

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

**Okuläre Manifestation systemischer Erkrankungen  
beim Hund**

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

vorgelegt von  
**Michael Büthe**  
Tierarzt aus München

Berlin 2012

Journal-Nr:3578

Gedruckt mit Genehmigung des Fachbereichs Veterinärmedizin  
der Freien Universität Berlin

Dekan: Univ.-Prof. Dr. Leo Brunnberg  
Erster Gutachter: Prof. Dr. Corinna Eule  
Zweiter Gutachter: Prof. Dr. Robert Klopfleisch  
Dritter Gutachter: Univ.-Prof. Dr. Barbara Kohn

*Deskriptoren (nach CAB-Thesaurus):*

dogs; systemic diseases; infectious disease; eye disease; anaemia;  
thrombocytopenia; retina; eyes; uveitis

Tag der Promotion: 14.12.2012

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: 978-3-86387-256-4

**Zugl.: Berlin, Freie Univ., Diss., 2012**

Dissertation, Freie Universität Berlin

**D 188**

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 2012

Choriner Str. 85 - 10119 Berlin

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

*„Augenranke führen den Allgemeinanzt und den Augenzanzt zueinander“*

*Prof. Dr. Roland Brückner (Basel)*



*Meiner Mutter*



|             |   |           |
|-------------|---|-----------|
| <b>I.</b>   | <b>Einleitung .....</b>   | <b>1</b>  |
| <b>II.</b>  | <b>Literaturübersicht.....</b>  | <b>1</b>  |
| II.1        | Ophthalmologische Grundlagen .....  | 1         |
| II.1.1      | Anatomie und Physiologie des Auges .....  | 1         |
| II.1.2      | Die Blut-Augen-Schranken .....  | 3         |
| II.1.2.1    | Die Blut-Kammerwasser-Schranke .....  | 3         |
| II.1.2.2    | Die Blut-Retina-Schranke .....  | 4         |
| II.1.3      | Pathophysiologie intraokularer Entzündungen .....   | 5         |
| II.1.3.1    | Das Immunprivileg des Auges .....   | 5         |
| II.1.3.2    | Entzündungsformen der vorderen Augenkammer.....   | 6         |
| II.1.3.3    | Erworbene und nicht erblich bedingte entzündliche und nicht entzündliche Veränderungen der hinteren Augenabschnitte ..... | 9         |
| II.2        | Ausgewählte Laborwertveränderungen und systemische Erkrankungen mit okulärer Manifestation .....                          | 11        |
| II.2.1      | Anämie .....  | 11        |
| II.2.1.1    | Klassifizierung und Einteilung von Anämien.....   | 11        |
| II.2.2      | Thrombozytopenie.....   | 17        |
| II.2.3      | Ophthalmologische Befunde bei Anämie und Thrombozytopenie.....  | 18        |
| II.3        | Ausgewählte Infektionskrankheiten .....   | 19        |
| II.3.1      | Canine granulozytäre Anaplasmose.....   | 19        |
| II.3.2      | Canine monozytäre Ehrlichiose (CME) .....   | 20        |
| II.3.3      | Leishmaniose .....  | 22        |
| II.3.4      | Leptospirose .....  | 23        |
| II.3.5      | Parvovirose.....  | 26        |
| <b>III.</b> | <b>Material und Methoden .....</b>  | <b>27</b> |
| III.1       | Patientengut .....  | 27        |
| III.2       | Einschlusskriterien.....  | 28        |
| III.2.1     | Laborwertveränderungen .....  | 28        |
| III.2.1.1   | Anämie .....  | 28        |
| III.2.1.2   | Thrombozytopenie.....   | 28        |
| III.2.2     | Infektions- und Immunerkrankungen.....  | 28        |
| III.2.2.1   | Leptospirose .....  | 29        |
| III.2.2.2   | Anaplasmose.....  | 29        |
| III.2.2.3   | Parvovirose.....  | 29        |
| III.2.2.4   | Leishmaniose .....  | 29        |
| III.2.2.5   | Primäre (auto)immunhämolytische Anämie.....   | 30        |
| III.2.2.6   | Sekundäre immunhämolytische Anämie .....  | 30        |

|            |  |           |
|------------|--|-----------|
| III.2.2.7  | Primäre immunbedingte Thrombozytopenie.....              | 30        |
| III.2.2.8  | Sekundäre immunbedingte Thrombozytopenie.....            | 30        |
| III.3      | Untersuchungsmethoden .....                              | 30        |
| III.3.1    | Internistische Untersuchungsmethoden .....               | 30        |
| III.3.2    | Laboruntersuchungen.....                                 | 31        |
| III.3.2.1  | Hämatologie .....  | 31        |
| III.3.2.2  | Blutchemie.....  | 31        |
| III.3.2.3  | Plasmatische Gerinnung .....                             | 32        |
| III.3.2.4  | Externe Laboruntersuchungen .....                        | 32        |
| III.3.3    | Ophthalmologische Untersuchungsmethoden.....             | 33        |
| III.3.3.1  | Tonometrie .....   | 33        |
| III.3.3.2  | Spaltlampenuntersuchung.....                             | 33        |
| III.3.3.3  | Hintere Augenkammer und Glaskörper .....                 | 33        |
| III.3.3.4  | Funduskopie.....   | 33        |
| III.4      | Statistische Auswertung .....                            | 34        |
| <b>IV.</b> | <b>Ergebnisse .....</b>                                  | <b>34</b> |
| IV.1       | Signalement.....   | 34        |
| IV.2       | Augenbefunde bei 114 untersuchten Hunden .....           | 35        |
| IV.3       | Diagnosegruppen .....                                    | 40        |
| IV.3.1     | Auswertung der Diagnosegruppen .....                     | 41        |
| IV.3.1.1   | Primäre immunhämolytische Anämie (n=14).....             | 41        |
| IV.3.1.2   | Primäre immunbedingte Thrombozytopenie (n=14) .....      | 43        |
| IV.3.1.3   | Leptospirose (n=14) .....                                | 44        |
| IV.3.1.4   | Hunde mit Verdacht auf Leptospiroseinfektion (n=6) ..... | 45        |
| IV.3.1.5   | Hunde mit Tumorerkrankungen (n=13) .....                 | 46        |
| IV.3.1.6   | Parvovirose (n=7) .....                                  | 46        |
| IV.3.1.7   | Anaplasiose (n=5) .....                                  | 47        |
| IV.3.1.8   | Leishmaniose (n=5).....                                  | 47        |
| IV.3.1.9   | Hunde mit Leber und/oder Nierenversagen (n=11) .....     | 48        |
| IV.3.1.10  | Hunde mit Cumarinintoxikation (n=3) .....                | 49        |
| IV.3.1.11  | Hunde mit Mehrfachinfektionen (n=3) .....                | 50        |
| IV.3.1.12  | Hündinnen mit eitriger Gebärmutterentzündung (n=3).....  | 50        |
| IV.3.1.13  | Ehrlichiose (n=2) .....                                  | 51        |
| IV.3.1.14  | Hunde mit systemischer Protothekose (n=2).....           | 51        |
| IV.3.1.15  | Ein Hund mit Pneumonie .....                             | 52        |
| IV.3.1.16  | Ein Hund mit Pankreatitis .....                          | 52        |



|              |   |           |
|--------------|---|-----------|
| IV.3.1.17    | Ein Hund mit diabetischer Ketoazidose .....                                     | 52        |
| IV.3.1.18    | Ein Hund mit Polytrauma .....   | 52        |
| IV.3.1.19    | Ein Hund mit Blutungsanämie .....   | 53        |
| IV.3.1.20    | Ein Hund mit Evans´ Syndrom .....   | 53        |
| IV.3.1.21    | Ein Hund mit <i>Dirofilaria immitis</i> Infektion .....                         | 53        |
| IV.3.1.22    | Ein Hund mit Panzytopenie .....   | 53        |
| IV.3.1.23    | Ein Hund mit primärer Polyzythämie .....  | 54        |
| IV.3.1.24    | Ein Hund mit Bartonellose .....   | 54        |
| IV.3.2       | Auswertung der untersuchten Tiere nach Hämatokrit und<br>Thrombozytenzahl ..... | 55        |
| <b>V.</b>    | <b>Diskussion</b> .....   | <b>60</b> |
| V.1          | Limitationen der Untersuchung .....   | 61        |
| V.2          | Einfluss von Hämatokrit und Thrombozytenzahl auf<br>Augenveränderungen .....    | 61        |
| V.3          | Augenveränderungen bei Leptospirose .....                                       | 65        |
| V.4          | Augenveränderungen bei Tumorerkrankungen .....                                  | 66        |
| V.5          | Augenveränderungen bei Parvovirose .....  | 67        |
| V.6          | Augenveränderungen bei Leishmaniose .....                                       | 68        |
| V.7          | Augenveränderungen bei Anaplasiose .....  | 68        |
| <b>VI.</b>   | <b>Zusammenfassung</b> .....  | <b>69</b> |
| <b>VII.</b>  | <b>Summary</b> .....  | <b>70</b> |
| <b>VIII.</b> | <b>Anhang</b> .....   | <b>71</b> |
| VIII.1       | Externe Laboratorien .....  | 71        |
| VIII.2       | Signalement der untersuchten Hunde .....  | 72        |
| VIII.3       | Literaturverzeichnis .....  | 76        |
| VIII.4       | Publikationsverzeichnis .....   | 120       |
| VIII.5       | Danksagung .....  | 120       |
| VIII.6       | Selbständigkeitserklärung .....   | 121       |

## Verzeichnis verwendeter Abkürzungen

|           |  |
|-----------|--|
| µmol/l    | Mikromol pro Liter                           |
| a         | Jahre  |
| A.        | Arteria /Anaplasma                           |
| Abb.      | Abbildung                                    |
| ACAID     | anterior chamber-associated immune deviation |
| AID       | anemia of infectious disease                 |
| AIHA      | autoimmunhämolytische Anämie                 |
| ALT       | Alanin-Amino Transferase                     |
| ANI       | akute Niereninsuffizienz                     |
| AP        | alkalische Phosphatase                       |
| AqH       | aqueous humor                                |
| BAB       | blood aqueous barrier                        |
| BfR       | Bundesinstitut für Risikobewertung           |
| Bili      | Bilirubin                                    |
| BRB       | blood retina barrier                         |
| BSH       | Berner Sennenhund                            |
| bzw.      | beziehungsweise                              |
| CGA       | canine granulozytäre Anaplasiose             |
| CME       | canine monozytäre Ehrlichiose                |
| CNI       | chronische Niereninsuffizienz                |
| CPV       | canines Parvovirus                           |
| CSF       | cerebrospinale fluid                         |
| DIC       | disseminierte intravasale Koagulopathie      |
| DSH       | Deutscher Schäferhund                        |
| E.        | Ehrlichia                                    |
| EDTA      | Ethylendiamintetraessigsäure                 |
| ELISA     | enzyme-linked immunosorbent assay            |
| ERU       | equine recurrent uveitis                     |
| ff        | und folgend                                  |
| fl        | Femtoliter                                   |
| g/l       | Gramm pro Liter                              |
| G/l       | Giga pro Liter                               |
| ggr.      | geringgradig                                 |
| GLDH      | Glutamatdehydrogenase                        |
| h         | Stunden                                      |
| HGB       | Hämoglobin                                   |
| HGE       | humane granulozytäre Ehrlichiose             |
| HKT       | Hämatokrit                                   |
| ICCT      | infectious canine cyclic thrombocytopenia    |
| IFN-γ     | Interferon                                   |
| IHA       | immunhämolytische Anämie                     |
| Inc.      | Incorporated                                 |
| IOP       | intraocular pressure                         |
| ITP       | immunbedingte Thrombozytopenie               |
| IU        | international units                          |
| JRT       | Jack Russel Terrier                          |
| L.        | Leptospira / Leishmania                      |
| LIU       | linseninduzierte Uveitis                     |
| M:E-Ratio | (myeloid : erythroid)-Verhältnis             |

|                |  |
|----------------|--|
| MAT            | Mikroagglutinations Antikörper Test                        |
| MCHC           | mean corpuscular hemoglobin concentration                  |
| MCV            | mean corpuscular volume                                    |
| min            | Minuten  |
| mmHg           | Millimeter Quecksilbersäule                                |
| mmol/l         | millimol pro Liter   |
| MPS            | Mononukleäres Phagozytensystem                             |
| MPV            | mean platelet volume                                       |
| NO             | Nervus opticus   |
| obB            | ohne besonderen Befund                                     |
| OCT            | optical coherence tomography                               |
| OIE            | World Organisation for Animal Health                       |
| PCR            | Polymerase-Kettenreaktion                                  |
| pg             | Picogramm  |
| piHA           | primäre immunbedingte hämolytische Anämie                  |
| pITP           | primäre immunbedingte Thrombozytopenie                     |
| P-LCR          | platelet large cell ratio                                  |
| PLT            | platelets  |
| PRCA           | pure red cell aplasia                                      |
| PT             | Prothrombinzeit  |
| PTT            | partielle Thromboplastinzeit                               |
| RBC            | red blood cell count                                       |
| RDW            | red cell distribution width                                |
| RDW-CV         | red blood cell distribution width coefficient of variation |
| resp.          | respektive   |
| RNA            | Ribonukleinsäure   |
| RVO            | retinal vein occlusion                                     |
| s.             | siehe  |
| S.             | Seite  |
| sec            | Sekunden   |
| siHA           | sekundäre immunbedingte hämolytische Anämie                |
| sITP           | sekundäre immunbedingte Thrombozytopenie                   |
| SLE            | systemischer Lupus erythematodes                           |
| T/l            | Terra pro Liter  |
| Tab.           | Tabelle  |
| TGF- $\beta$ 2 | transforming growth factor                                 |
| TRP            | tyrosin related protein                                    |
| TSP            | Thrombospondin   |
| TT             | Thrombinzeit   |
| USA            | United States of America                                   |
| V.             | Vena   |
| VAK            | vordere Augenkammer  |
| VIP            | Vasoaktives intestinales Peptid                            |
| VKHS           | Vogt-Koyanagi-Harada-Syndrom                               |
| vs.            | versus   |
| WBC            | white blood cell count                                     |
| WHO            | World Health Organisation                                  |
| WHWT           | West Highland White Terrier                                |
| ZNS            | zentrales Nervensystem                                     |
| $\alpha$ -MSH  | melanocyte stimulating hormon                              |



## **I. Einleitung**

Das Auge nimmt in mehrerer Hinsicht eine einzigartige Stellung im Körper ein. Nicht nur ist es das einzige Organ, an dem *in vivo* ZNS und Gefäße der Endstrombahn *nicht invasiv* untersucht werden können, sondern das Auge ist auch wegen seines besonderen Immunprivilegs (Blut-Augen-Schranken) außergewöhnlich. Netzhaut, Nervus opticus (NO) und Glaskörper, embryologischen Ursprungs aus dem Neuroektoderm, können durch Ophthalmoskopie eingesehen und evaluiert werden. So ist das Auge der einzige Ort, an dem eine direkte Betrachtung des ZNS möglich ist (WILLIAMS 2010). Trivial wird das Auge deshalb „Vorposten des Gehirns“ oder „Spiegel innerer Erkrankungen“ genannt (TISCHENDORF 2004). In der Humanmedizin wird diese außergewöhnliche anatomische Situation schon seit langer Zeit erfolgreich zur Diagnostik, Differenzialdiagnosen Abgrenzung und zur Einschätzung der Prognose systemischer Erkrankungen genutzt (HEYDENREICH 1975). In der Tiermedizin findet sich nur vereinzelt Literatur über die okulären Beteiligungen systemischer Erkrankungen beim Hund und diese dann oftmals aus Sicht allein des Augenarztes oder nur des Internisten. Diese Arbeit soll mit Hilfe in der klinischen Routine etablierten ophthalmologischen Untersuchungsmethoden die Prävalenz von ophthalmologischen Befunden bei systemisch erkrankten Hunden erheben und untersuchen, ob solche Verfahren auch in der Kleintiermedizin als Hilfsmittel zur Abklärung internistischer Erkrankungen genutzt werden können.

## **II. Literaturübersicht**

### **II.1 Ophthalmologische Grundlagen**

#### **II.1.1 Anatomie und Physiologie des Auges**

Das Auge und seine Anhangsorgane haben ihren embryonalen Ursprung aus dem Oberflächenektoderm, dem Neuroektoderm und dem Mesoderm (MICHEL 1995; WALDE 2008). Die Hüllen des Augapfels (Bulbus oculi) können drei Schichten zugeordnet werden:

1. Die Tunica fibrosa bulbi, als äußere Augenhaut, bildet die Lederhaut (Sklera) und Hornhaut (Kornea), die vornehmlich Stütz- und Schutzfunktionen übernehmen und durch den hohen Anteil an derbelastischen Fasern in der Sklera dem inneren Augendruck entgegenwirken und somit dem Auge seine Form geben.

2. Die Tunica vasculosa bulbi, als mittlere Augenhaut oder Traubenhaut (Uvea), bildet die stark vaskularisierten Gewebe des Auges wie die Aderhaut (Choroidea), den Strahlenkörper (Corpus ciliare) und die Regenbogenhaut (Iris) und übernimmt vor allem nutritive Aufgaben, z. B. durch Bildung des Kammerwassers (Aqueous humor, AqH) und der partiellen Blutversorgung der sehr stoffwechselaktiven Retina.

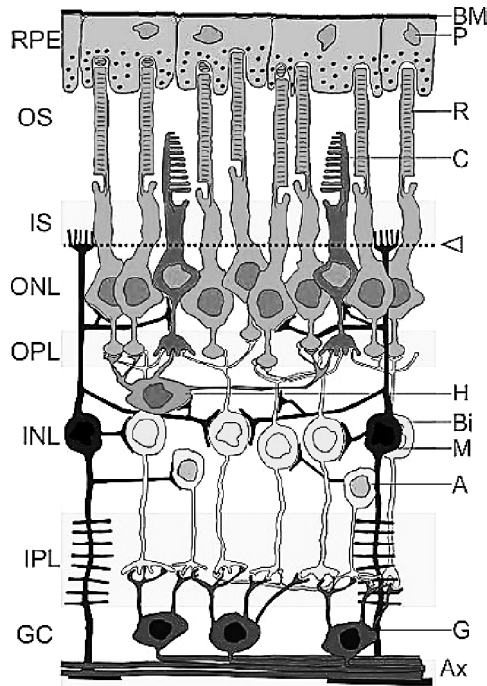
3. Die innere Augenhaut, Tunica interna bulbi, bildet den lichtempfindlichen und den blinden Abschnitt der Netzhaut (Retina). Die Retina beinhaltet die ersten drei Neuronen der Sehbahn (SCHALLER 1992; SIMOENS 2004).

Das Augeninnere wird von anterior nach posterior durch Strukturen in unterschiedliche anatomische Räume organisiert: die vordere Augenkammer (Camera anterior bulbi, VAK) steht über die Pupille mit der hinteren Augenkammer (Camera posterior bulbi) in Verbindung. Die Größe der Pupille wird mit dem M. sphincter und dem M. dilatator pupillae proportional zur Intensität des einfallenden Lichts über parasymphatische Bahnen geregelt (WALDE 2008).

Die Grenze zwischen der hinteren Augenkammer und dem Glaskörper bildet die an den Zonulafasern des Ziliarkörpers aufgehängte Linse (Lens) (SIMOENS 2004). Vordere und hintere Augenkammer sind von AqH gefüllt. Für den Sehprozess sind intakte lichtbrechende Anteile (Tränenfilm, Hornhaut, AqH, Linse und Glaskörper) essentiell. Die Transparenz der Hornhaut wird unter anderem durch einen streng definierten Wassergehalt des Hornhautstromas geregelt. Der mit ca. 85 % sehr geringe Wassergehalt der Hornhaut wird durch Ionenpumpen ( $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -ATPase) des Hornhautepithels und -endothels (GWIN et al. 1982), der äußersten bzw. innersten Zellschicht der Kornea, reguliert. Darüber hinaus wird eine Lichtdurchlässigkeit gewährleistet, indem das Einwachsen von Blutgefäßen in die gefäßfreie Hornhaut durch Expression bestimmter Rezeptoren (z.B. VEGF Rezeptor 3) im Hornhautepithel verhindert wird (CURSIEFEN et al. 2006).

Hinter dem einschichtigen Pigmentepithel der lichtempfindlichen Retina (Stratum pigmentosum, RPE), welches, außer an der Papille (Discus nervi optici) und der Ora serrata, nur lose an dem mehrschichtigen inneren Nervenblatt anliegt, befindet sich in den Schichten der Aderhaut das Tapetum lucidum. Diese bildet beim Hund zum Zentrum der Retina hin eine bis zu 15 Zellen starke Schicht, die grün bis gelb-orange reflektierend, eine höhere Restlichtausbeute ermöglicht (OLLIVIER et al. 2004). Der Fundus oculi stellt die durch direkte oder indirekte Ophthalmoskopie sichtbaren Teile des Augenhintergrundes dar: den Sehnervenkopf, die sensorische Retina, das RPE, die retinalen Gefäße, das Tapetum lucidum resp. nigrum und dort wo dieses fehlt die Aderhaut. Der tapetale Bereich der Netzhaut weist physiologisch eine dreieckige Form auf, wird vom Tapetum nigrum umgeben und ist jedoch je nach Fellfarbe spezifischen Varianten unterworfen (tigroid, subalbinotisch etc.). Der Sehnervenkopf des Hundes hat meist eine runde Form, eine blasse Farbe und einen dunkleren Saum, die Myelinscheide der Nervenfasern die den N. opticus bilden (OFRI 2008; WALDE 2008).

Die Netzhaut ist in mehreren Schichten organisiert (Abb. 1) und bildet mit diesen den Ort an dem das optisch projizierte Bild in ein neuronales Signal umgewandelt wird. Die sensorische Netzhaut, das Stratum cerebrale resp. nervosum, liegt als Außenblatt dem RPE nur locker an und besteht aus 9 Schichten. In der innersten dieser Schichten laufen radiär die Nervenfasern und werden an der Papille myelinisiert und bilden dort den N. opticus (BÖHME 1992). Die Umwandlung der Energie eines Photons über eine chemische Kaskade in ein neuronales Signal wird Phototransduktion genannt. Am Anfang dieser komplizierten Kettenreaktion, die mehrere enzymatische Schritte beinhaltet, steht die Isomerisierung von Vitamin A, Komponente des Sehpurpurs (Rhodopsin), von 11-cis zu all-trans-Retinal. Dieser Prozess wird als photoinduzierte Stereoisomerisierung bezeichnet. Am Ende dieser Reaktion wird durch eine  $\alpha$ -Untereinheit des Transducinmoleküls, einer cGMP-abhängigen Phosphodiesterase, ein rapider Abfall der intrazellulären cGMP Konzentration herbeigeführt. Dies beendet die Depolarisation der photosensiblen Zellen durch das Schließen von Ionenkanälen. Die intrazelluläre Kalziumkonzentration sinkt und die Glutamatfreisetzung an der Synapse wird beendet. Dies dient schlussendlich als „Lichtreiz“ (LÖFFLER 2008). Die retinale Blutzufuhr wird wegen der hohen Stoffwechsellleistung dieses Gewebes über zwei Wege garantiert: einerseits wird die äußere Retina über die Choroidea versorgt, andererseits wird die mittlere und innere Retina direkt über zilioretinale Gefäße, die aus und um die Papille herum entspringen und bei einigen Spezies ophthalmoskopisch sichtbar sind (holoangiatischer Fundus), versorgt (OFRI 2008; CYNTHIA 2009).



**Abbildung 1** Darstellung der retinalen Schichten:  
 RPE: retinales Pigmentepithel; OS: Außensegmente der Photorezeptorzellen; IS: Innensegmente der Photorezeptorzellen; ONL: äußere nukleäre Schicht; OPL: äußere plexiforme Schicht; INL: innere nukleäre Schicht; IPL: innere plexiforme Schicht; GC: Ganglienzellschicht; P: Pigmentepithelzelle; BM: Bruch-Membran; R: Stäbchen; C: Zapfen; H: Horizontalzelle; B: Bipolarzelle; M: Müller-Zelle; A: Amakrine Zelle; G: Ganglienzelle; AX: Axone der Nervenfaserschicht, Pfeil: Membrana limitans externa. Quelle: Peter Hartmann. Wikipedia.de

## II.1.2 Die Blut-Augen-Schranken

Um dem Auge und dessen Funktionen Schutz vor pathogenen Einflüssen (sowohl exogene als auch endogene) zu bieten und um die Funktion und die Transparenz der inneren Augenabschnitte aufrecht zu erhalten, bestehen zwischen dem Körperkreislauf und dem Auge funktionelle Barrieren. Diese als Schranken bezeichneten anatomischen und physiologischen Grenzen bestehen jeweils aus einer epithelialen und einer endothelialen Komponente (CHEN et al. 2008).

### II.1.2.1 Die Blut-Kammerwasser-Schranke

Das AqH wird durch die Ziliarfortsätze des Corpus ciliare gebildet und durch Carboanhydrasen in die hintere Augenkammer abgegeben. Hierbei wird durch Bikarbonat ein Nachfluss von Wasser entlang eines osmotischen Gradienten erzeugt. Es versorgt dort die Zellen der Linse und der Hornhaut mit Nährstoffen (MARTIN 2005). Von der hinteren Augenkammer aus gelangt das AqH durch die Pupille in die VAK. Bevor das AqH abfließt wird es zwischen Iris und Hornhaut umgewälzt. Dies geschieht durch einen Temperaturgradienten zwischen diesen Strukturen (FASCHINGER und NELL 2007). Durch den

iridokornealen Winkel, in dem das Ligamentum pectinatum aufgespannt ist, erfolgt der Abfluss des AqHs durch den skleralen Venenplexus. Dieser Ausflussweg, auch als konventioneller Weg bezeichnet, ist drucksensitiv und macht beim Hund ca. 85 % des Volumens aus. Die übrige Menge an AqH verlässt die Augenkammern über das uveo-trabekuläre Netzwerk supraziliar und suprachoroidal. Dieser Weg wird uveoskleral-uveovortex oder unkonventioneller Weg genannt (GELATT 2007). Physiologisch fließt AqH in demselben Maße wie es gebildet wird ab, um einen konstanten intraokulären Druck (IOP) aufrecht zu halten (SAMUELSON und GELATT 1984). Um die Zusammensetzung des AqHs zu kontrollieren, wird diese durch die Blut-Kammerwasser-Schranke reguliert. Dadurch wird ein freier Übertritt von Proteinen, Molekülen und anderen Bestandteilen bei intakter BAB ausgeschlossen. Tight Junctions, sehr enge interzelluläre Verbindungen, verschließen die apikal-lateralen Membranen der nicht-pigmentierten Ziliarkörperepithelzellen und limitieren somit den freien Austausch zwischen Blutplasma und AqH. Die andere Komponente der BAB stellen die Endothelzellen der Irisgefäße dar, die im Gegensatz zu den Endothelzellen der Ziliarkörpergefäße, nicht fenestriert sind und ebenfalls über Tight Junctions miteinander in Verbindung stehen (SMITH und RUDT 1975). Jedoch ist diese Endothelzellenverbindung weniger stark ausgeprägt und deutlich anfälliger für einen Zusammenbruch, z.B. in Gegenwart von Histamin oder Prostaglandinen, als die Verbindung der retinalen Endothelzellen (SZALAY et al. 1975; CUNHA-VAZ 1976). Eine Beeinträchtigung dieser Schrankenfunktionen durch Entzündung, Trauma, intraokuläre Operationen oder durch vaskuläre Erkrankungen kann zu einem Übertritt großmolekularer Plasmabestandteile, Entzündungszellen oder Fibrinogen führen (TOWNSEND 2008). Das AqH wird durch diese Bestandteile getrübt und es entsteht ein sog. Flare durch die Streuung einfallenden Lichts. Diese Trübung kann in der VAK quantitativ oder subjektiv durch die Brechung von Licht an diesen Komponenten (Tyndall-Effekt) gemessen werden (MARTIN 2005). Mittels Laser Flare Photometrie wird die Trübung durch Proteine oder Zellen quantitativ gemessen (CHEN et al. 2008). Eine subjektive Messung des Trübungsgrades kann mittels Spaltlampenbiomikroskop erfolgen (PINARD et al. 2011).

### **II.1.2.2 Die Blut-Retina-Schranke**

Die Blut-Retina-Schranke (blood-retinal-barrier, BRB) ist besonders dicht und stellt eine physiologische Barriere für den Fluss von Ionen, Proteinen und Wasser zur Retina (und von der Retina weg) dar. Sie erhält das osmotische Gleichgewicht aufrecht und reguliert die Ionenkonzentrationen des Gewebes und transportiert Nährstoffe wie Zucker, Fette und Aminosäuren zu einem der stoffwechselaktivsten Organe des Körpers (ERICKSON et al. 2007). Die BRB wird aus zwei Komponenten gebildet: einem inneren bzw. endothelialen Abschnitt und einem äußeren bzw. epithelialen Abschnitt. Die innere Blut-Retina-Schranke wird durch die Endothelzellen der retinalen Kapillaren gebildet, welche durch Tight Junctions verbunden sind (CUNHA-VAZ 1976). Somit weist diese viele Gemeinsamkeiten mit dem endothelialen Anteil der Blut-Hirn-Schranke auf. Jedoch zeigte eine Untersuchung der retinalen Gefäße der Ratte eine größere Dichte an interendothelialen Verbindungen und endothelialen Vesikeln und dadurch eine höhere Permeabilität als die Gefäße der Blut-Hirn-Schranke. Im Gegensatz hierzu ist bei der Ratte die Anzahl an Perizyten der retinalen Gefäße viermal höher als die der Gefäße der Blut-Hirn-Schranke. Perizyten übernehmen an der Retina somit die Funktion einer zweiten Barriere (STEWART und TUOR 1994).

Da ein großer Teil der Blutversorgung der Retina über die choroidalen Blutgefäße erfolgt, diese aber fenestriert sind und somit keinen Schutz bieten, übernimmt das retinale Pigmentepithel diese Barrierefunktion. Diese Epithelzellen sind ebenso wie die zuvor beschriebenen



Schranken auch über Tight Junctions miteinander verbunden. Somit ist der interzelluläre Raum für Molekülbewegungen fest verschlossen und diese finden durch den transzellulären Raum statt, der über selektive Transportprozesse geregelt wird (CUNHA-VAZ 1979).

### **II.1.3 Pathophysiologie intraokularer Entzündungen**

Neben den speziell am Auge vorkommenden Entzündungsreaktionen ist das Auge dennoch den allgemeinen kausalpathogenetischen Entzündungsmechanismen unterworfen. Die allgemeinen Reaktionsmuster und Phasenabläufe (Exsudation, Infiltration, Reparation) der Entzündung haben an den okulären Geweben, wie an allen anderen Organen ebenfalls ihre Gültigkeit (WILCOCK 2007). Diese Reaktionen des Körpers auf exogene oder endogene Noxen können unter verschiedenen Aspekten wie klinischem oder zeitlichem Verlauf (perakut, akut, chronisch, rezidivierend), Form der Entzündung (serös, fibrinös, hämorrhagisch, eitrig, granulierend oder granulomatös) oder anhand ihrer Ätiologie eingeteilt werden. Alle Strukturen des Auges sind in der Lage, durch unterschiedliche Noxen (physikalisch, chemisch, immunologisch, infektiös, metabolisch), entzündlich verändert zu werden. Die Kardinalsymptome der Entzündung (calor, rubor, tumor, dolor, functio laesa) und deren Auswirkungen auf die Gewebe sind dann an den verschiedenen Strukturen und Abschnitten des Auges sichtbar (RIEDE 1998).

#### **II.1.3.1 Das Immunprivileg des Auges**

Das Auge als immunprivilegiertes Organ ist bestimmten pathophysiologischen Eigenschaften unterworfen. Das Verständnis für okuläre Entzündungsprozesse hat sich, seitdem Medawar 1948 als erster die VAK als immunprivilegierten Ort postulierte, einem deutlichen Wandel unterzogen (MEDAWAR 1948; STREILEIN 2003). Heute ist bekannt, dass sich das immunologische Privileg nicht rein auf die Abwesenheit einer okulären Lymphdrainage beschränkt. Vielmehr besteht es aus einem Zusammenspiel des entzündungshemmenden und immun-supprimierenden molekularen Mikroklimas der Augenabschnitte (AqH, Glaskörper) mit den Oberflächeneigenschaften der Zellen der Augengewebe und den oben beschriebenen Schrankenfunktionen der BAB und der BRB (STREILEIN et al. 2002). Das Kammerwasser hemmt durch in ihm gelöste Faktoren wie TGF- $\beta_2$  (transforming growth factor), VIP (vasoaktive intestinal peptide),  $\alpha$ -MSH (melanocyte stimulating hormon) und Inhibitoren des Komplementsystems an vielen Stellen die Entzündungskaskade (VALLOCHI et al. 2007). Kammerwasser hemmt die IFN- $\gamma$  (Interferon) Produktion von T-Zellen, unterdrückt die proinflammatorischen Prozesse von Makrophagen und hemmt die Chemotaxis von neutrophilen Granulozyten (TAYLOR et al. 1998). T-Zellen, die die Blut-Augen-Schranke passieren, werden durch Oberflächenmoleküle dieser Schrankenzellen in ihrer Aktivität moduliert. Das RPE produziert und gibt immunomodulatorische Botenstoffe wie TGF, TSP (Thrombospondin) und Prostaglandin E<sub>2</sub> in die Gewebe und Kompartimente des Auges ab (YOSHIDA et al. 2000). Eine weitere Komponente des (okulären) Immunprivilegs ist die Eigenschaft, eine systemweite Immuntoleranz für in die VAK inokulierte Antigene auszulösen. Dieses Phänomen wird anterior chamber-associated immune deviation (ACAID) genannt. Hierbei kommt ein außergewöhnlich komplizierter immunoregulatorischer Prozess zum Tragen, der wenigstens 4 unterschiedliche Organe einbezieht: Auge, Thymus, Milz und das sympathische Nervensystem (NIEDERKORN 2006). Über diesen Weg, der auch VAK-Milz-Achse genannt wird, wurde z.B. bei Mäusen eine abstoßungsfreie (allo) Transplantation

von Haut möglich, nachdem dem Empfängerorganismus zuvor Alloantigen des Spenders in die VAK eingebracht wurde (WILBANKS und STREILEIN 1991).

Durch die oben beschriebenen Prozesse werden intraokuläre Entzündungen gehemmt, unterdrückt und verändert, um die nicht regenerationsfähigen Gewebe des Auges vor Zerstörung durch immunmedierte Entzündungsgeschehen zu schützen.

### II.1.3.2 Entzündungsformen der vorderen Augenkammer

Entzündungen der mittleren Augenhaut und der aus ihr hervorgehenden Gewebe werden als Uveitis bezeichnet (PSCHYREMBEL 2004). Die Nomenklatur und Einteilung der verschiedenen Formen bezieht sich einerseits auf die beteiligten uvealen Strukturen und andererseits auf die Form der Entzündung. So kann eine Uveitis anterior die Iris (Iritis), den Ziliarkörper (Zyklitis) oder beide Strukturen zugleich (Iridozyklitis) betreffen und weiter in zeitlichen Verlauf (akut, chronisch) sowie in verschiedene Entzündungsformen wie exudativ (serös, fibrinös, hämorrhagisch oder purulent) oder granulomatös eingeteilt werden (WILCOCK 2007). Je nach Lokalisation und Form der Uveitis anterior kann eine Vielzahl an Symptomen auftreten (Tab. 1).

**Tabelle 1:** Mögliche Symptome und deren potentielle Pathogenese der Uveitis anterior des Hundes

| Symptom   | Pathomechanismus   |
|---|--|
| Blepharospasmus/Photophobie<br>erniedrigter IOP   | schmerzinduziert<br>verringerte Kammerwasserbildung und verstärkter Abfluss durch entzündliche Alterationen der beteiligten Gewebe (TORIS und PEDERSON 1987)   |
| Hornhautpräzipitate   | Ablagerungen von Entzündungszellen (Makrophagen, neutrophile Granulozyten) und Fibrin auf dem Hornhautendothel   |
| Katarakt (sekundäre)  | Stoffwechselalteration der Linse durch Veränderungen der Kammerwasserzusammensetzung bei Einbruch der Blut-Kammerwasser-Schranke (ZIGLER et al. 1983)  |
| konjunktivale/episklerale verstärkte Gefäßzeichnung<br>Miosis   | entzündungsbedingte Hyperämie des Ziliarkörpers (Kardinalsymptom)<br>Spasmus des M. spincter pupillae, pharmakologisch (Mydriatikum) schwer zu lösen (Kardinalsymptom) (MARTIN 2005)   |
| Oberflächenveränderungen der Iris (Form/Farbe)<br>Rubeosis iridis (PIFM, pre-irdial fibrovascular membrane)<br>sekundäres Glaukom | ödematöse Veränderung und Einlagerung von Entzündungszellen in das Irisstroma<br>Neovaskularisation der chronisch entzündeten Iris (PEIFFER et al. 1990)<br>Verschluss der kammerwasserableitenden Wege durch Entzündungsprodukte und Zellen (LADAS et al. 2001) |

| Symptom  | Pathomechanismus  |
|--|---|
| Synechien  | Verklebungen von anatomischen Strukturen durch Bildung von Brücken aus Entzündungsprodukten (Fibrin)  |
| Veränderung der Kammerwasserzusammensetzung:<br>-Fibrin/Plasmabestandteile (Flare)<br>-Blut (Hyphäma)<br>-Eiter (Hypopyon) | Zusammenbruch der Blut-Kammerwasser-Schranke und resultierendem Übertritt von plasmatischen und zellulären Blutbestandteilen (RAMSAY und LIGHTMAN 2001) |

Es sind viele Noxen bekannt, die eine Uveitis anterior auslösen können. Diese werden in endogene bzw. exogene Ursachen eingeteilt. Exogene Auslöser sind z.B. stumpfe oder penetrierende Traumata oder in das Augeninnere einbrechende Hornhautulzerationen oder retro- und epibulbäre Abszesse. Endogene Auslöser können infektiöser (Tab. 2), neoplastischer oder immunmediierter Natur sein. Aus einer retrospektiven Studie über die canine Uveitis von MASSA et al. (2002) geht hervor, dass in 58 % der 102 Fälle kein infektiöser Auslöser gefunden wurde und die Diagnose idiopathische/immunmedierte Uveitis lautete. Bei 24,5 % der Hunde wurde eine Neoplasie als Grund für die Uveitis beschrieben (17 Lymphosarkome, 4 uveale Melanome, 2 Hämangiosarkome, 1 undifferenziertes Sarkom und 1 unbekannte Neoplasie). Eine infektiöse Ursache konnte bei 17 Hunden nachgewiesen werden, wobei 7 Hunde positiv auf Ehrlichia canis getestet wurden (MASSA et al. 2002). Die Maligne Histiozytose des Berner Sennenhundes ist eine weitere neoplastische Ursache für Uveitis beim Hund (MOORE 1984). Bei den durch Tumore ausgelösten Uveitiden kann weiterhin zwischen primären okulären Tumoren und systemischen oder metastasierenden unterschieden werden (MARTIN 2005).

**Tabelle 2:** Mögliche infektiöse Ursachen für eine Uveitis anterior beim Hund

| Erkrankung                 | Erreger  | Quelle   |
|----------------------------|--|--|
| Anaplasiose                | <i>Anaplasma platys</i>                                    | (GLAZE und GAUNT 1986; AROCH 2008)                           |
| Bartonellose               | <i>Bartonella henselae</i>                                 | (GOODMAN und BREITSCHWERDT 2005)                             |
| Borreliose                 | <i>Borrelia (FCB Isolat)</i> .                             | (BREITSCHWERDT et al. 1994)                                  |
| Brucellose                 | <i>Brucella canis</i>                                      | (VINAYAK et al. 2004)  |
| Ehrlichiose                | <i>Ehrlichia canis</i>                                     | (GOULD et al. 2000; LEIVA et al. 2005; KOMNENOU et al. 2007) |
| Hepatitis contagiosa canis | <i>Canines Adenovirus 1</i>                                | (CARMICHAEL 1964)  |
| Leishmaniose               | <i>Leishmania infantum</i>                                 | (PEÑA et al. 2000; PEÑA et al. 2008; NARANJO et al. 2010)    |
| Leptospirose               | <i>Leptospira canicola</i> ; <i>L. icterohaemorrhagiae</i> | (TOWNSEND et al. 2006; VAN DE MAELE et al. 2008)             |

| Erkrankung                   | Erreger   | Quelle   |
|------------------------------|---|--|
| Neosporose                   | <i>Neospora caninum</i>   | (BARBER und TREES 1996)  |
| Ophthalmomyiasis interna     | <i>Cuterebra spp.</i>   | (HARRIS et al. 2000)   |
| Parvovirose                  | <i>Canines Parvovirus</i>   | (WALDE 2008)   |
| Protothekose                 | <i>Prototheca zopfii</i> , <i>P. wickerhammii</i> .   | (CARLTON und AUSTIN 1973; SCHULTZE et al. 1998)  |
| Rocky Mountain spotted fever | <i>Rickettsia rickettsii</i>  | (DAVIDSON et al. 1989)   |
| Systemische Mykosen          | <i>Acremonium spp.</i> ,<br><i>Histoplasmosis capsulatum</i> , <i>Blastomyces dermatitidis</i> , <i>Cryptococcus neoformans.</i> , <i>Coccidioides immitis</i> , <i>Aspergillus fumigatus</i> , <i>A. terreus</i> ,<br><i>Candida albicans.</i> ,<br><i>Microsporum canis</i> | (BRADSHER 1992; BLOOM et al. 1996; KERL 2003; MARTIN 2005; BRUCHIM et al. 2006; CHERYL 2007) |
| Toxoplasmose                 | <i>Toxoplasma gondii</i>  | (BLOOM et al. 1996)  |
| Parasitäre Wurmerkrankungen  | <i>Dirofilaria immitis</i> ,<br><i>Angiostrongylus vasorum</i> ,<br><i>Onchocerca lupi</i>  | (BOLT et al. 1994; SRÉTER et al. 2002; HERMOSILLA et al. 2006)                               |

Endogene nichtinfektiöse Ursachen für Uveitiden können immunvermittelt oder metabolischer Natur sein. Bei der linseninduzierten Uveitis (LIU) handelt es sich um ein bei vielen Spezies beschriebenes Erkrankungssyndrom. Beim Hund wird bei der LIU eine phakoklastische und eine phakolytische Form unterschieden (VAN DER WOERDT 2000). Bei der phakoklastischen Form tritt Linseninhalt durch eine rupturierte Linsenkapsel aus. Ursache hierfür ist meist ein scharfes Trauma durch Katzenkrallen oder andere spitze Fremdkörper (GRAHN et al. 1995). Das histologische Bild ist geprägt durch eine lymphozytäre bis eitrige perilentikuläre Entzündung mit neutrophilen Granulozyteninfiltraten der Linse (VAN DER WOERDT et al. 1992). Bei der phakolytischen Form tritt Linsenprotein durch eine intakte Linsenkapsel aus und ist durch eine Iridozyklitis mit lymphoplasmazellulären Infiltraten gekennzeichnet. Hierbei geht dem Geschehen meist eine hypermature Katarakt voraus (VAN DER WOERDT 2008).

Es wurde lange postuliert, dass freies Linsenprotein durch immunologische Abschottung nicht (mehr) als körpereigenes Protein erkannt, in der VAK zu einer Antikörperreaktion führt (WILCOCK und PEIFFER 1987). Neuere Studien sprechen aber für eine andere Pathogenese. Nach Ruptur der Linsenkapsel kommt es hierbei zu einem übermäßigen Kontakt von T-Zellen mit Linsenprotein. Dadurch geht die Toleranz der T-Zellen gegenüber dem Linsenprotein verloren und es kommt zu einer Entzündungsreaktion (THACH et al. 1991; GEORGE E 1992; FILIPE et al. 1993).

Das Vogt-Koyanagi-Harada-Syndrom (VKHS) kommt beim Menschen vor und wird in der Tiermedizin wegen des Fehlens der neurologischen Komponente auch als uveodermatologisches oder VKH-like Syndrom bezeichnet (SIGLE et al. 2006). Hierbei kommt es zu einer autoimmunen zellvermittelten Reaktion, bei der TRP (tyrosinase-related protein), ein Melanozyten-spezifisches Protein, als Antigen fungiert (YAMAKI et al. 2005).

Die beim Hund auftretenden Symptome dieser Erkrankung umfassen neben Uveitis unter anderem Poliosis (Depigmentierung der Haare), Vitiligo (Depigmentierung der Haut) und Haarverlust. Häufig von dieser Erkrankung betroffene Hunderassen sind Akita, Irish Setter, Sibirischer Husky und Samojede (VERCELLI und TARAGLIO 1990; MÜLLER et al. 1992; MARTIN 2005).

Eine beim Golden Retriever familiär gehäuft auftretende Uveitisform, im englischen auch als „pigmentary uveitis“ bezeichnet, wird ebenfalls auf ein immunvermitteltes Geschehen zurückgeführt. Bei dieser progressiven Entzündungsform kommt es zu Fibrin- und Pigmentablagerungen in der VAK und zur Bildung von iridociliary Epithelzysten. Daraus resultieren Verklebungen zwischen Iris, Linse und der peripheren Hornhaut. Diese Alterationen der VAK führen, trotz radikaler systemischer und lokaler Therapie, meistens zu einem sekundären Glaukom und zum Verlust des Auges (DEEHR und DUBIELZIG 1998; SAPIENZA et al. 2000).

### **II.1.3.3      Erworbene und nicht erblich bedingte entzündliche und nicht entzündliche Veränderungen der hinteren Augenabschnitte**

Funduserkrankungen werden in kongenitale Erkrankungskomplexe (Hypoplasien, Dysplasien, Atrophien) und in erworbene, nicht erblich bedingte Ursachen eingeteilt (WALDE 2008). Diese werden nach anatomischen und ätiologischen Gesichtspunkten gegliedert (Tab. 3). Viele Erreger, die eine Entzündung der vorderen Augenabschnitte auslösen, sind in der Lage, ebenso Veränderungen des Fundus herbeizuführen.

