

V. Diskussion

1. Primäre immunbedingte Thrombozytopenie

Zum Krankheitsverlauf von Hunden mit einer pITP bzw. ITP gibt es in der Literatur nur drei, vorwiegend ältere Veröffentlichungen (WILLIAMS und MAGGIO-PRICE, 1984; JACKSON und KRUTH, 1985; JANS et al., 1990). In der Studie von WILLIAMS und MAGGIO-PRICE (1984) konnten 54 Hunde über einen Zeitraum von 6 Monaten bis zu 8 Jahren verfolgt werden. In der Studie von JACKSON und KRUTH (1985) wurden 26 Hunde über einen Zeitraum von 14 Jahren verfolgt. In keiner dieser beiden Studien gab es eine klare Abgrenzung zwischen Hunden mit pITP und Hunden mit sITP. In beiden Arbeiten wurden einige Hunde mit Verdacht auf eine Infektionserkrankung (z.B. Ehrlichiose, Hepatitis) oder einen SLE miteinbezogen. In der Studie von JANS et al. (1990) wurden 15 Hunde mit einer pITP über einen Zeitraum von 2 Jahren verfolgt. Ein direkter Nachweis Tc-gebundener AK erfolgte in keiner der drei Studien. In der jüngsten Veröffentlichung von ENGELBRECHT (2001) wurde bei 15 Hunden mit Hilfe der Durchflusszytometrie und dem Ausschluss einer möglichen Ursache die Diagnose pITP gestellt. Diese Hunde wurden jedoch nur über einen Zeitraum von 2 Jahren verfolgt und waren Bestandteil vorliegender Studie.

Insgesamt konnten 30 Hunde über einen Zeitraum von 6 Jahren (Januar 1997 – Januar 2003) verfolgt und ausgewertet werden.

1.1 Signalement

Das Alter von Hunden mit einer ITP wird im Allgemeinen in einem Bereich zwischen 7 Monaten und 14 Jahren angegeben, mit einem Durchschnittsalter von ca. 6 Jahren (WILKINS et al., 1973: Durchschnitt (D) 6,3 Jahre; WILLIAMS und MAGGIO-PRICE, 1984: D 5,5 Jahre; JACKSON und KRUTH, 1985: D 5,9 Jahre). Das Alter der 30 Hunde mit pITP in vorliegender Arbeit lag zwischen 0,3 und 10 Jahren (D 4,7 Jahre \pm 2,8; M 4) und ist mit den Angaben in der Literatur vergleichbar. Hunde jeden Alters können somit erkranken, vorwiegend (73%) handelte es sich jedoch um Hunde in einem Altersbereich \leq 6 Jahre.

Das Geschlechtsverhältnis war in vorliegender Arbeit mit 73% deutlich zugunsten der weiblichen Tiere (22/30) verschoben. Dieses Ergebnis ist ebenfalls mit den Angaben in der Literatur vergleichbar (WILLIAMS und MAGGIO-PRICE, 1984: 69% weibliche Hunde; JACKSON und KRUTH, 1985: 65% weibliche Hunde). Nur in der Veröffentlichung von

JANS et al. (1990) wurde ein ausgeglichenes Geschlechtsverhältnis beschrieben (53% weibliche und 47% männliche Hunde). Man kann davon ausgehen, dass die pITP bei weiblichen Hunden häufiger auftritt als bei männlichen.

Das Rassespektrum ist bei Hunden mit einer ITP breit gefächert, wobei der Cocker Spaniel, Altenglische Schäferhund, Pudel und Golden Retriever am häufigsten erwähnt werden (WILLIAMS und MAGGIO-PRICE, 1984; JANS et al., 1990). In unserer Arbeit waren 18 verschiedene Rassen vertreten, wobei der Rottweiler, Cocker Spaniel, Golden Retriever und Deutscher Schäferhund mehrfach vorkamen. Bei 20% der Hunde (6/30) handelte es sich um Mischlinge. Mischlinge waren in den Studien von WILLIAMS und MAGGIO-PRICE (1984) und JANS et al. (1990) mit einem Anteil von 27% und 31% ebenfalls vertreten.

1.2 Anamnese

Insgesamt 22 der 30 Besitzer stellten ihre Hunde aufgrund von Blutungen vor. Bei den übrigen Tieren handelte es sich um einen Zufallsbefund bei Blutuntersuchungen wegen Hautproblemen und Bewegungsstörungen. Bei JACKSON und KRUTH (1985) wurden die Hunde aufgrund von Blutungen, Anorexie, Lethargie oder Schwäche in der Klinik vorgestellt. Beim Menschen wird beschrieben, dass jegliche Symptome einer Tc-penie bei Patienten mit einer chronischen ITP fehlen können. Die Erkrankung wird dann meist erst bei einer Routineblutuntersuchung festgestellt (McMILLAN, 1983).

Die vom Besitzer angegebene Erkrankungsdauer schwankte zwischen einem und 30 Tagen (M 2). In der Literatur wird die Erkrankungsdauer mit einem Tag bis zu 6 Monaten (WILLIAMS und MAGGIO-PRICE, 1984) angegeben.

Neun Hunde waren laut Besitzerangaben im Ausland und bei allen lag die letzte Impfung länger als 4 Wochen zurück. Angaben zu Auslandsaufenthalt oder vorausgegangene Impfungen werden in der Literatur nicht gemacht. Nur zur medikamentellen Vorbehandlung werden in der Studie von JACKSON und KRUTH (1985) zwei Hunde erwähnt, die vorberichtlich mit Sulfonamiden behandelt wurden.

1.3 Klinische Befunde

Bei der klinischen Allgemeinuntersuchung wurden bei 70% der Patienten (21/30) Blutungen dokumentiert. Dabei handelte es sich hauptsächlich um Oberflächenblutungen wie Petechien in Haut und / oder Schleimhäuten, Zahnfleischbluten, Ekchymosen, Epistaxis, Meläna, blutigem Kot, Hämaturie und Hyposphagma. Auch Hyphäma und Hämatome wurden

dokumentiert. Blutungen, die am häufigsten bei Hunden mit ITP beschrieben werden, sind Petechien und Ekchymosen in der Haut und Schleimhaut (Mund-, Nasen-, Gingival- und Vaginalschleimhaut), Hyphäma, retinale Blutungen, Meläna, Hämatemesis, Hämaturie und Epistaxis (WILKINS et al., 1973; JOSHI und JAIN, 1976; WILLIAMS und MAGGIO-PRICE, 1984; JACKSON und KRUTH, 1985). Bei einem 4 Monate alten Schäferhund mit pITP wurde ein Hämothorax diagnostiziert (MIDDLETON, 2005). Der Anteil an Oberflächenblutungen zur Gesamtheit aller Blutungsarten bei Hunden mit ITP wird in der Literatur mit 96% (WILKINS et al., 1973) und 98% (WILLIAMS und MAGGIO-PRICE, 1984) angegeben. In unserer Arbeit betrug der Anteil an Oberflächenblutungen 87%. Hunde mit ITP können demnach jegliche Blutungsarten aufweisen, Oberflächenblutungen scheinen jedoch deutlich häufiger aufzutreten.

Einer unserer Patienten entwickelte neurologische Störungen mit Kopfschiefhaltung und Ataxie. Bei LEWIS und MEYERS (1996a) wird beschrieben, dass neurologische Symptome aufgrund von Blutungen in das ZNS entstehen können. In einer Veröffentlichung wurden neurologische Ausfälle bei zwei Hunden mit ITP beobachtet, die aufgrund von subduralen Blutungen und Blutungen in den Rückenmarkskanal entstanden (WILKINS et al., 1973).

