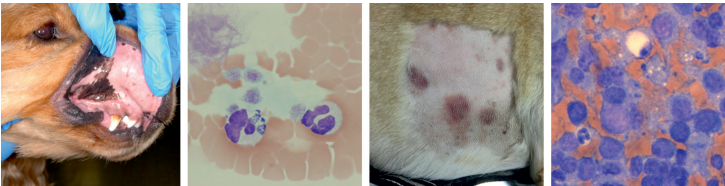


ANNA LEHMANN

PRIMÄRE UND SEKUNDÄRE IMMUNBEDINGTE THROMBOZYTOPENIEN BEIM HUND

EIN RETROSPEKTIVER VERGLEICH



Inaugural-Dissertation zur Erlangung des Grades eines
Dr. med. vet.
beim Fachbereich Veterinärmedizin der Justus-Liebig-Universität Gießen

Das Werk ist in allen seinen Teilen urheberrechtlich geschützt.

Die rechtliche Verantwortung für den gesamten Inhalt dieses Buches liegt ausschließlich bei dem Autoren dieses Werkes.

Jede Verwertung ist ohne schriftliche Zustimmung der Autoren oder des Verlages unzulässig. Das gilt insbesondere für Vervielfältigungen, Übersetzungen, Mikroverfilmungen und die Einspeicherung in und Verarbeitung durch elektronische Systeme.

1. Auflage 2021

All rights reserved. No part of this publication may be reproduced, stored in a retrieval system, or transmitted, in any form or by any means, electronic, mechanical, photocopying, recording, or otherwise, without the prior written permission of the Authors or the Publisher.

1st Edition 2021

© 2021 by VVB LAUFERSWEILER VERLAG, Giessen
Printed in Germany



édition scientifique
VVB LAUFERSWEILER VERLAG

STAUFBENGRING 15, 35396 GIESSEN, GERMANY
Tel: 0641-5599888 Fax: 0641-5599890
email: redaktion@doktorverlag.de

www.doktorverlag.de

Aus dem Klinikum Veterinärmedizin
Klinik für Kleintiere
(Innere Medizin und Chirurgie)
Fachbereich Veterinärmedizin
der Justus-Liebig-Universität Gießen

Betreuerin: Prof. Dr. Kerstin Fey

**Primäre und sekundäre immunbedingte
Thrombozytopenien beim Hund**
–
ein retrospektiver Vergleich

INAUGURAL-DISSERTATION

zur Erlangung des Grades

Dr. med. vet.

beim Fachbereich Veterinärmedizin
der Justus-Liebig-Universität Gießen

vorgelegt von

Anna Lehmann geb. Bürglová

Tierärztin aus Přeřov, Tschechien

Gießen 2021

Mit Genehmigung des Fachbereichs Veterinärmedizin
der Justus-Liebig-Universität Gießen

Dekan: Prof. Dr. Dr. h.c. Martin Kramer

Gutachter/in: Prof. Dr. Kerstin Fey

Prof. Dr. Reto Neiger

Prof. Dr. Christoph Rummel

Tag der Disputation: 04.02.2021

Für Hendrik und Marie

Ich erkläre: Ich habe die vorgelegte wissenschaftliche Arbeit selbstständig, ohne fremde Hilfe und nur mit den Hilfen angefertigt, die ich in der Dissertation angegeben habe. Alle Informationen, die wörtlich oder sinngemäß aus veröffentlichten Schriften übernommen wurden, sind als solche bekannt gemacht. Bei den in der Dissertation erwähnten Untersuchungen habe ich die Grundsätze guter wissenschaftlicher Praxis, wie sie in der „Satzung der Justus-Liebig-Universität Gießen zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis“ festgelegt sind, berücksichtigt.

Abkürzungsverzeichnis:

Im Rahmen der Arbeit verwendete Abkürzungen:

ADP	Adenosindiphosphat
ALT	Alanin-Aminotransferase
ALP	alkalische Phosphatase
APC	Antigen-präsentierende Zellen
aPTT	aktivierte partielle Thromboplastinzeit
ATA	antithrombozytäre Antikörper
B-Zelle	B-Lymphozyt
CD	Unterscheidungsgruppe (<i>Cluster of Differentiation</i>)
cPC	kryokonserviertes Thrombozytenkonzentrat
CRP	C-reaktives Protein
CSF	Koloniestimulierender Faktor (<i>colony stimulating factor</i>)
DIG	Disseminierte intravasale Gerinnung
DLA	<i>Dog Leukocyte Antigen</i>
DMSO	Dimethylsulfoxid
DNA	Desoxyribonukleinsäure
DOGIBAT	<i>daily canine bleeding assessment tool</i>
EC	Erythrozytenkonzentrat
EDTA	Ethylendiamintetraessigsäure (<i>Ethylendiamintetraacetat</i>)
ELISA	Enzymgekoppelter Immunadsorptionstest (<i>Enzyme-Linked Immunosorbent Assay</i>)
et al.	und andere
FFP	tief gefrorenes frisches Plasma
Fc-Rezeptor	<i>fragment crystallisable-Rezeptor</i>
ggr.	Geringgradig
Hb	Hämoglobin
hIVIG	humanes intravenöse Immunglobulin
Hkt.	Hämatokrit
Ig	Immunglobulin
IFN- γ	Interferon- γ

IL	Interleukin
IMHA	immunbedingte hämolytische Anämie
IMT	immunbedingte Thrombozytopenie
i.v.	intravenös
m	männlich
Max.	Maximum
MCH	mittlerer korpuskulärer Hämoglobingehalt (<i>Mean Corpuscular Hemoglobin</i>)
MCHC	mittlere korpuskuläre Hämoglobin-Konzentration (<i>Mean Corpuscular Hemoglobin Concentration</i>)
MCV	mittleres korpuskuläres Volumen (<i>Mean Corpuscular Volume</i>)
MHC	Hapthistokompatibilitätskomplex (<i>major histocompatibility complex</i>)
MIFA	Megakaryozyten Immunfluoreszenztest (<i>megakaryocytic immunofluorescence assay</i>)
Min.	Minimum
mk	männlich kastriert
MPV	mittleres Thrombozytenvolumen (<i>Mean Platelet Volume</i>)
n	Fallzahl
NO	Stickstoffmonoxid
NSAID	nichtsteroidales Antiphlogistikum
obB	ohne besonderen Befund
Pat.-Nr.	Patienten-Nummer
PC	frisches Thrombozytenkonzentrat (<i>platelet concentrate</i>)
PCR	Polymerase-Kettenreaktion
PF3	Thrombozytenfaktor 3
pIMT	primäre immunbedingte Thrombozytopenie
PIFA	Thrombozyten Immunfluoreszenztest (<i>platelet immunofluorescence assay</i>)
PLT	Blutplättchen
p.o.	per os

PRP	Thrombozyten-reiches Plasma (<i>Platelet-rich plasma</i>)
PSA IgG	Thrombozytenoberfläche-assozierte Immunglobuline G
PT	Prothrombinzeit
RB	Referenzbereich
RBC	Erythrozytenzahl (<i>Red blood cells</i>)
RDW	Erythrozytenverteilungsbreite (<i>Red Blood Cell Distribution Width</i>)
sec.	Sekunde
s.c.	subkutan
sIMT	sekundäre immunbedingte Thrombozytopenie
SLE	systemischer Lupus Erythematosus
T-Zelle	T-Lymphozyt
TCR	Z-Zell-Rezeptor
TEG	Thrombelastogramm/-elastographie
tgl.	täglich
Th	T-Helferzelle
TMTP	Thiopurine Methyltransferase
TNF- α	Tumor-Nekrose-Faktor α (<i>tumor necrosis factor α</i>)
TPO	Thrombopoetin
Treg	Regulatorische T-Zelle(n)
U	Einheiten (<i>Units</i>)
UPC	Urin-Protein-Kreatinin
VLPs	Vincristin geladene Thrombozyten (<i>vincristin-loaded platelets</i>)
vs.	versus
w	weiblich
WBC	Leukozytenzahl (<i>White blood cells</i>)
wk	weiblich kastriert
z.B.	zum Beispiel

Inhaltverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis:	I
Inhaltverzeichnis.....	IV
1 Einleitung	1
2 Literaturübersicht.....	3
2.1 Pathomechanismen bei immunvermittelten Thrombozytopenien	3
2.2 Ätiologie der IMT	6
2.2.1 Infektiös und entzündlich bedingte Ursachen der sIMT.....	6
2.2.2 Arzneistoffe als Ursache der sIMT.....	7
2.2.3 Sonstige Ursachen der sIMT.....	7
2.2.4 Thrombozytopenie bei neoplastischen Erkrankungen	8
2.3 Signalement	9
2.4 Klinik	10
2.5 Diagnose.....	11
2.5.1 Differentialdiagnosen	11
2.5.2 Labordiagnostik	13
2.5.3 Bildgebung.....	18
2.6 Therapie	19
2.7 Prognose.....	35
3 Eigene Untersuchungen.....	38
3.1 Material und Methoden	38
3.1.1 Studienplan.....	38
3.1.2 Patientendaten.....	39
3.1.2.2 Labordiagnostik	41
3.1.2.2.1 Hämatologie	41
3.1.3 Statistische Auswertung.....	56
3.2 Ergebnisse.....	57
3.2.1 Gruppeneinteilung	57
3.2.2 Signalement	59
3.2.3 Anamnese.....	63
3.2.4 Klinische Untersuchung.....	69
3.2.5 Labordiagnostik	73

3.2.6	Bildgebung.....	91
3.2.7	Therapie.....	93
3.2.8	Verlauf und prognostische Faktoren	99
3.2.9	Obduktion und histopathologische Untersuchung	101
4	Diskussion	102
4.1	Signalement.....	106
4.1.1	Alter.....	106
4.1.2	Geschlecht	106
4.1.3	Rassen.....	106
4.2	Anamnese.....	107
4.2.1	Vorstellungsgrund	107
4.2.2	Erkrankungsdauer	108
4.2.3	Vorbehandlung	108
4.2.4	Impfstatus.....	110
4.3	Klinische Untersuchung.....	111
4.4	Laboruntersuchung	114
4.4.1	Hämatologie.....	114
4.4.2	Klinische Chemie	115
4.4.3	Harnstatus	116
4.4.4	PT/aPTT	117
4.4.5	TEG.....	119
4.4.6	CRP	120
4.4.7	Antithrombozytäre Antikörper	121
4.4.8	Infektionserkrankungen	122
4.4.9	Knochenmarkuntersuchung	123
4.5	Bildgebung.....	127
4.6	Therapie.....	129
4.7	Verlauf und prognostische Faktoren	133
4.8	Obduktion und histopathologische Untersuchung	136
5	Zusammenfassung	137
6	Summary.....	139
7	Literaturverzeichnis.....	141

1 Einleitung

Die immunbedingte Thrombozytopenie (IMT) ist die häufigste Ursache eines hochgradigen Blutplättchenmangels beim Hund (Yau und Bianco 2014; Callan et al. 2009). Je nach den regionalen Unterschieden im Vorkommen von infektiösen Ursachen wird die Prävalenz einer IMT zwischen 3 % und 18 % angegeben (Huang et al. 2012; Lewis und Meyers 1996).

Die Pathogenese der IMT ist sowohl in der Human- als auch in der Tiermedizin sehr komplex und nicht komplett aufgeklärt. Eine Dysregulation des Abwehrsystems mit folgender Antikörper-abhängiger Phagozytose wird als der primäre Mechanismus der Thrombozytendestruktion angesehen (Semple et al. 2010; Stasi et al. 2008). Blutungsanzeichen, wie Ekchymosen, Petechien und Meläna werden als typisches klinisches Bild der IMT genannt. Die Blutungsneigung hängt nicht nur von dem Schweregrad der Thrombozytopenie, sondern auch von der oft gleichzeitig bestehenden, systemischen Inflammation sowie Endotheldysfunktion ab (Goerge et al. 2008; Lewis und Meyers 1996). Eine Thrombozytendysfunktion, die als Verstärker der Blutungstendenz wirken kann, wurde beim Hund bisher nur *in vitro* beschrieben (Kristensen et al. 1994a).

Definitionsgemäß kann bei einer sogenannten primären immunbedingten Thrombozytopenie (pIMT) keine Ursache für den Plättchenmangel nachgewiesen werden. Dagegen werden bei einer sekundären IMT (sIMT) antigene Stimuli, insbesondere Infektionserreger, aber z. B. auch Neoplasien oder verabreichte Medikamente als Auslöser mittels Labor- und bildgebender Diagnostik gefunden (Bianco et al. 2007). Die Diagnose einer pIMT kann daher erst nach dem Ausschluss solcher anderen Ursachen gestellt werden. Sie ist durch eine niedrige Thrombozytenzahl und insbesondere das Ansprechen auf eine immunsuppressive Therapie charakterisiert (Scott et al. 2002). Eine Hypothese dieser Dissertation besteht darin, dass die Möglichkeit der Therapie einer Grunderkrankung bei Hunden mit sIMT das Langzeitsüberleben und damit die Prognose der IMT im Vergleich zu Hunden mit pIMT verbessert.

Das Ziel der vorliegenden Arbeit war die retrospektive Auswertung der Patientendaten von Hunden mit IMT auf klinisch und/oder labordiagnostisch erkennbare Unterschiede zwischen primärer und sekundärer immunbedingter Thrombozytopenie. Zusätzlich sollte

geprüft werden, ob sich Unterschiede in prognostischen Faktoren, Ansprechen auf Therapie sowie hinsichtlich des Langzeitüberlebens darstellen lassen. Grundlage der Dissertation bilden die Daten der Klinik für Kleintiere, Innere Medizin, der Justus-Liebig-Universität Gießen aus den Jahren 2010 bis 2015, so dass erstmals eine größere Hundepopulation in Deutschland zu diesem Thema erfasst wird.

2 Literaturübersicht

2.1 Pathomechanismen bei immunvermittelten Thrombozytopenien

Thrombozyten sind zytoplasmatische Fragmente ohne Zellkern, die von Megakaryozyten ausgehen. Der primäre Ort der Thrombozytenproduktion ist das Knochenmark, in kleinerer Anzahl werden die Blutplättchen zusätzlich in der Leber, Milz, Niere und Lunge gebildet (Hux und Martin 2012).

Die aktuell im peripheren Blut messbare Thrombozytenzahl wird durch Produktion, Verbrauch / Konsumption, Destruktion und Verschiebung der Thrombozyten in und aus der Zirkulation bestimmt. Die gealterten oder beschädigten Thrombozyten werden von Makrophagen in der Milz und Leber phagozytiert (Stockham und Scott op. 2008c). Eine Thrombozytopenie wird durch verschiedene Mechanismen ausgelöst, die generell in 5 Gruppen eingeteilt werden können (Botsch et al. 2009). Es handelt sich um eine verminderte Thrombozytenproduktion, erhöhte Thrombozytendestruktion, erhöhte Thrombozytenkonsumption, Sequestrierung der Blutplättchen oder einen Thrombozytenverlust infolge eines starken Blutverlustes (Botsch et al. 2009). Im Gegensatz zu einem physiologischen Prozess werden die Thrombozyten bei der immunbedingten Thrombozytopenie (IMT) durch die Makrophagen vorzeitig eliminiert. Studien aus der Humanmedizin zeigen, dass die Pathophysiologie einer IMT sehr komplex ist. Sie setzt sich aus einer gestörten Thrombozytenproduktion, T-Zell induzierten Thrombozytendestruktion und einer Dysfunktion der Regulation des Abwehrsystems zusammen (Stasi et al. 2008). Der zugrunde liegende Mechanismus der Thrombozytendestruktion ist eine immunologische Reaktion vom Typ II (Antikörperabhängige zellvermittelte Toxizität) (Stasi et al. 2008; Day und Mackin 2008)(Stasi et al. 2008001ada7b2ede76249d4947 Dabei binden Antikörper auf der Oberfläche der Thrombozyten, was zu einer gesteigerten Elimination der Antikörper-Thrombozyten Komplexe im retikuloendothelialen System führt (Putsche und Kohn 2008; Lewis und Meyers 1996). Diese Antikörper, die meistens zur Antikörperklasse IgG gehören, werden bei Patienten mit primärer IMT (pIMT) als Autoantikörper gegen Thrombozyten- Glycoprotein gebildet. Als Ziel-Antigen wurde bei betroffenen Hunden das Glycoprotein IIb / IIIa (CD41 / CD61) und der Fibrinogen Rezeptor identifiziert (Putsche und Kohn 2008; Lewis und Meyers 1996; Lewis et al. 1995b). Bei pIMT werden Thrombozyten-Glykoproteine durch Makrophagen oder andere Antigen-präsentierende Zellen (APC) in Peptide

gespalten und an der Oberfläche der APC-Zellen über MHC Klasse II Moleküle präsentiert. Antigen-präsentierende Zellen spielen eine wichtige Rolle in der Generierung von neuen kryptischen Epitopen. Die Th (T-Helfer) -Zellen binden sich mit ihren T-Cell-Rezeptoren an die MHC-II Rezeptoren mit folgender co-stimulierenden Aktivierung über CD-28 (CD-80 Ligand) und CD154-Moleküle (CD-40 Ligand). Die aktivierten Th-Zellen produzieren Zytokine wie IL-2 und IFN- γ , die die B-Zellen zur Differenzierung und zur Antikörperbildung anregen. Daraufhin opsonisieren die gebildeten Antikörper die Thrombozyten mit anschließender Destruktion durch die Makrophagen in der Milz oder binden sich an die Megakaryozyten im Knochenmark mit einer anschließenden gestörten Megakaryozyten-Reifung und verminderten Thrombozytenproduktion. Eine weitere Alternative der Thrombozytendestruktion ist eine Zerstörung der Blutplättchen durch die autoreaktiven zytotoxischen T-Zellen, was allerdings nur in vitro beschrieben worden ist (Stasi et al. 2008). Die Abbildung 2.1 zeigt eine schematische Darstellung der Pathophysiologie der IMT (Stasi et al. 2008).

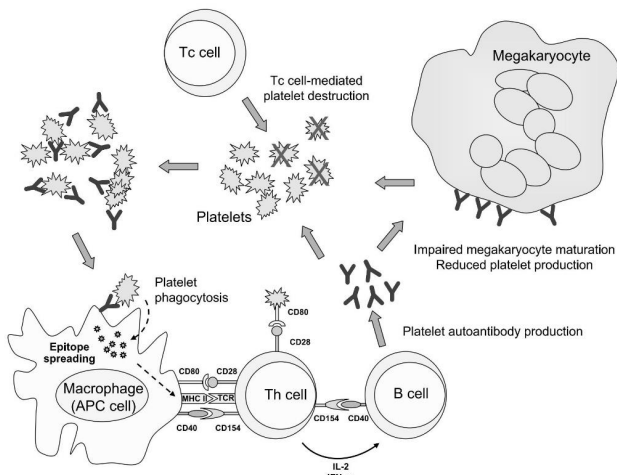


Abbildung 2.1. Schematische Darstellung der Pathophysiologie der IMT

(Stasi et al. 2008). Bild mit Erlaubnis des Verlags übernommen.

Bei Patienten mit sekundärer IMT (sIMT) können sich die IgG auf Fc-Rezeptoren an den Thrombozyten als Teil der Immunkomplexe binden und gegen ein fremdes Antigen gerichtet werden, was zuvor in die Oberfläche der Thrombozyten integriert wurde. Ein anderer Mechanismus ist die Bindung der Antikörper an ein verändertes oder neu entstandenes Antigen als Ergebnis von verschiedenen Grunderkrankungen wie Infektionen oder Neoplasien (Lewis et al. 1995b).

Über die Rolle des Komplementsystems bei Hunden mit IMT wurde - im Gegensatz zum Menschen - nicht viel berichtet. Bei 30 % bis 70 % der Menschen mit einer chronischen IMT ist die Konzentration von gebundenen Komplementproteinen erhöht (Lewis und Meyers 1996). Eine mögliche direkte Zytotoxizität oder Komplementfixation als ein Mechanismus der Thrombozytendestruktion wird in der Humanmedizin vermutet (Stasi et al. 2008).

Neben der verminderten Thrombozytenzahl wird bei Hunden mit IMT auch eine Thrombozytendysfunktion beschrieben. Die *in-vitro* getestete Thrombozytenaggregation war nach Zugabe von Serum von 15 Hunden mit IMT im Vergleich mit Serum von gesunden Hunden deutlich reduziert (Kristensen et al. 1994a).

Eine weitere Erklärung für die erhöhte Blutungsneigung bei Menschen mit IMT ist eine Schädigung von Endothelzellen. Antithrombozytäre Antikörper können mit Endothel-Antigenen kreuz-reagieren und damit die Endothelzellen schädigen. Dieser Pathomechanismus wurde beim Hund nach Kenntnis der Autorin bislang noch nicht untersucht (Lewis und Meyers 1996).

Auf der anderen Seite zeigt die Mehrheit der Menschen und Hunde mit einer IMT erstaunlicherweise unverhältnismäßig kurze Blutungszeiten im Hinblick auf den Grad der Thrombozytopenie. Dies wird durch eine Anwesenheit von größeren und hämostatisch kompetenteren Thrombozyten und Thrombozyten-Mikropartikeln erklärt. Größere Thrombozyten können durch Messung eines erhöhten MPV bei Hunden mit IMT bestätigt werden (Lewis und Meyers 1996). Thrombozyten-Mikropartikel sind Membranvesikel, die aus Thrombozyten entstehen und mittels Komplement oder durch antithrombozytäre Antikörper aktiviert werden (Wilkerson und Shuman 2001; Lewis und Meyers 1996).

2.2 Ätiologie der IMT

Die Immunbedingte Thrombozytopenie kann in eine primäre und eine sekundäre Form differenziert werden. Bei der primären oder auch idiopathischen Form wird keine auslösende Ursache gefunden, sodass es sich hier um eine Ausschlussdiagnose handelt (Yau und Bianco 2014; Huang et al. 2012; O'Marra et al. 2012; Whitley und Day 2011; Putsche und Kohn 2008; Scott et al. 2002; Wilkerson et al. 2001; Lewis und Meyers 1996; Lewis et al. 1995b). Die sekundäre Form wird durch verschiedene Faktoren, wie z.B. Infektionen, Medikamente oder neoplastische Erkrankungen ausgelöst (Lewis et al. 1995b; Lewis und Meyers 1996; Putsche und Kohn 2008).