**Tabelle 3:**    Anatomische Einteilung von Fundusveränderungen beim Hund

| <b>Anatomische Struktur</b> | <b>Entzündungsform</b>  |
|-----------------------------|---|
| Neuroretina                 | Neuroretinitis  |
| Choroidea                   | Chorioiditis  |
| Papille                     | Papillitis  |
| Retina und Choroidea        | Chorioretinitis resp. Retinochorioiditis<br>(je nach Ausbreitungsrichtung der Entzündung) |
| Nervus opticus              | Neuritis  |

Neben einer Reihe von erregerbedingten Fundusläsionen (Tab. 4) können diese auch chemisch-toxisch (GREGORY et al. 1970; GIGER et al. 1985), metabolisch, traumatisch oder durch primäre und sekundäre Tumore ausgelöst werden (HYMAN et al. 2002; HEATH et al. 2003; NARANJO et al. 2008; RODRIGUES JR et al. 2009; ARMOUR et al. 2011). Erworbene Autoimmunerkrankungen, bei denen durch abnorme Immunstimulation oder -regulation Antikörper gegen körpereigene Moleküle gebildet werden, können sich am Augenhintergrund manifestieren. Erkrankungen wie der systemische Lupus erythematodes (SLE), autoimmunhämolytische Anämie (AIHA) und immunbedingte Thrombozytopenie (ITP) sind als Auslöser von Funduserläsionen bekannt (WALDE 2006; SIVARAJ et al. 2007). Neben den bekannten hypertensiven Fundusveränderungen bei Katzen ist auch beim Hund das Auge Endorgan an dem sich eine systemische Hypertension manifestieren kann (LEBLANC et al. 2011).

Tabelle 4: Mögliche infektiöse Ursachen für Fundusveränderungen beim Hund

| <b>Erkrankung</b>               | <b>Erreger</b>   | <b>Quelle</b>  |
|---------------------------------|--|--|
| Anaplasmose                     | <i>Anaplasma platys</i>  | (MARTIN 2005)  |
| bakterielle hämatogene Streuung | z.B. <i>Streptococcus</i> spp., <i>Staphylococcus</i> spp., <i>Cryptococcus</i> spp.   | (MEYERS et al. 1978; MEYERS et al. 1982)                                   |
| Bartonellose                    | <i>Bartonella vinsonii</i>   | (MICHAU et al. 2003)   |
| Brucellose                      | <i>Brucella canis</i>  | (VINAYAK et al. 2004; LEDBETTER et al. 2009)                               |
| Ehrlichiose                     | <i>Ehrlichia canis</i>   | (GOULD et al. 2000; PANCIERA et al. 2001; KOMNENOU et al. 2007)            |
| Frühsommermeningoenzephalitis   | Flavivirus   | (STADTBÄUMER et al. 2004)  |
| Hepatozoonose                   | <i>Hepatozoon americanum</i>   | (MEDICI 2008)  |
| Larva migrans                   | <i>Toxocara canis</i>  | (RUBIN und SAUNDERS 1965; HUGHES et al. 1987)                              |
| Leishmaniose                    | <i>Leishmania infantum</i>   | (OFRI 2008; PEÑA et al. 2008)  |
| Neosporose                      | <i>Neosporum caninum</i>   | (PETERS et al. 2000)   |
| Parvovirose                     | Canines Parvovirus   | (MARTIN 2005)  |
| Protothekose                    | <i>Prototheca zopfii</i>   | (SCHULTZE et al. 1998)   |
| Rickettsiose                    | <i>Rickettsia rickettsii</i>   | (DAVIDSON et al. 1989)   |
| Staupe                          | Canines Staupevirus  | (VANDEVELDE et al. 1980)   |
| systemische Mykosen             | <i>Coccidioides immitis</i> ,<br><i>Aspergillus fumigatus</i> ,<br><i>Candida albicans</i> ,<br><i>Blastomyces dermatitidis</i> ,<br><i>Histoplasma capsulatum</i> | (TREVIÑO 1966; SHIVELY und WHITEMAN 1970; HENDRIX et al. 2004; LINEK 2004) |
| Toxoplasmose                    | <i>Toxoplasma gondii</i>   | (BLOOM et al. 1996)  |
| Tuberkulose                     | <i>Mycobakterium microti</i> ,<br><i>M. bovis</i>  | (GUNN-MOORE et al. 2010)   |

Primäre systemische Erkrankungen des Blutes und der Gefäße können sich in Form von pathologischen Fundusveränderungen manifestieren. Anämien, Thrombozytopenien (SHELAH-GORALY et al. 2009), Polyzythämien (GRAY et al. 2003), Koagulopathien und hämatopoetische Tumoren (HENDRIX et al. 1998) sind in der Lage, Fundusläsionen auszulösen (AROCH 2008; OFRI 2008). Wie beim Menschen führen Zuckerstoffwechselstörungen

(Diabetes mellitus) auch beim Hund zu pathologischen Fundusveränderungen (LANDRY et al. 2004). Diese Veränderungen sind primär nicht entzündlicher Genese und werden daher auch als Retinopathien bezeichnet.

## **II.2 Ausgewählte Laborwertveränderungen und systemische Erkrankungen mit okulärer Manifestation**

### **II.2.1 Anämie**

Anämie ist keine autonome Erkrankung an sich, sondern eine Laborwertveränderung, die als Symptom vieler Krankheiten auftreten kann. Sie wird als Verminderung von Erythrozytenzahl (RBC), Hämoglobinkonzentration (HGB) und/oder Hämatokrit (HKT) definiert. Ein absoluter Mangel an roten Blutzellen kann durch eine verminderte Bildung (gestörte Erythropoese), den gesteigerten Verlust (akute oder chronische Blutung) oder durch Zerstörung der Erythrozyten (Hämolyse) entstehen. Die Parameter des Hämogramms unterliegen rasse- und altersspezifischen Referenzwertschwankungen und müssen somit individuell betrachtet werden (GIGER 2005). Physiologische Abweichungen von den für den Hund angegebenen Referenzbereichen können z.B. bei Greyhounds (leicht erhöhte Werte für RBC, HGB, HKT, MCV), bei Akita (vermindertes MCV), bei graviden Tieren (leichte Anämie) oder Neonaten auftreten (MESSICK 2010). Die Lebensspanne der roten Blutzellen kann in drei Phasen eingeteilt werden: Reifephase, Zirkulations- und Eliminationsphase. Der Normoblast, auch Metarubricyt genannt, ist die letzte zellkernhaltige Vorstufe der Erythropoese. Dieser stößt den Zellkern aus und wird dadurch zum Retikulozyten, der in die Zirkulation übertritt und innerhalb von 3-4 Tagen zum Erythrozyten reift. Ohne Zellkern ist dieser per definitionem keine eigentliche Zelle mehr, sondern wird als korpuskuläres Element bezeichnet (PETRIDES 2008). Unter physiologischen Bedingungen zirkulieren canine Erythrozyten für ca. 100-115 Tage, bevor senile Erythrozyten von Zellen des Mononukleären Phagozytensystems (MPS) in Milz, Leber oder Knochenmark abgebaut werden. Klinische Anzeichen einer Anämie sind, je nach Verlaufsform, meist unspezifische Symptome wie Müdigkeit, Schwäche und blasse Schleimhäute (MESSICK 2010).

#### **II.2.1.1 Klassifizierung und Einteilung von Anämien**

Anämien können aufgrund unterschiedlicher Kriterien klassifiziert und eingeteilt werden (KOHN und GIGER 2006):

- aufgrund des Schweregrades der Anämie
- nach dem Verlauf der Anämie (akut oder chronisch)
- nach Morphologie und Hämoglobingehalt der Erythrozyten (Erythrozytenindizes)
- aufgrund der Pathogenese
- nach der Regenerationsantwort des Knochenmarks
- nach der Ätiologie

Der Schweregrad einer Anämie wird in leichte, mittelgradige und schwere Formen eingeteilt, wobei jeder Schweregrad einen definierten Hämatokritwertebereich umfasst. Einige Autoren geben noch eine sehr schwere Anämie als vierten Grad an (Tab. 5).

**Tabelle 5:** Referenzwerte und Unterteilung der Anämie in Schweregrade für den Hund

| Normalwerte | leichte Anämie | mittelgradige Anämie | schwere Anämie | sehr schwere Anämie | Quelle                |
|-------------|----------------|----------------------|----------------|---------------------|-----------------------|
| 0,40-0,55   | 0,30-0,39      | 0,20-0,29            | <0,20          | -                   | (KOHN und GIGER 2006) |
| 0,37-0,55   | 0,30-0,37      | 0,20-0,29            | 0,13-0,20      | <0,13               | (MESSICK 2010)        |
| 0,40-0,50   | 0,35-0,39      | 0,20-0,34            | <0,20          | -                   | (GIGER 2005)          |
| 0,37-0,55   | 0,30-0,36      | 0,18-0,29            | <0,18          | -                   | (COUTO 2009)          |

Angabe der Werte in l/l

Die (automatische) Berechnung der Erythrozytenindizes aus den Werten RBC, HGB und HKT erlaubt eine Einteilung der Anämie nach dem Volumen und dem Hämoglobingehalt der Erythrozyten (GIGER 2005). Mit Hilfe des mittleren erythrozytären Volumens (MCV) lassen sich mikrozytäre, normozytäre oder makrozytäre Anämien unterscheiden. Die mittlere erythrozytäre Hämoglobinkonzentration (MCHC) und das mittlere erythrozytäre Hämoglobin (MCH) sind Werte, mit denen sich der absolute oder relative Hämoglobingehalt der Erythrozyten ausdrücken lässt. Hiermit lassen sich hypochrome und normochrome Anämien differenzieren. Diese Beschreibungsmuster des erythrozytären Volumens und des Grades des Hämoglobingehalts treten in drei wichtigen Kombinationen auf: makrozytäre und hypochrome RBC's sind meist Anzeichen einer regenerativen Anämie, bei denen große und junge Erythrozyten aus dem Knochenmark entlassen werden, die wenig Hämoglobin enthalten. In einer aktuellen Studie wurde die Treffsicherheit der Erythrozytenindizes zur Diagnosestellung einer regenerativen Anämie beim Hund evaluiert. Hierbei wurden 4.387 Hämogramme von Hunden mit einem HKT<0,35 l/l anhand der Retikulozytenzahl in regenerative (>65.000/ $\mu$ l) und nicht regenerative Anämien unterteilt (HODGES und CHRISTOPHER 2011). Die Sensitivität, die Spezifität, die diagnostische Treffsicherheit sowie der positive und negative Vorhersagewert für einzelne und kombinierte Parameter des Hämogramms, die eine Aussage über den Regenerationsgrad der Anämie geben können, wurden berechnet. Hierbei erlangte die Kombination von einem erhöhten MCV und einem erniedrigten MCHC zwar eine hohe Spezifität (98 %), aber nur eine sehr geringe Sensitivität (11 %), da die meisten regenerativen Anämien dieser Studie nicht makrozytär und hypochrom waren. Bessere Vorhersagewerte wurden mit den Parametern RDW und Polychromasie ermittelt (HODGES und CHRISTOPHER 2011). Diesen positiven Nutzen des RDW in der Differenzierung von regenerativen und nicht regenerativen Anämien bestätigte auch eine andere Studie (NEIGER et al. 2002). Hier konnte durch die Bestimmung des RDW und des MCV bei 72 % von 52 anämischen Hunden eine regenerative Anämie korrekt diagnostiziert werden (NEIGER et al. 2002). Normozytäre und normochrome Anämieformen sind in der Regel nicht regenerativ und können durch viele chronische Ursachen ausgelöst werden; mikrozytäre und hypochrome Anämien beruhen meist auf Eisenmangel. Dieser ist beim Hund häufig auf chronischen Blutverlust zurückzuführen (MESSICK 2010).

Die Auswertung von Blutaussstrichen ist für die morphologische Differenzierung der Erythrozytenform und dem Erkennen von Einschlusskörpern und Blutparasiten für die Abklärung jeder Anämie essentiell (Tab. 6). So geben Anomalien der Erythrozyten elementare Hinweise für die Aufklärung der Art und der Ursache der bestehenden Anämie (HARVEY 2001).



**Tabelle 6:** Abnorme Erythrozytenmorphologien und mögliche Ursachen beim Hund

| <b>Anomalie Befunde</b>           | <b>Assoziierte Krankheit oder Zustand</b>   |
|-----------------------------------|---|
| Arkanthozyt                       | erhöhte Cholesterinspiegel, Lebererkrankungen, DIC, Glomerulonephritis, Hämangiosarkom                                    |
| Anisozytose                       | Erythropoesestörungen, Eisenmangel  |
| Anulozyt                          | Eisenmangel   |
| basophile Tüpfel                  | Bleivergiftung  |
| Codocyten/Targetzelle/Leptozyten  | Lebererkrankung, regenerative Anämie, Eisenmangel   |
| Dakryozyt                         | Myelofibrose, Glomerulonephritis, Hypersplenismus   |
| Echinozyt                         | Artefakt, Schlangenbiss, Neoplasie, Glomerulonephritis  |
| Elliptozyt/Ovalozyt               | Myelofibrose, Myelodysplasie, Glomerulonephritis, hereditäres Membranprotein 4.1 Defizit                                  |
| Heinzkörper                       | Zwiebel-, Zink-, Naphthalin-, Phenacetinintoxikation, oxidative Medikamente   |
| Howell-Jolly-Körper               | Splenektomie, bei regenerativen Anämien   |
| Hypochromasie                     | Eisenmangel   |
| Poikilozytose                     | Form und Oberflächenveränderungen durch unterschiedliche Störungen durch Fragmentation, hochgradiger Eisenmangel          |
| Polychromasie                     | aktiviertes Knochenmark bei Blutverlust   |
| Schistozyt/Keratozyt/Fragmentozyt | Lebererkrankung, Eisenmangel, Myelodysplasie  |
| Siderozyten                       | Zinkvergiftung  |
| Sphärozyt                         | immunhämolytische Anämie, Schlangenbiss, Bienenstiche, erythrozytäre Parasiten, Zinkvergiftung, familiäre Dyserythropoese |
| Stomatocyt                        | hereditäre Stomatozytose, Artefakt  |

Zusammengestellt und modifiziert nach (HARVEY 2001; KOHN und GIGER 2006; MESSICK 2010)

Die Einteilung der Anämieformen aufgrund der Pathogenese basiert auf den drei vorherrschenden Wegen, auf denen der Körper zu einer absolut zu geringen Menge an Erythrozyten oder Hämoglobin gelangen kann. Diese sind übermäßiger Blutverlust, verminderte oder ineffektive Erythropoese oder ein gesteigerter Erythrozytenabbau bzw. eine verkürzte Lebensdauer der Erythrozyten (KOHN und GIGER 2006).

Eine häufige Ursache für einen pathologisch gesteigerten Abbau von Erythrozyten sind hämolytische Anämien. Hierbei werden Erythrozyten entweder innerhalb des Gefäßsystems (intravasal) zerstört oder in Milz, Leber oder Knochenmark (extravasal) durch das Makrophagensystem abgebaut. Der Abbau (Erythrophagozytose) kann den gesamten Erythrozyten betreffen (culling: engl. Keulung) oder es werden nur Teile der Membran phagozytiert (pitting: engl.

Lochfrass), hierdurch verliert der Erythrozyt seine typische Form und es entstehen Kugeln (Sphärozyten) (GIGER 2005). Sehr seltene Gründe für eine Sphärozytose beim Hund können Defekte der Plasmamembranproteine und des Zytoskeletts sein (SLAPPENDEL et al. 2005). Viele Noxen sind in der Lage, eine Hämolyse beim Hund herbeizuführen. Neben der am häufigsten auftretenden immunbedingten Form (ENGELBRECHT et al. 2002) sind erblich bedingte Erythrozytendefekte wie Phosphofruktokinase- und Pyruvatkinasedefekte (SEARCY et al. 1971; HARVEY 2006), Infektionen mit Blutparasiten wie z.B. Babesiose (SOLANO-GALLEGO et al. 2008) und Hämolysin bildenden Bakterien in der Lage, eine Hämolyse herbeizuführen. Mehrere Medikamente, Lebensmittel (HARVEY und RACKEAR 1985), Chemikalien und Schwermetalle sind beim Hund als Auslöser einer Hämolyse beschrieben (GIGER 2005). Ebenso kann schwere Hypophosphatämie eine Hämolyse herbeiführen (KOHN und GIGER 2006). Die mechanische Zerstörung der Erythrozyten z.B. durch Tumore (REBAR et al. 1980), Vaskulitis, Fibrinfädenbildung bei DIC oder durch Milztorsionen wird als mikroangiopathische Hämolyse bezeichnet. Immunbedingte Hämolyse resultiert aus der Bindung von Antikörpern (IgG und/oder IgM) und/oder Komplement (C3b) auf der Oberfläche von Erythrozyten durch den Verlust der Immunselbsttoleranz (Typ II Hypersensitivität) (MESSICK 2010). In etwa 60 % der Fälle sind Antikörper gegen unveränderte Erythrozyten gerichtet (idiopathische bzw. primäre IHA) (ENGELBRECHT et al. 2002). Eine sekundäre Antikörperbildung kann durch eine Vielzahl an zugrunde liegenden Erkrankungen ausgelöst werden (Tab. 7) (MCCULLOUGH 2003).

**Tabelle 7:** Mögliche Ursachen für das Entstehen einer sekundären immunhämolytischen Anämie (SIHA) beim Hund

| Noxe   | Quelle  |
|--|---|
| Neoplasien   | (STEWART und FELDMAN 1993)  |
| Infektionskrankheiten (Babesiose, Ehrlichiose, Dirofilariose, Anaplasiose, Leishmaniose, Leptospirose) | (ENGELBRECHT et al. 2002; BALCH und MACKIN 2007; SOLANO-GALLEGO et al. 2008; PALTRINIERI et al. 2010) |
| immunbedingte Erkrankungen wie SLE oder Hypothyreose   | (GIGER 2005)  |
| Medikamente  | (BALCH und MACKIN 2007)   |
| Vakzine assoziiert   | (DUVAL und GIGER 1996)  |

Gründe für einen erhöhten Blutverlust sind vielzählig und können akute oder chronische Blutungen, blutsaugende Parasiten oder auch eine Störung der plasmatischen oder zellulären Gerinnung sein. Erythropoesestörungen können weiter in systemische (extramedulläre) oder knochenmarksspezifische (intramedulläre) Erkrankungen aufgeteilt werden (KOHN und GIGER 2006). Hier entsteht eine Schnittmenge mit der Klassifikation der Anämie in regenerative und nicht regenerative Formen. Systemische Ursachen können unter anderem Eisenmangel, chronische Entzündungen (AID, anemia of inflammatory disease; ACD, anemia of chronic disease) oder Erythropoetinmangel bei chronischer Niereninsuffizienz sein (MESSICK 2010). Intramedulläre Bildungs-, Ausreifungs- und Ausschüttungsstörungen entstehen z.B. durch Myelophthise, Myelofibrose oder Myelodysplasie. Ein häufiger Grund für eine fehlende Erythropoese sind Immunreaktionen gegen erythroide Vorläuferzellen im Knochenmark (STOKOL et al. 2000). In eine Studie über pathologische Knochenmarkbefunde von Hunden und Katzen mit IHA und PRCA (Pure Red Cell Aplasia) wurden 83

Hunde eingeschlossen. Bei den 55 Hunden mit nicht regenerativer IHA hatten 38 eine erythroide Hyperplasie und 17 eine erythroide Ausreifungsstörung. Im Gegensatz zu den 27 Hunden die an PRCA litten, wurden bei allen Hunden mit IMHA zusätzliche Knochenmarksbefunde wie Hämophagozytose, Myelofibrose, Dysmyelopoese, akute Entzündungsmerkmale oder Myelonekrose gesehen. Diese Beobachtungen ließen die Schlussfolgerung zu, dass neben den antikörperbedingten Regenerationsstörungen ebenfalls andere multiple Ursachen für die mangelnde erythroide Regeneration verantwortlich sind (WEISS 2008).

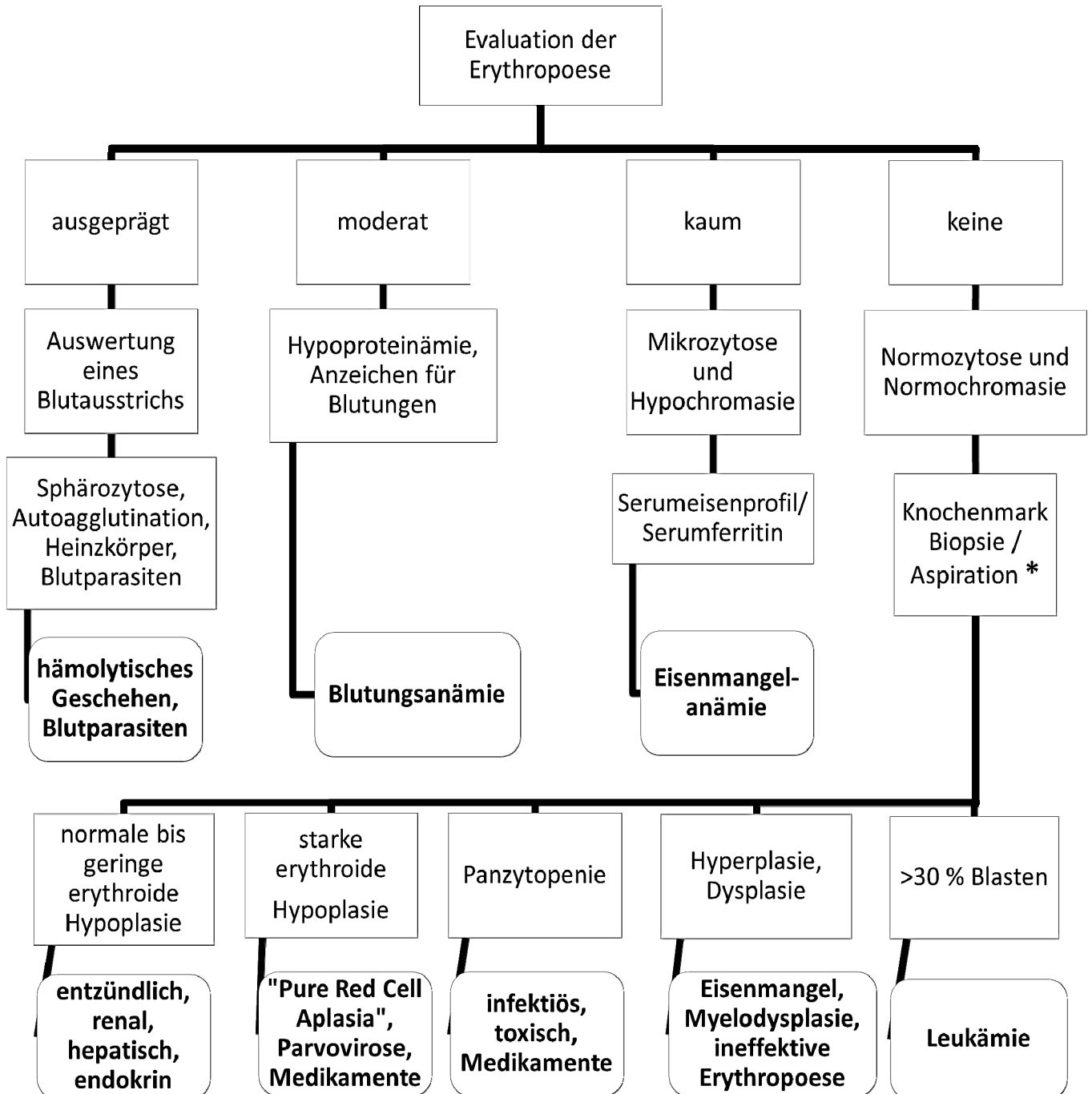
Der Goldstandard für die Einteilung von Anämien in regenerative und nicht regenerative Formen ist die Anzahl von Retikulozyten im peripheren Blut (MESSICK 2010). Eine Anämie wird als regenerativ bezeichnet, wenn die Retikulozytenzahl dem Schweregrad und dem zeitlichen Verlauf der Anämie entsprechend hoch ist (Tab. 8) (MESSICK 2010). Dabei wird die nach der Zellkernausstoßung verbleibende RNA (Ribonukleinsäure) der Zellen mit speziellen Supravitalfarbstoffen wie Brillantkresylblau oder Methylenblau als „Netzwerk“ (lat. reticulum) aggregiert und sichtbar gemacht (Substantia reticulo-filamentosa). Dies ermöglicht eine Differenzierung zwischen den reifen und den kürzlich aus dem Knochenmark entlassenen, jugendlichen und unreifen Erythrozytenvorstufen. In diesen wird noch bis zu 48 h nach der Ausstoßung aus dem Knochenmark Hämoglobin synthetisiert. Die Anzahl an Retikulozyten kann als absolute Zahl (pro  $\mu\text{l}$ ) oder relativ zu den reifen Erythrozyten in Prozent angegeben werden, wobei der relative Wert durch eine Anämie verzerrt wird. Um die reelle Knochenmarkantwort zu erlangen, sollte der relative Wert daher mit Hilfe der RBC in einen absoluten Wert umgerechnet werden oder durch den normalen Hämatokritwert korrigiert werden (GIGER 2005). Für gesunde Hunde werden Retikulozytenwerte von  $40\text{-}70 \times 10^3/\mu\text{l}$  angegeben (GIGER 2005; KOHN und GIGER 2006; COUTO 2009; MESSICK 2010). Eine gesteigerte Erythropoese und der Anstieg der Retikulozyten im peripheren Blut als Regenerationsantwort des Knochenmarks tritt innerhalb von 2-3 Tagen (präregenerative Phase) nach Beginn der Anämie auf und erreicht zwischen dem 4ten und 8ten Tag das Maximum (MESSICK 2010). Nach Bestimmung der absoluten Retikulozytenzahl kann einem speziellen Algorithmus (Abb. 2) zur weiteren Klassifikation der Anämie gefolgt werden. Hierbei entstehen wiederum Schnittmengen zu den anderen Einteilungsschemata. Weitere diagnostische Verfahren wie die Bestimmung des Totalproteins, die Auswertung von Blutausstrichen mit der Beurteilung der Erythrozytenindizes und bestimmte Eisenprofile (Serumeisen, totale Eisenbindungskapazität, Serumferritin) können zudem herangezogen werden (GIGER 2005). Eine ungenügende Erythropoese erfordert die Beurteilung von Knochenmarkaspiraten oder Knochenmarkbiopsien um zwischen extra- und intramedullären Ursachen differenzieren zu können (KOHN und GIGER 2006; MESSICK 2010). Hierbei wird besonders das Verhältnis von myeloiden zu erythroiden Vorläuferzellen (M:E-Ratio) betrachtet. Der in einer Studie erhobene Referenzbereich dieses Verhältnisses beträgt beim Hund  $1,08 \pm 0,61$  (MISCHKE und BUSSE 2002).

**Tabelle 8:** Einteilung der Regenerationsantwort im Verhältnis zu den relativen und absoluten Retikulozytenzahlen beim Hund

| <b>Stärke der Regenerationsantwort</b> | <b>relative Retikulozyten in %</b> | <b>absolute Retikulozyten/<math>\mu\text{l}</math></b> |
|--|------------------------------------|--|
| keine                                  | 1                                  | 60.000   |
| schwache                               | 1-4                                | 150.000  |
| moderate                               | 5-20                               | 300.000  |
| starke                                 | 21-50                              | >500.000   |

nach (MESSICK 2010)

Das Ziel aller oben genannten Klassifikationen ist die Identifizierung der kausalen Zusammenhänge zwischen den erhobenen Befunden um die Ursache, also die Ätiologie einer Anämie aufzudecken.



**Abbildung 2:** Algorithmus zur weiteren Differenzierung von regenerativen und nicht regenerativen Anämien beim Hund; \*Anm.: Falls keine offensichtliche Grunderkrankung vorliegt; modifiziert nach (MESSICK 2010)

## II.2.2 Thrombozytopenie

Thrombozytopenie ist durch eine verminderte Anzahl von Thrombozyten im peripheren Blut definiert. In der Literatur werden für den Hund verschiedene Referenzwertbereich angegeben: 150-450 G/l (KOHN und GIGER 2006), 200-500 G/l (BOUDREAUX 2010), 179-483 G/l (BROOKS und CATALFAMO 2005). Thrombozytopenie ist die häufigste erworbene Gerinnungstörung in der Human- und Tiermedizin. In zwei veterinärmedizinischen Studien wurden 5,2 % bzw. 6,7 % thrombozytopenische Hunde in der Klinikpopulation ermittelt (GRINDEM et al. 1991; BOTSCH et al. 2009). Die maschinelle Zählung der Thrombozyten kann durch fehlerhafte Probennahme und durch die Bildung von Verklumpungen und Aggregationen beeinflusst werden (STOKOL und ERB 2007). In einer Studie wurden bei 50-67 % der Blutproben von Katzen Aggregate gefunden, die den maschinell erhobenen Wert verfälschten (ZELMANOVIC und HETHERINGTON 1998; NORMAN et al. 2001). Für den Hund liegen keine vergleichbaren Daten vor, trotzdem empfehlen verschiedene Autoren eine zusätzliche manuelle Auswertung von Blutaussstrichen bei erniedrigten maschinellen Thrombozytenzahlen (HARVEY 2001; GIGER 2005; KOHN und GIGER 2006; COUTO 2009; BOUDREAUX 2010).

Fünf unterschiedliche pathogenetische Ursachen können Thrombozytopenien zugrunde liegen: eine verminderte oder fehlerhafte Thrombozytopoese, die Zerstörung von Thrombozyten, ein gesteigerter Verbrauch, Verteilungsstörungen durch Sequestrierung bzw. Umverteilung der Thrombozyten oder Kombinationen. Ein hochgradiger akuter Blutverlust kann zu leichtgradiger Thrombozytopenie führen (BOTSCH et al. 2009). Im gesunden Organismus besteht ein Gleichgewicht zwischen der Menge an Thrombozyten, die im Knochenmark neu gebildet werden und der Anzahl an gealterten Thrombozyten, die durch Phagozytose in Leber und Milz aus der Zirkulation eliminiert werden. Die physiologische Lebensdauer eines Thrombozyten beträgt etwa 5-9 Tage (BOUDREAUX 2010).

Vermehrte Zerstörung oder ein erhöhter Verbrauch resultieren in einem Ungleichgewicht aus Elimination und Neubildung, dies führt zu einer erniedrigten Anzahl an zirkulierenden Thrombozyten. Eine Vielzahl an Noxen ist in der Lage, den physiologischen Thrombozytenverbrauch zu steigern. Diese können in immunbedingte und nicht immunbedingte Ursachen eingeteilt werden (BOUDREAUX 2010). Nicht immunbedingte Ursachen sind weitaus häufiger als immunbedingte und waren in einer Studie mit 871 Hunden für 94,4 % der Thrombozytopenien verantwortlich (BOTSCH et al. 2009). Die Ergebnisse dieser Studie korrelieren mit einer anderen Untersuchung, bei der bei 5 % der Tiere eine immunbedingte Thrombozytopenie (ITP) diagnostiziert wurde (GRINDEM et al. 1991). Ein erhöhter Verbrauch von Blutplättchen kann durch systemische Infektionen mit bakteriellen oder viralen Erregern ausgelöst werden (KOHN und GIGER 2006). Weiterhin sind Neoplasien, Vaskulitis, Vergiftungen und idiosynkratische Reaktionen auf Arzneimittel bekannte Auslöser für Thrombozytopenien beim Hund (BROOKS und CATALFAMO 2005). Bei Disseminierter Intravasaler Koagulopathie (DIC) und Sepsis können z.B. Endotoxine (Lipopolysaccharide) die intrinsische und extrinsische Gerinnungskaskade stimulieren und somit zu einer Thrombozytopenie führen (BATEMAN et al. 1998; HOPPER und BATEMAN 2005). Exotoxine gram-positiver Bakterien können Thrombozyten direkt schädigen und somit zu einer Thrombozytopenie beitragen (MESSICK 2010).

Alle Ätiologien, die zu einer Knochenmarksuppression führen, sind Gründe für eine verminderte oder fehlerhafte Produktion von Thrombozyten. Hypoplasien können eine oder mehrere Zellreihen betreffen und durch Arzneimittel, Toxine, Östrogene (TREPANIER 2004), Infektion mit Viren (PRITTIE 2004) und Rickettsien (MESSICK 2010) oder durch primäre und metastatische Neoplasien (GRINDEM et al. 1994) ausgelöst werden.

Die immunvermittelte Zerstörung von Thrombozyten beim Hund kann primär bzw. idiopathisch (pITP) oder sekundär (sITP) in Assoziation mit Infektionen, Tumoren oder

Vakzinierung auftreten (ENGELBRECHT et al. 2002). Eine Überrepräsentation von weiblichen Tieren konnte bei an pITP erkrankten Hunden nachgewiesen werden. 73 % der untersuchten Hunde einer Studie waren weiblich (PUTSCHE und KOHN 2008). Bei der ITP werden die Thrombozyten durch Antikörper (größtenteils IgG) gebunden und in Leber, Milz und Knochenmark durch Zellen des MPS eliminiert (WILKERSON et al. 2001). Zirka 30-40 % der zirkulierenden Thrombozyten sind in der Milz gespeichert, dieses „pooling“ wird als physiologische Sequestrierung bezeichnet (BOUDREAUX 2010). Bei einer pathologischen Sequestrierung von bis zu 90 % der Thrombozyten in der Milz spricht man von Hypersplenismus. Ein Hypersplenismus liegt vor, wenn neben Thrombozytopenie gleichzeitig eine Splenomegalie, eine Knochenmarkhypoplasie und eine periphere Zytopenie auftreten, die sich nach Splenektomie korrigiert (PSCHYREMBEL 2004). Diese Entität tritt nur selten beim Hund auf (SPANGLER und KASS 1999).

Da selbst ein hochgradiger Blutverlust in den meisten Fällen nur zu einer geringgradigen und transienten Thrombozytopenie führt, wird dieser nur selten als alleiniger Grund für Thrombozytopenien beim Hund genannt (MESSICK 2010).

### **II.2.3 Ophthalmologische Befunde bei Anämie und Thrombozytopenie**

In einer humanmedizinischen Studie wurde, je nach hämatologischer Grunderkrankung, von einer okulären Beteiligung von bis zu 90 % der Patienten berichtet (LANG et al. 1998). In der Studie von Carraro et al. (2001) wurde die Prävalenz von Fundusläsionen bei 226 Patienten mit Anämie und/oder Thrombozytopenie untersucht. Es konnte eine Verbindung zwischen Laborbefunden und Retinablutungen hergestellt werden. Retinopathien wurden bei 28 % der Patienten dieser Studie gesehen. Bei Patienten mit gleichzeitiger Anämie und Thrombozytopenie lag die Prävalenz von Retinopathien bei 38 %. 11 von 11 Patienten dieser Studie mit schwerer Anämie (HGB<8 g/dL) und gleichzeitiger Thrombozytopenie hatten Fundusläsionen. Es konnte ein signifikanter Zusammenhang zwischen bestimmten erniedrigten Werten des Hämogramms (HGB, PLT, red blood cell distribution width coefficient of variation (RDW-CV)) und bestimmten erhöhten Blutwerten (mean corpuscular volume (MCV), mean platelet volume (MPV) und platelet large cell ratio (P-LCR )) in Zusammenhang mit Retinopathien ermittelt werden (CARRARO et al. 2001). Durch Anämie ausgelöste retinale Blutungen werden auf eine hypoxische Schädigung des Gefäßendothels zurückgeführt. Dabei wird angenommen, dass die retinalen Blutgefäße unter hypoxischem Stress dilatieren, was den Austritt von Erythrozyten zwischen den Endothelzellen ermöglicht (GELATT 2007). Die genauen pathophysiologischen Prozesse dieser Fundusläsionen sind jedoch noch nicht aufgedeckt (CARRARO et al. 2001). Für den Hund gibt ein tiermedizinisches Textbuch einen Hämatokritwert von <0,07 l/l an, der auch ohne konkurrierende Erkrankungen und Blutbildveränderungen zu retinalen Blutungen führen kann (MARTIN 2005). Eine Thrombozytenzahl unter 50 G/l soll ebenfalls Blutungen im Fundus bewirken können (MARTIN 2005; OFRI 2008). Derzeit gibt es nur eine Studie über die Prävalenz und den Zusammenhang zwischen Anämie, Thrombozytopenie und Fundusläsionen beim Hund (SHELAH-GORALY et al. 2009). In dieser Untersuchung wurden 17 Hunde mit Anämie (HKT≤0,20 l/l), 36 Hunde mit Thrombozytopenie (PLT≤150 G/l) und 24 Hunde mit Anämie und Thrombozytopenie untersucht. Hierbei wurden retinale Blutungen bei 12 % der anämischen Hunde, bei 42 % der thrombozytopenischen Hunde und bei 42 % der Hunde mit Anämie und Thrombozytopenie gesehen (SHELAH-GORALY et al. 2009). Im Gegensatz zu der Studie von CARRARO et al. (2001), bei der sowohl Anämie als auch Thrombozytopenie positiv mit okulären Veränderungen assoziiert waren, konnte in der Studie von SHELAH-GORALY et al. (2009) kein statistischer Zusammenhang zwischen Anämie und Fundusver-

änderungen hergestellt werden. Es wurde jedoch eine positive Korrelation zwischen Thrombozytopenie und dem Schweregrad von Fundusläsionen gesehen.

## II.3 Ausgewählte Infektionskrankheiten

### II.3.1 Canine granulozytäre Anaplasmosose

Seit der Reorganisation der Ordnung *Rickettsiales* im Jahr 2001 wird *Anaplasma (A.) phagozytophilum*, der Erreger der caninen granulozytären Anaplasmosose (CGA), in der Familie *Anaplasmataceae* der Gattung *Anaplasma* eingeordnet (DUMLER et al. 2001). Alle drei Stämme dieser Art sind granulozytotroph, d.h. sie befallen vorwiegend neutrophile und seltener eosinophile Granulozyten. In diesen Zellen kann der Erreger lichtmikroskopisch in membran-umhüllten Einschlüssen (Morulae) nachgewiesen werden. *A. phagozytophilum* ist ein gramnegatives, obligat intrazelluläres, kokkoides bis ellipsoides Bakterium, das je nach geographischer Region durch verschiedene Arten von Zecken der Gattung *Ixodes* übertragen wird. Der Stamm *Ehrlichia (E.) phagozytophila* befällt allein Wiederkäuer. Die Stämme HGE (humane granulozytäre Ehrlichiose) und *E. equi* sind in der Lage Menschen, Hunde und Pferde zu infizieren. HGE ist ebenfalls für Schafe, Ziegen und Katzen infektiös (NEER 2006). Neben der Übertragung des Erregers über Vektoren sind weitere Übertragungswege (perinatal, transplazentar und über infiziertes Blut) beim Menschen und anderen Spezies beschrieben worden (PUSTERLA et al. 1997; HOROWITZ et al. 1998; BAKKEN und DUMLER 2000).

*A. platys* ist der Erreger der infektiösen caninen zyklischen Thrombozytopenie (ICCT) und nur in Südeuropa, Australien und den USA nachgewiesen. Es wird angenommen, dass dieser thrombozytrophe Erreger durch Zecken der Gattung *Rhipicephalus* und *Dermacentor* übertragen wird (NEER 2006).

Die geographische Verteilung und das saisonal gehäufte Auftreten von CGA hängen von der Ausbreitung des Vektors und dessen Zyklus ab. Zwei europäische Studien ermittelten eine Prävalenz von *A. phagozytophilum* von 0,8-23,6 % in der Zeckenpopulation mittels PCR (PUSTERLA et al. 1998; SKARPHÉDINSSON et al. 2007). Ein saisonal gehäuftes Auftreten (86,7 %) konnte für den positiven PCR Nachweis von *A. phagozytophilum* zwischen Mai und September im Nordosten Deutschlands beim Hund ermittelt werden, positiven Antikörpernachweisen konnte hingegen kein saisonal gehäuftes Auftreten zugewiesen werden (KOHN et al. 2010).

Die Übertragung zwischen Vektor und Wirt benötigt etwa 25-48 h Anheftungszeit. *A. phagozytophilum* breitet sich im Organismus nach erfolgreicher Infektion über Lymphe und Blut aus. Durch Endozytose gelangt der Erreger in neutrophile Granulozyten, vermehrt sich in Phagosomen durch Teilung und bildet so die typischen Morulae. Die befallenen Zellen rupturieren schließlich und tragen somit zur Verteilung des Erregers in Geweben des MPS (Leber, Milz und Knochenmark) bei. Nach einer Inkubationszeit von 1 bis 2 Wochen bricht die Erkrankung mit unspezifischen Symptomen wie Lethargie und Fieber klinisch aus. Die genauen Pathomechanismen, die zur Erkrankung führen, sind noch nicht bekannt (GREIG 2006). In einer Studie mit 18 natürlich infizierten Hunden zeigten 11 Hunde eine erhöhte rektale Körpertemperatur, 5 Hunde blasse Schleimhäute, 5 Hunde ein angespanntes Abdomen, 3 Diarrhoe, 2 Erbrechen, 2 Lahmheit, 2 petechiale Blutungen, und jeweils 1 Hund Epistaxis und Meläna. 16 Hunde hatten eine Thrombozytopenie (6 von 9 gegen thrombozytäre Antikörper getestete Hunde waren positiv), 13 eine Eosinophilie und 10 eine Anämie (alle Tiere waren Coombs-Test negativ). Bei 9 Hunden konnte eine Veränderung der Leukozytenzahl gesehen werden: 5 Tiere litten unter einer Leukopenie und 4 unter einer

Leukozytose. Alle Tiere dieser Studie hatten eine Splenomegalie (KOHN et al. 2008). Die definitive Diagnose einer CGA kann nur durch den Nachweis bakterieller DNA mittels PCR oder den Nachweis von Morulae im Blutaussstrich oder Knochenmark erfolgen. Mit der Anamnese, den klinischen Anzeichen oder den Parametern des Hämogramms und der klinischen Chemie kann nur die Verdachtsdiagnose gestellt werden (GREIG 2006). Serologischen Nachweisverfahren sind nicht standardisiert und die hohe Seroprävalenz erfordert die Anfertigung von Titerpaaren. Aber auch klinisch erkrankte Tiere können negative Titer und gesunde Tiere positive Titer aufweisen (KOHN et al. 2008; RAVNIK et al. 2011). Über die okuläre Beteiligung der CGA ist in der Literatur nur wenig beschrieben. Ein Autor nennt Fälle von Uveitis anterior und Chorioretinitis bei Hunden mit hohen Serum Titern gegen *E. equi* (STILES 2000). *A. platys* wird als Auslöser von Uveitis anterior beim Hund genannt (GLAZE und GAUNT 1986; MARTIN 2005; NEER 2006).

### II.3.2 Canine monozytäre Ehrlichiose (CME)

*Ehrlichia (E.) canis* ist der Erreger der CME und ein Vertreter der Gattung *Anaplasma* in der Familie der *Anaplasmataceae*. Als Vektoren dienen diesem gramnegativen obligat intrazellulären und pleomorphen Bakterium Zecken der Gattung *Rhipicephalus sanguineus*. Diese Zeckenart ist weltweit verbreitet und Caniden sind in allen drei Stadien der Wirt (HARRUS und WANER 2011). Die saisonale Häufung in der warmen Jahreszeit ist bei CME, im Gegensatz zu anderen rickettsialen Erkrankungen, nicht so deutlich ausgeprägt. Dies liegt zum einen an einer langen chronischen latenten Phase und zum anderen an dem Vorkommen des Vektors im urbanen Raum und dessen endemischem Auftreten in Tierheimen, Auffangstationen und Haushalten (NEER 2006). Eine Alters- oder Geschlechtsprädisposition besteht nicht, jedoch scheint der Deutsche Schäferhund (DSH) für diese Krankheit anfälliger zu sein. Deutsche Schäferhunde zeigten im Vergleich zu Beaglen in einer Studie eine schwerere Ausprägung der Erkrankung sowie eine höhere Mortalität und Morbidität. Dies wurde mit einer veränderten zellulären und humoralen Immunantwort dieser Rasse in Zusammenhang gebracht (NYINDO et al. 1980).

Nach Übertragung vermehrt sich *E. canis* durch Teilung in Makrophagen des MPS und breitet sich im gesamten Organismus aus. Die Erkrankung kann theoretisch in drei Phasen (akut, subklinisch und chronisch) eingeteilt werden, jedoch ist es bei natürlichen Infektionen schwierig, dem Krankheitsverlauf ein Stadium zuzuordnen. Bei experimentell infizierten Hunden dauert die akute Phase 2-4 Wochen. Fieber, Lethargie, Anorexie, Lymphadenomegalie, Splenomegalie und eine erhöhte Blutungsneigung sind die häufigsten klinischen Symptome (HARRUS und WANER 2011). Thrombozytopenie ist eine charakteristische Laborwertveränderung der CME (BULLA et al. 2004). Sie kann in der akuten Phase mit einer moderaten Anämie auftreten und ist in der chronischen Phase meist ausgeprägter und mit einer deutlichen Anämie und Leukopenie vergesellschaftet. In der subklinischen Phase kann eine milde Thrombozytopenie festgestellt werden, die jedoch ohne klinische Symptome auftritt (HARRUS und WANER 2011). Es wird angenommen, dass der Erreger in dieser Phase vor allem in der Milz zurückgezogen ist und dass dieses Organ eine wichtige Rolle in der Pathogenese der Erkrankung spielt. In einem Versuch mit experimentell infizierten Tieren zeigten splenektomierte Tiere mildere Verlaufsformen (NEER 2006). Die Untersuchung auf Thrombozytopenie kann in endemischen Gebieten erfolgreich als Screening Test eingesetzt werden (BULLA et al. 2004). Nur 1,4 % der Hunde, die keine Thrombozytopenie aufwiesen, waren *E. canis* PCR positiv (BULLA et al. 2004). Die chronische Phase ist in ihrer schweren Form durch eine Knochenmarkhypoplasie mit daraus resultierender Panzytopenie und einer schlechten Prognose gekennzeichnet (NEER 2006). Das Auffinden von Morulae in Monozyten im Blutaussstrich führt zur Diagnosefindung, ist aber sehr zeit- und arbeitsintensiv. In



einer Studie konnten bei der Auswertung von buffy-coat-Ausstrichen in 1.000 Ölimmersionsfeldern (pro Tier) eine 61 %-ige Diagnosequote erreicht werden (MYLONAKIS et al. 2003).

Die durch eine Infektion mit *E. canis* gebildeten Antikörper sind nicht in der Lage, den Erreger zu eliminieren und bieten keinen Schutz gegen eine erneute Infektion. Monoklonale oder polyklonale Gammopathien tragen durch immunpathologische Mechanismen zur Krankheitsausbildung wesentlich bei. Viele klinische und pathologische Anzeichen der CME sprechen für ein hyperimmunes pathologisches Geschehen im Verlauf der Erkrankung. Dazu gehören Plasmazellinfiltrate des Knochenmarks, der Leber und der Milz und eine polyklonale Hypergammaglobulinämie, die nicht mit spezifischen *E. canis*-Antikörper korreliert (NEER 2006). Autoagglutination, positive Coombs-Testergebnisse und die Produktion von thrombozytären Antikörpern sprechen ebenfalls für eine immunkomplex-medierte Erkrankung. Hunde mit monoklonaler Gammopathie können ein Hyperviskositätssyndrom mit den daraus resultierenden klinischen und pathologischen Anzeichen entwickeln (HARRUS et al. 1998).