Fieber, Splenomegalie und Lymphadenopathie sind laut LEWIS und MEYERS (1996a) ungewöhnlich bei Hunden mit ITP. In einigen Studien wurde dennoch Fieber bei einigen Hunden mit ITP bzw. pITP beobachtet (WILKINS et al., 1973; JOSHI und JAIN, 1976; WILLIAMS und MAGGIO-PRICE, 1984). Auch in dieser Arbeit hatten 7 Patienten eine erhöhte Rektaltemperatur ($> 39,0^{\circ}\text{C}$). Eine geringgradige Vergrößerung der Lymphknoten (20%), Milz und / oder Leber (66%) konnte ebenfalls bei einigen Hunden beobachtet werden. Eine mögliche Ursache für die Spleno- bzw. Hepatomegalie könnte eine Hyperplasie dieser Organe sein. Nach McMILLAN (1983) und SHULMAN und REID (1994) werden mit AK beladene Plättchen primär über Makrophagen der Milz und Leber phagozytiert. Bei einer Vergrößerung der Lymphknoten müssen differentialdiagnostisch Erkrankungen wie ein Lymphom, Infektionen mit Rickettsien, etc. abgegrenzt werden. Eine Punktion der Lymphknoten wurde bei unseren Patienten aufgrund der nur geringgradigen Vergrößerung und der Blutungsgefahr nicht durchgeführt. Beim Menschen lassen eine Lymphadenopathie und eine Splenomegalie eher auf eine andere Diagnose oder eine sITP schließen (McMILLAN, 1981; BUSSEL und CINES, 2000; GEORG und RIZIVI, 2001).

1.4 Laboruntersuchungen

Die Tc-Zahl von Hunden mit ITP wird in einem Bereich zwischen 0 und $< 100.000/\mu\text{l}$ angegeben (WILKINS et al., 1973, JOSHI und JAIN, 1976; HALLIWELL, 1978; JACKSON und KRUTH, 1985). Meistens werden jedoch Tc-Zahlen unter $50.000/\mu\text{l}$ festgestellt (JAIN und SWITZER, 1981; LEWIS und MEYERS, 1996a; SCOTT, 2000). In vorliegender Arbeit lagen die Tc in einem Bereich zwischen 0-111 G/l (M 8), wobei 77% (23/30) der Patienten Tc-Zahlen < 30 G/l aufwiesen. Eine erhöhte Blutungsneigung wird hauptsächlich bei Tc-Zahlen unter $30.000-50.000/\mu\text{l}$ beschrieben (WILKINS et al., 1973; WILLIAMS und MAGGIO-PRICE, 1984). 83% der Patienten (19/23) mit Tc-Zahlen < 30 G/l hatten in vorliegender Arbeit bei der klinischen Untersuchung Blutungen. Bei einem Hund mit einer Tc-Zahl von 33 G/l und einem weiteren Patienten mit einer Tc-Zahl von 73,3 G/l konnten ebenfalls Blutungen festgestellt werden, wobei zusätzlich möglicherweise Plättchendysfunktionen eine Rolle spielen und die Blutungsneigung verstärken können. In einem Versuch wurde die Plättchenfunktion bei 15 Hunden mit ITP untersucht. Die Tc der 15 Hunde mit ITP lagen zwischen $1.000-68.000/\mu\text{l}$. Das Serum der Probanden wurde mit plättchenreichem Plasma inkubiert und ADP, Thrombin und Kollagen/Epinephrin hinzugefügt. Gemessen wurde die maximale Aggregation der Plättchen nach Hinzufügen dieser drei Agonisten. Bei 13 der 15 Patienten mit ITP war die Aggregation der Tc wesentlich nach Zugabe von ADP, Thrombin oder Kollagen/Epinephrin vermindert (KRISTENSEN et al., 1994c). Beim Menschen ist bekannt, dass Antikörper gegen GP IIb/IIIa und GP Ib/IX zu Funktionsstörungen der Plättchen führen können. Es handelt sich aber um eine seltene Komplikation (GEORG und RIZIVI, 2001). Bei einigen Menschen mit ITP, bei denen AK gegen GP IIb/IIIa und eine Plättchendysfunktion identifiziert wurde, wiesen in ihren Blutungsphasen Tc-Zahlen im Normbereich oder darunter auf (BALDUINI et al., 1987). Aufgrund von Blutungen, bedingt durch die Tc-penie, kann es zu einer Anämie kommen (KARPATKIN, 1980; GEORG und RIZIVI, 2001). In vorliegender Arbeit waren 57% (17/30) der Patienten mit pITP anämisch. Der Hkt lag bei diesen Tieren zwischen 0,09 und 0,36 l/l (M 0,31). Bei 14 der anämischen Hunde waren bei der Allgemeinuntersuchung Blutungen feststellbar. Drei Hunde mit einer leichten Anämie (Hkt zwischen 0,34 und 0,36 l/l) hatten keine Blutungen. In der Literatur wird der Anteil anämischer Hunde bei ITP zwischen 66% und 83% angegeben (WILKINS et al., 1973; WILLIAMS und MAGGIO-PRICE, 1984), so dass ein vergleichbares Ergebnis vorliegt. In der Veröffentlichung von WILLIAMS und MAGGIO-PRICE (1984) war die Anämie bei 96% der Patienten

regenerativ. Die Retikulozytenzahl wurde in vorliegender Arbeit bei 9 Hunden bestimmt, wobei 56% (5/9) der Patienten zum Zeitpunkt der Untersuchung eine regenerative Anämie hatten. Bei den 4 Hunden mit nichtregenerativer Anämie waren zum Untersuchungszeitpunkt Blutungen feststellbar. Die Erythrozytenzahlen stiegen bei diesen Patienten innerhalb von wenigen Tagen an. Eine Ursache für die nichtregenerative Anämie könnte sein, dass aufgrund des akuten Blutverlustes nicht genügend Zeit für eine regenerative Antwort blieb.

Die Leukozytenzahl und das Differentialblutbild können bei Hunden mit ITP variieren (JAIN und SWITZER, 1981). Über das Auftreten einer Leukozytose wird in verschiedenen Veröffentlichungen berichtet (JOSHI und JAIN, 1976: 18%; WILKINS et al., 1973: 53%). Vereinzelt konnte bei einigen Hunden mit ITP eine Leukopenie beobachtet werden (JOSHI und JAIN, 1976: 9%; WILKINS et al., 1973: 7%). Im Differentialblutbild sind eine Neutrophilie mit Linksverschiebung, eine Monozytose, eine Lymphopenie, eine Eosinophilie und –penie möglich (JOSHI und JAIN, 1976; WILLIAMS und MAGGIO-PRICE, 1984). In vorliegender Arbeit wurde bei 12 von 30 Hunden (40%) eine Leukozytose festgestellt. Variable Veränderungen im Differentialblutbild (Neutrophilie mit Linksverschiebung (25%), Monozytose (63%), Lymphopenie (29%) und Eosinophilie (17%)) waren vorhanden.

Bei einer pITP liegen die Gerinnungswerte im Referenzbereich (WILKINS et al., 1973; GRINDEM et al., 1991; KOHN et al., 2000a). Die Gerinnung wurde bei 27 Patienten bestimmt, wobei die PT bei allen und die aPTT bei 25 Hunden im Referenzbereich lag. Eine Möglichkeit der leicht verlängerten aPTT könnte das Einfrieren und Wiederauftauen der Proben sein. In einer Studie wurde die Auswirkung der Gefrierschrankaufbewahrung auf die PT und aPTT untersucht. Man stellte fest, dass die aPTT nach Gefrierschrankaufbewahrung signifikant verlängert war im Gegensatz zu frisch gemessenen Proben ($p = 0,0005$). Auf die PT ($p = 0,783$) dagegen hatte Einfrieren und Wiederauftauen keinen Einfluss (RIZZO et al., 2004).

