Inzidenz, Gendefekt und Vererbung. *Info.24*, gkf.

LUNSFORD, K. V., A. J. MACKIN, V. C. LANGSTON und M. BROOKS (2009), Pharmacokinetics of subcutaneous low molecular weight heparin (enoxaparin) in dogs. *J Am Anim Hosp Assoc* 45(6), 261-267.

LUPU, M., J. S. MCCUNE, C. S. KUHR, T. GOOLEY und R. STORB (2006), Pharmacokinetics of oral mycophenolate mofetil in dog: bioavailability studies and the impact of antibiotic therapy. *Biol Blood Marrow Transplant* 12(12), 1352-1354.

MASON, N. J., D. DUVAL, F. S. SHOFER und U. GIGER (2003), Cyclophosphamide exerts no beneficial effect over prednisone alone in the initial treatment of acute immune-mediated hemolytic anemia in dogs: a randomized controlled clinical trial. *J Vet Intern Med* 17(2), 206-212.

MATHES, M., M. JORDAN und S. DOW (2006), Evaluation of liposomal clodronate in experimental spontaneous autoimmune hemolytic anemia in dogs. *Exp Hematol* 34(10), 1393-1402.

MATSUDA, S. und S. KOYASU (2000), Mechanisms of action of cyclosporine. *Immunopharmacology* 47, 119-125.

MATUS, R. E., C. E. LEIFER, B. R. GORDON, E. G. MACEWEN und A. I. HURVITZ (1983), Plasmapheresis and chemotherapy of hyperviscosity syndrome associated with monoclonal gammopathy in the dog. *J Am Vet Med Assoc* 183(2), 215-218.

MATUS, R. E., L. A. SCHRADER, C. E. LEIFER, B. R. GORDON und A. I. HURVITZ (1985), Plasmapheresis as adjuvant therapy for autoimmune hemolytic anemia in two dogs. *J Am Vet Med Assoc* 186(7), 691-693.

MCALEES, T. J. (2010), Immune-mediated haemolytic anaemia in 110 dogs in Victoria, Australia. *Aust Vet J* 88(1-2), 25-28.

MCCHESENEY, L. P., F. XIAO, H. N. SANKARY, P. F. FOSTER, S. SHARMA, M. HAKLIN und J. W. WILLIAMS (1994), An evaluation of leflunomide in the canine renal transplantation model. *Transplantation* 57(12), 1717-1722.

MCCULLOUGH, S. (2003), Immune-mediated hemolytic anemia: understanding the nemesis. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 33(6), 1295-1315.

MCDEVITT, H. O. (2000), Discovering the role of the major histocompatibility complex in the immune response. *Annu Rev Immunol* 18, 1-17.

MCGANN, M. A. und D. A. TRIPLETT (1982), Interpretation of antithrombin III activity. *Lab Med* 13, 742-749.

MCINTYRE, J. A., D. R. WAGENKNECHT und W. P. FAULK (2003), Antiphospholipid antibodies: discovery, definitions, detection and disease. *Prog Lipid Res* 42(3), 176-237.

MCMANUS, P. M. und L. E. CRAIG (2001), Correlation between leukocytosis and necropsy findings in dogs with immune-mediated hemolytic anemia: 34 cases (1994-1999). *J Am Vet Med Assoc* 218(8), 1308-1313.

MCMILLAN, R. und C. DURETTE (2004), Long-term outcomes in adults with chronic ITP after splenectomy failure. *Blood* 104(4), 956-960.

MCVEY, D. S. und W. S. SHUMAN (1989), Detection of antiplatelet immunoglobulin in thrombocytopenic dogs. *Vet Immunol Immunopathol* 22(2), 101-111.

MEHLING, A., S. GRABBE, M. VOSKORT, T. SCHWARZ, T. A. LUGER und S. BEISSERT (2000), Mycophenolate mofetil impairs the maturation and function of murine dendritic cells. *J Immunol* 165(5), 2374-2381.

MELLANBY, R. J., A. HOLLOWAY, J. CHANTREY, M. E. HERRTAGE und J. M. DOBSON (2004), Immune-mediated haemolytic anaemia associated with a sarcoma in a flat-coated retriever. *J Small Anim Pract* 45(1), 21-24.

MELLETT, A. M., R. K. NAKAMURA und D. BIANCO (2011), A prospective study of clopidogrel therapy in dogs with primary immune-mediated hemolytic anemia. *J Vet Intern Med* 25(1), 71-75.

MELLOR, P. J., A. J. ROULOIS, M. J. DAY, B. A. BLACKLAWS, S. J. KNIVETT und M. E. HERRTAGE (2005), Neutrophilic dermatitis and immune-mediated haematological disorders in a dog: suspected adverse reaction to carprofen. *J Small Anim Pract* 46(5), 237-242.

MIHATSCH, M. und K. WOLFF (1992), Consensus conference on cyclosporine for psoriasis. *Br J Dermatol* 126, 621-623.

- MILLER, A. G., S. DOW, L. LONG und C. S. OLVER (2012), Antiphospholipid antibodies in dogs with immune mediated hemolytic anemia, spontaneous thrombosis, and hyperadrenocorticism. *J Vet Intern Med* 26(3), 614-623.
- MILLER, E. (1996), Complications of Canine Immune-Mediated Hemolytic Anemia. *Vet Allergy Clin Immunol* 4, 134-137.
- MILLER, E. (1997a), Danazol therapy for the treatment of immune-mediated hemolytic anemia in dogs (abstract). *J Vet Intern Med* 11(2), 130.
- MILLER, E. (1997b), The use of danazol in the therapy of immune-mediated disease of dogs. *Semin Vet Med Surg (Small Anim)* 12(3), 167-169.
- MILLER, E., P. WAIGHT, C. P. FARRINGTON, N. ANDREWS, J. STOWE und B. TAYLOR (2001), Idiopathic thrombocytopenic purpura and MMR vaccine. *Arch Dis Child* 84(3), 227-229.
- MILLER, S. A., A. E. HOHENHAUS und A. S. HALE (2004), Case-control study of blood type, breed, sex, and bacteremia in dogs with immune-mediated hemolytic anemia. *J Am Vet Med Assoc* 224(2), 232-235.
- MILLS, J. N., M. J. DAY, S. E. SHAW und W. J. PENHALE (1985), Autoimmune haemolytic anaemia in dogs. *Aust Vet J* 62(4), 121-123.
- MISCHKE, R. H., C. SCHUTTERT und S. I. GREBE (2001), Anticoagulant effects of repeated subcutaneous injections of high doses of unfractionated heparin in healthy dogs. *Am J Vet Res* 62(12), 1887-1891.
- MITCHELL, K. D., S. A. KRUTH, R. D. WOOD und B. JEFFERSON (2009), Serum acute phase protein concentrations in dogs with autoimmune hemolytic anemia. *J Vet Intern Med* 23(3), 585-591.
- MITCHELL, K. D. und S. KRUTH (2010), Immune-Mediated Hemolytic Anemia and Other Regenerative Anemias. In: Ettinger, S. J., Feldman, E. C. (Hrsg.): *Textbook of Veterinary Internal Medicine*, 7<sup>th</sup> ed., 761-768.

MOHREN, M., I. MARKMANN, U. DWORSCHAK, A. FRANKE, C. MAAS, S. MEWES, G. WEISS und K. JENTSCH-ULLRICH (2004), Thromboembolic complications after splenectomy for hematologic diseases. *Am J Hematol* 76(2), 143-147.

MORLEY, P., M. MATHES, A. GUTH und S. DOW (2008), Anti-erythrocyte antibodies and disease associations in anemic and nonanemic dogs. *J Vet Intern Med* 22(4), 886-892.

MURATA, H., N. SHIMADA und M. YOSHIOKA (2004), Current research on acute phase proteins in veterinary diagnosis: an overview. *Vet J* 168(1), 28-40.

NAITO, M., H. NAGAI, S. KAWANO, H. UMEZU, H. ZHU, H. MORIYAMA, T. YAMAMOTO, H. TAKATSUKA und Y. TAKEI (1996), Liposome-encapsulated dichloromethylene diphosphonate induces macrophage apoptosis in vivo and in vitro. *J Leukoc Biol* 60(3), 337-344.

NALEWAY, A. L., E. A. BELONGIA, J. G. DONAHUE, B. A. KIEKE und J. M. GLANZ (2009), Risk of immune hemolytic anemia in children following immunization. *Vaccine* 27(52), 7394-7397.

NATH, K. A., J. P. GRANDE, A. J. CROATT, S. LIKELY, R. P. HEBBEL und H. ENRIGHT (1998), Intracellular targets in heme protein-induced renal injury. *Kidney Int* 53(1), 100-111.

NEIDERUD, J. (1983), Thrombocytopenic purpura after a combined vaccine against morbilli, parotitis and rubella. *Acta Paediatr Scand* 72(4), 613-614.

NIEMINEN, U., H. PELTOLA, M. T. SYRJALA, A. MAKIPERNAA und R. KEKOMAKI (1993), Acute thrombocytopenic purpura following measles, mumps and rubella vaccination. A report on 23 patients. *Acta Paediatr* 82(3), 267-270.

O'KELL, A. L., D. C. GRANT, D. L. PANCIERA, G. C. TROY und N. M. WEINSTEIN (2012), Effects of oral prednisone administration with or without ultralow-dose acetylsalicylic acid on coagulation parameters in healthy dogs. *Am J Vet Res* 73(10), 1569-1576.

ORCUTT, E. S., J. A. LEE und D. BIANCO (2010), Immune-mediated hemolytic anemia and severe thrombocytopenia in dogs: 12 cases (2001-2008). *J Vet Emerg Crit Care (San Antonio)* 20(3), 338-345.

PATRASSI, G. M., M. T. SARTORI, U. LIVI, A. CASONATO, C. DANESIN, S. VETTORE und A. GIROLAMI (1997), Impairment of fibrinolytic potential in long-term steroid treatment after heart transplantation. *Transplantation* 64(11), 1610-1614.

PENHALE, W. J., M. J. DAY, A. D. LINES und R. P. MCKENNA (1990), A review of cases submitted to Murdoch University for immunodiagnostic testing: 1978-1989. *Aust Vet J* 67(4), 148-149.

PERRY, D. J. (1994), Antithrombin and its inherited deficiencies. *Blood Rev* 8(1), 37-55.

PETZ, L. D. (2004), A physician's guide to transfusion in autoimmune haemolytic anaemia. *Br J Haematol* 124(6), 712-716.

PIEK, C. J., G. JUNIUS, A. DEKKER, E. SCHRAUWEN, R. J. SLAPPENDEL und E. TESKE (2008), Idiopathic immune-mediated hemolytic anemia: treatment outcome and prognostic factors in 149 dogs. *J Vet Intern Med* 22(2), 366-373.

PIEK, C. J. (2011), Canine idiopathic immune-mediated haemolytic anaemia: a review with recommendations for future research. *Vet Q* 31(3), 129-141.