2.2.1 Infektiös und entzündlich bedingte Ursachen der sIMT

Infektiöse und entzündliche Erkrankungen lösen eine sekundäre IMT durch weitere Pathomechanismen aus. Dabei wird eine Induktion oder Änderung von Wirt-Antigenen, molekulare Mimikry, eine Stimulation der Produktion von antiidiotypischen Antikörpern, eine Verstärkung der MHC-molekularen Expression, polyklonale Aktivierung der B-Lymphozyten oder eine durch ein Superantigen (z.B. ein Bakterientoxin) ausgelöste Aktivierung von autoreaktiven T-Lymphozyten diskutiert (Ridgway et al. 2001; Lewis und Meyers 1996). Infektionen, die eine immunbedingte Thrombozytopenie auslösen und bei denen antithrombozytäre Antikörper nachgewiesen wurden, sind vorwiegend zeckenübertragende Erkrankungen wie

- Anaplasiose (Kohn et al. 2008; Bexfield et al. 2005; Grindem et al. 1999),
- Ehrlichiose (Neer et al. 2002; Kohn et al. 2000; Waner et al. 2000; Wong und Thomas 1998; Waner et al. 1995, 1995, 1995),
- Babesiose (Wilkerson et al. 2001; Kohn et al. 2000),
- Leishmaniose (Cortese et al. 2009; Kohn et al. 2000),
- Angiostrongylose (Jo'neill et al. 2010; Gould und McInnes 1999),
- Kombination dieser Infektionen (Sainz et al. 2015; Kohn et al. 2000).
- Leptospirose (Davenport et al. 1989).

2.2.2 Arzneistoffe als Ursache der sIMT

Medikamente und ihre Metaboliten können eine Sensibilisierung des Abwehrsystems auslösen, die zu einer IMT führen kann (Aster 2013). In der Tiermedizin wurde eine immunbedingte Thrombozytopenie nach Gabe von Sulfonamiden (Trepanier et al. 2003; Sullivan et al. 1992) und Cephalosporinen (Bloom et al. 1988) beschrieben. Zusätzlich gibt es einen Fallbericht über das Auftreten einer neutrophilen Dermatitis in Kombination mit einer immunbedingten Thrombozytopenie und Anämie nach Verabreichung von Carprofen (Mellor et al. 2005).

2.2.3 Sonstige Ursachen der sIMT

Eine Thrombozytopenie ist ein häufiger Befund bei Hunden nach einem Hitzschlag. Dieses wurde in der retrospektiven Auswertung von 42 Fällen circa bei 83 % der Hunde beobachtet (Drobatz und Macintire 1996). Zenker et al. haben in einer prospektiven Fallserie bei vier Hunden mit Hitzschlag und folgender Thrombozytopenie antithrombozytäre Antikörper nachgewiesen (Zenker et al. 2009). Mögliche Ursachen einer immunbedingten Thrombozytopenie bei dem Hitzschlag sind eine Dysregulation des Immunsystems oder eine Änderung der oberflächlichen Antigene der Megakaryozyten oder Thrombozyten infolge des akuten Insults mit anschließender Bildung der antithrombozytären Antikörper. Weil Heparin oft bei Patienten mit Hitzschlag zur Behandlung des prothrombotischen Zustandes angewendet wird, wird eine Heparin-induzierte Thrombozytopenie, die bisher nur bei Menschen beschrieben wurde, durch die Autoren auch diskutiert (Zenker et al. 2009). Als andere Ursache des Blutplättchenmangels bei Hunden nach einem Hitzschlag wird ein Laborfehler, eine Sequestrierung der Thrombozyten in der Milz oder vorübergehende verminderte Bildung im Knochenmark genannt (Zenker et al. 2009).

Obwohl eine Impfung als eine auslösende Ursache der IMT sehr oft diskutiert wird, haben Huang et al. in einer retrospektiven, Fall-kontrollierten Studie bei 48 Hunden mit einer immunbedingten Thrombozytopenie die Impfung als Ursache einer IMT nicht bestätigt (Huang et al. 2012). Die Ergebnisse der Studie sind vergleichbar mit der Studie von Putsche und Kohn, wo keiner der 30 Hunde mit IMT eine Impfung innerhalb von 4 Wochen vor dem Beginn der klinischen Symptome erhalten hat (Putsche und Kohn 2008). Dies steht im Gegensatz zur immunhämolytischen Anämie (IMHA), bei der ein Zusammenhang

mit einer vorangegangenen Impfung nachgewiesen werden konnte (Duval und Giger 1996). Diese Autoren berichten, dass bei 15 von 58 Hunden (26 %) mit IMHA 4 Wochen vor dem Auftreten der Symptomatik eine Impfung durchgeführt wurde. Als Ursache wird eine impfinduzierte Stimulation des Immunsystems mit folgender überschießender Immunreaktion oder Entstehung neuer antigenen Epitope durch Auflagerung von Vakzin-Bestandteilen auf die Erythrozytenoberfläche genannt (Duval und Giger 1996). Dabei sind nicht nur die vakzinspezifische Antigene, sondern auch die Adjuvantien, Stabilisatoren, Bakterioostatika oder Rückstände der Zellkulturen beteiligt (Chen et al. 2001).

2.2.4 Thrombozytopenie bei neoplastischen Erkrankungen

Neoplasien und ihre Therapie können die Bildung von Auto-Antikörpern durch verschiedene Mechanismen anregen. Insbesondere bei der Tumorlyse entstehen Antigene, die zu einer Stimulation der Bildung von kreuzreagierenden Antikörpern führen können. Die Chemotherapie bewirkt eine Immunomodulation, bei der u. a. Aktivierung der Th-Zellen, Inhibition der regulatorischen T-Lymphozyten oder Bildung der Autoantikörper durch die Neoplasie selbst zur fälschlichen Markierung der Thrombozyten als körperfremd führen kann (Keller 1992). Andererseits können möglicherweise immunbedingte Erkrankungen mit Hilfe der Autoantikörper und Inhibition der Immunantwort das Wachstum der Neoplasie primär unterstützen (Keller 1992).

2.3 Signalement

Im Hinblick auf das Signalement der Hunde mit pIMT konnte in verschiedenen Fallserien gezeigt werden, dass vor allem mittelalte Hunde betroffen sind (O'Marra et al. 2011; Dircks et al. 2011; Bianco et al. 2009; Putsche und Kohn 2008; Kohn et al. 2000; Lewis und Meyers 1996). Das Medianalter lag zwischen 4 und 10 Jahren (Scuderi et al. 2016; O'Marra et al. 2011; Bianco et al. 2009; Putsche und Kohn 2008; Kohn et al. 2000; Lewis und Meyers 1996).

In einigen Studien wurde ein gehäuftes Vorkommen der Erkrankung beim Cocker Spaniel (Park et al. 2015; O'Marra et al. 2011; Bianco et al. 2009; Putsche und Kohn 2008; Kohn et al. 2000; Lewis und Meyers 1996), beim Toy und Standard Pudel (Park et al. 2015; Bianco et al. 2009; Lewis und Meyers 1996, 1996), beim Englischen Sheepdog (Park et al. 2015; Lewis und Meyers 1996), beim Deutschen Schäferhund (Putsche und Kohn 2008; Lewis und Meyers 1996), beim Rottweiler (Bianco et al. 2009; Putsche und Kohn 2008; Miller und Lunn 2007), beim Golden Retriever (Bianco et al. 2009; Putsche und Kohn 2008; Kohn et al. 2000), Dackel (Bianco et al. 2009; Lewis und Meyers 1996), bei Magyar Vizsla und beim Scottish Terrier (Lewis und Meyers 1996) beobachtet. Diese Angaben sind allerdings durch regionale und temporäre Rassepräferenzen beeinflusst.

Bezüglich der Geschlechterverteilung von Hunden mit pIMT konnte eine wiederkehrende Überrepräsentation von weiblichen Tieren (Scuderi et al. 2016; Park et al. 2015; O'Marra et al. 2011; Botsch et al. 2009, 2009; Putsche und Kohn 2008; Miller und Lunn 2007; Kohn et al. 2000; Lewis und Meyers 1996) festgestellt werden. In einer Studie waren weiblich-kastrierte Tiere überrepräsentiert (Bianco et al. 2009), in einer anderen Studie wurden antithrombozytäre Antikörper signifikant häufiger bei intakten Tieren als bei kastrierten Hündinnen gemessen (Dircks et al. 2009). Lewis und Meyer vermuten, dass die Geschlechtshormone eine wichtigere Rolle in der Ausprägung der Erkrankung als die X-Chromosomen haben (Lewis und Meyers 1996).

Bei der sekundären immunbedingten Thrombozytopenie sind das Alter, Geschlecht und die Rassenprädispositionen der kranken Tiere von der Grundursache abhängig und somit variabel.

2.4 Klinik

Die Tiere mit einer primären immunbedingten Thrombozytopenie können unspezifische Symptome infolge einer systemischen Entzündung oder Blutverlust wie Anorexie und Inappetenz, Lethargie, Schwäche (Scuderi et al. 2016; Balog et al. 2013; Bianco et al. 2009; Kohn et al. 2000; Lewis und Meyers 1996), Erbrechen und Durchfall (Balog et al. 2013; Kohn et al. 2000), Fieber (Balog et al. 2013; Putsche und Kohn 2008; Kohn et al. 2000; Lewis und Meyers 1996), Lymphadenomegalie, Splenomegalie (Scuderi et al. 2016; Putsche und Kohn 2008; Lewis und Meyers 1996), Hepatosplenomegalie oder ein angespanntes Abdomen (Putsche und Kohn 2008) zeigen. Außerdem kann die primäre IMT als Zufallsbefund bei komplett klinisch unauffälligen Tieren beobachtet werden (Yau und Bianco 2014; Scott et al. 2002; Kohn et al. 2000).

Manche Tiere zeigen auch bei einer niedrigen Thrombozytenzahl von $10 \times 10^9/l$ keine klinische Blutung (Lewis und Meyers 1996). Dagegen wurde eine Blutungstendenz bei Tieren mit Thrombozytenzahl zwischen 30 und $50 \times 10^9/l$ beobachtet (Balog et al. 2013; Putsche und Kohn 2008; Williams und Maggio-Price 1984; Wilkins et al. 1973). Eine oberflächliche Hautblutung in Form von Ekchymosen oder Petechien oder eine Schleimhautblutung wird durch viele Autoren am häufigsten genannt (Scuderi et al. 2016; Yau und Bianco 2014; Dircks et al. 2009; Bianco et al. 2009; Putsche und Kohn 2008; Kohn et al. 2000; Williams und Maggio-Price 1984). Laut O'Marra und Delaforcade stellt Meläna die häufigste Blutungsart sekundär zu einer Thrombozytopenie dar und ist mit einer negativen Prognose verbunden (O'Marra et al. 2011). Die Ursachen der Meläna sind vielfältig. Genannt werden eine Endotheldysfunktion infolge einer systemischen Entzündung und einer mit anti-thrombozytären Antikörper assoziierten Thrombozytendysfunktion (O'Marra et al. 2011). Desweiteren können Hunde mit einer Thrombozytopenie Epistaxis (Balog et al. 2013; Dircks et al. 2009; Putsche und Kohn 2008; Kohn et al. 2000; Lewis und Meyers 1996, 1996), Hämatochezie (Balog et al. 2013; Putsche und Kohn 2008; Kohn et al. 2000; Lewis und Meyers 1996), Hämatemesis (Balog et al. 2013; Putsche und Kohn 2008; Lewis und Meyers 1996), Hämatome (Dircks et al. 2009; Putsche und Kohn 2008), Hämaturie (Balog et al. 2013; Dircks et al. 2009; Putsche und Kohn 2008), Hyphäma (Balog et al. 2013; Lewis und Meyers 1996), retinale Blutung oder Blutung ins zentralen Nervensystem (Lewis und Meyers 1996) und Pallor (Lewis und Meyers 1996) zeigen.

Darüber hinaus können bei Hunden mit sIMT primär andere Beschwerden auftreten, die abhängig von der Grunderkrankung sind.

2.5 Diagnose

2.5.1 Differentialdiagnosen

Eine Thrombozytopenie ist die häufigste erworbene hämostatische Störung beim Hund (Hux und Martin 2012; Kohn et al. 2000; Lewis und Meyers 1996). Obwohl die immunbedingte Thrombozytopenie als die überwiegende Ursache der Thrombozytopenie beschrieben wird (Yau und Bianco 2014; Callan et al. 2009), sollten auch andere Ursachen einer verminderten Thrombozytenzahl abgeklärt werden. Die Diagnose der pIMT wird aktuell vor allem nach dem Ausschluss der anderen Ursachen und das Ansprechen auf die immunsuppressive Therapie gestellt (Huang et al. 2012; Whitley und Day 2011; Scott et al. 2002).

Bei Hunden ohne eine klinische Blutung und mit einer geringgradig bis mittelgradig verminderten Thrombozytenzahl sollte immer ein Laborfehler in Form von Pseudothrombozytopenie und die Bildung der Thrombozytenaggregaten mittels Lichtmikroskopie ausgeschlossen werden. Die sogenannte Pseudothrombozytopenie kann bereits infolge einer traumatischen Venenpunktion und langsamer Blutentnahme mit anschließender Blutplättchenaktivierung entstehen (Wills und Wardrop 2008). Interessanterweise kann eine Thrombozytopenie bei bestimmten Rassen wie Cavalier King Charles Spaniel (Singh und Lamb 2005; Cowan et al. 2004; Brown et al. 1994), Norfolk und Cairn Terriers (Gelain et al. 2014), Akita Inu (Caldin et al. 2016; Hayakawa et al. 2016) und Greyhound (Zaldívar-López et al. 2011; Sullivan et al. 1994) in Form von einer benignen Anomalie vorkommen. Bei Cavalier King Charles Spaniel, Norfolk und Cairn Terriers handelt sich um eine Mutation des Gens, das β 1-Tubulin verschlüsselt (Gelain et al. 2014; Davis et al. 2008; Boudreaux 2008). Es wird spekuliert, dass diese Mutation zu einer Instabilität der Microtubuli und folgender abnormalen Freisetzung der Prothrombozyten aus den Megakaryozyten führt (Davis et al. 2008; Boudreaux 2008). Bei Greyhounds werden als auslösende Ursachen mehrere Mechanismen genannt. Zu einen ist das die Stammzellkompetenz in der Hämatopoese und Milz- oder Lungensequestrierung, zum anderen ein erhöhter Eisengehalt im Körper, der zum erhöhten Hämatokrit und gleichzeitiger Thrombozytopenie

führen kann (Zaldívar-López et al. 2011; Santoro et al. 2007; Sullivan et al. 1994). Eine Verabreichung von Chemotherapeutika wie Cyclophosphamid oder Doxorubicin kann zur einer Myelosuppression und folgender transienten Leukopenie und Thrombozytopenie führen (Botsch et al. 2009).

Bei einer Splenomegalie werden die Blutplättchen vermehrt in der Milz sequestriert, was zu einer geringgradigen Thrombozytopenie führt (Lewis und Meyers 1996; Karpatkin 1983). Zusätzlich können Medikamente wie Acepromazin oder Barbiturate zu einer Vasodilatation, folgender Splenomegalie und (relativer) Thrombozytopenie führen (O'Keefe D. A und Couto 1987). Thrombozytopenie infolge eines Verbrauchs wird sehr oft im Zusammenhang mit DIG beobachtet. Disseminierte intravasale Gerinnung ist ein komplexes Syndrom, welches zu einer mittelgradigen bis hochgradigen Thrombozytopenie führen kann (Botsch et al. 2009). Es ist bekannt, dass die Thrombozytenzahl bei pIMT und DIG signifikant niedriger ist, als bei anderen Auslösern (Botsch et al. 2009). Eine Abwesenheit von offensichtlichen Symptomen einer möglichen Grunderkrankung bei einem Hund mit Thrombozytopenie macht die Diagnose einer DIG unwahrscheinlich (Lewis und Meyers 1996). Übliche Kriterien für die Diagnose einer DIG bei Tieren schließen eine Kombination von zwei oder mehreren Laborparametern der Gerinnung ein, im Einzelnen genannt Thrombozytopenie, verlängerte PT und aPTT Gerinnungszeiten, Thrombin Zeit, Hypofibrinogenämie, niedriges Antithrombin und erhöhte Konzentration von Fibrin(ogen) degradierten Produkten oder D-Dimeren (Stokol 2010).

2.5.2 Labordiagnostik

Beim Auftreten einer Blutung sollte als erster Schritt der diagnostischen Aufarbeitung bei betroffenen Patienten eine hämatologische Untersuchung erfolgen. Neben der Beurteilung des Schweregrads der Thrombozytopenie sollten auch andere Blutbildveränderungen wie eine zusätzliche Anämie und die Leukozytenzahl angeschaut werden. Mediane PLT-Zahlen bei Patienten mit einer primären immunbedingten Thrombozytopenie liegen laut verschiedenen Studien unter $30 - 50 \times 10^9/l$ (Scuderi et al. 2016; Schwartz et al. 2014; O'Marra et al. 2012; Lewis und Meyers 1996; Jans et al. 1990).

Die Größe der Blutplättchen (Mittleres Thrombozytenvolumen = MPV), die mittels kommerzieller Hämatologiegeräte bestimmt werden kann, war Gegenstand von verschiedenen Arbeiten. Eine Anwesenheit einer Population von überwiegend kleinen Thrombozyten (Mikrothrombozytose) ist ein spezifischer (Spezifität von 95%) aber nicht sensitiver Hinweis (Sensitivität von 45%) für eine immunbedingte Thrombozytopenie und kann somit ein nützlicher Parameter zur Diagnosestellung einer IMT sein (Lewis und Meyers 1996). Mikrothrombozyten oder auch Thrombozyten-Mikropartikeln entstehen vermutlich entweder infolge einer Vorzugsdestruktion der großen, stärker sensibilisierten Thrombozyten durch die Makrophagen, Komplement oder durch eine Thrombozyten-Fragmentation infolge einer immunologischen Schädigung (Lewis und Meyers 1996). Um die Thrombozytopenie und ihren Schweregrad zu bestätigen, dient ein Blutaustriech zur semiquantitativen Einschätzung der Thrombozytenzahl (Lewis und Meyers 1996). Eine weitere Indikation für Durchführung eines Blutaustreiches ist neben dem Nachweis möglicher Blutparasiten, wie z.B. Anaplasmen oder Babesien (Stockham und Scott op. 2008a) eine Suche nach Spherozyten (Piek 2011) bei begleitender Anämie oder Suche nach Fragmentozyten beim Verdacht einer DIG (Walker 2008). Eine weitere hämatologische Veränderung, die häufig mit einer IMT assoziiert ist, ist die Leukozytose mit Neutrophilie mit oder ohne Linksverschiebung (Scuderi et al. 2016; Putsche und Kohn 2008; Kohn et al. 2000; Lewis und Meyers 1996; Williams und Maggio-Price 1984). Eine begleitende Anämie ist ein nicht seltener Laborbefund bei Hunden mit IMT (Scuderi et al. 2016; Balog et al. 2013; Putsche und Kohn 2008; Kohn et al. 2000; Williams und Maggio-Price 1984) und kann entweder infolge einer Blutung oder infolge einer Hämolyse in Rahmen der IMHA entstehen (Lewis und Meyers 1996). Eine IMHA wurde bei etwa 20 % der Hunde mit IMT

beobachtet (Lewis und Meyers 1996). Obwohl eine regenerative Anämie häufiger beschrieben ist (Scuderi et al. 2016; Williams und Maggio-Price 1984), kann die Retikulozytenzahl sehr variabel sein (Putsche und Kohn 2008). Ein anderer Laborparameter, der bei Hunden mit IMT untersucht wird, ist die Zahl von retikulierten Thrombozyten. Retikulierte Thrombozyten sind unreife Blutplättchen, die einen erhöhten Inhalt von Ribonukleinsäure enthalten (Weiss und Townsend 1998). Weiss und Townsend haben nachgewiesen, dass die relative Zahl von retikulierten Blutplättchen bei thrombozytopenischen Hunden steigt und damit dieser Parameter als ein nicht invasives Anzeichen der Thrombopoese genutzt werden kann (Weiss und Townsend 1998). In der Untersuchung der Blutproben von Hunden mit IMT wurde gezeigt, dass eine erhöhte prozentuale Zahl der retikulierten Thrombozyten vorliegen kann, jedoch die absolute Zahl, aufgrund der absoluten Thrombozytopenie, im Normbereich lag (Wilkerson et al. 2001). Zusätzlich wurde keine parallele Erhöhung der Konzentration von antithrombozytären Antikörper und der Anzahl der retikulierten Thrombozyten beobachtet (Wilkerson et al. 2001). Der diagnostische Nutzen einer Knochenmarkuntersuchung zur Beurteilung der Thrombozytenproduktion bei Patienten mit IMT ist kritisch zu beurteilen (Lewis und Meyers 1996). Mit der Ausnahme eines frühen Stadiums einer Estrogen-Toxizität, ist eine Knochenmarkerkrankung, ohne Beeinträchtigung anderer Zellreihen oder eine abnormale Zellmorphologie, nicht hilfreich (Lewis und Meyers 1996). Generell sind die Indikationen für eine Knochenmarkuntersuchung bei Hunden mit einer Thrombozytopenie eine gleichzeitige aregenerative Anämie, multiple Zytopenien oder ein Therapieversagen (Miller und Lunn 2007). Zusätzlich kann mittels einer Knochenmarkentnahme eine primäre Neoplasie, die eine sIMT auslöst, oder eine Myelophthese entdeckt werden (Miller und Lunn 2007). Die Daten von verschiedenen Studien belegen übereinstimmend, dass eine megakaryozytäre Hyperplasie das häufigste Ergebnis einer Knochenmarkuntersuchung bei einer immunbedingten Thrombozytopenie ist (Scuderi et al. 2016; Balog et al. 2013; Bianco et al. 2009; Putsche und Kohn 2008; Bianco et al. 2007; Williams und Maggio-Price 1984). Eine megakaryozytäre Hypoplasie kommt dagegen bei Hunden mit einer IMT eher selten vor (Scuderi et al. 2016; Balog et al. 2013; Bianco et al. 2009; Putsche und Kohn 2008; Miller und Lunn 2007). Eine amegakaryozytäre Thrombozytopenie ist sowohl in der Humanmedizin als auch in der Tiermedizin ein seltener Befund.