In der klinischen Chemie konnte bei 5 Hunden eine Hypoproteinämie und Hypalbuminämie festgestellt werden, die auf Blutungen zurückzuführen war. Ein Patient wies eine Azotämie auf. Bei einem weiteren Hund, der in der Klinik wegen Hautproblemen (generalisierter Juckreiz und Hautrötung) vorgestellt wurde, konnte eine Hyperglobulinämie festgestellt werden. Eine Serumelektrophorese zur Aufteilung der Proteinfractionen wurde jedoch nicht durchgeführt. Ein weiterer auffallender Befund in dieser Studie war, dass 14 Hunde eine AP-Erhöhung aufwiesen (insgesamt hatten 15 Patienten erhöhte Leberenzyme). Drei Hunde waren mit Glukokortikoiden vorbehandelt und bei zwei Patienten handelte es sich um junge

Tiere. Angaben zur klinischen Chemie bei Hunden mit einer pITP sind äußerst selten. Hauptsächlich wird über eine Erniedrigung des Plasmaproteingehaltes aufgrund von Blutungen berichtet (WILKINS et al., 1973).

Bei 25 Hunden wurden Serum-Antikörperspiegel gegen verschiedene Blutparasitosen gemessen, die bei allen negativ waren. In einem Fallbericht wurde ein 10 Jahre alter Mischlingshund beschrieben, der mit *Anaplasma phagocytophilum* infiziert war und unter einer immunbedingten Tc-penie und Anämie litt (BEXFIELD et al., 2005). Eine Untersuchung auf *Anaplasma phagocytophilum*, wurde während des Studienzeitraums noch nicht durchgeführt, so dass eine Infektion mit diesem Erreger nicht ausgeschlossen werden kann. Morulae in den Granulozyten wurden jedoch nicht festgestellt.

Im Knochenmark von Hunden mit pITP wird hauptsächlich über normale bis gesteigerte Megakaryozytenzahlen berichtet (WILLIAMS und MAGGIO-PRICE, 1984; NORTHERN und TVEDTEN, 1992). Eine Hypoplasie oder Aplasie an Megakaryozyten lässt eine verzögerte Antwort trotz geeigneter Therapie erwarten (HALLIWELL, 1978; SCOTT, 2000). In vorliegender Arbeit wurde eine Knochenmarkuntersuchung bei 5 Patienten vor Vincristingabe durchgeführt. Bei 4 Hunden waren zahlreiche und bei einem nur wenige Megakaryozyten feststellbar. Bei dem Patienten mit der geringen Anzahl an Megakaryozyten konnte ein Anstieg der Tc in einen Bereich > 150 G/l erst nach 13 Tagen beobachtet werden. Die Hunde, die dagegen zahlreiche Megakaryozyten im KM aufwiesen, erreichten bereits ungefähr 5 Tage nach Vincristin-Injektion eine Tc-Zahl von > 150 G/l.

Der Nachweis Tc-gebundener AK mit Hilfe der direkten Durchflusszytometrie wurde bei 13 Patienten nach 6-26 Tagen (M 10) wiederholt, um den Verlauf unter immunsuppressiver Therapie zu verfolgen. 12 Patienten wiesen ein negatives Ergebnis auf, und bei einem Hund waren noch Tc-gebundene AK nachweisbar. Dieses Ergebnis ist auch mit den Angaben aus der Humanmedizin vergleichbar, wo ein Absinken der AK-Menge nach Behandlung mit Glukokortikoiden, Cyclophosphamid, Kombinationschemotherapien und nach einer Splenektomie beobachtet werden konnte. Als Ursache wird die Unterdrückung der AK-Produktion genannt (FUJISAWA et al., 1993).

1.5 Therapie

20 Hunde mit Blutungen und einer ausgeprägten Tc-penie wurden über einen Zeitraum von 2-14 Tagen (M 6,5) stationär aufgenommen. Eine antibiotische Prophylaxe erfolgte bei 27 Hunden aufgrund ihrer Immundysfunktion. Einige Hunde wurden mit Doxycyclin behandelt,

weil zu Beginn der Behandlung eine mögliche Infektion mit Rickettsien noch nicht ausgeschlossen werden konnte.

Plättchentransfusionen in Form von frischem Vollblut, plättchenreichem Plasma oder Tc-Konzentrat werden in der Literatur bei Patienten mit einer ITP nur bedingt empfohlen, weil die zugeführten Tc sofort zerstört werden. Bei Hunden mit unkontrollierten oder lebensbedrohenden Blutungen sind sie jedoch angezeigt (CALLAN, 2005). Auch bei Menschen mit einer chronischen ITP werden Tc-Transfusionen bei Patienten mit schweren Blutungen empfohlen, um Blutungen unter Kontrolle zu bringen (BERCHTOLD und McMILLAN, 1989; GEORG und RIZIVI, 2001). In vorliegender Arbeit wurden 11 Hunde mit Blutungen und einer ausgeprägten Tc-penie (Tc-Zahl < 20 G/l) über einen Zeitraum von 1-3 Tagen (M 2) mit ein bis drei Bluttransfusionen behandelt. Der Hkt lag zum Zeitpunkt der Bluttransfusion bei allen Patienten < 0,25 l/l. Allen Tieren wurde frisches Vollblut verabreicht, und 5 Hunde erhielten zusätzlich zur Korrektur der Anämie Erythrozytenkonzentrat. Da keiner dieser Hunde trotz schwerer Symptomatik in der akuten Erkrankungsphase (d.h. innerhalb der ersten 14 Tage) verstarb, kann davon ausgegangen werden, dass die Bluttransfusion mit frischem Vollblut wesentlich zu der hohen Überlebensrate beitrug.

Zur Behandlung der pITP wurden 97% der Hunde (29/30) immunsuppressiv mit Prednisolon behandelt. Ein Patient wurde nicht therapiert, die Tc stiegen ohne Therapie an. Die Zytostatika Azathioprin, Vincristin oder Ciclosporin wurden in Kombination mit Prednisolon entweder gleich zu Beginn der Therapie, im Laufe der Behandlung nach fehlendem Anstieg der Tc oder nach einem Rezidiv eingesetzt. Die Wahl des Zytostatikums war bei den einzelnen Tieren eine Entscheidung des behandelnden Klinikers. In anderen Verlaufsstudien erfolgte die Behandlung der pITP ebenfalls bei allen Tieren mit Prednisolon, zusätzlich wurden einige Patienten mit Vincristin, Cyclophosphamid oder Azathioprin therapiert. In Einzelfällen wurde eine Splenektomie durchgeführt (WILLIAMS und MAGGIO-PRICE, 1984; JACKSON und KRUTH, 1985; JANS et al., 1990).

Über die Gabe von Ciclosporin bei Hunden mit einer ITP gibt es bisher nur eine Veröffentlichung. Bei vier Hunden mit einer ITP, die zuvor erfolglos 5-12 Monate mit Prednisolon behandelt wurden, erfolgte ein Therapieversuch mit Ciclosporin. Die durchschnittliche Tc-Zahl bei diesen Patienten lag bei $25.000/\mu\text{l} \pm 20.000/\mu\text{l}$. Nach 3-5 Wochen erreichten 3 Patienten eine Tc-Zahl von $290.000/\mu\text{l} \pm 59.000/\mu\text{l}$. Ein Hund verstarb während der Therapie an einer systemischen Aspergillose (COOK et al., 1994). In vorliegender Arbeit wurden drei Hunde zusätzlich zum Prednisolon mit Ciclosporin

behandelt. Ein Anstieg der Tc auf > 150 G/l erfolgte bei zwei Hunden nach 6 bzw. 16 Tagen, wobei beide Patienten ab dem 5. Behandlungstag mit Ciclosporin behandelt wurden. Der dritte Patient wurde erst am 43. Behandlungstag zusätzlich zum Prednisolon mit Ciclosporin behandelt, da die Tc nicht anstiegen. Trotz Therapie erreichte dieser Patient nie eine Tc-Zahl > 150 G/l. Eine Aussage über die Effektivität des Ciclosporins bei Hunden mit pITP kann aufgrund vorliegender Ergebnisse nicht gemacht werden, da zum einem die Patientenzahl zu gering war und zwei der drei Hunde nur über einen Zeitraum von 13 und 58 Tagen beobachtet werden konnten.