PIEK, C. J., B. BRINKHOF, E. TESKE, J. ROTHUIZEN, A. DEKKER und L. C. PENNING (2011a), High intravascular tissue factor expression in dogs with idiopathic immune-mediated haemolytic anaemia. *Vet Immunol Immunopathol* 144(3-4), 346-354.

PIEK, C. J., W. E. VAN SPIL, G. JUNIUS und A. DEKKER (2011b), Lack of evidence of a beneficial effect of azathioprine in dogs treated with prednisolone for idiopathic immune-mediated hemolytic anemia: a retrospective cohort study. *BMC Vet Res* 7, 15.

PLATZ, K. P., H. W. SOLLINGER, D. A. HULLETT, D. E. ECKHOFF, E. M. EUGUI und A. C. ALLISON (1991), RS-61443--a new, potent immunosuppressive agent. *Transplantation* 51(1), 27-31.

PLUMB, D. C. (2011), Prednisolone, Prednisone. In: Plumb, D. C. (Hrsg.): Veterinary Drug Handbook, 7<sup>th</sup> ed., Minnesota, 1139-1141.

PORTO, B. N., L. S. ALVES, P. L. FERNANDEZ, T. P. DUTRA, R. T. FIGUEIREDO, A. V. GRACA-SOUZA und M. T. BOZZA (2007), Heme induces neutrophil migration and reactive oxygen species generation through signaling pathways characteristic of chemotactic receptors. *J Biol Chem* 282(33), 24430-24436.

PULLARKAT, V., M. NGO, S. IQBAL, B. ESPINA und H. A. LIEBMAN (2002), Detection of lupus anticoagulant identifies patients with autoimmune haemolytic anaemia at increased risk for venous thromboembolism. *Br J Haematol* 118(4), 1166-1169.

PUTSCHE, J. C. und B. KOHN (2008), Primary Immune-mediated Thrombocytopenia in 30 Dogs (1997–2003). *J Am Anim Hosp Assoc* 44(5), 250-257.

QIAN, Q., K. A. NATH, Y. WU, T. M. DAOUD und S. SETHI (2010), Hemolysis and acute kidney failure. *Am J Kidney Dis* 56(4), 780-784.

RABINER, S. F. und L. H. FRIEDMAN (1968), The role of intravascular haemolysis and the reticulo-endothelial system in the production of a hypercoagulable state. *Br J Haematol* 14(2), 105-118.

RAHILLY, L. J., J. H. KEATING und T. E. O'TOOLE (2006), The use of intravenous human immunoglobulin in treatment of severe pemphigus foliaceus in a dog. *J Vet Intern Med* 20(6), 1483-1486.

RALPH, A. G. und B. M. BRAINARD (2012), Update on disseminated intravascular coagulation: when to consider it, when to expect it, when to treat it. *Top Companion Anim Med* 27(2), 65-72.

RAMACCIOTTI, E., A. E. HAWLEY, D. M. FARRIS, N. E. BALLARD, S. K. WROBLESKI, D. D. MYERS, JR., P. K. HENKE und T. W. WAKEFIELD (2009), Leukocyte- and platelet-derived microparticles correlate with thrombus weight and tissue factor activity in an experimental mouse model of venous thrombosis. *Thromb Haemost* 101(4), 748-754.

REIMER, M. E., G. C. TROY und L. D. WARNICK (1999), Immune-mediated hemolytic anemia: 70 cases (1988-1996). *J Am Anim Hosp Assoc* 35(5), 384-391.

RENTKO, V. T., S. R. HANDLER und B. J. HANSON (2002), Influence of oxygen-carrying support on survival in dogs with immune-mediated hemolytic anemia: 143 cases *J Vet Emerg Crit Care* 12(3), 198.

RENTKO, V. T. (2012), Blood substitutes. In: Day, M. J., Kohn, B. (Hrsg.): *BSAVA manual of canine and feline haematology and transfusion medicine*, 2<sup>nd</sup> ed., BSAVA, Waterwells, 319-323.

RIDYARD, A. E., D. J. SHAW und E. M. MILNE (2010), Evaluation of platelet activation in canine immune-mediated haemolytic anaemia. *J Small Anim Pract* 51(6), 296-304.

RINKARDT, N. E. und S. A. KRUTH (1996), Azathioprine-induced bone marrow toxicity in four dogs. *Can Vet J* 37(10), 612-613.

ROBERTSON, A. J., V. NARGUND, D. W. GRAY und P. J. MORRIS (2000), Low dose aspirin as prophylaxis against renal-vein thrombosis in renal-transplant recipients. *Nephrol Dial Transplant* 15(11), 1865-1868.

ROBSON, D. (2003), Review of the pharmacokinetics, interactions and adverse reactions of cyclosporine in people, dogs and cats. *Vet Rec* 152(24), 739-748.

ROSBOROUGH, T. K. und M. F. SHEPHERD (2004), Achieving target antifactor Xa activity with a heparin protocol based on sex, age, height, and weight. *Pharmacotherapy* 24(6), 713-719.

ROTH, R. I. (1994), Hemoglobin enhances the production of tissue factor by endothelial cells in response to bacterial endotoxin. *Blood* 83(10), 2860-2865.

ROTHUIZEN, J., W. E. VAN DEN BROM und J. FEVERY (1992), The origins and kinetics of bilirubin in dogs with hepatobiliary and haemolytic diseases. *J Hepatol* 15(1-2), 17-24.

SAAGER, L., A. TURAN, J. E. DALTON, P. I. FIGUEROA, D. I. SESSLER und A. KURZ (2013), Erythrocyte Storage Duration Is Not Associated with Increased Mortality in Noncardiac Surgical Patients A Retrospective Analysis of 6,994 Patients. *Anesthesiology* 118(1), 51-58.

SARTORI, M. T., P. RIGOTTI, F. MARCHINI, L. SPIEZIA, N. BALDAN, L. FURIAN, C. VARVARIKIS und A. GIROLAMI (2003), Plasma fibrinolytic capacity in renal transplant recipients: effect of steroid-free immunosuppression therapy. *Transplantation* 75(7), 994-998.

SCHREIBER, A. und M. FRANK (1988), Acquired hemolytic anemia. In: Samter, M. (Hrsg.): "Immunological disorders.", 4<sup>th</sup> ed., Littler, Brown and Comp., Boston, 1120-1174.

SCHWARTZ, R. S., L. E. SILBERSTEIN und E. M. BERKMAN (1995), Autoimmune hemolytic anemias. In: Hoffmann, R., E. J. Benz jr., S. J. Shattil, B. Furie, H. J. Cohen, L. E. Silberstein (Hrsg.): „Hematology, Basic Principles and Practice“, 2nd ed., Churchill Livingstone, New York, 710-729.

SCOTT-MONCRIEFF, J. C., W. J. REAGAN, L. T. GLICKMAN, D. B. DENICOLA und D. HARRINGTON (1995), Treatment of nonregenerative anemia with human gamma-globulin in dogs. *J Am Vet Med Assoc* 206(12), 1895-1900.

SCOTT-MONCRIEFF, J. C., W. J. REAGAN, P. W. SNYDER und L. T. GLICKMAN (1997), Intravenous administration of human immune globulin in dogs with immune-mediated hemolytic anemia. *J Am Vet Med Assoc* 210(11), 1623-1627.

SCOTT-MONCRIEFF, J. C., N. G. TREADWELL, S. M. MCCULLOUGH und M. B. BROOKS (2001), Hemostatic abnormalities in dogs with primary immune-mediated hemolytic anemia. *J Am Anim Hosp Assoc* 37(3), 220-227.

SCOTT-MONCRIEFF, J. C. (2005), Prevention of Thromboembolic Complications of Canine IMHA: Are We Any Closer? *Proceedings, ASCIM Congress 2005, Baltimore.*

SEWELL, W. A. und S. JOLLES (2002), Immunomodulatory action of intravenous immunoglobulin. *Immunology* 107(4), 387-393.

SHARPE, K. S., S. A. CENTER, J. F. RANDOLPH, M. B. BROOKS, K. L. WARNER, T. STOKOL, S. C. BARR und M. J. FELIPPE (2010), Influence of treatment with ultralow-dose aspirin on platelet aggregation as measured by whole blood impedance aggregometry and platelet P-selectin expression in clinically normal dogs. *Am J Vet Res* 71(11), 1294-1304.

SHEARER, L., KRUTH und WOOD (2009), Effects of aspirin and clopidogrel on platelet function in healthy dogs. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 23, 745.

SHLAMOVITZ, G. Z. und S. JOHAR (2013), A case of Evans' syndrome following influenza vaccine. *J Emerg Med* 44(2), 149-151.

SINHA, A., M. T. LOPEZ und H. O. MCDEVITT (1990), Autoimmune Disease: The Failure of Self Tolerance. *Science* 248, 1380-1387.

SINNOTT, V. B. und C. M. OTTO (2009), Use of thromboelastography in dogs with immune-mediated hemolytic anemia: 39 cases (2000-2008). *J Vet Emerg Crit Care (San Antonio)* 19(5), 484-488.

SLAPPENDEL, R. J. (1979), The diagnostic significance of the direct antiglobulin test (DAT) in anemic dogs. *Vet Immunol Immunopathol* 1(1), 49-59.

SLAPPENDEL, R. J. (1988), Disseminated intravascular coagulation. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 18(1), 169-184.

SLAPPENDEL, R. J., R. VAN ZWIETEN, M. VAN LEEUWEN und C. T. SCHNEIJDENBERG (2005), Hereditary spectrin deficiency in Golden Retriever dogs. *J Vet Intern Med* 19(2), 187-192.

SOKOL, R. J., S. HEWITT und B. K. STAMPS (1982), Erythrocyte autoantibodies, autoimmune haemolysis and pregnancy. *Vox Sang* 43(4), 169-176.

SOUAYAH, N., H. A. YACOUB, H. M. KHAN, K. FARHAD, L. S. MEHYAR, L. MAYBODI, D. L. MENKES und A. I. QURESHI (2012), Guillain-Barre syndrome after influenza vaccination in the United States, a report from the CDC/FDA vaccine adverse event reporting system (1990-2009). *J Clin Neuromuscul Dis* 14(2), 66-71.

SPENCER, F. A., J. J. SANTOPINTO, J. M. GORE, R. J. GOLDBERG, K. A. FOX, M. MOSCUCCI, K. WHITE und E. P. GURFINKEL (2002), Impact of aspirin on presentation and hospital outcomes in patients with acute coronary syndromes (The Global Registry of Acute Coronary Events [GRACE]). *Am J Cardiol* 90(10), 1056-1061.

SPINLER, S. A., A. K. WITTKOWSKY, E. A. NUTESCU und M. A. SMYTHE (2005), Anticoagulation monitoring part 2: Unfractionated heparin and low-molecular-weight heparin. *Ann Pharmacother* 39(7-8), 1275-1285.

SPURLOCK, N. K. und J. E. PRITTIE (2011), A review of current indications, adverse effects, and administration recommendations for intravenous immunoglobulin. *J Vet Emerg Crit Care (San Antonio)* 21(5), 471-483.