Zur weiteren Abklärung zugrunde liegender Ursachen der immunbedingten Thrombozytopenie sowie zur Detektion sekundär hypoxisch bedingter Organschädigungen infolge einer, durch eine Blutung ausgelösten, Hypovolämie sollte eine blutchemische Untersuchung erfolgen. Bei Hunden, die auch eine klinische Blutung zeigen, wird am häufigsten eine Hypoproteinämie mit Hypoalbuminämie beobachtet (Scuderi et al. 2016; Putsche und Kohn 2008). Infolge einer gastrointestinalen Blutung können Hunde eine erhöhte Konzentration des Harnstoffgehalts im Blut zeigen, was wiederum als ein negativer prognostischer Faktor beschrieben wurde (Scuderi et al. 2016; Park et al. 2015; O'Marra et al. 2011). Eine Azotämie, die wahrscheinlich aufgrund der Dehydratation infolge einer Blutung entsteht oder für eine zusätzliche Nierenerkrankung (akut oder chronisch) sprechen kann, wurde auch, obwohl nicht signifikant, mit einem negativem Outcome verbunden (O'Marra et al. 2011). Weiterhin wurde eine Erhöhung der Leberenzyme, vor allem der alkalischen Phosphatase (ALP) beobachtet (Scuderi et al. 2016; O'Marra et al. 2011; Putsche und Kohn 2008). Eine erhöhte Konzentration von ALP kann jedoch auch aufgrund des niedrigen Alters oder nach der Vorbehandlung mit Glucocorticoiden resultieren (Putsche und Kohn 2008).

Die Diagnose einer primären immunbedingten Thrombozytopenie bleibt, aufgrund der nicht ausreichenden Sensitivität und Spezifität der Labordiagnostik, eine Ausschlussdiagnose (Whitley und Day 2011; Lewis und Meyers 1996). Aktuell verfügbare Tests zum Antikörper-Nachweis gegen Thrombozyten und Megakaryozyten haben höhere Sensitivität und Spezifität. Generell handelt es sich um den direkten Nachweis der antithrombozytären Antikörper der Klasse IgG auf der Oberfläche der Patiententhrombozyten oder um einen indirekten Nachweis der antithrombozytären Antikörper im Serum des Patienten. Die Sensitivität des direkten Test liegt bei 90-94 % (Lewis und Meyers 1996; Lewis et al. 1995b) und Spezifität bei 62 % vor (Lewis et al. 1995b). Dagegen liegt die Sensitivität des indirekten Nachweises durchschnittlich bei 60 % (Lewis und Meyers 1996; Lewis et al. 1995b) und die Spezifität bei 80% (Lewis et al. 1995b). Eine Erklärung für diese Diskrepanz der Sensitivitäten ist, dass die Mehrzahl der antithrombozytären Antikörper auf den Thrombozyten gebunden ist und nur ein kleiner Teil frei zirkuliert (Lewis und Meyers 1996b). Aus diesem Grund wird der direkte Nachweis der antithrombozytären Antikörper bevorzugt. Nachteil des direkten Nachweises von antithrombozytären Antikörpern ist die

Tatsache, dass die Lagerung der Blutprobe und andere externe Faktoren, wie zum Beispiel die Temperatur, die Ergebnisse der Untersuchung beeinflussen können und dadurch die Diagnostik erschwert wird (Wilkerson und Shuman 2001, S. 107; SCOTT et al. 2002, S. 128; Wilkerson et al. 2001, S. 146; Lewis und Meyers 1994).

Bei der Mehrheit der Laboranalysen zur Diagnosestellung einer IMT beim Hund werden markierte Antiglobulin-Reagenzien zur Detektion der Thrombozyten- oder Megakaryozyten-Antikörper verwendet. Zu diesen Analysen gehören Thrombozyten Immunfluoreszenztest (PIFA) (Kristensen et al. 1994b), Megakaryozyten Immunofluoreszenztest (MIFA) (Kristensen et al. 1994b), Enzymgekoppelte Immunadsorptionstest (ELISA) (Lewis et al. 1995b; McVey und Shuman 1989; Campbell et al. 1984), Durchflusszytometrie (Dircks et al. 2011; Dircks et al. 2009; Putsche und Kohn 2008; Lewis et al. 1995a) und Thrombozyten-Immunoassay (Scott et al. 2002).

Der indirekte Thrombozyten Immunofluoreszenztest (PIFA) hat eine Sensitivität von 67 % und es wurde nachgewiesen, dass die Intensität der Immunofluoreszenz bei positiven Hunden mit dem Schweregrad der Thrombozytopenie steigt (Kristensen et al. 1994b). Der direkte Immunofluoreszenztest für Megakaryozyten (MIFA) wird aufgrund der benötigten Knochenmarkentnahme und variablen Sensitivität (von 41%) nicht vorgezogen (Lewis und Meyers 1996; Kristensen et al. 1994b). Der enzymgekoppelte Immunadsorptionstest (ELISA) wird sowohl als direkter als auch indirekter Assay verwendet. Der direkte ELISA war bei 32 von 34 Hunden mit pIMT positiv und bei 13 von 21 Hunden mit einer Thrombozytopenie einer anderen Ursache negativ, was einer Sensitivität von 94 % und einer Spezifität von 62 % entspricht (Lewis et al. 1995b). Dagegen erreichte der indirekte ELISA nur eine Sensitivität von 34 % aber Spezifität von 80 %. (Lewis et al. 1995b). Eine Erklärung dafür ist, dass bei manchen Hunden eine sehr hohe Avidität der IgG Antikörper besteht und dadurch eine niedrige Konzentration der zirkulierenden Antikörper gemessen wird (McVey und Shuman 1989). Die Durchflusszytometrie ist eine etablierte diagnostische Methode beim Hund (Kohn et al. 2006; Kohn et al. 2000; Lewis et al. 1995b). Dieses Verfahren ist einfach, wiederholbar und benötigt nur kleine Mengen Patientenblut (Kohn et al. 2006; Lewis et al. 1995a). Durch die minimale Manipulation und Bearbeitung der Probe entsteht nur eine geringgradige Denaturation von Antigenen und Antikörper (Kohn et al. 2006). Zur Untersuchung werden ca 2-5 ml EDTA-Vollblut gebraucht (Dircks et al.

2009; Putsche und Kohn 2008). Um die Artefakte zu minimieren, die zu einem falsch positiven Ergebnis führen können, wird die Blutprobe gekühlt über Nacht versendet und innerhalb von 24 Stunden analysiert. Parallel wird auch eine Kontrollprobe (EDTA-Vollblut von einem gesunden Hund) zugeschickt und analysiert (Dircks et al. 2009; Putsche und Kohn 2008; Kohn et al. 2006). Eine relativ neue aber noch nicht praktisch eingesetzte Methode ist ein Immunradiometrischer Assay (Scott et al. 2002). Zur Detektion der auf die Thrombozyten gebundenen Antikörper wird ein radiomarkiertes Staphylokokken-Protein A und polyklonale Antikörper gegen Hunde-IgG und IgM benutzt (Scott et al. 2002). Ein Vorteil dieser Methode ist, dass sie nicht nur die Konzentration der PSAIg quantifizieren, sondern auch den Isotyp der Immunglobuline bestimmen kann (Scott et al. 2002). Ein Nachteil dieses Assays ist wiederum die Notwendigkeit von optimalen Laborbedingungen, die erreicht werden müssen. Die Patiententhrombozyten müssen innerhalb von 3 Stunden nach der Blutentnahme bei 37° C gewaschen und bei 37° C inkubiert werden (Scott et al. 2002). Auch hier steigt die Konzentration der PSAIg mit der Lagerungsdauer der Probe an (Wilkerson et al. 2001).

Es ist wichtig zu erwähnen, dass die direkten Labormethoden nur die Immunglobuline auf der Oberfläche der Thrombozyten nachweisen können, jedoch keine Autoantikörper gegen thrombozytäre Glykoproteine identifizieren. Dementsprechend kann der positive Befund eine pIMT nicht bestätigen (Hézard et al. 2008; Romero-Guzmán et al. 2000; Christopoulos et al. 1993). Trotz einer Möglichkeit der Bestimmung der antithrombozytären Antikörper, wird die Diagnose der pIMT sowohl in der Humanmedizin als auch in der Tiermedizin anhand der klinischen Befunde, dem Ausschluss anderer Ursachen einer Thrombozytopenie und Ansprechens auf die Therapie gestellt (Hézard et al. 2008; Tomer 2006; Lewis und Meyers 1996).

2.5.3 Bildgebung

Ein bildgebendes Verfahren in Form von Röntgen von Thorax und Abdomen und einer sonographischen Untersuchung des Bauchraums sind essenzielle diagnostische Methoden, um eine sekundäre Ursache (vor allem Neoplasie) oder eine begleitende Erkrankung auszuschließen. Bei der Durchführung muss aufgrund der Blutungsgefahr infolge der Thrombozytopenie auf eine vorsichtige Manipulation geachtet werden. Der häufigste Befund der bildgebenden Diagnostik bei Hunden mit einer pMT ist eine Splenomegalie, Hepatomegalie oder eine Hepatosplenomegalie (Scuderi et al. 2016; O'Marra et al. 2011; Bianco et al. 2009; Putsche und Kohn 2008). Dies kann durch eine extramedulläre Hämatopoese und Aktivierung des retikuloendothelialen Systems erklärt werden (Kohn et al. 2000). Eine infiltrativ wachsende Neoplasie kann oft nicht ausgeschlossen werden, da eine Gewebeentnahme aufgrund des Blutungsrisikos oft nicht durchgeführt werden kann.

2.6 Therapie

Die Behandlung eines Patienten mit IMT besteht aus der kausalen und symptomatischen Therapie. Im Fall einer sIMT stellt die kausale Therapie eine Behandlung der Grunderkrankung dar, bei Hunden mit pIMT handelt sich um eine immunsuppressive Therapie mit dem Ziel, die Immunantwort zu unterdrücken und die entzündliche Reaktion zu senken. Allerdings ist auch in manchen Fällen der sIMT eine zusätzliche immunsuppressive Therapie nötig (Solano-Gallego et al. 2016; Sainz et al. 2015). Die Zeitdauer der Behandlung hängt von der Schwere der Thrombozytopenie ab, das Risiko einer möglichen sekundären Infektion muss berücksichtigt werden (Solano-Gallego et al. 2016; Sainz et al. 2015). Bevor mit einer Therapie begonnen wird, sollten Medikamente, die theoretisch eine IMT auslösen können, abgesetzt werden. Die symptomatische Therapie besteht aus einer Flüssigkeitstherapie, Transfusion von Blutprodukten und Gabe von Magenschutz (Gastroprotektiva). Das Ziel der Infusionstherapie ist ein Ausgleich des Säure-Basen-Haushalts, Normalisierung des Hydratations- und Volumenstatus und eine Verbesserung der Perfusion (Lewis und Meyers 1996). Gastroprotektiva wie Protonenpumpen-Hemmer (Omeprazol, Pantoprazol), H₂-Rezeptor-Antagonisten (Ranitidin, Cimetidin) und Zytoprotektoren (Sucralfat) können nicht die Magen-Darmblutung infolge der Thrombozytopenie hemmen, sondern dienen als Prävention von Ulzerationen infolge der Therapie mit Glucocorticoiden (Boston et al. 2003; Dowling 1995). Obwohl eine lebensbedrohliche Blutung bei Hunden mit IMT eher selten vorkommt (Lewis und Meyers 1996), ist ein vorsichtiges Umgehen/Handling mit dem Tier und Minimierung von Traumata empfohlen (Lewis und Meyers 1996). Eine Bluttransfusion wird im Fall von einer unkontrollierten Blutung mit folgender Anämie verabreicht (Callan et al. 2009). Hierbei handelt sich vorwiegend um Patienten mit einer massiven gastrointestinalen Blutung (Nakamura et al. 2012; O'Marra et al. 2011) oder mit einer Blutung ins Gehirn, Myokard, in die Augen oder in die Lunge (Callan et al. 2009). Zusätzlich dient ein Blutprodukt als Prophylaxe einer Blutung vor einem notwendigen chirurgischen Eingriff (Ng et al. 2016). Die Sinnhaftigkeit von Vollbluttransfusionen bei einer hochgradigen Thrombozytopenie wird aufgrund der kurzen Lebensdauer der Thrombozyten häufig kritisch diskutiert (Putsche und Kohn 2008; Lewis und Meyers 1996), jedoch kann eine Thrombozyten-Transfusion trotz unerheblichen PLT-Zahlanstieg zu einer Besserung der kurzfristigen Gerinnung führen (Callan et al. 2009). Dabei können verschiedene Blutprodukte wie frisches Vollblut, Thrombozyten-reiches Plasma, frisches

Thrombozytenkonzentrat (PC) und kryokonserviertes und lyophilisiertes Thrombozytenkonzentrat (cPC) verwendet werden (Ng et al. 2016). Die Blutprodukte und ihre Eigenschaften sind in Tabelle 2.1 zusammengefasst. Das frische Vollblut wird am häufigsten verwendet (Hux und Martin 2012). Zum Einen ist Vollblut einfach zugänglich und relativ günstig, zum Anderen haben die zugefügten Erythrozyten einen positiven Einfluss auf die Hämostase der thrombozytopenischen Hunde (Callan et al. 2009). Dabei werden die Blutplättchen von dem Zentrum des Blutgefäßes in die Peripherie dispensiert, was den Kontakt mit Endothelzellen, Freisetzung von ADP (Adenosindiphosphat), Aktivierung der Thrombozyten, Aufräumen von endothelialen Stickoxid und Produktion von Thromboxan erhöht (Callan et al. 2009). Die Hauptnachteile des frischen Thrombozyten-Konzentrates sind eine finanziell aufwendige Herstellung und Lagerung (Ng et al. 2016). Dieses Blutprodukt kann nur 4-7 Tage bei 22° C oder 8-10 Tage bei 4° C aufbewahrt werden (Ng et al. 2016; Callan et al. 2009). Zusätzlich wurde beim Hund nach einer wiederholten wöchentlichen Gabe des Thrombozyten-Konzentrates eine sogenannte Thrombozytentransfusion Refraktärität festgestellt (Callan et al. 2009). Hierbei kommt es nach einer Thrombozytentransfusion zu einem nicht ausreichenden und erwünschten PLT-Zahlanstieg des Patienten (Callan et al. 2009). Als Ursachen werden die Entwicklung der Alloimmunität oder nicht immunbedingte Ursachen wie eine Splenomegalie, Blutung, Fieber oder Infektion genannt (Callan et al. 2009). 20 von 21 Hunden (95 %) zeigten die Thrombozytentransfusion Refraktärität nach circa 3 Transfusionen (Callan et al. 2009). Um die Thrombozytentransfusion Refraktärität zu minimieren wird, anhand der weiteren Ergebnisse, eine randomisierte einzelne oder randomisierte gepoolte Blutplättchentransfusion von DLA (Dog Leukocyte Antigen)-passenden Spender empfohlen (Callan et al. 2009). Lyophilisiertes und kryokonserviertes Thrombozytenkonzentrat sind vielversprechende Alternativen zu frischem Thrombozytenkonzentrat, weil sie länger haltbar sind und höhere Blutplättchenkonzentration pro Volumeneinheit erhalten (Ng et al. 2016). Zusätzlich erwähnen Callan et al. weitere Vorteile, wie einen einfachen Transport und sichere Sterilität des lyophilisierten cPCs (Callan et al. 2009). Obwohl das kryokonservierte Thrombozytenkonzentrat kommerziell verfügbar ist, wird es im Vergleich zu anderen Blutprodukten weniger eingesetzt (Ng et al. 2016). Ng et al. haben einen Effekt der Gabe von cPC bei 43 thrombozytopenischen Hunden im Vergleich zur Kontrollgruppe retrospektiv ausgewertet (Ng et al. 2016). Obwohl die Hunde nach Gabe von cPC einen signifikanten Anstieg der PLT-Zahl

zeigten, hatte dieser therapeutische Schritt keinen positiven Effekt auf die Besserung der klinischen Blutung, des Hämatokrits, der Mortalität, auf die Dauer der Hospitalisation oder auf die Überlebensrate (Ng et al. 2016). Keiner von diesen Hunden zeigte eine akute Transfusionsreaktion und das Kryokonservans 6 % DMSO (Dimethylsulfoxid) wurde bei kritisch kranken Tieren gut toleriert (Ng et al. 2016).

Ein Nachteil des lyophilisierten cPC ist die kurze Lebensdauer (Minuten) der rehydrierten Thrombozyten, die zu keinem anhaltenden PLT-Zahlanstieg führt (Callan et al. 2009). Aus diesem Grund sollten die lyophilisierte Thrombozyten präoperativ prophylaktisch nicht eingesetzt werden (Callan et al. 2009).

Tabelle 2.1. Eigenschaften von Thrombozyten-Konzentraten bei verschiedenen Lagerungsbedingungen (Callan et al. 2009)

(cPC = cryokonserviertes Thrombozytenkonzentrat; DMSO = Dimethylsulfoxid; N/D = nicht definiert;

PC = Platelet Concentrate = Thrombozytenkonzentrat)

	Lagerung	Haltbarkeit	Vorteile	Nachteile
Frisches PC	22°C, kontinuierliche milde Bewegung	5 Tage	Optimaler PLT-Zahlanstieg (80 %), Lebensdauer der Thrombozyten (Halbwertszeit 3,8 Tage) und Funktion	Kurze Haltbarkeit, limitierte Verfügbarkeit, Risiko einer bakteriellen Kontamination während Lagerung bei Raumtemperatur
Gekühltes PC	4°C	N/D	Niedriges Risiko einer bakteriellen Kontamination während der Lagerung	Rasch abgebaut aus der Zirkulation
cPC	6% DMSO, -80°C	1 Jahr	Langzeitige Lagerung, direkte Verfügbarkeit	Reduzierter PLT-Zahlanstieg (49 %) und Halbwertszeit (2 Tage), verminderte Thrombozytenfunktion in vitro, trotz Evidenz einer hämostatischen Funktion in vivo
Lyophilisiertes PC	-80°C	mehrere Jahre	Langfristige Lagerung, direkte Verfügbarkeit, Sterilität (Stabilisierung mit Formaldehyd)	Kurze Lebensdauer in vivo (Minuten bei Ratten und Pavianen) Eingeschränkter Einsatz zur Kontrolle einer aktiven Blutung

Zur kausalen Therapie der pIMT stehen verschiedene immunsuppressive Medikamente zur Verfügung, die in der Tiermedizin aus der Humanmedizin empirisch übernommen wurden (Whitley und Day 2011). Ein großes Problem bei der Therapie der pIMT bei Tieren ist die Tatsache, dass der Effekt der Mehrheit der Immunsuppressiva nicht mit klinisch kontrollierten Untersuchungen belegt ist (Nakamura et al. 2012; Whitley und Day 2011; Lewis und Meyers 1996). Ausnahmen sind Vincristin und humanes Immunglobulin, deren Wirkung in klinisch kontrollierten Studien evaluiert wurde (Nakamura et al. 2012). Die verwendeten Immunsuppressiva und ihre Eigenschaften sind in der Tabelle 2.2 zusammengefasst.

Glucocorticoide sind in der initialen Therapie der pIMT aufgrund des stabilen Effektes und der niedrigen Kosten die Therapie der Wahl (Cohn 1997; Lewis und Meyers 1996). Ein positiver Effekt von Glucocorticoiden entsteht aufgrund einer beeinträchtigten Phagozytose der Antikörper-markierten Thrombozyten (Nakamura et al. 2012; Ruiz et al. 1991; Gernsheimer et al. 1989). Andere Mechanismen sind unter Anderem die Inhibition der Antikörperproduktion und ein erhöhtes Thrombozyten-Output, bedingt durch die Hemmung der phagozytierenden Makrophagen im Knochenmark (Nakamura et al. 2012; Ruiz et al. 1991; Gernsheimer et al. 1989). Zusätzlich haben Glucocorticoide eine positive Auswirkung auf die erhöhte kapilläre Resistenz zur Hämorrhagie (Nakamura et al. 2012; Lewis et al. 1995b). Ein großer Vorteil ist ihre schnelle Wirkung – in verschiedenen Studien wird ein PLT-Zahlanstieg (PLT-Zahl $\geq 50 \times 10^9/l$) innerhalb von 1-15 Tagen, mit dem durchschnittlichen Wert von 7 Tagen genannt (Park et al. 2015; Nakamura et al. 2012; Whitley und Day 2011; Putsche und Kohn 2008). Eine Erklärung des schnellen Effekts ist eine Hemmung des Komplements und eine rasche Herabregulation der Fc-Rezeptor Expression der Makrophagen (Whitley und Day 2011). Falls eine Monotherapie mit Glucocorticoiden innerhalb von 3-4 Tagen zu keiner Besserung führt, können weitere zytotoxische Immunsuppressiva zusätzlich eingesetzt werden (Dowling 1995). Weitere Indikation für andere Immunsuppressiva ist die Unverträglichkeit und massive Nebenwirkungen der Glucocorticoiden.

Ciclosporin A ist das Medikament der Wahl zur Behandlung der atopischen Dermatitis und Perianalfisteln (Whitley und Day 2011). In bis jetzt publizierten Studien wurde Ciclosporin A als 2. Medikament zum Prednisolon in der Therapie der pIMT eingesetzt (Putsche und

Kohn 2008). Dabei haben nur 2 von 3 Hunden auf die Therapie angesprochen. Ein PLT-Zahlanstieg (PLT-Zahl $\geq 50 \times 10^9/l$) wurde nach 5 bzw. 9 Tagen beobachtet (Putsche und Kohn 2008).

Mycophenolate Mofetil, ein Vorläufer/Vorstufe der wirksamen Mycophenolsäure (Allison und Eugui 2005), wurde erfolgreich bei verschiedenen immunbedingten Erkrankungen, wie IMHA (West und Hart 2014; Wang et al. 2013; Bacek und Macintire 2011), aplastische Anämie (Nakamura et al. 2012; Yuki et al. 2007), lokale und generalisierte Form von Myasthenia gravis (Nakamura et al. 2012; Abelson et al. 2009; Dewey et al. 2000), immunbedingte Glomerulonephritis (Banyard und Hassett 2001) und immunbedingte Dermatitis (Ginel et al. 2010) eingesetzt. Zu seinen Vorteilen zählt die Möglichkeit der parenteralen Gabe und ein rascher Beginn (2-4 Stunden nach der Verabreichung) der Inhibition von Inosinmonophosphat-Dehydrogenase (Langman et al. 1996). Mycophenolat Mofetil wurde als Monotherapie bei einer Fallserie von 5 Hunden mit pIMT verwendet (Yau und Bianco 2014). Bei diesen Hunden konnte aufgrund der ausgeprägten gastrointestinalen Symptome infolge einer Therapie mit NSAID kein Glucocorticoid eingesetzt werden (Yau und Bianco 2014). Medianwert des PLT-Zahlanstiegs (PLT-Zahl $\geq 50 \times 10^9/l$) war 3 Tage (Bereich von 2 bis 6 Tage) (Yau und Bianco 2014). Die Hunde konnten innerhalb von 2 bis 7 Tagen entlassen werden (Yau und Bianco 2014). Zwei von 5 Hunden zeigten während der Therapie Durchfall und 1 Hund zeigte Inappetenz. Diese Nebenwirkungen sind je doch nach der Dosisreduktion auf unter 10 mg/kg verschwunden (Yau und Bianco 2014). Bei keinem von diesen 5 Tieren wurde während der Therapie eine Veränderung anderer Laborwerte festgestellt (Yau und Bianco 2014).