Mehrere serologische Nachweise stehen für die Diagnostik und für Screeninguntersuchungen der CME zur Verfügung (MYLONAKIS et al. 2003; SIRIGIREDDY und GANTA 2005; SCORPIO et al. 2008; HEGARTY et al. 2009). Der IFA-Test für IgG Antikörper gilt als serologischer Goldstandard für den Nachweis einer Exposition des Organismus mit *E. canis*. Für den Nachweis einer akuten Infektion werden zwei aufeinanderfolgende IFA-Tests im Abstand von 7-14 Tagen empfohlen, ein 4-facher Titeranstieg ist beweisend für eine akute Infektion (HARRUS und WANER 2011). Der Nachteil serologischer Verfahren ist eine mögliche Kreuzreaktion mit verwandten Ehrlichiaspezies, diese machen im Gegensatz zu PCR Untersuchungen keine Spezieserkennung möglich (WANER et al. 1998). Die Molekulare Erkennung von *E. canis* DNA mittels quantitativer real-time PCR ist sensitiver und ermöglicht die Nutzung von multiplex Assays zum Nachweis mehrerer unterschiedlicher Organismen in einer Probe im Gegensatz zur herkömmlichen PCR Methode (SIRIGIREDDY und GANTA 2005; BARBER et al. 2010). PCR Untersuchungen ermöglichen zudem den Nachweis von Erregern aus Organ- und Gewebeproben (GAL et al. 2008).

Eine Vielzahl an okulären Veränderungen und Befunden bei Hunden mit CME wurde beschrieben: anteriore Uveitis, Panuveitis, Glaukom sekundär zur Uveitis, Chorioretinitis, seröse oder hämorrhagische Netzhautablösungen, Optikusneuritis, Hyphäma, Konjunktivitis und nekrotisierende Skleritis mit Hornhauttrübungen (KOMNENOU et al. 2007). Obwohl die Pathogenese der CME-assoziierten Augenveränderungen nicht eingehend untersucht worden sind, wird angenommen, dass die intraokuläre Entzündung durch immunvermittelte Mechanismen wie Vaskulitis entsteht (HARRUS et al. 1998; PANCIERA et al. 2001; LEIVA et al. 2005; KOMNENOU et al. 2007). Die gesteigerte Blutungsneigung aufgrund von Thrombozytopenie, Thrombozytopathie und monoklonaler Gammopathie sind zusätzliche mögliche Mechanismen, die zu Fundusläsionen beitragen (LEIVA et al. 2005). Eine Aussage über den Zusammenhang zwischen okulären Befunden und dem klinischen Stadium der CME-Erkrankung kann aus den bestehenden Studien (experimentell oder natürlich infizierte Tiere) nicht getroffen werden. Es wird aber angenommen, dass die okuläre Manifestation entweder in der akuten oder der chronischen Phase der Erkrankung am häufigsten stattfindet (KOMNENOU et al. 2007). Eine retrospektive Studie gibt eine komplette Remission der okulären Läsionen mit topischer und systemischer Behandlung in mehr als der Hälfte der Fälle an (KOMNENOU et al. 2007).

### II.3.3 Leishmaniose

Die canine Leishmaniose ist eine Zoonose und wird in Europa durch *Leishmania (L.) infantum*, einen protozoalen Erreger, der durch weibliche Sandmücken (*Phlebotominae*) zyklisch-alimentär übertragen wird, ausgelöst. Im Gegensatz zu der caninen Leishmaniose werden bei der humanen Leishmaniose drei Ausprägungsformen unterschieden (viszeral, kutan, mukokutan), die etwa 16 Arten umfasst (ECKERT 2004). Im Vektor vermehren sich *L.* extrazellulär in der promastigoten Form und gelangen in einem metazyklischen Stadium über den Stechrüssel in die Haut des Wirts. Durch Komplementfaktoren und Immunglobuline opsonisiert wird der Erreger durch Zellen des MPS phagozytiert (MAROLI et al. 2010; PALTRINIERI et al. 2010). Nach der Fusion des Phagosoms mit Lysosomen zum Phagolysosom wandelt sich das promastigote Stadium in die amastigote Form um und vermehrt sich in dieser durch Zweiteilung. Die Erreger modulieren das Milieu in den Makrophagen und entgehen somit der Immunabwehr des Wirtes. Die amastigoten Stadien werden nach Untergang der Zelle freigesetzt und disseminieren. Zielgewebe sind vor allem Organe mit einem hohen Anteil an MPS-Zellen wie Lymphknoten, Milz, Leber, Knochenmark, Lunge, Darm und Haut (ECKERT 2004).

Die Art der Immunantwort des Organismus auf den Erreger spielt eine zentrale Rolle in der Entstehung der Erkrankung aus einer Infektion. T-Helfer-Zellen können entweder eine Th2-spezifische oder eine Th1-spezifische Immunantwort hervorrufen. Bei asymptomatisch infizierten Tieren herrscht eine Th2-Immunantwort vor. Diese führt gewöhnlich zu niedrigeren Antikörperspiegeln, aber zu einer ausgeprägten zellulären Immunreaktion. Hochgradig erkrankte Hunde zeigen eine ausgeprägte Stimulation des Th2-Weges und nur eine milde oder keine Th1-Antwort (PINELLI et al. 1994). Diese Immunlage fördert eine kontinuierliche Antikörperproduktion. Diese Antikörper sind aber nicht in der Lage, den Erreger zu eliminieren und führen zu chronischer Hypergammaglobulinämie und Immunkomplexablagerungen, die zu Glomerulonephritis, Vaskulitis, Polyarthritis, Uveitis oder Meningitis führen können (ALVAR et al. 2004). Die Bildung von Autoantikörpern gegen Thrombozyten und Erythrozyten ist ebenfalls beschrieben (CORTESE et al. 2009). Diese immunpathologischen Mechanismen tragen wesentlich zur Pathogenese der Leishmaniose bei und führen zu einem inhomogenen klinischen Bild und variablen Laborwertveränderungen. Dazu gehören Lethargie, Hepatospleno- und/oder Lymphadenomegalie, Gelenkschwellung, Fieber, Inappetenz, kutane und mukokutane Läsionen sowie Veränderungen der Krallen (BANETH 2006). Häufige Laborwertveränderungen bei erkrankten Hunden sind eine schwache oder nichtregenerative Anämie, Leukopenie, Thrombozytopenie, abnorme Gerinnungsprofile, Hyperproteinämie, Hypoalbuminämie, Hypergammaglobulinämie, Azotämie, Leberwert erhöhungen, Proteinurie (PALTRINIERI et al. 2010). Mehrere Verfahren stehen zur Diagnostik der Leishmaniose zur Verfügung. Der direkte zytologische oder histologische Erregernachweis in Geweben (Lymphknoten, Milz, Leber, Haut, Knochenmark) oder Körperflüssigkeiten (Blut, Liquor, Synovia), die durch Feinnadelaspiration (FNA), Punktion oder Biopsie gewonnen wurden, ist möglich. Organismen können in speziellen Nährmedien zum Nachweis kultiviert werden oder durch Xenodiagnostik in Vektoren vermehrt werden. Ein serologischer Nachweis mittels ELISA, IFAT oder immunochromatographischen Tests ist nach Serokonversion (1 bis 22 Monate nach Infektion, Median 5 Monate) möglich (MORENO und ALVAR 2002). Unterschiedliche, teils sehr sensitive PCR-Nachweisverfahren (nested PCR, quantitative PCR, traditionelle PCR) stehen zum direkten Nachweis von DNA des Erregers aus unterschiedlichen biologischen Materialien zu Verfügung (PALTRINIERI et al. 2010).

Die okuläre Manifestation der Leishmaniose umfasst neben den kutanen und mukokutanen Läsionen der Lider und Konjunktiven auch die inneren Abschnitte des Auges und dessen Anhangsorganen wie z.B. den Tränenapparat (NARANJO et al. 2005). In einer retrospektiven

Studie konnte bei 24 % der Hunde mit Leishmaniose eine okuläre Beteiligung festgestellt werden. Von 105 Hunden zeigten 16 % neben den okulären Symptomen keine weiteren (systemischen) Erkrankungssymptome. Der in dieser Studie am häufigsten (42 %) aufgetretene ophthalmologische Befund war eine Uveitis anterior. Weitere Befunde waren in absteigender Reihenfolge: Konjunktivitis und Keratokonjunktivitis, periokuläre Alopezie, diffuse Blepharitis, posteriore Uveitis, Keratokonjunktivitis sicca, ulzerative Blepharitis, orbitale Zellulitis (PEÑA et al. 2000). In einer anderen Studie wurden die histopathologischen Veränderungen des Auges von 60 Hunden (120 Augen), die an Leishmaniose erkrankt waren, untersucht. Bei 26 % der Augen konnte *L. infantum* immunhistochemisch in Augengeweben nachgewiesen werden und 30 % der Augen zeigten granulomatöse Entzündungszellinfiltrate (PEÑA et al. 2008).

### II.3.4 Leptospirose

Leptospiren sind gramnegative, obligat aerobe, bewegliche und spiralförmig gewundene Bakterien der Ordnung *Spirochaetales* der Gattung *Leptospira* (*L.*). Leptospirose ist eine weltweit verbreitete Zoonose und der Erreger konnte in allen untersuchten Säugetierspezies nachgewiesen werden (BHARTI et al. 2003; ADLER und DE LA PEÑA MOCTEZUMA 2010). Die Einteilung und Klassifizierung der Leptospiren unterzog sich in den letzten Jahrzehnten einem deutlichen Wandel. Mit den Erkenntnissen moderner molekulargenetischer Untersuchungsmethoden konnte an der phänotypischen Einteilung in zwei Arten (*L. interrogans* umfasste alle pathogenen und *L. biflexa* alle saprophytären/apathogenen Leptospirenserovare) nicht festgehalten werden (LEVETT 2001). Durch genotypische Klassifikation konnten bis dato 13 pathogene Spezies (*L. alexanderi*, *L. alstonii*, *L. borgpetersenii*, *L. inadai*, *L. interrogans*, *L. fainei*, *L. kirschneri*, *L. licerasiae*, *L. noguchi*, *L. santarosai*, *L. terpstrae*, *L. weilii*, *L. wolffii*) und 6 saprophytäre Spezies (*L. biflexa*, *L. meyeri*, *L. yanagawae*, *L. kmetyi*, *L. vanthielii*, *L. wolbachii*) identifiziert werden (HARTSKEERL et al. 2011; MILLER et al. 2011; SYKES et al. 2011).

**Tabelle 9:** Spezies, Serovare und Serogruppen von Hunden mit natürlicher oder experimenteller Leptospirose

| Spezies               | Serogruppe          | Serovar             |
|-----------------------|---------------------|---------------------|
| <i>L. interrogans</i> | Icterohaemorrhagiae | Icterohaemorrhagiae |
|                       | Canicola            | Canicola            |
|                       | Pomona              | Pomona              |
|                       | Australis           | Bratislava          |
|                       | Sejroe              | -                   |
|                       | Autumnalis          | Autumnalis          |
|                       | Djasiman            | Buenos Aires        |
|                       | Ballum              | Ballum              |
| <i>L. kirschneri</i>  | Grippotyphosa       | Grippotyphosa       |
| <i>L. noguchii</i>    | Australis           | -                   |

nach (Sykes et al. 2011)

Immunologisch werden Leptospiren anhand von unterschiedlichen Oberflächenantigenen (Kohlenhydrat-Bestandteil der bakteriellen Lipopolysaccharide) in Serovare (260 pathogene und 60 saprophytäre) eingeteilt, die wiederum in antigenetisch verwandte Serogruppen zusammengefasst werden (ADLER und DE LA PEÑA MOCTEZUMA 2010; SYKES et al. 2011) (Tab. 9).

In den zurückliegenden Jahren gewann die Leptospirose in Deutschland und weltweit wegen steigender Fallzahlen bei Menschen und Tieren zunehmend an Bedeutung (JANSEN et al. 2005). Deshalb wird diese Erkrankung auch als „reemerging disease“ (engl. wiederaufkommende Erkrankung) bezeichnet (HARTSKEERL et al. 2011). Viele wildlebende Säugetiere dienen als Haupt- bzw. Reservoirwirte für an diese Tierarten angepassten Serovare. Die Reservoirwirte erkranken meist chronisch und erhalten durch dauerhafte Ausscheidung, vornehmlich über den Harn, die Infektion in der Population aufrecht. Zu den Hauptwirten zählen vor allem wildlebende Nagetiere wie Mäuse und Ratten, aber auch Wildschweine (BHARTI et al. 2003; JANSEN et al. 2006). Die Erkrankung von Nebenwirten (z.B. Mensch und Hund) verläuft hingegen meist akuter und schwerwiegender. Die direkte Übertragung zwischen Nebenwirten ist selten (LEVETT 2001). Die Erreger gelangen über Schleimhäute und defekte Hautareale in den Wirt und breiten sich im Organismus durch Bakteriämie in unterschiedliche Gewebe und Organe wie Niere, Milz, Leber, ZNS und Genitaltrakt aus. Über eine transplazentare, venerale und die Infektion durch Bissverletzungen wurde ebenfalls berichtet (DZIEZYC 2000). Inkubationszeit und klinische Symptome können je nach Serovar, geographischer Region, Immunstatus des Wirts und Infektionsbelastung variieren.

Neutralisierende Antikörper sind in der Lage, Leptospiren aus den meisten Organen zu beseitigen, jedoch können die Erreger in den Tubulusepithelzellen der Nieren persistieren und über den Urin mehrere Wochen ausgeschieden werden (GREENE 2006). Obwohl bestimmte Serovare mit bestimmten klinischen Ausprägungen assoziiert werden, konnte eine genaue Beziehung nicht sicher hergestellt werden. Dies liegt vor allem an der mangelnden Aussagekraft von Antikörpertests, eine definitive Angabe über das der Erkrankung zugrundeliegende Serovar geben zu können (GOLDSTEIN et al. 2006; SYKES et al. 2011). Klinische Symptome einer Leptospiroseinfektion sind beim Hund sehr variabel und der Ausprägungsgrad der Erkrankung hängt von vielen Faktoren (u.a. Virulenz des Serovars, Alter, Immunstatus) ab. Perakute Todesfälle sind möglich. Symptome einer akuten Infektion können Fieber, Schwäche, Durchfall und Erbrechen sowie Schock und Tachypnoe sein. Subakute wie akute Formen können in Leber- und Nierenversagen resultieren (VAN DE MAELE et al. 2008). Eine zunehmende Anzahl an schwerwiegenden Lungenbeteiligungen wurde bei Mensch, Pferd und Hund in den letzten Jahren beobachtet (GOUVEIA et al. 2008; CRODA et al. 2010; HAMOND et al. 2011; KLOPFLEISCH et al. 2011). Diese mit Leptospirose assoziierten Lungenveränderungen äußern sich als ARDS (acute respiratory distress syndrom) oder in schweren Fällen mit Lungenblutungen als LPHS (leptospiral pulmonary hemorrhage syndrom) und sind mit einer hohen Mortalität verbunden. Eine Studie ermittelte bei 35 von 50 Hunden (70 %) eine Lungenbeteiligung. Diese Beteiligung des Lungenparenchyms zeigte sich bei 5 Hunden radiologisch als kaudales interstiellies Lungenmuster (Grad 1), bei 14 Hunden als generalisiertes mildes bis moderates retikulonoduläres Lungenmuster (Grad 2) und bei 16 Hunden als generalisiertes schweres retikulonoduläres Lungenmuster mit fleckiger alveolarer Konsolidierung (KOHN et al. 2010).

Häufig auftretende hämatologische Befunde bei Hunden mit Leptospirose sind Neutrophilie, Lymphopenie, milde regenerative Anämien und bei über der Hälfte der erkrankten Tiere eine Thrombozytopenie (SYKES et al. 2011). Veränderungen des Elektrolythaushaltes, sowie der Leber- und Nierenwerte umfassen Hyponatriämie, Hypochlorämie, Hypo- oder Hyperkaliämie, Hyperphosphatämie, Hyperglykämie, generalisiert erhöhte Leberwerte einschließlich Hyperbilirubinämie und erhöhte Kreatinin- und Harnstoffwerte. Veränderungen des Harnstatus umfassen Glukos-, Protein- und Billirubinurie und ein erhöhtes Protein-

Kreatinin Verhältnis (GREENE 2006). Bei schweren Erkrankungsformen können Hunde eine DIC entwickeln, die durch Endothelläsionen der Gefäße verursacht wird (GREENE 2006; MEDEIROS et al. 2010). Erhöhte Fibrinogenspaltprodukte konnten in einer Studie bei Hunden, die experimentell mit dem Serovar *Icterohaemorrhagiae* infiziert worden waren, gemessen werden (NAVARRO und KOCIBA 1982).

Die genauen Mechanismen, die bei einer Infektion mit Leptospiren zu systemischen und organspezifischen pathologischen Veränderungen führen, sind noch weitgehend unbekannt. Viele mögliche Virulenzfaktoren konnten isoliert werden, darunter LPS und Oberflächenlipoproteine, Hämolsine und Sphingomyelinasen, deren Rolle in der Pathogenese jedoch ungeklärt sind (ADLER und DE LA PEÑA MOCTEZUMA 2010).

Der Goldstandard, um den Nachweis einer Infektion mit Leptospiren zu führen, ist in der Tiermedizin der Mikroskopische Agglutinations Test (MAT). Hierfür werden seriell verdünnte Patientensera angezüchteten Bakterien ausgesetzt und das Agglutinationsverhalten mittels Dunkelfeldmikroskopie bewertet. Dieser Test ist Serogruppen spezifisch (GREENE 2006; MILLER et al. 2011). Weitere Möglichkeiten in der Diagnostik der Leptospirose ist der Nachweis von bakterieller DNA in Körperflüssigkeiten (z.B. Blut oder Urin) und Geweben mittels PCR. In der Histologie können spezielle Färbemethoden angewandt werden (z.B. Levaditi oder Immunfärbungen), um Leptospiren in Geweben nachzuweisen. Die Kultivierung von Leptospiren ist ebenfalls möglich, doch ergeben sich durch ein langsames Wachstum erhebliche Inkubationszeiten. Deswegen wird die Kultivierung in der klinischen Routine nicht regelmäßig angewandt, bleibt aber ein wichtiges epidemiologisches Instrument (ADLER und DE LA PEÑA MOCTEZUMA 2010).

Schon 1886 wurde von WEIL über die okuläre Beteiligung der Leptospirose in Form von Uveitis berichtet (WEIL 1886). In der Humanmedizin umfasst das Spektrum der Augenbeteiligung konjunktivale und subkonjunktivale Blutungen, Keratitis, anteriore und posteriore bilaterale oder unilaterale Uveitiden (Iritis, Iridozyklitis, Chorioretinitis, Neuroretinitis, Vitreitis, Panuveitis) und die Ausbildung von Katarakten. Während der akuten Erkrankungsphase konnten in einer Studie retinale Vaskulitis, Netzhautblutungen und Netzhautexsudate gesehen werden (MARTINS et al. 1998). Die beschriebenen Veränderungen bilden sich vornehmlich in der immunologischen Phase der Erkrankung, können aber auch schon ab der zweiten Woche der akuten (bakteriämischen) Phase gesehen werden (MARTINS et al. 1998; RATHINAM 2002). Die Inzidenz der Augenbeteiligung ist sehr variabel und reicht von 3-92 %. Es wird jedoch vermutet, dass diese starke Schwankung erheblich durch die fehlende Wahrnehmung subtiler okulärer Veränderungen durch die Möglichkeit langer symptomfreier Phasen zwischen akuter Erkrankung und okulärer Manifestation bedingt ist (BARKAY und GARZOZI 1984; RATHINAM 2005). Der Zusammenhang zwischen Leptospirose und ophthalmologischen Befunden wurde beim Pferd durch den Nachweis leptospiraler DNA im Kammerwasser von bis zu 70 % der Tiere mit Uveitis hergestellt (FABER et al. 2000). Die Equine recurrent uveitis (ERU) ist die häufigste Ursache für ein Erblinden beim Pferd und die Pathogenese beinhaltet sowohl direkte Schädigungen durch unterschiedliche Organismen oder Traumata als auch immunvermittelte Prozesse. ERU ist eine der häufigsten Komplikationen einer Leptospirose beim Pferd (FRELLSTEDT 2009; HUGHES 2010). Obwohl viele Lehrbücher die Leptospirose als potentiellen Auslöser von Augenerkrankungen beim Hund nennen, sind kaum Studien über die Ausprägung und Prävalenz veröffentlicht (CRISPIN 1988; THIRUNAVUKKARASU 1995; DZIEZYC 2000; MARTIN 2005; GREENE 2006; TOWNSEND et al. 2006; CHERYL 2007; WALDE 2008). In einer indischen Studie wird über die ophthalmologischen Befunde von 11 an Leptospirose erkrankten Hunden berichtet. Neben gestauten Skleralgefäßen und Augenausfluss konnten keine intraokulären Befunde erhoben werden (THIRUNAVUKKARASU 1995). In einer weiteren Studie konnten Leptospiren in den Geweben des Ziliarkörpers und der Choroidea eines Hundes histologisch nachgewiesen werden, damit assoziierte Läsionen wurden hingegen nicht gesehen (GLEISER

1957). In einem Fallbericht wird von TOWNSEND et al. (2006) Panuveitis als okuläre Komplikation bei einem 8 Jahre alten Jack Russell Terrier geschildert. In der ophthalmologischen Untersuchung wurde beidseits ein verminderter Pupillarreflex, konjunktivale Hyperämie, vermehrter Tränenaustritt und mukopurulenter Augenausfluss und ein erniedrigter IOP festgestellt. Die Spaltlampenuntersuchung ergab beidseits eine Trübung des Kammerwassers und ein Hyphäma des rechten Auges. Die Funduskopie zeigte beidseits eine seröse Netzhautablösung mit der Ausbildung von multiplen Falten (TOWNSEND et al. 2006). Ein weiterer dokumentierter Fall berichtet über die ophthalmologischen Veränderungen eines 7 Jahre alten Australian Shepherd mit Leptospirose und dem Verdacht auf Cholezystitis. Bei diesem Hund wurden beidseits Flare und eine gelbe Färbung beider Iriden (Ikterus) beobachtet (GALLAGHER 2011).

**Tabelle 10:** Studien über okuläre Manifestation von Leptospirose beim Hund

| <b>Autor</b>          | <b>Fallzahlen</b> | <b>Befunde</b>   |
|-----------------------|-------------------|--|
| TOWNSEND et al. 2006  | n=1               | Lakrimation und mukopurulenter Ausfluss, verminderte Pupillarreflexe, konjunktivale Hyperämie, verminderter Augeninnendruck, „Flare“, einseitiges Hyphäma, seröse Netzhautablösung |
| GLEISER 1957          | n=2               | histologischer Nachweis von Leptospiren ohne pathologische Gewebeveränderungen   |
| THIRUNAVUKKARASU 1995 | n=11              | Augenausfluss, gestaute Skleralgefäße  |
| GALLAGHER 2011        | n=1               | „Flare“, Verfärbung der Iris (ikterisch)   |

Die pathologischen Mechanismen, die zu einer Ausbildung von Gewebeschädigungen im Auge führen, sind noch nicht näher definiert. Beim Menschen wird vermutet, dass die okulären Symptome auf der Persistenz von Leptospiren im Auge beruhen (TERPESTRA 2003).

### II.3.5 Parvovirose

Das canine Parvovirus (CPV) ist der wichtigste Auslöser von viralen Enteritiden beim Hund (MCCAWE 2006). Es ist ein kleines, unbehülltes DNA-Virus mit einer sehr hohen Tenazität, das sich in schnell teilenden Zellen des Wirtes vermehrt. Es wird angenommen, dass CPV-2 aus dem feline Parvovirus oder einem anderen verwandten Parvovirus von Wildtieren in den 1970er Jahren entstanden ist. Durch genetische Evolution wurde CPV-2 durch CPV-2a und CPV-2b ersetzt und seit 2000 ist eine weitere Variante (CPV-2c) (DECARO und BUONAVOGLIA 2011) in der Hundepopulation prävalent (TRUYEN 2006). Die individuelle Empfänglichkeit eines Hundes und die Ausprägung einer Infektion ist sehr stark von maternalen Antikörpertitern, Exposition, konkurrierendem intestinale Parasitenbefall und dem Zeitpunkt der Vakzinierung abhängig (PRITTIE 2004; MCCAWE 2006). Die höchste Empfänglichkeit für CPV haben Hunde unter 6 Monaten (HOUSTON et al. 1996). Das Virus wird über den oronasalen Weg aufgenommen, vermehrt sich in Lymphgeweben des Oropharynx und gelangt durch Virämie vorzugsweise in Gewebe mit einer sehr hohen Zell-

erneuerungsrate (intestinale Epithelien, Lymphgewebe, Knochenmark, bei Neonaten und in-utero Infektion des Myokard) (MCCAWE 2006). Die Replikation des Virus in den Keimepithelien der intestinalen Krypten resultiert in charakteristischen intestinalen Läsionen (Nekrose der Krypten, Villusatrophie, Durchbruch der Lamina propria) und führt zu einem Zusammenbruch der intestinalen Barriere, dem Verlust der Absorptionsfähigkeit des Darms und etwa 4-5 Tage nach der oralen Aufnahme zur Entwicklung eines hämorrhagischen Durchfalls (MEUNIER et al. 1985). CPV konnte erfolgreich aus Thymus, Lymphknoten, Lunge, Milz, Leber, Niere, Herzmuskel und vorwiegend aus dem Magen-Darm-Trakt isoliert werden (MCCAWE 2006). Neben den typischen gastrointestinalen Symptomen zeigen viele erkrankte Tiere systemische Entzündungsanzeichen. Durch die Translokation von Bakterien und Endotoxinen aus dem geschädigten Darm können Tiere Sepsis, SIRS und infolge der Immunsuppression sekundäre bakterielle Infektionen entwickeln (PRITTIE 2004). Typische Laborwertveränderungen einer CPV-Infektion sind Leukopenie, Panzytopenie, prärenale Azotämie, Hypoalbuminämie, Hypokaliämie und Hypoglykämie (MCCAWE 2006). Eine Reihe von direkten und indirekten Nachweisverfahren steht für die Diagnostik der CPV-Infektion zur Verfügung. Routinemäßig werden Kotproben von Hunden mit dem Verdacht auf eine CPV-Infektion mit ELISA, Immunochromatographie- oder Hämagglutinationstests untersucht. Diese besitzen jedoch eine nur geringe Sensitivität (ESFANDIARI und KLINGEBORN 2000). Die Virusisolation ist sehr sensitiv, aber aufgrund des hohen labormedizinischen Aufwands nicht routinemäßig anwendbar. Methoden, die auf dem Nachweis von CPV-DNA basieren, besitzen eine hohe Sensitivität und Spezifität (DESARIO et al. 2005). Neben der Erwähnung von Parvovirus-assoziiierter Uveitis und Fundusläsionen in veterinärophthalmologischen Textbüchern belegen keine Veröffentlichungen eine Augenbeteiligung der CPV-Erkrankung beim Hund (MARTIN 2005; WALDE 2008).

### **III. Material und Methoden**

Ziel dieser Arbeit ist es, die Prävalenz und das Ausmaß von Augenbefunden bei systemisch erkrankten Hunden mit Hilfe von in der tiermedizinischen Praxis routinemäßig angewandten Methoden der Ophthalmologie (Spaltlampenuntersuchung, Tonometrie, Funduskopie) und Inneren Medizin (Blutbild, Blutchemie, Erreger- oder Titernachweis, bildgebende Verfahren, u.a.) zu ermitteln und zu beschreiben.

#### **III.1 Patientengut**

Das Patientengut dieser Untersuchung setzte sich aus Hunden zusammen, die im Zeitraum zwischen November 2009 und Mai 2011 in der Klinik und Poliklinik für kleine Haustiere der Freien Universität Berlin zur Untersuchung vorgestellt wurden. Diese Hundepopulation bestand aus Tieren unterschiedlichen Signalements (Liste zum Signalement der Tiere im Anhang).

## **III.2       Einschlusskriterien**

In diese Studie wurden nur Hunde aufgenommen, die definierte Kriterien erfüllten (siehe III.2). Sie mussten entweder an einer bestimmten Erkrankung leiden oder definierte Laborwertveränderungen (Anämie und/oder Thrombozytopenie) aufweisen.

### **III.2.1       Laborwertveränderungen**

Eingeschlossen in diese Studie wurden Hunde mit Anämie und/oder Thrombozytopenie unterschiedlicher Ätiologien. Das Kriterium für den Einschluss war ein Hämatokrit unter 0,2 l/l und eine Thrombozytenzahl unter 100 G/l.

#### **III.2.1.1     Anämie**

Die Klassifizierung der Anämie ( $HKT \leq 0,2 \text{ l/l}$ ) wurde nach der Regenerationsantwort des Knochenmarks und deren Ursache vorgenommen. Kriterien für eine regenerative Anämie waren  $>50.000$  Retikulozyten pro Mikroliter und ein regeneratives Bild im Blutaussstrich mit Anisozytose und Polychromasie (KOHN und GIGER 2006). Zugrundeliegende Ursachen konnten akute und chronische Blutungen oder eine Hämolyse sein. Immunbedingte hämolytische Erkrankungen werden im Abschnitt „immunbedingte Erkrankungen“ behandelt (III.2.2.5 u. III.2.2.6). Patienten mit einer nichtregenerativen Anämie wurden entsprechend der Diagnose der zugrundeliegenden primären Erkrankung eingeteilt (z.B. Nieren- oder Lebersversagen, Tumorerkrankung).

#### **III.2.1.2     Thrombozytopenie**

Untersucht wurden Hunde mit Thrombozytopenien ( $PLT \leq 100 \text{ G/l}$ ) unterschiedlicher Ätiologie. Grund für eine verminderte Thrombozytenzahl konnten Bildungs- sowie Verteilungsstörungen, ein erhöhter Verbrauch sowie der Verlust oder die Zerstörung von Thrombozyten sein (GRINDEM et al. 1991). Immunbedingte Ursachen für Thrombozytopenien werden in dem Abschnitt „immunbedingte Erkrankungen“ behandelt (III.2.2.7 u. III.2.2.).

### **III.2.2       Infektions- und Immunerkrankungen**

Bei den definierten Erkrankungen handelte es sich um Infektions- und Immunerkrankungen.



### **III.2.2.1 Leptospirose**

Um die Diagnose einer Leptospiroseinfektion zu stellen, mussten die Hunde einen positiven MAT oder positive PCR Befunde im Blut oder Urin aufweisen oder es lag der erfolgreiche histologische Nachweis von Leptospiren mittels Levaditi-Färbung vor. Für die MAT-Untersuchung wurden die 16 folgenden Antigene eingesetzt: Canicola, Pomona, Grippotyphosa, Australis, Bratislava, Ballum, Copenhageni, Autumnalis, Tarassovi, Pyrogena, Javanica, Sejroe, Icterohaemorrhagiae, Hardjo, Bataviae und Saxkoebing. MAT-Titer über die Verdünnungen von 1:800 gegen alle Leptospiren Serovare bei nicht geimpften Hunden oder gegen nicht-Vakzine Serovare bei geimpften Hunden mit negativen oder geringen Impftiter wurden als positiv bewertet. Wenn Titer bei geimpften Hunden gegen Impfstoff-Serovare (Canicola, Icterohaemorrhagiae und Copenhageni) erkannt wurden, mussten diese niedriger als Titer gegen nicht-Vakzine Serovare sein. Bei geimpfte Hunde galt ein Titer  $\geq 1:3.200$  gegen Impfstoff-Serovare als diagnostisch. Unabhängig des Impfstatus der Hunde galt ein 2-facher Titeranstieg innerhalb von 2-3 Wochen als diagnostisch (KOHN et al. 2010). Damit wurde die Diagnose in Übereinstimmung mit dem Consensus Statement des American College of Veterinary Internal Medicine von 2010 gestellt (SYKES et al. 2011). Die MAT und PCR Nachweisverfahren wurden gemäß WHO und OIE Richtlinien im Bundesinstitut für Risikobewertung (BfR-Berlin) durchgeführt.

### **III.2.2.2 Anaplasmosen**

Die Diagnose Anaplasmosen basierte auf einem positiven PCR-Ergebnis aus EDTA Blut oder dem Nachweis von charakteristischen Morulae in neutrophilen Granulozyten im peripheren Blutaussstrich (in Verbindung mit positivem PCR-Ergebnis). Der Anstieg des IFAT-Spiegels aus Serumpaaren, die im Abstand von vier Wochen gewonnen wurden, galt ebenfalls als beweisend (GALKE 2009). Die Serologie und die PCR-Untersuchungen wurden im Institut für Vergleichende Tropenmedizin und Parasitologie der Ludwig-Maximilians-Universität München (LMU) und bei der Firma Laboklin (Bad Kissingen) durchgeführt.

### **III.2.2.3 Parvovirose**

Für die Diagnose einer Parvovirose mussten ein positiver Parvovirusnachweis mittels PCR-Untersuchung, ein positiver SNAP-Test (Idexx Laboratories, Westbrook, Maine, USA) oder die Anamnese einer unvollständigen Impfung in Übereinstimmung mit dem klinischen Bild einer akuten Parvovirose und einer Leukopenie bestehen.

### **III.2.2.4 Leishmaniose**

Um die Diagnose einer Leishmaniose zu stellen, musste bei den Hunden ein positives IFAT-Ergebnis, ein positiver PCR-Ergebnis (Laboklin, Bad Kissingen; Institut für Vergleichende Tropenmedizin und Parasitologie, LMU München) oder der positive zytologische Nachweis (Lymphknoten oder Knochenmark) des Erregers erfolgen (OLIVA et al. 2010; PALTRINIERI et al. 2010).

### **III.2.2.5 Primäre (auto)immunhämolytische Anämie**

Die primäre immunhämolytische Anämie wurde anhand eines positiven Coombs-Tests, persistierender Objektträgeragglutination und durch den Nachweis von Sphärozyten im peripheren Blutausstrich diagnostiziert (OVERMANN et al. 2007). Mögliche Ursachen für ein sekundäres immunhämolytisches Geschehen (z.B. Neoplasien, Infektionen, Medikamenten- oder Vakzine-Reaktionen) wurden durch weiterführende Untersuchungen (wie z.B. Röntgen, Ultraschall serologische, Nachweisverfahren und PCR-Untersuchungen) und Reise-, Impf- und Medikamentenanamnese ausgeschlossen (KOHN und GIGER 2006; PIEK et al. 2008).

### **III.2.2.6 Sekundäre immunhämolytische Anämie**

Bei sekundären immunhämolytische Anämien liegt eine definierbare Erkrankung oder Noxe der Bildung von Antikörpern gegen körpereigene Erythrozyten zugrunde. Die Ursache für die Bildung solcher Antikörper kann infektiös, neoplastisch, Vakzine- oder Arzneimittel-assoziiert sein (ENGELBRECHT et al. 2002; KOHN und GIGER 2006).

### **III.2.2.7 Primäre immunbedingte Thrombozytopenie**

Die Diagnose einer primären immunvermittelten Thrombozytopenie wurde durch den Nachweis von Thrombozyten gebunden Antikörpern gestellt (LEWIS et al. 1995). Mögliche sekundäre Ursachen für die Bildung von Thrombozyten gebundenen Antikörpern wie z.B. Neoplasien, Infektionen, adverse Reaktionen auf Arzneimittel oder Vakzinierung wurden durch Medikamenten-, Impf- und Reiseanamnese sowie weiterführende diagnostische Maßnahmen wie Röntgen, Ultraschall, PCR und serologische Nachweisverfahren bestmöglich ausgeschlossen (KOHN et al. 2000; PUTSCHE und KOHN 2008).

### **III.2.2.8 Sekundäre immunbedingte Thrombozytopenie**

Die Diagnose einer sekundären immunbedingten Thrombozytopenie wurde als Ausschlussdiagnose durch den Nachweis von Thrombozyten gebunden Antikörpern im Zusammenhang mit einer Primärerkrankung gestellt (ENGELBRECHT et al. 2002; PUTSCHE und KOHN 2008).

## **III.3 Untersuchungsmethoden**

### **III.3.1 Internistische Untersuchungsmethoden**

Alle Hunde wurden einer vollständigen klinischen Allgemeinuntersuchung unterzogen. Von allen Tieren lagen Röntgenaufnahmen des Thorax und Abdomen in latero-lateralem Strahlengang vor. Weitere bildgebende Verfahren wie z.B. Ultraschalluntersuchungen des Abdomens, des Thorax oder CT-Untersuchungen wurden fallspezifisch angewandt.

### III.3.2 Laboruntersuchungen

Die für die Datenauswertung verwendeten Ergebnisse der Blut- und klinisch chemischen Untersuchungen stammten von Blutproben, die in einem Zeitfenster von  $\pm 48$  h zur ophthalmologischen Untersuchung gewonnen wurden.

#### III.3.2.1 Hämatologie

Von jedem Patienten lag mindestens ein Blutbildergebnis vor. Die hämatologischen Untersuchungen wurden mit dem SYSMEX<sup>TM</sup> XT-2000i Hämatologiesystem (Sysmex, Norderstedt) aus EDTA-Blut durchgeführt. Es wurden standardmäßig acht Parameter erhoben (Tab. 11).

#### III.3.2.2 Blutchemie

Von allen Patienten lagen die Daten von einem oder mehreren Blutchemieprofilen vor. Dieses bestand standardmäßig aus 14 Parametern (Tab. 12). Die Untersuchungen wurden mit dem Random-Access-Analyser Konelab<sup>TM</sup> 60i (Thermo Fisher Scientific, Vantaa, Finland) aus Heparinplasma durchgeführt.

**Tabelle 11:** Referenzbereiche für die Hämatologie (Hund) an der Klinik und Poliklinik für kleine Haustiere der FU Berlin

| Parameter | Einheit | Minimal | Maximal |
|-----------|---------|---------|---------|
| WBC       | G/l     | 5,6     | 14      |
| RBC       | T/l     | 5,9     | 8,3     |
| HGB       | mmol/l  | 9,1     | 12,4    |
| HKT       | l/l     | 0,42    | 0,56    |
| MCV       | fl      | 62      | 72      |
| MCH       | pg      | 22      | 25      |
| MCHC      | g/dl    | 31      | 36      |
| PLT       | G/l     | 165     | 400     |

WBC=Leukozytenzahl; RBC=Erythrozytenzahl; HGB=Hämoglobinwert;  
 HKT=Hämatokritwert; MCV=mean corpuscular volume; MCH=mean corpuscular  
 heamoglobin; MCHC=mean corpuscular heamoglobin concentration;  
 PLT=Thrombozytenzahl

**Tabelle 12:** Referenzbereiche für die Blutchemie (Hund) an der Klinik und Poliklinik für kleine Haustiere der FU Berlin

| Parameter | Einheit | Min  | Max                   |
|-----------|---------|------|-----------------------|
| Natrium   | mmol/l  | 140  | 150                   |
| Kalium    | mmol/l  | 3,6  | 4,8                   |
| Glukose   | mmol/l  | 4,5  | 6,2                   |
| Kalzium   | mmol/l  | 2,5  | 2,9                   |
| Phosphor  | mmol/l  | 0,96 | 1,6                   |
| Harnstoff | mmol/l  | 7,5  | 21,4                  |
| Kreatinin | µmol/l  | 53   | 106/124 (<20kg/>20kg) |
| ALT       | IU      | bis  | 76                    |
| AP        | IU      | "    | 97                    |
| AST       | IU      | "    | 41                    |
| GLDH      | IU      | "    | 8,6                   |
| Albumin   | g/l     | 28   | 36                    |
| Protein   | g/l     | 54   | 66                    |
| Bilirubin | µmol/l  | bis  | 5,1                   |

ALT=Alanin-Aminotransferase; AP=alkalische Phosphatase; AST=Aspartat-Aminotransferase; GLDH=γ-Glutamyltransferase

### III.3.2.3 Plasmatische Gerinnung

Gerinnungsprofile wurden mittels Koagulometer nach Schnitger und Gross (H. Amelung, Lemgo) aus Citratplasma erstellt. Die Thromboplastinzeit (PT, in sec) wurde mit dem Test Hepato Quick® (Thrombin reagent, Roch Diagnostics GmbH, Mannheim) und die partielle Thromboplastinzeit (PTT, in sec) mit dem Testkit Pathromtin® (Pathromtin SL, Dade Behring Marburg GmbH, Marburg) gemäß der Anweisungen des Herstellers ermittelt. Die Erfahrungswerte für diese Untersuchungen betragen an der Klinik und Poliklinik für kleine Haustiere der FU Berlin 14-20 Sekunden für die aPTT und 15-21 Sekunden für die PT.

### III.3.2.4 Externe Laboruntersuchungen

Bei Tieren, bei denen anhand der Anamnese, der klinischen Untersuchung oder den Ergebnissen der Routinelaboruntersuchungen der Verdacht auf eine Infektionserkrankung und/oder eine Erkrankung des Immunsystems mit der Bildung von spezifischen Antikörpern vermutet wurde, wurden Proben an externe Laboratorien und Hochschulen zur Diagnostik versandt. Der Nachweis der Infektionskrankheiten erfolgte am Institut für Vergleichende Tropenmedizin und Parasitologie der Ludwig-Maximilians-Universität (LMU) München und bei der Firma Laboklin (Bad Kissingen). Die Nachweisverfahren zur Diagnose einer Leptospiroseinfektion wurden am Bundesinstitut für Risikobewertung (BfR) in Berlin durchgeführt. Der Nachweis thrombozytär und erythrozytär gebundener Antikörper erfolgte am Institut für Immunologie der Stiftung Tierärztliche Hochschule in Hannover.

### **III.3.3 Ophthalmologische Untersuchungsmethoden**

Alle Tiere wurden einer vollständigen ophthalmologischen Untersuchung unterzogen. Der Visus, die Symmetrie der Orbita, der Bulbi und deren Adnexen und die Drohantwort wurden beurteilt.

#### **III.3.3.1 Tonometrie**

Der Augennendruck (IOP) wurde durch Rebound-Tonometrie mit dem Tonovet<sup>TM</sup> (Tiolat Oy, Helsinki) gemessen. Der Referenzbereich für den Hund wurde mit 5 bis 17 mmHg definiert (KNOLLINGER et al. 2005). Differenz im IOP von über 20 % zwischen zwei Augen eines Tieres wurden als Anzeichen einer Entzündung interpretiert (OFRI 2008).

#### **III.3.3.2 Spaltlampenuntersuchung**

Für diese Untersuchung wurde das Spaltlampenbiomikroskop SL-15 (Kowa Inc., Tokyo, Japan) verwendet. Mit Hilfe der Lichtintensitätseinstellung (1/1) und der Einblendung der Lichtquelle als Kegel (O) wurden der Blendreflex sowie der direkte und der indirekte Pupillenreflex im abgedunkelten Raum getestet. Für die weiteren Untersuchungen wurde eine 10fache Vergrößerung verwendet. Es wurden die Konjunktiva, Sklera, Hornhaut und Irisoberfläche untersucht. Für die Untersuchung der vorderen Augenkammer und der Linse wurde das Lichtfeld zu einem Spalt (0,2) eingeblendet. Mit Hilfe des Tyndall-Effektes konnten so etwaige Trübungen des AqHs (Flare) erkannt werden. Das Ausmaß des Tyndall-Effektes wurde von 0 bis +++ bewertet (0  $\triangleq$  kein Tyndall-Effekt, +, ++, +++  $\triangleq$  geringem, moderatem und starkem Tyndall-Effekt). Zur Untersuchung der inneren Abschnitte des Auges wurden die Pupillen mit Tropicamid 0,5 % (Mydrum, Bausch&Lomb, New York, USA) vollständig dilatiert.

#### **III.3.3.3 Hintere Augenkammer und Glaskörper**

Die hintere Augenkammer, die Linse und der Glaskörper wurden nach vollständiger Mydriase mit der Spaltlampe untersucht. Glaskörperblutungen oder Trübungen wurden mittels Parallaxe bei der Funduskopie identifiziert.

#### **III.3.3.4 Funduskopie**

Die Untersuchung der Netzhaut erfolgte bei vollständiger Mydriase. Hierzu wurde das Ophthalmoskop Panoptic<sup>TM</sup> (WelchAllyn, Skaneateles Falls, NY, USA) verwendet. Dieses Ophthalmoskop ermöglicht durch eine 5-fache Vergrößerung und einen 25° Blickwinkel eine detaillierte Evaluierung des Augenhintergrundes. Der Fundus wurde systematisch auf pathologische Veränderungen untersucht. Zuerst wurde der Nervus opticus (NO) im Fundus aufgesucht und die Myelinscheide des Nerven, der Zustand und Verlauf der Gefäße auf dem

Nervenkopf und das unmittelbare Umfeld des Nerven untersucht. Dann wurde den retinalen Arterien und Venen von der Papille aus in die Peripherie gefolgt. Um die Netzhautbefunde zu dokumentieren, wurden digitale Bilder mit der Funduskamera ClearView™ (Optibrand, Ft. Collins, Colorado, USA) erstellt.

### III.4 Statistische Auswertung

Die statistische Analyse und Auswertung der erhobenen Daten wurde mit SPSS für Windows (Version 17, IBM, USA) durchgeführt. Anhand der erhobenen Parameter (Signalement, Blutbild, Blutchemie, Augeninnendruck) wurden die Datensätze der Tiere auf signifikante Unterschiede zwischen den Tieren mit und ohne Augenbefunde geprüft. Zur Prüfung auf statistische Signifikanz zwischen den Werten wurde der Mann-Whitney-U-Test angewandt, wobei  $p \leq 0,05$  als signifikant galt.

## IV. Ergebnisse

114 von 142 Hunde, die im Zeitraum von November 2009 bis Mai 2011 in der Klinik und Poliklinik für kleine Haustiere der Freien Universität Berlin im Rahmen dieser Studie untersucht wurden, erfüllten die Einschlusskriterien. Bei 48 der 114 Hunde (42,1 %) wurden pathologische Befunde bei der ophthalmologischen Untersuchung festgestellt (Gruppe 1, G1), die anderen 57,9 % (66/114) der Hunde waren bei der Augenuntersuchung ohne besonderen Befund (Gruppe 2, G2).