STANTON, M. E. und A. M. LEGENDRE (1986), Effects of cyclophosphamide in dogs and cats. *J Am Vet Med Assoc* 188(11), 1319-1322.

STEIN, P. D., P. K. WOODARD und J. G. WEG (2003), Diagnostic pathway in acute pulmonary embolism: recommendations of the PIOPED II investigators. *Radiology* 242, 15-21.

STEWART, A. F., B.F. FELDMAN (1993a), Immune-mediated hemolytic anemia. Part I. An overview. *Comp. Cont. Educ. Vet.* 15, 372-381.

STEWART, A. F. und B. F. FELDMAN (1993b), Immune-mediated hemolytic anemia. Part II. Clinical entity, diagnosis, and treatment theory. *Comp. Cont. Educ. Vet.* 15, 1479-1491.

STOKOL, T., J. RANDOLPH und MACLEOD (1997), Pure red cell aplasia after recombinant human erythropoietin treatment in normal beagle dogs. *Vet Pathol* 34, 474.

STOKOL, T., J. T. BLUE und T. W. FRENCH (2000), Idiopathic pure red cell aplasia and nonregenerative immune-mediated anemia in dogs: 43 cases (1988-1999). *J Am Vet Med Assoc* 216(9), 1429-1436.

STOKOL, T. (2012), Laboratory diagnosis of disseminated intravascular coagulation in dogs and cats: the past, the present, and the future. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 42(1), 189-202.

SWEENEY, J., N. KOUTTAB und J. KURTIS (2009), Stored red blood cell supernatant facilitates thrombin generation. *Transfusion* 49(8), 1569-1579.

SWITZER, J. W. und N. C. JAIN (1981), Autoimmune hemolytic anemia in dogs and cats. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 11(2), 405-420.

TAKAORI, K., Y. NIO, K. INOUE, T. TUN, M. FUKUMOTO, T. HASHIDA, M. YASUHARA, R. HORI und T. TOBE (1992), A comparative study on immunosuppressive effects of cyclosporin A and FK 506 on peripheral blood lymphocytes in dogs. *Biotherapy* 4(2), 129-137.

TAYLOR, F. B., JR., C. H. TOH, W. K. HOOTS, H. WADA und M. LEVI (2001), Towards definition, clinical and laboratory criteria, and a scoring system for disseminated intravascular coagulation. *Thromb Haemost* 86(5), 1327-1330.

THOMPSON, M. F., J. C. SCOTT-MONCRIEFF und M. B. BROOKS (2004), Effect of a single plasma transfusion on thromboembolism in 13 dogs with primary immune-mediated hemolytic anemia. *J Am Anim Hosp Assoc* 40(6), 446-454.

TOLL, J. und M. ARONSOHN (2003), Prospective evaluation of medical therapy with or without early splenectomy for treatment fo severe immune-mediated hemolytic anemia in the dog (abstract). *J Vet Intern Med* 17(3), 383.

TREPANIER, L. A., R. DANHOF, J. TOLL und D. WATROUS (2003), Clinical findings in 40 dogs with hypersensitivity associated with administration of potentiated sulfonamides. *J Vet Intern Med* 17(5), 647-652.

TREPANIER, L. A. (2004), Idiosyncratic toxicity associated with potentiated sulfonamides in the dog. *J Vet Pharmacol Ther* 27(3), 129-138.

TROY, G. C. und J. C. VULGAMOTT (1980), Canine ehrlichiosis: a retrospective study of 30 naturally occurring cases. *J Am Vet Med Assoc* 16, 927-931.

TSUCHIYA, R., Y. AKUTSU, A. IKEGAMI, M. A. SCOTT, S. NEO, T. ISHIKAWA, M. HISASUE und T. YAMADA (2009), Prothrombotic and inflammatory effects of intravenous administration of human immunoglobulin G in dogs. *J Vet Intern Med* 23(6), 1164-1169.

VALENT, P. und K. LECHNER (2008), Diagnosis and treatment of autoimmune haemolytic anaemias in adults: a clinical review. *Wien Klin Wochenschr* 120(5-6), 136-151.

VAN ROOIJEN, N. (1989), The liposome-mediated macrophage "suicide" technique. *J Immunol Methods*. 124, 1-6.

VAN SCHAİK, I. N., I. LUNDKVIST, M. VERMEULEN und A. BRAND (1992), Polyvalent Immunoglobulin for Intravenous Use Interferes with Cell-Proliferation *In vitro*. *Journal of Clinical Immunology* 12(5), 325-334.

VIANELLI, N., F. PALANDRI, N. POLVERELLI, R. STASI, J. JOELSSON, E. JOHANSSON, M. RUGGERI, F. ZAJA, S. CANTONI, A. E. CATUCCI, A. CANDONI, E. MORRA, M. BJORKHOLM, M. BACCARANI und F. RODEGHIERO (2013), Splenectomy as a curative treatment for immune thrombocytopenia: a retrospective analysis of 233 patients with a minimum follow-up of 10 years. *Haematologica* 98(6), 875-880.

WADA, H., J. THACHIL, M. DI NISIO, P. MATHEW, S. KUROSAWA, S. GANDO, H. K. KIM, J. D. NIELSEN, C. E. DEMPFLER, M. LEVI und C. H. TOH (2013), Guidance for diagnosis and treatment of DIC from harmonization of the recommendations from three guidelines. *J Thromb Haemost*.

WADDLE, J. R. und M. P. LITTMANN (1987), A retrospective study of 27 cases of naturally occurring canine ehrlichiosis. *J Am Anim Hosp Assoc* 24, 615-619.

WAGENER, F. A., A. EGGERT, O. C. BOERMAN, W. J. OYEN, A. VERHOFSTAD, N. G. ABRAHAM, G. ADEMA, Y. VAN KOOYK, T. DE WITTE und C. G. FIGDOR (2001), Heme is a potent inducer of inflammation in mice and is counteracted by heme oxygenase. *Blood* 98(6), 1802-1811.

WAGENER, F. A., H. D. VOLK, D. WILLIS, N. G. ABRAHAM, M. P. SOARES, G. J. ADEMA und C. G. FIGDOR (2003), Different faces of the heme-heme oxygenase system in inflammation. *Pharmacol Rev* 55(3), 551-571.

WAKEFIELD, T. W., D. D. MYERS und P. K. HENKE (2009), Role of selectins and fibrinolysis in VTE. *Thromb Res* 123 Suppl 4, 35-40.

WANG, A., J. R. SMITH und K. E. CREEVY (2013), Treatment of canine idiopathic immune-mediated haemolytic anaemia with mycophenolate mofetil and glucocorticoids: 30 cases (2007 to 2011). *J Small Anim Pract* 54(8), 399-404.

WARDROP, K. J. (2005), The Coombs' test in veterinary medicine: past, present, future. *Vet Clin Pathol* 34(4), 325-334.

WARDROP, K. J. (2012), Coombs' testing and its diagnostic significance in dogs and cats. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 42(1), 43-51.

WARMAN, S. M., J. K. MURRAY, A. RIDYARD, J. EASTWOOD, S. SILVA und M. J. DAY (2008), Pattern of Coombs' test reactivity has diagnostic significance in dogs with immune-mediated haemolytic anaemia. *J Small Anim Pract* 49(10), 525-530.

WEINKLE, T. K., S. A. CENTER, J. F. RANDOLPH, K. L. WARNER, S. C. BARR und H. N. ERB (2005), Evaluation of prognostic factors, survival rates, and treatment protocols for immune-mediated hemolytic anemia in dogs: 151 cases (1993-2002). *J Am Vet Med Assoc* 226(11), 1869-1880.

WEISER, M. G. (1992), Diagnosis of immunohemolytic disease. *Semin Vet Med Surg (Small Anim)* 7(4), 311-314.

WEISS, D. J., S. L. STOCKHAM, M. D. WILLARD und R. G. SCHIRMER (1982), Transient erythroid hypoplasia in the dog: Report of five cases. *J. Am. Anim. Hosp. Assoc.* 18, 353-359.

WEISS, D. J. (1984), Uniform evaluation and semiquantitative reporting of hematologic data in veterinary laboratories. *Vet Clin Pathol* 13(2), 27-31.

WEISS, D. J. (1986), Antibody-mediated suppression of erythropoiesis in dogs with red cell aplasia. *Am J Vet Res* 47, 2646-2648.

WEISS, D. J. (2002), Primary pure red cell aplasia in dogs: 13 cases (1996-2000). *J Am Vet Med Assoc* 221(1), 93-95.

WEISS, D. J. und H. TVEDTEN (2004), Erythrocyte Disorders. In: Tvedten, W. (Hrsg.): *Small Animal Clinical Diagnosis by Laboratory Methods*, 4<sup>th</sup> ed., Elsevier (USA).

WEISS, D. J. und J. L. BRAZZELL (2006), Detection of activated platelets in dogs with primary immune-mediated hemolytic anemia. *J Vet Intern Med* 20(3), 682-686.

WEISS, D. J. (2008), Bone marrow pathology in dogs and cats with non-regenerative immune-mediated haemolytic anaemia and pure red cell aplasia. *J Comp Pathol* 138(1), 46-53.

WEISS, D. J. (2010), Pure Red Cell Aplasia. In: Weiss, D.J., Wardrop, K.J. (Hrsg.): *Schalm's Veterinary Hematology*, 6<sup>th</sup> ed, Blackwell Publishing Ltd, 251-255.

WEST, L. D. und J. R. HART (2013), Treatment of idiopathic immune-mediated hemolytic anemia with mycophenolate mofetil in five dogs. *J Vet Emerg Crit Care (San Antonio)*.

WHELAN, M. F., E. A. ROZANSKI, T. E. O'TOOLE, S. CRAWFORD, J. HOLM und S. M. COTTER (2006), Use of the canine hemolytic anemia objective score (CHAOS) to predict survival in dogs with immunemediated hemolytic anemia (abstract). *J Vet Intern Med* 20(3), 714.

WHELAN, M. F., T. E. O'TOOLE, D. L. CHAN, E. A. ROZANSKI, A. M. DELAFORCADE, S. L. CRAWFORD und S. M. COTTER (2009), Use of human immunoglobulin in addition to glucocorticoids for the initial treatment of dogs with immune-mediated hemolytic anemia. *J Vet Emerg Crit Care (San Antonio)* 19(2), 158-164.

WHITLEY, N. T. und M. J. DAY (2011), Immunomodulatory drugs and their application to the management of canine immune-mediated disease. *J Small Anim Pract* 52(2), 70-85.

WILKERSON, M. J., E. DAVIS, W. SHUMAN, K. HARKIN, J. COX und B. RUSH (2000), Isotype-specific antibodies in horses and dogs with immune-mediated hemolytic anemia. *J Vet Intern Med* 14(2), 190-196.