In der Studie von ROZANSKI et al. (2002) stellte man fest, dass Hunde ($n=12$), die zusätzlich zum Prednison mit Vincristin behandelt wurden, einen schnelleren Anstieg der Tc auf $\geq 40.000/\mu\text{l}$ zeigten (D $4,9 \pm 1,1$ Tage) als Hunde ($n=12$), die nur mit Prednison behandelt wurden (D $6,8 \pm 4,5$ Tage). In vorliegender Arbeit wurde ein ähnliches Ergebnis erzielt. Ein Anstieg der Tc-Zahl auf ≥ 50 G/l erreichten die Patienten in der Behandlungsgruppe „Prednisolon/Vincristin“ ($n=6$) nach einem Zeitraum von 2 – 7 Tagen (D 4 Tage ± 2 ; M 4). In der Behandlungsgruppe „Prednisolon“ erreichten 14 Hunde (mit Tc-Zahl < 50 G/l, $n=15$) nach 4 – 11 Tagen (D 6 Tage $\pm 2,2$; M 5) eine Tc-Zahl ≥ 50 G/l.

Über die Effektivität von Azathioprin bei Hunden mit einer ITP gibt es keine eindeutigen Daten (LEWIS und MEYERS, 1996a). Auch in vorliegender Arbeit kann keine Aussage darüber getroffen werden, da die Patientenzahl ($n=3$) zu gering war.

1.6 Verlauf

Um den Verlauf der Tc unter immunsuppressiver Therapie zu beobachten, wurde ausgewertet, wie lange die Tc brauchten, um > 50 G/l und > 150 G/l anzusteigen. Von 25 Hunden mit Tc-Zahlen < 50 G/l zeigten 96% (24/25) der Patienten nach 1-15 Tagen (M 5) einen Anstieg auf > 50 G/l. Nach einem Zeitraum von 4 bis 112 Tagen (D 14,8 Tage $\pm 21,0$; M 10) erreichten 90% (27/30) eine Tc-Zahl von > 150 G/l. Der Zeitraum bis zum Anstieg der Tc > 50 G/l ist mit den Angaben aus der Literatur vergleichbar. In der Untersuchung von JANS et al. (1990) erreichten alle Hunde mit pITP unter immunsuppressiver Therapie nach 2-9 Tagen (M 4) eine Tc-Zahl $> 50.000/\mu\text{l}$. Der Zeitraum, den die Tc brauchen, um in einen Bereich $> 100.000/\mu\text{l}$ zu gelangen, wird in der Studie von JACKSON und KRUTH (1985) mit 2-35 Tagen (D 8 Tage) angegeben. In unserer Studie stieg die Tc-Zahl nach einem etwas längeren Zeitraum, jedoch war der Bereich mit > 150 G/l in vorliegender Arbeit auch höher angesetzt. Innerhalb von 8-15 Tagen (M 12) entwickelten 3 Patienten eine Thrombozytose. Die Werte lagen in

einem Bereich zwischen 520 G/l und 859 G/l (M 524). Ein Hund wurde nur mit Prednisolon behandelt und je ein Tier mit Prednisolon/Vincristin bzw. Prednisolon/Azathioprin. Angaben zur Entwicklung einer Thrombozytose werden in der Literatur nicht gemacht.

Das Ziel der Behandlung bei Hunden mit ITP ist das Absetzen aller Medikamente unter Aufrechterhaltung der Remission (LEWIS und MEYERS, 1996a). Insgesamt 30 Hunde wurden in vorliegender Arbeit über einen Zeitraum von 5 – 1684 Tagen (M 210) verfolgt. Nach Absetzen aller Medikamente hatten 8 Hunde (27%) seit 49-1508 Tagen (M 466,5) stabile Tc-Werte. 16 Patienten standen am Ende des Beobachtungszeitraumes unter Prednisolon-Therapie und ein Tier wurde mit Ciclosporin behandelt. Ein Hund wurde nicht therapiert und bei einem weiteren war die Therapie am Ende des Beobachtungszeitraumes nicht aus den Krankenunterlagen zu entnehmen. Die restlichen drei Patienten wurden euthanasiert bzw. verstarben. In anderen Studien blieben 33% (JACKSON und KRUTH, 1985) bzw. 60% (JANS et al., 1990) der Patienten nach Absetzen der Medikamente in Remission.

Von 19 Tieren, die über einen längeren Zeitraum (112 – 1684 Tage, M 340 Tage) beobachtet werden konnten, hatten 26% (5/19) Rezidive. Das erste Rezidiv wurde nach einem Zeitraum von 19-286 Tagen (M 66) beobachtet. Einige Hunde hatten mehrere Rezidive (Gesamtzahl der Rezidive = 11). Insgesamt 5 Rückfälle entstanden nach Dosisreduktion des Prednisolons und in 3 Fällen setzten die Besitzer die Medikamente selbstständig ab. In drei Fällen konnte keine Ursache gefunden werden. In der Verlaufsuntersuchung von WILLIAMS und MAGGIO-PRICE (1984) wurden 54 Hunde mit einer ITP über einen Zeitraum von 6 Monaten bis zu 8 Jahren verfolgt. Bei insgesamt 43% (23/54) der Tiere wurden Rezidive festgestellt. Acht der 23 Hunde hatten nach Erkrankungsbeginn innerhalb von 2-8 Monaten Rückfälle. In der Folgezeit von 1-5 Jahren traten keine Rückfälle mehr auf. Bei 15 Hunden waren innerhalb von 8 Jahren wiederholt Rückfälle feststellbar. 47 % Hunde (7/15) mit einer pITP hatten ein Rezidiv in der Arbeit von JANS et al. (1990). Fünf Hunde wurden daraufhin splenektomiert und 4 Patienten blieben nach der Operation in Remission. Der fünfte Hund wurde euthanasiert, nachdem sich die Tc-penie trotz Splenektomie nicht besserte. Zwei Hunde hatten über einen Beobachtungszeitraum von 2 Jahren Rezidive. In keiner dieser beiden letztgenannten Studien wurden mögliche Ursachen für die Rückfälle angegeben. Die Rezidivrate (26%, Konfidenzintervall 9% - 51%) unterschied sich in vorliegender Arbeit nicht von Angaben in der Literatur (40-47%). Beim Vergleich der Rezidivrate zwischen Hunden, die nur mit Prednisolon und Hunden, die zusätzlich zum Prednisolon mit Zytostatika behandelt wurden, konnte kein Unterschied festgestellt werden.