Azathioprin ist ein zytotoxisches Imidazol-Derivat mit einer Hauptwirkung auf die zelluläre Immunität (Whitley und Day 2011, 2011). In der Behandlung einer pIMT wird Azathioprin in einer Kombinationstherapie mit Glucocorticoiden (Nakamura et al. 2012; O'Marra et al. 2011) und/oder mit Ciclosporin A, Mycophenolat Mofetil, Vincristin und hVIG (humanes intravenöse Immunglobulin) (O'Marra et al. 2011) eingesetzt. Bezüglich der Behandlung der pIMT beim Hund gibt es zu Azathioprin nicht viele Informationen. In der Studie von Putsche und Kohn haben 3 Hunde eine Kombinationstherapie mit Glucocorticoiden erhalten (Putsche und Kohn 2008). Der PLT-Zahlanstieg (PLT-Zahl $\geq 50 \times 10^9/l$) wurde nach 4, 7 bzw. 12 Tagen beobachtet (Putsche und Kohn 2008).

Cyclophosphamid ist ein Alkylierungsmittel, was die DNA quervernetzt (Whitley und Day 2011). Die Effektivität dieses Medikaments wurde leider bei Hunden mit pIMT nicht dokumentiert (O'Marra et al. 2011; Putsche und Kohn 2008; Jans et al. 1990; Jackson und Kruth 1985; Williams und Maggio-Price 1984). In einer prospektiven Studie von Hunden mit IMHA zeigte sich, im Vergleich zu einer Monotherapie mit Prednisolon, kein Benefit einer Kombinationstherapie von Prednisolon und Cyclophosphamid (Mason et al. 2003).

Vincristin wird als ein effektives Medikament bei Patienten mit IMT bezeichnet und wird als Teil einer Kombinationstherapie (mit Glucocorticoiden) angewendet (Greene et al. 1982). In einer prospektiven Studie wurde die Wirkung von Vincristin mit der von hIVIG bei insgesamt 20 Hunden mit einer primären IMT verglichen (Balog et al. 2013). Hier wurde kein signifikanter Unterschied in dem Thrombozytenanzahlanstieg (2,5 Tage) und der Dauer des stationären Aufenthalts (4 Tage versus 5 Tage) zwischen den beiden Gruppen beobachtet. Beide Medikamente wurden gut toleriert (Balog et al. 2013). Die Ähnlichkeit der Ergebnisse wird durch einen gemeinsamen Wirkmechanismus von Vincristin und hIVIG in Form einer verminderten Phagozytose der opsonisierten Thrombozyten erklärt (Balog et al. 2013). Ein Argument, was für Vincristin und gegen hIVIG spricht, sind deutlich niedrigere Kosten (Balog et al. 2013). Eine durch Vincristin gestörte Thrombozytenfunktion wird häufig in der Literatur diskutiert (Whitley und Day 2011; Grau-Bassas et al. 2000; Mackin et al. 1995). Bei Lymphom-Patienten wurde nach Gabe von Vincristin eine *in-vitro* verminderte Thrombozytenaggregation festgestellt (Grau-Bassas et al. 2000). Dagegen haben Mackin, Allen et al. in einer *in-vivo*-Studie keine Auswirkung von Vincristin auf die Thrombozytenfunktion nachgewiesen (Mackin et al. 1995).

Zusätzlich wird bei Patienten mit IMT eine Gabe von Vincristin geladenen Thrombozyten (vincristin-loaded platelet therapy, VLPs) beschrieben (Park et al. 2015; Stasi et al. 2008). Das Grundprinzip dieser Therapie besteht in der Phagozytose von Antikörper-markierten und Vincristin-geladenen Thrombozyten, was zu einer selektiven Aufnahme der Vinca-Alkaloide in die aktivierten Makrophagen führt (Park et al. 2015; Stasi et al. 2008). Park et al. beschreiben die Applikation von Vincristin geladenen Thrombozyten bei 3 Hunden mit einer refraktären pIMT (Park et al. 2015). Alle diese 3 Hunde wurden bereits mit Glucocorticoiden, Mycophenolat Mofetil und/oder mit humanem Immunglobulin ohne Erfolg vorbehandelt (Park et al. 2015). Zwei dieser 3 Hunde haben eine schnelle Besserung nach

Gabe von VLPs gezeigt, der 3. Hund wurde aufgrund einer hochgradigen gastrointestinalen Blutung euthanasiert (Park et al. 2015). Die Autoren sehen einen Vorteil von VLPs in einer selektiven phagozytären Dysfunktion der Makrophagen, die im Vergleich zu reiner Vincristin Injektion länger besteht (Park et al. 2015). Dieses wird durch einen schnellen Abbau von Vincristin aus der Zirkulation mit anschließend nicht ausreichender Bindung argumentiert (Park et al. 2015).

Humanes Immunglobulin ist ein steriles Präparat, welches vorwiegend Immunglobuline der Klasse IgG und Spuren von IgM, IgA, CD4, CD8 und antigenen Molekülen der Leukozyten von ca 1000 humanen Plasmaspendern erhält (Nakamura et al. 2012; Dowling 1995). Aufgrund der schnellen Bindung des hVIGs an den Fc-Rezeptoren der Monozyten und Lymphozyten und folgender Hemmung der Phagozytose wird humanes Immunglobulin bei Therapie-refraktären Hunden mit IMHA und pIMT eingesetzt (Whitley und Day 2011; Nakamura et al. 2008; Bianco et al. 2007; Reagan et al. 1998). Bianco et al. haben in einer prospektiven, doppelt verblindeten und Placebo-kontrollierten Studie die Wirkung von humanem Immunglobulin bei insgesamt 18 Hunden mit einer pIMT ausgewertet. Die Hunde, die hVIG erhalten haben, zeigten einen signifikant schnelleren PLT-Zahlanstieg (3,5 Tage versus 7,5 Tage) und eine kürzere Dauer des stationären Aufenthalts (4 Tage versus 8 Tage) im Vergleich zur Placebo-Gruppe. Zusätzlich haben Hunde nach hVIG-Gabe, obwohl statistisch nicht signifikant, tendenziell weniger Bluttransfusionen erhalten. Allerdings war die Mortalitätsrate innerhalb von 6 Monaten bei beiden Gruppen mit 11,1 % ähnlich (Bianco et al. 2009). Auch in einer Fallserie von 5 Hunden wurde bei 4 Hunden ein schnellerer Thrombozytenzahlanstieg (von $2,5 \times 10^9/l$ auf $50,6 \times 10^9/l$) 24 Stunden nach der Gabe von hVIG beobachtet, 1 Hund zeigte einen PLT-Zahlanstieg auf $66 \times 10^9/l$ erst 9 Tage nach der hVIG-Gabe (Bianco et al. 2007). Weil die Antigenität des hVIGs bei Hunden unbekannt ist, wird als Nebenwirkung eine mögliche akute oder spätere immunologische Reaktion diskutiert (Bianco et al. 2009). In beiden genannten Studien wurden nach der Gabe von hVIG keine lokale oder systemische Nebenwirkungen beobachtet (Bianco et al. 2009; Bianco et al. 2007). In der bereits erwähnten Fallserie wurde sogar auf eine spätere unerwünschte medikamentelle Reaktion 6 Monate nach hVIG Gabe geachtet (Bianco et al. 2009). Insgesamt ist in der Tiermedizin nur ein Fall von Erbrechen während der hVIG-Infusion beschrieben. Argumente, die gegen eine Gabe von hVIG und für

Vincristin sprechen, sind vor allem die höheren Kosten bei gleicher Wirksamkeit (Balog et al. 2013) und ein ethischer Aspekt der Anwendung von humanen Blutprodukten in der Tiermedizin (Whitley und Day 2011).

Zu den selten angewendeten Medikamenten gehört Danazol und Leflunomid. Danazol wird als Teil der Kombinationstherapie mit Glucocorticoiden bei Hunden mit pIMT und IMHA eingesetzt (Whitley und Day 2011; Bloom et al. 1989). Der Wirkstoff konkurriert mit Glucocorticoiden um das Steroid-bindenden Globulin, erhöht damit die Konzentration von freiem Glucocorticoid und ermöglicht die Dosisreduktion von den Glucocorticoiden (Dowling 1995). Ein Nachteil von Danazol ist ein langsames Ansprechen (1 bis 3 Monate) auf die Therapie (Dowling 1995). Trotz der beschriebenen Anwendung wurde leider die Wirksamkeit von Danazol, genauso wie die von Ciclosporin A, Cyclophosphamid und Azathioprin bei Hunden mit IMT nicht mit klinisch kontrollierten Studien belegt (Whitley und Day 2011). Leflunomid ist ein Medikament mit immunmodulatorischer Wirkung. Sein primärer Metabolit Malononitriloamin inhibiert T-Zell- und B-Zellproliferation, hemmt die Bildung von Immunglobulinen und interferiert mit Zelladhäsion (Bianco und Hardy 2009; Gregory et al. 1998). Leflunomid wurde bei 3 Hunden mit pIMT angesetzt, die entweder auf die konventionelle Therapie nicht angesprochen haben oder starke Nebenwirkungen unter Glucocorticoiden entwickelten (Gregory et al. 1998). Alle 3 Hunde haben auf die Therapie mit Leflunomid gut angesprochen, 2 davon haben sogar eine normale PLT-Zahl erreicht (Gregory et al. 1998). Als Nebenwirkungen von diesem Medikament wurde Inappetenz, Lethargie, geringgradige Anämie und gastrointestinale Blutung beobachtet. Allerdings ist die gastrointestinale Blutung nur unter einer Kombinationstherapie mit Glucocorticoiden aufgetreten (Gregory et al. 1998)

Ein weiteres selten eingesetztes Medikament ist das Romiplostim. Dies ist ein neueres Medikament, welches bei Therapie-refraktären Patienten mit IMT in der Humanmedizin eingesetzt werden kann (Kohn et al. 2016; Kuter et al. 2008). Es handelt sich um einen TPO (Thrombopoetin)-Agonisten, ein Peptid, was sich an die extrazelluläre Domäne der Thrombopoetin-Rezeptoren von Megakaryozyten und Thrombozyten bindet. Dieses führt zu einer gesteigerten Thrombopoese und Thrombozytenaktivierung (Kohn et al. 2016). Weil die Wirkung von Romiplostim Dosis-abhängig ist, wird in der Humanmedizin die Do-

sierung dem Schweregrad der Thrombozytopenie angepasst (Kuter et al. 2008). Die Protein-Sequenzen von kaninen und menschlichen TPO-Rezeptoren sind phylogenetisch hochkonserviert, was den Einsatz von Romiplostim bei Hunden erlaubt (Kohn et al. 2016). In der Pilotstudie von Kohn et al. wurde Romiplostim bei insgesamt 5 Hunden mit einer Therapie-resistenten und rezidivierenden IMT (3 Hunde mit pIMT, 2 Hunde mit sIMT) eingesetzt (Kohn et al. 2016). Als initiale Dosis wurde 3-5 µg/kg sc 1 x wöchentlich ausgewählt. Bei 4/5 Hunden wurde ein Thrombozytenanstieg innerhalb von 3-6 Tagen beobachtet, was vergleichbar mit der Wirkung von Vincristin und hIVIGist (Kohn et al. 2016). Bei einem Hund mit Ehrlichiose und Hepatopathie musste die Dosis aufgrund des schlechteren Ansprechens auf 10-13 µg/kg sc 1 x wöchentlich erhöht werden. Romiplostim wurde sehr gut toleriert, bei 4/5 Hunden wurde eine Remission der Erkrankung in der Follow-up Periode von 3-10 Monaten beobachtet. Darüber hinaus könnte Romiplostim als eine schnellwirksame Alternative der konventionellen Therapie bei komplizierten Patienten werden (Kohn et al. 2016). Der hohe Medikamentenpreis könnte jedoch ein limitierender Faktor beim Einsatz in der Tiermedizin sein. Aufgrund der niedrigen Patientenzahl und Inhomogenität der Patientenauswahl (primäre und sekundäre IMT, unterschiedliche Vorbehandlung), sind weitere Studien zum Einsatz von Romiplostim nötig.

Ein weiterer TPO Rezeptor Agonist ist Eltrombopag, der sich aber an die Transmembrandomäne des TPO-Rezeptors bindet (Kohn et al. 2016). Da die Proteinsequenzen der Transmembrandomäne des TPO-Rezeptors bei Menschen und Hunden nicht phylogenetisch hochkonserviert sind, haben sich die Autoren der Pilot-Studie gegen einen Einsatz von Eltrombopag entschieden (Kohn et al. 2016).

Die chirurgische Entfernung der Milz wird häufig bei Patienten mit refraktärer/komplizierter IMT diskutiert und durchgeführt. Obwohl eine Splenektomie durch äußerst unterschiedliche Ansprechraten gekennzeichnet ist (Nakamura et al. 2012, S. 66), wird sie als eine nützliche therapeutische Methode bei Hunden mit refraktärer IMT zusätzlich zur medikamentellen Therapie beschrieben (Jans et al. 1990; Feldman et al. 1985). Das Prinzip der Milzentfernung liegt in der Beseitigung der Milzmakrophagen, die eine wichtige Rolle im Abbau der Antikörper-markierten Thrombozyten aus der Zirkulation spielen (Cines und Blanchette 2002; Wilkerson et al. 2001).

Im Vergleich zu Hunden mit einer immunbedingten hämolytischen Anämie gibt es bezüglich der Hyperkoagulabilität und ihrer Therapie bei Hunden mit IMT nicht viele Informationen. Es ist bekannt, dass Hunde mit IMT eine Hyperkoagulabilität unter der Therapie entwickeln können (O'Marra et al. 2012). In der retrospektiven Auswertung der Therapie und Prädiktoren vom Outcome bei Hunden mit IMT wurde eine Thromboembolie bei 2 von 61 Hunden (3 %) bestätigt (O'Marra et al. 2011). Im ersten Fall handelte sich um eine Thromboembolie der portalen Gefäße. Die PLT-Zahl zu diesem Zeitpunkt lag bei $183 \times 10^9/l$ und der Thrombus wurde erfolgreich mit dem Blutplättchenaggregationshemmer Clopidogrel behandelt (O'Marra et al. 2011). Im zweiten Fall entwickelte der Hund eine Milzvenenthrombose bei einer PLT-Zahl von $194 \times 10^9 /l$ und wurde mit niedrig-dosiertem Aspirin behandelt. Leider wurde dieser Fall im weiteren Follow-up verloren (O'Marra et al. 2011). Die Autoren vermuten, dass ein rapider PLT-Zahlanstieg während der Therapie, vergleichbar mit einer Thrombozytose nach der Splenektomie bei Menschen mit IMT, ein erhöhtes Risiko für Thromboembolien darstellt (O'Marra et al. 2011). Um die Prävalenz einer Thromboembolie und ihrer Therapie bei Hunden mit IMT auszuwerten, sind weitere Studien nötig.

Tabelle 2.2. Medikamente zur kausalen Therapie der pIMT des Hundes nach Häufigkeit der Anwendung aufgelistet (Wallisch und Trepanier 2015; Park et al. 2015; Yau und Bianco 2014; Siak und Burrows 2013; O'Marra et al. 2012; Nakamura et al. 2012; Whitley und Day 2011, 2011, 2011; Bianco et al. 2007; Smith et al. 2007; Allison und Eugui 2005; Boston et al. 2003; Rozanski et al. 2002; Reagan et al. 1998; Catharine et al. 1997; Dowling 1995)

Wirkstoff (Wirkstoffklasse)	Wirkungen	Nebenwirkungen	Dosierung
Prednisolon Dexamethason (Glucocorticoide)	<ul style="list-style-type: none"> - Reduktion der Antigenverbreitung - Reduktion der Fc-Rezeptoren für Immunglobuline an Makrophagen und dendritischen Zellen - Stabilisierung der lysosomalen Membranen - Reduktion der Komplement-Aktivierung - Inhibition der Chemotaxis, Blockade der Prostaglandin- und Leukotrien-Synthese - Direkte Suppression der T- und B-Lymphozyten - Reduzierte Affinität der Antikörper zu Zellmembranepitopen 	<ul style="list-style-type: none"> - Iatrogener Hyperadrenocorticismus - Iatrogene Suppression der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren-Achse - Gastrointestinale Ulzerationen - Steroidhepatopathie - Pankreatitis - Erhöhte Infektionsanfälligkeit und Sepsis - Hyperkoagulabilität - Myotonie 	Prednisolon: 2 x tgl 1-2 mg/kg po Dexamethason: 1 x tgl 0,3 -0,9 mg/kg p.o. Langsame Reduktion der Dosis um 25-50% alle 3-4 Wochen bei stabiler Erkrankung

Wirkstoff (Wirkstoffklasse)	Wirkungen	Nebenwirkungen	Dosierung
Ciclosporin A (Calcineurin-Inhibitor)	<ul style="list-style-type: none"> - Blockierung der Produktion von T-Lymphozyten - Inhibition der Interferon-γ-Bildung und dadurch Hemmung von Phagozytose-Aktivität der Makrophagen - Hemmung der Il-2-Bildung und Zytokin-vermittelten T-Zell-Aktivierung über Transkription-Blockade der entsprechenden Gene - Inhibition der Produktion von Il-3, Il-4, TNF-α und CSF mit anschließender Beeinflussung der Aktivität von Granulozyten, Makrophagen, natürlichen Killerzellen, Eosinophilen und Mastzellen - Reduktion der Antikörper-Bildung 	<ul style="list-style-type: none"> - Gastrointestinale Symptome (Anorexie, Erbrechen, Durchfall) - Gewichtsverlust - Auftreten von Neoplasien (Lymphom, Plattenepithelkarzinom) - Häufiges Vorkommen von sekundären Infektionen - Gingivalhyperplasie - Papillomatose - Hirsutismus - Alopezie 	1 x tgl 5-10 mg/kg p.o.

Wirkstoff (Wirkstoffklasse)	Wirkungen	Nebenwirkungen	Dosierung
Mycophenolat Mofetil/aktiver Wirkstoff Myco- phenolsäure (Inosinmono- phosphat-Dehyd- rogenase-Hem- mer, IMPDH)	<ul style="list-style-type: none"> - Induktion der Apoptose von T-Zellen - Hemmung der T- und B-Zellproliferation und Differenzierung - Suppression der Reifung von dendritischen Zellen - Hemmung der Antikörperbildung - Senken der Expression von IL-1 und gesteigerte Expression von IL-1-Rezeptor-Antagonisten - Inhibition der Glykosylierung und Expression von Adhäsionsmolekülen - Inhibition der Lymphozyten- und Monozytenrekretierung - Hemmung der Stickstoffmonoxid-Produktion von Makrophagen 	<ul style="list-style-type: none"> - Gastrointestinale Symptome - allergische Reaktion nach parenteraler Applikation 	2 x tgl 7,1-14,4 mg/kg p.o.

Wirkstoff (Wirkstoffklasse)	Wirkungen	Nebenwirkungen	Dosierung
Azathioprin (Purinanalog)	<ul style="list-style-type: none"> - Greift in die Purin-Synthese ein mit folgender Inhibition der DNA- und RNA-Synthese - Reduktion der Lymphozytenzahl und T-Zell abhängiger Antikörper-Bildung 	<ul style="list-style-type: none"> - Myelosuppression - Akute Pankreatitis - Hepatopathie - Gastrointestinale Symptome 	1 x tgl 2 mg/kg p.o.
Cyclophosphamid (Alkylans)	<ul style="list-style-type: none"> - Quervernetzung der DNA mit folgender Hemmung der Lymphozyten-Proliferation - Inhibition der zellulären und humoralen Immunität - Hemmung der Phagozytoseaktivität der mononukleären Zellen 	<ul style="list-style-type: none"> - Myelosuppression - Sterile hämorrhagische Zystitis - Gastrointestinale Irritation - Auftreten von Neoplasien 	1 x tgl 50 mg/m ² p.o.
Vincristin (Vinca-Alkaloid)	<ul style="list-style-type: none"> - Hemmung der Thrombozyten-Phagozytose infolge der Störung der Ausbildung von Mikrotubuli in Makrophagen - Hemmung der Antikörper-Bildung - Beschleunigung der Abspaltung der Thrombozyten von Megakaryozyten im Knochenmark - Stimulation der Thrombopoese 	<ul style="list-style-type: none"> - Immunsuppression - Gastrointestinale Symptome (Erbrechen, Durchfall) - Perivaskuläre Nekrose bei paraneuroser Injektion - Periphere Neuropathie 	0,5-0,7 mg/m ² i.v.

Wirkstoff (Wirkstoffklasse)	Wirkungen	Nebenwirkungen	Dosierung
Danazol (Synthetisches Androgen)	<ul style="list-style-type: none"> - Senken der Expression von Fc-Rezeptoren der Makrophagen - Senken der Konzentration von zirkulierenden und an die Zellen gebundenen Antikörper - Stabilisierung der erythrozytären Membrane 	<ul style="list-style-type: none"> - Hepatotoxizität - Gewichtszunahme - Zunahme der Muskelmasse 	3 x tgl 4 mg/ kg p.o.
Humanes Immunglobulin (Immunglobulin Klasse IgG, IgM, IgA; CD4, CD8 und humane leukozytäre Antigen- gene)	<ul style="list-style-type: none"> - Antikörper-Blokade der Fc-Rezeptoren der Makrophagen und verminderte Entfernung der Antikörper-markierten Blutzellen aus der Zirkulation - Modifizierung der Komplement-Aktivierung - Hemmung der Antikörper-Bildung und -Bindung 	<ul style="list-style-type: none"> - Erbrechen - Hyperkoagulabilität mit möglicher Thromboembolie - Nausea, Kopfschmerzen, Erbrechen, Nierenversagen, Thrombose, mögliche Übertragung von infektiöser Erkrankung (Humanmedizin) 	0,5-1 mg/kg als i.v. Infusion über 6-12 Stunden

2.7 Prognose

Bei Hunden mit sIMT hängt die Prognose vor allem von der Therapierbarkeit der Grunderkrankung ab. Die Mortalitätsrate bei Hunden mit pIMT liegt je nach Studie ($n \geq 18$) zwischen 10 % und 29 % (Scuderi et al. 2016; Balog et al. 2013; O'Marra et al. 2011; Bianco et al. 2009; Putsche und Kohn 2008; Jackson und Kruth 1985; Williams und Maggio-Price 1984). Weil verschiedene Autoren einen unterschiedlichen Wert der PLT-Zahl (unter $50 \times 10^9/l$ – $150 \times 10^9/l$) für einen Relaps der Erkrankung eingeben, liegt die Rückfallrate der IMT unter der Therapie je nach Studie zwischen 26 % - 47 % (Scuderi et al. 2016; Putsche und Kohn 2008; Jans et al. 1990). Dazu ist die Variabilität der genannten Mortalitätsrate und Relapsrate durch die von Studie zu Studie verschiedenen Therapieprotokolle, unterschiedlicher Patientenzahlen und uneinheitlich festgelegten Verlaufskontrollen beeinflusst. Jans et al. haben nachgewiesen, dass Alter, Geschlecht, Rasse, PLT-Zahl am Tag der Vorstellung und Dauer der Normalisierung der PLT-Zahl keinen Einfluss auf das Outcome der Erkrankung haben (Jans et al. 1990). Im Vergleich zu IMHA Patienten ist bei IMT im Hinblick auf die prognostischen Faktoren relativ wenig bekannt (Ke et al. 2015; O'Marra et al. 2011).