YU, C., K. SEIDEL, R. A. NASH, H. J. DEEG, B. M. SANDMAIER, A. BARSOUKOV, E. SANTOS und R. STORB (1998), Synergism between mycophenolate mofetil and cyclosporine in preventing graft-versus-host disease among lethally irradiated dogs given DLA-nonidentical unrelated marrow grafts. *Blood* 91(7), 2581-2587.

YUKI, M., N. SUGIMOTO, H. OTSUKA, S. TANAHASHI, M. KATOH, T. HIRANO, N. NISHII und K. SUZUKI (2007), Recovery of a dog from aplastic anaemia after treatment with mycophenolate mofetil. *Aust Vet J* 85(12), 495-497.

## IX. Anhang

**Tabelle 46:** Signalement, Gruppenzugehörigkeit und Überlebenszeit von 135 Hunden mit pIHA, \*Hunde mit Evans' Syndrom, Gruppe 1: Überlebenszeit ≤ 14 Tage (n = 22), Gruppe 2: Überlebenszeit > 14 Tage (n = 102), Gruppe X: vom Gruppenvergleich ausgeschlossen (n = 11)

Hund Nr.	Tiername	Geschlecht	Alter	Rasse	Gruppe	Überlebenszeit (Tage)
1	Zethos	m	1	Perro de Presa Mallorquin	2	327
2	Pony	w	6	DSH Mischling	2	1.426
3	Susi	wk	11	Cocker Spaniel	2	696
4	Peppi	mk	5	JRT	2	1.115
5	Daisy	w	7	JRT	2	60
6*	Ella	w	4	Cocker Spaniel	1	3
7	Chanel	wk	9	Am. Stafford Terrier	X	9
8	Ginger	w	4	DSH Mischling	2	145
9	Chester	m	10	Malteser Mischling	2	510
10	Dexter	m	1	Hovawart	X	4
11	Alexa	w	2	AC-Schäferhund	2	3.781
12	Bettzi	wk	8	Shih Tzu	2	67
13	Bob	mk	10	Mischling	2	19
14	Xenia	wk	1	Malteser	2	2.569
15	Paul	mk	3	Riesenschнауzer	2	44
16*	Enja	w	5	Cocker Spaniel	2	1.374
17	Digger	m	8	DSH	1	3
18	Finn	m	3	Mops	2	603
19	Dascha	w	2	Cocker Spaniel	1	3
20*	Georgy	w	5	Chihuahua	2	156
21	Blacky	w	5	Labrador Mischling	2	176
22	Lara	w	5	Boxer	2	15
23	Anjo	m	7	Shih Tzu	2	64
24	Baffi	w	4	Cocker Spaniel	2	69
25	Angel	w	3	Irischer Setter	2	63
26*	Idefix	m	1	Havanese	2	802
27	Sienna	wk	14	Cocker Spaniel	2	1.000
28	Lulu	w	6	JRT	2	1.472
29*	Jonny	m	2	Papillon	X	11
30	Tommy	mk	3	Tibet Terrier Mischling	2	161
31*	Ivi	w	9	Cocker Spaniel	2	1.146
32	Nes-Par	mk	4	Tibet Terrier	2	887
33	Artus	mk	10	Airdale Terrier	2	847
34	Daisy	w	1	Pudel Mischling	X	9
35	Theo	m	12	RHT	1	4
36	Jadice	wk	10	Pudel Mischling	2	1.631
37	Chicco	m	5	Briard	1	3
38	Erna	w	1	Mischling	2	2.816
39	Buffy	w	6	Bullterrier	1	7
40*	Lilli	wk	9	Greyhound Mischling	2	531
41	Billy	m	10	DSH	2	758
42	Bonny	wk	8	Dobermann	2	84
43	Flint	mk	6	Foxterrier	2	22
44	Tina	w	9	Dobermann	1	6
45	Krümel	m	10	RHT	X	6
46	Lara	w	8	RHT	2	96
47	Josy	w	1	Kurzhaarteckel	2	1.894
48*	Alexa	wk	8	Tibet Terrier	2	791
49	Jerry	m	2	Shih Tzu	2	2.459
50	Berna	w	6	Berner Sennenhund	1	2
51	Bruno	m	6	Deutsche Dogge	1	4
52	Finn	mk	9	Flat Coated Retriever	1	1
53	Charlinen	wk	12	Cairn Terrier Mischling	X	8
54	Queenie	w	9	Cocker Spaniel	X	7
55	Jule	wk	3	Boxer	2	38
56	Danimo	mk	7	Am. Stafford Terrier	2	389

57	Fanny	wk	8	JRT	2	369
58	Charly	m	11	RHT-Mix	1	7
59	Püppchen	wk	8	Zwergschnauzer	2	1.838
60	Moritz	m	8	Schnauzer Mischling	1	5
61	Cindy	w	10	Cairn Terrier Mischling	2	25
62*	Charly	mk	3	Bologneser	2	2.575
63	Josie	wk	1	Havanaser	2	2.256
64	Joyse	w	2	Rottweiler Mischling	2	1.742
65	Nappy	w	10	Irischer Setter	2	549
66	Cassy	w	8	Rottweiler	2	97
67*	Charly	mk	11	Cairn Terrier	2	247
68	Gera	wk	7	Amerik. Cocker	2	818
69	Daisey	w	6	Rottweiler	2	26
70	Neron	m	8	Rottweiler	2	32
71	Dex	m	6	Riesenschnauzer	2	1.583
72	Paul	m	10	Shih Tzu	2	20
73	Mikey	m	11	Cairn Terrier	2	22
74	Taren	w	4	Coton de Tulear	2	169
75	Emma	wk	5	RHT	1	7
76	Aiko	mk	5	Shih Tzu	X	1
77	Julchen	w	6	Cocker Spaniel	2	483
78	Skippo	mk	10	Cocker Spaniel	2	412
79	Bobby	m	3	Kurzhaarteckel	2	586
80	Wotan	m	5	Shih Tzu	2	465
81	Buddy	mk	11	Mischling	2	41
82	Lilly	wk	6	Rottweiler	1	12
83	Charlie	m	1	RHT	2	2.187
84	Jitka	w	6	Norfolk Terrier	1	10
85	Herta	wk	2	Cairn Terrier Mischling	2	2.044
86	Lucky	mk	6	DSH	X	11
87	Freddy	mk	9	Rottweiler Mix	2	16
88	Bonny	w	12	DSH	2	47
89	Bonzo	mk	6	Rottweiler Mischling	2	951
90	Asnath	w	10	Irischer Setter	2	2.456
91	Cindy	w	8	WHWT	2	1.836
92	Tieger	m	13	WHWT	2	450
93	Kelly	wk	5	Cairn Terrier Mischling	2	173
94	Trixi	w	7	Husky Mischling	1	9
95	Enno	mk	4	Kurzhaarteckel	2	1.228
96	Gadmo	m	7	Tibet Terrier	1	7
97	Phil	m	1	JRT	2	831
98	Barny	m	7	Irischer Setter	2	382
99	Lilli	w	3	Jagdterrier	2	1.271
100	Judie	w	8	Cocker Spaniel	2	1.187
101*	Nala	wk	13	Amerik. Bulldogge	2	693
102	Trixi	w	10	Shih Tzu	1	2
103	Herrmann	m	4	DSH	2	219
104	Mariet	w	6	Cavalier King Charles Spaniel	2	1.170
105	Bonnie	wk	10	WHWT	2	46
106	Sky	w	6	Border Collie	2	71
107	Peggy	wk	12	Kurzhaarteckel	2	26
108	Smokey	mk	6	Tibet Terrier	2	1.188
109	Püppi	w	13	Cocker Spaniel Mischling	2	1874
110	Max	m	9	Riesenschnauzer	2	628
111	Rudi	m	3	Magyar Vizsla	2	1.304
112*	Aika	w	6	Rottweiler	2	36
113	Cäsar	mk	7	Mischling	1	4
114	Boogie	w	2	Boston Terrier	2	495
115	Maxel	mk	4	Pudel	1	13
116	Flori	w	10	RHT	2	77
117*	Clara	wk	10	Cocker Spaniel	2	155
118*	Antonio	m	10	Entlebucher Sennenhund	X	4
119	Boyco	m	8	Irischer Terrier	2	15
120*	Spike	mk	9	Mischling	2	46
121	Cina	wk	4	Irischer Setter	2	717

122	Amanda	w	8	Mops	2	2.425
123	Angie	w	4	Am. Stafford Terrier	2	1.811
124*	Yankee	m	10	Cocker Spaniel	2	874
125*	Paula	w	11	Cocker Spaniel	2	1.068
126*	Luci	w	10	Airdale Terrier	2	19
127*	Dolly	wk	8	Pudel	X	6
128	Vico	mk	10	Sheltie	1	5
129	Jim	m	11	RHT	2	1.250
130	Fido	mk	8	DSH	2	1.195
131	Kira	w	8	Labrador	2	68
132	Iron Mike Tyson	m	0	Am. Stafford Terrier	2	207
133	Tiny	m	9	Malteser Mischling	2	708
134*	Bianca	w	11	Berner Sennenhund	2	584
135	Lucky	m	9	Cocker Spaniel	1	1

**Tab. 47:** Blutbild, Differentialblutbild und Art der Hämolyse an Tag 0 von 135 Hunden mit pIHA, Gruppe 1: Überlebenszeit  $\leq 14$  Tage (n = 22), Gruppe 2: Überlebenszeit  $> 14$  Tage (n = 102), Gruppe X: vom Gruppenvergleich ausgeschlossen (n = 11), PCV: packed cell volume, Hb: Hämoglobin, Ec: Erythrozyten, Tc: Thrombozyten, k.A.: keine Angaben