In der akuten Erkrankungsphase, d.h. innerhalb der ersten 14 Tage, überlebten 97% (29/30) der Tiere. Nur ein Hund wurde auf Wunsch der Besitzer nach 5 Behandlungstagen euthanasiert, weil er neurologische Ausfälle entwickelte. Eine mögliche Ursache für die hohe Überlebensrate in der akuten Erkrankungsperiode könnte die Intensivtherapie mit Blutprodukten sein. In der Veterinärmedizin gibt es kaum Angaben über die Effektivität von Plättchentransfusionen bei Hunden mit einer ITP. In der Humanmedizin werden Transfusionen in Form von Plättchen in der Notfallbehandlung bei Anzeichen von lebensbedrohlichen Blutungen empfohlen (BUSSEL und CINES, 2000; GEORG und RIZIVI, 2001). In einer retrospektiven Studie wurde die Effektivität von Plättchentransfusionen bei 11 Menschen mit ITP (idiopathisch und Quinidin-induziert) ausgewertet. Bei 7 Patienten konnte unmittelbar nach der Transfusion ein Anstieg der Tc um 20.000/ μ l oder mehr beobachtet werden. Mit dieser Studie wurde gezeigt, dass Plättchentransfusionen bei Patienten mit ITP die Tc-Zahl steigern und somit das Risiko für lebensbedrohliche Blutungen vermindern kann (CARR et al., 1986).

In der Folgezeit von 15-1684 Tagen überlebten 93% (27/29) der Tiere. Ein Hund entwickelte 6 Tage nach Azathiopringabe eine Pankreatitis mit DIC und wurde daraufhin euthanasiert. Ein weiterer Patient verstarb ca. 1 Jahr nach Erkrankungsbeginn an den Folgen seiner Erkrankung, nachdem er ein Rezidiv entwickelte. In der Arbeit von WILLIAMS und MAGGIO-PRICE (1984) starben bzw. wurden insgesamt 23 von 54 Hunden (43%) mit einer ITP im Verlauf der Erkrankung euthanasiert. Elf der 23 Hunde verstarben in der ersten Erkrankungsperiode. Der Tod war bei 7 Hunden auf schwere intestinale Blutungen zurückzuführen. Ein Hund verstarb aufgrund einer Pneumonie und bei drei Hunden war die Todesursache unbekannt. Drei Hunde wurden in der ersten Erkrankungsperiode euthanasiert. Neun Hunde, die innerhalb eines Zeitraumes von 8 Jahren wiederholt Rezidive aufwiesen starben bzw. wurden innerhalb dieses Zeitraumes euthanasiert. Bei JACKSON und KRUTH (1985) wurden 29% der Hunde wegen der Erkrankung, bzw. wegen Erkrankungen, die auf diese zurückzuführen waren, euthanasiert oder starben. 19% wurden aufgrund anderer Erkrankungen euthanasiert bzw. starben. Nähere Angaben zur Letalität wurden nicht gemacht. In einer weiteren retrospektiven Studie wurden 15 Hunde mit einer pITP verfolgt. Zwei Hunde wurden nach 9 bzw. 12 Monaten aufgrund anderer Erkrankungen euthanasiert. Ein Hund mit rezidivierender ITP wurde auf Wunsch des Besitzers euthanasiert, nachdem sich die Tc-penie trotz Splenektomie nicht besserte (Letalitätsrate 20%) (JANS et al., 1990). Die Letalitätsrate der 30 Patienten mit pITP betrug in vorliegender Arbeit 10% (3/30) mit einem Konfidenzintervall von 2-27%. Sie war somit mit den Angaben von JANS et al. (1990 / 20%)

vergleichbar und lag deutlich unter den Angaben von WILLIAMS und MAGGIO-PRICE (1984 / 43%) und JACKSON und KRUTH (1985 / 29%). Es konnte kein Unterschied hinsichtlich der Letalität beim Vergleich der Behandlungsgruppen Prednisolon und Prednisolon + Zytostatika festgestellt werden.

2. Evans' Syndrom

Hunde, bei denen in dieser Arbeit die Diagnose Evans' Syndrom gestellt wurde (n=14), mussten zusätzlich zum positiven Nachweis Tc-gebundener AK einen positiven Coombs-Test oder eine persistierende Agglutination der Erythrozyten aufweisen. Die Diagnose erfolgte zudem durch Ausschluss sämtlicher Ursachen einer sekundären ITP und sekundären IHA.

2.1 Signalement und Anamnese

Unter den 14 Patienten mit Evans' Syndrom waren 5 verschiedene Rassen vertreten, wobei der Cocker Spaniel (4) mehrfach vorkam. Weiterhin erkrankten 5 Mischlingshunde. In der Literatur werden keine Angaben zur Rasseverteilung bei Hunden mit Evans' Syndrom gemacht.

Das Erkrankungsalter für Hunde mit Evans' Syndrom wird in einem Bereich zwischen 1 und 14 Jahren angegeben, wobei das durchschnittliche Alter bei 7 Jahren liegt (JACKSON und KRUTH, 1985; COCKBURN und TROY, 1986). Der Altersbereich in dieser Gruppe war mit den Angaben in der Literatur nahezu identisch und schwankte zwischen 1 und 14 Jahren (D $6,1 \pm 3,9$; M 6). Somit scheinen Hunde jeden Alters an einem Evans' Syndrom erkranken zu können. In der Humanmedizin scheint die Erkrankung eher bei jüngeren Patienten aufzutreten. Das durchschnittliche Alter wird zwischen 4 und 7,5 Jahren (PUI et al., 1980; WANG, 1988; SAVASAN et al., 1997; BLOUIN et al., 2005) angegeben, wobei nach SOO-CHIN (1992) auch ältere Personen erkranken können (11 - 34 Jahre, M 24,8).

Die Angaben zur Geschlechtsverteilung variieren in den einzelnen Berichten. Bei COCKBURN und TROY (1986) waren bei sehr geringer Fallzahl mehr weibliche (3) als männliche Patienten (1) vertreten. In der Studie von JACKSON und KRUTH (1985) dominierte dagegen das männliche Geschlecht (7/10). Auch in vorliegender Arbeit waren mehr männliche (9/14) als weibliche Tiere vertreten. In der Humanmedizin variieren ebenfalls die Angaben über die Geschlechtsverteilung. Bei SOO-CHIN (1992) dominierte das Auftreten bei Frauen (10/12). In zwei Studien erkrankten vor allem Jungen (SAVASAN et al., 1997: 10/11; BLOUIN et al., 2005: 20/36).

Die häufigsten Symptome, die von den Besitzern bemerkt wurden, waren Apathie, Inappetenz und Blutungen. In der Studie von JACKSON und KRUTH (1985) wurden ähnliche Symptome von den Besitzern bemerkt: Apathie, Lethargie, Anorexie und Blutungsanzeichen wie Hämaturie, Blutungen aus Maul und Nase und Blut im Kot. Die Erkrankungsdauer wurde in vorliegender Untersuchung mit 2-6 Tagen (M 2) angegeben. Kein Patient war vorherichtlich im Ausland und die letzte Impfung lag bei 12 Hunden (n=13) länger als einen Monat zurück. Ein Patient wurde 4 Wochen vor Vorstellung geimpft. Ein Hund wurde vorherichtlich mit Trimethoprim-Sulfonamid vorbehandelt. Das Medikament wurde jedoch 3 Wochen vor Vorstellung abgesetzt.

2.2 Klinische Untersuchung

In der Studie von JACKSON und KRUTH (1985) wurden bei der Allgemeinuntersuchung folgende Symptome bei Hunden mit Evans' Syndrom festgestellt: blasse Schleimhäute, Ikterus, Mattigkeit, erhöhte Körpertemperatur und Blutungen (Meläna, frisches Blut im Stuhlgang, Petechien, vaginale Blutungen, Hämaturie, Hyphäma, Epistaxis). In vorliegender Arbeit wurden nahezu die gleichen Symptome festgestellt: Mattigkeit (9/14), erhöhte Rektaltemperatur (6/14) und Blutungen (6/14). Bei den Blutungen handelte es sich um Petechien in Haut und/oder Schleimhäuten, Ekchymosen, Hämatome, Meläna, Hyphäma und Hyposphagma. Weitere auffallende Befunde waren eine geringgradige Vergrößerung der Lymphknoten (5/14), Milz und / oder Leber (7/14). In verschiedenen veterinär- und humanmedizinischen Untersuchungen konnte bei Patienten mit Evans' Syndrom ebenfalls eine Splenomegalie, Hepatomegalie und Lymphadenopathie beobachtet werden (PUI et al., 1980; JACKSON und KRUTH, 1985; SAVASAN et al., 1997). In der humanmedizinischen Studie von SAVASAN et al. (1997) zeigten 6 von 11 Patienten mit Evans' Syndrom eine Hepatosplenomegalie und / oder generalisierte Lymphadenopathie. Die mikroskopische Auswertung der Gewebeproben ergab eine lymphoide Hyperplasie dieser Organe. Weiterhin beobachtete man bei einigen Patienten, dass bei Verschlimmerung der Zytopenien diese auch mit einer Vergrößerung der Milz und / oder Lymphknoten einhergingen. Die Autoren deuteten diese Befunde als eine allgemeine Immundysregulation bei Patienten mit Evans' Syndrom.