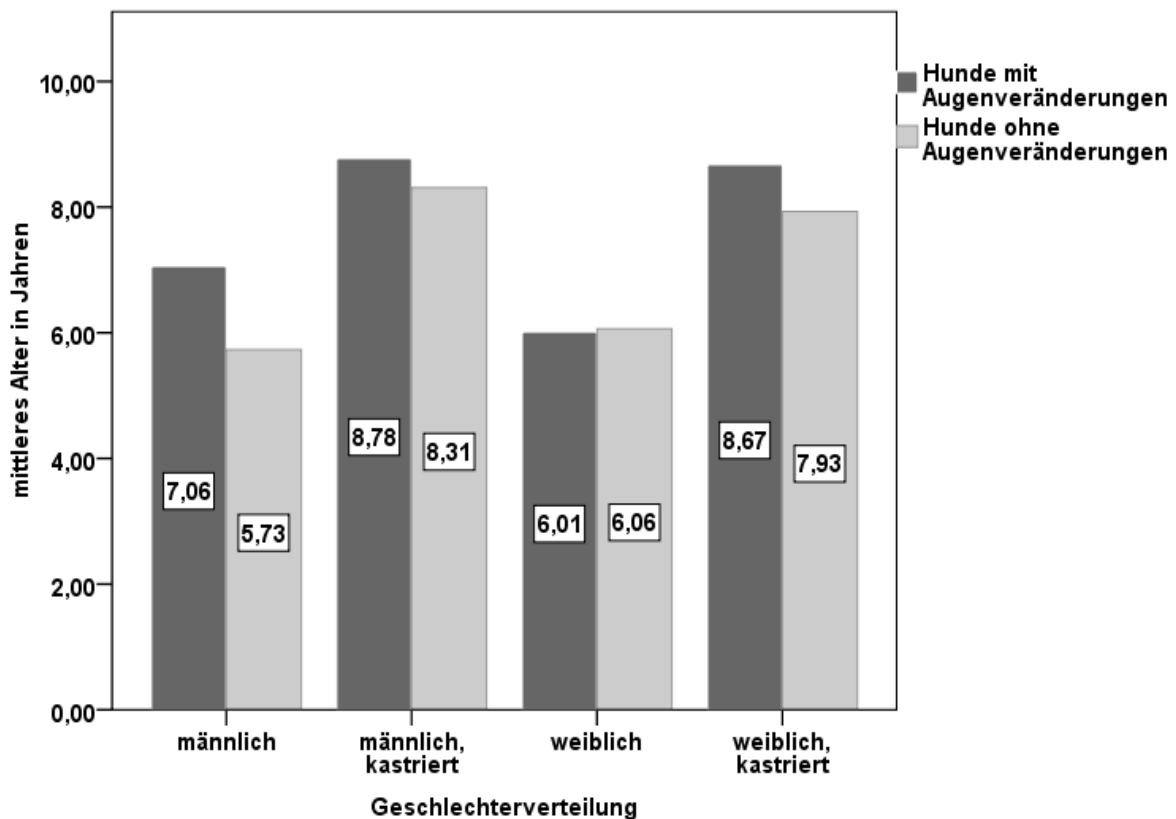
### IV.1 Signalement

Unter den untersuchten Hunden waren 39 Hunderassen vertreten und 70,2 % (n=80) der Tiere waren reinrassig. Die Rassen Labrador (n=13), Golden Retriever (n=5), Jack Russel Terrier (n=6) und Rauhaardackel (n=5) waren am häufigsten repräsentiert. Die weiteren 29,8 % (n=34) der Hunde waren Mischlinge. In der Untersuchungsgruppe befanden sich 56 männliche (davon 19 kastriert) und 58 weibliche (davon 23 kastriert) Tiere (Tab. 13).

**Tabelle 13:** Geschlechterverteilung der untersuchten Hunde

| <b>Geschlecht</b>          | <b>Häufigkeit</b> | <b>Prozent (%)</b> |
|----------------------------|-------------------|--------------------|
| <b>männlich</b>            | 39                | 34,2               |
| <b>männlich, kastriert</b> | 19                | 16,7               |
| <b>weiblich</b>            | 33                | 28,9               |
| <b>weiblich, kastriert</b> | 23                | 20,2               |
| <b>Gesamt</b>              | $\Sigma$ 114      | $\Sigma$ 100,0     |

Das Alter der Hunde lag zum Zeitpunkt der Vorstellung zwischen 2 Monaten und 14 Jahren ( $6,46 \pm 3,78$ ; Median 7). Abbildung 3 veranschaulicht die Verteilung der Tiere in Gruppe 1 und 2 in Hinsicht auf Alter und Geschlecht.

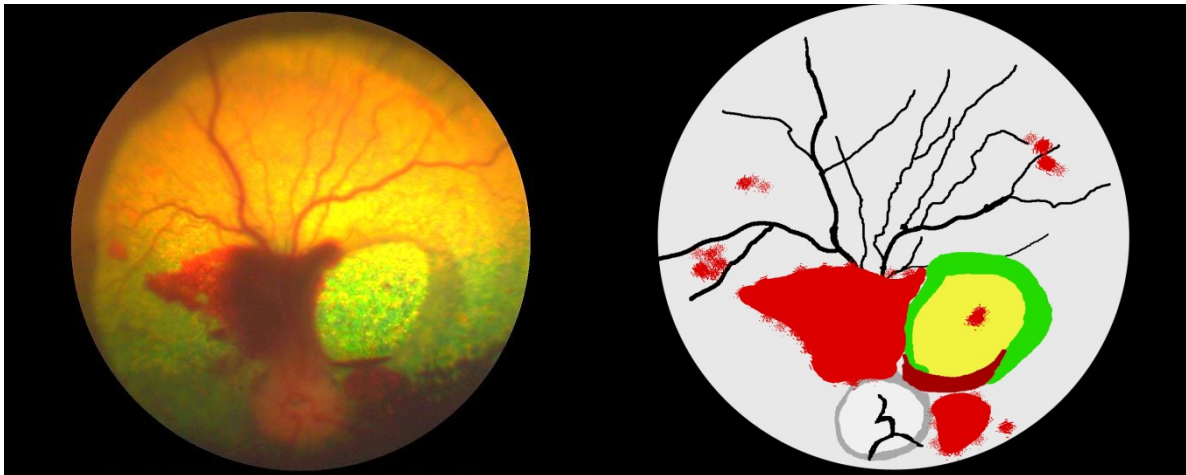


**Abbildung 3:** Verteilung der Hunde hinsichtlich ihres Alters und des Geschlechts

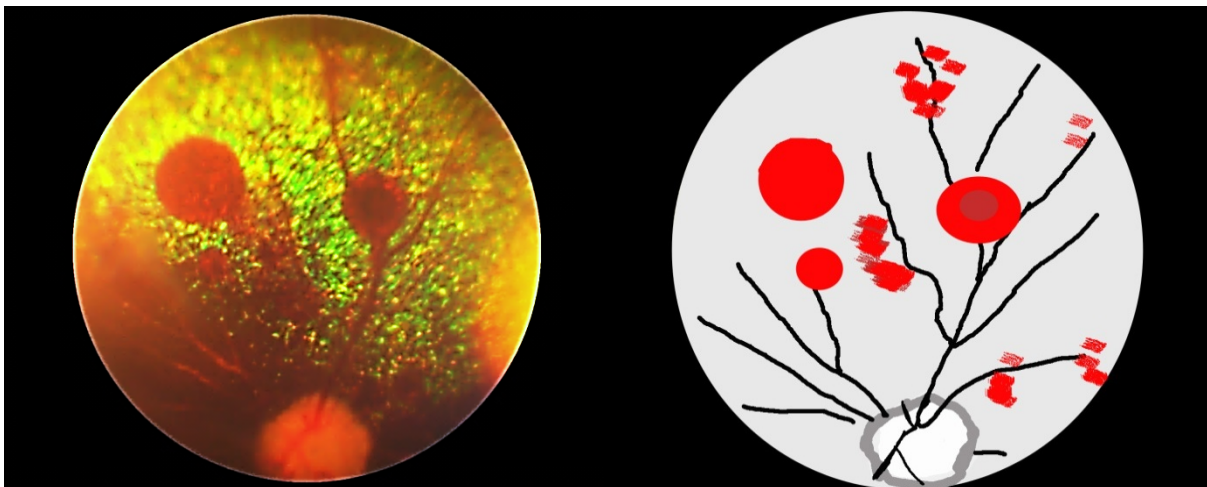
Das mittlere Körpergewicht der Hunde betrug  $19,73 \pm 12,58$  kg (0,5 bis 60; Median 17,5). Beim Vergleich der Tiere von Gruppe 1 (G1) mit Gruppe 2 (G2) hinsichtlich der Verteilung des Körpergewichts bestand kein statistisch signifikanter Unterschied ( $p=0,60$ ).

#### IV.2 Augenbefunde bei 114 untersuchten Hunden

Bei den 48 von 114 Hunden der vorliegenden Studie wurden Augenveränderungen gesehen. Das Spektrum der erhobenen Augenbefunde war breit. Es reichte von unphysiologischen Abweichungen des Augeninnendrucks zwischen den Augen eines Tieres bis zu großflächigen Netzhautablösungen. Bei 16 der 48 Tiere (33,3 %) konnten petechiale Blutungen in der Netzhaut gesehen werden. Größere Netzhautblutungen hatten 13 der Hunde (27,1 %). Ein deutlich vermindertes Kaliber der retinalen Arterien und Venen hatten 35 % der Tiere. Unterschiedlich stark ausgeprägte Uveitiden zeigten 17 der 48 Hunde. Bei einem Tier konnten konjunktivale Blutungen gesehen werden, ein anderer Hund hatte eine Einblutung in die Iris entwickelt. Weiterhin bestand die Möglichkeit, dass mehrere Befunde an einem Auge erhoben werden konnten. Im Folgenden werden anhand von Fundusfotographien und daraus erstellten farbigen Skizzen pathologische Netzhautbefunde von verschiedenen Hunden gezeigt und erläutert.

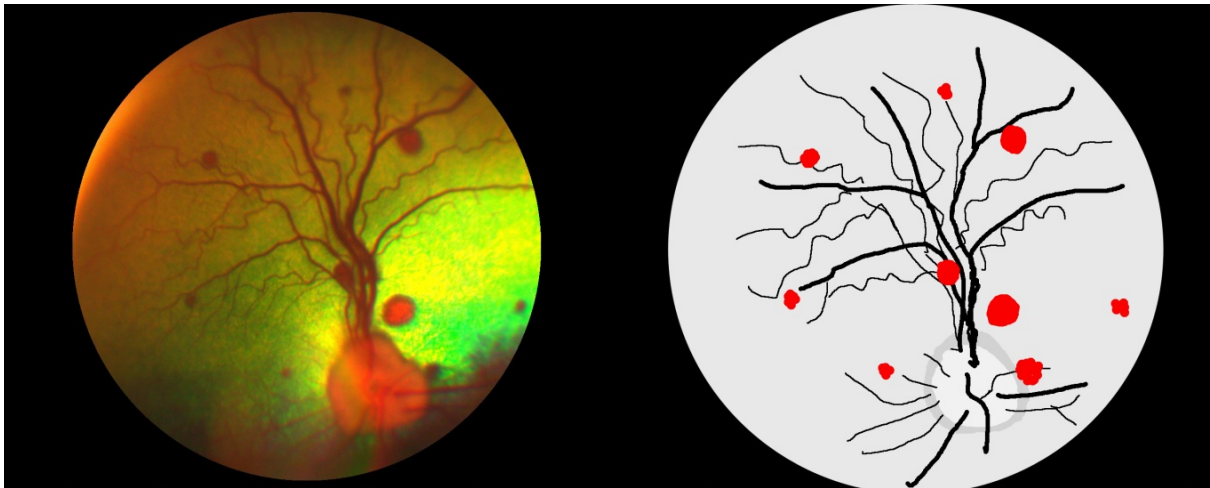


**Abbildung 4:** Fundusfotographie eines an immunhämolytischer Anämie (IHA) erkrankten Irish Setter (7 Jahre, männlich): prä- und intraretinalen Blutungen, mit „keel-boat-shape“ Bildung der präretinalen und subhyaloidalen Blutung (dunkelrot) durch Sedimentation der Erythrozyten. Die ehemalige Ausbreitung der Blutung ist durch das ödematös umrandete (grün) und nun hyperreflektive Areal (gelb) gekennzeichnet.

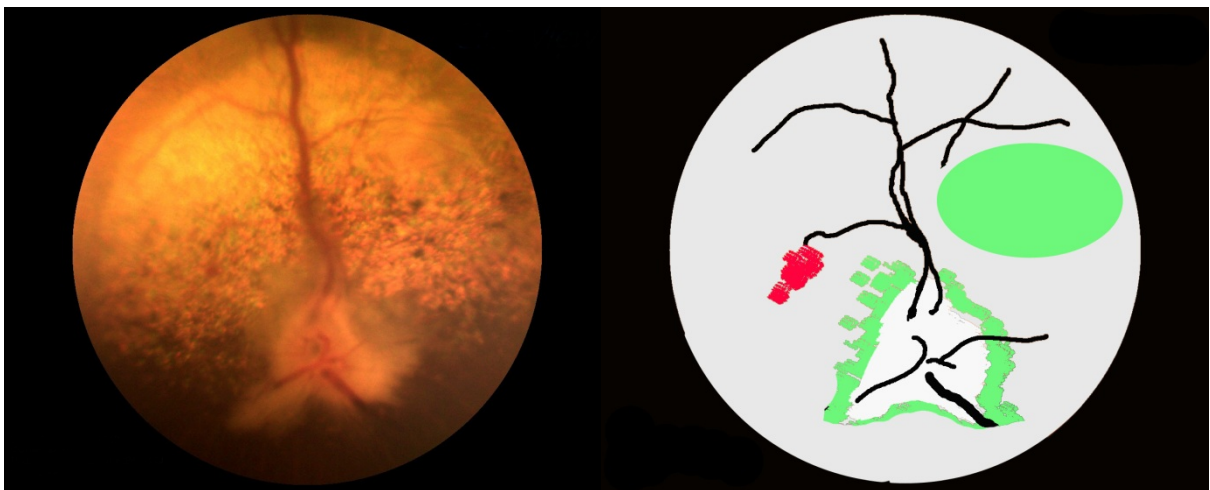


**Abbildung 5:** Fundusfotographie eines an immunbedingter Thrombozytopenie (ITP) erkrankten Shih Tzu (12 Jahre, männlich kastriert): unterschiedliche Stadien von multiplen intraretinalen gefäßassoziierten runden Blutungen. Die Stadien sind durch die unterschiedliche Färbung der Blutungsherde abgrenzbar.

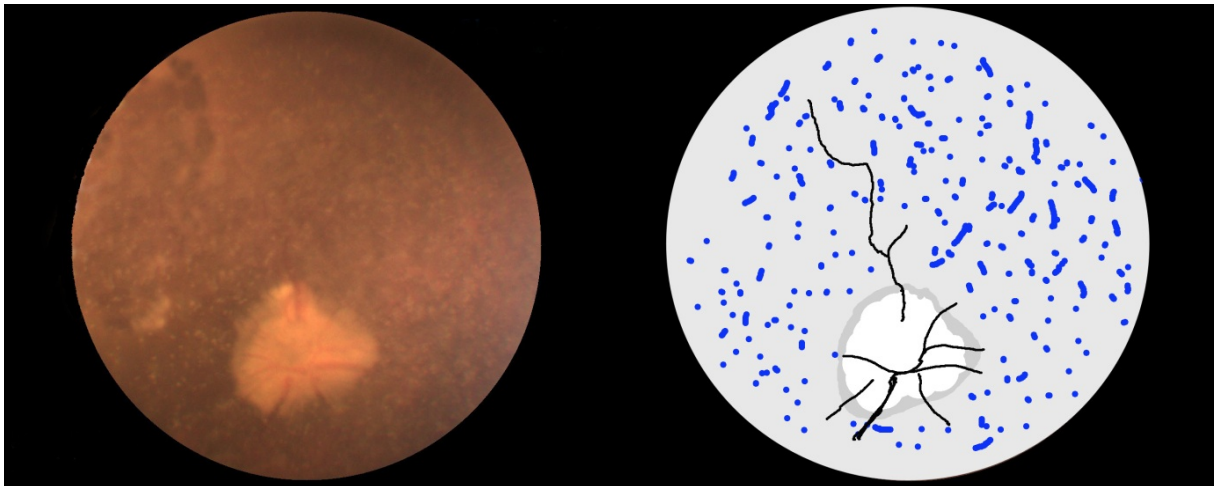




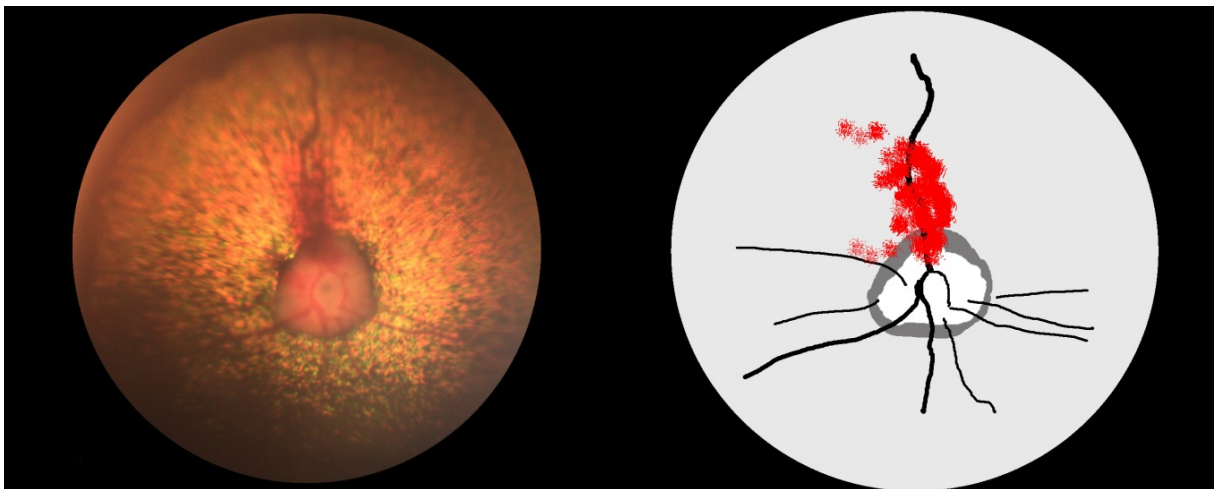
**Abbildung 6:** Netzhautbefund eines an Leptospirose erkrankten Galgo Espanol (1 Jahr, männlich kastriert): multiple, intraretinale und gefäßassoziierte konzentrische Blutungen.



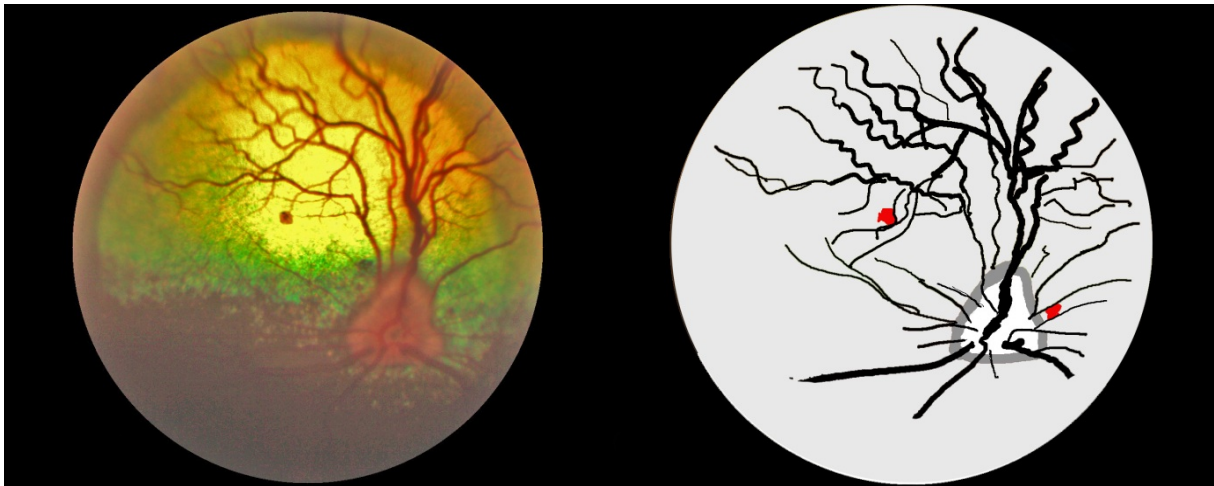
**Abbildung 7:** Fundusfotographie eines Bearded Collie Mix (13 Jahre, männlich kastriert) mit Plasmozytom: petechiale intraretinale Blutungen mit Netzhautödem (grün) und einem peripapillärem Ödem (grün schraffiert).



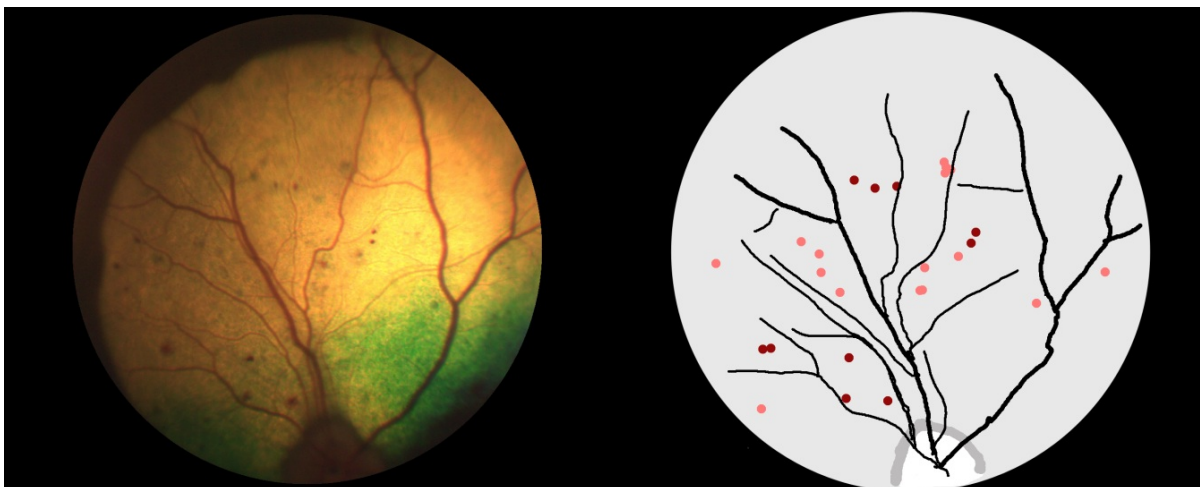
**Abbildung 8:** Fundusfotographie eines Am. Bulldog (1 Jahr, männlich kastriert) mit immunbedingter Thrombozytopenie (ITP): das Kaliber der Gefäße ist stark verringert. Dieser Hund wies zusätzlich eine asteroide Hyalose des Glaskörpers (blaue Punkte) auf, welches sich in einer Unschärfe des Bildes niederschlägt.



**Abbildung 9:** Fundusfotographie eines Mischlings (11 Jahre, männlich) mit immunbedingter Thrombozytopenie (ITP): starke Verminderung des Gefäßkalibers und intraretinale Blutung dorsal der Papille.



**Abbildung 10:** Fundusfotografie eines Labrador (10 Jahre, weiblich) mit Polyzythämie: ausgeprägte Schlängelung des Gefäßbaums und intraretinale petechiale Blutungen.



**Abbildung 11:** Fundusfotografie eines Deutschen Schäferhundes (6 Jahre, männlich kastriert) mit immunhämolytischer Anämie (IHA): petechiale intraretinale Blutungen in unterschiedlichen Stadien.

### IV.3 Diagnosegruppen

Basierend auf Anamnese, klinischer Untersuchung und labormedizinischen Befunden (z.B. Blutbild, Blutchemie, Serologie und Nachweis von Autoantikörpern) wurde bei den untersuchten Hunden eine Diagnose erstellt. Das breite Spektrum der Einschlusskriterien ließ eine große Anzahl an Diagnosen zu und ermöglichte die Auswertung von Daten von 114 Tieren. Den Tieren wurden 29 verschiedene Diagnosen zugeordnet. Tabelle 14 zeigt die Verteilung der Tiere aus Gruppe 1 und 2 in den unterschiedlichen Diagnosefeldern. Unabhängig von diesen Diagnosen wurden die Tiere gemäß ihres Hämatokritwert ( $\leq 0,2$  l/l) und der Thrombozytenzahl ( $\leq 100$  G/l) in Untergruppen eingeteilt. 30 Hunde (26,3 %) hatten zum Zeitpunkt der Untersuchung einen Hämatokritwert von unter 0,2 l/l und bei 18 dieser 30 Tiere wurden Augenbefunde erhoben. Bei 49 Hunden (42,9 %) wurde eine Thrombozytopenie unter 100 G/l festgestellt und bei 21 dieser 49 Tiere wurde ein Augenbefund erhoben. 9 Hunde hatten sowohl einen Hämatokritwert unter 0,2 l/l als auch Thrombozytenzahlen unter 100 G/l. 7 dieser Tiere (77,7 %) hatten Augenbefunde.

**Tabelle 14.** Alphabetische Darstellung der Diagnosen und der Fallzahlen hinsichtlich ihrer Gruppenzugehörigkeit

| Diagnose   | Gruppe 1 | Gruppe 2 | Gesamt |
|--|----------|----------|--------|
| <b>Akute Niereninsuffizienz (ANI)</b>                | 0        | 2        | 2      |
| <b>Akute Niereninsuffizienz + akute Hepatopathie</b> | 0        | 3        | 3      |
| <b>Anaplasmosen</b>                                  | 0        | 5        | 5      |
| <b>Babesiose</b>                                     | 1        | 1        | 2      |
| <b>Bartonellose</b>                                  | 1        | 0        | 1      |
| <b>Blutungsanämie</b>                                | 0        | 1        | 1      |
| <b>Chronische Niereninsuffizienz (CNI)</b>           | 2        | 1        | 3      |
| <b>Intoxikation mit Cumarin-Derivaten</b>            | 2        | 1        | 3      |
| <b>Pyothrorax</b>                                    | 0        | 1        | 1      |
| <b>Diabetische Ketoazidose</b>                       | 1        | 0        | 1      |
| <b>Dirofilariose</b>                                 | 0        | 1        | 1      |
| <b>Ehrlichiose</b>                                   | 1        | 1        | 2      |
| <b>Evans´ Syndrom</b>                                | 1        | 0        | 1      |
| <b>Hepatopathie</b>                                  | 1        | 2        | 3      |
| <b>Immunhämolytische Anämie (IHA)</b>                | 9        | 5        | 14     |
| <b>Immunbedingte Thrombozytopenie (ITP)</b>          | 7        | 7        | 14     |
| <b>Leishmaniose</b>                                  | 4        | 1        | 5      |
| <b>Leptospirose</b>                                  | 8        | 6        | 14     |
| <b>Leptospirose Verdacht</b>                         | 0        | 6        | 6      |
| <b>Mehrfachinfektionen*</b>                          | 0        | 3        | 3      |
| <b>Pankreatitis</b>                                  | 0        | 1        | 1      |

| Diagnose          | Gruppe 1    | Gruppe 2    | Gesamt       |
|-------------------|-------------|-------------|--------------|
| Panzytopenie      | 1           | 0           | 1            |
| Parvovirose       | 0           | 7           | 7            |
| Pneumonie         | 0           | 1           | 1            |
| Polyzythämie      | 1           | 0           | 1            |
| Protothekose      | 2           | 0           | 2            |
| Pyometra          | 1           | 2           | 3            |
| Tumorerkrankungen | 5           | 8           | 13           |
| <b>Gesamt</b>     | $\Sigma 48$ | $\Sigma 66$ | $\Sigma 114$ |

Gruppe 1: mit Augenveränderungen, Gruppe 2: ohne Augenveränderungen;  
\*verschiedene Kombinationen aus Babesiose, Leishmaniose, Ehrlichiose, Dirofilaria repens oder immitis

### IV.3.1 Auswertung der Diagnosegruppen

Im Folgenden werden die Tiergruppen mit gleicher Diagnose in absteigender Reihenfolge der Gruppengröße abgehandelt.

#### IV.3.1.1 Primäre immunhämolytische Anämie (n=14)

Bei 14 Hunden wurde die Diagnose primäre immunhämolytische Anämie gestellt. Das Alter der erkrankten Tiere reichte von 4 Monaten bis zu 12 Jahren ( $6,21 \pm 3,23$ ; Median 6). Die Rassen Shih Tzu und Rauhaardackel waren jeweils zweimal vertreten. Das Körpergewicht der Tiere reichte von 6 bis 33 kg ( $17,42 \pm 10$ ; Median 14). 10 Hunde dieser Gruppe waren männlich (davon 3 kastriert) und 4 Tiere weiblich (davon 2 kastriert). Bei 64,3 % (n=9) dieser Tiere wurden pathologische Augenveränderungen diagnostiziert. Der durchschnittlich gemessene IOP der 9 Tiere der Gruppe 1 betrug  $10,3 \pm 4,0$  mmHg (Median 8) im rechten Auge (OD) und  $10,7 \pm 4,3$  mmHg (Median 9) im linken Auge (OS). Die Tiere der Gruppe 2 hatten mit  $13,4 \pm 2,1$  mmHg (Median 13) OD und  $12,6 \pm 1,9$  mmHg (Median 12) einen tendenziell höheren Augeninnendruck. Dieser Unterschied ist mit  $p=0,20$  für OS und mit  $p=0,42$  für OD nicht signifikant.

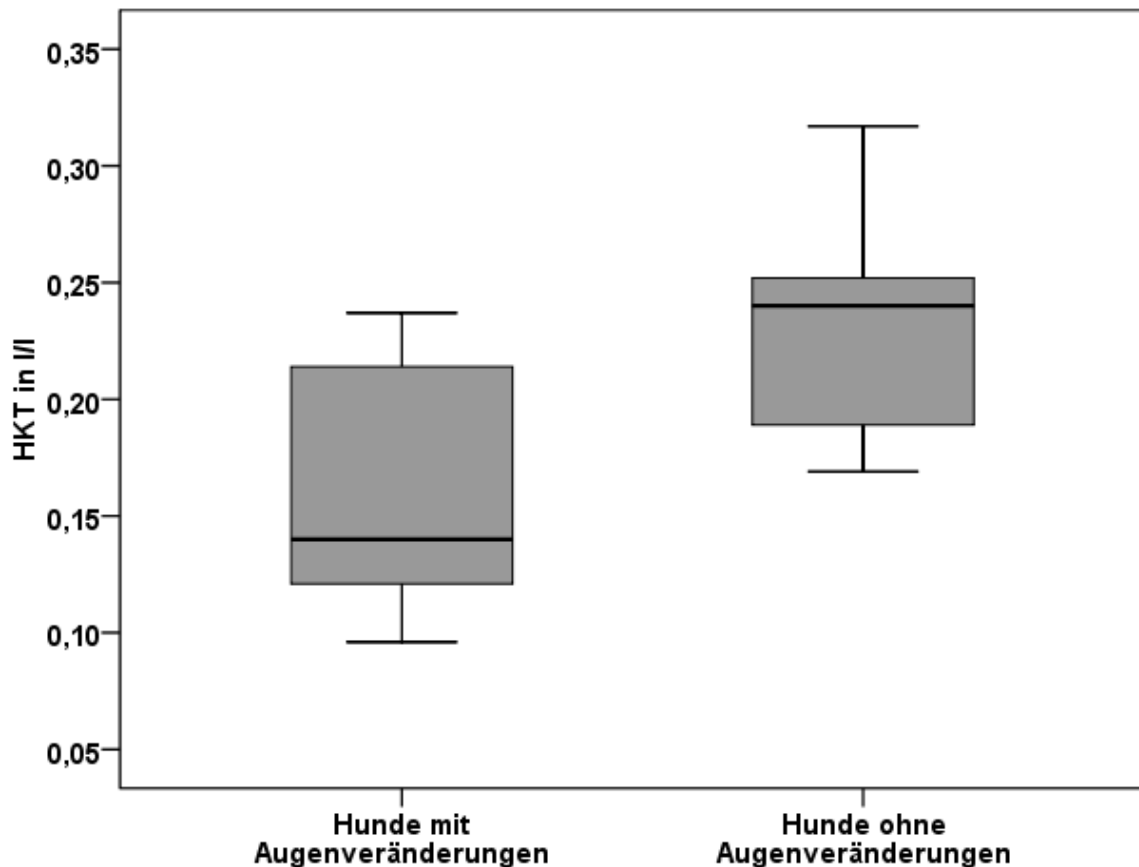
**Tabelle 15:** Deskriptive Statistik der Hämatologie (Abstand  $\pm 48$  h zur Augenuntersuchung) von 14 Hunden mit primärer immunhämolytischer Anämie

| Parameter    | Minimum<br>(n= 14) | Maximum<br>(n=14) | Mittelwert<br>(n=14) | SD<br>(n=14) | Mittelwert<br>Gruppe 1<br>(n=9) | Mittelwert<br>Gruppe 2<br>(n=5) |
|--------------|--------------------|-------------------|----------------------|--------------|---------------------------------|---------------------------------|
| WBC (G/l)    | 17,2               | 118,0             | 36,3                 | 25,9         | 34,5                            | 37,9                            |
| RBC (T/l)    | 1,24               | 3,84              | 2,33                 | 0,85         | 2,02                            | 2,90                            |
| HGB (mmol/l) | 1,86               | 5,83              | 3,63                 | 1,31         | 3,17                            | 4,43                            |
| HKT (l/l)    | 0,09               | 0,31              | 0,18                 | 0,06         | 0,16                            | 0,23                            |

| Parameter   | Minimum<br>(n= 14) | Maximum<br>(n=14) | Mittelwert<br>(n=14) | SD<br>(n=14) | Mittelwert<br>Gruppe 1<br>(n=9) | Mittelwert<br>Gruppe 2<br>(n=5) |
|-------------|--------------------|-------------------|----------------------|--------------|---------------------------------|---------------------------------|
| MCV (fl)    | 64,4               | 104,8             | 80,8                 | 10,7         | 81,1                            | 80,4                            |
| MCH (pg)    | 20,1               | 32,2              | 25,5                 | 3,8          | 26,1                            | 24,5                            |
| MCHC (g/dl) | 25,4               | 37,9              | 31,0                 | 3,5          | 31,3                            | 30,7                            |
| PLT (G/l)   | 20                 | 592               | 236                  | 172          | 242                             | 225                             |

WBC=Leukozytenzahl; RBC=Erythrozytenzahl; Hb=Hämoglobinwert;  
HKT=Hämatokritwert; MCV=mean corpuscular volume, MCH=mean corpuscular  
heamoglobin; MCHC=mean corpuscular heamoglobin concentration;  
PLT=Thrombozytenzahl, SD=Standardabweichung, Gruppe 1: Tiere mit Augenver-  
änderungen; Gruppe 2: Tiere ohne Augenveränderungen

Die Werte der Hämatologie aller 14 Tiere und die Mittelwerte der Tiere der Gruppe 1 und Gruppe 2 werden in Tabelle 15 dargestellt. Es bestand ein signifikanter Unterschied ( $p=0,042$ ) zwischen den Werten des Hämatokrits zwischen G1 und G2. Abbildung 12 zeigt den Unterschied zwischen den Hämatokritwerten von G1 und G2.



**Abbildung 12:** Hämatokritwerte (HKT) von Hunden mit primärer immunhämolytischer Anämie. Bei Gruppe 1 konnten Augenbefunde erhoben werden, Gruppe 2 war augengesund.

Die beobachteten Augenveränderungen bei den 9 Tieren reichten von einer starken Verminderung des Gefäßkalibers der retinalen Gefäße bis zu multiplen hochgradigen prä- und intraretinalen Blutungsherden (vgl. Seite 62, Abb. 4; Seite 65, Abb. 11).

#### IV.3.1.2 Primäre immunbedingte Thrombozytopenie (n=14)

Bei 14 Tieren wurde die Diagnose einer primären immunbedingten Thrombozytopenie gestellt. Das Alter der Tiere reichte von 7 Monaten bis zu 12 Jahren ( $7,2 \pm 4,0$ , Median 8,5) bei einem durchschnittlichen Körpergewicht von  $20,57 \pm 9,2$  kg (Median 21,5). Unter diesen Tieren waren 6 männliche Hunde, davon 2 kastriert und 8 weibliche Hunde, davon 5 kastriert. Hinsichtlich Alter, Rasse, Geschlecht und Körpergewicht der Tiere ergaben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen G1 und G2. Bei 7 Tieren (50 %) wurden Augenveränderungen festgestellt. Unterschiede in den ermittelten Augeninnendrücken lagen nicht vor. Die Blutwerte der 14 Hunde werden in Tabelle 16 dargestellt. Es wurden keine signifikanten Unterschiede zwischen den Blutwerten von G1 und G2 ermittelt ( $p > 0,62$ ).

**Tabelle 16:** Deskriptive Statistik der Hämatologie von 14 Hunden mit immunbedingter Thrombozytopenie

|                         | Minimum<br>(n=14) | Maximum<br>(n=14) | Mittelwert<br>(n=14) | SD<br>(n=14) | Mittelwert<br>Gruppe 1<br>(n=7) | Mittelwert<br>Gruppe 2<br>(n=7) |
|-------------------------|-------------------|-------------------|----------------------|--------------|---------------------------------|---------------------------------|
| <b>WBC (G/l)</b>        | 1,6               | 48,1              | 27,0                 | 13,2         | 26,8                            | 27,2                            |
| <b>RBC (T/l)</b>        | 2,13              | 7,15              | 4,29                 | 1,49         | 4,08                            | 4,51                            |
| <b>HGB<br/>(mmol/l)</b> | 3                 | 16,50             | 9,98                 | 3,13         | 9,84                            | 10,13                           |
| <b>HKT (l/l)</b>        | 0.18              | 0.44              | 0.29                 | 0.08         | 0.28                            | 0.30                            |
| <b>MCV (fl)</b>         | 62,1              | 83,6              | 69,9                 | 6,1          | 70,7                            | 69,1                            |
| <b>MCH (pg)</b>         | 19,8              | 39,4              | 23,8                 | 4,6          | 25,4                            | 22,3                            |
| <b>MCHC (g/dl)</b>      | 27,5              | 47,2              | 34,0                 | 4,4          | 35,6                            | 32,5                            |
| <b>PLT (G/l)</b>        | 1                 | 160               | 25                   | 43           | 36                              | 14                              |

WBC=Leukozytenzahl; RBC=Erythrozytenzahl; Hb=Hämoglobinwert;  
 HKT=Hämatokritwert; MCV=mean corpuscular volume, MCH=mean corpuscular  
 heamoglobin; MCHC=mean corpuscular heamoglobin concentration;  
 PLT=Thrombozytenzahl, SD=Standardabweichung, Gruppe 1: Tiere mit Augenver-  
 änderungen; Gruppe 2: Tiere ohne Augenveränderungen

Die erhobenen Augenbefunde der 7 Tiere reichten von einzelnen petechialen Blutungen bis zu multiplen, intraretinalen runden Blutungen (vgl. Seite 62, Abb. 5; Seite 64, Abb. 8 und 9). Eines der Tiere (#26) hatte eine einseitige Uveitis mit erniedrigtem Augeninnendruck und einem ++ Flare in der vorderen Augenkammer.

**IV.3.1.3 Leptospirose (n=14)**

14 Tiere hatten eine Leptospiroseinfektion. Im Signalement der Tiere bestand kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Tieren von G1 und G2 und es wurden keine Unterschiede zur gesamten Untersuchungspopulation festgestellt. In der Funduskopie zeigten 8 der 14 erkrankten Tiere (57,1 %) pathologische Netzhautbefunde. Diese stellten sich bei allen Tieren als runde, gefäßassoziierte Blutungen der Netzhaut dar. Auffällige radiologische Thoraxbefunde wurden bei 5 von 14 (35,7 %) Tieren (G1: n=3; G2: n=2) erhoben. Bis auf einen Fall der Gruppe 2, bei dem ein schweres generalisiertes retikulonoduläres Lungenmuster mit fleckiger alveolärer Verschattung vorlag, handelte es sich bei den übrigen Befunden um ein mildes bis moderates retikulonoduläres interstitielles Lungenmuster. Die statistische Analyse der Blutchemie und des Blutbildes der Hunde ließ keinen Rückschluss auf eine Korrelation zwischen diesen und der Gruppenzugehörigkeit der Tiere zu (Tab. 17a und 17b). Ebenfalls wurden keine Zusammenhänge zwischen den MAT Ergebnissen und Augenveränderungen gesehen. Die häufigsten nachgewiesenen Serovare waren Pomona, Bratislava und Grippotyphosa.

**Tabelle 17a:** Blutwerte von 14 an Leptospirose erkrankten Hunden

|                         | <b>Minimum<br/>(n=14)<br/>(* =13)</b> | <b>Maximum<br/>(n=14)<br/>(* = 3)</b> | <b>Mittelwert<br/>(n=14)<br/>(* =13)</b> | <b>SD<br/>(n=14)<br/>(* =13)</b> | <b>Mittelwerte<br/>Gruppe 1<br/>(n=8)</b> | <b>Mittelwerte<br/>Gruppe 2<br/>(n=6) (* =5)</b> |
|-------------------------|---------------------------------------|---------------------------------------|--|----------------------------------|---|--|
| <b>WBC (G/l)</b>        | 9,1                                   | 41,4                                  | 20,0                                     | 8,2                              | 19,45                                     | 20,8   |
| <b>RBC (T/l)</b>        | 3,24                                  | 8,27                                  | 5,68                                     | 1,33                             | 5,43                                      | 6,03   |
| <b>HGB<br/>(mmol/l)</b> | 5,09                                  | 11,24                                 | 8,27                                     | 1,75                             | 8,03                                      | 8,60   |
| <b>HKT (l/l)</b>        | 0,24                                  | 0,47                                  | 0,36                                     | 0,07                             | 0,35                                      | 0,37   |
| <b>MCV (fl)</b>         | 57,2                                  | 76,2                                  | 65,2                                     | 4,6                              | 66,7                                      | 63,4   |
| <b>MCH (pg)</b>         | 21,6                                  | 25,3                                  | 23,6                                     | 1,0                              | 23,9                                      | 23,2   |
| <b>MCHC (g/dl)</b>      | 33,2                                  | 38,8                                  | 36,2                                     | 1,7                              | 36,0                                      | 36,6   |
| <b>PLT (G/l)</b>        | 20                                    | 481                                   | 178                                      | 120                              | 208                                       | 138  |

WBC=Leukozytenzahl; RBC=Erythrozytenzahl; Hb=Hämoglobinwert;  
 HKT=Hämatokritwert; MCV=mean corpuscular volume, MCH=mean corpuscular  
 heamoglobin; MCHC=mean corpuscular heamoglobin concentration;  
 PLT=Thrombozytenzahl



**Tabelle 17b:** Werte der blutchemischen Untersuchung von 14 an Leptospirose erkrankten Hunden

|                              | Minimum<br>(n=14)<br>(* =13) | Maximum<br>(n=14)<br>(* =13) | Mittelwert<br>(n=14)<br>(* =13) | SD<br>(n=14)<br>(* =13) | Mittelwerte<br>Gruppe 1<br>(n=8) | Mittelwerte<br>Gruppe 2<br>(n=6) (* =5) |
|------------------------------|------------------------------|------------------------------|---------------------------------|-------------------------|----------------------------------|---|
| <b>Natrium (mmol/l)</b>      | 124                          | 154                          | 141                             | 8                       | 140                              | 142                                     |
| <b>Kalium (mmol/l)</b>       | 2,5                          | 5,7                          | 3,5                             | 0,8                     | 3,6                              | 3,4                                     |
| <b>Glukose (mmol/l)</b>      | 4,5                          | 7,8                          | 6,3                             | 0,9                     | 6,5                              | 5,9                                     |
| <b>Harnstoff (mmol/l)</b>    | 30,6*                        | 111,1*                       | 38,3*                           | 36,2*                   | 56,0                             | 14,8*                                   |
| <b>Kalzium (mmol/l)</b>      | 1,6                          | 3,0                          | 2,6                             | 0,4                     | 2,5                              | 2,7                                     |
| <b>Phosphor<br/>(mmol/l)</b> | 0,7*                         | 9,8                          | 3,0                             | 2,8                     | 3,9                              | 1,9*                                    |
| <b>Kreatinin (µmol/l)</b>    | 94                           | 1522                         | 422                             | 437                     | 541                              | 264                                     |
| <b>ALT (IU)</b>              | 8                            | 815                          | 206                             | 237                     | 215                              | 194                                     |
| <b>AP (IU)</b>               | 32                           | 2840                         | 622                             | 849                     | 710                              | 506                                     |
| <b>AST (IU)</b>              | 20*                          | 408*                         | 121*                            | 133*                    | 150                              | 83*                                     |
| <b>GLDH (IU)</b>             | 0,5*                         | 169,2*                       | 20,4*                           | 44,2*                   | 31,1                             | 6,1*                                    |
| <b>Protein (g/l)</b>         | 52,70                        | 93                           | 67                              | 10                      | 64                               | 70                                      |
| <b>Albumin (g/l)</b>         | 22,7                         | 33,4                         | 27,3                            | 3,2                     | 26,5                             | 28,3                                    |
| <b>Bilirubin (µmol/l)</b>    | 4,8                          | 141,0                        | 28,8                            | 41,5                    | 18,9                             | 42,0                                    |

ALT=Alanin-Aminotransferase; AP=alkalische Phosphatase; AST=Aspartat-Aminotransferase; GLDH= $\gamma$ -Glutamyltransferase, SD=Standardabweichung, Gruppe 1: Tiere mit Augenveränderungen, Gruppe 2: Tiere ohne Augenveränderungen

Der mittlere gemessene IOP der Tiere aus G2 (OD:  $10,1 \pm 3,2$  mmHg; OS:  $9,5 \pm 3,4$  mmHg) unterschied sich nicht signifikant ( $p=0,5$  OD;  $p=0,2$  OS) von dem der Tiere mit Netzhautbefunden (OD:  $9,3 \pm 3,9$  mmHg; OS:  $8,3 \pm 3,8$  mmHg). Die beobachteten Netzhautblutungen der 8 Hunde waren in ihrem Erscheinungsbild sehr homogen: multiple, gefäßassoziierte und konzentrische intraretinale Blutungen (Abb. 6, Seite 63).

#### IV.3.1.4 Hunde mit Verdacht auf Leptospiroseinfektion (n=6)

Diese Gruppe setzte sich aus 6 Hunden zusammen, bei denen entweder aufgrund des klinischen Verlaufs, der Laborwerte oder der Sektions- bzw. Histologiebefunde der dringende Verdacht auf eine Leptospiroseinfektion bestand, aber kein Erreger oder ein den Einschlusskriterien genügender MAT-Titer nachgewiesen wurde. Es bestand kein statistischer Unterschied hinsichtlich Signalement oder Laborparametern zwischen diesen Tieren und denen mit definitivem Leptospirose-Nachweis. Hochgradige röntgenologische Lungenbefunde (hochgradiges retikulonoduläres Muster) entwickelten 2 dieser Hunde. Diese Tiere verstarben an Lungenblutungen. Bei keinem der Tiere konnten Netzhautblutungen nachgewiesen werden. Fasst man die Tiere mit dem Verdacht auf Leptospirose (n=6) und die Hunde mit gesicherter Leptospirose (n=20) zusammen, so wiesen 40 % der Tiere Netzhautbefunde auf.