Hund Nr.	Gruppe	PCV	Hb	Ec	Leukozyten	Tc	Stabk. Granuloz.	Retikuloz.	Hämolyse
1	2	0,21	4,02	2,57	56,30	311	1,69	46.260	extravaskulär
2	2	0,27	5,59	3,84	21,83	261	0	0	extravaskulär
3	2	0,13	3,04	2,14	16,60	132	1,55	49.712	extravaskulär
4	2	0,17	3,54	2,24	41,40	108	7,87	448.000	extravaskulär
5	2	0,10	1,99	1,62	23,50	349	k.A.	484.000	extravaskulär
6*	1	0,15	3,10	2,24	20,90	8	2,30	127.650	intravaskulär
7	X	0,26	5,03	3,18	22,60	8	1,53	826.800	intravaskulär
8	2	0,12	2,30	1,88	22,20	20	k.A.	127.840	extravaskulär
9	2	0,18	2,92	2,18	70,20	277	5,64	k.A.	intravaskulär
10	X	0,26	5,51	1,03	19,10	98	k.A.	63.860	extravaskulär
11	2	0,13	2,30	1,47	58,20	206	4,66	k.A.	intravaskulär
12	2	0,16	2,86	1,90	17,46	103	0	163.400	extravaskulär
13	2	0,31	6,95	5,28	17,30	169	1,53	4.320	extravaskulär
14	2	0,28	5,96	4,25	23,70	139	0,38	281.400	extravaskulär
15	2	0,27	5,59	3,59	36,10	91	1,60	105.600	intravaskulär
16*	2	0,15	4,66	0,34	16,90	22	0,51	10.400	extravaskulär
17	1	0,15	3,48	1,90	19,30	74	4,91	480.000	intravaskulär
18	2	0,13	2,17	1,25	14,90	224	1,91	142.600	extravaskulär
19	1	0,12	2,23	1,13	70,40	410	9,08	139.380	extravaskulär
20*	2	0,08	1,61	0,93	22,60	137	0	k.A.	extravaskulär
21	2	0,16	4,10	2,81	17,80	144	k.A.	k.A.	intravaskulär
22	2	0,25	5,47	3,70	5,65	190	0,05	k.A.	extravaskulär
23	2	0,16	3,88	0,30	32,70	134	1,96	k.A.	extravaskulär
24	2	0,14	3,17	2,11	31,80	165	6,61	29.400	extravaskulär
25	2	0,22	2,92	0,54	35,20	300	1,18	1.354	extravaskulär
26*	2	0,16	3,41	2,20	3,70	19	0	40.050	extravaskulär
27	2	0,30	6,58	4,82	5,54	355	0,11	k.A.	extravaskulär
28	2	0,22	4,10	2,87	25,00	173	0	114.800	intravaskulär
29*	X	0,08	1,74	1,08	4,80	23	0,05	2.460	extravaskulär
30	2	0,20	4,47	0,44	21,50	6	0,54	48.480	extravaskulär
31*	2	0,34	7,26	1,98	12,00	18	3,06	150.480	extravaskulär
32	2	0,14	4,59	1,90	23,80	58	k.A.	35.910	intravaskulär
33	2	0,23	5,28	3,92	13,70	59	k.A.	207.888	extravaskulär
34	X	0,13	2,61	1,67	29,70	223	2,44	k.A.	intravaskulär
35	1	0,15	3,35	2,10	21,70	117	4,12	236.685	intravaskulär
36	2	0,10	1,99	1,05	38,00	71	4,58	281.780	intravaskulär
37	1	0,15	3,60	1,19	20,10	123	k.A.	k.A.	intravaskulär
38	2	0,09	1,74	1,07	21,20	155	k.A.	21.960	extravaskulär
39	1	0,14	2,23	1,66	31,30	208	1,43	79.200	intravaskulär
40*	2	0,15	3,10	1,92	12,70	108	0	k.A.	intravaskulär
41	2	0,16	3,41	2,20	22,90	139	1,60	116.600	extravaskulär
42	2	0,30	6,14	4,00	25,64	117	0,51	231.600	extravaskulär

43	2	0,18	3,29	2,36	35,84	20	6,45	225.380	intravaskulär
44	1	0,18	6,52	4,12	38,40	144	1,30	247.520	intravaskulär
45	X	0,09	1,99	1,14	29,80	250	3,19	29.298	intravaskulär
46	2	0,13	2,75	2,03	3,69	52	0,12	2.030	intravaskulär
47	2	0,08	1,80	1,40	30,40	422	1,27	0	extravaskulär
48*	2	0,18	3,48	2,65	8,60	17	k.A.	194.829	extravaskulär
49	2	0,12	2,67	1,20	65,00	188	k.A.	824.000	intravaskulär
50	1	0,05	2,61	0,48	24,40	50	3,77	37.400	intravaskulär
51	1	0,15	3,30	2,21	20,10	77	1,61	0	extravaskulär
52	1	0,12	2,42	1,01	26,30	20	1,89	96.560	extravaskulär
53	X	0,24	5,15	3,82	20,00	205	4,00	158.780	intravaskulär
54	X	0,25	5,27	2,76	8,37	57	0,17	k.A.	extravaskulär
55	2	0,14	2,67	1,82	8,60	186	0,09	15.470	extravaskulär
56	2	0,17	3,16	0,41	14,60	236	1,02	64.370	intravaskulär
57	2	0,08	1,61	1,05	7,49	488	0	19.845	extravaskulär
58	1	0,23	6,02	3,84	30,20	63	2,11	k.A.	intravaskulär
59	2	0,20	4,07	2,44	23,20	370	1,39	134.400	extravaskulär
60	1	0,27	5,83	2,47	25,10	100	3,92	158.100	intravaskulär
61	2	0,10	2,05	1,67	24,80	297	1,24	12.859	extravaskulär
62*	2	0,12	4,03	2,37	23,80	14	0,71	k.A.	extravaskulär
63	2	0,14	2,73	2,04	17,00	113	1,15	95.700	extravaskulär
64	2	0,12	2,42	1,51	87,90	118	1,24	157.040	extravaskulär
65	2	0,30	6,02	4,16	18,31	87	k.A.	69.888	extravaskulär
66	2	0,13	2,09	0,66	43,50	86	k.A.	70.620	extravaskulär
67*	2	0,21	4,53	3,06	2,10	27	0,10	60600	extravaskulär
68	2	0,09	1,32	0,50	37,10	185	3,16	29.880	extravaskulär
69	2	0,13	2,48	1,43	57,90	370	3,94	333.660	extravaskulär
70	2	0,29	4,84	3,46	14,40	308	1,16	30.240	extravaskulär
71	2	0,10	1,97	1,49	65,60	165	6,56	20.860	extravaskulär
72	2	0,15	2,05	1,33	28,00	354	0,45	358.600	extravaskulär
73	2	0,11	2,43	1,41	7,61	16	0,94	40.890	extravaskulär
74	2	0,09	2,27	0,26	49,10	107	2,70	5.200	extravaskulär
75	1	0,23	4,59	2,66	18,10	150	0,18	176.617	extravaskulär
76	X	0,07	2,05	0,60	44,70	170	8,94	99.000	intravaskulär
77	2	0,21	4,51	1,61	23,90	152	0,72	161.000	extravaskulär
78	2	0,20	3,72	2,57	12,37	2	0,87	184.526	extravaskulär
79	2	0,11	2,11	1,40	21,27	60	2,47	5.600	extravaskulär
80	2	0,10	2,05	1,19	30,80	18	5,02	313.200	extravaskulär
81	2	0,12	3,24	2,17	8,34	281	0	0	extravaskulär
82	1	0,13	2,86	1,96	25,86	164	1,06	140.336	extravaskulär
83	2	0,10	1,61	1,16	29,00	205	9,47	240.000	extravaskulär
84	1	0,19	4,03	2,61	10,30	94	0	23.478	extravaskulär
85	2	0,15	2,79	1,78	27,00	119	3,32	293.280	extravaskulär
86	X	0,06	1,18	1,01	35,00	706	0	76.320	extravaskulär
87	2	0,13	2,73	1,72	12,00	120	0,51	41.400	extravaskulär
88	2	0,16	3,56	1,89	14,30	116	0,43	151.200	extravaskulär
89	2	0,27	5,65	3,95	10,50	21	k.A.	k.A.	extravaskulär
90	2	0,22	3,80	1,67	14,30	143	1,00	701.400	extravaskulär
91	2	0,17	3,48	2,45	17,26	61	k.A.	56.350	extravaskulär
92	2	0,18	3,59	2,51	38,20	402	2,67	14.580	extravaskulär
93	2	0,25	5,46	3,53	21,10	98	0,63	12.000	extravaskulär
94	1	0,13	3,29	0,98	66,20	22	7,56	131.240	extravaskulär
95	2	0,09	1,92	1,13	23,40	239	0,13	726.888	extravaskulär
96	1	0,13	2,67	0,97	18,50	102	3,88	12.100	intravaskulär
97	2	0,23	5,40	3,60	15,72	196	1,10	61.560	intravaskulär
98	2	0,08	1,55	1,14	11,40	561	1,11	0	extravaskulär
99	2	0,10	2,86	1,30	19,63	19	0,79	173.990	intravaskulär
100	2	0,15	2,67	1,98	26,10	123	2,09	134.640	extravaskulär
101*	2	0,17	6,83	2,02	23,90	108	0,24	85.244	extravaskulär
102	1	0,15	3,04	1,91	21,80	290	2,84	149.144	intravaskulär
103	2	0,24	5,09	4,44	25,90	103	2,30	84.360	extravaskulär
104	2	0,15	3,17	2,09	7,75	12	0,08	114.554	extravaskulär
105	2	0,13	2,11	1,49	24,04	285	k.A.	141.550	intravaskulär
106	2	0,17	4,41	2,84	4,70	315	0	7.800	extravaskulär
107	2	0,16	k.A.	2,73	31,60	576	4,07	40.960	extravaskulär

108	2	0,16	3,48	2,65	24,30	280	0,22	255.386	extravaskulär
109	2	0,15	2,63	1,51	39,70	265	k.A.	363.910	intravaskulär
110	2	0,15	3,17	2,00	23,90	21	4,00	140.220	intravaskulär
111	2	0,24	4,97	3,55	16,20	136	0,49	113.600	extravaskulär
112*	2	0,09	1,61	1,10	32,70	39	3,90	109.600	intravaskulär
113	1	0,14	2,92	1,91	46,70	1	10,31	382.000	intravaskulär
114	2	0,19	3,97	2,61	6,80	89	0,41	239.940	extravaskulär
115	1	0,13	2,23	1,77	64,78	18	k.A.	118.236	intravaskulär
116	2	0,10	2,23	1,53	21,75	382	0,65	7.650	extravaskulär
117*	2	0,16	2,86	2,06	12,35	73	k.A.	220.420	intravaskulär
118*	X	0,15	3,04	0,62	20,40	60	k.A.	448.800	intravaskulär
119	2	0,18	3,62	2,36	16,80	147	1,51	182.400	extravaskulär
120*	2	0,25	5,15	3,57	31,50	128	2,51	325.380	intravaskulär
121	2	0,21	4,06	2,23	24,30	324	3,65	307.740	extravaskulär
122	2	0,13	2,73	1,49	33,70	114	3,50	177.840	intravaskulär
123	2	0,25	4,47	3,22	16,80	170	1,34	165.000	extravaskulär
124*	2	0,11	2,11	1,28	14,20	72	0,83	154.560	extravaskulär
125*	2	0,19	3,35	0,68	27,52	131	1,10	37.600	extravaskulär
126*	2	0,25	5,44	3,85	19,00	3	k.A.	k.A.	extravaskulär
127*	X	0,15	3,30	1,67	19,60	22	0,83	100.200	extravaskulär
128	1	0,12	3,72	0,31	16,50	75	0,36	4.992	extravaskulär
129	2	0,19	5,77	1,74	14,20	124	0,93	6.450	extravaskulär
130	2	0,18	3,72	2,65	17,00	438	0,17	74.679	extravaskulär
131	2	0,11	2,54	1,62	22,77	234	4,82	415.350	extravaskulär
132	2	0,16	2,36	1,46	19,12	146	2,10	182.500	extravaskulär
133	2	0,22	3,79	2,42	57,22	294	k.A.	759.880	extravaskulär
134*	2	0,18	4,03	3,00	18,00	0	0,73	220.410	extravaskulär
135	1	0,14	2,67	1,99	53,71	185	0	5.970	extravaskulär