2.3 Laboruntersuchungen

Am Tag der Erstvorstellung lagen die Tc zwischen 0,7 und 154 G/l (M 18), wobei 64% der Patienten (9/14) eine Tc-Zahl ≤ 30 G/l aufwiesen. Bei allen Hunden mit Blutungen (n=6) waren die Tc in einem Bereich ≤ 30 G/l. In der Literatur werden folgende Angaben zu den Plättchen am Tag der Erstvorstellung bei Hunden mit Evans' Syndrom gegeben: 10.000 - 30.000/ μ l, D 18,5 (JACKSON und KRUTH, 1985).

86% der Patienten (12/14) litten unter einer Anämie mit einem Hkt von 0,11-0,28 l/l (M 0,16). Vier der 12 anämischen Hunde hatten bei der Allgemeinuntersuchung Blutungen. Eine Hypoproteinämie und Hypoalbuminämie lag bei 2 Patienten vor. Acht Hunde mit Anämie wiesen vermutlich eine hämolytische Anämie auf. In der klinischen Chemie zeigten 7 der 8 Patienten eine Bilirubin-Erhöhung und ein Hund ein hämolytisches Plasma, was auf eine extra- bzw. intravaskuläre Hämolyse hindeutet. Sechs Hunde wurden in vorliegender Arbeit in das Hauptsymptom Blutungen eingeteilt. Ein Patient wies zusätzlich eine Bilirubin-Erhöhung auf. Eine Aufteilung der Patienten mit Evans' Syndrom zwischen Hunden mit Hauptsymptomatik Blutung oder hämolytische Anämie konnte in der Literatur nicht gefunden werden.

Bei allen 14 Patienten mit Evans' Syndrom lag eine makroskopische Objektträgeragglutination vor, die bei zwei Hunden persistierte.

Obwohl man eine regenerative Anämie bei einer IHA erwartet, haben mehr als ein Drittel aller Hunde eine nichtregenerative Anämie zum Zeitpunkt ihrer Vorstellung (KLAG et al., 1993; STOKOL et al., 2000). Der Erkrankungsverlauf kann perakut verlaufen, so dass nicht genügend Zeit für eine regenerative Antwort bleibt. Weiterhin könnten AK gegen erythroide Vorläuferzellen gerichtet sein, wodurch keine Normoblasten und Retikulozyten gebildet werden. Eine weitere Erklärung wäre, dass die IHA eventuell die Mikroumgebung des Knochenmarks verändert und dadurch die Erythropoese verhindert (GIGER, 2005). Zum Untersuchungszeitpunkt hatten 6 von 13 Patienten mit Evans' Syndrom eine nichtregenerative und 7 Hunde eine regenerative Anämie. Fünf der 6 Hunde mit nichtregenerativer Anämie wiesen eine hämolytische Anämie auf und bei einem Hund standen Blutungen im Vordergrund.

Neun Hunde hatten in vorliegender Arbeit eine Leukozytose mit Werten zwischen 15,3 und 39,0 G/l (M 26,6). Eine Leukozytose kommt häufig bei einer IHA vor. Die Leukozytose könnte eine zytokinvermittelte Folge der Entzündungen und Nekrosen sein, die spezifisch für eine IHA sind (GIGER, 2005). Bei JACKSON und KRUTH (1985) schwankte die

Leukozytenzahl bei 10 Hunden mit Evans' Syndrom zwischen 8,7 – 43,7 G/l (D 24,3). Bei Menschen mit Evans' Syndrom wird im Differentialblutbild häufig eine Neutropenie beobachtet (PUI et al., 1980; WANG, 1988; SAVASAN et al., 1997). In veterinärmedizinischen Arbeiten bei Hunden dagegen wurde bisher noch nicht von einer Neutropenie berichtet. Häufiger werden eine Neutrophilie mit Linksverschiebung, Monozytose und Lymphopenie beobachtet (JACKSON und KRUTH, 1985).

Die Gerinnung wurde bei 13 der 14 Patienten bestimmt, wobei die PT bei allen und die aPTT bei 12 Tieren im Normbereich lag. Die verlängerte aPTT des einen Patienten könnte zum einen auf eine beginnende DIC deuten oder sie könnte auch durch die Gefrierschrankaufbewahrung der Probe bedingt sein (siehe Kapitel. V 1.4, RIZZO et al., 2004).

Ein auffallender Befund in der klinischen Chemie war eine Bilirubin-Erhöhung bei 8 von 14 Hunden, die bei allen Patienten in Zusammenhang mit einer hämolytischen Anämie gebracht wurde. Insgesamt 10 Hunde zeigten erhöhte Leberenzyme, wobei die AP allein bei 8 Tieren erhöht war. Zwei Hunde wurden vorberichtlich mit Glukokortikoiden vorbehandelt. Bei Hunden mit einer IHA wird häufig über eine Erhöhung der Leberenzyme berichtet, auch vor Beginn der Steroidtherapie. Pathologische Untersuchungen bei Hunden mit schweren Formen einer IHA ergaben starke Nekrosen und Entzündungen in der Leber und anderen Geweben (McMANUS und CRAIG, 2001).

Das Knochenmark wurde nur bei zwei von 14 Hunden untersucht. Bei einem Patienten erfolgte die Untersuchung vor einer Vincristingabe und bei dem anderen im Rahmen der Abklärung am ersten Untersuchungstag. In beiden Ausstrichen waren reichlich Zellen der Erythropoese mit ungestörter Ausreifung sowie Megakaryozyten zu sehen. In Untersuchungen der Humanmedizin konnte bei Patienten mit Evans' Syndrom ebenfalls ein aktives Knochenmark festgestellt werden (PUI et al., 1980; SOO-CHIN, 1992).