In einer 2018 publizierten Pilotstudie schlägt ein Scoring-System DOGIBAT (daily canine bleeding assessment tool) vor. Das Ziel ist, die Blutungstendenz bei Hunden mit einer Thrombozytopenie objektiv zu charakterisieren und damit auch die Prognose und das Ansprechen auf die Therapie einzuschätzen (Makielski et al. 2018). Dabei wird an verschiedenen körperlichen Lokalisationen (Haut, Blutung aus einer Punktionstelle, Maulschleimhaut, Auge, Nasenlöcher, gastrointestinaler Trakt, Harntrakt, respiratorischer Trakt und Gehirn) die Blutungstendenz von 0-2 bewertet und anschließend, wird aufgrund der Gesamtpunktzahl der Schweregrad der Blutung eingestuft (Makielski et al. 2018). Die Autoren haben diese Punktebewertung an 61 Hunden mit einer Thrombozytopenie (34 Hunde mit pIMT, 17 Hunde mit sIMT und 10 Hunde mit einer Thrombozytopenie anderer Ursache) ausprobiert (Makielski et al. 2018). Die Ergebnisse zeigen eine inverse Korrelation zwischen Blutungsscore und PLT-Zahl (niedrige PLT-Zahl ist mit einem höheren Blutungsscore assoziiert). Obwohl die initiale PLT-Zahl keine direkte Aussage zur Prognose der Erkrankung treffen konnte, korrelierten die DOGIBAT-Ergebnisse mit der Anzahl notwendiger Bluttransfusionen, der Dauer des stationären Aufenthalts und dem Überleben bis zur Entlassung bei Hunden mit pIMT signifikant (Makielski et al. 2018). In der retrospektiven

Auswertung der 71 Hunden bezüglich der Therapie und Outcome der pIMT wurde nachgewiesen, dass das Auftreten von Meläna zum Zeitpunkt der Erstvorstellung mit einer niedrigeren Chance aufs Überleben verbunden ist (O'Marra et al. 2011). Mit der Meläna hängen auch die Laborveränderungen der klinischen Chemie zusammen – eine Hypoproteinämie und erhöhte Harnstoffkonzentration, die damit als negativ-prognostischer Faktoren genannt werden (Park et al. 2015). Obwohl nicht statistisch signifikant zeigten Patienten mit einer Azotämie infolge der gastrointestinalen Blutung, Dehydratation oder einer gleichzeitigen Nierenerkrankung eine erhöhte Mortalität (O'Marra et al. 2011). In der Auswertung der Befunde einer Knochenmarkuntersuchung wird eine megakaryozytäre Hypoplasie als ein negativer prognostischer Faktor von verschiedenen Autoren diskutiert (O'Marra et al. 2011; Miller und Lunn 2007; Williams und Maggio-Price 1984). In der Studie von Miller und Lunn wurde bei 7 von 58 Knochenmarkuntersuchungen von Hunden mit IMT eine megakaryozytäre Hypoplasie festgestellt (Miller und Lunn 2007). Obwohl die megakaryozytäre Hypoplasie in diesem Fall nicht genau definiert wurde, zeigten die 7 Hunde kein schlechteres Outcome bezüglich Überlebenszeit und Dauer der Normalisierung der Thrombozytenzahl (Miller und Lunn 2007). In einer anderen Studie dauerte die Thrombozytenzahlnormalisierung bei Hunden mit megakaryozytärer Hypoplasie länger, wobei die Mehrheit der Hunde zum Zeitpunkt der Knochenmarkentnahme bereits unter immunsuppressiver Therapie stand (O'Marra et al. 2011).

Bezüglich der Therapieregime wurde in 3 verschiedenen Studien kein signifikanter Unterschied in Mortalitätsrate und Relapsrate zwischen Hunden, die eine Monotherapie mit Glucocorticoiden erhielten und Hunden die eine Kombinationstherapie (Glucocorticoide + Vincristin, Ciclosporin A, Mycophenolat Mofetil, Azathioprin) erhielten, beobachtet (Scuder et al. 2016; O'Marra et al. 2011; Putsche und Kohn 2008). Jans et al. haben dokumentiert, dass sechs von acht Hunden die ein Thrombozyten-reiches Plasma (PRP) erhalten haben, im Vergleich zu anderen sieben Hunden keinen Relaps zeigten (Jans et al. 1990). Allerdings hatte die Gabe von Thrombozyten-reichem Plasma keinen Einfluss auf die Dauer der Normalisierung der PLT-Zahl (Jans et al. 1990). Zusammengefasst ist die Prognose der primären IMT aufgrund der systemischen Auswirkung, Komplikationen in Form von Blutung oder Nebenwirkungen der medikamentellen Therapie wie gastrointestinale Ulzerationen, Hepatotoxizität, sekundäre Infektionen und Hyperkoagulabilität als vorsichtig zu bezeichnen (Pritchard et al. 2016; Wallisch und Trepanier 2015; Siak und Burrows 2013;

O'Marra et al. 2012; Smith et al. 2007; Boston et al. 2003). Immunbedingte Thrombozytopenie ist mit einer langzeitigen Therapie und mit relativ hoher Rezidivrate verbunden. Um die Prognose genauer einzuschätzen sind weitere Studien nötig.

3 Eigene Untersuchungen

3.1 Material und Methoden

3.1.1 Studienplan

Bei dem Vorhaben handelte es sich um eine retrospektive Auswertung der Patientenakten von Hunden, die als Patienten in der Klinik für Kleintiere, Justus-Liebig-Universität Gießen, mit einer immunbedingten Thrombozytopenie in den Jahren von 2010 bis 2015 diagnostiziert wurden. Die Auswahl erfolgte einerseits über das Patientenverwaltungssystem „EasyVet“ (VetZ GmbH, Isernhagen, Deutschland) mit Hilfe der programminternen Filterfunktion. Dafür wurden die Diagnosen anhand des Diagnosekatalogs, welcher auf den VeNom Kodierungen basiert (O'Neill et al. 2017), auf „Thrombozytopenie“ hin durchsucht. Andererseits wurde im Praxisprogramm „EasyVet“ (VetZ GmbH, Isernhagen, Deutschland) im Feld „Entlassungsberichte“ nach dem Wort „Thrombozytopenie“ gesucht. Einschlusskriterien waren:

- 1) vollständige Krankenakte
- 2) Thrombozytopenie mit Thrombozytenzahl $< 150 \times 10^9/l$

Eingeschlossen wurden auch Hunde, bei denen zusätzlich eine Anämie (mit Hämatokrit $< 0,35 l/l$), eine Neutropenie (neutrophile Granulozyten $< 2,7 \times 10^9/l$) oder eine Panzytopenie (Thrombozytenzahl $< 150 \times 10^9/l$, Hämatokrit $< 0,35l/l$ und neutrophile Granulozyten $< 2,7 \times 10^9/l$) vorlag.

Ausgeschlossen wurden Hunde, bei denen zusätzlich Hinweise auf eine Koagulopathie oder systemische Gerinnungsstörung vorlagen (Bateman et al. 1999). Hunde der Rassen Cavalier King Charles Spaniel, Norfolk und Cairn Terrier, Greyhounds und Akita Inu wurden aufgrund der, durch hämatologische Blutuntersuchung bestätigten, idiopathischen Makrothrombozytopenie ebenfalls ausgeschlossen (Hayakawa et al. 2016; Singh und Lamb 2005; Cowan et al. 2004; Brown et al. 1994).

Anhand der Ergebnisse von weiterführenden Untersuchungen (Röntgen von Thorax und Abdomen, sonographische Untersuchung des Abdomens, Blutuntersuchung auf Infektionserkrankungen, zytologische Untersuchung des Knochenmarks) wurden die Hunde in die Gruppe der pIMT oder sIMT eingeteilt. Die Diagnose einer pIMT wurde erhoben, wenn

sich anhand der erwähnten Diagnostik keine Anzeichen auf eine zugrunde liegende Erkrankung ergaben. Weil die Impfung in einer retrospektiven Untersuchung keinen Einfluss auf die Entstehung einer IMT hatte (Huang et al 2012), wurde der Impfstatus zur Einteilung in eine sIMT nicht berücksichtigt.

3.1.2 Patientendaten

3.1.2.1 *Signalement, Anamnese und klinische Untersuchung*

Die herausgefilterten Patientenakten wurden händisch auf Daten aus Signalement, Anamnese und klinischer Untersuchung kontrolliert und in eine Excel Tabelle überführt. Um eine statistische Auswertung zu ermöglichen, wurden sie wie in Tabelle 3.1, 3.2 und 3.3 zusammengefasst kategorisiert.

Tabelle 3.1. *Signalement - statistisch ausgewertete Kriterien*

Parameter	Antwortmöglichkeiten/Graduierung/Einheit
Alter	in Jahren
Geschlecht	m (männlich) w (weiblich) mk (männlich kastriert) wk (weiblich kastriert)
Rassetyp	Toy Rasse kleine Rasse mittlere Rasse große Rasse Riesenrasse

Tabelle 3.2. Anamnese - statistisch ausgewertete Kriterien

Parameter	Antwortmöglichkeiten/Graduierung/Einheit
Apathie	ja/nein
Durchfall	ja/nein
Erbrechen	ja/nein
Inappetenz/Anorexie	ja/nein
Fieber	ja/nein
Verfärbter Urin/Hämaturie	ja/nein
Meläna	ja/nein
Gewichtsverlust	ja/nein
PU/PD	ja/nein
Blutung	ja/nein
Erkrankungsdauer	in Tagen
Vorbehandlung	ja/nein
	Antibiotika (Wirkstoffgruppe)
	Kortikosteroide
	NSAID
	Sonstige Medikamente
Impfstatus	ja/nein
Auslandsanamnese	ja/nein

Tabelle 3.3. *Klinische Untersuchung - statistisch ausgewertete Befunde*

Parameter	Antwortmöglichkeiten/Graduierung/Einheit
Allgemeinbefinden	ungestört
	geringgradig gestört
	mittelgradig gestört
	hochgradig gestört
Atmung	Züge/Min
Tachypnoe	ja: > 30/Min (Baumgartner et al. 2009)
verschärfte Lungenauskultation	ja/nein
Temperatur	° C
Fieber/Hyperthermie	ja: > 39,4° C (Baumgartner et al. 2009)

3.1.2.2 Labordiagnostik

3.1.2.2.1 Hämatologie

Die hämatologischen Parameter wie Leukozytenzahl (WBC), Differentialblutbild, Erythrozytenzahl (RBC), Hämatokrit (Hkt), Hämoglobinwert (Hb), absolute Retikulozytenzahl, Erythrozytenindizes (MCV, MCH, MCHC und RDW) und Thrombozytenzahl (PLT) wurden am Tag der Vorstellung des Patienten mittels der jeweils zur Verfügung stehenden Hämatologie-Geräte bestimmt. Am Werktag wurde das vollautomatische Hämatologiesystem ADVIA® 120 bzw. 2120 (Siemens Healthcare Diagnostics GmbH, Eschborn, Deutschland) verwendet. Während des Not- und Nachtdienstes wurde das Scil Vet ABC® (scil animal care company GmbH, Viernheim, Deutschland) und ab 2012 das Gerät IDEXX Procyte Dx® (IDEXX GmbH, Ludwigsburg, Deutschland) benutzt. Bei Hunden, für die eine aktuelle Blutuntersuchung (nicht mehr als 24 Stunden alt) durch den überweisenden Tierarzt vorlag, wurde die hämatologische Untersuchung nicht wiederholt. Die von dem überweisenden Tierarzt erhobenen Parameter wurden dann in die statistische Auswertung übernommen. Zur Analyse wurde EDTA-Vollblut verwendet. Die Proben wurden aus der *Vena cephalica antebrachii* oder der *Vena saphena entnommen*. Die gerätespezifischen Referenzwerte für den Hund für die Geräte ADVIA® 120 bzw. ADVIA® 2120 sind in Tabelle 3.4 aufgeführt.

Tabelle 3.4. Hämatologische Referenzwerte des Hundes für den ADVIA® 120 (Moritz et al. 2004) bzw. ADVIA® 2120

Parameter	Referenzbereich	Referenzbereich	Einheit
	ADVIA® 120	ADVIA® 2120	
WBC	5,84-20,26	5,48-13,74	10 ⁹ /l
Neutrophile	4,27-9,06	2,78-8,73	10 ⁹ /l
Lymphozyten	2,04-4,66	0,72-4,71	10 ⁹ /l
Monozyten	0,24-2,04	0,06-0,83	10 ⁹ /l
Eosinophile	0,10-1,20	< 1,47	10 ⁹ /l
Basophile	0,01-0,08	0-0,11	10 ⁹ /l
RBC	5,68-9,08	5,64-8,30	10 ¹² /l
Hämoglobingehalt	8,55-12,65	8,06-12,21	mmol/l
Hkt (berechnet)	0,42-0,62	0,39-0,56	l/l
Retikulozytenzahl absolut	10,92-110,96	0-110	10 ⁹ /l
MCV	62,7-74,56	62,61-73,50	l/l
RDW	12-13,5	10,76-12,80	%
MCH (berechnet)	1,3-1,5	1,35-1,62	fmol/l
MCHC (berechnet)	19,6-21,3	20,82-23,53	mmol/l
PLT	173,05-486,50	150-500	10 ⁹ /l

3.1.2.2.2 **Blutausstrich**

Eine mikroskopische Untersuchung des Blutausstriches erfolgte vor allem zum Ausschluss einer Pseudothrombozytopenie und zum Nachweis von Blutparasiten. Bei Patienten mit zusätzlicher Anämie (Hämatokrit < 0,35 l/l) erfolgte auch eine Beurteilung der Erythrozytenmorphologie und des Regenerationsgrades. Wiesen die Ergebnisse der automatisierten Blutuntersuchung (s. voriges Kapitel) auf eine Linksverschiebung oder Normoblasten hin, wurde anhand des Blutausstriches eine manuelle Überprüfung und gegebenenfalls Korrektur des Differentialblutbildes durchgeführt. Hierfür wurden die Objektträger nach Lufttrocknung mit Pappenheim-Färbung (May-Grünwald-Giemsa) gefärbt. Die Beurteilung erfolgte mittels eines Lichtmikroskops unter 1000facher Vergrößerung im Ölimmersionsfeld durch die Mitarbeiter der klinischen Pathophysiologie und klinischen Labordiagnostik der Klinik für Kleintiere, JLU Gießen. Zur Anfertigung des manuellen Differentialblutbildes wurden 100 Leukozyten differenziert. Die Normoblastenzahl wurde pro 100 Leukozyten angegeben. Die Beurteilung der Erythrozytenmorphologie (wie z.B. Polychromasie, Anisozytose) wurde semiquantitativ durchgeführt. Die Abstufung einer potentiellen Sphärozytose und entsprechende Grenzwerte sind der Tabelle 3.5 zu entnehmen. Eine Anämie wurde ab einer Retikulozytenzahl > 110 x 10⁹/l als regenerativ eingestuft (Weiss und Tvedten 2012; Tvedten und Willard op.2012; Moritz et al. 2004).

Tabelle 3.5. *Sphärozyten-Schätzung im Blutausstrich (Weiss und Tvedten 2006)*

Grad der Sphärozytose	Sphärozyten pro Gesichtsfeld	Sphärozyten in %
+	5-10	2-4
++	11-50	4-20
+++	51-150	20-60
++++	>150	>60

3.1.2.2.3 Autoagglutination

Bei Hunden mit einer zusätzlichen Anämie (Hämatokrit $< 0,35$ l/l) wurde die Blutprobe auf eine Autoagglutination getestet. Hierbei wurde ein Tropfen des EDTA-Vollblutes zusammen mit 1-3 Tropfen einer 0,9%igen Kochsalzlösung auf einem Objektträger vermischt und auf eine persistierende Agglutination untersucht. Bei einem positiven Befund wurde das EDTA-Vollblut bei 10000 Drehungen über 1 Minute zentrifugiert und die sedimentierten Erythrozyten vom EDTA-Plasma getrennt. Anschließend wurden die Erythrozyten mit isotoner Kochsalzlösung in ansteigendem Verhältnis (1:1, 1:2, 1:3) vermischt und unter dem Mikroskop auf eine persistierende Agglutination untersucht. Als Autoagglutinationspositiv wurde die Blutprobe gewertet, wenn die Erythrozyten trotz dem dreimaligen Waschen, verklumpt sind.

3.1.2.2.4 *Klinische Chemie*

Die Organparameter sowie die Elektrolyte wurden bei fast allen Hunden mittels des Laborgerätes ABX Pentra 400® (Horiba ABX, Stuttgart, Deutschland) aus heparinisiertem Plasma gemessen. Bei Hunden, von denen bereits eine blutchemische Untersuchung des überweisenden Tierarztes vorlag, wurde dieser diagnostische Schritt nicht wiederholt und die vom Haustierarzt erhobenen Daten sind in die Statistik eingeflossen. Diese Untersuchungen erfolgten durch externe Labors (LABOKLIN Labor für klinische Diagnostik GMBH & CO.KG, Bad Kissingen, Deutschland, IDEXX Vet Med Labor GmbH, Ludwigsburg, Deutschland, Synlab.vet, Leverkusen, Deutschland). Statistisch wurden die Parameter Harnstoff, Kreatinin, Natrium, Kalium, Totalprotein, Albumin, Globulin, ALT, ALP und Bilirubin ausgewertet. Die – unabhängig von der Bestimmungsmethode – verwendeten Referenzbereiche für die genannten Laborparameter sind in Tabelle 3.6 aufgelistet.

Tabelle 3.6. Referenzbereiche der klinisch-chemischen Blutparameter bei Hunden für das Gerät ABX Pentra 400®

Parameter (Einheit)	Referenzbereich	Einheit
Albumin	29,6-37,01	g/l
ALT	0-85	U/l
AP	0-130	U/l
Bilirubingesamt	0-3,6	µmol/l
Calcium ionisiert	1,23-1,43	mmol/l
Chlorid	104-112	mmol/l
Cholesterin	3,3-8,6	mmol/l
Creatinkinase	< 143	(U/l)
Gesamteiweiß	55,3-69,84	g/l
GLDH	0-9,9	U/l
Globulin	22,9 -37,01	g/l
Glukose	3,3-6,53	mmol/l
Harnstoff	3,3-9,82	mmol/l
Kalium ionisiert	3,35-4,37	mmol/l
Kreatinin	53-122	µmol/l
Magnesium ionisiert	0,47-0,63	mmol/l
Natrium ionisiert	141-146	mmol/l
Phosphat	0,79-2,1	mmol/l
Triglyceride	0,08-0,75	mmol/l

3.1.2.2.5 Harnstatus

Bei Hunden mit einer Polyurie und Polydipsie, Pigmenturie oder Azotämie wurde eine Urinuntersuchung durchgeführt. Aufgrund der Thrombozytopenie und dem damit verbundenem Blutungsrisiko wurde auf eine Zystozentese verzichtet. Der Urin wurde mittels eines Harnkatheters gewonnen oder während des Urinabsatzes des Hundes aufgefangen. Die Urinuntersuchung erfolgte mit Hilfe eines Harnteststreifens (Combur²Test[®], Roche Diagnostics GmbH, Eschborn, Deutschland) oder des halbautomatischen Harnanalysegerätes Clinitek Status[®] (Siemens Healthcare Diagnostics GmbH, Eschborn, Deutschland). Das spezifische Gewicht des Urins wurde mittels eines Refraktometers bestimmt. Bei abnormalen Befunden (Hypo- oder Isostenurie, Hämaturie, Proteinurie oder abnormaler pH-Wert) wurde nach Zentrifugation (806 g, 10 Minuten) des Urins und Dekantieren des Überstandes ein Harnsediment angefertigt. Das Präparat wurde mit einem Lichtmikroskop bei 400facher Vergrößerung untersucht. Ein Urin-Protein-Kreatinin-Quotient (U-P/C) wurde beim Vorliegen einer Proteinurie mittels des Laborgerätes ABX Pentra 400[®] (Horiba ABX, Stuttgart, Deutschland) bestimmt. Ab Sommer 2014 wurde der U-P/C Quotient als Teil des Harnprofils automatisch mitgemessen.

3.1.2.2.6 **Plasmatische Gerinnung**

Bei Hunden mit klinisch ausgeprägter Blutungsneigung und Verdacht auf eine disseminierte intravasale Gerinnung erfolgte eine Bestimmung der Prothrombinzeit und der aktivierten partiellen Thromboplastinzeit aus Zitratplasma. Dazu wurde an Werktagen das Gerät STA Compact® (Roche Diagnostics GmbH, Mannheim, Deutschland) verwendet. Im Bereitschaftsdienst wurden PT und aPTT direkt nach der Blutentnahme aus Zitrat-Vollblut mit Hilfe des IDEXX Coag DX™ (IDEXX GmbH, Ludwigsburg, Deutschland) und QuickVet® Analyser (scil animal care company GmbH, Viernheim, Deutschland) gemessen. Die Referenzbereiche für die verwendeten Laborgeräte sind in Tabelle 3.7 aufgeführt.

Tabelle 3.7. *Gerätespezifische Referenzbereiche für STA Compact®, IDEXX Coag DX™ und QuickVet® Analyser (sec. = Sekunde)*

Gerät	PT (sec.)	aPTT (sec.)
STA Compact®	6,52-8,16	9,85-14,22
IDEXX Coag DX™	11-17	72-102
QuickVet® Analyser	14-19	75-105

3.1.2.2.7 **Entzündungsparameter (CRP, Blutsenkung, Fibrinogen)**

Um das Ausmaß der systemischen Entzündungsreaktion zu bestimmen, standen Messungen von verschiedenen Entzündungsparametern zur Verfügung. Zum einen handelte es sich um das C-reaktive Protein (CRP), welches im Heparinplasma mit Hilfe des canin-spezifischen, turbidimetrischen Immunassays mittels ABX Pentra 400 gemessen wurde (Hindenberg et al. 2017). Dieser Parameter wurde seit Sommer 2014 routinemäßig bestimmt.