**Tab. 48:** PCV-Werte im Verlauf (Tag 0, 3, 8) sowie Anzahl erhaltener Bluttransfusionen und Behandlungsgruppenzugehörigkeit bei Hunden der Gruppe 1 (n = 22): Überlebenszeit  $\leq$  14 Tage, Gruppe P: Prednisolon, Gruppe PC: Prednisolon+Ciclosporin

Hund Nr.	Gruppe 1	PCV Tag 0	PCV Tag 3	PCV Tag 8	Erhaltene Bluttransfusionen	Behandlungsgruppe
6*	1	0,15	0,17	-	4	P
17	1	0,15	0,18	-	1	P
19	1	0,12	0,13	-	3	PC
35	1	0,15	0,17	-	1	P
37	1	0,15	0,17	-	5	P
39	1	0,14	0,18	0,11	4	PC
44	1	0,18	0,14	-	8	PC
50	1	0,05	-	-	5	PC
51	1	0,15	0,14	-	6	PC
52	1	0,12	-	-	2	PC
58	1	0,23	0,09	0,13	2	P
60	1	0,27	0,18	-	2	P
75	1	0,23	0,14	0,15	4	PC
82	1	0,13	0,18	0,28	1	P
84	1	0,19	0,16	0,19	4	P
94	1	0,13	0,30	0,27	0	PC
96	1	0,13	0,17	0,24	3	PC
102	1	0,15	0,31	-	2	PC
113	1	0,14	0,15	-	4	P
115	1	0,13	0,12	0,37	2	P
128	1	0,12	0,19	-	2	P
135	1	0,14	-	-	1	P

**Tab. 49:** PCV-Werte im Verlauf (Tag 0, 3, 8, 14) sowie Anzahl erhaltener Bluttransfusionen und Behandlungsgruppenzugehörigkeit bei Hunden der Gruppe 2 (n = 102): Überlebenszeit > 14 Tage, Gruppe P: Prednisolon, Gruppe PC: Prednisolon+Cyclosporin A

Hund Nr.	Gruppe 2	PCV Tag 0	PCV Tag 3	PCV Tag 8	Erhaltene Bluttransfusionen	Behandlungsgruppe
1	2	0,21	0,14	0,24	4	-
2	2	0,27	0,23	0,26	0	PC
3	2	0,13	0,28	0,29	2	P
4	2	0,17	0,20	-	0	P
5	2	0,10	0,27	0,33	2	P
8	2	0,12	0,20	0,26	1	-
9	2	0,18	0,32	0,27	2	PC
11	2	0,13	0,22	0,30	2	PC
12	2	0,16	0,16	0,33	1	-
13	2	0,31	0,15	0,19	9	PC
14	2	0,28	0,26	0,26	0	P
15	2	0,27	0,18	0,17	2	PC
16*	2	0,15	0,22	0,38	1	PC
18	2	0,13	0,27	0,22	1	PC
20*	2	0,08	0,20	0,25	1	-
21	2	0,16	0,20	0,21	2	-
22	2	0,25	-	0,22	0	-
23	2	0,16	0,15	0,24	4	-
24	2	0,14	0,24	0,32	1	-
25	2	0,22	0,15	0,21	3	PC
26*	2	0,16	0,35	0,30	1	PC
27	2	0,30	0,33	0,35	0	P
28	2	0,22	0,23	-	0	P
30	2	0,20	0,18	0,36	0	-
31*	2	0,34	0,26	0,27	0	PC
32	2	0,14	0,30	0,23	4	PC
33	2	0,23	0,24	0,31	0	PC
36	2	0,10	0,26	0,39	1	P
38	2	0,09	0,20	0,18	1	P
40*	2	0,15	0,10	0,18	5	PC
41	2	0,16	0,18	0,19	2	PC
42	2	0,30	-	-	0	-
43	2	0,18	0,20	0,26	1	-
46	2	0,13	0,19	0,28	4	-
47	2	0,08	0,15	0,20	3	PC
48*	2	0,18	0,15	0,28	1	P
49	2	0,12	0,37	0,36	2	PC
55	2	0,14	0,19	-	2	-
56	2	0,17	0,23	0,24	0	-
57	2	0,08	0,24	0,24	1	PC
59	2	0,20	0,23	0,29	1	P
61	2	0,10	0,21	0,17	3	-
62*	2	0,12	0,16	0,18	1	P
63	2	0,14	0,20	0,32	2	PC
64	2	0,12	0,15	0,24	2	PC
65	2	0,30	0,34	-	0	P
66	2	0,13	0,31	0,28	2	-
67*	2	0,21	0,18	0,19	0	-
68	2	0,09	0,28	0,19	2	PC
69	2	0,13	0,20	0,23	1	-
70	2	0,29	0,21	0,26	3	PC
71	2	0,10	0,19	0,20	3	PC
72	2	0,15	0,14	0,38	5	PC
73	2	0,11	0,26	0,25	1	P
74	2	0,09	0,24	0,15	1	-
77	2	0,21	0,27	0,31	0	P
78	2	0,20	0,32	0,35	0	PC
79	2	0,11	0,20	0,26	1	PC
80	2	0,10	0,24	0,30	1	P

81	2	0,12	0,14	0,15	2	-
83	2	0,10	0,08	0,24	6	PC
85	2	0,15	0,16	0,28	1	P
87	2	0,13	0,18	0,19	1	-
88	2	0,16	0,20	0,26	4	-
89	2	0,27	0,27	0,27	1	-
90	2	0,22	0,21	0,28	1	P
91	2	0,17	0,24	0,32	1	PC
92	2	0,18	0,36	0,34	1	-
93	2	0,25	0,24	0,40	1	-
95	2	0,09	0,18	-	1	P
97	2	0,23	0,23	0,24	0	PC
98	2	0,08	0,17	0,19	4	PC
99	2	0,10	0,23	0,37	4	PC
100	2	0,15	0,18	0,24	1	PC
101*	2	0,17	0,18	0,27	1	PC
103	2	0,24	0,20	0,29	0	-
104	2	0,15	0,32	0,24	1	P
105	2	0,13	0,12	0,20	2	-
106	2	0,17	0,18	0,17	1	-
107	2	0,16	0,33	0,30	1	P
108	2	0,16	0,16	0,17	1	PC
109	2	0,15	0,14	0,22	3	PC
110	2	0,15	0,33	0,31	2	P
111	2	0,24	0,22	0,21	1	P
112*	2	0,09	0,23	0,25	3	-
114	2	0,19	0,24	0,30	0	P
116	2	0,10	0,15	0,33	5	-
117*	2	0,16	0,10	0,17	1	PC
119	2	0,18	0,15	0,16	12	PC
120*	2	0,25	0,20	0,23	0	-
121	2	0,21	0,26	0,27	1	P
122	2	0,13	0,31	0,39	3	PC
123	2	0,25	0,24	0,34	0	P
124*	2	0,11	0,21	0,29	2	PC
125*	2	0,19	0,14	0,22	3	PC
126*	2	0,25	0,25	-	1	-
129	2	0,19	0,30	0,48	1	P
130	2	0,18	0,21	0,22	1	P
131	2	0,11	0,15	0,24	1	-
132	2	0,16	0,35	0,37	1	-
133	2	0,22	0,28	0,26	0	P
134*	2	0,18	0,20	0,27	4	PC

**Tab. 50:** Werte der blutchemischen Untersuchung an Tag 0 von 135 Hunden mit piHA, Gruppe 1: Überlebenszeit ≤ 14 Tage (n = 22), Gruppe 2: Überlebenszeit > 14 Tage (n = 102), Gruppe X: vom Gruppenvergleich ausgeschlossen (n = 11), k.A.: keine Angaben

Hund Nr.	Gruppe	Harnstoff	Keatinin	Bilirubin	ALT	AST	AP	Protein	Albumin
1	2	k.A.	74,30	184,89	72,00	93,00	305,00	71,60	30,10
2	2	5,83	69,80	5,13	45,00	21,00	118,00	63,80	29,10
3	2	k.A.	60,11	5,40	k.A.	15,00	188,00	68,00	k.A.
4	2	6,68	63,60	10,78	26,00	20,00	148,00	65,60	26,80
5	2	4,15	56,60	1,37	98,00	31,00	347,00	60,00	26,50
6*	1	8,33	68,10	127,94	77,90	192,00	121,00	50,00	25,00
7	X	7,31	61,90	50,29	154,00	292,00	138,00	71,80	28,80
8	2	4,36	57,50	13,68	26,00	65,00	115,00	78,00	27,50
9	2	7,64	39,80	11,46	91,00	78,00	184,00	76,60	30,90
10	X	6,54	70,70	8,04	14,00	k.A.	102,00	62,00	25,80
11	2	16,60	108,70	54,90	150,00	218,00	149,00	60,70	21,10
12	2	11,59	56,60	15,56	30,00	22,00	33,00	65,20	31,70
13	2	5,79	69,80	22,75	28,30	39,00	192,00	68,00	27,40
14	2	3,70	48,60	9,92	67,00	39,00	195,00	71,60	29,20