2.4 Therapie

Elf Hunde (n=14) mit Evans' Syndrom wurden zur Ruhighaltung und Intensivbetreuung über einen Zeitraum von 2-14 Tagen (M 7) stationär aufgenommen. Bei 11 Patienten mussten über einen Zeitraum von 1-6 Tagen (M 3) 1-6 Bluttransfusionen durchgeführt werden. Aufgrund einer ausgeprägten Anämie (Hkt < 0,17 l/l) wurde 9 Hunden Erythrozytenkonzentrat verabreicht, wobei 8 Patienten unter dem Hauptsymptom hämolytische Anämie litten. Wenn eine Hypoxie entsteht, die durch eine schwere Anämie mit einem schnell auf ein kritisches

Niveau sinkenden Hkt bedingt ist, sind Erythrozytenprodukte von Nutzen. Die hohe Sauerstofftransportkapazität der transfundierten Zellen kann für wenige Tage ausreichend sein, bis das Tier auf andere Therapiearten anspricht (GIGER, 2005). Sieben Hunde mit einer Anämie (Hkt < 0,32 l/l) und einer ausgeprägten Tc-penie (Tc-Zahl < 32,1 G/l) erhielten frisches Vollblut. Drei Patienten, denen frisches Vollblut verabreicht wurde, zeigten zum Zeitpunkt der Transfusion Blutungen. Bei JACKSON und KRUTH (1985) wurden 4 Hunde mit Vollblut transfundiert, wodurch bei zwei Hunden der Hkt anstieg und nicht wieder sank. Bei einem Hund stieg der Hkt kurz nach der Bluttransfusion an, sank jedoch für zwei Tage, bevor er wieder anstieg. Beim vierten Hund sank der Hkt am 2. Tag auf seinen Ausgangswert. Alle Hunde wurden in vorliegender Arbeit immunsuppressiv mit Prednisolon behandelt. Fünf Patienten erhielten zusätzlich Azathioprin, 2 Hunde Ciclosporin und ein Hund Vincristin. In der Studie von JACKSON und KRUTH (1985) war Prednison das am häufigsten genutzte Medikament zur Behandlung der Gruppe mit IHA und ITP, gefolgt von Vincristin, Cyclophosphamid, Azathioprin und Dexamethason. Zwei Hunde wurden splenektomiert.

2.5 Verlauf

Von 11 Hunden mit einer Tc-Zahl < 50 G/l erreichten alle Patienten nach 2-13 Tagen (M 6) eine Tc-Zahl > 50 G/l. Innerhalb eines Zeitraumes von 2-18 Tagen ($D 8,7 \pm 4,1$; M 8) stiegen die Tc bei 12 von 13 Tieren mit einer Tc-penie in den Referenzbereich (> 150 G/l). Ein Hund erreichte diesen Wert nie. Bei JACKSON und KRUTH (1985) benötigten 10 Hunde mit Evans' Syndrom einen Zeitraum von 2-10 Tagen (D 7), um auf Tc-Zahlen > 100 G/l anzusteigen. Der Anstieg der Tc war in unserer Arbeit somit vergleichbar mit den Ergebnissen des zuvor genannten Autors. Eine Thrombozytose entwickelten 6 Patienten innerhalb von 6-18 Tagen (M 9,5) nach Beginn der immunsuppressiven Therapie. Die Tc schwankten in Bereichen zwischen 502 G/l und 788 G/l (M 588). Von diesen Tieren wurden 3 Hunde nur mit Prednisolon, zwei Hunde zusätzlich mit Azathioprin und ein Hund zusätzlich mit Vincristin behandelt. Auch in der Erkrankungsgruppe pITP entwickelten 3 Hunde im ähnlichen Zeitrahmen (8-15 Tage, M 12) nach immunsuppressiver Therapie eine Thrombozytose. Die Medikamentenkombinationen waren die gleichen wie bei den Patienten mit Evans' Syndrom. Berichte über die Entwicklung einer Thrombozytose bei Patienten mit ITP nach Gabe von Glukokortikoiden oder Azathioprin konnten nicht gefunden werden. Beim Vincristin dagegen ist es bekannt, dass es eine Thrombozytose verursachen kann. Es soll zum

einen die Thrombopoese stimulieren und zum anderen die Fragmentierung der Megakaryozyten beschleunigen (LEWIS, 2000; ROZANSKI et al., 2002).

Zehn von 13 Patienten mit einem Hkt $< 0,38$ l/l hatten innerhalb von 23-270 Tagen (D $67,2 \pm 76,5$; M 38,5) einen Anstieg des Hkt über den Referenzbereich. Bei zwei Patienten stieg der Hkt innerhalb von 12 und 40 Tagen mit Ausgangswerten von $0,11$ l/l und $0,17$ l/l auf $0,19$ l/l und $0,35$ l/l. Der weitere Verlauf dieser Tiere war unbekannt. Ein Hund erreichte den Referenzbereich nie, da er nach 6 Behandlungstagen euthanasiert wurde. In der Studie von JACKSON und KRUTH (1985) erreichten 10 Hunde mit Evans' Syndrom einen Anstieg des Hkt auf $> 0,3$ l/l innerhalb von 7-49 Tagen (D 21). In vorliegender Arbeit erholten sich die Erythrozytenzahlen nach einem längeren Zeitraum, jedoch war der Hkt mit $0,38$ l/l auch höher angesetzt.

Nicht alle Patienten mit Evans' Syndrom scheinen immer gleichzeitig unter einer Anämie und Tc-penie zu leiden. In vorliegender Arbeit litten zwei Hunde jeweils nur unter einer Anämie bzw. Tc-penie. Nach WANG (1988) weisen Patienten mit Evans' Syndrom eine Fehlfunktion in ihrer Immunregulation auf, in deren Folge eine Vielfalt an AK gebildet werden, die gegen verschiedene Zielantigene gerichtet sind. Eine mögliche Erklärung, dass AK gegen Erythrozyten oder Tc gebildet werden, jedoch keine Anämie oder Tc-penie daraus resultiert, wäre, dass die AK-Produktion nicht gleichstark gegen die verschiedenen Zielantigene gerichtet ist. Vermutlich würden weitaus mehr Patienten mit einem Evans' Syndrom diagnostiziert werden, wenn bei einer Tc-penie bzw. Anämie immer beide AK-Nachweise (Coombs-Test, Tc-gebundene AK) durchgeführt werden würden.

Zehn Patienten wurden über einen Zeitraum von 208-1880 Tagen (M 375) beobachtet. Von diesen 10 Hunden erlitten 7 Tiere (70%) ihren ersten Rückfall nach 16-581 Tagen (M 82), wobei einige Hunde mehrere Rückfälle zeigten. In 8 Fällen konnte keine Ursache gefunden werden. In zwei Fällen wurden die Medikamente abgesetzt und in einem Fall entstand es, nachdem die Medikamentendosis reduziert wurde. In vorliegender Arbeit hatten die Hunde häufiger ein Rezidiv mit Tc-Abfall ($n=8$) als ein Rezidiv mit Hkt-Abfall ($n=1$). In zwei Fällen ging der Rückfall gleichzeitig mit einer Erniedrigung von Tc-Zahl und Hkt einher. In einer anderen Arbeit sprachen 90% der Hunde anfänglich auf die Therapie an, doch 75 % dieser Patienten erlitten kurz danach ein Rezidiv. Die Hälfte der Tiere erlitt einen Abfall der Tc, bei der anderen Hälfte der Patienten sanken Hkt- und Tc-Werte (JACKSON und KRUTH, 1985). In *humanmedizinischen* Untersuchungen wurde festgestellt, dass Patienten mit Evans' Syndrom häufig einen Rückfall mit Abfall der Tc-Zahl zeigen (PUI et al., 1980; WANG, 1988). In vorliegender Arbeit konnte gezeigt werden, dass Hunde, die gleichzeitig an einer

pITP und pIHA erkranken, eine bedeutend höhere Rezidivrate (70%) haben im Gegensatz zu Hunden, die nur unter einer pITP leiden (Rezidivrate 26%), obwohl sich die Behandlung in beiden Erkrankungsgruppen nicht wesentlich unterschied. Eine mögliche Erklärung für diesen Unterschied könnte die stärkere Immundysregulation beim Evans' Syndrom im Gegensatz zur pITP sein.

Am Ende des Beobachtungszeitraumes wurden 4 Hunde (n=14) nicht mehr behandelt. Sieben Patienten standen noch unter Therapie, wobei 4 Hunde mit Prednisolon, zwei Tiere zusätzlich mit Azathioprin und ein Hund zusätzlich mit Ciclosporin behandelt wurde. Bei einem Patienten war aus den Krankenunterlagen nicht zu entnehmen, ob er am Ende seines Beobachtungszeitraumes noch unter Prednisolon-Therapie stand oder nicht. In der Arbeit von JACKSON und KRUTH (1985) waren am Ende des Beobachtungszeitraumes nur noch 10% der Patienten am Leben. Diese benötigten keine weitere Therapie mehr.