Des Weiteren erfolgte die Messung der Blutsenkungsgeschwindigkeit in Natriumzitratblut mittels der Westergren-Methode (Makro-Schnellmethode mit um 60° geneigter Pipette).

Fibrinogen, ein Parameter der chronischen Entzündungsreaktion beim Hund, wurde aus Zitratplasma mittels des STA Compact® bestimmt. Alle Entzündungsparameter mit ihren Referenzintervallen sind in Tabelle 3.8 zusammengefasst.

Tabelle 3.8. *Gerätspezifische Referenzbereiche für Entzündungsparameter C-reaktives Protein, Blutsenkung und Fibrinogen*

Parameter	Referenzbereich	Verwendetes Gerät
C-reaktives Protein	0-14,9 µg/l	ABX Pentra 400®
Blutsenkung	20-40 mm/30 Min.	Westergren-Methode
Fibrinogen	1,21-3,03 g/l	STA Compact®

3.1.2.2.8 Thromboelastogramm

Um die gesamte Gerinnungsaktivität zu überprüfen, wurde während des stationären Aufenthalts in manchen Fällen ein Thromboelastogramm geschrieben. Die Messung erfolgte aus Zitratvollblut am Gerät Thromboelastograph TEG® der Firma Haemonetics Corporation, Braintree, MA, USA (Bauer et al. 2009a).

3.1.2.2.9 D-Dimere

Bei Hunden mit Verdacht auf eine disseminierte intravasale Gerinnung wurden zusätzlich D-Dimere aus Zitratplasma bestimmt. Die Messung erfolgte mit Hilfe des Laborgerätes STA Compact. Als erhöht wurde ein Wert von $\geq 0,1$ µg/dl angesehen (Eralp Inan 2011; Bauer et al. 2009b).

3.1.2.2.10 Thrombozyten-Antikörper

Bei einigen Hunden erfolgte ein Nachweis von gegen ihre Thrombozyten gerichteten Antikörpern mittels einer Durchflusszytometrie durch die Arbeitsgruppe Immunologie der Tierärztlichen Hochschule Hannover. Dafür wurden 5 ml EDTA-Vollblut des Patienten und 5 ml EDTA-Vollblut von einem Kontrollhund ohne Thrombozytopenie verwendet. Blutproben des thrombozytopenischen Hundes und des Kontrolltieres wurden über Nacht verschickt und innerhalb von 16 bis 24 Stunden nach der Blutentnahme untersucht.

3.1.2.2.11 Coombs Test

Bei manchen Hunden mit Hinweis auf eine immunbedingte Hämolyse (Nachweis von Sphärozyten im Blutausschlag, persistierende Autoagglutination) erfolgte ein Coombs-Test. Der Test wurde durch die Arbeitsgruppe Immunologie der Tierärztlichen Hochschule

Hannover durchgeführt. Zur Untersuchung wurden 2 ml EDTA-Vollblut benutzt. Die Blutproben wurden auf das Vorliegen von Immunglobulin G und M und von dem Komplementelement C3b überprüft. Der Warmansatz bei 37° C erfolgte routinemäßig, der Kälteansatz bei 4° C wurde nur in Einzelfällen durchgeführt. Die Ergebnisse des Tests hatten ausschließlich qualitativen Charakter. Ab 2015 wurde im Zentrallabor des Fachbereiches Veterinärmedizin der Justus-Liebig-Universität der Schnelltest Canine Quick Test DAT® (Alvedia, Limonest, Frankreich) mit EDTA-Vollblut durchgeführt, um eine immunbedingte Hämolyse zu differenzieren (Caviezel et al. 2014).

Bei einigen Hunden wurden die Untersuchungsergebnisse von externen Labors (Biocontrol, Ingelheim; IDEXX Vet Med Labor GmbH, Ludwigsburg; synlab.vet, Leverkusen; Laboklin, Bad-Kissingen; Alomed, Radolfzell –Alle Deutschland) in die statistische Auswertung übernommen.

3.1.2.2.12 Knochenmarkuntersuchung

Als Indikation für eine Knochenmarkuntersuchung wurde eine unklare Ätiologie der Thrombozytopenie sowie zusätzlich eine hochgradige aregenerative Anämie oder Panzytopenie angesehen. Die Probenentnahme erfolgte in Kombination von Sedation und lokaler Anästhesie nach gründlicher Desinfektion aus dem *Tuberculum majus humeri* oder der *Spina iliaca dorsalis cranialis*. Die Proben wurden nach May-Grünwald-Giemsa (Pappenheim-Färbung) gefärbt und mikroskopisch durch die Mitarbeiter der klinischen Pathophysiologie und klinischen Labordiagnostik der Klinik für Kleintiere, JLU Gießen untersucht.

3.1.2.2.13 Infektionserkrankungen

Anhand des Vorberichts (Zeckenbefall, Auslandsanamnese), der klinischen Symptome, Befunde der weiteren Diagnostik und nach Ermessen des behandelnden Tierarztes wurde auf mögliche auslösende Infektionserkrankungen (Anaplasmose, Angiostrongylose, Babesiose, Ehrlichiose, Dirofilariose, Leishmaniose und Leptospirose) getestet. Bei einem akuten Verlauf der Krankheit erfolgte ein direkter Nachweis der Infektion (PCR aus dem EDTA-Vollblut); bei eher chronischem Verlauf wurden die Antikörper gegen die Erreger aus dem Serum bestimmt. Bis zum 31.7.2010 wurde die Bestimmung der Anaplasmen- und/oder Ehrlichien-DNA (TaqMan-PCR) durch das veterinärmedizinische Labor der Uni-

versität Zürich durchgeführt. Ab dem 1.8.2010 erfolgte die PCR auf Anaplasmen zusammen mit der PCR auf Babesien durch das kommerzielle Labor Biocontrol (Ingelheim, Deutschland). Serologische Untersuchungen auf eine Ehrlichiose, Leishmaniose und Leptospirose erfolgten am Institut für Parasitologie und am Institut für Hygiene der Tiere der Universität Gießen. Bei manchen Hunden wurde der kombinierte Schnelltest SNAP® 4Dx® Plus der Firma IDEXX Vet-Med-Labor (Ludwigsburg, Deutschland) zum Nachweis der Antikörper gegen *Borrelia burgdorferi sensu lato*, *Ehrlichia canis*, *Anaplasma phagocytophilum*, *Anaplasma platys* und *Dirofilaria immitis* Antigen verwendet. Die Untersuchung erfolgte aus dem EDTA-Vollblut, Plasma oder Serum der Hunde.

Die Ergebnisse von Hunden, bei denen bereits Befunde der Infektionserkrankungen des überweisenden Tierarztes vorlagen, flossen in die Statistik ein.

3.1.2.3 Bildgebung

In Rahmen der weiteren Diagnostik wurde bei der Mehrheit der Hunde eine röntgenologische Untersuchung des Thorax und Abdomens durchgeführt. Dieses erfolgte mit Hilfe der Röntgenanlage Astar_x X-Star 14 (Comet, Liebefeld-Bern, Schweiz) und des digitalen Detektors Canon CXDI (Canon Europa N.V., Amstelveen, Niederlande). Standardmäßig wurden Röntgenaufnahmen in zwei Ebenen (Thorax: laterolateral und dorsoventral, Abdomen: laterolateral und ventrodorsal) angefertigt. Bei der Mehrheit der Hunde wurde eine sonographische Untersuchung des Abdomens durchgeführt. Diese erfolgte mit Hilfe der Geräte Toshiba PowerVision 8000 (Toshiba Medical Systems GmbH, Neuss, Deutschland) oder GE Logiq 9 (GE Healthcare, München, Deutschland) in der Abteilung der Radiologie der Klinik für Kleintiere, Chirurgie, der Justus-Liebig-Universität Gießen. Eine Fein-nadelaspiration sonographisch veränderter Organe erfolgte bei Hunden, die keine klinischen Hinweise auf eine spontane Blutung gezeigt hatten und die eine Thrombozytenzahl von mehr als $50 \times 10^9/l$ Thrombozyten aufwiesen (Williams und Maggio-Price 1984; Wilkins et al. 1973).

3.1.2.4 Therapie

Bei Anzeichen einer Hypovolämie und/oder Dehydratation wurden alle Hunde mit einer Infusionstherapie mit Vollelektrolytlösungen (Sterofundin Vollelektrolytlösung®, Firma Braun) stabilisiert. Bei unkontrollierter Blutung und Hämolyse mit folgender klinisch relevanter Anämie erhielten Hunde eine Bluttransfusion in Form von Erythrozytenkonzentrat, Vollblut oder Plasma.

Die kausale Therapie wurde nach Diagnosestellung und individuellem Ermessen des behandelnden Tierarztes entschieden. Unbehandelte Hunde mit pIMT erhielten eine immunsuppressive Therapie mit Prednisolon (2 mg/kg/Tag i.v./p.o. in ausschleichender Dosierung). Hunde, die ungenügendes Ansprechen auf Prednisolon zeigten, bereits mit Prednisolon vorbehandelt waren oder einen schwerwiegenden Verlauf der Erkrankung hatten, bekamen ein zweites Immunsuppressivum in Form von Ciclosporin A (mit einer Tagesdosis von 5-10 mg/kg p.o.), Mycophenolat Mofetil (mit einer Tagesdosis von 10-20 mg/kg p.o.) oder Azathioprin (1 x täglich 2 mg/kg p.o.). Hunde mit einer therapieresistenten pIMT haben zusätzlich eine Infusion mit humanem Immunglobulin (0,6-1 g/kg i.v.) erhalten (Balog et al. 2013; Spurlock und Prittie 2011; Bianco et al. 2009; Bianco et al. 2007). Nach klinischem Ermessen wurde Hunden, die eine hochgradige Thrombozytopenie zeigten (Thrombozytenzahl unter $40 \times 10^9/l$), eine einmalige Injektion von Vincristin (0,5 mg/m² i.v.) verabreicht (Rozanski et al. 2002). Bei Hunden mit sIMT wurde (nach initialer Stabilisierung falls notwendig) mit einer kausalen Therapie der Grunderkrankung begonnen. Zusätzlich musste bei einzelnen Fällen auch ein Immunsuppressivum eingesetzt werden. Alle Hunde haben bei Bedarf eine symptomatische Therapie erhalten. Diese bestand aus der Gabe von Magenschutz in Form von Protoneninhibitoren (Pantoprazol, Omeprazol, Lansoprazol, 1 x täglich 1-2 mg/kg i.v./p.o.) und/oder eines Schleimhautprotektivums (Sucralfat, 3 x täglich 20-40 mg/kg p.o.). Bei Anzeichen von Übelkeit oder Erbrechen haben die Hunde Antiemetika wie Maropitant (1 x täglich 1 mg/kg i.v., s.c. oder 2 mg/kg p.o.) oder Metoclopramid (3 x täglich 0,3 mg/kg i.v./p.o.) erhalten. Um eine Thromboembolie zu vermeiden, wurden Aggregationshemmer der Thrombozyten wie Aspirin (1 x täglich 0,5 mg/kg p.o.) oder Clopidogrel (Tagesdosis 1 x täglich 10 mg/kg, anschließend Erhaltungsdosis 1 x täglich 2-3 mg/kg p.o.) oder ein Antikoagulans wie Enoxaparin (3 x täglich 1 mg/kg s.c.) bei bestimmten Hunden verwendet. Zur Therapie und Prophylaxe einer

möglichen bakteriellen Infektion erhielten einzelne Hunde zusätzlich ein Antibiotikum. In der Regel handelte sich um Amoxicilin mit Clavulansäure (2-3 x täglich 12,5-20mg/kg i.v./p.o.) und/oder um Enrofloxacin (10 mg/kg/Tag i.v./p.o.) Bis zum Erhalten des positiven Labornachweises einer möglichen Infektionserkrankung wie Anaplasmose oder Ehrlichiose wurden Hunde mit Doxzyklin (10 mg/kg/Tag p.o.) therapiert. Hunde mit einer nachgewiesenen Babesiose wurden mit Imidocarb (zweimal 5 mg/kg s.c. im Abstand von 2 Wochen) behandelt.

3.1.2.5 *Histopathologische Untersuchung*

Bei einzelnen Hunden, die während des stationären Aufenthaltes verstorben sind oder euthanasiert wurden, wurde eine histopathologische Untersuchung durch das Institut für Veterinär-Pathologie der Universität Gießen durchgeführt.

3.1.2.6 *Verlauf, prognostische Faktoren*

Alle Besitzer und/oder behandelnde Tierärzte von entlassenen Hunden wurden im Juli 2017 telefonisch oder per E-Mail von der Autorin kontaktiert und nach dem weiteren Verlauf der Krankheit; Nebenwirkungen der Therapie und Outcome systematisch befragt. Die dabei erhobenen Informationen zusammen mit den klinischen, labordiagnostischen und therapeutischen Parametern wurden bezüglich prognostischer Faktoren statistisch und deskriptiv ausgewertet.

3.1.3 Statistische Auswertung

Die Datensätze wurden mit Microsoft® Office Excel 2010 (Microsoft Corporation) verwaltet. Alle Parameter wurden anhand der Diagnose pIMT, resp. sIMT in zwei Gruppen eingeteilt. Parameter, die nicht häufig beobachtet oder gemessen wurden, wurden beschrieben. Die statistische Bearbeitung erfolgte in Zusammenarbeit mit der Arbeitsgruppe Biomathematik des Fachbereichs Veterinärmedizin der Justus-Liebig-Universität Gießen. Für die Rechenläufe wurde das Statistikprogrammpaket BMDP/Dynamic, Release 8.1 (DIXON, 1993) verwendet. Die graphische Darstellung der Ergebnisse erfolgte durch die Autorin unter Verwendung des Programms GraphPad Prism 7.0 (Graphpad Software, Inc.).

Die nominalen Daten wurden nach pIMT und sIMT getrennt ausgezählt und in Form von Häufigkeitstabellen dargestellt. Anschließend wurden die Daten der beiden Gruppen mittels Chi-Square-Test, bzw. bei zu kleinen Erwartungswerten mittels Exakten Fisher-Test mit dem Statistikprogramm R 3.4.3 (2017-11-30) des oben genannten Statistikprogrammpakets ausgewertet.

Bei den metrischen Daten kam der Wilcoxon-Mann-Whitney-Test unter der Verwendung des Statistikprogramms BMDP3D zum Einsatz. Zur Beschreibung der metrischen Daten wurden arithmetische Mittelwerte (Mw) mit Standardabweichungen (SD) bzw. bei schief verteilten Daten Mediane mit 1. und 3. Quartil sowie jeweils Minima (Min.) und Maxima (Max.) berechnet. Die statistische Auswertung auf Unterschiede zwischen pIMT und sIMT erfolgte bei normal verteilten Daten mittels t-Test, bei nicht normal verteilten Daten wurde der Wilcoxon-Mann-Whitney-Test verwandt. Der Vergleich des Langzeitüberlebens erfolgte anhand einer Kaplan-Meier-Überlebenskurve. Abweichungen zwischen den Gruppen wurden mittels des Log-Rank Tests errechnet. Dazu wurde das Statistikprogramm BMDP1L verwendet.

Wie üblich wurde ein p-Wert von $\leq 0,05$ als statistisch signifikant angesehen.

3.2 Ergebnisse

Die Datengrundlage bildeten 6443 Hunde, die zwischen 2010 bis 2015 in der Klinik für Kleintiere der JLU Gießen vorgestellt wurden. Anhand des Filterns nach dem Wort „Thrombozytopenie“ im Diagnosekatalogs bzw. im Abschlussbericht konnten 441 verschiedene Hunde identifiziert werden. Nach eingehender manueller Überprüfung ihrer Krankenakten fanden sich 128 Hunde, auf die die Diagnose IMT zutraf. Gründe für das Ausschließen von 313 Hunden waren eine andere Ursache der Thrombozytopenie (n=125), eine unvollständige Krankenakte (n=121) oder eine falsche Diagnose bzw. falsche Einordnung (n=67). In der Gruppe der ausgeschlossenen Hunde waren auch drei Hunde (zwei Cavalier King Charles Spaniel, ein American Akita) mit idiopathischer Makrothrombozytopenie. Bei den 125 Hunden mit der Thrombozytopenie infolge einer anderen Ursache wurden eine Blutung durch eine Coumarinvergiftung (n=3) oder eine rupturierte Zusbildung der Milz (n=24), eine DIG (n=27), eine systemische Entzündungsreaktion (n=58), eine Thrombozytopenie nach einem Kathetereingriff (n=8) oder eine Thrombusbildung (n=5) festgestellt.

3.2.1 Gruppeneinteilung

Letztlich erfüllten somit 128 Fälle alle Ein- und Ausschlusskriterien. Es konnte bei 67 Hunden (52 %) eine pIMT und bei 61 Hunden (48 %) eine sIMT diagnostiziert werden. Erwähnt sei, dass bei fünf Patienten labordiagnostische Hinweise (positiver Antikörperrnachweis im Serum) auf eine Infektionskrankheit bestanden (s. Kap.3.2.4.11). Aufgrund des negativen direkten Erregernachweises (und fehlender entsprechender klinischer Befunde) wurden diese Hunde gleichwohl in die Gruppe der pIMT eingeteilt. Bei zwei Hunden mit pIMT erfolgte keine klinische Chemie. Bei Ersterem handelte sich um einen symptomfreien 4 Monate alten Welpen, beim Zweiten um einen bereits bekannten Hund, bei dem mehrmals zuvor alle Organparameter unauffällig waren.

69 % (46/67) der Hunde in der pIMT-Gruppe wiesen eine alleinige Thrombozytopenie auf, 24 % (16/67) zeigten zusätzlich eine immunmedierte hämolytische Anämie (IMHA), bei 6 % (4/67) wurde eine Panzytopenie festgestellt und ein Hund wies ausschließlich eine Neutropenie, zusätzlich zur Thrombozytopenie, auf. In der Gruppe der sIMT zeigten sogar 80 % (49/61) der Hunde eine isolierte Thrombozytopenie, während 12 % (7/61) mit einer

zusätzlichen IMHA auffielen. Sieben Prozent (4/61) der Hunde zeigten eine Panzytopenie und ein Hund wies ausschließlich eine zusätzliche Neutropenie auf.

Die Einteilung in die sIMT Gruppe erfolgte anhand weiterer Labordiagnostik bei 37 Hunden (61 %), anhand zytologischer Untersuchung von Feinnadelaspiraten aus veränderten Organen bei 13 Hunden (21 %) oder mit Hilfe von bildgebenden Verfahren bei 11 Hunden (18 %). Drei Hündinnen, die eine sonographisch veränderte Milz und/oder Leber hatten, zeigten klinisch palpable, potentiell bösartige Mammatumoren.

Während bei 56 % der Hunde mit sIMT (34/61) Infektionskrankheiten nachweisbar waren, lag bei 38 % (23/61) eine Neoplasie vor und die vier verbleibenden Patienten wiesen entzündliche bzw. metabolische Erkrankungen als Ursache der sIMT auf.

Bei den 34 Infektionen handelte es sich im Einzelnen um

Leishmaniose in	29 % (10/34),
Babesiose in	23,5 % (8/34),
Anaplasiose in	20,6 % (7/34),
Ehrlichiose in	11,8 % (4/34) und
eine Kombination von mehreren Infektionen in 14,7 % (5/34).	

Es ließ sich je eine kombinierte Infektion mit Leishmanien und Dirofilarien, Leishmanien und Anaplasmen, Dirofilarien und Ehrlichien, eine Dreifachinfektion mit Ehrlichien, Anaplasmen und Babesien sowie eine Leishmaniose mit einer Meningoenzephalitis infolge einer Infektion mit einer Trypanosomenart nachweisen.

Von den 23 Neoplasien kam mit 44 % am häufigsten das Lymphom (10/23) vor. Bei drei der neun (33 %) weiblichen Tiere mit sIMT wurde ein Gesäugetumor festgestellt. Die gleiche Anzahl (3/23; 13 %) der Hunde hatte einen nicht näher klassifizierten Tumor der Milz und/oder Leber bzw. ein histiozytäres Sarkom. Bei je einem Hund (4 %) wurde ein Verdacht auf Mastzelltumor, Schilddrüsenkarzinom, Plattenepithelkarzinom und auf einen osteolytischen Tumor geäußert.

Bei den vier verbleibenden Hunden mit sIMT wurden eine eitrig-nekrotisierte Pankreatitis und Pyelonephritis, Pankreatitis und Cholangiohepatitis, eine nicht näher zu spezifizierende Entzündungsreaktion sowie eine chronische Nierenerkrankung diagnostiziert.

3.2.2 Signalement

3.2.2.1 Alter

Der Alter der Hunde mit pIMT lag zwischen 0,3 und 14,4 Jahren (Mittelwert: 7,0 Jahre; Median: 7,5 Jahre), das Alter der Hunde mit sIMT lag zwischen 0,8 und 16,9 Jahren (Mittelwert: 6,2 Jahre; Median: 6,4 Jahre). Ein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen konnte nicht festgestellt werden ($p=0,17$). Innerhalb der sIMT-Gruppe waren die 23 Hunde mit einer neoplastischen Erkrankung älter (Median 6,7 Jahre) als die 34 Hunde mit einer infektiösen oder entzündlichen Ursache mit einem Altersmedian von 5,9 Jahren.

3.2.2.2 Geschlecht

Von den insgesamt 128 Hunden mit IMT waren 67 (52 %) weiblich; davon waren 40 (60 %) Hündinnen kastriert und 61 (48 %) männlich, wovon 23 (38 %) Rüden kastriert waren. Die Geschlechterverteilung innerhalb der pIMT und sIMT Gruppen ist in Tabelle 3.9 aufgeführt. Hinsichtlich der Geschlechtsverteilung ergaben sich keine signifikanten Unterschiede – weder zwischen den beiden Erkrankungsgruppen noch innerhalb der pIMT oder sIMT Patienten.

Tabelle 3.9. *Geschlechterverteilung bei den Hunden mit IMT*

Geschlecht	pIMT (n=67)		sIMT (n=61)	
weiblich-intakt	16 (59 %)	42 (32 %)	11 (41 %)	25 (20 %)
weiblich-kastriert	26 (65 %)		14 (35 %)	
männlich-intakt	14 (37 %)	25 (20 %)	24 (63 %)	36 (28 %)
männlich-kastriert	11 (48 %)		12 (52 %)	

In der gesamten Population mit IMT waren das weibliche (67/128; 52 %) und das männliche Geschlecht (61/128; 48 %) nahezu gleich verteilt. Bei Betrachtung der Anzahlen scheinen weiblich-kastrierte Hunde doch häufiger an einer pIMT zu erkranken als intakte Hündinnen (26/42=62 % versus 16/42=38 %). In der Gruppe der sIMT überwogen die männlich-intakten Hunde (24/38=63 % versus 14/38=37 %).