15	2	11,09	81,30	45,33	131,00	601,00	137,00	80,00	29,80
16*	2	7,43	52,20	12,49	21,00	10,00	77,00	67,10	32,30
17	1	8,81	k.A.	847,85	1568,00	1751,00	268,00	65,90	24,60
18	2	11,02	95,50	6,84	153,00	52,00	39,00	88,00	28,40
19	1	22,61	153,80	57,81	133,00	342,00	172,00	72,70	22,70
20*	2	4,33	43,30	13,17	64,00	13,00	382,00	70,00	29,00
21	2	10,82	132,60	519,11	44,00	118,00	189,00	75,00	33,40
22	2	6,76	90,20	3,42	31,00	23,00	35,00	66,20	26,30
23	2	7,94	15,00	61,57	76,00	323,00	199,00	64,60	26,00
24	2	4,00	35,40	19,50	25,00	9,00	141,00	70,20	28,10
25	2	7,06	53,90	26,68	11,00	k.A.	136,00	64,30	30,40
26*	2	k.A.	26,50	9,24	k.A.	26,00	106,00	58,70	27,50
27	2	15,15	109,60	2,74	43,00	6,00	158,00	64,90	38,00
28	2	4,40	58,30	9,92	34,00	105,00	27,00	55,50	26,90
29*	X	7,66	49,50	4,79	52,00	17,00	29,00	75,90	29,50
30	2	8,64	76,00	16,93	62,20	34,00	76,00	64,00	27,60
31*	2	3,83	59,20	3,76	69,00	42,00	111,00	68,50	26,30
32	2	10,26	78,70	26,68	128,00	466,00	212,00	75,00	27,10
33	2	5,48	50,40	20,52	57,60	35,00	68,00	77,00	29,40
34	X	6,68	40,70	9,24	30,00	40,00	114,00	65,90	29,00
35	1	13,72	67,20	121,95	733,00	1035,00	163,00	79,70	29,50
36	2	8,47	59,20	22,75	43,00	54,00	158,00	63,00	25,30
37	1	5,99	k.A.	37,63	k.A.	1437,00	191,00	k.A.	k.A.
38	2	7,71	60,10	3,93	351,00	67,00	51,00	65,00	32,20
39	1	5,53	44,20	25,14	242,00	143,00	635,00	60,50	25,90
40*	2	5,40	58,20	16,00	38,00	88,00	142,00	75,00	26,00
41	2	9,39	151,20	14,20	69,00	26,00	143,00	63,10	26,80
42	2	4,10	67,20	4,10	101,00	23,00	204,00	55,90	28,50
43	2	6,08	53,00	17,10	34,00	195,00	80,00	72,30	29,70
44	1	12,49	106,10	44,30	40,00	370,00	110,00	76,30	27,90
45	X	8,24	43,30	15,74	37,00	62,00	83,00	65,60	26,40
46	2	4,86	69,80	2,05	53,00	28,00	44,00	63,30	32,70
47	2	5,88	44,20	47,21	114,00	34,00	201,00	72,00	25,40
48*	2	5,61	70,70	2,22	50,00	24,00	54,00	62,60	28,30
49	2	15,82	75,10	16,08	16,00	11,00	184,00	71,40	28,60
50	1	13,80	229,80	357,64	260,00	619,00	104,00	82,10	29,70
51	1	10,84	64,50	37,29	116,00	56,00	138,00	59,60	24,10
52	1	4,43	46,00	5,64	8882,00	3094,00	313,00	58,60	28,80
53	X	6,13	65,40	17,62	36,00	54,00	k.A.	70,00	27,60
54	X	8,19	68,10	9,92	56,00	9,00	279,00	71,90	28,00
55	2	10,62	109,60	1,88	52,00	28,00	84,00	58,10	24,10
56	2	6,33	102,50	15,05	34,00	34,00	206,00	73,20	27,20
57	2	11,61	72,50	1,71	29,00	17,00	114,00	58,10	26,90
58	1	7,49	30,90	19,50	50,00	579,00	182,00	70,40	28,40
59	2	4,86	68,10	9,92	6,00	28,00	93,00	82,10	29,40
60	1	9,54	76,90	51,65	255,00	382,00	112,00	74,80	32,20
61	2	3,61	61,90	6,67	84,00	18,00	311,00	64,40	24,80
62*	2	12,37	54,80	40,19	159,00	470,00	256,00	76,30	29,30
63	2	9,94	49,50	31,47	34,00	212,00	206,00	65,00	25,60
64	2	13,90	43,30	33,87	12,00	129,00	249,00	63,70	24,70
65	2	3,73	73,40	6,84	37,00	21,00	129,00	66,90	27,80
66	2	7,71	74,26	86,03	658,00	223,00	836,00	55,50	23,20
67*	2	5,58	84,00	4,10	47,00	101,00	333,00	68,20	28,00
68	2	6,99	44,20	24,12	29,00	60,00	172,00	68,00	28,10
69	2	9,81	67,18	16,25	52,80	46,00	164,00	53,90	22,00
70	2	6,59	67,20	30,45	16,00	24,00	104,00	69,10	26,90
71	2	13,99	21,20	66,02	312,00	474,00	204,00	69,80	27,70
72	2	6,34	52,20	0,86	62,00	62,00	333,00	57,60	26,90
73	2	7,53	73,40	20,35	170,00	318,00	516,00	63,70	25,40
74	2	10,77	30,10	178,74	1839,00	1818,00	911,00	58,40	26,20
75	1	7,73	49,50	14,54	36,00	49,00	125,00	75,90	30,00
76		22,48	82,20	72,35	286,00	620,00	426,00	91,20	29,30
77	2	2,18	43,30	10,26	38,00	k.A.	97,00	72,40	32,20
78	2	7,99	68,10	4,45	10,00	21,00	107,00	78,10	28,00
79	2	8,66	61,00	40,71	37,00	31,00	82,00	67,30	27,40

80	2	11,89	44,20	20,35	38,00	40,00	60,00	60,00	27,90
81	2	6,33	83,10	3,42	173,00	59,00	81,00	64,60	28,00
82	1	2,83	77,80	22,24	12,00	39,00	127,00	67,20	25,60
83	2	13,65	51,30	28,91	k.A.	146,00	455,00	64,00	k.A.
84	1	21,81	236,68	1,90	131,00	29,00	34,00	48,20	18,30
85	2	6,56	36,20	17,10	154,00	50,00	244,00	63,20	26,60
86	X	7,56	70,70	8,55	124,40	222,00	39,00	68,00	27,80
87	2	5,16	41,50	5,30	66,00	23,00	226,00	58,10	21,90
88	2	5,84	64,50	17,10	20,00	16,00	101,00	70,00	25,40
89	2	3,15	77,80	5,30	16,00	22,00	65,00	73,10	29,50
90	2	3,66	38,90	13,68	25,00	29,00	109,00	65,40	28,40
91	2	11,56	65,40	11,97	114,00	76,00	134,00	72,50	27,60
92	2	8,66	65,40	7,87	29,00	4,00	130,00	71,10	31,70
93	2	5,99	73,40	68,24	46,00	38,00	201,00	61,10	26,90
94	1	6,04	64,50	265,11	2875,00	1347,00	864,00	52,10	23,80
95	2	4,03	35,40	11,46	60,00	81,00	214,00	70,00	26,80
96	1	k.A.	69,80	6,50	251,20	98,40	105,40	70,00	31,70
97	2	6,63	67,20	6,16	60,00	24,00	71,00	58,90	27,90
98	2	7,94	61,90	4,10	106,00	30,00	51,00	60,50	27,80
99	2	18,63	96,40	212,09	91,00	844,00	269,00	91,30	30,20
100	2	5,38	56,60	25,48	68,00	30,00	264,00	72,60	29,90
101*	2	5,99	46,90	62,60	224,00	59,00	523,00	70,00	26,20
102	1	17,47	79,60	76,97	91,70	764,00	137,00	83,00	29,10
103	2	6,16	92,80	26,00	115,00	188,00	142,00	63,70	25,50
104	2	6,48	71,60	5,47	18,00	24,00	38,00	67,90	31,80
105	2	6,29	71,60	12,31	54,00	20,00	78,00	69,70	30,30
106	2	3,13	76,00	5,99	25,00	23,00	81,00	72,00	25,40
107	2	5,08	49,50	12,66	264,00	36,00	911,00	71,90	24,00
108	2	5,73	92,80	6,16	34,00	34,00	25,00	80,70	30,70
109	2	5,54	59,20	22,24	18,00	25,00	124,00	68,60	25,90
110	2	8,66	61,90	3,08	23,00	23,00	35,00	40,10	25,40
111	2	5,54	44,20	37,46	41,00	44,00	231,00	72,00	26,80
112*	2	10,17	60,10	113,40	48,00	78,00	134,00	68,00	23,90
113	1	10,92	32,70	799,27	866,00	1226,00	1136,00	65,30	25,90
114	2	4,98	44,20	6,50	22,00	16,00	38,00	64,60	29,50
115	1	5,23	63,60	397,67	340,00	225,00	3001,00	57,50	25,60
116	2	11,57	47,70	7,01	185,00	151,00	19,60	57,10	25,80
117*	2	13,34	89,30	10,26	27,00	18,00	218,00	73,90	24,10
118*	X	7,69	82,20	22,24	39,00	111,00	83,00	59,40	25,40
119	2	4,71	40,70	20,35	83,00	47,00	105,00	73,10	29,20
120*	2	5,53	71,60	29,93	35,00	129,00	211,00	66,20	23,90
121	2	5,41	65,40	10,26	47,00	21,00	210,00	71,50	32,10
122	2	10,02	58,30	96,64	354,00	480,00	319,00	66,80	24,80
123	2	4,60	44,20	17,45	107,00	85,00	186,00	82,00	29,90
124*	2	4,46	56,60	4,45	86,00	32,00	80,00	68,00	22,50
125*	2	5,33	55,70	5,30	101,00	38,00	104,00	63,00	31,20
126*	2	4,25	76,90	7,18	61,00	17,00	195,00	70,30	27,60
127*	X	3,20	45,10	13,51	7,00	23,00	102,00	63,40	28,20
128	1	19,98	88,40	77,82	5887,00	k.A.	1507,00	43,60	21,40
129	2	3,90	55,70	10,43	45,00	20,00	167,00	60,00	27,80
130	2	4,83	76,90	4,28	29,00	18,00	65,00	68,10	28,50
131	2	5,16	59,20	15,39	34,00	24,00	105,00	60,50	26,90
132	2	6,96	47,70	6,84	32,00	20,00	75,00	61,00	26,20
133	2	3,73	58,30	5,30	61,00	39,00	238,00	72,30	25,40
134*	2	15,30	79,60	2,39	16,00	56,00	49,00	42,80	22,70
135	1	10,84	69,80	186,78	48,00	37,00	222,00	72,90	23,20

**Tab. 51:** Werte der Blutgerinnung an Tag 0, 3 und 8 von 135 Hunden mit pHA, Gruppe 1: Überlebenszeit  $\leq 14$  Tage (n = 22), Gruppe 2: Überlebenszeit  $> 14$  Tage (n = 102), Gruppe X: vom Gruppenvergleich ausgeschlossen (n = 11), k.A.: keine Angaben