**IV.3.1.5 Hunde mit Tumorerkrankungen (n=13)**

Aufgrund der Laborwertveränderungen Anämie (n=2) oder Thrombozytopenie (n=11), verursacht durch eine Tumorerkrankung wurden 13 Hunde in diese Gruppe eingeschlossen. Das Signalement dieser Tiere unterschied sich nur in der Altersverteilung ( $9,0 \pm 3,4$  Jahre) von den übrigen untersuchten Hunden ( $6,6 \pm 3,7$  Jahre) signifikant ( $p=0,046$ ). 5 der 13 Hunde zeigten Augenveränderungen bei der ophthalmologischen Untersuchung (Tab. 18). Die Augenuntersuchungen zeigten sehr heterogene Veränderungen. Bei 3 von 5 Tieren wurden petechiale Netzhautblutungen, bei einem Tier eine einseitige leichte Uveitis (IOP: OD 5 mmHg; OS 10 mmHg) gesehen.

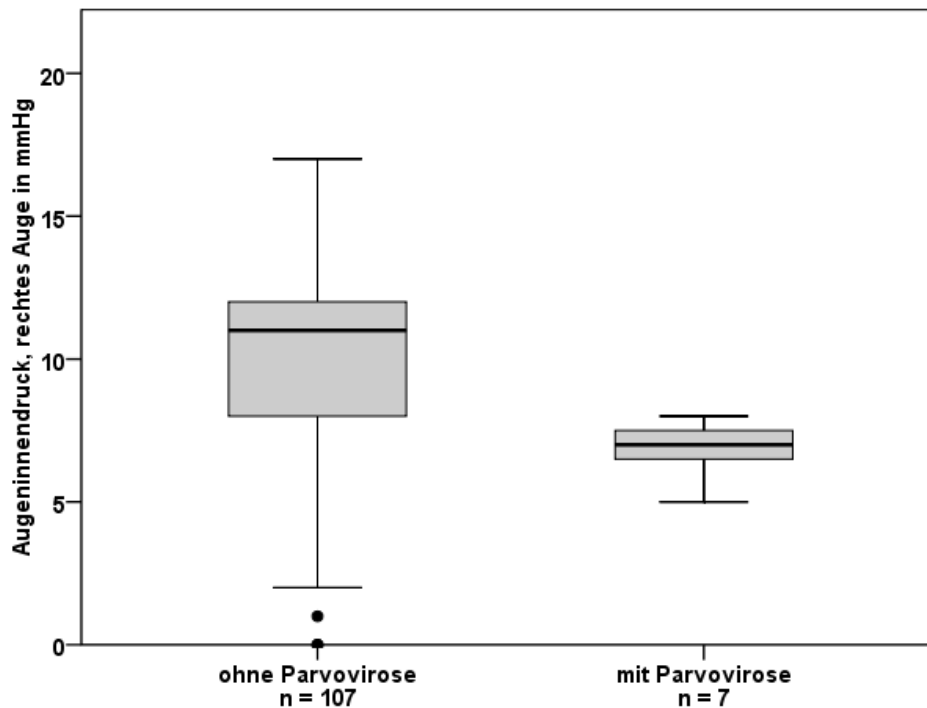
Der an einem Phäochromozytom erkrankte Hund mit einem systolischen Blutdruck von  $>300$  mmHg wies eine hochgradige systemische Hypertension auf und litt an einer beidseitigen exsudativen Netzhautablösung (hypertensive Retinopathie). In Abbildung 7 auf Seite 63 sind die pathologischen Retinaveränderungen eines Hundes mit Plasmozytom gezeigt.

**Tabelle 18:** Tumorerkrankungen mit und ohne Augenbeteiligung bei 13 Hunden

| <b>Tumor</b>                                | <b>Häufigkeit</b> | <b>Augenbeteiligung</b>        | <b>Laborwertveränderung</b> |
|---|-------------------|--------------------------------|-----------------------------|
| <b>Malignes Lymphom</b>                     | 3                 | 1 (petechiale Netzhautblutung) | 3 Thrombozytopenie          |
| <b>Plasmozytom</b>                          | 2                 | 1 (siehe Abb. 7)               | 2 Thrombozytopenie          |
| <b>Übergangsepithelkarzinom (Harnblase)</b> | 1                 | einseitige Uveitis             | Thrombozytopenie            |
| <b>Mastzelltumor (Präputium)</b>            | 1                 | keine                          | Anämie                      |
| <b>Hämangiosarkom (Herz)</b>                | 1                 | petechiale Netzhautblutung     | Thrombozytopenie            |
| <b>Plattenepithelkarziom (Lunge)</b>        | 1                 | keine                          | Thrombozytopenie            |
| <b>Leiomyosarkom (Darm)</b>                 | 1                 | keine                          | Anämie                      |
| <b>Mediastinaler Tumor</b>                  | 1                 | keine                          | Thrombozytopenie            |
| <b>Phäochromozytom</b>                      | 1                 | hypertensive Retinopathie      | Thrombozytopenie            |

**IV.3.1.6 Parvovirose (n=7)**

Im Rahmen dieser Studie wurden 7 an Parvovirose erkrankte Hunde untersucht. Diese Untersuchungsgruppe war mit einem mittleren Alter von  $1,2 \pm 0,4$  Jahren statistisch signifikant ( $p=0,02$ ) jünger als alle anderen Tiere. In der Augenuntersuchung hatten diese Tiere neben einem niedrigeren mittleren IOP (OD  $6,9 \pm 1,1$  mmHg; OS  $7,1 \pm 1,3$ ; Unterschied zur gesamten Untersuchungsgruppe mit  $p=0,002$  resp.  $0,007$  signifikant; Abb. 13) keine weiteren ophthalmologischen Befunde. Die Werte des weißen Blutbildes ergaben bei 2 Tieren eine Leukozytose (44,9 und 22,3 G/l) und bei 4 Tieren eine hochgradige Leukopenie ( $<2,5$  G/l). An einer Anämie (0,22 und 0,20 l/l) litten zwei Tiere.



**Abbildung 13:** Vergleich der Augeninnendrucke der rechten Augen von Hunden mit und ohne Parvovirose

#### IV.3.1.7 Anaplasiose (n=5)

Die Diagnose Anaplasiose erfolgte bei 3 Hunden durch PCR und bei 2 Hunden durch den lichtmikroskopischen Nachweis von Morulae in neutrophilen Granulozyten des peripheren Blutes. Ein Hund litt an einer schweren (HKT=0,16 l/l) und einer an einer mittelgradigen (HKT=0,25 l/l) Anämie, keines dieser Tiere hatte gleichzeitig eine Thrombozytopenie. Die übrigen 3 Hunde wiesen schwere Thrombozytopenien (5 G/l, 6 G/l und 32 G/l) auf und nur zwei dieser Hunde hatten zusätzlich eine leichte Anämie (HKT>0,33 l/l). Augenveränderungen wurden bei diesen Tieren nicht gesehen.

#### IV.3.1.8 Leishmaniose (n=5)

An Leishmaniose waren 5 Tiere erkrankt. Bei 4 Tieren wurde ein IFAT Titer >1:256 festgestellt und bei einem Hund wurde die Diagnose durch den direkten lichtmikroskopischen Erregernachweis in einem Lymphknotenaspirat gestellt. Alle Tiere hatten einen Aufenthalt oder die Herkunft aus dem südeuropäischen Raum gemeinsam. Bei 3 Tieren wurde beidseitig ein IOP von 5 mmHg gemessen. Die anderen beiden Tiere wiesen IOP Messergebnisse zwischen 11 und 15 mmHg auf. Unter einer schweren Anämie litten 2 Hunde (HKT: 0,18 und 0,19 l/l). Eine Veränderung im Plasmaproteinspiegel wiesen 4 von 5 Hunden auf: 1 Hund mit isolierter Hypalbuminämie (17,7 g/l), ein Hund mit Hyperglobulinämie (54,5 g/l), ein Hund mit Hyperglobulinämie (62,3 g/l) und Hypalbuminämie (21,2 g/l), und ein Hund mit kombinierter Albumin-Globulin-Hypoproteinämie (total Protein 47,1 g/l, Albumin 14,6 g/l).

Bei 3 Tieren, bei denen der Urin-Protein-Kreatinin-Quotient (U-P/C) ermittelt wurde, lag dieser 10-50-fach über dem Referenzwert. Lediglich ein Tier wies einen erhöhten Kreatininwert und ein Tier eine erhöhte alkalische Phosphatase auf. Veränderungen im Fundus wurden bei keinem dieser Tiere gesehen.

### **IV.3.1.9 Hunde mit Leber und/oder Nierenversagen (n=11)**

Bei 3 Hunden wurde eine gleichzeitige Leber-und Niereninsuffizienz festgestellt. 3 Hunde litten an einer chronischen (CNI), 2 Hunde an einer akuten Niereninsuffizienz (ANI) und bei 3 Hunden wurde ein Leberversagen ohne Nierenbeteiligung diagnostiziert.

Die Hunde mit Leber-und Nierenversagen (n=3) wiesen, außer bei einem Tier mit einer Thrombozytopenie (89 G/l), keine weiteren Abweichungen der Hämatologie auf. Eine schwere (makrozytäre) Anämie (HKT: 0,18 und 0,17 l/l; MCV: 89 fl) und eine systemische Hypertension (systolischer Blutdruck 200 mmHg und 300 mmHg) hatten 2 von 3 Hunden mit CNI. Diese beiden Tiere hatten zusätzlich sehr dünne Gefäßkaliber der retinalen Arterien und Venen.

2 von 3 Tieren mit Leberversagen wiesen Veränderungen bei der ophthalmologischen Untersuchung auf. Der eine Hund hatte mit IOP-Messungen von 3 und 4 mmHg einen pathologisch niedrigen Augeninnendruck in beiden Augen, der andere Hund hatte scharf umschriebene hyperreflektive Netzhautareale mit Pigmentablagerungen. In Tabelle 19 sind Leber- und Nierenwerte dieser 11 Hunde dargestellt.

**Tabelle 19:** Leber- und Nierenwerte von 11 Hunden mit Leber- und/oder Nierenversagen

|                                 | ANI (n=2)  |      | Leberversagen (n=3) |       | CNI (n=3)  |      | Leber und Nierenversagen (n=3) |       |
|---------------------------------|------------|------|---------------------|-------|------------|------|--------------------------------|-------|
|                                 | Mittelwert | SD   | Mittelwert          | SD    | Mittelwert | SD   | Mittelwert                     | SD    |
| Natrium (mmol/l)                | 144        | 8    | 146                 | 7     | 147        | 4    | 147                            | 4     |
| Kalium (mmol/l)                 | 3,6        | 0,4  | 3,8                 | 0,1   | 4,2        | 0,6  | 3,3                            | 0,4   |
| Phosphor (mmol/l)               | 3,0        | 2,6  | 0,6                 | 0,    | 4,2        | 0,3  | 1,3                            | 0,2   |
| Harnstoff (mmol/l)              | 39,6       | 37,0 | 5,8                 | 1,9   | 74,9       | 2,2  | 14,8                           | 3,2   |
| Kreatinin ( $\mu\text{mol/l}$ ) | 432        | 339  | 85                  | 7     | 517        | 227  | 174                            | 36    |
| ALT (IU)                        | 54         | 11   | 1134                | 209   | 90         | 31   | 810                            | 567   |
| AP (IU)                         | 61         | 38   | 583                 | 810   | 130        | 165  | 479                            | 418   |
| AST (IU)                        | 19         | 4    | 869                 | 640   | 44         | 14   | 179                            | 132   |
| GLDH (IU)                       | 1,8        | 1,8  | 17,6                | 6,5   | 6,8        | 2,8  | 26,4                           | 17,2  |
| Gesamtprotein (g/l)             | 65,6       | 9,9  | 65,2                | 18,7  | 58,4       | 10,4 | 58,8                           | 8,6   |
| Albumin (g/l)                   | 32,1       | 3,1  | 24,2                | 5,3   | 26,7       | 1,9  | 24,4                           | 2,2   |
| Bilirubin ( $\mu\text{mol/l}$ ) | 7,4        | 3,1  | 202,3               | 125,9 | 5,6        | 1,6  | 163,9                          | 154,2 |

ALT=Alanin-Aminotransferase; AP=alkalische Phosphatase; AST=Aspartat-Aminotransferase; GLDH= $\gamma$ -Glutamyltransferase; SD=Standardabweichung, ANI=akute Niereninsuffizienz, CNI=chronische Niereninsuffizienz

#### IV.3.1.10 Hunde mit Cumarinintoxikation (n=3)

Eine Vergiftung mit gerinnungshemmenden Rodentiziden (Cumarine) wurde bei 3 Hunden diagnostiziert. Es wurden bei zwei Hunden sowohl das intrinsische und extrinsische Gerinnungssystem mittels aktivierter partieller Thromboplastinzeit (aPTT) und Prothrombinzeit (PT) als auch die gemeinsame Endstrecke der Gerinnung mittels Thrombinzeit (TT) bestimmt. Bei einem Patienten lag der aPTT-Wert zum Zeitpunkt der Augenuntersuchung nicht vor. Bei allen Hunden waren die Parameter aPTT und PT hochgradig verlängert. Die Werte Hämatokrit und Thrombozytenzahl waren bei allen Hunden stark verändert (Tab. 20). So litten alle Hunde an einer schweren Anämie und schweren Thrombozytopenie. Ein Hund hatte ein Hämoperitoneum (#75). Dieser Hund wies eine Verminderung des Gefäßkalibers der retinalen Arterien und Venen und beidseitige konjunktivale Einblutungen auf. Hämorrhagien in das Irisstroma wurden bei einem Hund gesehen (#98).

**Tabelle 20:** Laborparameter von 3 Hunden mit Rodentizidvergiftung

|                     | HKT (l/l) | PLT (G/l) | aPTT (sec.) | PT (sec.) | TT (sec.) |
|---------------------|-----------|-----------|-------------|-----------|-----------|
| <b>Patient #75</b>  | 0,16      | 88        | 45,6        | 86,4      | 17,5      |
| <b>Patient #98</b>  | 0,19      | 98        | 91,5        | >100      | 9,6       |
| <b>Patient #138</b> | 0,15      | 78        | -           | >100      | 10,8      |

HKT=Hämatokrit, PLT=Thrombozytenzahl, aPTT=aktivierte partielle Thromboplastinzeit, PT=Thromboplastinzeit, TT=Thrombinzeit, sec=Sekunden

#### IV.3.1.11 Hunde mit Mehrfachinfektionen (n=3)

Positive Infektionsnachweise mehrerer Erregerspezies erfolgten bei 3 Hunden. Patient #88, eine weibliche kastrierte Mischlingshündin, die aus Spanien importiert worden war, wurde positiv auf Babesiose (PCR), Ehrlichiose und Leishmaniose (IFAT) getestet. Dieser Hund wies in der Hämatologie eine leicht- bis mittelgradige Anämie (HKT: 0,30 l/l) und eine starke Thrombozytopenie (PLT: 30 G/l) auf. Die blutchemische Untersuchung ergab stark erhöhte Leber- und leicht erhöhte Nierenwerte und eine Hypalbuminämie. Die Bestimmung des U-P/C-Quotienten ergab einen 20-fach erhöhten Wert. Bei Patient #97, ein weiblich kastrierter Mischling, wurde ein Ehrlichiose-Infektion (IFAT: 1:640) diagnostiziert und *Dirofilaria immitis* Larven im peripheren Blut mittels Knott-Test nachgewiesen. Patient #134, ein intakter Mischlingsrüde, wurde positiv auf Ehrlichiose (ELISA: 1:85,5) und *Dirofilaria repens* (PCR) getestet. Bei der hämatologischen und blutchemischen Laboruntersuchung wies Patient #97 eine mittelgradige Anämie (HKT: 0,23 l/l) und eine ausgeprägte Thrombozytopenie (PLT: 69 G/l), Patient #134 eine starke Anämie (HKT: 0,16 l/l), leicht erhöhte Leberwerte mit Bilirubinämie (10 µmol/l) und einer Hyperglobulinämie (60 g/l) auf. Die ophthalmologische Untersuchung war bei allen 3 Tieren ohne Befunde.

#### IV.3.1.12 Hündinnen mit eitriger Gebärmutterentzündung (n=3)

Bei 3 Hunden wurde eine eitrig-gebärmutterentzündung diagnostiziert und wurden aufgrund einer Anämie oder Thrombozytopenie in diese Studie aufgenommen. Das Blutbild aller Tiere wies eine Leukozytose (20-24 G/l) auf. 2 Tiere (Patienten #64 und #102) hatten eine Thrombozytopenie (23 und 99 G/l) und Patient #137 eine schwere Anämie (0,19 l/l). Bei Patient #64 wurden weitere Laborwertveränderungen wie eine mittelgradige Erhöhung der AP (456 IU), Hyperbilirubinämie (10 µmol/l), Hypalbuminämie (17 g/l) und eine erniedrigte Aktivität des Antithrombins (55 %) gesehen. Bei diesem Hund wurden auf beiden Augen pathologische Veränderungen gesehen. Der IOP war mit 6 mmHg und 7 mmHg niedriger als bei den beiden anderen Hunden (12-14 mmHg). Bei der Adspektion der vorderen Augenkammer wurde kein Befund erhoben. Bei der Ophthalmoskopie wurde auf dem linken Auge eine petechiale Blutung gesehen. Der Fundus des rechten Auges wies ein generalisiertes Retinaödem mit vereinzelt petechialen und einer peripheren größeren Blutung auf. Die anderen beiden Hunde waren in der ophthalmologischen Untersuchung unauffällig.

#### IV.3.1.13 Ehrlichiose (n=2)

Der Nachweis einer Ehrlichiose-Infektion wurde bei zwei Hunden mittels IFAT-Verfahren erbracht. Es handelte sich dabei um eine 7 Jahre alte, 11 kg schwere Whippet Hündin und eine 4 Jahre alte, 15 kg schwere Mischlingshündin. Beide Tiere zeigten sowohl Veränderungen der Hämatologie als auch der blutchemischen Parametern. Beide Tiere hatten eine unterschiedlich stark ausgeprägte Thrombozytopenie. Patient #43 hatte stark erhöhte Leberwerte und eine Panhypoproteinämie, bei dem anderen Hund wurden nur 2 Leberwerte außerhalb des Referenzbereichs gemessen. Bei Patient #43 wurden auch thrombozytär gebundene Antikörper nachgewiesen.

Bei der ophthalmologischen Untersuchung wurde bei Patient #43 eine Uveitis diagnostiziert. Diese Diagnose beruhte auf den Befunden der IOP-Werte (2 mmHg auf dem linken und 3 mmHg auf dem rechten Auge) und der Spaltlampenuntersuchung (unruhige Irisoberfläche beider Augen). Außerdem wurde eine verzögerte mydriatische Antwort der Pupille auf die Gabe tropicamidhaltiger Augentropfen gesehen.

Die Augenuntersuchung des anderen Hundes (Patient #70) war unauffällig.

**Tabelle 21:** Ausgewählte Laborwerte von 2 Hunden mit Ehrlichiose

|                    | IFAT-Titer | PLT (G/l) | ALT (IU) | AP (IU) | AST (IU) | GLDH (IU) | Bili (µmol/l) |
|--------------------|------------|-----------|----------|---------|----------|-----------|---------------|
| <b>Patient #43</b> | 1:640      | 115       | 751      | 1468    | 272      | 245,8     | 5,6           |
| <b>Patient #70</b> | 1:80       | 26        | 40       | 169     | 70       | 4,4       | 6,8           |

IFAT=Indirekter Immunfluoreszenz-Antikörper-Test; PLT=Thrombozyten, ALT=Alanin-Aminotransferase; AP=alkalische Phosphatase; AST=Aspartat-Aminotransferase; GLDH=γ-Glutamyltransferase; Bili=Bilirubin

#### IV.3.1.14 Hunde mit systemischer Protothekose (n=2)

Bei einem 9 Jahre alten männlichen kastrierten Appenzeller Sennenhund (Patient #33) und einem 4 Jahre alten weiblichen Rhodesian Ridgeback (Patient #82) wurden mittels zytologischen Nachweises aus Rektalabstrichen die Diagnose systemische Protothekose gestellt. Beide Tiere litten an breiigen und wässrigen Durchfällen, das eine Tier war bei Vorstellung auf einem Auge erblindet und das andere litt an Kopfschiefhaltung. Bei beiden Tieren wurden Augenbefunde erhoben. Bei Patient #33 war der indirekte Pupillarreflex des linken Auges abwesend. Die Messung des IOP ergab Werte <1 mmHg für beide Augen. Auf dem linken Auge wurde in der vorderen Augenkammer ein Flare von +++ und auf dem rechten von ++ gesehen. In der Funduskopie zeigten sich beidseits bullöse Netzhautabhebungen mit fokalen weißlichen subretinalen und peripapillären Infiltraten. Sowohl im tapetalen als auch im non-tapetalen Fundusbereich traten petechiale Blutungen auf.

Die Augenuntersuchung von Patient #83 ergab Augeninnendrucke von 12 mmHg OD und 13 mmHg OS. Die Ophthalmoskopie ergab beidseits multiple, geringgradig hyperreflexiv gesäumte, punktuelle dunkle Netzhautareale im gesamten Fundusbereich.

#### **IV.3.1.15 Ein Hund mit Pneumonie**

Bei einem wegen Husten und Dyspnoe vorgestellten 2 Jahre alten männlichen Akita Inu wurde röntgenologisch eine Verschattung des rechten Mittellappens festgestellt. Die Auskultation des Thorax ergab ein expiratorisches bronchiales Atemgeräusch. Außer einer ausgeprägten Thrombozytopenie (PLT: 68 G/l), die in 11 Blutbildern über einem Zeitraum von 1 Monat persistierte, wurden keine weiteren Laborwertveränderungen gesehen. Der Nachweis von Ehrlichiose, Leishmaniose oder Leptospirose Titern sowie die PCR-Untersuchungen auf Antigen von Anaplasmen oder Babesien blieb wie der Nachweis von thrombozytären Antikörpern negativ.

Bei der Augenuntersuchung wurden keine Befunde erhoben.

#### **IV.3.1.16 Ein Hund mit Pankreatitis**

Ein 8 Jahre alter weiblich kastrierter Shih Tzu-Mischling wurde wegen zunehmender Verschlechterung des Allgemeinzustandes mit Vomitus und Diarrhoe vorgestellt. Die durchgeführten Laboruntersuchungen ergaben eine Leukozytose (37 G/l) mit Linksverschiebung, Thrombozytopenie (PLT: 8 G/l), generalisiert hochgradig erhöhte Leberwerte einschließlich einer Bilirubinämie (266,4 µmol/l) und Ammonämie (NH<sub>3</sub>: 164 µmol/l). Die Werte der plasmatischen Gerinnung waren ebenfalls hochgradig verlängert. Der Hund wurde euthanasiert. Die Sektion ergab eine hochgradige akute eitrig-nekrotisierende Pankreatitis. Weitere pathologische Befunde waren multiple Petechien der Harnblasen- und Magenschleimhaut. Weder in der klinisch-ophthalmologischen Untersuchung noch in der Sektion wurden Befunde an den Augen erhoben.

#### **IV.3.1.17 Ein Hund mit diabetischer Ketoazidose**

Eine 2 Jahre alte Beagle Hündin wurde aufgrund eines sich zunehmend verschlechternden Allgemeinbefindens in Seitenlage vorgestellt. Es wurde die Diagnose diabetische Ketoazidose gestellt. Der Hund hatte 5 Wochen zuvor geworfen, die Geburt und die darauffolgenden Wochen verliefen unproblematisch. Eine Woche vor Vorstellung zeigte die Hündin Durchfall und Erbrechen. Die Laboruntersuchungen ergaben eine starke Anämie (HKT: 0,16 l/l), eine Hyperglykämie (20,56 mmol/l), eine Erhöhung der AP (369 IU) und der GLDH (46 IU) einschließlich einer Bilirubinämie (5,99 µmol/l) und einem deutlich erhöhtem β-Hydroxybutyrat von 5 mmol/l. Augenveränderungen wurden in der ophthalmologischen Untersuchung nicht festgestellt.

#### **IV.3.1.18 Ein Hund mit Polytrauma**

Bei einer 9 Jahre alten weiblichen Dachsbracke wurde eine DIC aufgrund einer 9 Tage alten, entzündeten, den Thorax perforierenden Bissverletzung gesehen. Der Hund hatte Fieber und wies eine Rippenreihenfraktur, eine traumatische Zwerchfellruptur und eine eitrig Pleuritis auf. Das Tier verstarb perakut post OP. Die Laboruntersuchungen ergaben eine ausgeprägte Thrombozytopenie (22 G/l), eine leichte Anämie (0,35 l/l), eine Hyponatriämie (121 mmol/l)



und erhöhte Leberwerte einschließlich einer Bilirubinämie (28,4 µmol/l). Die erhobenen Parameter der plasmatischen Gerinnung waren verlängert und die Antithrombin-Aktivität (55 %) war erniedrigt. Abnorme Befunde bei der ophthalmologischen Untersuchung wurden nicht erhoben.

#### **IV.3.1.19 Ein Hund mit Blutungsanämie**

Einem 7 Jahre alten Deutsch Drahthaar Rüden wurde wegen Obstruktion der unteren Harnwege durch Harnröhrensteine ein skrotales Urethrostoma angelegt. Durch eine Heilungskomplikation der Urethrostomie-Wunde sank der Hämatokritwert des Hundes innerhalb von 11 Tagen von 0,49 l/l bei Vorstellung auf 0,16 l/l. Augenveränderungen oder Netzhautbefunde wurden während dieses Zeitraums in der ophthalmologischen Untersuchung nicht festgestellt.

#### **IV.3.1.20 Ein Hund mit Evans' Syndrom**

Eine 10 Jahre alte, kastrierte Cocker Spaniel Hündin war an einem Evans' Syndrom erkrankt. Die Diagnose wurde durch den Nachweis von sowohl erythrozytären als auch thrombozytären Antikörpern gestellt. Die Blutuntersuchungen zeigte eine starke Anämie (HKT: 0,16 l/l), eine Thrombozytopenie (PLT: 73 G/l) und eine Bilirubinämie (10,2 µmol/l). Die Messungen der plasmatischen Gerinnung waren innerhalb der Referenzbereiche. Die Auswertung eines Blutausstrichs ergab eine Sphärozytose. Die ophthalmologische Untersuchung ergab neben beidseits erniedrigten Augeninnendrücken (jeweils 4 mmHg) weitere pathologische Befunde: auf beiden Augen wurden neben einem sehr dünnen retinalen Gefäßbaum mehrere petechiale Blutungen und ein geringgradiges Ödem dorsal der Papille bei der Untersuchung des Fundus gesehen.

#### **IV.3.1.21 Ein Hund mit *Dirofilaria immitis* Infektion**

Durch einen positiven lichtmikroskopischen Nachweis von Mikrofilarien im peripheren Blut wurde bei einem 6 Jahre alten Pero de Agua, der aus Spanien importiert wurde, die Diagnose Dirofilariose gestellt. Die serologische Untersuchung mittels ELISA fiel positiv auf *D. immitis* aus. Es wurden keine weiteren Laborwertveränderungen festgestellt und die ophthalmologische Untersuchung verlief unauffällig.

#### **IV.3.1.22 Ein Hund mit Panzytopenie**

Bei einem 5 Jahre alten weiblichen Labrador wurde eine Panzytopenie diagnostiziert. Die Zellzahlen aller Reihen waren in der hämatologischen Untersuchung verringert (Tab. 22). Die lichtmikroskopische Auswertung einer diagnostischen Knochenmarkpunktion ergab ein sehr zellarmes Bild mit einer Hypoplasie aller Reihen.

Außer sehr dünn gezeichneten retinalen Arterien und Venen ergab die ophthalmologische Untersuchung keine pathologischen Befunde.

**Tabelle 22:** Blutbild eines Hundes mit Panzytopenie

|                     | <b>WBC</b><br><b>(G/l)</b> | <b>RBC</b><br><b>(T/l)</b> | <b>HKT</b><br><b>(l/l)</b> | <b>HGB</b><br><b>(mmol/l)</b> | <b>MCV</b><br><b>(fl)</b> | <b>MCH</b><br><b>(pg)</b> | <b>MCHC</b><br><b>(g/dl)</b> | <b>PLT</b><br><b>(G/l)</b> | <b>RET</b><br><b>(%)</b> |
|---------------------|----------------------------|----------------------------|----------------------------|-------------------------------|---------------------------|---------------------------|------------------------------|----------------------------|--------------------------|
| <b>Patient #127</b> | 4,7                        | 1,75                       | 0,11                       | 2,8                           | 64                        | 22,9                      | 35,7                         | 67                         | 0                        |

WBC=Leukozytenzahl; RBC=Erythrozytenzahl; HGB=Hämoglobinwert;  
 HKT=Hämatokritwert; MCV=mean corpuscular volume; MCH=mean corpuscular  
 heamoglobin; MCHC=mean corpuscular heamoglobin concentration;  
 PLT=Thrombozytenzahl; RET=Retikulozytenzahl

#### IV.3.1.23 Ein Hund mit primärer Polyzythämie

Bei einem 10 Jahre alten weiblichen Labrador wurde eine primäre Polyzythämie diagnostiziert. Die Bestimmung des Erythropoetin ergab mit 3,5 U/ml einen Wert innerhalb des Referenzbereiches (bis 6 U/ml). Neben einer Hyperbilirubinämie (16,5 µmol/l) wurden keine weiteren Laborwertveränderungen gesehen. Der systolische und diastolische Blutdruck des Hundes war mit 123/80 mmHg physiologisch.

In der Funduskopie wurden neben einem deutlich geschlängelten Gefäßbaum und einer Zunahme des Kalibers der retinalen Arterien und Venen zwei petechiale intraretinale Blutungen auf dem rechtem Auge gesehen (Abb. 10, Seite 65). Der IOP beider Augen betrug 12 mmHg.

**Tabelle 23:** Blutbild eines Hundes mit Polyzythämie

|                     | <b>WBC</b><br><b>(G/l)</b> | <b>RBC</b><br><b>(T/l)</b> | <b>HKT</b><br><b>(l/l)</b> | <b>HGB</b><br><b>(mmol/l)</b> | <b>MCV</b><br><b>(fl)</b> | <b>MCH</b><br><b>(pg)</b> | <b>MCHC</b><br><b>(g/dl)</b> | <b>PLT</b><br><b>(G/l)</b> |
|---------------------|----------------------------|----------------------------|----------------------------|-------------------------------|---------------------------|---------------------------|------------------------------|----------------------------|
| <b>Patient #115</b> | 26,7                       | 12,4                       | 0,68                       | 15,8                          | 55,3                      | 19,8                      | 35,9                         | 251                        |

WBC=Leukozytenzahl; RBC=Erythrozytenzahl; HGB=Hämoglobinwert;  
 HKT=Hämatokritwert; MCV=mean corpuscular volume; MCH=mean corpuscular  
 heamoglobin; MCHC=mean corpuscular heamoglobin concentration;  
 PLT=Thrombozytenzahl;

#### IV.3.1.24 Ein Hund mit Bartonellose

Ein weiblicher kastrierter 8 Jahre alter Labrador wurde wegen einer Umfangsvermehrung der Iris des rechten Auges vorgestellt. Die Umfangsvermehrung zog sich über ca. 70° der Iris lateral der Pupille in die vordere Augenkammer. Die Irisoberfläche der Erhabenheit war unruhig. Die hämatologische und blutchemische Untersuchung war unauffällig. Die PCR-Untersuchung auf *Bartonella henselae* fiel positiv aus.

#### IV.3.2 Auswertung der untersuchten Tiere nach Hämatokrit und Thrombozytenzahl

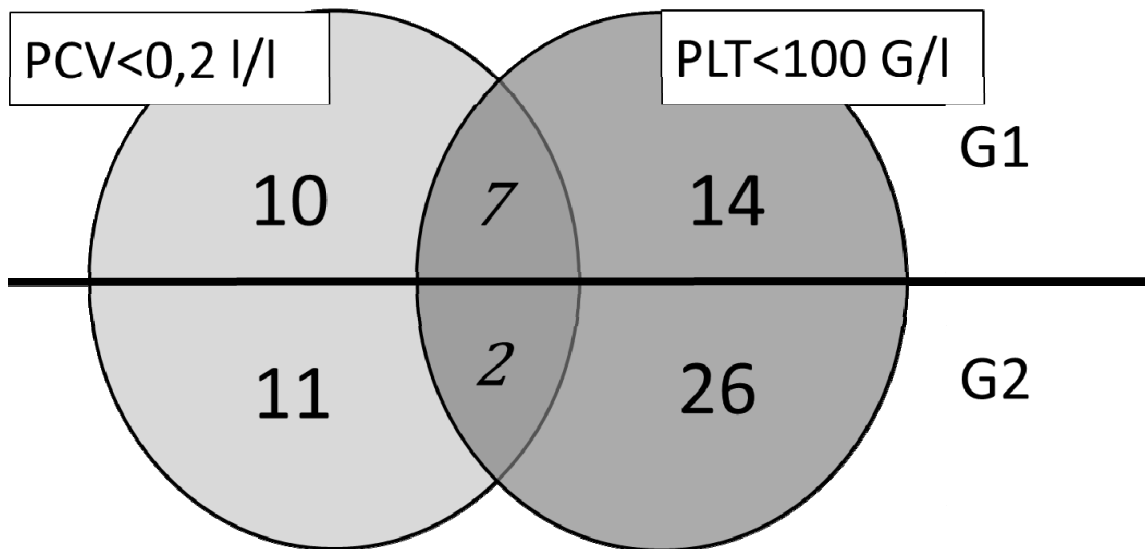
Die ermittelten Hämatokritwerte und Thrombozytenzahlen aller 114 untersuchten Hunde und deren Verteilung auf die Gruppen 1 und 2 sind in Tabelle 24 dargestellt. Der Unterschied zwischen den Hämatokritwerten der Hunde aus Gruppe 1 und Gruppe 2 war mit  $p=0,037$  statistisch signifikant. Der Unterschied zwischen den Thrombozytenzahlen ( $p=0,228$ ) war nicht signifikant.

**Tabelle 24:** Hämatokritwerte und Thrombozytenzahlen von 114 Hunden mit und ohne Augenveränderungen

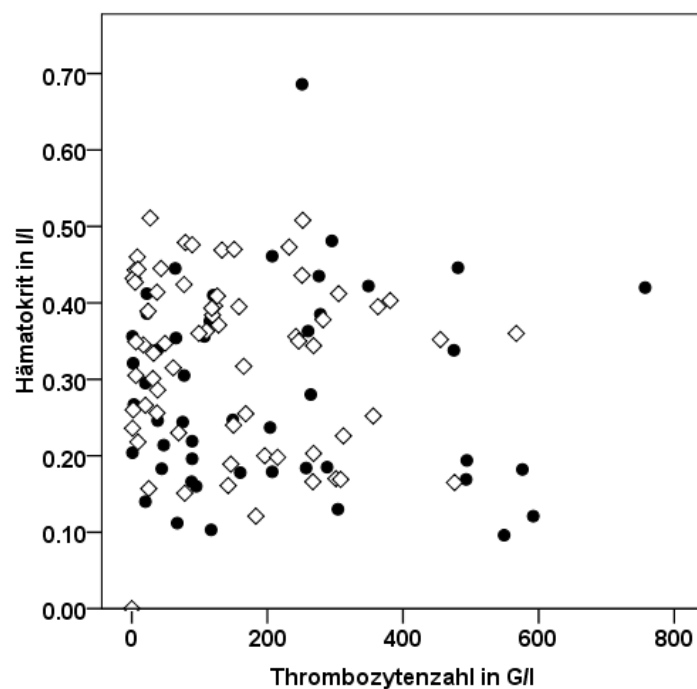
|   |                  | Mittelwert | SD   | Median |
|---|------------------|------------|------|--------|
| <b>Gesamte Untersuchungsgruppe (n=114)</b>  | <b>HKT (l/l)</b> | 0,30       | 0,12 | 0,32   |
|   | <b>PLT (G/l)</b> | 169        | 161  | 120    |
| <b>Hunde mit Augenveränderungen (n=48)</b>  | <b>HKT (l/l)</b> | 0,28       | 0,12 | 0,25   |
|   | <b>PLT (G/l)</b> | 200        | 189  | 119    |
| <b>Hunde ohne Augenveränderungen (n=66)</b> | <b>HKT (l/l)</b> | 0,33       | 0,11 | 0,35   |
|   | <b>PLT (G/l)</b> | 146        | 134  | 121    |

HKT=Hämatokritwert; PLT=Thrombozytenzahl; SD=Standardabweichung

Von 114 untersuchten Hunden hatten 21 Tiere (18,4 %) einen Hämatokritwert  $\leq 0,20$  l/l und bei 10 (47,6 %) dieser Tiere wurden Augenveränderungen gesehen. Es konnte kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen diesen 10 Tieren mit und den 11 Tieren ohne Augenveränderungen hinsichtlich des Hämatokritwertes ( $p=0,892$ ) oder der Thrombozytenzahl ( $p=0,791$ ) gesehen werden. Bei 40 Tieren (35 %) wurde eine Thrombozytenzahl  $\leq 100$  G/l festgestellt und bei 14 (35 %) dieser Tiere wurden Augenveränderungen gesehen. Bei 9 Hunden (7,8 %) wurde sowohl eine Anämie als auch eine Thrombozytopenie gesehen und 7 dieser Hunde (77,7 %) wiesen Augenveränderungen auf. Abbildung 14 veranschaulicht die Verteilung von 70 Hunden mit einem Hämatokrit unter 0,2 l/l und einer Thrombozytopenie unter 100 G/l auf die Gruppe 1 und Gruppe 2 in einem Venn-Diagramm. Abbildung 15 stellt die Streuung aller 114 Hunde in Hinsicht auf Hämatokritwert, Thrombozytenzahl und ihrer Zugehörigkeit zu Gruppe 1 und Gruppe 2 dar. Um den Einfluss einer Tumor- oder Infektions-erkrankung auf diese Streuung zu untersuchen wurde die Untersuchungspopulation aller 114 Hunde in zwei Kategorien unterteilt: In die Kategorie 1 fielen 67 Hunde (58,8 %), bei denen entweder eine Tumorerkrankung oder eine Infektionserkrankung nachgewiesen wurde und die Kategorie 2 bildeten 47 Hunde (41,2 %), diese stellte die restliche Untersuchungspopulation dar. Tabelle 25 zeigt die Verteilung der 114 Hunde auf Kategorie 1 und Kategorie 2.



**Abbildung 14:** Venn-Diagramm der Hunde mit einem Hämatokrit unter 0,2 l/l und einer Thrombozytenzahl unter 100 G/l. Dargestellt sind die Fallzahlen der Gruppen mit (G1) bzw. ohne (G2) Augenveränderungen. Hunde mit Anämie n=21; Hunde mit Anämie und Thrombozytopenie n=9; Hunde mit Thrombozytopenie n=40



**Abbildung 15:** Streudiagramm von 114 Hunden mit und ohne Augenveränderungen (Gruppe 1 bzw. Gruppe 2). Die x-Achse gibt die Thrombozytenzahl und die Y-Achse den Hämatokritwert wieder. Zusammenhang zwischen Hämatokritwert und Augenveränderung mit  $p=0,037$  signifikant. ● Tiere mit Augenveränderungen; ◇ Tiere ohne Augenveränderungen

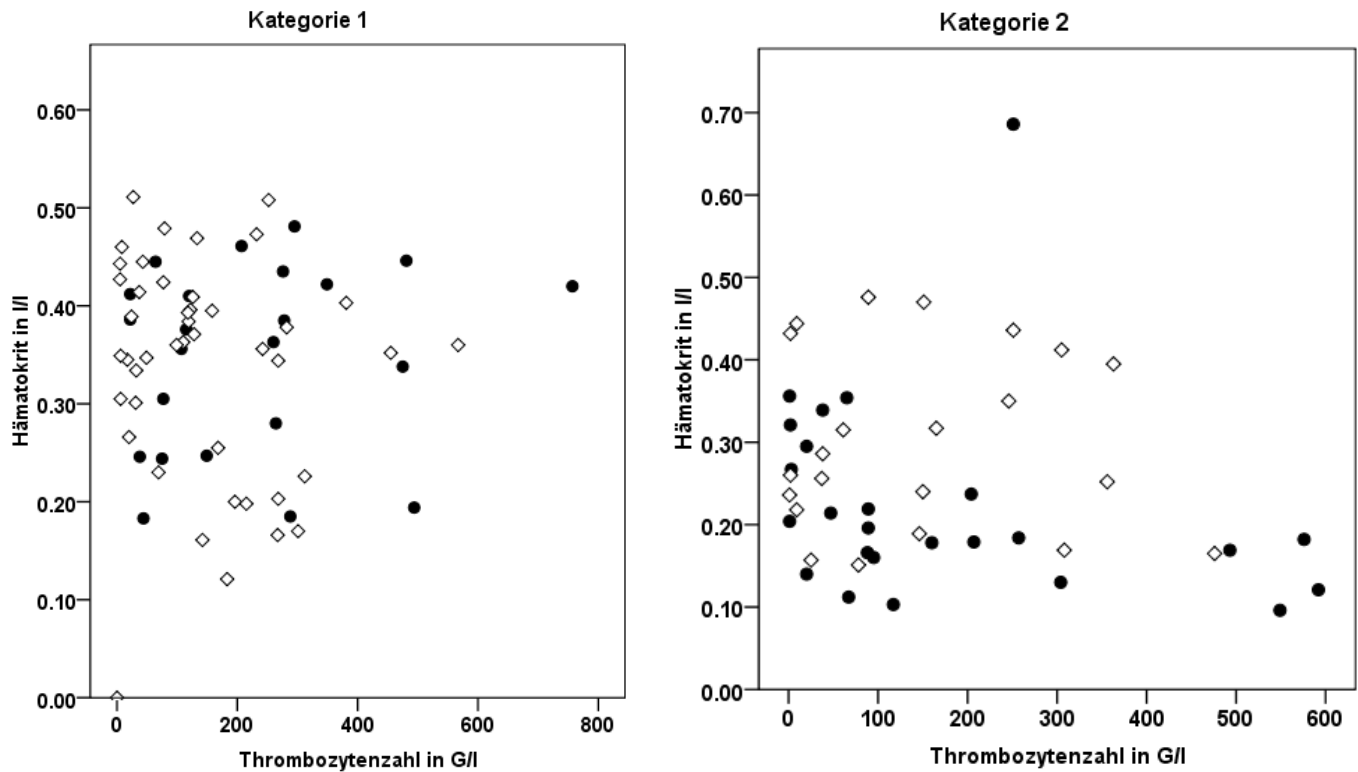
**Tabelle 25a:** Verteilung von 114 Hunden mit und ohne Augenveränderungen auf die Kategorien 1 und 2

| <b>Kategorie 1<br/>(Hunde mit Infektions- oder Tumorerkrankung)</b> | <b>Gruppe 1</b>               | <b>Gruppe 2</b>               | <b>Gesamt</b>                 |
|---|-------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|
| Anaplasmosen  | 0                             | 5                             | 5                             |
| Babesiose   | 1                             | 1                             | 2                             |
| Bartonellose  | 1                             | 0                             | 1                             |
| Pyothorax   | 0                             | 1                             | 1                             |
| Dirofilariose   | 0                             | 1                             | 1                             |
| Ehrlichiose   | 1                             | 1                             | 2                             |
| Leishmaniose  | 4                             | 1                             | 5                             |
| Leptospirose  | 8                             | 6                             | 14                            |
| Leptospirose Verdacht   | 0                             | 6                             | 6                             |
| Mehrfachinfektion   | 0                             | 3                             | 3                             |
| Pankreatitis  | 0                             | 1                             | 1                             |
| Parvovirose   | 0                             | 7                             | 7                             |
| Pneumonie   | 0                             | 1                             | 1                             |
| Protothekose  | 2                             | 0                             | 2                             |
| Pyometra  | 1                             | 2                             | 3                             |
| Tumorerkrankungen   | 5                             | 8                             | 13                            |
| <b>Summe 1</b>  | <b><math>\Sigma 23</math></b> | <b><math>\Sigma 44</math></b> | <b><math>\Sigma 67</math></b> |

**Tabelle 25b:** Verteilung von 114 Hunden mit und ohne Augenveränderungen auf die Kategorien 1 und 2

| <b>Kategorie 2<br/>(Hunde ohne Infektions- oder Tumorerkrankung)</b> | <b>Gruppe 1</b> | <b>Gruppe 2</b> | <b>Gesamt</b> |
|--|-----------------|-----------------|---------------|
| <b>Akute Niereninsuffizienz (ANI)</b>                                | 0               | 2               | 2             |
| <b>Akute Niereninsuffizienz + akute Hepatopathie</b>                 | 0               | 3               | 3             |
| <b>Blutungsanämie</b>  | 0               | 1               | 1             |
| <b>Chronische Niereninsuffizienz (CNI)</b>                           | 2               | 1               | 3             |
| <b>Diabetische Ketoazidose</b>                                       | 1               | 0               | 1             |
| <b>Evans´ Syndrom</b>  | 1               | 0               | 1             |
| <b>Hepatopathie</b>  | 1               | 2               | 3             |
| <b>Immunbedingte Thrombozytopenie (ITP)</b>                          | 7               | 7               | 14            |
| <b>Immunhämolytische Anämie (IHA)</b>                                | 9               | 5               | 14            |
| <b>Cumarinintoxikation</b>   | 2               | 1               | 3             |
| <b>Panzytopenie</b>  | 1               | 0               | 1             |
| <b>Polyzythämie</b>  | 1               | 0               | 1             |
| <b>Summe 2</b>   | $\Sigma 25$     | $\Sigma 22$     | $\Sigma 47$   |
| <b>Gesamt</b>  | $\Sigma 48$     | $\Sigma 66$     | $\Sigma 114$  |

Der Unterschied hinsichtlich der Streuung in Bezug auf Hämatokrit, Thrombozytenzahl und Augenveränderung zwischen Hunden der Kategorie 1 und Hunden der Kategorie 2 wird durch Abbildung 16 verdeutlicht.