3.2.2.3 Rasse

In der Studienpopulation (n=128) waren neben dem am häufigsten vorkommenden Mischling (47/128; 37 %) 49 verschiedene Rassen vertreten. In der Gruppe der pIMT waren der Cocker Spaniel (n=4) und Golden und Labrador Retriever (je n=3) mehrfach vertreten, in der Gruppe der sIMT waren der Berner Sennehund und Labrador Retriever (je n=3) die am häufigsten vorkommenden Rassen. Die Rassenverteilung in den beiden Gruppen ist detailliert in Tabelle 3.10 aufgelistet.

Tabelle 3.10. Rasseverteilung je nach pIMT und sIMT

Rasse	pIMT	sIMT	Gesamt
Labrador Retriever	3	3	6
Cocker Spaniel	4	0	4
Golden Retriever	3	1	4
Berner Sennehund	1	3	4
Kromforländer	2	1	3
Jack Russel Terrier	2	1	3
Irish Setter	1	2	3
Dobermann	2	0	2
Dackel	2	0	2
Toy Terrier	2	0	2
Howavart	2	0	2
Zwergschnauzer	2	0	2
Appenzeller Sennenhund	2	0	2
Yorkshire Terrier	2	0	2
Gordon Setter	0	2	2
Deutscher Schäferhund	0	2	2
Australian Shepherd	0	2	2
Wachtel	1	1	2
Deutsche Dogge	1	0	1
Bolonka Zwetna	1	0	1
Cairn Terrier	1	0	1

Alaskan Malamute	1	0	1
Russischer Terrier	1	0	1
Rottweiler	1	0	1
Gos d'Atura Català	1	0	1
Kuvatsz	1	0	1
Welsh Springerspaniel	1	0	1
Zwergpudel	1	0	1
Chinese Crested Dog	1	0	1
Koakerhondejj	1	0	1
Flat coated Retriever	1	0	1
Magyar Vizsla	1	0	1
Border Collie	1	0	1
Havanese	1	0	1
Shetland Sheepdog	1	0	1
Wolfspitz	0	1	1
Soft coated Wheaten Terrier	0	1	1
Parson Russel Terrier	0	1	1
Chihuahua	0	1	1
Epagneul Breton	0	1	1
Galgo Español	0	1	1
Entlebucher Sennenhund	0	1	1
Briard	0	1	1
Mops	0	1	1
Boxer	0	1	1
Neufundländer	0	1	1
Löwchen	0	1	1
Brandlbracke	0	1	1
Englische Bulldogge	0	1	1

Aufgrund der niedrigen Anzahl der Hunde der gleichen Rasse wurden die Hunde für die statistische Auswertung anhand der Körpergröße in 5 Rassentypen eingeteilt. Dabei wurden die Mischlingshunde je nach ihrem Gewicht zugeordnet: Mischlinge unter 5 kg als Toy Rasse, Mischlinge zwischen 5 und 10 kg als kleine Rasse, Mischlinge zwischen 10 und 20 kg als mittlere Rasse, Mischlinge zwischen 20 und 30 kg als große Rasse und Mischlinge ab 30 kg wurden als Riesenrasse klassifiziert. In der gesamten Studienpopulation mit IMT kam die große Rasse am Häufigsten vor. Obwohl nicht signifikant ($p=0,34$), schien die große Rasse sowohl in der Gruppe der pIMT, als auch in der Gruppe der sIMT überrepräsentiert. Das Vorkommen von 5 Rassentypen mit pIMT und sIMT ist in Tabelle 3.11 aufgelistet.

Tabelle 3.11. Häufigkeit von 5 Rassentypen mit pIMT und sIMT ($p=0,34$)

Rasstyp	Insgesamt (n=128)	pIMT (n=67)	sIMT (n=61)
Toy	10 (8 %)	8 (80 %)	2 (20 %)
klein	31 (24 %)	16 (52 %)	15 (48 %)
mittel	32 (25 %)	15 (47 %)	17 (53 %)
groß	51 (40 %)	25 (49 %)	26 (51 %)
Riesen	4 (3 %)	3 (75 %)	1 (25 %)

3.2.3 Anamnese

3.2.3.1 *Vorstellungsgrund*

Die häufigsten Vorstellungsgründe bei beiden Gruppen waren unspezifische Symptome wie Apathie, die bei 54/67 (81 %) mit pIMT und bei 51/61 (84 %) der Hunde mit sIMT als deutlich häufigster Grund angegeben wurde. Anorexie wurde bei 31/67 (46 %) der Hunde mit pIMT und 38/61 (62 %) mit sIMT angegeben. Der dritthäufigste Vorstellungsgrund bei Hunden mit pIMT war Meläna bei 19/67 (28 %) der Hunde. Bei Hunden mit sIMT wurde als dritthäufigster Vorstellungsgrund Erbrechen bei 30/61 (49 %) angegeben.

Die Vorstellungsgründe wie Gewichtsverlust, Polyurie/Polydypsie (PU/PD) und Erbrechen wurden signifikant häufiger durch die Besitzer von Hunden mit sIMT genannt. Dagegen trat Meläna signifikant häufiger bei an pIMT erkrankten Hunden auf (Tabelle 3.12).

Tabelle 3.12. *Statistisch signifikant unterschiedliche Vorstellungsgründe bei pIMT (n=67) und sIMT (n=61)*

	pIMT (%)	sIMT (%)	p-Wert
Gewichtsverlust	8 (26,7)	22 (73,3)	0,003
Meläna	19 (82,6)	4 (17,4)	0,003
PU/PD	6 (25,0)	18 (75,0)	0,006
Erbrechen	17 (36,2)	30 (63,8)	0,009

Durchfall, Anorexie, verfärbter Urin, Fieber und Apathie waren dagegen Vorstellungsgründe, bei den kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen festgestellt wurde. Von den Fallzahlen hergesehen wurde Durchfall häufiger bei Hunden mit sIMT beobachtet, Hämaturie trat dagegen häufiger bei Hunden mit pIMT auf (Abbildung 3.1).

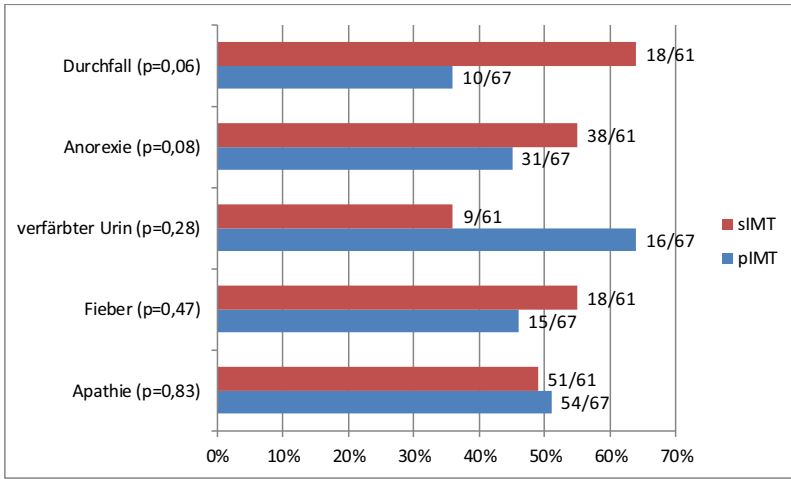


Abbildung 3.1. Statistisch nicht-signifikant unterschiedliche Vorstellungsgründe bei Hunden mit IMT.

Bei der Anamneseerhebung wurden weitere Symptome genannt, die aufgrund der geringen Anzahl ($n \leq 20 / 128$) nicht statistisch ausgewertet wurden. Dabei handelte es sich sowohl um unspezifische Symptome als auch um Hinweise auf eine Hämostasestörung. Diese Befunde sind in Tabelle 3.13 aufgelistet.

Tabelle 3.13. *Weitere Vorstellungsgründe bei pIMT und sIMT*

Vorstellungsgrund	Insgesamt (n=128)	pIMT (n=67)	sIMT (n=61)
Tachypnoe / Hecheln / erschwerte Atmung	20 (16 %)	11 (16 %)	9 (15%)
Hämatochezie	11 (9 %)	7 (10 %)	4 (7 %)
Husten	8 (6 %)	5 (8 %)	3 (5 %)
Zahnfleischblutung	8 (6 %)	8 (12 %)	0 (0 %)
Epistaxis	7 (6 %)	3 (5 %)	4 (7 %)
Ekchymosen	7 (6 %)	6 (9 %)	1 (2 %)
Petechien	6 (5 %)	5 (8 %)	1 (2 %)
Synkopen/Umfallen	6 (5 %)	5 (8 %)	1 (2 %)
Hämatemesis	5 (4 %)	3 (5 %)	2 (3 %)

3.2.3.2 *Erkrankungsdauer*

Sowohl die Hunde mit pIMT als auch Hunde mit sIMT wurden einen bis 240 Tage nach Auftreten der ersten Symptome zur weiteren Abklärung in der Klinik vorgestellt. Ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen wurde nicht festgestellt ($p=0,68$). Die Box-and-Whisker-Plots in Abbildung 3.2 veranschaulichen die große Überschneidung in der Datenstreuung bei der Erkrankungsdauer in den beiden Gruppen.

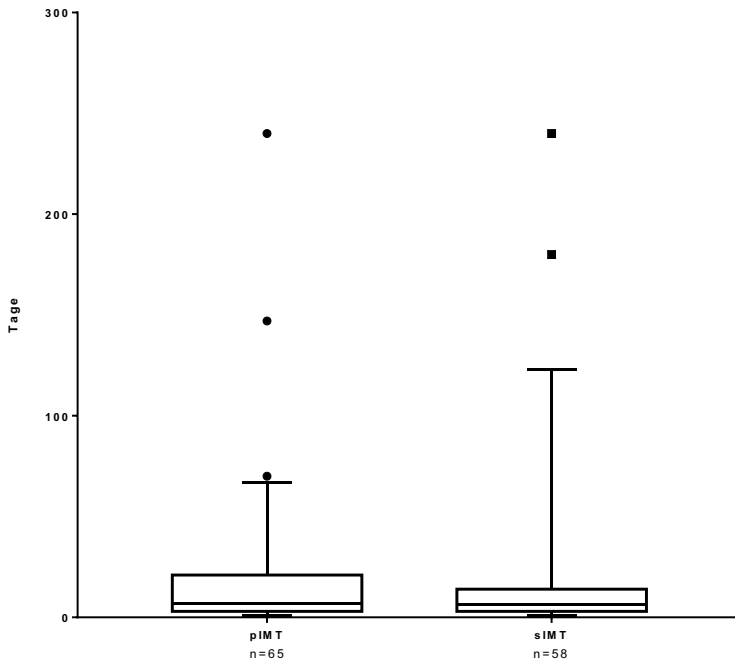


Abbildung 3.2. *Erkrankungsdauer bei Hunden mit pIMT und sIMT (Box and Whisker Plots)*

3.2.3.3 Vorbehandlung

Eine medikamentöse Vorbehandlung erfolgte bei insgesamt 108/128 (84 %) Hunden. 33 von 67 Hunden (49 %) mit pIMT und 36 von 61 Hunden (59 %) mit sIMT hatten bereits ein Antibiotikum erhalten. Die Hunde mit pIMT wurden signifikant häufiger mit einem Glucocorticoid vorbehandelt ($p=0,003$). Die eingesetzten Medikamentengruppen sind in Abbildung 3.3 ersichtlich. Zur Gruppe der „weiteren Medikamente“ gehören Vitamin K, Vitamin B12, Omeprazol, Sucralfat, Cimetidin, Metoclopramid, Benazepril, Pimobendan, Imidocarb, Allopurinol, Azathioprin, Ciclosporin A, Mycophenolat Mofetil, Propentofyllin, Levothyroxin, Laktulose, Maropitant und Spritzen unbekanntes Inhalts.

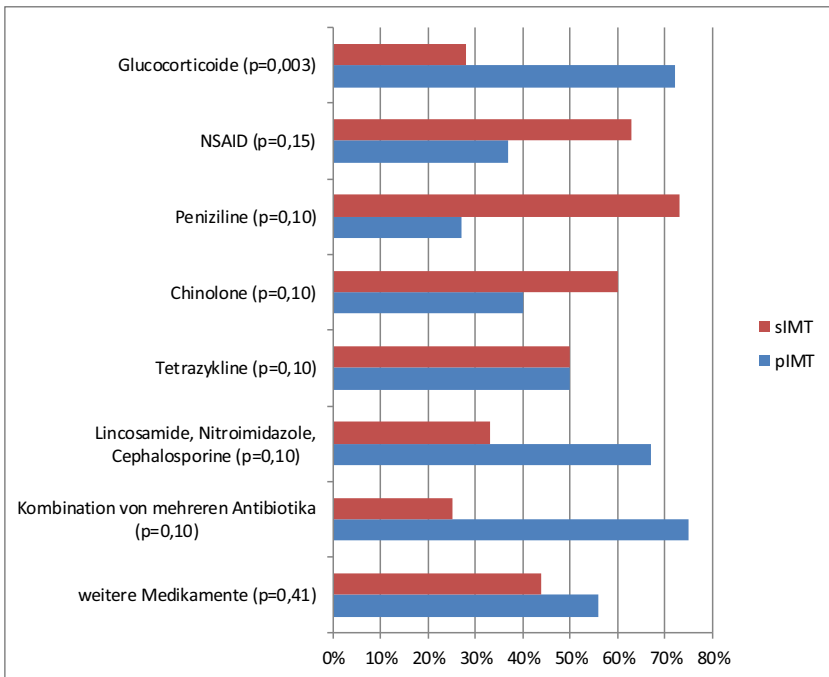


Abbildung 3.3. Vorbehandlung der Hunde mit IMT (108/128).

3.2.3.4 *Impfstatus*

Insgesamt 110/128 (86 %) der Hunde wurden regelmäßig und vollständig geimpft. 14/67 (21 %) mit pIMT und 3/61 (5 %) der Hunde mit sIMT wurden nicht regelmäßig oder vollständig geimpft.

3.2.3.5 *Auslandsaufenthalt*

Anamnestisch waren die Hunde mit einer sIMT (36/61; 58 %) signifikant häufiger ($p=0,035$) in Süd- oder Osteuropa bzw. in den USA als Hunde mit einer pIMT (26/67; 42 %). Von 38 Hunden mit einer Infektion (Anaplasmose, Babesiose, Ehrlichiose, Leishmaniose oder ihre Kombination und Infektion mit Trypanosoma Art) waren 34 Hunde im Ausland. Bei vier anderen Hunden (drei Hunde mit Anaplasmose und ein Hund mit Babesiose) war keine Auslandsanamnese bekannt.

3.2.4 Klinische Untersuchung

Die Hunde wurden je nach dem Allgemeinzustand in 4 Kategorien (ungestört bis hochgradig gestört) eingeteilt. Die Mehrheit der Hunde wurde mit einem ungestörten Allgemeinbefinden (73 % bei pIMT, 72 % bei sIMT) vorgestellt. Hochgradig gestörtes Allgemeinbefinden zeigte nur 1 Hund pro Gruppe. Zwischen den beiden Gruppen gab es beim Allgemeinbefinden keinen statistisch signifikanten Unterschied. Die Abstufung des Allgemeinbefindens und konkrete Anzahl der Patienten sind in Tabelle 3.14 dargestellt.

Tabelle 3.14. *Allgemeinbefinden bei Hunden mit pIMT (n=67) und mit sIMT (n=61); p=n.s.*

Allgemeinbefinden	pIMT	sIMT
ungestört	49 (73 %)	44 (72 %)
geringgradig gestört	15 (22 %)	16 (26 %)
mittelgradig gestört	2 (3 %)	0 (0 %)
hochgradig gestört	1 (2 %)	1 (2 %)

Interessanterweise zeigten sich in beiden Gruppen bei einigen Individuen erniedrigte Atemfrequenzen von 16 Atemzügen/Minute, aber einige Patienten wiesen auch die eher zu erwartenden, deutlich erhöhten Atemfrequenzen von bis zu 100 Atemzügen/Minute auf. Eine Untertemperatur, also Körpertemperatur $\leq 36,0^{\circ}\text{C}$ (Lee 2017), wurde bei keinem Hund mit pIMT und sIMT festgestellt. Eine erhöhte Körpertemperatur $\geq 39,2^{\circ}\text{C}$ (Ramsey und Tasker 2017) wurde bei 14 Hunden mit pIMT und 21 Hunden mit sIMT gemessen. Bei keinem Vitalparameter (Pulsfrequenz, Atemfrequenz und Körpertemperatur) wurden zwischen beiden Gruppen statistisch signifikante Unterschiede festgestellt (Tabelle 3.15).

Tabelle 3.15. *Vitalparameter*

Parameter (Einheit)	Referenzbereich	pIMT (MW ± SD)	sIMT (MW ± SD)	p-Wert
Pulsfrequenz (Schläge/Min)	60-160*	120,9 ± 32,0	114,7 ± 26,3	0,17
Atemfrequenz (Atemzüge/Min)	15-30*	49,4 ± 28,4	43,5 ± 26,3	0,13
Temperatur (° C)	38,0-39,0*	38,7 ± 0,6	38,9 ± 0,7	0,07

Anmerkung. *Quelle: (Baumgartner et al. 2009).

Hunde mit pIMT zeigten statistisch signifikant häufiger Anzeichen von Blutungen wie Petechien, Ekchymosen und Meläna (Tabelle 3.16). Bei 25 % (17/67) der Hunde mit pIMT sind Petechien aufgefallen. Diese wurden nur bei 8 % (5/61) der Hunde mit sIMT festgestellt. Fleckenförmige Blutungen, Ekchymosen, zeigten 34 % (23/67) der Hunde mit pIMT und nur 7 % (4/61) der Hunde mit sIMT. Ein Teerstuhl wurde bei 19 % (13/67) der Hunde mit pIMT und nur bei 3 % (2/61) Hunden mit sIMT festgestellt.

Tabelle 3.16. *Statistisch signifikant unterschiedliche klinische Anzeichen der erhöhten Blutungsneigung zwischen pIMT und sIMT*

	pIMT (%)	sIMT (%)	p-Wert
Petechien	17 (77,3)	5 (22,7)	0,019
Ekchymosen	23 (85,2)	4 (14,8)	0,001
Meläna	13 (86,7)	2 (13,3)	0,011

Weitere Befunde der klinischen Untersuchung, die keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen aufwiesen, sind in Abbildung 3.4 dargestellt.

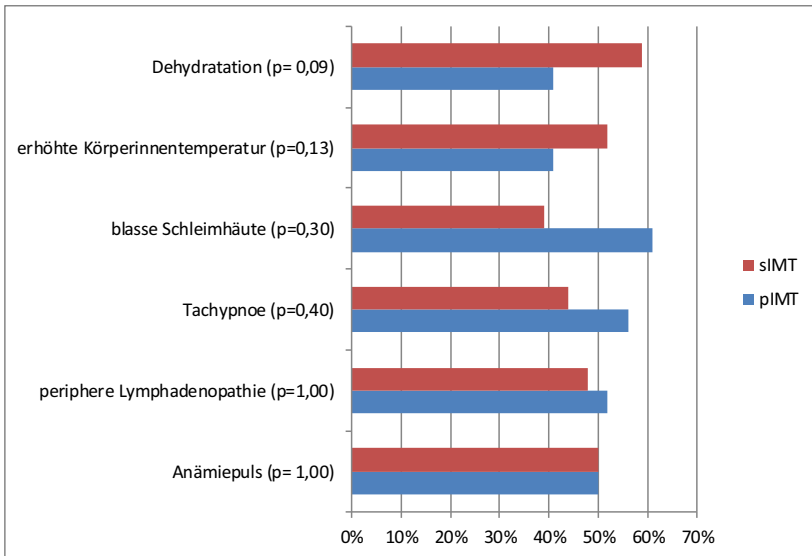


Abbildung 3.4. Graphische Darstellung der nicht-signifikant unterschiedlichen Parameter der klinischen Untersuchung.

Wie bei der Anamnese wurden in der klinischen Untersuchung einige Symptome entdeckt, die aufgrund ihres seltenen Vorkommens ($n \leq 12 / 128$) nicht statistisch ausgewertet wurden. Diese Symptome fasst Tabelle 3.17 zusammen. Auch aus dieser Tabelle scheint hervorzugehen, dass Symptome der erhöhten Blutungsneigung, wie Hämatome, und Zahnfleischblutung und andere Blutungssymptome eher bei pIMT Patienten vorkommen als bei sekundärer IMT. Auffällig häufig bei dieser Form der Thrombozytopenie wurde eine Splenomegalie festgestellt. Als „Andere Symptome (Blutung)“ wurden eine Blutung nach subkutaner Injektion, Blutung aus Zubildungen, Einblutung in die Sclera, vaginale Blutung, Hämothorax und Hämaskos beobachtet.

Tabelle 3.17. *Befunde der klinischen Untersuchung bei Hunden mit pIMT (n=67) und Hunden mit sIMT (n=61), die aufgrund des seltenen Vorkommens ($n \leq 12 / 128$) nicht statistisch ausgewertet wurden*

Symptom	pIMT	sIMT
Hämatome	9 (13 %)	3 (5 %)
Ikterus	5 (8 %)	5 (8 %)
Tachykardie	5 (8 %)	4 (7 %)
Splenomegalie	1 (2 %)	7 (12 %)
Andere Symptome (Blutung)	5 (8 %)	3 (5 %)
Zahnfleischblutung	6 (9 %)	1 (2 %)
Hämaturie	3 (5 %)	2 (3 %)
Epistaxis	2 (4 %)	3 (5 %)
Hämatochezie	1 (2 %)	1 (2 %)

3.2.5 Labordiagnostik

3.2.5.1 Hämatologie

Die statistisch ausgewerteten Parameter der hämatologischen Untersuchungen finden sich vergleichend für beide Gruppen in Tabelle 3.18. Statistisch signifikante Unterschiede zwischen den beiden Gruppen konnten für die Anzahlen an Thrombozyten, Leukozyten, Neutrophilen und Retikulozyten festgestellt werden. So wiesen Hunde mit pIMT eine höhere Leukozyten-, Neutrophilen- und Retikulozytenzahl und eine niedrigere Thrombozytenzahl auf. Die Box-Whisker-Plots in Abbildungen 3.5 bis 3.8 veranschaulichen die Datenstreuung der Werte.