Hund Nr.	Gruppe	PT Tag 0	PT Tag 3	PT Tag 8	aPTT Tag 0	aPTT Tag 3	aPTT Tag 8
1	2	23,68	25,40	26,10	26,50	24,80	21,40
2	2	19,60	k.A.	k.A.	15,30	k.A.	k.A.
3	2	17,00	25,50	k.A.	k.A.	15,60	k.A.
4	2	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
5	2	12,10	k.A.	k.A.	15,70	k.A.	k.A.
6*	1	22,40	k.A.	k.A.	15,70	k.A.	k.A.
7	X	26,70	k.A.	k.A.	16,40	k.A.	k.A.
8	2	18,60	k.A.	k.A.	15,00	k.A.	k.A.
9	2	15,20	k.A.	k.A.	13,60	k.A.	k.A.
10	X	13,20	k.A.	k.A.	11,50	k.A.	k.A.
11	2	25,00	k.A.	k.A.	9,10	k.A.	k.A.
12	2	28,00	k.A.	k.A.	22,30	k.A.	k.A.
13	2	24,40	27,70	25,10	12,30	12,10	12,10
14	2	17,40	k.A.	17,00	17,20	k.A.	13,60
15	2	31,60	k.A.	28,60	14,70	k.A.	13,70
16*	2	25,30	22,50	k.A.	13,60	11,70	k.A.
17	1	29,00	41,80	k.A.	39,80	29,10	k.A.
18	2	26,30	23,70	k.A.	10,80	14,60	k.A.
19	1	18,60	18,70	k.A.	17,20	16,00	k.A.
20*	2	k.A.	29,00	k.A.	k.A.	16,10	k.A.
21	2	22,80	23,20	k.A.	6,90	17,80	k.A.
22	2	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
23	2	21,50	19,90	24,10	41,00	20,50	11,90
24	2	15,50	k.A.	k.A.	17,60	k.A.	k.A.
25	2	22,80	23,40	k.A.	26,60	19,40	k.A.
26*	2	21,10	k.A.	k.A.	9,80	k.A.	k.A.
27	2	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
28	2	15,00	k.A.	k.A.	13,70	k.A.	k.A.
29*	X	26,10	k.A.	k.A.	19,20	k.A.	k.A.
30	2	20,70	k.A.	k.A.	17,30	k.A.	k.A.
31*	2	17,80	15,10	16,00	15,10	5,30	5,70
32	2	28,70	24,70	k.A.	15,00	9,00	k.A.
33	2	20,40	k.A.	k.A.	11,40	k.A.	k.A.
34	X	18,50	k.A.	k.A.	20,90	k.A.	k.A.
35	1	53,00	28,40	k.A.	19,20	16,00	k.A.
36	2	18,10	k.A.	k.A.	15,60	k.A.	k.A.
37	1	k.A.	25,80	k.A.	k.A.	34,20	k.A.
38	2	14,50	k.A.	k.A.	27,70	k.A.	k.A.
39	1	22,70	k.A.	k.A.	22,50	k.A.	k.A.
40*	2	25,70	26,90	24,60	12,00	13,00	14,70
41	2	15,20	22,80	k.A.	23,90	19,00	k.A.
42	2	17,80	k.A.	k.A.	13,30	k.A.	k.A.
43	2	26,40	27,00	22,20	14,30	15,00	13,30
44	1	26,00	26,40	k.A.	34,00	33,00	k.A.
45	X	12,50	10,70	k.A.	19,90	13,30	k.A.
46	2	27,30	k.A.	14,80	11,30	k.A.	15,30
47	2	17,60	k.A.	19,20	17,20	k.A.	15,10
48*	2	24,00	27,00	k.A.	13,20	13,80	k.A.
49	2	24,70	18,10	14,00	30,90	18,20	14,80
50	1	30,40	34,60	k.A.	36,10	57,70	k.A.
51	1	19,10	42,00	k.A.	24,20	44,60	k.A.
52	1	61,50	k.A.	k.A.	25,60	k.A.	k.A.
53	X	19,70	k.A.	k.A.	18,00	k.A.	k.A.
54	X	20,50	k.A.	k.A.	17,70	k.A.	k.A.
55	2	22,40	k.A.	k.A.	13,40	k.A.	k.A.
56	2	17,80	17,70	19,00	28,40	19,80	18,30
57	2	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
58	1	12,80	25,30	36,90	25,80	37,80	55,60
59	2	20,20	k.A.	k.A.	18,10	k.A.	k.A.

60	1	29,40	27,60	k.A.	33,20	28,90	k.A.
61	2	25,90	27,50	k.A.	13,70	10,90	k.A.
62*	2	18,30	17,30	k.A.	24,10	19,10	k.A.
63	2	17,00	k.A.	k.A.	30,80	k.A.	k.A.
64	2	18,50	k.A.	k.A.	21,90	k.A.	k.A.
65	2	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
66	2	22,10	k.A.	k.A.	39,80	k.A.	k.A.
67*	2	18,00	16,70	k.A.	15,40	13,40	k.A.
68	2	21,50	20,80	14,80	24,40	18,20	17,10
69	2	k.A.	23,10	k.A.	k.A.	16,20	k.A.
70	2	14,70	k.A.	16,40	22,00	k.A.	19,30
71	2	27,30	23,80	23,10	38,00	25,50	21,50
72	2	20,70	31,00	31,50	11,60	13,50	14,00
73	2	19,20	k.A.	k.A.	14,90	k.A.	k.A.
74	2	27,30	23,00	20,90	33,50	17,20	21,00
75	1	24,00	40,50	k.A.	14,50	18,80	k.A.
76	X	23,00	k.A.	k.A.	28,50	k.A.	k.A.
77	2	16,90	k.A.	k.A.	17,90	k.A.	k.A.
78	2	12,50	25,00	27,40	14,40	17,70	18,00
79	2	25,50	34,30	23,60	10,20	13,40	11,30
80	2	26,50	k.A.	k.A.	13,00	k.A.	k.A.
81	2	15,80	k.A.	k.A.	22,50	k.A.	k.A.
82	1	16,00	k.A.	k.A.	17,00	k.A.	k.A.
83	2	k.A.	18,50	k.A.	k.A.	18,30	k.A.
84	1	17,50	19,40	25,10	14,40	15,30	17,50
85	2	20,75	k.A.	k.A.	17,30	k.A.	k.A.
86	X	40,70	k.A.	k.A.	15,90	k.A.	k.A.
87	2	18,40	k.A.	k.A.	19,60	k.A.	k.A.
88	2	18,70	k.A.	18,80	21,80	k.A.	15,20
89	2	16,20	k.A.	k.A.	26,70	k.A.	k.A.
90	2	16,20	17,30	k.A.	14,20	12,10	k.A.
91	2	14,50	k.A.	k.A.	28,40	k.A.	k.A.
92	2	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
93	2	20,10	k.A.	k.A.	22,60	k.A.	k.A.
94	1	60,00	29,00	23,20	50,30	21,00	18,30
95	2	25,10	k.A.	k.A.	12,60	k.A.	k.A.
96	1	3,60	62,50	37,00	16,20	32,50	18,50
97	2	17,10	k.A.	k.A.	11,30	k.A.	k.A.
98	2	23,90	29,00	k.A.	14,10	16,60	k.A.
99	2	29,10	20,70	26,80	42,40	14,40	11,70
100	2	14,50	k.A.	k.A.	20,60	k.A.	k.A.
101*	2	27,20	k.A.	25,00	15,70	k.A.	15,80
102	1	24,30	19,60	k.A.	15,10	16,90	k.A.
103	2	21,40	17,50	k.A.	25,00	20,20	k.A.
104	2	17,70	k.A.	k.A.	19,40	k.A.	k.A.
105	2	14,50	14,40	16,00	21,90	23,90	18,70
106	2	15,40	16,10	k.A.	16,70	12,00	k.A.
107	2	18,40	k.A.	k.A.	12,40	k.A.	k.A.
108	2	11,10	k.A.	k.A.	11,20	k.A.	k.A.
109	2	16,00	19,70	18,40	14,00	15,80	16,30
110	2	18,50	k.A.	15,20	20,00	k.A.	18,00
111	2	26,30	k.A.	k.A.	14,00	k.A.	k.A.
112*	2	14,80	20,80	23,80	24,40	30,90	20,60
113	1	27,40	k.A.	k.A.	40,70	k.A.	k.A.
114	2	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
115	1	24,20	k.A.	k.A.	12,00	k.A.	k.A.
116	2	14,50	k.A.	k.A.	12,90	k.A.	k.A.
117*	2	17,20	13,70	19,10	13,60	8,90	14,00
118*	X	15,90	27,20	k.A.	32,00	40,00	k.A.
119	2	14,90	24,80	29,30	20,90	30,10	24,10
120*	2	26,60	23,50	k.A.	15,90	14,70	k.A.
121	2	9,30	k.A.	k.A.	4,00	k.A.	k.A.
122	2	24,20	15,80	17,90	27,90	15,20	18,20
123	2	17,90	k.A.	k.A.	13,50	k.A.	k.A.
124*	2	28,10	14,50	k.A.	13,20	22,30	k.A.

<b>125*</b>	2	18,10	19,70	24,90	23,10	14,20	18,60
<b>126*</b>	2	14,90	k.A.	k.A.	20,20	k.A.	k.A.
<b>127*</b>	X	17,40	k.A.	k.A.	15,50	k.A.	k.A.
<b>128</b>	1	34,40	k.A.	k.A.	41,40	k.A.	k.A.
<b>129</b>	2	19,70	18,20	22,70	17,20	14,20	20,60
<b>130</b>	2	22,70	k.A.	k.A.	14,20	k.A.	k.A.
<b>131</b>	2	25,40	k.A.	k.A.	13,10	k.A.	k.A.
<b>132</b>	2	17,80	k.A.	k.A.	11,00	k.A.	k.A.
<b>133</b>	2	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
<b>134*</b>	2	23,90	23,70	30,20	13,40	12,50	14,90
<b>135</b>	1	25,60	25,40	26,10	11,00	24,80	21,40

## DANKSAGUNG

Ich möchte an dieser Stelle allen danken, die zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen haben.

Mein herzlicher Dank gilt Frau Prof. Dr. B. Kohn für die Überlassung des Dissertationsthemas, die intensive Betreuung sowie für die schnellen und sorgfältigen Korrekturen des Manuskriptes. Sie stand mir jederzeit mit wertvollen Ratschlägen und kritischen aber fruchtbaren Anmerkungen zur Seite und hat maßgeblich zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen.

Herrn Prof. Dr. L. Brunnberg danke ich für seine jederzeit gewährte Unterstützung während der Arbeit an dem Promotionsthema sowie für seine Hilfe und aufmunternden Gespräche im Klinikalltag. Ohne seine motivierenden Worte hätte ich die Arbeit an der Dissertation nicht begonnen.

Den Mitarbeitern der Arbeitsgruppe Immunologie der Tierärztlichen Hochschule Hannover danke ich für ihre Unterstützung bei meiner Recherche nach Patientendaten und Befunden aus den Untersuchungen auf erythrozytäre und thrombozytäre Antikörper.

Bei allen Mitarbeitern der Kleintierklinik der FU-Berlin möchte ich mich für die gute und freundschaftliche Zusammenarbeit bedanken. Ein besonderer Dank gilt meinen Mitdoktoranden Karina Baumgart, Aleksandra Chirek, Anna Dettling, Sinah Dohlen und Nadja Goldbach für ihre emotionale und fachliche Unterstützung in allen Lebenslagen.

Meinen Eltern danke ich ganz herzlich für die finanzielle Unterstützung, ihre Geduld und ihr Vertrauen sowie für das sorgfältige Korrekturlesen. Ohne ihren Rückhalt wäre diese Arbeit nicht zustande gekommen.

Nicht zuletzt möchte ich mich bei Peter Nimpsch für seine liebevolle Unterstützung bedanken. Während des gesamten Entstehungsprozesses dieser Arbeit hat er mir den notwendigen Freiraum eingeräumt, hat mit viel Geduld und Verständnis Hard- und Softwareprobleme gelöst und mich zur Fertigstellung dieser Arbeit motiviert.

## **Selbständigkeitserklärung**

Hiermit bestätige ich, dass ich die vorliegende Arbeit eigenständig angefertigt habe.  
Ich versichere, dass ich ausschließlich die angegebenen Quellen und Hilfen in Anspruch  
genommen habe.

Berlin, den 22.04.2015

Dörte Thielemann