**Abbildung 16:** Gegenüberstellung von Hunden mit Infektions- und Tumorerkrankung (Kategorie 1, n=67) und Hunden ohne Infektions- oder Tumorerkrankungen (Kategorie 2, n=47) hinsichtlich Hämatokritwert, Thrombozytenzahl und Augenveränderungen. Der Zusammenhang zwischen Hämatokritwert und Augenveränderung der Hunde aus Kategorie 2 ist mit  $p=0,011$  signifikant. ● Tiere mit Augenveränderungen; ◇ Tiere ohne Augenveränderungen

Die Auswertung der Blutwerte der Hunde aus Kategorie 1 ergab keinen statistischen Zusammenhang zwischen Hämatokritwert ( $p=0,70$ ) oder Thrombozytenzahl ( $p=0,062$ ) und dem Auftreten von Augenveränderungen. Im Gegensatz hierzu wurde bei den Tieren der Kategorie 2 ein statistisch signifikanter Zusammenhang ( $p=0,011$ ) zwischen dem Hämatokritwert und dem Auftreten von Augenveränderungen gesehen. Der Zusammenhang zwischen der Thrombozytenzahl und dem Auftreten von Augenveränderungen der Tiere der Kategorie 2 war mit  $p=0,831$  nicht signifikant.

**Tabelle 26:** Deskriptive Statistik der Hämatokritwerte und Thrombozytenzahlen von Hunden der Kategorie 1 und Hunden der Kategorie 2

| <b>Kategorie 1 (n=67):</b>                                |                  | <b>Mittelwert</b> | <b>SD</b> | <b>Median</b> |
|---|------------------|-------------------|-----------|---------------|
| <b>Hunde <u>mit</u> Infektions- oder Tumorerkrankung</b>  | <b>HKT (l/l)</b> | 0,34              | 0,10      | 0,36          |
|   | <b>PLT (G/l)</b> | 174               | 157       | 126           |
| <b>-davon Hunde mit Augenveränderungen (n=23)</b>         | <b>HKT (l/l)</b> | 0,34              | 0,09      | 0,37          |
|   | <b>PLT (G/l)</b> | 229               | 188       | 207           |
| <b>-davon Hunde ohne Augenveränderungen (n=44)</b>        | <b>HKT (l/l)</b> | 0,33              | 0,11      | 0,36          |
|   | <b>PLT (G/l)</b> | 145               | 131       | 121           |
| <b>Kategorie 2 (n=47):</b>                                |                  | <b>Mittelwert</b> | <b>SD</b> | <b>Median</b> |
| <b>Hunde <u>ohne</u> Infektions- oder Tumorerkrankung</b> | <b>HKT (l/l)</b> | 0,26              | 0,12      | 0,23          |
|   | <b>PLT (G/l)</b> | 162               | 168       | 89            |
| <b>-davon Hunde mit Augenveränderungen (n=25)</b>         | <b>HKT (l/l)</b> | 0,22              | 0,12      | 0,18*         |
|   | <b>PLT (G/l)</b> | 173               | 190       | 89            |
| <b>-davon Hunde ohne Augenveränderungen (n=22)</b>        | <b>HKT (l/l)</b> | 0,30              | 0,10      | 0,27*         |
|   | <b>PLT (G/l)</b> | 149               | 142       | 118           |

Der Unterschied der Hämatokritwerte (\*) der Hunde mit und ohne Augenveränderungen aus Kategorie 2 ist mit  $p=0,011$  signifikant. HKT=Hämatokritwert; PLT=Thrombozytenzahl, SD=Standardabweichung

## V. Diskussion

Im Rahmen dieser prospektiven klinischen Studie wurden zwischen November 2009 und Mai 2011 bei 48 von 114 (42,1 %) Hunden mit definierten internistischen Erkrankungen Augenveränderungen gesehen und beschrieben, die im Folgendem im Kontext der identifizierten Diagnosen diskutiert werden. Petechiale (33,3 %) und großflächige Netzhautblutungen (27,1 %) in unterschiedlichen Ausprägungsstadien stellten einen Großteil der erhobenen Befunde dar (vgl. Abb. 4-11 S. 54 ff). Bei 17 von 29 in dieser Arbeit gestellten internistischen Diagnosen wurden Augenbeteiligungen beobachtet. Der sehr hohe Anteil an Hunden, bei denen Befunde an den Augen und besonders des hinteren Augenabschnittes erhoben wurden, hebt die besondere Stellung des Auges im Organismus als Manifestationsorgan systemischer Erkrankungen hervor.

Die in diese Untersuchung eingebundene Patientenpopulation hatte ein ausgewogenes Alters- und Geschlechtsverhältnis. Bei 28 Hunden konnte keine endgültige Diagnose gestellt werden und somit flossen diese Daten nicht in diese Untersuchung ein.

Alle angewandten ophthalmologischen und internistischen Untersuchungsmethoden sind etablierte Standardmethoden, die in der allgemeinen tiermedizinischen Praxis regulär Anwendung finden.



## V.1 Limitationen der Untersuchung

Auf weiterführende invasive ophthalmologische Untersuchungsmethoden, wie z.B. Tyndallometrie (NI et al. 1992; SHAH et al. 1992), OCT (FUJIMOTO et al. 2009; MILLER et al. 2011) und Fluoreszenzangiographie wurde wegen den potenziellen Nebenwirkungen (BUTNER und PHERSON 1983; YANNUZZI et al. 1986; JENNINGS und MATHEWS 1994; KWAN et al. 2006; LIRA et al. 2007) und einem hohem Narkoserisiko des teilweise hochgradig erkrankten Patientenguts verzichtet. Außerdem wäre mit diesen, in der tiermedizinischen Routine nicht etablierten Verfahren, der klinische Charakter dieser Arbeit verändert worden.

Weiterhin wäre eine pathohistologische bzw. immunhistochemische Untersuchung von Augenmaterial zur Beschreibung der Gewebeeränderungen (z. B. anatomische Lokalisation und Qualität der Läsion) und ein direkter Nachweis der ursächlichen Erreger aus bzw. in den okulären Gewebe aufschlussreich gewesen.

Der kausale Zusammenhang zwischen internistischer Erkrankung und Augenbefunden wurde in der vorliegenden Studie aufgrund des Vorliegens von +/- 48 Stunden alten Laborwertveränderungen und akuten Augenbefunden angenommen. Anders als in tierexperimentellen Studien gibt es in dieser Studie keine Voruntersuchungen des Patientenguts vor Erkrankung und der Beginn der Erkrankung ist oftmals unbekannt. In den meisten Fällen können nur unsichere Aussagen über den Verlauf und die Dauer der ursächlichen Erkrankung gemacht werden. Das Zeitfenster von 48 Stunden wurde willkürlich gewählt, um auf der einen Seite den Klinikalltag vor allem im Nacht- und Notdienst zu berücksichtigen und auf der anderen Seite einen größtmöglichen zeitlichen Zusammenhang zu gewährleisten.

Das Studiendesign der vorliegenden Arbeit gibt eine ophthalmologische Momentaufnahme von systemisch erkrankten Hunden wieder. Nach-, Verlaufs- und Folgeuntersuchungen wurden nicht regelmäßig durchgeführt. Eine zusätzliche Limitation der vorliegenden Arbeit sind die niedrigen Fallzahlen der einzelnen Erkrankungsbilder die es nicht ermöglichen, weiterführende Schlüsse ziehen zu können.

## V.2 Einfluss von Hämatokrit und Thrombozytenzahl auf Augenveränderungen

Gegenwärtig ist nur eine tiermedizinische Studie veröffentlicht, die Aussagen über die Prävalenz von Augenerkrankungen bei anämischen und/oder thrombozytopenischen Hunden trifft (SHELAH-GORALY et al. 2009). In dieser Arbeit wurden 77 Hunde, die an Anämie ( $HKT < 0,2 \text{ l/l}$ ) und/oder Thrombozytopenie ( $PLT < 150 \text{ G/l}$ ) litten, ophthalmologisch untersucht. 26 gesunde Tiere dienten als Kontrollgruppe. Es wurden 4 Gruppen gebildet: Anämie  $n=17$ , Thrombozytopenie  $n=36$ , Anämie und Thrombozytopenie  $n=24$ , Kontrolle  $n=26$ . Verglichen wurden die Prävalenz und das Ausmaß ophthalmologischer Befunde. In der Studie von SHELAH-GORALY et al. (2009) wurden bei 12 % der anämischen, bei 42 % der thrombozytopenischen und bei 42 % der anämischen und thrombozytopenischen Hunde Augenveränderungen gesehen. Weder die Prävalenz noch der Schweregrad von Augenveränderungen korrelierte mit dem Vorhandensein einer Anämie. In der zitierten Studie korrelierte jedoch die Ausprägung der Thrombozytopenie sowohl mit dem Schweregrad, als auch mit der Prävalenz von Augenveränderungen.

Die Ergebnisse der vorliegenden Untersuchung zeigten mit 47,6 % (10 von 21 Tieren) eine deutlich höhere Prävalenz von Augenveränderungen in der Gruppe der Hunde mit Anämie als in der Studie von SHELAH-GORALY et al. (2009), bei der eine Prävalenz von nur 12 % er-

mittelt wurde. Diese etwa 4-fach höhere Prävalenz überschritt sogar die Prävalenzen der anderen beiden Gruppen (Thrombozytopenie 42 %, Thrombozytopenie und Anämie 42 %) der Studie von SHELAH-GORALY et al. (2009) (vgl. Tab. 27). Betrachtet man alle 21 Hunde mit Hämatokrit  $<0,2$  l/l in der vorliegenden Arbeit unabhängig von der Grunderkrankung, so bestand kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Hunden mit Augenveränderungen (G1) und den Hunden ohne Augenveränderungen (G2) hinsichtlich des gemessenen Hämatokrit.

Bei der separaten Überprüfung der Diagnosegruppen war jedoch auffällig, dass bei Hunden mit IHA ein signifikanter Unterschied ( $p=0,042$ ) zwischen G1 ( $n=9$ ) und G2 ( $n=5$ ) hinsichtlich des Hämatokritwertes bestand. 9 von 14 an IHA erkrankten Tieren (64,2 %) wiesen in der vorliegenden Untersuchung Netzhautblutungen auf. Diese ausgesprochen hohe Prävalenz lässt zusätzliche Faktoren vermuten, die bei dieser Erkrankung die Integrität der Netzhautendothelien beeinflussen. Studien mit weit mehr als 14 Hunden sind zur Bestätigung dieser hohen Prävalenz nötig, damit hohe Fallzahlen weitaus stabilere Datenstrukturen erzeugen können. In der vorliegenden Arbeit waren die aPTT-Werte aller Hunde, die an IHA erkrankt waren, mit einem Median von 14,3 Sekunden (G1: 14,1 sec; G2: 14,5 sec) an der unteren Grenze des Referenzbereiches. Die Hunde mit Augenveränderungen zeigten einen im Median geringgradig höheren PT-Wert (26,3 sec vs. 24,0 sec). Ob dieser Unterschied der PT-Werte zu einer vermehrten Blutungsneigung der (Netzhaut-) Gefäße führt, muss kritisch hinterfragt werden. Mehrere Studien zeigten verschiedene Gerinnungsstörungen im Zusammenhang mit IHA beim Hund (MISCHKE 1998; SCOTT-MONCRIEFF et al. 2001; CARR et al. 2002). Gerinnungsstörungen bei Hunden mit IHA konnten auch mit dem Verfahren der Thrombelastographie festgestellt werden; bei 84 bzw. 100 % der Hunde lag eine Hyperkoagulabilität vor (SINNOTT und OTTO 2009; GOGGS et al. 2011). Jedoch wird auch Hypokoagulabilität als Folge einer IHA genannt (WIINBERG et al. 2009). Thrombotisch-embolische Vorgänge sind als Komplikationen der IHA des Hundes bekannt (KLEIN und DOW 1989; SCOTT-MONCRIEFF et al. 2001; BALCH und MACKIN 2007; GOGGS et al. 2009; GOGGS et al. 2011). Neben der Lunge (KLEIN und DOW 1989; JOHNSON et al. 1999) wurden auch andere Organe identifiziert in denen sich Thromboembolien bilden können. Hierzu zählen neben Leber, Niere und Milz (MCMANUS und CRAIG 2001; CARR et al. 2002) auch größere Gefäße wie die Portalvene (VAN WINKLE und BRUCE 1993). In der Humanmedizin sind Retinablutungen ausgelöst durch Thromben der retinalen Gefäße (RVO, retinal vein occlusion) als Komplikation vieler systemischen Erkrankungen (z.B. Diabetes melitus, Hypertension, Hyperlipidämie) beschrieben (CARRARO et al. 2001; PRISCO und MARCUCCI 2002; YAU et al. 2008; TURELLO et al. 2010; HAYREH et al. 2011). Um eine mögliche Korrelation zwischen veränderten Parametern der Hämostase und Netzhautbefunden aufzudecken, müsste eine größere Anzahl an Hunden mit IHA untersucht werden. Weiterhin könnten diese Hunde neben den hier angewandten Methoden auch mit Hilfe der Schleimhautblutungszeit, der Thromboelastographie (WIINBERG et al. 2005; WIINBERG et al. 2008; KOL und BORJESSON 2010) oder Thrombozytenaggregometrie (YILMAZ et al. 2008; BAUMGARTEN et al. 2011) untersucht werden. Dies Untersuchungen würde weiterführende Aussagen z.B. zur Thrombozytenfunktion erlauben.

Bei der Untersuchung der Daten aller 114 Tiere, unabhängig von der bei ihnen gestellten Diagnose, konnte ein signifikanter Unterschied ( $p=0,037$ ) zwischen G1 ( $n=48$ ) und G2 ( $n=66$ ) hinsichtlich des Hämatokritwertes und dem Auftreten von Augenveränderungen gesehen werden. Hunde mit Augenbefunden hatten einen niedrigeren Hämatokrit als Hunde ohne Augenbefunde. Durch separate Betrachtung der Tiere ohne Infektions- oder Tumorerkrankungen erhöhte sich diese Signifikanz deutlich ( $p=0,011$ ). Dieser Unterschied führt zu der Hypothese, dass bei Infektions- und Tumorerkrankungen vom Hämatokritwert unabhängige Faktoren an Augenveränderungen beteiligt sein können. Im Hinblick auf Thrombozytopenie als Einschlusskriterium besteht ein nicht unerheblicher Unterschied

zwischen der vorliegenden Arbeit und der Studie von SHELAH-GORALY et al. (2009). Mit der Wahl der Thrombozytenzahl  $\leq 100$  G/l sind in der vorliegenden Arbeit deutlich strengere Kriterien als Voraussetzung für den Einschluss gewählt worden, als der Grenzwert von Thrombozytenzahl  $\leq 150$  G/l bei SHELAH-GORALY et al. (2009). Trotz dieses deutlichen Unterschiedes ist die Gruppe der Hunde mit Thrombozytopenie in der vorliegenden Studie mit  $n=40$  größer, aber die Prävalenz von Augenveränderungen mit 35 % (14 von 40 Hunde) im Vergleich zu 42 % (15 von 36 Hunde) in der Untersuchung von SHELAH-GORALY et al. (2009) niedriger. Dies könnte mit dem hohen Anteil an Ehrlichiose ( $n=7$ ) erkrankter Tiere in der Studie von SHELAH-GORALY et al. (2009) erklärt werden. Thrombozytopenie ist eine Leitbefund der Ehrlichiose (BULLA et al. 2004) und bei dieser Erkrankung können von Thrombozytopenie unabhängige Faktoren (II.3.2) zu Augenbefunden führen (HARRUS et al. 1998; PANCIERA et al. 2001; BULLA et al. 2004; LEIVA et al. 2005; KOMNENOU et al. 2007).

**Tabelle 27:** Dargestellt ist der Vergleich (Prävalenz von Augenbefunden bei Anämie und/oder Thrombozytopenie bei Hunden) der Daten der vorliegenden Untersuchung mit den Daten von SHELAH-GORALY et al. (2009)

|                                    | eigene Untersuchungen     |                         | SHELAH-GORALY et al. (2009) |                         |
|------------------------------------|---------------------------|-------------------------|-----------------------------|-------------------------|
|                                    | Fallzahl Augenbeteiligung |                         | Fallzahl Augenbeteiligung   |                         |
| <b>Anämie<sup>#</sup></b>          | n=21                      | 10/21 $\triangleq$ 47 % | n=17                        | 2/17 $\triangleq$ 12 %  |
| <b>Thrombozytopenie*</b>           | n=40                      | 14/40 $\triangleq$ 35 % | n=36                        | 15/36 $\triangleq$ 42 % |
| <b>Anämie und Thrombozytopenie</b> | n=9                       | 7/9 $\triangleq$ 77 %   | n=24                        | 7/24 $\triangleq$ 42 %  |

<sup>#</sup>HKT $\leq 0,2$  l/l; \*PLT $\leq 100$  G/l (eigene Daten) bzw. PLT $\leq 150$  G/l (SHELAH-GORALY et al.)

Mit 77 % (7 von 9) ist der Anteil an Hunden, die in der vorliegenden Arbeit mit Anämie und Thrombozytopenie retinale Blutungen aufwiesen, außerordentlich hoch. Unter dem Aspekt der unterschiedlichen Thrombozytenzahl, bei der Tiere in die vorliegende und in die Studie von SHELAH-GORALY et al. (2009) aufgenommen wurden, lässt sich die hohe Differenz der Fallzahlen ( $n=7$  vs.  $n=24$ ) und auch die wesentlich höhere Prävalenz von Augenveränderungen (77 % vs. 42 %) bei den Hunden der vorliegenden Untersuchung erklären. Die außerordentlich hohe Prävalenz von Netzhautblutungen im Zusammenhang mit dem gleichzeitigen Auftreten von Thrombozytopenie und Anämie beim Hund wirft die Frage auf, ob diese Ausdruck von synergistischen oder summarischen Pathomechanismen ist. Das auffallend hohe Vorkommen von Netzhautbefunden bei diesen Tieren könnte sich durch Untersuchungen einer genügend großen Anzahl an Tieren als prognostisch wertvolles Mittel herausstellen. Dies könnte eine Augenuntersuchung bei solchen Patienten sinnvoll machen.

Aus den in der vorliegenden Studie erhobenen Daten lässt sich ein Zusammenhang zwischen Anämie und Augenveränderungen beim Hund herstellen. Dieser Zusammenhang bestätigen auch humanmedizinischen Untersuchungen (HOLT und GORDONSM.EC 1969; FOSTER 1970; LANG et al. 1998; LI und MCKAY 2000; CARRARO et al. 2001). In der eigenen Untersuchung wurden, ebenso wie in der Studie von SHELAH-GORALY et al. (2009), Augenveränderungen beim Hund mit Thrombozytopenie gesehen. Jedoch konnte weder in den einzelnen Diagnosegruppen, noch in der Gesamtheit aller 114 untersuchten Hunde unabhängig von der gestellten Diagnose, Unterschied in der Thrombozytenzahl zwischen den Tieren aus G1 und G2 (mit und ohne Augenbefunde) festgestellt werden. Es konnte kein Zu-

sammenhang zwischen dem Grad der Thrombozytopenie und dem Auftreten von Augenbefunden hergestellt werden. Dies könnte durch weitere, von der Thrombozytenzahl unabhängige Faktoren hervorgerufenen werden die eine Störungen der Hämostase herbeiführen. Dabei könnten unterschiedliche Faktoren (intrinsische oder extrinsische Hämostasestörungen, Thrombozytopathie) (HAYWARD 2011; HO-TIN-NOÉ et al. 2011; KONKLE 2011), die zu Petechien und größeren Blutungen in der Netzhaut führen, eine Rolle spielen. Um diese Hypothese zu bestätigen, müssten neben der Erhebung der Thrombozytenzahl und der plasmatischen Gerinnungswerte weitere labormedizinische Untersuchungen durchgeführt werden. Methoden, die eine Aussage über die Funktion der Thrombozyten zulassen würden, wären z.B. Thrombelastographie (WIINBERG et al. 2005; WIINBERG et al. 2008; WIINBERG et al. 2009; KOL und BORJESSON 2010) oder Thrombometrie (BAUER et al. 2009; KOL und BORJESSON 2010; TSANTES et al. 2010; MCMICHAEL und SMITH 2011). Weiterführende Erkenntnisse zur primären bzw. sekundären Hämostase und deren Interaktion könnten neben der Schleimhautblutungszeit insbesondere Thrombozyten-Aggregationsstudien und Globaltests (Thrombelastographie) liefern. Für den Hund sind in der Tiermedizin unter anderem folgende Analysegeräte evaluiert: PFA-100 (Dade Behring, Marburg, Germany); Sonoclot® Coagulation & Platelet Function Analyzer (Sienco Inc., Morrison, CO, USA) Multiplate (Dynabyte Informationssysteme GmbH, Munich, Germany)(GLANEMANN 2011; MARSCHNER et al. 2012). Diese zusätzlich erhobenen Parameter könnten dann mit der Prävalenz und dem Schweregrad von Augenbefunden verglichen werden.

Weitere ophthalmologische Untersuchungsverfahren, wie Fluoreszenzangiographie oder OCT (optical coherence tomography) konnten in dieser Studie keine Anwendung finden. Diese in der Forschung und Humanmedizin etablierten und dort routinemäßig angewandten Methoden würden den Zugang zu zusätzlichen qualitativen und quantitativen Informationen über Netzhautbefunde bei Anämie und Thrombozytopenie eröffnen, die Aussagen auch über ophthalmoskopisch nicht sichtbare Veränderungen zuließen. So könnten auch subtile Endothelläsionen der retinalen und auch der hinter dem Tapetum lucidum liegenden choroidalen Gefäße erkannt, beschrieben und im Kontext der internistischen Daten diskutiert werden (BROOKS et al. 1999; STANGA et al. 2003; GARCÍA-SÁNCHEZ et al. 2007; GEKELER et al. 2007; GRAHN et al. 2008; LONGMUIR et al. 2008; FUJIMOTO et al. 2009; HERNANDEZ-MERINO et al. 2011; MCLELLAN und MILLER 2011; MILLER et al. 2011).

In der vorliegenden Studie konnten keine Gewebeproben, von durch Anämie oder Thrombozytopenie hervorgerufenen Netzhautläsionen, gewonnen und histopathologisch untersucht werden. Histopathologische Beschreibungen könnten allerdings zusätzliche Informationen über die Art der endothelialen Zellschädigungen und über die genaue anatomische Lokalisation der Blutungsherde in der Retina liefern.

Die kombinierte Anwendung von weiterführenden ophthalmologischen, internistischen und pathohistologischen Methoden könnte in der Lage sein, einen essentiellen Beitrag zur Aufdeckung der pathologischen Mechanismen, die Hämorrhagien der caninen Retina bei Anämie oder Thrombozytopenie hervorrufen, zu leisten.

### V.3 Augenveränderungen bei Leptospirose

In der vorliegenden Studie wurden Daten von 14 Hunden mit nachgewiesener Leptospiroseinfektion ausgewertet. Es wurde eine sehr hohe Prävalenz (57,1 %, 8 von 14 Hunde) von ausgesprochen homogenen Augenbefunden bei diesen Hunden gesehen. Bei allen 8 Hunden mit Augenbefunden stellten sich diese als runde, gefäßassoziierte Blutungen der Netzhaut (vgl. Abb. 6, S. 55) dar. Bisher wurden nur zwei Fälle von intraokulären Veränderungen im Zusammenhang mit caniner Leptospirose beschrieben. Diese zeichneten sich aber durch unterschiedliche ophthalmologische Befunde aus (verminderter Augeninnendruck, positiver Tyndall-Effekt, einseitiges Hyphäma, seröse Netzhautablösung bzw. positiver Tyndall-Effekt und eine ikterische Verfärbung der Iris) (TOWNSEND et al. 2006; GALLAGHER 2011). Gestaute sklerale Gefäße und Augenausfluss, wie in der Studie von THIRUNAVUKKARASU et al. (1995) beschrieben, wurden bei den Hunden in dieser Studie nicht gesehen.

Da die Diagnosestellung der Leptospiroseinfektion eine labormedizinische und internistische Herausforderung darstellt (HARTSKEERL et al. 2011), wurden Hunde, die nicht die strengen Einschlusskriterien erfüllten, in einer separaten Gruppe (vgl. IV.3.1.4) ausgewertet. Keiner dieser Hunde wies Augenbefunde auf. Selbst wenn alle Hunde aus dieser Verdachtsgruppe als Leptospirose positiv angesehen würden und die Daten gemeinsam mit den gesicherten Fällen ausgewertet werden, ist mit einer Prävalenz von 40 % immer noch ein bemerkenswert hoher Anteil von Netzhautblutungen feststellbar.

Es wurde kein Zusammenhang zwischen Werten des Blutbildes oder der Blutchemie mit dem Auftreten von Netzhautbefunden bei diesen Hunden festgestellt. Insbesondere wurde keine Korrelation zwischen Thrombozytopenie, PT- oder aPTT-Werten mit dem Auftreten von Netzhautblutungen gesehen. Uveitis als bekannte Komplikation der humanen Leptospirose wurde bei den Hunden der vorliegenden Arbeit hingegen nicht gesehen (RATHINAM et al. 1997; RATHINAM 2002; TERPESTRA 2003; RATHINAM 2005). Die in dieser Untersuchung am häufigsten nachgewiesenen Serovare Pomona, Bratislava und Grippotyphosa wurden schon in früheren an der Klinik und Poliklinik für kleine Haustiere der FU Berlin durchgeführten Studien als häufige Serovare der Hundepopulation im Großraum Berlin diagnostiziert (KOHN et al. 2010).

Bei 3 von 8 (37,5 %) der Hunde mit und bei 2 von 6 (33,3 %) der Hunde ohne Netzhautblutungen wurden gleichzeitig röntgenologische Lungenbefunde erhoben. Es wird derzeit diskutiert (KLOPFLEISCH et al. 2011), ob diese Lungenveränderungen dem Bild des LPHS (leptospirosis pulmonary haemorrhage syndrome) des Menschen entsprechen (JANSEN et al. 2006; DOLHNIKOFF et al. 2007; VIJAYACHARI et al. 2008; CRODA et al. 2010; KOHN et al. 2010; HAMOND et al. 2011). Ob die in der vorliegenden Arbeit beschriebenen Blutungen der retinalen Gefäße mit dem pathohistologischen Bild der Lungenblutungen des LPHS übereinstimmen, wurde wegen fehlender Gewebeproben dieser Netzhäutläsionen nicht geklärt. Ebenso konnte kein Material von betroffenen Augen für einen mikrobiologischen, immunhistochemischen oder den PCR-Nachweis von Leptospiren gesichert werden. Wenn sich durch histologische Untersuchung betroffener Augen mögliche Parallelen zwischen akuten Lungen- und Netzhautblutungen herstellen lassen, könnten weiterführende ophthalmologische Untersuchungsverfahren, wie Fluoreszenzangiographie oder in vivo Mikroskopie wie die OCT, zur Aufdeckung der Pathogenese dieser Gefäßschädigungen beitragen. Da weder erniedrigte IOPs noch ein Tyndall-Effekt bei den in dieser Studie untersuchten Hunden gesehen wurde, kann über das mögliche Potential von Leptospiren, Uveitis beim Hund auszulösen, hier keine Aussagen getroffen werden. Uveitis ist beim Menschen vor allem als Spätfolge der Leptospiroseinfektion beschrieben (RATHINAM et al. 1997; RATHINAM 2002; RATHINAM 2002; RATHINAM 2005). Untersuchungsmethoden wie z.B. Laser Flare Meter (SAWA 1990; EL-MAGHRABY et al. 1992; NI et al. 1992; SHAH et al. 1992) sollten in

zukünftigen Studien herangezogen werden. Diese Untersuchung ist in der Lage, auch subtile Veränderungen des Kammerwassers nachzuweisen und mögliche Entzündungszeichen somit zu quantifizieren. Um die Aussage zu bestätigen, dass Uveitis auch beim Hund Spätfolge einer Leptospiroseinfektion sein kann, müsste eine genügend große Anzahl erkrankter Hunde in definierten Zeitabständen ophthalmologisch untersucht werden.

Das Auge bietet die einzigartige Möglichkeit, in vivo ein „nichtinvasives“ Bild von einem potentiell durch Leptospirose beeinträchtigten Gefäßbett zu erlangen. Der mögliche diagnostische und prognostische Nutzen dieser Untersuchungsmethoden muss durch weitere Studien mit einer höheren Anzahl von Fällen geklärt werden. Die humane Leptospirose ist die am weitesten verbreitete Zoonose weltweit und stellt eine potentiell tödliche Erkrankung dar. In den letzten Jahren ist sie wegen steigenden Fallzahlen wieder zunehmend in den Fokus vieler medizinischer Arbeitsgruppen gerückt (VIJAYACHARI et al. 2008; KO et al. 2009; MONAHAN et al. 2009; ZÖLLER 2009; ADLER und DE LA PEÑA MOCTEZUMA 2010; MEDEIROS et al. 2010; HARTSKEERL et al. 2011). Der Hund könnte durch mögliche Parallelen zwischen den bei ihm auftretenden Lungenveränderungen und den hier erstmals beschriebenen Netzhautblutungen ein potentielles Tiermodell für die Aufdeckung der Pathomechanismen dieses Syndroms darstellen.

#### **V.4 Augenveränderungen bei Tumorerkrankungen**

Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit bestätigen, dass viele unterschiedliche systemische Tumorerkrankungen in der Lage sind, Veränderungen am Hundeauge auszulösen (MARTIN 2005; WILCOCK 2007; WALDE 2008; WALDE 2008). Es wurden bei 5 von 13 Hunden mit jeweils unterschiedlichen Tumoren (malignes Lymphom, Übergangsepithelkarzinom, Hämangiosarkom, Phäochromozytom und Plasmozytom) sehr heterogene Augenveränderungen in der vorliegenden Studie gesehen. Alle 5 Hunde mit Augenveränderungen wurden aufgrund einer Thrombozytopenie in die vorliegende Studie aufgenommen. Thrombozytopenie ist bei Tumorerkrankungen ein bekannter Laborbefund (GRINDEM et al. 1991; GRINDEM et al. 1994; BOTSCH 2009; DIRCKS et al. 2009). Ob primär die Tumorerkrankung oder paraneoplastische Faktoren zu den Augenveränderungen in der vorliegenden Arbeit führten, bleibt ungeklärt.

Es wurden nur zwei Tumorarten mehrfach diagnostiziert. Deshalb kann keinerlei Aussage über den Zusammenhang der Laborwertveränderungen und der hier beschriebenen Augenveränderungen getroffen werden. Alle in der vorliegenden Arbeit aufgetretenen Tumore sind als Auslöser von Augenbefunden beim Hund bekannt und beschrieben (CENTER und SMITH 1982; BLOUIN 1984; DOBSON und GORMAN 1993; TESKE 1994; HENDRIX et al. 1998; SANSOM 2000; MICHELLE WILLIS und WILKIE 2001; MARTIN 2005; CHERYL 2007; MILLER und DUBIELZIG 2007; FOGLIA MANZILLO et al. 2008; ADAM et al. 2009; CONCEIÇÃO et al. 2010; DUBIELZIG 2010). Da das Auge eines der am besten durchbluteten Organe des Körpers darstellt (BILL und NILSSON 1985; LANGHAM et al. 1989; SILVERMAN et al. 1999), sind ophthalmologische Befunde bei Hunden mit Tumoren keine Seltenheit (MILLER und DUBIELZIG 2007; DUBIELZIG 2010). Inwiefern die ophthalmologische Untersuchung zu einer möglichen Aussage über die Prognose bei Hunden mit unterschiedlichen Tumoren herangezogen werden kann, müssen Studien mit einer weitaus größeren Anzahl an Hunden klären. Die ophthalmologische Untersuchung stellt ein einfach einzusetzendes Mittel dar, zusätzliche Informationen über den Tumorpatienten zu erlangen und zeichnet sich durch eine unkomplizierte Durchführbarkeit aus. Deshalb sollte jeder Hund mit dem Verdacht oder der Diagnose einer systemischen Tumorerkrankung zusätzlich auch einer ophthalmologischen Untersuchung unterzogen werden.

## V.5 Augenveränderungen bei Parvovirose

Parvovirose ist eine der häufigsten Ursachen für virusbedingten Durchfall beim Hund (ESFANDIARI und KLINGEBORN 2000; DESARIO et al. 2005; DECARO et al. 2007; HOELZER et al. 2008; DECARO und BUONAVOGLIA 2011; DECARO et al. 2011). Die Infektion mit CPV wird in zwei tiermedizinischen Textbücher als Auslöser für Augenveränderungen genannt. MARTIN (2005) beschreibt, dass sowohl bei Hunden als auch bei Katzen eine Parvovirusinfektion in utero oder in der frühen neonatalen Phase zu entzündlichen Veränderungen der Choroidea und Retina führen kann, die in Dysplasie oder Aplasie der Retina resultieren. Diese sollen sich als multifokale oder als einzelne, scharf abgegrenzte Bereiche mit veränderter Reflektivität im tapetalen so wie auch im nicht tapetalen Fundusbereich darstellen (MARTIN 2005). Von WALDE (2008) werden keine weiteren Aussagen über die Art der Schädigung des Fundus durch Parvovirose gemacht. Die in der vorliegenden Studie untersuchten Hunde (n=7) mit Parvovirose hatten neben erniedrigten Werten des Augeninnendrucks keine weiteren Augenveränderungen. Es wurde kein Tyndall-Effekt in der vorderen Augenkammer beobachtet und keine Iris- oder Fundusveränderungen gesehen. Ob subtile Befunde des hinteren Augenabschnittes in dieser größtenteils sehr jungen Tiergruppe wegen des teilweise noch reifenden Tapetum lucidum und des dadurch veränderten Fundusbildes (blau-braun) nicht erkannt worden sind, ist aufgrund der einmaligen Untersuchung schwer zu beurteilen. Ebenso ist es schwierig zu deuten, ob die Ursache für den niedrigen IOP dieser Tiere direkt durch eine entzündliche Alteration von Bestandteilen der BAB verursacht wird, oder Ausdruck nicht entzündlicher systemischer Veränderungen ist. Es ist möglich, dass das Alter der Tiere einen Einfluss auf den IOP in der vorliegenden Untersuchung hatte. Aber eine Studie an 32 Golden Retriever Welpen zeigte keinen Einfluss des Alters auf den erhobenen IOP dieser Tiere (MUGHANNAM et al. 2004). Ebenso muss die Möglichkeit von Messfehlern bei den teilweise sehr kleinen Hunden in Betracht gezogen werden. Das schwerste Tier dieser Untersuchungsgruppe wog 48,5 kg und hatte mit Werten von 6 mmHg OS und 5 mmHg OD aber ebenfalls einen auffällig niedrigen IOP beider Augen. Alle IOP-Messungen dieser Tiere erfolgten mindestens 24h nach Beginn einer an den Dehydratationsgrad angepassten Dauertropfinfusion mit kolloidalen und / oder kristallinen Lösungen. Da der Blutdruck der Hunde in der vorliegenden Arbeit nicht parallel evaluiert wurde, ist über den Einfluss einer möglichen systemischer Hypotonie auf den IOP dieser Hunde keine Aussage zu treffen.

Es konnten keine Gewebeproben der Augen von an Parvovirose erkrankten Hunden zur histopathologischen Untersuchung oder dem Nachweis von DNA von Parvoviren mittels PCR gewonnen werden. Ebenso wurden Untersuchungsverfahren (Flare-Meter), die eine qualitative Veränderung der Zusammensetzung des AqH messen könnten, nicht angewandt.

In der Humanmedizin ist das Parvovirus 19 B, Erreger der Ringelröteln (*Erythema infectiosum*), als Auslöser von Uveitiden genannt (MAINI und EDELSTEN 1999; HSU et al. 2004; HEINZ et al. 2005; SUZUKI et al. 2007; VISSER et al. 2009). Ob und wie das CPV an möglichen Augenveränderungen beim Hund beteiligt ist, müssen weiterführende histopathologische, ophthalmologische und labormedizinische Untersuchungen und der Erregernachweis aus dem Auge an einer genügend großen Anzahl erkrankter Hunde zeigen.

## **V.6            Augenveränderungen bei Leishmaniose**

Bei 3 von 5 an Leishmaniose erkrankten Hunden wurden Befunde in der ophthalmologischen Untersuchung erhoben. Neben der Messung eines niedrigen IOPs (je 5 mmHg OS und OD) dieser 3 Hunde, wurden keine weiteren Befunde, wie ein positiver Tyndall-Effekt des AqH oder kutane und mukokutane Veränderungen der okulären Umgebung, gesehen. Inwiefern diese okuläre Hypotonie ohne weitere Anzeichen und Befunde einer Uveitis wie z.B. Flare oder Veränderungen der Irisoberfläche, als Anzeichen einer intraokulären Entzündung interpretiert werden kann, ist fraglich. In einer Studie aus Barcelona, Spanien wurden bei 24 % (105 von 430) der Hunde mit Leishmaniose Augenbefunde erhoben und bei 42 % (45 von 105) dieser Tiere wurde eine Uveitis anterior diagnostiziert (PEÑA et al. 2000). Die Entzündung der VAK präsentierte sich bei diesen Tieren mit Hornhautödemen, Miosis, Fibrinablagerungen und nodulären Veränderungen der Irisoberfläche (PEÑA et al. 2000).

Die in der vorliegenden Arbeit erhobenen Veränderungen des Blutbildes und der Blutchemie (Anämie, Hypalbuminämie, Hypoproteinämie, Hyperglobulinämie, erhöhter U-P/C, erhöhte Nierenwerte) stimmen mit den in der Literatur im Zusammenhang mit Leishmaniose genannten Laborwertveränderungen überein (MORENO und ALVAR 2002; PASA et al. 2005; FÉLIX et al. 2008; OLIVA et al. 2010; PALTRINIERI et al. 2010; TORRES et al. 2011). Alle Tiere dieser Studie würden anhand der erhobenen Befunde nach den Guidelines der CLWG (Canine Leishmaniasis Working Group) als hochgradig erkrankt (Grad D) eingestuft werden (PALTRINIERI et al. 2010).

Da nur 5 Hunde in der vorliegenden Studie mit Leishmaniose diagnostiziert wurden, ist eine generelle Aussage oder ein Vergleich zu der Arbeit von PEÑA et al. (2000) mit 430 Fällen nicht zu treffen.

## **V.7            Augenveränderungen bei Anaplasmosen**

Bei keinem der in der vorliegenden Arbeit mit Anaplasmosen diagnostizierten Hunde wurden abnormale Befunde in der ophthalmologischen Untersuchung erhoben. Diese Beobachtung ist mit Erwähnung von nur einem Fall in der Literatur, bei dem der Verdacht eines Zusammenhangs zwischen Anaplasmosen und Augenbefunden diskutiert wird (STILES 2000), konform.



## VI. Zusammenfassung

Untersuchungen zur okulären Manifestation systemischer Erkrankungen beim Hund wurden bis jetzt entweder von Ophthalmologen oder Internisten durchgeführt.

Ziel dieser prospektiven Arbeit war es, mit Hilfe klinisch etablierter ophthalmologischer und internistischer Untersuchungsmethoden die Prävalenz von okulären Befunden bei systemisch erkrankten Hunden zu erheben. Zur ophthalmologischen Untersuchung gehörten die Spaltlampenuntersuchung, die Tonometrie und die Evaluierung des Fundus. Die internistische Abklärung beinhaltete u.a. die Erstellung von Blutbild und Blutchemie, röntgenologische und ultrasonographische Untersuchungen des Thorax und Abdomens sowie gegebenenfalls einen Erreger- oder Titernachweis.

In die vorliegende Studie wurden Hunde einbezogen, die an der Klinik und Poliklinik für kleine Haustiere der Freien Universität Berlin zwischen November 2009 und Mai 2011 aufgrund von systemischen Erkrankungen vorgestellt wurden.

Einschlusskriterium war entweder der Nachweis einer bestimmten Infektionserkrankung oder das Vorliegen definierter Laborwertveränderungen wie Anämie ( $HKT \leq 0,2 \text{ l/l}$ ) und / oder Thrombozytopenie ( $PLT \leq 100 \text{ G/l}$ ).

In diese Studie gingen 114 Hunde ein. Bei 48 dieser Tiere (42,1 %) wurden pathologische Augenbefunde bei der ophthalmologischen Untersuchung festgestellt. Diese Hunde wurden in der Gruppe 1 (G1) zusammengefasst. Die anderen 66 Hunde (57,9 %) waren in Augen gesund und bildeten die Gruppe 2 (G2).

Die bei der Augenuntersuchung festgestellten ophthalmologischen Befunde betrafen überwiegend den Fundus (60,4 %). Petechien der Netzhaut wurden bei 33,3 % dieser Hunde dokumentiert, 27,1 % wiesen großflächige Netzhautblutungen in unterschiedlichen Ausprägungsstadien auf.

70 Hunde wurden aufgrund einer Thrombozytopenie und/oder Anämie in diese Studie eingeschlossen. 10 von 21 (47,6 %) der Hunde mit Anämie, 14 von 26 (35 %) der Hunde mit Thrombozytopenie und 7 von 9 (77 %) der Hunde mit gleichzeitiger Anämie und Thrombozytopenie wiesen retinale Befunde auf.

Aus den in der vorliegenden Studie erhobenen Daten lässt sich ein Zusammenhang zwischen den Laborbefunden Anämie und Thrombozytopenie sowie dem Auftreten von Augenveränderungen beim Hund herstellen.

Besonders hervorzuhebende waren die sehr homogenen Augenbefunden bei an Leptospirose erkrankten Hunden. Diese wiesen eine hohe Prävalenz (8 von 14 Hunden, 57,1 %) auf und stellten sich als runde, gefäßassoziierte Blutungen der Netzhaut dar. Bei allen 7 Hunden mit Parvovirose wurden erniedrigte Augeninnendrucke festgestellt.

Der hohe Anteil an Hunden, bei denen Befunde an den Augen und besonders des hinteren Augenabschnittes erhoben wurden, hebt die besondere Stellung des Auges im Organismus als Manifestationsorgan systemischer Erkrankungen hervor.

Mit weiterführenden ophthalmologischen, internistischen und pathohistologischen Untersuchungsmethoden könnten zukünftige Arbeiten zur Aufklärung von weiteren Zusammenhängen zwischen systemischen Erkrankungen und deren Manifestation am Auge des Hundes beitragen.

## **VII. Summary**

### **Ocular manifestation of systemic diseases in dog**

Studies on the ocular manifestations of systemic diseases in dogs have been conducted either by ophthalmologists or internists so far.

This prospective study was conducted to evaluate the prevalence of ocular findings in systemically ill dogs. Well-established ophthalmological methods were applied. The methods to identify the underlying disease included standard examination methods and tests such as blood count, blood chemistry, serology or proof of causative agents. Radiographs of the thorax and abdomen, as well as abdominal ultrasound were the most common imaging techniques used.

Only dogs presented at the Small Animal Clinic, Freie Universität Berlin, were included in this study. Inclusion criteria were either the evidence of a certain disease or the detection of laboratory abnormalities such as anemia ( $HKT \leq 0.2$  l/l) and/or thrombocytopenia ( $PLT \leq 100$  G/l).

Between November 2009 and May 2011, 114 dogs met the criteria and were enrolled in this study. Pathological findings were detected in the ophthalmic examination of 48 dogs (42.1 %). These animals formed group 1 (G1). The other 66 dogs were healthy on an ophthalmologic point of view and thus formed group 2 (G2). In over half of the ophthalmologic findings (60.4 %) the fundus of these dogs was involved. In particular 33.3 % of the cases were documented with petechiae of the retina and in 27.1 % large retinal hemorrhages were seen. 70 dogs were included due to thrombocytopenia and / or anemia in this study. 10 of 21 dogs with anemia (47.6 %), 14 of 26 (35 %) dogs with thrombocytopenia and 7 of 9 (77 %) dogs with a combination of anemia and thrombocytopenia had ocular involvement.

The data of this study revealed an association of anemia and thrombocytopenia with ocular findings. A particularly interesting finding was a very high prevalence of homogeneous lesions in 8 of 14 (57.1 %) dogs with leptospirosis. The lesions were seen as round, vessel-associated bleedings in the retina. In all 7 dogs with parvovirus enteritis a statistically significant reduction of the intraocular pressure was measured. The high percentage of dogs (60.2 %) within this study, in which findings in the eyes and especially of the posterior segment were observed, highlights the exceptional position of the eye in the body as a locus where systemic diseases might manifest. Future studies could contribute to determine the interrelation between systemic diseases with ocular lesions in dogs. Therefore further ophthalmologic, histopathological and laboratory methods should be used.