Innerhalb der ersten 14 Tage konnte in dieser retrospektiven Arbeit eine Überlebensrate von 93% (13/14) festgestellt werden. In der Folgezeit überlebten alle Hunde. Die Letalitätsrate der 14 Patienten mit Evans' Syndrom betrug 7% (Konfidenzintervall 0,2% – 34%). In der Studie von JACKSON und KRUTH (1985) wurde die Letalitätsrate mit 80% (8/10) angegeben. Die hohe Letalität wurde damit begründet, dass viele Hunde an einer Grundkrankheit litten (Parvovirose, Endokarditis, systemische pyogranulomatöse Entzündung, Phäochromozytom), wobei in dieser Studie primäre und sekundäre Erkrankungsformen nicht voneinander getrennt waren.

3. **Sekundäre immunbedingte Thrombozytopenie (sITP) und sITP in Kombination mit sekundärer immunhämolytischer Anämie (sIHA)**

Verschiedene Infektionserkrankungen, Neoplasien und Medikamente können eine Antikörperbildung auslösen und zu einer sekundären ITP (sITP) führen (KOHN und GIGER, 2001; BROOKS und CATALFAMO, 2005).

Bei insgesamt 36 Hunden wurde in vorliegender Arbeit eine sITP vermutet. Acht Patienten (22%) litten an einer Neoplasie, 23 (64%) an einer Infektionskrankheit und ein Hund (3%) entwickelte die ITP kurz nach einer Bluttransfusion. Bei zwei Patienten (6%) vermutete man, dass die ITP durch Medikamente ausgelöst wurde und bei einem weiteren (3%), dass er unter einem SLE litt. Bei einem Hund (3%) vermutete man ebenfalls eine Grunderkrankung, konnte jedoch die Ursache nicht feststellen.

Eine ITP ist bei Menschen und Hunden mit lymphoproliferativen und soliden Tumoren gut dokumentiert (LEWIS und MEYERS, 1996a). In einer veterinärmedizinischen Untersuchung wurden bei sieben Hunden mit soliden Tumoren Tc-gebundene AK mittels direktem Immunfluoreszenztest und PF-3-Test festgestellt. Die Hunde waren an folgenden Neoplasien erkrankt: Mammatumore (2), Mastzelltumor (1), Hämangiosarkom (2), nasales Adenokarzinom (1) und Fibrosarkom (1) (HELFAND et al., 1984a). In vorliegender Arbeit hatten 8 Hunde mit einer Neoplasie Tc-gebundene AK. Bei den Neoplasien handelte es sich in 3 Fällen um ein Lymphom. Weitere Tumore waren je ein Leber- und Milztumor, eine myeloische Leukämie, ein Mammatumor und ein Hämangiosarkom. Die Tc-Zahl lag bei diesen Patienten in einem Bereich zwischen 2,9 und 89,0 G/l (M 15,4). In der zuvor genannten Studie wurden folgende Plättchenzahlen bei Erstvorstellung festgestellt: $\bar{O} 82.429 \pm 28.495/\mu\text{l}$ (HELFAND et al., 1984a).

Eine bakterielle Infektion im Zusammenhang mit einer ITP wurde bisher bei folgenden Erkrankungen in der Literatur beschrieben: Ehrlichiose (CODNER et al., 1985; HARRUS et al., 1996; GRINDEM et al., 1999; ENGELBRECHT, 2001), Rocky Mountain Spotted Fever (GRINDEM et al., 1999), Entzündung der oberen Atemwege (JACKSON und KRUTH, 1985), chronische Otitis, Gingivitis, Sinusitis, Wundinfektion und Endometritis (WILKINS et al., 1973). An einer bakteriellen Infektionserkrankung waren in vorliegender Arbeit insgesamt 16 Hunde erkrankt. Am häufigsten wurde eine Ehrlichiose (n=7) diagnostiziert. Weitere bakterielle Infektionserkrankungen, die auftraten waren: Leptospirose, Borreliose, Endometritis, Pyometra, Infektion nach Bißverletzung, Abszess, Prostatitis und eine Wundinfektion.

Auch Infektionserkrankungen, die durch Protozoen und Nematoden bedingt sind, können eine sITP auslösen. GOULD und McINNES (1999) wiesen mit einem Immunfluoreszenztest Tc-gebundene AK bei einem Weimaraner nach, der mit *Angiostrongylus vasorum* infiziert war. Bei LEWIS et al. (1995b) konnten mit Hilfe des ELISA plättchengebundene AK bei Hunden, die mit Babesien und Dirofilarien infiziert waren, nachgewiesen werden. In vorliegender Arbeit waren 7 Hunde mit Babesien infiziert, wobei zwei Hunde zusätzlich einen positiven Leishmaniose-Titer und ein Hund einen positiven Ehrlichiose-Titer aufwiesen. Die Tc lagen am Tag der Erstvorstellung zwischen 5,0-119,0 G/l (M 16,6) und der Hkt zwischen 0,20-0,46 l/l (M 0,30).

In der Human- und Veterinärmedizin werden eine Vielfalt an Medikamenten beschrieben, die eine medikamenteninduzierte ITP auslösen können. Zu diesen Medikamenten zählen auch Östrogene und nichtsteroidale Antiphlogistika (GEORG und RIZIVI, 2001; ZIMMERMAN,

2000). Die Entwicklung einer ITP wurde in dieser Arbeit bei zwei Hunden im Zusammenhang mit Medikamenteneinnahmen vermutet (Östrogene, Diclofenac). Die Bildung einer ITP nach einer Bluttransfusion wird bei Hunden sehr selten beschrieben (KRISTENSEN et al., 1994b; LEWIS et al., 1995b). In unserer Studie konnten bei einem Hund nach einer Bluttransfusion Tc-gebundene AK nachgewiesen werden.

Eine weitere Ursache für einen positiven Nachweis Tc-gebundener AK ist ein SLE. Die ITP kann eine der zahlreichen Komponenten bei Hunden mit dieser Erkrankung sein. In verschiedenen Studien über ITP, litten die Hunde unter einem SLE (WILKINS et al., 1973; JACKSON und KRUTH, 1985; KRISTENSEN et al., 1994b; LEWIS et al., 1995b). In unserer Arbeit wurde bei einem Hund ein SLE vermutet.

Neun Hunde mit einer Grunderkrankung hatten zusätzlich zum positiven Nachweis Tc-gebundener AK einen positiven Coombs-Test. Der Auslöser für die immunbedingte Zerstörung der Plättchen und Erythrozyten wurde bei diesen Patienten aufgrund folgender Grundkrankheiten vermutet: Stumpfyometra, Ehrlichiose, Babesiose, Leishmaniose, Ehrlichiose/Borreliose, Leishmaniose/Babesiose, malignes Lymphom und lymphatische Leukämie. Nur in einer weiteren Arbeit wurden ebenfalls Patienten (6 von 10 Hunden mit Evans' Syndrom) mit einer ITP und IHA beschrieben, bei denen eine zugrunde liegende Ursache vermutet wurde. Folgende Ursachen und Grundkrankheiten wurden dabei von den Autoren angegeben: Impfung, Parvovirose, Endokarditis, systemische pyogranulomatöse Entzündung, Phäochromozytom (JACKSON und KRUTH, 1985). In vorliegender Arbeit wurde der Coombs-Test bei 12 von 36 Hunden mit einer sITP durchgeführt. Vermutlich wäre die Anzahl der Patienten mit einer sITP und sIHA wesentlich höher, wenn immer beide Nachweisverfahren durchgeführt würden.