**VIII. Anhang**

**VIII.1 Externe Laboratorien**

| <b>Laboratorium</b>   | <b>Anschrift</b>                          |
|---|---|
| Laboklin GmbH &Co.KG  | Steubenstrasse 4<br>D-97688 Bad Kissing   |
| Institut für Vergleichende Tropenmedizin und<br>Parasitologie der<br>Ludwig-Maximilians-Universität München | Leopoldstr. 5<br>D-80802 München          |
| Institut für Immunologie der Stiftung Tierärztliche<br>Hochschule, Hannover                                 | Bischofsholer Damm 15<br>D-30173 Hannover |
| Bundesinstitut für Risikobewertung (BfR), Berlin  | Postfach 33 00 13, 14191 Berlin           |

## VIII.2 Signalement der untersuchten Hunde

| Nummer | Alter (a) | Rasse             | Geschlecht | KGW (kg) | Gruppe | Diagnose              |
|--------|-----------|-------------------|------------|----------|--------|-----------------------|
| 1      | 0,2       | Galgo             | mk         | 24       | G 1    | Leptospirose          |
| 2      | 7,9       | Beagle            | m          | 17       | G 2    | Leptospirose Verdacht |
| 3      | 7,9       | Tibet-Terrier     | m          | 8        | G 2    | Leberversagen         |
| 4      | 6,5       | Irish Setter      | m          | 28       | G 1    | IHA                   |
| 5      | 9,        | Leonberger        | m          | 39       | G 1    | Tumor                 |
| 6      | 0,3       | Weimaraner        | m          | 25       | G 2    | ITP                   |
| 8      | 14,3      | Mischling, groß   | m          | 37       | G 2    | Tumor                 |
| 9      | 10,1      | Mischling, groß   | mk         | 16       | G 2    | Tumor                 |
| 10     | 1,3       | Akita Inu         | m          | 33       | G 2    | Pneumonie             |
| 11     | 0,7       | Labrador          | m          | 23       | G 1    | ITP                   |
| 12     | 2,2       | Mischling, groß   | m          | 25       | G 2    | Tumor                 |
| 13     | 6,9       | Pero de Agua      | wk         | 7        | G 2    | Dirofilariose         |
| 15     | 2,7       | Mischling, mittel | wk         | 14       | G 2    | ANI                   |
| 18     | 10,5      | Labrador          | m          | 35       | G 2    | Tumor                 |
| 19     | 12,0      | Shitzu            | mk         | 8        | G 1    | ITP                   |
| 20     | 11,2      | Mischling, groß   | mk         | 23       | G 2    | IHA                   |
| 21     | 0,2       | Mischling, groß   | w          | 2        | G 2    | Parvo                 |
| 22     | 0,2       | Mischling, mittel | w          | 1        | G 2    | Parvo                 |
| 24     | 0,2       | Mischling, groß   | w          | 8        | G 2    | Parvo                 |
| 25     | 8,7       | Labrador          | wk         | 25       | G 1    | Bartonellose          |
| 26     | 9,6       | Mischling, mittel | wk         | 18       | G 1    | ITP                   |
| 29     | 7,5       | Golden Retriever  | w          | 20       | G 1    | Leptospirose          |
| 31     | 0,9       | Border Terrier    | wk         | 8        | G 2    | ANI                   |
| 32     | 9,1       | Dachsbracke       | w          | 9        | G 2    | DIC                   |
| 33     | 9,9       | Apenzeller        | w          | 12       | G 1    | Protothekose          |
| 34     | 6,6       | Mischling, groß   | mk         | 25       | G 2    | Tumor                 |
| 35     | 0,2       | Mischling, mittel | m          | 1        | G 2    | Parvo                 |
| 36     | 3,5       | Pekinese          | w          | 10       | G 1    | ITP                   |

## Anhang

| Nummer | Alter (a) | Rasse             | Geschlecht | KGW (kg) | Gruppe | Diagnose                 |
|--------|-----------|-------------------|------------|----------|--------|--------------------------|
| 37     | 4,8       | Cocker Spaniel    | w          | 15       | G 1    | IHA                      |
| 38     | 10,4      | Cocker Spaniel    | wk         | 12       | G 1    | Evans Syndrom            |
| 40     | 1,5       | Labrador          | m          | 31       | G 1    | Babesiose                |
| 41     | 0,2       | Labrador          | m          | 5        | G 2    | Parvo                    |
| 43     | 7,3       | Whippet           | w          | 11       | G 1    | Ehrlichiose              |
| 47     | 8,8       | Beagle            | w          | 16       | G 2    | ITP                      |
| 48     | 10,0      | Cocker Spaniel    | mk         | 20       | G 2    | Anaplasrose              |
| 49     | 12,4      | WHWT              | m          | 8        | G 1    | CNI                      |
| 51     | 8,4       | Golden Retriever  | m          | 40       | G 1    | CNI                      |
| 56     | 3,9       | JRT               | m          | 6        | G 1    | Leptospirose             |
| 57     | 2,8       | Bordeaux Dogge    | m          | 41       | G 2    | Leber und Nierenversagen |
| 58     | 14,6      | RHT               | mk         | 8        | G 1    | Tumor                    |
| 59     | 11,0      | DSH               | w          | 27       | G 2    | Anaplasrose              |
| 60     | 9,5       | Mischling, mittel | wk         | 9        | G 1    | Leptospirose             |
| 61     | 6,5       | Ratero Mallorquin | wk         | 4        | G 1    | Leishmaniose             |
| 62     | 6,1       | Beagle            | w          | 13       | G 1    | Leptospirose             |
| 63     | 12,7      | Mischling, mittel | mk         | 13       | G 1    | Tumor                    |
| 64     | 7,9       | Labrador          | w          | 25       | G 1    | Pyometra                 |
| 65     | 7,2       | BSH               | w          | 60       | G 2    | Tumor                    |
| 66     | 11,3      | Mischling, mittel | m          | 8        | G 1    | ITP                      |
| 67     | 1,2       | Kaukase           | m          | 48       | G 2    | Parvo                    |
| 68     | 6,5       | JRT               | m          | 9        | G 2    | Leptospirose             |
| 69     | 5,6       | WHWT              | w          | 8        | G 2    | Leptospirose Verdacht    |
| 70     | 4,6       | Mischling, mittel | w          | 15       | G 2    | Ehrlichiose              |
| 71     | 1,6       | Labrador          | wk         | 30       | G 1    | ITP                      |
| 73     | 6,8       | Tibet-Terrier     | m          | 18       | G 1    | IHA                      |
| 74     | 4,6       | JRT               | m          | 9        | G 2    | Leptospirose Verdacht    |
| 75     | 10,6      | JRT               | m          | 6        | G 1    | Cumarinintoxikation      |
| 76     | 8,6       | Mischling, mittel | w          | 10       | G 1    | Leishmaniose             |
| 77     | 6,4       | Ir. Terrier       | m          | 15       | G 2    | Anaplasrose              |

## Anhang

| Nummer | Alter (a) | Rasse             | Geschlecht | KGW (kg) | Gruppe | Diagnose                 |
|--------|-----------|-------------------|------------|----------|--------|--------------------------|
| 78     | 4,6       | DSH               | mk         | 32       | G 2    | ITP                      |
| 79     | 7,4       | Coton de Tulear   | mk         | 6        | G 2    | Tumor                    |
| 80     | 9,2       | Mischling, mittel | mk         | 17       | G 1    | Tumor                    |
| 82     | 4,3       | Rhodesian         | w          | 30       | G 1    | Protothekose             |
| 83     | 0,2       | Rotweiler         | w          | 21       | G 2    | Parvo                    |
| 85     | 3,0       | Schnautzer        | mk         | 31       | G 1    | IHA                      |
| 86     | 8,9       | RHT               | w          | 10       | G 2    | Leptospirose Verdacht    |
| 87     | 5,7       | RHT               | m          | 7        | G 2    | Leptospirose             |
| 88     | 10,7      | Mischling, mittel | wk         | 16       | G 2    | Mehrfachinfektion        |
| 89     | 2,7       | Beagle            | w          | 13       | G 1    | Diabetische Ketoazidose  |
| 90     | 12,8      | RHT               | m          | 7        | G 2    | IHA                      |
| 91     | 8,7       | Mischling, groß   | wk         | 32       | G 2    | Leptospirose             |
| 92     | 9,5       | Mischling, groß   | wk         | 35       | G 2    | ITP                      |
| 93     | 11,7      | Mischling, mittel | wk         | 10       | G 2    | Leptospirose             |
| 95     | 0,8       | JRT               | w          | 6        | G 1    | Leptospirose             |
| 97     | 3,6       | Mischling, mittel | wk         | 23       | G 2    | Mehrfachinfektion        |
| 98     | 2,4       | Labrador          | w          | 21       | G 1    | Cumarinintoxikation      |
| 99     | 10,9      | Mischling, klein  | wk         | 6        | G 1    | Leishmaniose             |
| 100    | 13,8      | Mischling, groß   | wk         | 27       | G 2    | Leber und Nierenversagen |
| 101    | 12,8      | Mischling, mittel | mk         | 6        | G 1    | Leishmaniose             |
| 102    | 10,9      | Mops              | w          | 8        | G 2    | Pyometra                 |
| 103    | 4,3       | BSH               | w          | 45       | G 2    | Leptospirose Verdacht    |
| 104    | 4,3       | BSH               | m          | 55       | G 2    | Leptospirose             |
| 106    | 9,2       | Mischling, groß   | wk         | 25       | G 2    | Leptospirose Verdacht    |
| 107    | 6,5       | Shitzu            | m          | 10       | G 1    | IHA                      |
| 108    | 8,2       | Golden Retriever  | mk         | 30       | G 1    | Leptospirose             |
| 109    | 0,4       | Staff             | m          | 13       | G 2    | IHA                      |
| 110    | 9,8       | Mischling, Riese  | mk         | 45       | G 2    | Leptospirose             |
| 111    | 8,2       | Tibet-Terrier     | w          | 10       | G 2    | ITP                      |
| 112    | 5,9       | Mischling, Riese  | m          | 51       | G 1    | Tumor                    |

## Anhang

| Nummer | Alter (a) | Rasse             | Geschlecht | KGW (kg) | Gruppe | Diagnose                 |
|--------|-----------|-------------------|------------|----------|--------|--------------------------|
| 113    | 8,6       | JRT               | w          | 6        | G 1    | IHA                      |
| 114    | 10,8      | Labrador          | m          | 36       | G 2    | Leber und Nierenversagen |
| 115    | 10,5      | Labrador          | w          | 27       | G 1    | Polycythämie             |
| 116    | 10,9      | Mischling, mittel | mk         | 6        | G 2    | Leberversagen            |
| 118    | 3,4       | Mops              | m          | 12       | G 1    | IHA                      |
| 119    | 9,4       | KHT               | w          | 8        | G 2    | CNI                      |
| 121    | 12,2      | Am. Bulldog       | wk         | 21       | G 1    | ITP                      |
| 122    | 6,2       | DSH               | mk         | 33       | G 1    | IHA                      |
| 123    | 8,6       | Rhodesian         | wk         | 32       | G 1    | IHA                      |
| 124    | 6,3       | Golden Retriever  | wk         | 22       | G 2    | ITP                      |
| 125    | 9,0       | Mischling, groß   | m          | 30       | G 2    | ITP                      |
| 126    | 8,0       | Mischling, klein  | mk         | 11       | G 2    | Pankreatitis             |
| 127    | 5,0       | Labrador          | w          | 28       | G 1    | Panzytopenie             |
| 129    | 5,1       | RHT               | wk         | 10       | G 2    | IHA                      |
| 130    | 9,8       | Shitzu            | m          | 6        | G 2    | IHA                      |
| 131    | 7,8       | Dt. Drahthaar     | m          | 36       | G 2    | Blutungsanämie           |
| 132    | 10,0      | Lgh Teckel        | m          | 8        | G 1    | Leptospirose             |
| 134    | 4,1       | Mischling, groß   | mk         | 26       | G 2    | Mehrfachinfektion        |
| 135    | 13,7      | Golden Retriever  | wk         | 25       | G 2    | Anaplasiose              |
| 136    | 7,8       | Magyar Vizlar     | wk         | 29       | G 2    | Tumor                    |
| 137    | 11,5      | Mischling, mittel | w          | 23       | G 2    | Pyometra                 |
| 138    | 6         | Dt. Wachtelhund   | w          | 22       | G 2    | Cumarinintoxikation      |
| 139    | 3,4       | Mischling, mittel | m          | 20       | G 2    | Leishmaniose             |
| 140    | 8,4       | Labrador          | m          | 34       | G 1    | Leberversagen            |
| 141    | 2,4       | Magyar Vizlar     | w          | 20       | G 2    | Babesiose                |
| 142    | 6,4       | Labrador          | m          | 30       | G 2    | Anaplasiose              |

KGW=Körpergewicht; m=männlich; w=weiblich, k=kastriert; ITP=immunbedingte Thrombozytopenie, IHA=immunhämolytische Anämie; CNI=chronische Niereninsuffizienz; ANI=akute Niereninsuffizienz; DSH=Deutscher Schäferhund; KHT=Kurzhaardackel; RHT=Rauhaardackel; JRT=Jack Russel Terrier; BSH=Berner Sennenhund, WHWT=West Highland White Terrier

### VIII.3 Literaturverzeichnis

ADAM, F.; VILLIERS, E.; WATSON, S.; COYNE, K.; BLACKWOOD, L. (2009):

Clinical pathological and epidemiological assessment of morphologically and immunologically confirmed canine leukaemia.

Veterinary and Comperative Oncology. 7(3), 181-95.

ADLER, B.; DE LA PEÑA MOCTEZUMA, A. (2010):

Leptospira and leptospirosis.

Veterinary Microbiology. 140(3-4), 287-296.

ALVAR, J.; CAÑAVATE, C.; MOLINA, R.; MORENO, J.; NIETO, J. (2004):

Canine Leishmaniasis.

Advances in Parasitology. Volume 57, 1-88.

ARMOUR, M. D.; BROOME, M.; DELL'ANNA, G.; BLADES, N. J.; ESSON, D. W. (2011):

A review of orbital and intracranial magnetic resonance imaging in 79 canine and 13 feline patients (2004–2010).

Veterinary Ophthalmology. 14(4), 215-226.

AROCH, I. (2008):

Ocular Manifestation of Systemic Diseases.

In: Slatter's Fundamentals of Veterinary Ophthalmology. / Hrsg. D. J. M. Maggs, P.E.; Ofri, R. - St. Louise, MS, USA Saunders. - ISBN:978-0-7216-0567-6. S. 374-418.

BAKKEN, J. S.; DUMLER, J. S. (2000):

Human Granulocytic Ehrlichiosis.

Clinical Infectious Diseases. 31(2), 554-560.

BALCH, A.; MACKIN, A. (2007):

Canine Immune-Mediated Hemolytic Anemia: Pathophysiology, Clinical Signs, and Diagnosis.

Compendium on Continuing Education for the Practicing Veterinarian. 29(4), 217-224.



BANETH, G. (2006):

Leishmaniasis.

In: Infectious Diseases of the Dog and Cat. / Hrsg. C. E. Green. - St. Louis, Missouri, USA: Saunders Elsevier. - ISBN:978-1-4160-3600-5. S. 687-692.

BARBER, J. S.; TREES, A. J. (1996):

Clinical aspects of 27 cases of neosporosis in dogs.

Veterinary Record. 139(18), 439-443.

BARBER, R. M.; LI, Q.; DINIZ, P. P. V. P.; PORTER, B. F.; BREITSCHWERDT, E. B.; CLAIBORNE, M. K.; BIRKENHEUER, A. J.; LEVINE, J. M.; LEVINE, G. J.; CHANDLER, K.; KENNY, P.; NGHIEM, P.; WEI, S.; GREENE, C. E.; KENT, M.; PLATT, S. R.; GREER, K.; SCHATZBERG, S. J. (2010):

Evaluation of Brain Tissue or Cerebrospinal Fluid with Broadly Reactive Polymerase Chain Reaction for Ehrlichia, Anaplasma, Spotted Fever Group Rickettsia, Bartonella, and Borrelia Species in Canine Neurological Diseases (109 Cases).

Journal of Veterinary Internal Medicine. 24(2), 372-378.

BARKAY, S.; GARZOZI, H. (1984):

Leptospirosis and uveitis.

Annals of Ophthalmology. 16(2), 164-168.

BATEMAN, S. W.; MATHEWS, K. A.; ABRAMS-OGG, A. C. G. (1998):

Disseminated Intravascular Coagulation in Dogs: Review of the Literature.

Journal of Veterinary Emergency and Critical Care. 8(1), 29-45.

BAUER, N.; ERALP, O.; MORITZ, A. (2009):

Establishment of Reference Intervals for Kaolin-Activated Thromboelastography in Dogs Including an Assessment of the Effects of Sex and Anticoagulant Use.

Journal of Veterinary Diagnostic Investigation. 21(5), 641-648.

BAUMGARTEN, A.; WILHELMI, M.; GANTER, M.; ROHN, K.; MISCHKE, R. (2011):

Changes of platelet function and blood coagulation during short-term storage of CPDA-1-stabilised ovine blood.

Research in Veterinary Science. 91(1), 150-158.

BHARTI, A. R.; NALLY, J. E.; RICALDI, J. N.; MATTHIAS, M. A.; DIAZ, M. M.; LOVETT, M. A.; LEVETT, P. N.; GILMAN, R. H.; WILLIG, M. R.; GOTUZZO, E.; VINETZ, J. M. (2003):

Leptospirosis: a zoonotic disease of global importance.

The Lancet Infectious Diseases. 3(12), 757-771.

BILL, A.; NILSSON, S. (1985):

Control of ocular blood flow.

Journal of Cardiovascular Pharmacology. 7, 96.

BLOOM, J. D.; HAMOR, R. E.; GERDING, P. A., JR. (1996):

Ocular blastomycosis in dogs: 73 cases, 108 eyes (1985-1993).

Journal of the American Veterinary Medical Association. 209(7), 1271-4.

BLOUIN, P. (1984):

Uveitis in the Dog and Cat: Causes, Diagnosis and Treatment.

The Canadian Veterinary Journal. 25(8), 315-323.

BÖHME, G. (1992):

Sehorgan.

In: Lehrbuch der Anatomie der Haussäugetiere. / Hrsg. R. Nickel, Schummer, A.; Seiferle, E. - Berlin und Hamburg: Parey. - S. 405-443.

BOLT, G.; MONRAD, J.; KOCH, J.; JENSEN, A. (1994):

Canine angiostrongylosis: a review.

Veterinary Record. 135(19), 447-452.

BOTSCH, V. (2009):

Thrombozytopenie beim Hund. Dissertation Ludwig-Maximilians-Universität München.

BOTSCH, V.; KÜCHENHOFF, H.; HARTMANN, K.; HIRSCHBERGER, J. (2009):

Retrospective study of 871 dogs with thrombocytopenia.

Veterinary Record. 164(21), 647-51.

BOUDREAUX, M. K. (2010):

Platelets.

In: Schalm's Veterinary Hematology. / Hrsg. D. J. W. Weiss, K. Jane. - Ames, Iowa, USA: Blackwell Publishing. - ISBN:9780813817989. S. 561-631.

BRADSHER, R. W. (1992):

Blastomycosis.

Clinical Infectious Diseases. 14(Supplement 1), S82-S90.

BREITSCHWERDT, E. B.; NICHOLSON, W. L.; KIEHL, A. R.; STEERS, C.; MEUTEN, D. J.; LEVINE, J. F. (1994):

Natural infections with *Borrelia spirochetes* in two dogs from Florida.

Journal of Clinical Microbiology. 32(2), 352-357.

BROOKS; KOMÀROMY; KÄLLBERG (1999):

Comparative optic nerve physiology: implications for glaucoma, neuroprotection, and neuroregeneration.

Veterinary Ophthalmology. 2(1), 13-25.

BROOKS, M. B.; CATALFAMO, J. L. (2005):

Platel Disorders and von Willebrand Diseas.

In: Textbook of Veterinary Internal Medicine. / Hrsg. S. Ettinger and E. C. Feldman. - St. Louis, Missouri: Elsevier Saunders. - S. 1919-1929.

BRUCHIM, Y.; ELAD, D.; KLAINBART, S. (2006):

Disseminated aspergillosis in two dogs in Israel.

Mycoses. 49(2), 130-133.

BULLA, C.; TAKAHIRA, R. K.; JR., J. P. A.; APARECIDATRINCA, L.; LOPES, R. S.; WIEDMEYER, C. E. (2004):

The relationship between the degree of thrombocytopenia and infection with *Ehrlichia canis* in an endemic area.

Veterinary Research. . 35(1), 141-146.

BUTNER, R.; PHERSON, A. (1983):

Adverse reactions in intravenous fluorescein angiography.

Annals of Ophthalmology. 15(11), 1084-6.

CARLTON, W. W.; AUSTIN, L. (1973):

Ocular Protothecosis in a Dog.

Veterinary Pathology Online. 10(3), 274-280.

CARMICHAEL, L. E. (1964):

The Pathogenesis of Ocular Lesions of Infectious Canine Hepatitis: 1. Pathology and Virological Observations.

Pathologia Veterinaria Online. 1(1), 73-95.

CARR, A. P.; PANCIERA, D. L.; KIDD, L. (2002):

Prognostic factors for mortality and thromboembolism in canine immune-mediated hemolytic anemia: A retrospective study of 72 dogs.

Journal of Veterinary Internal Medicine. 16(5), 504-509.

CARRARO, M. C.; ROSSETTI, L.; GERLI, G. C. (2001):

Prevalence of retinopathy in patients with anemia or thrombocytopenia.

European Journal of Haematology. 67(4), 238-244.

CENTER, S.; SMITH, J. (1982):

Ocular lesions in a dog with serum hyperviscosity secondary to an IgA myeloma.

Journal of the American Veterinary Medical Association. 181(8), 811-819.

CHEN, M.-S.; HOU, P.-K.; TAI, T.-Y.; LIN, B. J. (2008):

Blood-Ocular Barriers.

Tzu Chi Medical Journal. 20(1), 25-34.

CHERYL, L. (2007):

Ocular Manifestation of Systemic Diseases.

In: *Veterinary Ophthalmology* /Hrsg. K. N. Gelatt. - New York Blackwell Publishing. - ISBN:9-780-7817-6657-9. S. 1470-1520.

CONCEIÇÃO, L. F.; RIBEIRO, A. P.; PISO, D. Y. T.; LAUS, J. L. (2010):

Considerations about ocular neoplasia of dogs and cats.

*Ciência Rural*. 40(10), 2235-2242.

CORTESE, L.; SICA, M.; PIANTEDOSI, D.; RUGGIERO, G.; PERO, M.; TERRAZZANO, G.; MASTELLONE, V.; CIARAMELLA, P. (2009):

Secondary immune-mediated thrombocytopenia in dogs naturally infected by *Leishmania infantum*.

*Veterinary Record*. 164(25), 778-82.

COUTO, C. G. (2009):

Hematology.

In: *Small animal internal medicine*. / Hrsg. R. W. Nelson and C. G. Couto. - St. Louise, Missouri, USA: Mosby/Elsevier. - ISBN:9780323048811. S. 1209-1278.

CRISPIN, S. M. (1988):

Uveitis in the dog and cat.

*Journal of Small Animal Practice*. 29(3), 429-447.

CRODA, J.; NETO, A. N. D.; BRASIL, R. A.; PAGLIARI, C.; NICODEMO, A. C.; DUARTE, M. I. S. (2010):

Leptospirosis pulmonary haemorrhage syndrome is associated with linear deposition of immunoglobulin and complement on the alveolar surface.

*Clinical Microbiology and Infection*. 16(6), 593-599.

CUNHA-VAZ, J. G. (1976):

The blood-retinal barriers.

*Documenta Ophthalmologica*. 41(2), 287-327.

CUNHA-VAZ, J. G. (1979):

The blood-ocular barriers.

*Survey of Ophthalmology*. 23(5), 279-296.

CURSIEFEN, C.; CHEN, L.; SAINT-GENIEZ, M.; HAMRAH, P.; JIN, Y.; RASHID, S.; PYTOWSKI, B.; PERSAUD, K.; WU, Y.; STREILEIN, J. W.; DANA, R. (2006):

Nonvascular VEGF receptor 3 expression by corneal epithelium maintains avascularity and vision.

Proceedings of the National Academy of Sciences. 103(30), 11405-11410.

CYNTHIA, S. (2009):

Clinical basic science.

In: Small Animal Ophthalmology, A Problem-Oriented Approach. / Hrsg. R. P.-J. Pfeifer, S. - Philadelphia, USA: Saunders, Elsevier. - ISBN:978-0-7020-2861-8. S. 344.

DAVIDSON, M. G.; BREITSCHWERDT, E. B.; NASISSE, M. P.; ROBERTS, S. M. (1989):

Ocular manifestations of Rocky Mountain spotted fever in dogs.

Journal of the American Veterinary Medical Association. 194(6), 777-81.

DECARO, N.; BUONAVOGLIA, C. (2011):

Canine parvovirus—A review of epidemiological and diagnostic aspects, with emphasis on type 2c.

Veterinary Microbiology. 155(1), 1-12.

DECARO, N.; DESARIO, C.; ADDIE, D. D.; MARTELLA, V.; VIEIRA, M. J.; ELIA, G.; ZICOLA, A.; DAVIS, C.; THOMPSON, G.; THIRY, E. (2007):

Molecular Epidemiology of Canine Parvovirus, Europe.

Emerging Infectious Diseases. 13(8), 1222-1227.

DECARO, N.; DESARIO, C.; BILLI, M.; MARI, V.; ELIA, G.; CAVALLI, A.; MARTELLA, V.; BUONAVOGLIA, C. (2011):

Western European epidemiological survey for parvovirus and coronavirus infections in dogs.

The Veterinary Journal. 187(2), 195-199.

DEEHR, A. J.; DUBIELZIG, R. R. (1998):

A histopathological study of iridociliary cysts and glaucoma in Golden Retrievers.

Veterinary Ophthalmology(1), 153-158.

DESARIO, C.; DECARO, N.; CAMPOLO, M.; CAVALLI, A.; CIRONE, F.; ELIA, G.; MARTELLA, V.; LORUSSO, E.; CAMERO, M.; BUONAVOGLIA, C. (2005):

Canine parvovirus infection: Which diagnostic test for virus?

Journal of Virological Methods. 126(1-2), 179-185.

DIRCKS, B.; SCHUBERTH, H.; MISCHKE, R. (2009):

Underlying diseases and clinicopathologic variables of thrombocytopenic dogs with and without platelet-bound antibodies detected by use of a flow cytometric assay: 83 cases (2004-2006).

Journal of the American Veterinary Medical Association. 235(8), 960-6.

DOBSON, J.; GORMAN, N. (1993):

Canine multicentric lymphoma 1: Clinico-pathological presentation of the disease.

Journal of Small Animal Practice. 34(12), 594-598.

DOLHNIKOFF, M.; MAUAD, T.; BETHLEM, E. P.; CARVALHO, C. R. R. (2007):

Pathology and pathophysiology of pulmonary manifestations in leptospirosis.

Brazilian Journal of Infectious Diseases. 11(1), 142-148.

DUBIELZIG, R. R., KETRING, K. (2010):

Pathologic mechanisms in ocular disease.

In: Veterinary Ocular Pathology a comparativ review. / Hrsg. - London: Saunders Elsevier. - ISBN:978-0-7020-2797-0. S. 9-26.

DUMLER, J. S.; BARBET, A. F.; BEKKER, C. P.; DASCH, G. A.; PALMER, G. H.; RAY, S. C.; RIKIHISA, Y.; RURANGIRWA, F. R. (2001):

Reorganization of genera in the families Rickettsiaceae and Anaplasmataceae in the order Rickettsiales: unification of some species of Ehrlichia with Anaplasma, Cowdria with Ehrlichia and Ehrlichia with Neorickettsia, descriptions of six new species combinations and designation of Ehrlichia equi and 'HGE agent' as subjective synonyms of Ehrlichia phagocytophila.

International Journal of Systematic and Evolutionary Microbiology. 51(6), 2145-65.

DUVAL, D.; GIGER, U. (1996):

Vaccine-Associated Immune-Mediated Hemolytic Anemia in the Dog.

Journal of Veterinary Internal Medicine. 10(5), 290-295.

DZIEZYC, J. (2000):

Canine systemic bacterial infections.

Veterinary Clinics of North America-Small Animal Practice. 30(5), 1103-1123.

ECKERT, J. (2004):

Protozoa; Stamm Euglenozoa, Unterstamm Kinetoplasta, Familie Trypanosomatidae.

In: Lehrbuch der Parasitologie für die Tiermedizin. / Hrsg. J. F. Eckert, KT.; Zahner, H.; Deplazes, P. - Stuttgart: Enke. - ISBN:3-8304-1032-8. S. 49-54.

EL-MAGHRABY, A.; MARZOUKI, A.; MATHEEN, T. M.; SOUCHEK, J.; VAN DER KARR, M. (1992):

Reproducibility and validity of laser flare/cell meter measurements as an objective method of assessing intraocular inflammation.

Archives of Ophthalmology. 110(7), 960.

ENGELBRECHT, R.; KOHN, B.; LEIBOLD, W.; GIGER, U. (2002):

Clinical findings, diagnostics and treatment results in primary and secondary immune-mediated hemolytic anemia in dog.

Kleintierpraxis. 47(5), 265-272.

ERICKSON, K.; SUNDSTROM, J.; ANTONETTI, D. (2007):

Vascular permeability in ocular disease and the role of tight junctions.

Angiogenesis. 10(2), 103-117.

ESFANDIARI, J.; KLINGEBORN, B. (2000):

A Comparative Study of a New Rapid and One-Step Test for the Detection of Parvovirus in Faeces from Dogs, Cats and Mink.

Journal of Veterinary Medicine, Series B. 47(2), 145-153.

FABER, N. A.; CRAWFORD, M.; LEFEBVRE, R. B.; BUYUKMIHCI, N. C.; MADIGAN, J. E.; WILLITS, N. H. (2000):

Detection of Leptospira spp. in the aqueous humor of horses with naturally acquired recurrent uveitis.

Journal of Clinical Microbiology. 38(7), 2731-2733.



FASCHINGER, C.; NELL, B. (2007):

Glaukom bei Tieren.

Spektrum der Augenheilkunde. 21(3), 187-192.

FÉLIX, N.; MOURO, S.; VILELA, C. L.; PELETEIRO, M. C.; FERREIRA, A. J. A.; NIZA, M. M. R. E. (2008):

Canine leishmaniasis with nephrotic syndrome and aortic and caudal vena cava thromboembolism.

Journal of Veterinary Emergency and Critical Care. 18(5), 526-531.

FILIPE, J. C.; PALMARES, J.; DELGADO, L.; LOPES, J. M.; BORGES, J.; CASTROCORREIA, J. (1993):

Phacolytic Glaucoma and Lense -Induced Uveitis.

International Ophthalmology. 17(5), 289-293.

FOGLIA MANZILLO, V.; PAGANO, A.; GUGLIELMINO, R.; GRADONI, L.; RESTUCCI, B.; OLIVA, G. (2008):

Extranodal gammadelta-T-cell lymphoma in a dog with leishmaniasis.

Veterinary Clinical Pathology. 37(3), 298-301.

FOSTER, R. M. (1970):

The incidence of retinal haemorrhages in severe anaemia.

Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene. 64(1), 99-101.

FRELLSTEDT, L. (2009):

Equine recurrent uveitis: A clinical manifestation of leptospirosis.

Equine Veterinary Education. 21(10), 546-552.

FUJIMOTO, J. G.; DREXLER, W.; SCHUMAN, J. S.; HITZENBERGER, C. K. (2009):

Optical Coherence Tomography (OCT) in ophthalmology: introduction.

Optics Express. 17(5), 3978-3979.

GAL, A.; LOEB, E.; YISASCHAR-MEKUZAS, Y.; BANETH, G. (2008):

Detection of Ehrlichia canis by PCR in different tissues obtained during necropsy from dogs surveyed for naturally occurring canine monocytic ehrlichiosis.

The Veterinary Journal. 175(2), 212-217.

GALLAGHER, A. (2011):

Leptospirosis in a Dog with Uveitis and Presumed Cholecystitis.

Journal of the American Animal Hospital Association. 47(6), e162-e167.

GARCÍA-SÁNCHEZ, G. A.; GIL-CARRASCO, F.; ROMÁN, J. J.; BROOKS, D. E.; ÁLVAREZ-CLAU, A.; HOSGOOD, G.; IWABE, S.; MORENO-MENDOZA, N. A. (2007):

Measurement of retinal nerve fiber layer thickness in normal and glaucomatous Cocker Spaniels by scanning laser polarimetry.

Veterinary Ophthalmology. 10, 78-87.

GEKELER, F.; GMEINER, H.; VÖLKER, M.; SACHS, H.; MESSIAS, A.; EULE, C.; BARTZ-SCHMIDT, K. U.; ZRENNER, E.; SHINODA, K. (2007):

Assessment of the posterior segment of the cat eye by optical coherence tomography (OCT).

Veterinary Ophthalmology. 10(3), 173-178.

GELATT, K. N. (2007):

The Canine Glaucomas.

In: Veterinary Ophthalmology /Hrsg. K. N. Gelatt. - New York Blackwell Publishing. - ISBN:9-780-7817-6657-9. S. 758-850.

GEORGE E, M., JR. (1992):

Phacoanaphylactic endophthalmitis.

Survey of Ophthalmology. 36(5), 325-339.

GIGER, U. (2005):

Regenerative Anemias Caused by Blood Loss or Hemolysis

In: Textbook of Veterinary Internal Medicine. / Hrsg. S. F. Ettinger, E.C. - Oxford: Saunders Elsevier -ISBN:978-0-7216-0117-8. S. 1886-1917.

GIGER, U.; WERNER, L. L.; WERNER LL - MILLICHAMP, N. J.; MILLICHAMP NJ - GORMAN, N. T. (1985):

Sulfadiazine-induced allergy in six Doberman pinschers.

Journal of the American Veterinary Medical Association. 186(5), 479-484.

GLANEMANN, B. (2011):

Thrombozytendysfunktionen (Thrombozytopathien) bei Hund und Katze.

Kleintierpraxis. 13(1), 22-34.

GLAZE, M. B.; GAUNT, S. D. (1986):

Uveitis associated with Ehrlichia platys infection in a dog.

Journal of the American Veterinary Medical Association. 189(8), 916-7.

GLEISER, C. A. (1957):

Experimental Canine Leptospirosis III. Histopathologic Changes.

Journal of Infectious Diseases. 100(3), 249-256.

GOGGS, R.; BENIGNI, L.; FUENTES, V. L.; CHAN, D. L. (2009):

Pulmonary thromboembolism.

Journal of Veterinary Emergency and Critical Care. 19(1), 30-52.

GOGGS, R.; WIINBERG, B.; KJELGAARD-HANSEN, M.; CHAN, D. L. (2011):

Serial assessment of the coagulation status of dogs with immune-mediated haemolytic anaemia using thromboelastography.

The Veterinary Journal. 191(3), 347-353.

GOLDSTEIN, R. E.; LIN, R. C.; LANGSTON, C. E.; SCRIVANI, P. V.; ERB, H. N.; BARR, S. C. (2006):

Influence of Infecting Serogroup on Clinical Features of Leptospirosis in Dogs.

Journal of Veterinary Internal Medicine. 20(3), 489-494.

GOODMAN, R. A.; BREITSCHWERDT, E. B. (2005):

Clinicopathologic findings in dogs seroreactive to Bartonella henselae antigens.

American Journal of Veterinary Research. 66(12), 2060-2064.

GOULD, D. J.; MURPHY, K.; RUDORF, H.; CRISPIN, S. M. (2000):

Canine monocytic ehrlichiosis presenting as acute blindness 36 months after importation into the UK.

The Journal of small animal practice. 41(6), 263-5.

GOUVEIA, E. L.; METCALFE, J.; DE CARVALHO, A. L. F.; AIRES, T. S. F.; VILLASBOAS-BISNETO, J. C.; QUEIRROZ, A.; SANTOS, A. C.; SALGADO, K.; REIS, M. G.; KO, A. I. (2008):

Leptospirosis-associated severe pulmonary hemorrhagic syndrome, Salvador, Brazil.

Emerging Infectious Diseases. 14(3), 505.

GRAHN, B. H.; SANDMEYER, L. L.; BREAU, C. (2008):

Retinopathy of Coton de Tulear dogs: clinical manifestations, electroretinographic, ultrasonographic, fluorescein and indocyanine green angiographic, and optical coherence tomographic findings.

Veterinary Ophthalmology. 11(4), 242-249.

GRAHN, B. H.; SZENTIMREY, D.; PHARR, J. W.; FARROW, C. S.; FOWLER, D. (1995):

Ocular and orbital porcupine quills in the dog: a review and case series.

Canadian Veterinary Journal-*Revue Veterinaire Canadienne*. 36(8), 488-93.

GRAY, H. E.; WEIGAND, C. M.; COTTRILL, N. B.; WILLIS, A. M.; MORGAN, R. V. (2003):

Polycythemia Vera in a Dog Presenting With Uveitis.

Journal of the American Animal Hospital Association. 39(4), 355-360.

GREENE, C. E. S., JANE E.; BROWN, CATHY A.; HARTMANN, KATARINA (2006):

Leptospirosis.

In: Infectious Diseases of the Dog and Cat. / Hrsg. C. E. Green. - St. Louis, Missouri, USA: Saunders Elsevier. - ISBN:978-1-4160-3600-5. S. 402-417.

GREGORY, M. H.; RUTTY, D. A.; WOOD, R. D. (1970):

Differences in the retinotoxic action of chloroquine and phenothiazine derivatives.

The Journal of Pathology. 102(3), 139-150.

GREIG, B. A. P. J. (2006):

Canine granulocytotropic Anaplasmosis (A. pagocytophilum Infection).

In: Infectious Diseases of the Dog and Cat. / Hrsg. C. E. Green. - St. Louis, Missouri, USA: Saunders Elsevier. - ISBN:978-1-4160-3600-5. S. 219-223.

GRINDEM, C. B.; BREITSCHWERDT, E. B.; CORBETT, W. T.; JANS, H. E. (1991):

Epidemiologic Survey of Thrombocytopenia in Dogs: A Report on 987 Cases.

Veterinary Clinical Pathology. 20(2), 38-43.

GRINDEM, C. B.; BREITSCHWERDT, E. B.; CORBETT, W. T.; PAGE, R. L.; JANS, H. E. (1994):

Thrombocytopenia Associated With Neoplasia in Dogs.

Journal of Veterinary Internal Medicine. 8(6), 400-405.

GUNN-MOORE, D.; DEAN, R.; SHAW, S. (2010):

Mycobacterial infections in cats and dogs.

In Practice. 32(9), 444-452.

GWIN, R. M.; LERNER, I.; WARREN, J. K.; GUM, G. (1982):

Decrease in canine corneal endothelial cell density and increase in corneal thickness as functions of age.

Investigative Ophthalmology & Visual Science. 22(2), 267-71.

HAMOND, C.; MARTINS, G.; REIS, J.; KRAUS, E.; PINNA, A.; LILENBAUM, W. (2011):

Pulmonary hemorrhage in horses seropositive to leptospirosis.

Pesquisa Veterinária Brasileira. 31(5), 413-415.

HARRIS, B. P.; MILLER, P. E.; BLOSS, J. R.; PELLITTERI, P. J. (2000):

Ophthalmomyiasis interna anterior associated with Cuterebra spp in a cat.

Journal of the American Veterinary Medical Association. 216(3), 352-355.

HARRUS, S.; OFRI, R.; AIZENBERG, I.; WANER, T. (1998):

Acute blindness associated with monoclonal gammopathy induced by Ehrlichia canis infection.  
Veterinary Parasitology. 78(2), 155-160.

HARRUS, S.; WANER, T. (2011):

Diagnosis of canine monocytotropic ehrlichiosis (Ehrlichia canis): An overview.  
The Veterinary Journal. 187(3), 292-296.

HARTSKEERL, R. A.; COLLARES-PEREIRA, M.; ELLIS, W. A. (2011):

Emergence, control and re-emerging leptospirosis: dynamics of infection in the changing world.  
Clinical Microbiology and Infection. 17(4), 494-501.

HARVEY, J. W. (2001):

Erythrocytes.

In: Atlas of veterinary hematology: blood and bone marrow of domestic animals  
/Hrsg. J. W. Harvey. - Philadelphia W.B. Saunders. - ISBN:9780721663340. S. 21-44.

HARVEY, J. W. (2006):

Pathogenesis, laboratory diagnosis, and clinical implications of erythrocyte enzyme deficiencies  
in dogs, cats, and horses.  
Veterinary Clinical Pathology. 35(2), 144-156.

HARVEY, J. W.; RACKEAR, D. (1985):

Experimental Onion-Induced Hemolytic Anemia in Dogs.  
Veterinary Pathology Online. 22(4), 387-392.

HAYREH, S. S.; PODHAJSKY, P. A.; ZIMMERMAN, M. B. (2011):

Central and Hemicentral Retinal Vein Occlusion: Role of Anti-Platelet Aggregation Agents and  
Anticoagulants.  
Ophthalmology. 118(8), 1603-1611.

HAYWARD, C. P. M. (2011):

Diagnostic evaluation of platelet function disorders.  
Blood reviews. 25(4), 169-173.

HEATH, S.; RANKIN, A. J.; DUBIELZIG, R. R. (2003):

Primary ocular osteosarcoma in a dog.

Veterinary Ophthalmology. 6(1), 85-87.

HEGARTY, B.; DE PAIVA DINIZ, P.; BRADLEY, J.; LORENTZEN, L.; BREITSCHWERDT, E. (2009):

Clinical relevance of annual screening using a commercial enzyme-linked immunosorbent assay (SNAP 3Dx) for canine ehrlichiosis.

Journal of the American Animal Hospital Association. 45(3), 118-24.

HEINZ, C.; PLENTZ, A.; BAUER, D.; HEILIGENHAUS, A.; MODROW, S. (2005):

Prevalence of parvovirus B19-specific antibodies and of viral DNA in patients with endogenous uveitis.

Graefes Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology. 243(10), 999-1004.

HENDRIX, D.; GELATT, K.; SMITH, P.; BROOKS, D.; WHITTAKER, C.; CHMIELEWSKI, N. (1998):

Ophthalmic disease as the presenting complaint in five dogs with multiple myeloma.

Journal of the American Animal Hospital Association. 34(2), 121-128.

HENDRIX, D. V. H.; ROHRBACH, B. W.; BOCHSLER, P. N.; ENGLISH, R. V. (2004):

Comparison of histologic lesions of endophthalmitis induced by *Blastomyces dermatitidis* in untreated and treated dogs: 36 cases (1986–2001).

Journal of the American Veterinary Medical Association. 224(8), 1317-1322.

HERMOSILLA, C.; PANTCHEV, N.; DYACHENKO, V.; GUTMANN, M.; BAUER, C. (2006):

First autochthonous case of canine ocular *Dirofilaria repens* infection in Germany.

Veterinary Record. 158(4), 134-135.

HERNANDEZ-MERINO, E.; KECOVA, H.; JACOBSON, S. J.; HAMOUCHE, K. N.; NZOKWE, R. N.; GROZDANIC, S. D. (2011):

Spectral domain optical coherence tomography (SD-OCT) assessment of the healthy female canine retina and optic nerve.

Veterinary Ophthalmology. 14(6), 400-405.

HEYDENREICH, A. (1975):

Vorwort

In: Innere Erkrankungen und Auge. / Hrsg. H. Andreas. - Stuttgart: Enke. - ISBN:3-432-88761-4.  
S. I.

HO-TIN-NOÉ, B.; DEMERS, M.; WAGNER, D. D. (2011):

How platelets safeguard vascular integrity.

Journal of Thrombosis and Haemostasis. 9, 56-65.

HODGES, J.; CHRISTOPHER, M. M. (2011):

Diagnostic accuracy of using erythrocyte indices and polychromasia to identify regenerative anemia in dogs.

Journal of the American Veterinary Medical Association. 238(11), 1452-1458.

HOELZER, K.; SHACKELTON, L. A.; PARRISH, C. R.; HOLMES, E. C. (2008):

Phylogenetic analysis reveals the emergence, evolution and dispersal of carnivore parvoviruses.

Journal of General Virology. 89(9), 2280-2289.

HOLT, J. M.; GORDONSM.EC (1969):

Retinal Abnormalities in Diseases of Blood.

British Journal of Ophthalmology. 53(3), 145-152.

HOPPER, K.; BATEMAN, S. (2005):

An updated view of hemostasis: mechanisms of hemostatic dysfunction associated with sepsis.

Journal of Veterinary Emergency and Critical Care. 15(2), 83-91.

HOROWITZ, H. W.; KILCHEVSKY, E.; HABER, S.; AGUERO-ROSENFELD, M.; KRANWINKEL, R.; JAMES, E. K.; WONG, S. J.; CHU, F.; LIVERIS, D.; SCHWARTZ, I. (1998):

Perinatal Transmission of the Agent of Human Granulocytic Ehrlichiosis.

New England Journal of Medicine. 339(6), 375-378.



HOUSTON, D. M.; RIBBLE, C. S.; HEAD, L. L. (1996):

Risk factors associated with parvovirus enteritis in dogs: 283 cases (1982-1991).

Journal of the American Veterinary Medical Association. 208(4), 542-6.

HSU, D.; SANDBORG, C.; HAHN, J. S. (2004):

Frontal lobe seizures and uveitis associated with acute human parvovirus B19 infection.

Journal of Child Neurology. 19(4), 304-306.

HUGHES, K. (2010):

Ocular manifestations of systemic disease in horses.

Equine Veterinary Journal. 42(S37), 89-96.

HUGHES, P. L.; DUBIELZIG, R. R.; KAZACOS, K. R. (1987):

Multifocal Retinitis in New Zealand Sheep Dogs.

Veterinary Pathology Online. 24(1), 22-27.

HYMAN, J. A.; KOCH, S. A.; WILCOCK, B. P. (2002):

Canine choroidal melanoma with metastases.

Veterinary Ophthalmology. 5(2), 113-117.

JANSEN, A.; NÖCKLER, K.; SCHÖNBERG, A.; LUGE, E.; EHLERT, D.; SCHNEIDER, T. (2006):

Wild boars as possible source of hemorrhagic leptospirosis in Berlin, Germany.

European Journal of Clinical Microbiology Infectious Diseases. 25(8), 544-546.

JANSEN, A.; SCHONEBERG, I.; FRANK, C.; ALPERS, K.; SCHNEIDER, T.; STARK, K. (2005):

Leptospirosis in Germany, 1962–2003.

Emerging Infectious Diseases. 11(7), 1048-54.

JENNINGS, B.; MATHEWS, D. (1994):

Adverse reactions during retinal fluorescein angiography.

Journal of the American Optometric Association. 65(7), 465-71.

JOHNSON, L. R.; LAPPIN, M. R.; BAKER, D. C. (1999):

Pulmonary Thromboembolism in 29 Dogs: 1985–1995.

Journal of Veterinary Internal Medicine. 13(4), 338-345.

KERL, M. E. (2003):

Update on canine and feline fungal diseases.

Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice. 33(4), 721-47.

KLEIN, M. K.-D., S. W.; DOW, S. W.-R., R. A. (1989):

Pulmonary thromboembolism associated with immune-mediated hemolytic anemia in dogs: ten cases (1982-1987).

Journal of the American Veterinary Medical Association. 195(2), 246-250.

KLOPFLEISCH, R.; KOHN, B.; PLOG, S.; WEINGART, C.; MAYER-SCHOLL, A.; GRUBER, A. (2011):

An Emerging Pulmonary Haemorrhagic Syndrome in Dogs: Similar to the Human Leptospiral Pulmonary Haemorrhagic Syndrome?

Veterinary Medicine International. 2010, 1-7.

KNOLLINGER, A. M.; LA CROIX, N. C.; BARRETT, P. M.; MILLER, P. E. (2005):

Evaluation of a rebound tonometer for measuring intraocular pressure in dogs and horses.

Journal of the American Veterinary Medical Association. 227(2), 244-248.

KO, A. I.; GOARANT, C.; PICARDEAU, M. (2009):

Leptospira: the dawn of the molecular genetics era for an emerging zoonotic pathogen.

Nature Reviews Microbiology. 7(10), 736-747.

KOHN, B.; ENGELBRECHT, R.; LEIBOLD, W.; GIGER, U. (2000):

Clinical signs, diagnostics and treatment results in canine primary and secondary immune-mediated thrombocytopenia.

Kleintierpraxis. 45(5), 893-907.

KOHN, B.; GALKE, D.; BEELITZ, P.; PFISTER, K. (2008):

Clinical Features of Canine Granulocytic Anaplasmosis in 18 Naturally Infected Dogs.

Journal of Veterinary Internal Medicine. 22(6), 1289-1295.

KOHN, B.; GIGER, U. (2006):

Anämie, Polyzythämie, Gerinnungsstörungen.

In: Praktikum der Hundeklinik. / Hrsg. H. Niemand, B. Kohn and P. Suter. - Stuttgart: Parey. - ISBN:9 789830 440710. S. 623-656.

KOHN, B.; SILAGHI, C.; GALKE, D.; ARNDT, G.; PFISTER, K. (2010):

Infections with *Anaplasma phagocytophilum* in dogs in Germany.

Research in Veterinary Science. 91(1), 71-76.

KOHN, B.; STEINICKE, K.; ARNDT, G.; GRUBER, A. D.; GUERRA, B.; JANSEN, A.; KASER-HOTZ, B.; KLOPFLEISCH, R.; LOTZ, F.; LUGE, E.; NÖCKLER, K. (2010):

Pulmonary Abnormalities in Dogs with Leptospirosis.

Journal of Veterinary Internal Medicine. 24(6), 1277-1282.

KOL, A.; BORJESSON, D. L. (2010):

Application of thrombelastography/thromboelastometry to veterinary medicine.

Veterinary Clinical Pathology. 39(4), 405-416.

KOMNENOU, A. A.; MYLONAKIS, M. E.; KOUTI, V.; TENDOMA, L.; LEONTIDES, L.; SKOUNTZOU, E.; DESSIRIS, A.; KOUTINAS, A. F.; OFRI, R. (2007):

Ocular manifestations of natural canine monocytic ehrlichiosis (*Ehrlichia canis*): a retrospective study of 90 cases.

Veterinary Ophthalmology. 10(3), 137-142.

KONKLE, B. A. (2011):

Acquired Disorders of Platelet Function.

ASH Education Program Book. 2011(1), 391-396.

KWAN, A.; BARRY, C.; MCALLISTER, I. L. (2006):

Fluorescein angiography and adverse drug reactions revisited: the Lions Eye experience.

Clinical & Experimental Ophthalmology. 34(1), 1442-6404

LADAS, J. G.; YU, F.; LOO, R.; DAVIS, J. L.; COLEMAN, A. L.; LEVINSON, R. D.; HOLLAND, G. N. (2001):

Relationship between Aqueous Humor Protein Level and Outflow Facility in Patients with Uveitis.

Investigative Ophthalmology & Visual Science. 42(11), 2584-2588.

LANDRY, M. P.; HERRING, I. P.; PANCIERA, D. L. (2004):

Funduscopy findings following cataract extraction by means of phacoemulsification in diabetic dogs: 52 cases (1993–2003).

Journal of the American Veterinary Medical Association. 225(5), 709-716.

LANG, G. E.; SPRAUL, C. W.; LANG, G. K. (1998):

Ocular manifestation of hematological diseases.

Klinische Monatsblätter für Augenheilkunde. 212(6), 419-427.

LANGHAM, M. E.; FARRELL, R. A.; O'BRIEN, V.; SILVER, D. M.; SCHILDER, P. (1989):

Blood flow in the human eye.

Acta Ophthalmologica. 67(S191), 9-13.

LEBLANC, N. L.; STEPIEN, R. L.; BENTLEY, E. (2011):

Ocular lesions associated with systemic hypertension in dogs: 65 cases (2005–2007).

Journal of the American Veterinary Medical Association. 238(7), 915-921.

LEDBETTER, E. C.; LANDRY, M. P.; STOKOL, T.; KERN, T. J.; MESSICK, J. B. (2009):

Brucella canis endophthalmitis in 3 dogs: clinical features, diagnosis, and treatment.

Veterinary Ophthalmology. 12(3), 183-191.

LEIVA, M.; NARANJO, C.; PEÑA, M. T. (2005):

Ocular signs of canine monocytic ehrlichiosis: a retrospective study in dogs from Barcelona, Spain.

Veterinary Ophthalmology. 8(6), 387-393.

LEVETT, P. N. (2001):

Leptospirosis.

Clinical Microbiology Reviews. 14(2), 296-326.

LEWIS, D.; MEYERS, K.; CALLAN, M.; BÜCHELER, J.; GIGER, U. (1995):

Detection of platelet-bound and serum platelet-bindable antibodies for diagnosis of idiopathic thrombocytopenic purpura in dogs.

Journal of the American Veterinary Medical Association. 206(1), 47.

LI, K.; MCKAY, G. (2000):

Ischemic Retinopathy Caused by Severe Megaloblastic Anemia.

New England Journal of Medicine. 342(12), 860-860.

LINEK, J. (2004):

Mycotic endophthalmitis in a dog caused by *Candida albicans*.

Veterinary Ophthalmology. 7(3), 159-162.

LIRA, R. P. C.; OLIVEIRA, C. L. D. A.; MARQUES, M. V. R. B.; SILVA, A. R.; PESSOA, C. D. C. (2007):

Adverse reactions of fluorescein angiography: a prospective study.

Arquivos Brasileiros de Oftalmologia. 70, 615-618.

LÖFFLER, G. (2008):

Vitamine.

In: Biochemie & Pathobiochemie. / Hrsg. G. P. Löffler, Petro. - Berlin: Springer. - S. 722-748.

LONGMUIR, R.; LEE, A. G.; BOLDT, H. C. (2008):

Optical coherence tomography (OCT) in neuro-ophthalmology: A clinical perspective.

Neuro-Ophthalmology. 32(3), 115-125.

MAINI, R.; EDELSTEN, C. (1999):

Uveitis associated with parvovirus infection.

British Journal of Ophthalmology. 83(12), 1403.

MAROLI, M.; GRADONI, L.; OLIVA, G.; CASTAGNARO, M.; CROTTI, A.; LUBAS, G.; PALTRINIERI, S.; ROURA, X.; ZINI, E.; ZATELLI, A. (2010):

Guidelines for prevention of leishmaniasis in dogs.

Journal of the American Veterinary Medical Association. 236(11), 1200-1206.

MARSCHNER, C. B.; KRISTENSEN, A. T.; SPODSBERG, E. H.; WIINBERG, B. (2012):

Evaluation of platelet aggregometry in dogs using the Multiplate platelet analyzer: impact of anticoagulant choice and assay duration.

Journal of Veterinary Emergency and Critical Care. 22(1), 107-115.

MARTIN, C. L. (2005):

Anterior Uvea and Anterior Chamber.

In: Ophthalmic Diseases in Veterinary Medicine. / Hrsg. C. L. Martin. - London: Manson Publishing / The Veterinary Press. - S. 298-330.

MARTIN, C. L. (2005):

Basic Ocular Pathology.

In: Ophthalmic Diseases in Veterinary Medicine. / Hrsg. C. L. Martin. - London: Manson Publishing / The Veterinary Press. - S. 71-92.

MARTIN, C. L. (2005):

Vitreous and Ocular Fundus.

In: Ophthalmic Diseases in Veterinary Medicine. / Hrsg. C. L. Martin. - London: Manson Publishing / The Veterinary Press. - S. 401-460.

MARTINS, M. G.; MATOS, K. T. F.; DA SILVA, M. V.; DE ABREU, M. T. (1998):

Ocular manifestations in the acute phase of leptospirosis.

Ocular Immunology and Inflammation. 6(2), 75-79.

MASSA, K.; GILGER, B.; MILLER, T.; DAVIDSON, M. (2002):

Causes of uveitis in dogs: 102 cases (1989-2000).

Veterinary Ophthalmology. 5(2), 93-8.

MCCAW, D. H., JD (2006):

Canine Viral Enteritis.

In: Infectious Diseases of the Dog and Cat. / Hrsg. C. E. Green. - St. Louis, Missouri, USA: Saunders Elsevier. - ISBN:978-1-4160-3600-5. S. 63-85.

MCCULLOUGH, S. (2003):

Immune-mediated hemolytic anemia: understanding the nemesis.

The Veterinary clinics of North America. Small animal practice. 33(6), 1295-1315.

MCLELLAN, G. J.; MILLER, P. E. (2011):

Feline glaucoma—a comprehensive review.

Veterinary Ophthalmology. 14, 15-29.

MCMANUS, P. M.; CRAIG, L. E. (2001):

Correlation between leukocytosis and necropsy findings in dogs with immune-mediated hemolytic anemia: 34 cases (1994-1999).

Journal of the American Veterinary Medical Association. 218(8), 1308-1313.

MCMICHAEL, M. A.; SMITH, S. A. (2011):

Viscoelastic coagulation testing: technology, applications, and limitations.

Veterinary Clinical Pathology. 40(2), 140-153.

MEDAWAR, P. B. (1948):

Immunity to homologous grafted skin; the fate of skin homografts transplanted to the brain, to subcutaneous tissue, and to the anterior chamber of the eye.

British Journal of Experimental Pathology 29(1), 58-69.

MEDEIROS, F. R.; SPICHLER, A.; ATHANAZIO, D. A. (2010):

Leptospirosis-associated disturbances of blood vessels, lungs and hemostasis.

Acta Tropica. 115(1), 155-162.

MEDICI, E. (2008):

American Canine Hepatozoonosis.

Compendium on Continuing Education for the Practicing Veterinarian. 30(11), E1-E9.

MESSICK, J. B. (2010):

Erythrocytes.

In: Schalm's Veterinary Hematology. / Hrsg. D. J. W. Weiss, K. Jane. - Ames, Iowa, USA: Blackwell Publishing. - ISBN:9780813817989. S. 123-260.

MEUNIER, P.; COOPER, B.; APPEL, M.; SLAUSON, D. (1985):

Pathogenesis of canine parvovirus enteritis: the importance of viremia.

Veterinary Pathology Online. 22(1), 60.

MEYERS, S. M.; VASIL, M. L.; YAMAMOTO, L. (1982):

Pathologic mechanisms of multifocal choroiditis with retinal detachment after carotid injection of *Streptococcus mutans* and other bacteria in dogs.

Investigative Ophthalmology & Visual Science. 22(2), 165-73.

MEYERS, S. M.; WAGNILD, J. P.; WALLOW, I. H.; KLEIN, R.; DE VENECIA, G.; ALLEN, J. C.; LAPINSKI, E. M. (1978):

Septic choroiditis with serous detachment of the retina in dogs.

Investigative Ophthalmology & Visual Science. 17(11), 1104-9.

MICHAU, T. M.; BREITSCHWERDT, E. B.; GILGER, B. C.; DAVIDSON, M. G. (2003):

*Bartonella vinsonii* subspecies *berkhoffi* as a possible cause of anterior uveitis and choroiditis in a dog.

Veterinary Ophthalmology. 6(4), 299-304.

MICHEL, G. (1995):

Sinnesorgane.

In: Vergleichende Embryologie der Haustiere. / Hrsg. G. Michel. - Jena: Gustav Fischer Verlag. - S. 75-102.



MICHELLE WILLIS, A.; WILKIE, D. A. (2001):

Ocular oncology.

Clinical techniques in small animal practice. 16(1), 77-85.

MILLER, D.; KOCAOGLU, O.; WANG, Q.; LEE, S. (2011):

Adaptive optics and the eye (super resolution OCT).

Eye. 25(3), 321-330.

MILLER, M. D.; ANNIS, K. M.; LAPPIN, M. R.; LUNN, K. F. (2011):

Variability in Results of the Microscopic Agglutination Test in Dogs with Clinical Leptospirosis and Dogs Vaccinated against Leptospirosis.

Journal of Veterinary Internal Medicine. 25(3), 426-432.

MILLER, P. E.; DUBIELZIG, R. R. (2007):

Ocular Tumors.

In: Withrow & MacEwen's small animal clinical oncology. / Hrsg. S. J. Withrow and D. M. Vail. -: Saunders Elsevier St Louis. - ISBN:0721605583. S. 686-698.

MISCHKE, R. (1998):

Haemostatic disorders as a complication of autoimmunohaemolytic anaemia in dogs.

Deutsche Tierärztliche Wochenschrift. 105(1), 13-16.

MISCHKE, R.; BUSSE, L. (2002):

Reference Values for the Bone Marrow Aspirates in Adult Dogs.

Journal of Veterinary Medicine Series A. 49(10), 499-502.

MONAHAN, A.; MILLER, I.; NALLY, J. (2009):

Leptospirosis: risks during recreational activities.

Journal of Applied Microbiology. 107(3), 707-16.

MOORE, P. F. (1984):

Systemic Histiocytosis of Bernese Mountain Dogs.

Veterinary Pathology Online. 21(6), 554-563.

MORENO, J.; ALVAR, J. (2002):

Canine leishmaniasis: epidemiological risk and the experimental model.

Trends in Parasitology. 18(9), 399-405.

MUGHANNAM, A. J.; COOK, C. S.; FRITZ, C. L. (2004):

Change in intraocular pressure during maturation in Labrador Retriever dogs.

Veterinary Ophthalmology. 7(2), 87-89.

MÜLLER, R.; HOLLINGSWORTH, S.; CARR, A. P. (1992):

Das uveodermatologische Syndrom beim Hund.

Tierärztliche Praxis(20), 632-636.

MYLONAKIS, M. E.; KOUTINAS, A. F.; BILLINIS, C.; LEONTIDES, L. S.; KONTOS, V.;  
PAPADOPOULOS, O.; RALLIS, T.; FYTIANOU, A. (2003):

Evaluation of cytology in the diagnosis of acute canine monocytic ehrlichiosis (*Ehrlichia canis*): a comparison between five methods.

Veterinary Microbiology. 91(2-3), 197-204.

NARANJO, C.; FONDEVILA, D.; LEIVA, M.; ROURA, X.; PEÑA, T. (2005):

Characterization of lacrimal gland lesions and possible pathogenic mechanisms of keratoconjunctivitis sicca in dogs with leishmaniasis.

Veterinary Parasitology. 133(1), 37-47.

NARANJO, C.; FONDEVILA, D.; LEIVA, M.; ROURA, X.; PEÑA, T. (2010):

Detection of *Leishmania* spp. and associated inflammation in ocular-associated smooth and striated muscles in dogs with patent leishmaniasis.

Veterinary Ophthalmology. 13(3), 139-143.

NARANJO, C.; SCHOBERT, C.; DUBIELZIG, R. (2008):

Canine ocular gliomas: a retrospective study.

Veterinary Ophthalmology. 11(6), 356-362.

NAVARRO, C. E. K.; KOCIBA, G. J. (1982):

Hemostatic Changes in Dogs with Experimental *Leptospira-Interrogans* Serovar *Icterohaemorrhagiae* Infection.

American Journal of Veterinary Research. 43(5), 904-906.

NEER, T. M. H., S. (2006):

Canine Monocytotropic Ehrlichiosis and Neorickettsiosis (*E. canis*, *E. chaffeensis*, *E. ruminantium*, *N. Sennetsu*, and *N. risticii* Infections).

In: Infectious Diseases of the Dog and Cat. / Hrsg. C. E. Green. - St. Louis, Missouri, USA: Saunders Elsevier. - ISBN:978-1-4160-3600-5. S. 204-218.

NEIGER, R.; HADLEY, J.; PFEIFFER, D. U. (2002):

Differentiation of dogs with regenerative and non-regenerative anaemia on the basis of their red cell distribution width and mean corpuscular volume.

Veterinary Record. 150(14), 431-434.

NI, M.; BLOOM, J. N.; LELE, S.; SOTELO-AVILA, C. (1992):

A laboratory evaluation of the Kowa laser flare-cell meter for the study of uveitis.

Graefes archive for clinical and experimental ophthalmology. 230(6), 547-551.

NIEDERKORN, J. Y. (2006):

See no evil, hear no evil, do no evil: the lessons of immune privilege.

Nature Immunology. 7(4), 354-359.

NORMAN, E. J.; BARRON, R. C. J.; NASH, A. S.; CLAMPITT, R. B. (2001):

Prevalence of Low Automated Platelet Counts in Cats: Comparison with Prevalence of Thrombocytopenia Based on Blood Smear Estimation.

Veterinary Clinical Pathology. 30(3), 137-140.

NYINDO, M.; HUXSOLL, D.; RISTIC, M.; KAKOMA, I.; BROWN, J.; CARSON, C.; STEPHENSON, E. (1980):

Cell-mediated and humoral immune responses of German Shepherd Dogs and Beagles to experimental infection with *Ehrlichia canis*.

American Journal of Veterinary Research. 41(2), 250-254.

OFRI, R. (2008):

Retina.

In: Slatter's Fundamentals of Veterinary Ophthalmology. / Hrsg. D. J. M. Maggs, P.E.; Ofri, R. - St. Louise, MS, USA Saunders. - ISBN:978-0-7216-0567-6. S. 285-371.

OLIVA, G.; DVM, X. R.; CROTTI, A.; MAROLI, M.; CASTAGNARO, M.; GRADONI, L.; LUBAS, G.; PALTRINIERI, S.; ZATELLI, A.; ZINI, E. (2010):

Guidelines for treatment of leishmaniasis in dogs.

Journal of the American Veterinary Medical Association. 236(11), 1192-1198.

OLLIVIER, F. J.; SAMUELSON, D. A.; BROOKS, D. E.; LEWIS, P. A.; KALLBERG, M. E.; KOMAROMY, A. M. (2004):

Comparative morphology of the tapetum lucidum (among selected species).

Veterinary Ophthalmology. 7(1), 11-22.

OVERMANN, J. A.; SHARKEY, L. C.; WEISS, D. J.; BORJESSON, D. L. (2007):

Performance of 2 microtiter canine Coombs' tests.

Veterinary Clinical Pathology. 36(2), 179-183.

PALTRINIERI, S.; SOLANO-GALLEGO, L.; FONDATI, A.; LUBAS, G.; GRADONI, L.; CASTAGNARO, M.; CROTTI, A.; MAROLI, M.; OLIVA, G.; ROURA, X.; ZATELLI, A.; ZINI, E. (2010):

Guidelines for diagnosis and clinical classification of leishmaniasis in dogs.

Journal of the American Veterinary Medical Association. 236(11), 1184-1191.

PANCIERA, R. J.; EWING, S. A.; CONFER, A. W. (2001):

Ocular Histopathology of Ehrlichial Infections in the Dog.

Veterinary Pathology Online. 38(1), 43-46.

PASA, S.; TOZ, S.; VOYVODA, H.; OZBEL, Y. (2005):

Clinical and serological follow-up in dogs with visceral leishmaniosis treated with allopurinol and sodium stibogluconate.

Veterinary Parasitology. 128(3-4), 243-9.

PEIFFER, R. L.; WILCOCK, B. P.; YIN, H. (1990):

The Pathogenesis and Significance of Pre-iridal Fibrovascular Membrane in Domestic Animals.

Veterinary Pathology Online. 27(1), 41-45.

PEÑA, M.; ROURA, X.; DAVIDSON, M. (2000):

Ocular and periocular manifestations of leishmaniasis in dogs: 105 cases (1993-1998).

Veterinary Ophthalmology. 3(1), 35-41.

PEÑA, M. T.; NARANJO, C.; KLAUSS, G.; FONDEVILA, D.; LEIVA, M.; ROURA, X.; DAVIDSON, M. G.; DUBIELZIG, R. R. (2008):

Histopathological Features of Ocular Leishmaniosis in the Dog.

Journal of Comparative Pathology. 138(1), 32-39.

PETERS, M.; WAGNER, F.; SCHARES, G. (2000):

Canine neosporosis: clinical and pathological findings and first isolation of *Neospora caninum* in Germany.

Parasitology Research. 86(1), 1-7.

PETRIDES, P. E. (2008):

Blut.

In: Biochemie & Pathobiochemie. / Hrsg. G. P. Löffler, Petro. - Berlin: Springer. -. S. 976-1026.

PIEK, C. J.; JUNIUS, G.; DEKKER, A.; SCHRAUWEN, E.; SLAPPENDEL, R. J.; TESKE, E. (2008):

Idiopathic Immune-Mediated Hemolytic Anemia: Treatment Outcome and Prognostic Factors in 149 Dogs.

Journal of Veterinary Internal Medicine. 22(2), 366-373.

PINARD, C. L.; GAUVIN, D.; MOREAU, M.; MARTEL-PELLETIER, J.; PELLETIER, J.-P.; TRONCY, E. (2011):

Measurements of canine aqueous humor inflammatory mediators and the effect of carprofen following anterior chamber paracentesis.

Veterinary Ophthalmology. 14(5), 296-303.

PINELLI, E.; KILLICK-KENDRICK, R.; WAGENAAR, J.; BERNADINA, W.; DEL REAL, G.; RUITENBERG, J. (1994):

Cellular and humoral immune responses in dogs experimentally and naturally infected with *Leishmania infantum*.

Infection and Immunity. 62(1), 229-235.

PRISCO, D.; MARCUCCI, R. (2002):

Retinal vein thrombosis: risk factors, pathogenesis and therapeutic approach.

Pathophysiology of Haemostasis and Thrombosis. 32(5-6), 308-311.

PRITTIE, J. (2004):

Canine parvoviral enteritis: a review of diagnosis, management, and prevention.

Journal of Veterinary Emergency and Critical Care. 14(3), 167-176.

PSCHYREMBEL, W. (2004):

Pschyrembel Klinisches Wörterbuch. -

Berlin: De Gruyter. - ISBN:9783110176216.259.)

PUSTERLA, N.; BRAUN, U.; WOLFENSBERGER, C.; LUTZ, H. (1997):

Intrauterine infection with *Ehrlichia phagocytophila* in a cow.

Veterinary Record. 141(4), 101-102.

PUSTERLA, N.; PUSTERLA, J. B.; DEPLAZES, P.; WOLFENSBERGER, C.; MÜLLER, W.; HÖRAUF, A.; REUSCH, C.; LUTZ, H. (1998):

Seroprevalence of *Ehrlichia canis* and of Canine Granulocytic Ehrlichia Infection in Dogs in Switzerland.

Journal of Clinical Microbiology. 36(12), 3460-3462.

PUTSCHE, J. C.; KOHN, B. (2008):

Primary Immune-mediated Thrombocytopenia in 30 Dogs (1997-2003).

Journal of the American Animal Hospital Association. 44(5), 250-257.

RAMSAY, A.; LIGHTMAN, S. (2001):

Hypopyon Uveitis.

Survey of Ophthalmology. 46(1), 1-18.

RATHINAM, S. (2002):

Ocular leptospirosis.

Current Opinion in Ophthalmology. 13(6), 381.

RATHINAM, S.; RATHNAM, S.; SELVARAJ, S.; DEAN, D.; NOZIK, R.; NAMPERUMALSAMY, P. (1997):

Uveitis associated with an epidemic outbreak of leptospirosis.

American Journal of Ophthalmology. 124(1), 71.

RATHINAM, S. R. (2002):

Ocular leptospirosis.

Current Opinion in Ophthalmology. 13(6), 381-386.

RATHINAM, S. R. (2005):

Ocular manifestations of leptospirosis.

Journal of Postgraduate Medicine. 51(3), 189-193.

RAVNIK, U.; TOZON, N.; SMRDEL, K. S.; ZUPANC, T. A. (2011):

Anaplasmosis in dogs: The relation of haematological, biochemical and clinical alterations to antibody titre and PCR confirmed infection.

Veterinary Microbiology. 149(1-2), 172-176.

REBAR, A. H.; HAHN, F. F.; HALLIWELL, W. H.; DENICOLA, D. B.; BENJAMIN, S. A. (1980):

Microangiopathic Hemolytic Anemia Associated with Radiation-Induced Hemangiosarcomas.

Veterinary Pathology Online. 17(4), 443-454.

RIEDE, U.-N. (1998):

Pathologie der Entzündung.

In: Taschenatlas der allgemeinen Pathologie. / Hrsg. U.-N. Riede. - Stuttgart: Georg Thieme Verlag. - S. 25-66.

RODRIGUES JR, E. F.; RIBEIRO, A. P.; PERLMANN, E.; BROOKS, D. E.; LAUS, J. L. (2009):

Metastatic intraocular chondrosarcoma in a dog.

Veterinary Ophthalmology. 12(4), 254-258.

RUBIN, L. F.; SAUNDERS, L. Z. (1965):

Intraocular Larva Migrans in Dogs.

Pathologia Veterinaria Online. 2(6), 566-573.

SAMUELSON, D. A.; GELATT, K. N. (1984):

Aqueous outflow in the beagle. I. Postnatal morphologic development of the iridocorneal angle: Pectinate ligament and uveal trabecular meshwork.

Current Eye Research. 3(6), 783-794.

SANSOM, J. (2000):

Diseases involving the anterior chamber of the dog and cat.

In Practice. 22(2), 58.

SAPIENZA, J. S.; SIMÓ, F. J.; PRADES-SAPIENZA, A. (2000):

Golden Retriever uveitis: 75 cases (1994-1999).

Veterinary Ophthalmology. 3(4), 241-246.

SAWA, M. (1990):

Clinical application of laser flare-cell meter.

Japanese Journal of Ophthalmology. 34(3), 346.

SCHALLER, O. (1992):

Organum sensum.

In: Illustrated Veterinary Anatomical Nomenclature. / Hrsg. O. Schaller. - Stuttgart: Enke. - ISBN:978-3830410690. S. 518-568.



SCHULTZE; RING; MORGAN; PATTON (1998):

Clinical, cytologic and histopathologic manifestations of protothecosis in two dogs.

Veterinary Ophthalmology. 1(4), 239-243.

SCHULTZE, A.; RING, R.; MORGAN, R.; PATTON, C. (1998):

Clinical, cytologic and histopathologic manifestations of protothecosis in two dogs.

Veterinary Ophthalmology. 1(4), 239-243.

SCORPIO, D.; WACHTMAN, L.; TUNIN, R.; BARAT, N.; GARYU, J.; DUMLER, J. (2008):

Retrospective clinical and molecular analysis of conditioned laboratory dogs (*Canis familiaris*) with serologic reactions to *Ehrlichia canis*, *Borrelia burgdorferi*, and *Rickettsia rickettsii*.

Journal of the American Association for Laboratory Animal Science. 47(5), 23-8.

SCOTT-MONCRIEFF, J.; TREADWELL, N.; MCCULLOUGH, S.; BROOKS, M. (2001):

Hemostatic abnormalities in dogs with primary immune-mediated hemolytic anemia.

Journal of the American Animal Hospital Association. 37(3), 220-227.

SEARCY, G. P.; TASKER, J.; MILLER, D. (1971):

Congenital hemolytic anemia in the Basenji dog due to erythrocyte pyruvate kinase deficiency.

Canadian Journal of Comparative Medicine. 35(1), 67.

SHAH, S. M.; SPALTON, D. J.; TAYLOR, J. (1992):

Correlations between laser flare measurements and anterior chamber protein concentrations.

Investigative Ophthalmology & Visual Science. 33(10), 2878-2884.

SHELAH-GORALY, M.; AROCH, I.; KASS, P. H.; BRUCHIM, Y.; OFRI, R. (2009):

A prospective study of the association of anemia and thrombocytopenia with ocular lesions in dogs.

The Veterinary Journal. 182(2), 187-192.

SHIVELY, J. N.; WHITEMAN, C. E. (1970):

Ocular Lesions in Disseminated Coccidioidomycosis in 2 Dogs.

Pathologia Veterinaria Online. 7(1), 1-6.

SIGLE, K. J.; MCLELLAN, G. J.; HAYNES, J. S.; MYERS, R. K.; BETTS, D. M. (2006):

Unilateral uveitis in a dog with uveodermatologic syndrome.

Journal of the American Veterinary Medical Association. 228(4), 543-548.

SILVERMAN, R. H.; KRUSE, D. E.; COLEMAN, D. J.; FERRARA, K. W. (1999):

High-resolution ultrasonic imaging of blood flow in the anterior segment of the eye.

Investigative Ophthalmology & Visual Science. 40(7), 1373.

SIMOENS, P. (2004):

8.1 Sehorgan, Organum visus.

In: Anatomie für die Tiermedizin. / Hrsg. F.-V. G. Salomon, H.; Gille, U. - Stuttgart: Enke. - ISBN:3-8304-1007-7. S. 579-604.

SINNOTT, V. B.; OTTO, C. M. (2009):

Use of thromboelastography in dogs with immune-mediated hemolytic anemia: 39 cases (2000–2008).

Journal of Veterinary Emergency and Critical Care. 19(5), 484-488.

SIRIGIREDDY, K. R.; GANTA, R. R. (2005):

Multiplex Detection of Ehrlichia and Anaplasma Species Pathogens in Peripheral Blood by Real-Time Reverse Transcriptase-Polymerase Chain Reaction.

The Journal of molecular diagnostics. 7(2), 308-316.

SIVARAJ, R. R.; DURRANI, O. M.; DENNISTON, A. K.; MURRAY, P. I.; GORDON, C. (2007):

Ocular manifestations of systemic lupus erythematosus.

Rheumatology. 46(12), 1757-1762.

SKARPHÉDINSSON, S.; LYHOLM, B. F.; LJUNGBERG, M.; SØGAARD, P.; KOLMOS, H. J.; NIELSEN, L. P. (2007):

Detection and identification of Anaplasma phagocytophilum, Borrelia burgdorferi, and Rickettsia helvetica in Danish Ixodes ricinus ticks.

Acta Pathologica, Microbiologica et Immunologica Scandinavica. 115(3), 225-230.

SLAPPENDEL, R. J.; VAN ZWIETEN, R.; VAN LEEUWEN, M.; SCHNEIJDENBERG, C. T. W. M. (2005):

Hereditary Spectrin Deficiency in Golden Retriever Dogs.

Journal of Veterinary Internal Medicine. 19(2), 187-192.

SMITH, R. S.; RUDT, L. A. (1975):

Ocular vascular and epithelial barriers to microperoxidase.

Investigative Ophthalmology & Visual Science. 14(7), 556-60.

SOLANO-GALLEGO, L.; TROTTA, M.; CARLI, E.; CARCY, B.; CALDIN, M.; FURLANELLO, T. (2008):

Babesia canis canis and Babesia canis vogeli clinicopathological findings and DNA detection by means of PCR-RFLP in blood from Italian dogs suspected of tick-borne disease.

Veterinary Parasitology. 157(3-4), 211-21.

SPANGLER, W. L.; KASS, P. H. (1999):

Splenic Myeloid Metaplasia, Histiocytosis, and Hypersplenism in the Dog (65 Cases).

Veterinary Pathology Online. 36(6), 583-593.

SRÉTER, T.; SZÉLL, Z.; EGYED, Z.; VARGA, I. (2002):

Ocular onchocercosis in dogs: a review.

Veterinary Record. 151(6), 176-180.

STADTBÄUMER, K.; LESCHNIK, M. W.; NELL, B. (2004):

Tick-borne encephalitis virus as a possible cause of optic neuritis in a dog.

Veterinary Ophthalmology. 7(4), 271-277.

STANGA, P. E.; LIM, J. I.; HAMILTON, P. (2003):

Indocyanine green angiography in chorioretinal diseases: indications and interpretation: An evidence-based update.

Ophthalmology. 110(1), 15-21.

STEWART, A. F.; FELDMAN, B. F. (1993):

Immune-Mediated Hemolytic-Anemia. 2. Clinical Entity, Diagnosis, and Treatment Theory.  
Compendium on Continuing Education for the Practicing Veterinarian. 15(11), 1479-1491.

STEWART, P. A.; TUOR, U. I. (1994):

Blood-eye barriers in the rat: Correlation of ultrastructure with function.  
The Journal of Comparative Neurology. 340(4), 566-576.

STILES, J. (2000):

Canine Rickettsial Infections in Infectious Diseases and the eye.  
Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice. 30(5), 1135-1149.

STOKOL, T.; BLUE, J. T.; FRENCH, T. W. (2000):

Idiopathic pure red cell aplasia and nonregenerative immune-mediated anemia in dogs: 43 cases (1988-1999).  
Journal of the American Veterinary Medical Association. 216(9), 1429-1436.

STOKOL, T.; ERB, H. N. (2007):

A comparison of platelet parameters in EDTA- and citrate-anticoagulated blood in dogs.  
Veterinary Clinical Pathology. 36(2), 148-154.

STREILEIN, J. W. (2003):

Ocular immune privilege: the eye takes a dim but practical view of immunity and inflammation.  
Journal of Leukocyte Biology. 74(2), 179-185.

STREILEIN, J. W.; OHTA, K.; MO, J. S.; TAYLOR, A. W. (2002):

Ocular Immune Privilege and the Impact of Intraocular Inflammation.  
DNA and Cell Biology. 21(5-6), 453-459.

SUZUKI, J.; GOTO, H.; USUI, M.; SAKAI, J. I. (2007):

Serous retinal detachment in a patient with aplastic anemia associated with parvovirus B19 infection.

Graefes Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology. 245(2), 324-326.

SYKES, J. E.; HARTMANN, K.; LUNN, K. F.; MOORE, G. E.; STODDARD, R. A.; GOLDSTEIN, R. E. (2011):

2010 ACVIM Small Animal Consensus Statement on Leptospirosis: Diagnosis, Epidemiology, Treatment, and Prevention.

Journal of Veterinary Internal Medicine. 25(1), 1-13.

SZALAY, J.; NUNZIATA, B.; HENKIN, P. (1975):

Permeability of iridial blood vessels.

Experimental Eye Research. 21(6), 531-543.

TAYLOR, A. W.; YEE, D. G.; STREILEIN, J. W. (1998):

Suppression of nitric oxide generated by inflammatory macrophages by calcitonin gene-related peptide in aqueous humor.

Investigative Ophthalmology & Visual Science. 39(8), 1372-8.

TERPESTRA, W. (2003):

Human Leptospirosis: Guidance for Diagnosis, Surveillance and Control. WHO Library Cataloguing-in-Publication Data. Malta, World Health Organisation; International Leptospirosis Society.

TESKE, E. (1994):

Canine malignant lymphoma: A review and comparison with human non-hodgkin's lymphoma.

Veterinary Quarterly. 16(4), 209-219.

THACH, A. B.; MARAK, G. E.; MCLEAN, I. W.; GREEN, W. R. (1991):

PHACOANAPHYLACTIC ENDOPHTHALMITIS - A CLINICOPATHOLOGICAL REVIEW.

International Ophthalmology. 15(4), 271-279.

THIRUNAVUKKARASU, P. S., SR (1995):

Ocular manifestation in canine Leptospirosis.

Indian Veterinary Journal. 72(2), 200-201.

TISCHENDORF, F. W. (2004):

Vorwort.

In: Auge und Innere Medizin. Okuläre Veränderungen bei systemischen Erkrankungen /Hrsg. F. W. Tischendorf. - Stuttgart: Schattauer. -. S. iv.

TORIS, C. B.; PEDERSON, J. E. (1987):

Aqueous humor dynamics in experimental iridocyclitis.

Investigative Ophthalmology & Visual Science. 28(3), 477-81.

TORRES, M.; BARDAGÍ, M.; ROURA, X.; ZANNA, G.; RAVERA, I.; FERRER, L. (2011):

Long term follow-up of dogs diagnosed with leishmaniosis (clinical stage II) and treated with meglumine antimoniate and allopurinol.

The Veterinary Journal. 188(3), 346-351.

TOWNSEND, W. M. (2008):

Canine and feline uveitis.

The Veterinary clinics of North America. Small animal practice. 38(2), 323-46, vii.

TOWNSEND, W. M.; STILES, J.; KROHNE, S. G. (2006):

Leptospirosis and panuveitis in a dog.

Veterinary Ophthalmology. 9(3), 169-173.

TREPANIER, L. A. (2004):

Idiosyncratic toxicity associated with potentiated sulfonamides in the dog.

Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics. 27(3), 129-138.

TREVIÑO, G. S. (1966):

Canine Blastomycosis with Ocular Involvement.

Pathologia Veterinaria Online. 3(6), 652-658.

TRUYEN, U. (2006):

Evolution of canine parvovirus—A need for new vaccines?

Veterinary Microbiology. 117(1), 9-13.

TSANTES, A. E.; DIMOULA, A.; BONOVAS, S.; MANTZIOS, G.; TSIRIGOTIS, P.; ZOI, K.; KALAMARA, E.; KARDOULAKI, A.; SITARAS, N.; TRAVLOU, A. (2010):

The role of the Platelet Function Analyzer (PFA)-100 and platelet aggregometry in the differentiation of essential thrombocythemia from reactive thrombocytosis.

Thrombosis research. 125(2), 142-146.

TURELLO, M.; PASCA, S.; DAMINATO, R.; DELLO RUSSO, P.; GIACOMELLO, R.; VENTURELLI, U.; BARILLARI, G. (2010):

Retinal vein occlusion: evaluation of "classic" and "emerging" risk factors and treatment.

Journal of Thrombosis and Thrombolysis. 29(4), 459-464.

VALLOCHI, A. L.; COMMODARO, A. G.; SCHWARTZMAN, J. P.; BELFORT JR, R.; RIZZO, L. V. (2007):

The role of cytokines in the regulation of ocular autoimmune inflammation.

Cytokine & Growth Factor Reviews. 18(1-2), 135-141.

VAN DE MAELE, I.; CLAUS, A.; HAESEBROUCK, F.; DAMINET, S. (2008):

Leptospirosis in dogs: a review with emphasis on clinical aspects.

Veterinary Record. 163(14), 409-13.

VAN DER WOERDT, A. (2000):

Lens-induced uveitis.

Veterinary Ophthalmology. 3(4), 227-234.

VAN DER WOERDT, A.; NASISSE, M.; DAVIDSON, M. (1992):

Lens-induced uveitis in dogs: 151 cases (1985-1990).

Journal of the American Veterinary Medical Association. 201(6), 921-926.

VAN WINKLE, T. J.; BRUCE, E. (1993):

Thrombosis of the Portal Vein in Eleven Dogs.

Veterinary Pathology Online. 30(1), 28-35.

VANDEVELDE, M.; KRISTENSEN, B.; BRAUND, K. G.; GREENE, C. E.; SWANGO, L. J.; HOERLEIN, B. F. (1980):

Chronic Canine Distemper Virus Encephalitis in Mature Dogs.

Veterinary Pathology Online. 17(1), 17-29.

VERCELLI, A.; TARAGLIO, S. (1990):

Canine Vogt-Koyanagi-Harada-like Syndrome in Two Siberian Husky Dogs.

Veterinary Dermatology. 1(3), 151-158.

VIJAYACHARI, P.; SUGUNAN, A.; SHRIRAM, A. (2008):

Leptospirosis: an emerging global public health problem.

Journal of Biosciences. 33(4), 557-569.

VINAYAK, A.; GREENE, C. E.; MOORE, P. A.; POWELL-JOHNSON, G. (2004):

Clinical resolution of Brucella canis-induced ocular inflammation in a dog.

Journal of the American Veterinary Medical Association. 224(11), 1804-1807.

VISSER, N.; ROTHOVA, A.; DE GROOT-MIJNES, J. D. F.; DE VISSER, L. (2009):

Searching for intraocular antibody production against Parvovirus B19, Mumps virus and Measles virus in patients with intermediate and posterior uveitis.

British Journal of Ophthalmology. 93(6), 841-842.

WALDE, I. (2006):

Augenkrankheiten.

In: Praktikum der Hundeklinik. / Hrsg. H. G. K. Niemand, B.; Suter, P.F.; . - Stuttgart: Parey. - ISBN:9-78-9830-4407-10. S. 461-503.

WALDE, I. N., B.; SCHÄFFER, K.H.; KÖSTLIN, R. (2008):

Augenhintergrund.

In: Augenheilkunde, Lehrbuch und Atlas. / Hrsg. I. N. Walde, B.; Schäffer, K.H.; Köstlin, R. - Stuttgart: Schattauer. - ISBN:978-3-7945-2307-8. S. 387-417.



WALDE, I. N., B.; SCHÄFFER, K.H.; KÖSTLIN, R. (2008):

Erworbene Veränderungen der vorderen Uvea.

In: Augenheilkunde, Lehrbuch und Atlas. / Hrsg. I. N. Walde, B.; Schäffer, K.H.; Köstlin, R. - Stuttgart: Schattauer. - ISBN:978-3-7945-2307-8. S. 280-288.

WALDE, I. S., E.H. (2008):

Grundlagen.

In: Augenheilkunde, Lehrbuch und Atlas. / Hrsg. I. N. Walde, B.; Schäffer, K.H.; Köstlin, R. - Stuttgart: Schattauer. - ISBN:978-3-7945-2307-8. S. 4-84.

WANER, T.; STRENGER, C.; KEYSARY, A.; HARRUS, S. (1998):

Kinetics of serologic cross-reactions between *Ehrlichia canis* and the *Ehrlichia phagocytophila* genogroups in experimental *E. canis* infection in dogs.

Veterinary Immunology and Immunopathology. 66(3-4), 237-243.

WEIL, A. (1886):

Über eine eigentümliche, mit Milztumor, Icterus und Nephritis einhergehende akute Infektionskrankheit.

Deutsches Archiv für klinische Medizin 39, 209-232.

WEISS, D. J. (2008):

Bone Marrow Pathology in Dogs and Cats with Non-Regenerative Immune-Mediated Haemolytic Anaemia and Pure Red Cell Aplasia.

Journal of Comparative Pathology. 138(1), 46-53.

WIINBERG, B.; JENSEN, A. L.; JOHANSSON, P. I.; ROZANSKI, E.; TRANHOLM, M.; KRISTENSEN, A. T. (2008):

Thromboelastographic Evaluation of Hemostatic Function in Dogs with Disseminated Intravascular Coagulation.

Journal of Veterinary Internal Medicine. 22(2), 357-365.

WIINBERG, B.; JENSEN, A. L.; ROJKJAER, R.; JOHANSSON, P.; KJELGAARD-HANSEN, M.; KRISTENSEN, A. T. (2005):

Validation of human recombinant tissue factor-activated thromboelastography on citrated whole blood from clinically healthy dogs.

Veterinary Clinical Pathology. 34(4), 389-393.

WIINBERG, B.; JENSEN, A. L.; ROZANSKI, E.; JOHANSSON, P. I.; KJELGAARD-HANSEN, M.;  
TRANHOLM, M.; KRISTENSEN, A. T. (2009):

Tissue factor activated thromboelastography correlates to clinical signs of bleeding in dogs.  
The Veterinary Journal. 179(1), 121-129.

WILBANKS, G.; STREILEIN, J. (1991):

Studies on the induction of anterior chamber-associated immune deviation (ACAID). 1. Evidence  
that an antigen-specific, ACAID- inducing, cell-associated signal exists in the peripheral blood.  
The Journal of Immunology. 146(8), 2610-2617.

WILCOCK, B. P. (2007):

Eye, Eyelids, Conjunctiva, and Orbit.

In: Pathologic Basis of Veterinary Disease. / Hrsg. M. Z. McGavin, J.F. - St. Louis, Missouri: Mosby  
Elsevier. - ISBN:0-3230-2870-5. S. 1349-1374.

WILCOCK, B. P.; PEIFFER, R. L. (1987):

The Pathology of Lens-induced Uveitis in Dogs.  
Veterinary Pathology Online. 24(6), 549-553.

WILKERSON, M. J.; SHUMAN, W.; SWIST, S.; HARKIN, K.; MEINKOTH, J.; KOCAN, A. A. (2001):

Platelet Size, Platelet Surface-Associated IgG, and Reticulated Platelets in Dogs with Immune-  
Mediated Thrombocytopenia.  
Veterinary Clinical Pathology. 30(3), 141-149.

WILLIAMS, D. L. (2010):

Ocular pathology and the link with systemic disease.  
The Veterinary Journal. 183(1), 11.

YAMAKI, K.; TAKIYAMA, N.; ITHO, N.; MIZUKI, N.; SEIYA, M.; SINSUKE, W.; HAYAKAWA, K.;  
KOTANI, T. (2005):

Experimentally induced Vogt-Koyanagi-Harada disease in two Akita dogs.  
Experimental Eye Research. 80(2), 273-280.

YANNUZZI, L.; ROHRER, K.; TINDEL, L. J.; SOBEL, R. S. (1986):

Fluorescein angiography complication survey.

Ophthalmology. 39(5), 611-7.

YAU, J. W. Y.; LEE, P.; WONG, T. Y.; BEST, J.; JENKINS, A. (2008):

Retinal vein occlusion: an approach to diagnosis, systemic risk factors and management.

Internal Medicine Journal. 38(12), 904-910.

YILMAZ, Z.; ERALP, O.; ILCOL, Y. O. (2008):

Evaluation of platelet count and its association with plateletcrit, mean platelet volume, and platelet size distribution width in a canine model of endotoxemia.

Veterinary Clinical Pathology. 37(2), 159-163.

YOSHIDA, M.; KEZUKA, T.; STREILEIN, J. W. (2000):

Participation of Pigment Epithelium of Iris and Ciliary Body in Ocular Immune Privilege. 2. Generation of TGF- $\beta$ -Producing Regulatory T Cells.

Investigative Ophthalmology & Visual Science. 41(12), 3862-3870.

ZELMANOVIC, D.; HETHERINGTON, E. J. (1998):

Automated Analysis of Feline Platelets in Whole Blood, Including Platelet Count, Mean Platelet Volume, and Activation State.

Veterinary Clinical Pathology. 27(1), 2-9.

ZIGLER, J. S.; GERY, I.; KESSLER, D.; KINOSHITA, J. H. (1983):

Macrophage mediated damage to rat lenses in culture: a possible model for uveitis-associated cataract.

Investigative Ophthalmology & Visual Science. 24(5), 651-4.

ZÖLLER, L. (2009):

Leptospiren

Lexikon der Infektionskrankheiten des Menschen.

In. / Hrsg. G. Darai, M. Handermann, H.-G. Sonntag, C. A. Tidona and L. Zöller. -: Springer Berlin Heidelberg. - ISBN:978-3-540-39026-8. S. 482-486.

#### **VIII.4 Publikationsverzeichnis**

Büthe M, Kohn B, Nöckler K, Eule C

##### **Okuläre Manifestation der Leptospirose beim Hund**

19. Jahrestagung der FG Innere Medizin und klinische Labordiagnostik der DVG (Innlab)  
Leipzig, 04./05.02.2011; Tierärztliche Praxis Kleintiere 1/2011

#### **VIII.5 Danksagung**

Mein ausgesprochener Dank gilt Frau Prof. Dr. C.Eule für die herzliche und intensive Betreuung über den gesamten Zeitraum der Entstehung dieser Arbeit.

Bei Frau Prof. B. Kohn möchte ich mich für gute Betreuung, die hilfreichen Korrekturen und Anregungen bedanken.

Besonders will ich Frau Dr. Anna Parotat für die Geduld und die sorgfältige Korrektur meiner Doktorarbeit danken.

Ganz besonderer Dank gilt meinem Vater für die konsequente Unterstützung meiner gesamten Ausbildung, sowohl während meines Studiums als in der Zeit der Erstellung dieser Dissertation.

## **VIII.6      Selbständigkeitserklärung**

Hiermit bestätige ich, dass ich die vorliegende Arbeit selbständig angefertigt habe. Ich versichere, dass ich ausschließlich die angegebenen Quellen und Hilfen in Anspruch genommen habe.

Berlin 14.12.2012

Michael Büthe