Tabelle 3.18. *Parameter der hämatologischen Untersuchung*

Parameter (Einheit)	pIMT	sIMT	p-Wert
	Median (Q ₁ / Q ₃) Min.-Max.	Median (Q ₁ / Q ₃) Min.-Max.	
WBC (10 ⁹ /l)	14,3 (11,08 / 21,90) 0,4 – 74,3	7,8 (5,31 / 11,70) 1,1 – 54,4	< 0,0001
Neutrophile absolut (10 ⁹ /l)	11,8 (6,95 / 18,03) 0,02 – 87,70	5,4 (3,12 / 8,31) 0,74 – 40,80	< 0,0001
PLT (10 ⁹ /l)	12,0 (2,0 / 44,0) 0 – 147	39,0 (10,5 / 80,0) 0 – 132	0,006
Retikulozytenzahl absolut (10 ⁹ /l)	109,8 (51,48 / 200,10) 1,7-528,6	62,7 (19,45 / 133,90) 5,3-478,4	0,018

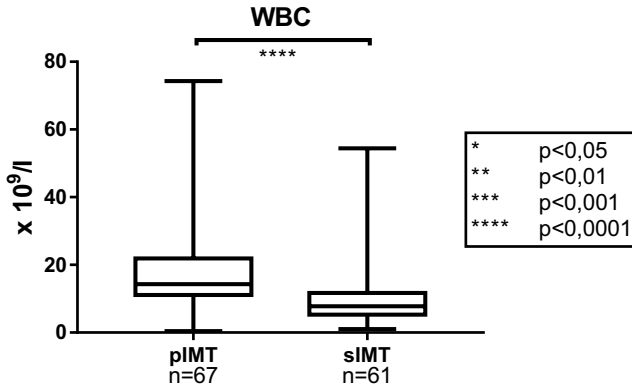


Abbildung 3.5. Statistisch signifikant unterschiedliche Leukozytenzahl zwischen der pIMT- und sIMT-Gruppe (WBC=Leukozyten).

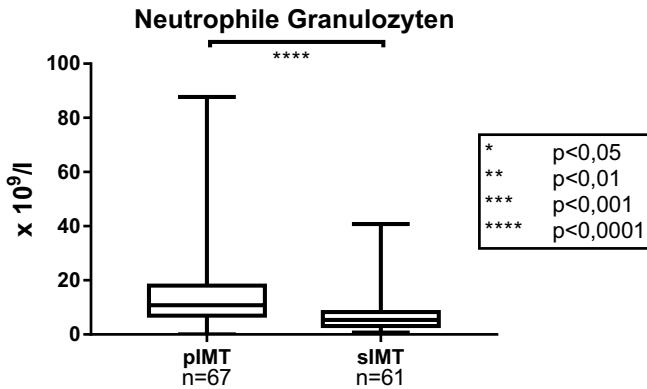


Abbildung 3.6. Statistisch signifikant unterschiedliche Zahl von neutrophilen Granulozyten zwischen der pIMT- und sIMT-Gruppe

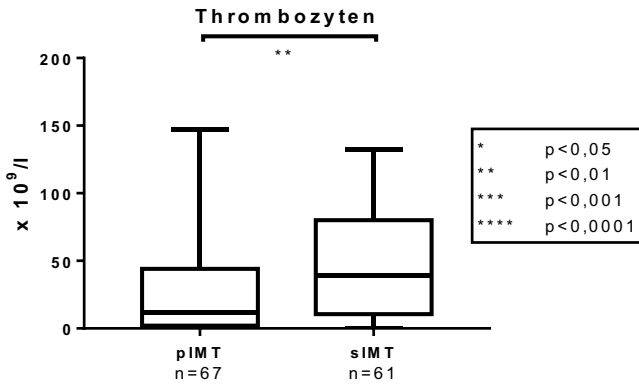


Abbildung 3.7. Statistisch signifikant unterschiedliche Thrombozytenzahl zwischen der pIMT- und sIMT-Gruppe.

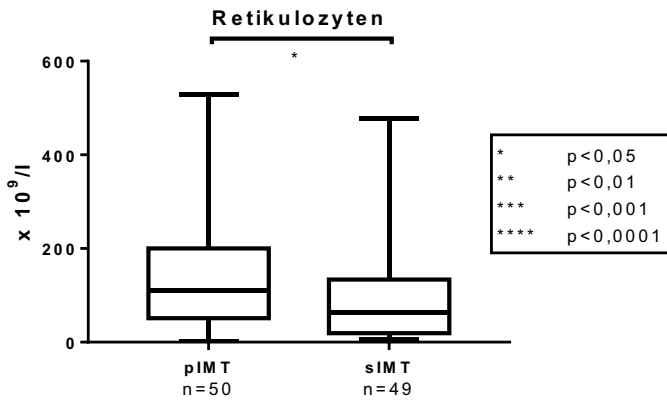


Abbildung 3.8. Statistisch signifikant unterschiedliche Retikulozytenzahl zwischen der pIMT- und sIMT-Gruppe.

3.2.5.2 *Autoagglutination*

Der Test auf persistierende Autoagglutination wurde lediglich bei 18/128 Hunden durchgeführt. Sie konnte mittels Objektträgeragglutinationstest bei vier Hunden mit pIMT und bei keinem mit sIMT festgestellt werden. Dieser Unterschied erwies sich als statistisch signifikant, wobei aufgrund der insgesamt geringen Testanzahl dieses Ergebnis durch höhere Tierzahlen abgesichert werden müsste.

3.2.5.3 *Klinische Chemie*

Eine blutchemische Untersuchung wurde bei drei Hunden nicht durchgeführt. Während es sich in einem Fall um einen symptomfreien 4 Monate alten Welpen handelte, wurde bei dem zweiten Hund mit pIMT auf Besitzerwunsch zum Zeitpunkt der Erstvorstellung auf eine klinische Chemie verzichtet. In dem dritten Fall handelte sich um einen bereits bekannten Hund mit einer IMHA, bei dem zuvor mehrmals alle Organparameter unauffällig waren. Die Parameter der blutchemischen Untersuchung, die statistisch ausgewertet wurden, sind in Tabelle 3.19 angegeben.

Tabelle 3.19. Parameter der blutchemischen Untersuchung

Parameter (Einheit)	pIMT Median (Q₁ / Q₃) Min.-Max.	sIMT Median (Q₁ / Q₃) Min.-Max.	p-Wert
Globuline (g/l)	32,2 (26,0 / 36,9) 16,2 – 54,5	35,5 (30,2 / 45,8) 14,4 – 100,8	0,008
Albumin (g/l)	27,7 (23,8 / 30,9) 12,9 - 37,9	25,9 (19,5 / 28,6) 12,1 – 44,0 ()	0,048
K (mmol/l)	3,76 (3,5 / 4,1) 2,36 – 5,40	3,98 (3,7 / 4,2) 2,88 – 7,24	0,08
AP (U/l)	81,5 (44,3 / 217,8) 1,7 – 4095,0	100,5 (51,8 / 303,3) 11,0 – 4179,0	0,24
ALT (U/l)	38,0 (28,0 / 110,5) 1,0 – 1529,0)	49,0 (32,0 / 88,0) 12,0 – 957,0	0,27
Gesamteiweiß (g/l)	61,8 (51,4 / 67,7) 34,6 – 78,1	61,5 (53,5 / 73,5) 31,8 – 128,5	0,27
Kreatinin (µmol/l)	61,0 (50,0 / 88,4) 30,0 – 647,0	68,5 (52,3 / 88,3) 22,0 - 315,0	0,27
Na (mmol/l)	146,0 (143,0 / 147,0) 131,0 – 168,0	145,0 (143,0 / 147,0) 135,0 – 154,0	0,28
Urea (mmol/l)	7,5 (5,8 / 11,0) 2,8 – 45,2	7,2 (4,5 / 11,6) 2,8 – 41,9	0,53
Bilirubin (µmol/l)	3,3 (2,1 / 6,4) 0,1 – 414,9	3,2 (2,1 / 6,8) 0,2 – 256,5	0,97

Statistisch signifikante Unterschiede wurden für die Parameter Albumin und Globulin festgestellt. Das Albumin war bei Hunden mit sIMT signifikant niedriger, die Globuline waren bei Hunden mit sIMT signifikant höher. Eine Lipämie, die zu falsch erhöhten Globulinen führen könnte (Stockham und Scott op. 2008d), wurde bei diesen Hunden ausgeschlossen. Die Box-Whisker-Plots in den Abbildungen 3.9 und 3.10 zeigen die Datenstreuung der Werte auf. Eine als hochgradig zu bezeichnende Hypoalbuminämie (Werner et al. 2012) mit Albumin-Werten unter 20 g/l (Referenzbereich: 29,6-37,01 g/l) wurde bei 14 % (9/64) der Hunde mit pIMT und bei 26 % (16/61) der Hunde mit sIMT festgestellt.

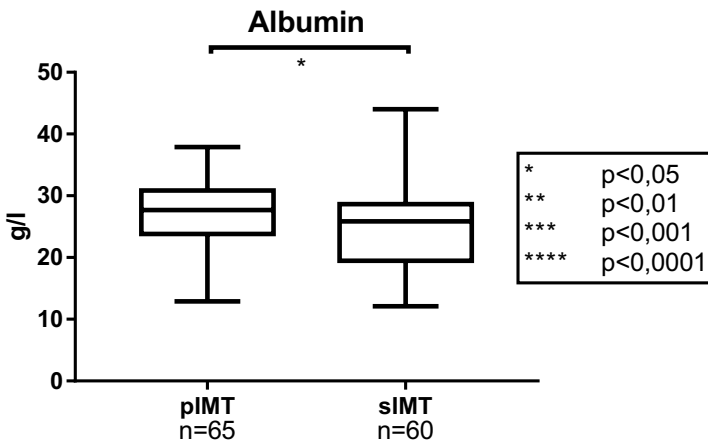


Abbildung 3.9. Statistisch signifikant unterschiedlicher Albumin-Wert zwischen pIMT- und sIMT-Gruppe.

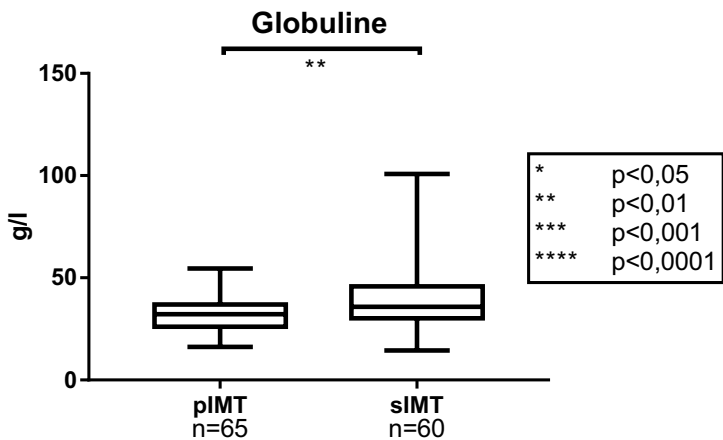


Abbildung 3.10. Statistisch signifikant unterschiedlicher Globulin-Wert zwischen pIMT- und sIMT-Gruppe.

3.2.5.4 Harnstatus

Eine Urinuntersuchung erfolgte bei 31 % (21/67) der Hunde mit pIMT sowie bei 44 % (27/61) der Hunde mit sIMT. Eine positive Hämoglobinreaktion konnte bei 57 % (12/21) der Hunde mit pIMT und bei 56 % (15/27) der Hunde mit sIMT festgestellt werden. Zur Differenzierung einer Hämoglobinurie von einer Hämaturie wurde eine mikroskopische Untersuchung des Urinsediments bei 86 % (18/21) der Hunde mit pIMT und 56 % (15/27) der Hunde mit sIMT durchgeführt. Eine Hämaturie (mehr als fünf Erythrozyten pro Gesichtsfeld) wurde bei 33 % (6/18) der Hunde mit pIMT und bei 53 % (8/15) der Hunde mit sIMT festgestellt. Bei 67 % (12/18) der Hunde mit pIMT und bei 47 % (7/15) der Patienten mit sIMT wurde eine Hämoglobinurie diagnostiziert.

3.2.5.5 Prothrombinzeit / aktivierte partielle Thromboplastinzeit

Zum Ausschluss einer zusätzlichen Störung der plasmatischen Gerinnung oder einer möglichen DIG wurde bei 45 % (30/67) der Hunde mit pIMT und bei 51 % (31/61) der Hunde mit sIMT eine Messung der Prothrombinzeit (PT) sowie der aktivierten partiellen Thromboplastinzeit (aPTT) durchgeführt. Signifikant verlängerte Blutgerinnungszeiten mit einer Verlängerung von mehr als 25 % über der oberen Referenzgrenze (Stockham und Scott op. 2008b) zeigten ein Hund mit pIMT und drei Hunde mit sIMT. Bei jeweils einem Hund (1/4) lag eine PT-Verlängerung und aPTT-Verlängerung vor. Bei zwei Hunden (2/4) ist eine gleichzeitige Verlängerung von PT und aPTT aufgefallen. Die Diagnosen und veränderten Gerinnungsparameter der davon betroffenen Hunde sind in der Tabelle 3.20 aufgelistet.

Tabelle 3.20. *Abnormale plasmatische Gerinnung bei Hunden mit pIMT und sIMT*

Diagnose	PLT (x 10 ⁹ /l)	PT (sec.) *	aPTT (sec.) *
	RB: 150-500 x 10 ⁹ /l	RB: 6,52-8,16 sec.	RB: 9,85-14,22 sec.
pIMT	50	9,4	17,6
sIMT: Multizentrisches Lymphom, Hepatopathie	75	11,7	12,7
sIMT: Infektion mit Trypanosomen und Leishmanien	122	7,7	17,6
sIMT: Evans Syndrom sekundär zu Neoplasie der Maulhöhle	11	28,1	45,2

*mittels STA Compact, RB = Referenzbereich

3.2.5.6 *Thromboelastogramm*

Ein Thromboelastogramm (TEG) zur globalen Beurteilung der Gerinnung wurde insgesamt bei 35 % (45/128) der Hunde, allerdings zu stark unterschiedlichen Zeitpunkten während ihres stationären Aufenthalts, durchgeführt. Zwei Thromboelastogramme waren nicht auswertbar, und bei einem Hund wurde nicht zum selben Zeitpunkt eine hämatologische Untersuchung durchgeführt, sodass in Tabelle 3.21 die Ergebnisse von 42 TEGs aufgeführt sind. Bei 41 % (17/42) der Hunde war das Ergebnis normokoagulabel, während sich 36 % (15/42) als hypokoagulabel und 24 % (10/42) der Patienten als hyperkoagulabel erwiesen. Tabelle 3.21 zeigt die TEG-Befunde im Zusammenhang mit der aktuellen PLT-Zahl und Hämatokritwerte.

Tabelle 3.21. *Ergebnisse des Thromboelastogramms, Thrombozytenzahl und Hämatokrit*

Hypokoagulabel (n=15)		Normokoagulabel (n=17)		Hyperkoagulabel (n=10)	
PLT-Zahl (x 10 ⁹ / l)	Hkt. (l/l)	PLT-Zahl (x 10 ⁹ / l)	Hkt. (l/l)	PLT-Zahl (x 10 ⁹ / l)	Hkt. (l/l)
1	18,6	7	51,5	28	29,2
2	8,9	7	37,9	42	29,9
3	19,0	12	27,0	44	16,0
5	18,0	40	34,0	105	16,0
6	26,0	41	39,0	120	18,0
6	19,0	48	9,0	124	25,0
9	33,0	48	20,0	150	24,0
11	15,0	55	38,0	255	33,0
14	23,0	59	36,0	428	47,0
16	31,0	65	44,7	519	37,9
18	42,0	71	10,0		
20	17,0	94	20,0		
20	31,0	95	8,0		
38	15,0	96	26,0		
50	42,0	108	17,0		
		109	29,0		
		377	42,0		

3.2.5.7

D-Dimere

Um eine mögliche DIG zu identifizieren, wurden D-Dimere bei lediglich 6 % (7/128) der Hunde bestimmt. Erhöhte Werte von $\geq 0,1 \mu\text{g}/\text{dl}$ konnten bei zwei von drei Hunden mit pIMT und bei zwei von vier Hunden mit sIMT festgestellt werden. In der Gruppe der sIMT handelte es sich um einen Hund mit Lymphom und um einen Hund mit Cholangiohepatitis und Pankreatitis.

3.2.5.8 Entzündungsparameter (CRP, Blutsenkungsgeschwindigkeit, Fibrinogen)

CRP wurde bei 46 % (31/67) der Hunde mit pIMT und bei 53 % (32/61) der Hunde mit sIMT untersucht. Bei Hunden mit sIMT wurde nicht signifikant höherer CRP-Wert festgestellt ($p=0,132$). Der Box-Whisker-Plot in Abbildung 3.11 veranschaulicht die Verteilung der Werte in den beiden Gruppen.

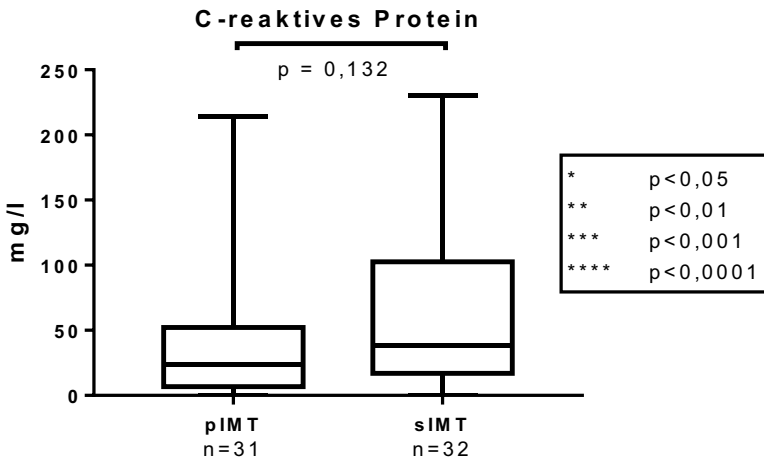


Abbildung 3.11. CRP bei Hunden mit pIMT und sIMT (Box-and Whisker Plots).

Fibrinogen wurde nur bei vier von 67 Hunden (6 %) mit pIMT und bei drei von 61 Hunden (5 %) mit sIMT gemessen. Zwei von vier Hunden mit pIMT zeigten mit 6,45 g/l und 7,19 g/l eine deutlich erhöhte Konzentration des Fibrinogens (Normbereich: 1,21-3,03 g/l). In dem ersten Fall handelte sich um einen Hund mit primärem Evans-Syndrom, der während des stationären Aufenthalts Symptome und Veränderungen, die für eine Endokarditis verdächtig waren, entwickelt hat. Bei dem zweiten Hund wurde eine primäre immunbedingte Panzytopenie diagnostiziert. In der Gruppe der sIMT wiesen zwei von drei Hunden eine Hyperfibrinogenämie von 5,54 g/l und 5,76 g/l. Hierbei handelte sich um einen Hund mit Verdacht auf eine Cholangiohepatitis und Pankreatitis, bzw. um einen Hund mit Verdacht auf Lymphom.

Die Blutsenkungsgeschwindigkeit (BSG) wurde lediglich bei zwei von 128 Hunden gemessen. Beim ersten Fall handelte sich um einen Hund mit pIMT. Der Wert der Blutsenkung war mit 111 mm/30 Min. (Referenzbereich: 20-40 mm/30 Min.) deutlich erhöht, ebenso wie der CRP-Wert mit 33,3 mg/l (Referenzbereich: 0-14,9 mg/l). Der zweite Hund hatte eine Anaplasiose mit sIMT. Die Blutsenkung lag bei 70 mm/30 Min. (Referenzbereich: 20-40 mm/30 Min.) und der CRP-Wert bei 38,1 µg/l (Referenzbereich: 0-14,9 µg/l).

3.2.5.9 *Antithrombozytäre Antikörper*

Die Untersuchung auf antithrombozytäre Antikörper wurde bei 18 % (12/67) der Hunde mit pIMT eingeleitet. Davon zeigten 42 % (5/12) der Patienten ein positives Ergebnis, obgleich auch diese zum Teil sehr niedrige Thrombozytenzahlen aufwiesen (Tab. 3.22). In der Gruppe der sIMT erfolgte diese Untersuchung bei 10 % (6/61) der Hunde. Lediglich bei einem wurden antithrombozytäre Antikörper nachgewiesen; er wies eine chronische Ehrlichiose und eine sekundäre immunvermittelte Panzytopenie auf.

Tabelle 3.22. *Nachweis von antithrombozytären Antikörpern und Thrombozytenzahl bei Hunden mit pIMT und sIMT*

pIMT / sIMT	Antithrombozytäre Antikörper	PLT-Zahl (x 10⁹/l)
pIMT	positiv	13
pIMT	positiv	16
pIMT	positiv	19
pIMT	positiv	23
pIMT	positiv	37
sIMT	positiv	30
pIMT	negativ	1
pIMT	negativ	20
pIMT	negativ	31
pIMT	negativ	44
pIMT	negativ	59
pIMT	negativ	89
pIMT	negativ	147
sIMT	negativ	10
sIMT	negativ	12
sIMT	negativ	24
sIMT	negativ	52
sIMT	negativ	132

3.2.5.10 Coombs Test

Ein direkter Coombs-Test erfolgte bei 28 % (19/67) der Hunde mit pIMT und bei 12 % (7/61) der Hunde mit sIMT. In der Gruppe der pIMT wurden bei 26 % (5/19) antierythrozytäre Antikörper nachgewiesen. In der Gruppe der sIMT war der Coombs-Test bei 29 % (2/7) der Hunde positiv. Hierbei handelte sich um einen Hund mit Leishmaniose und um einen Hund mit einer schwerwiegenden systemischen Entzündungsreaktion.

3.2.5.11 Infektionserkrankungen

Aufgrund der typischen Anamnese (Auslandsaufenthalt, fehlende Zeckenprophylaxe, etc.) und der klinischen Symptomatik wurden verschiedene Tests auf Infektionserreger durchgeführt. Die Ergebnisse dieser Untersuchungen finden sich in den Tabellen 3.23 und 3.24. Bei zwei Hunden mit pIMT wurden Antikörper gegen Anaplasmen nachgewiesen, ohne dass in der folgenden PCR genetisches Material der Erreger detektierbar war. Bei einem weiteren Hund mit pIMT wurden 2 Wochen vor der Vorstellung in der Klinik Antikörper gegen Anaplasma und Ehrlichiose positiv getestet. Bei dem dritten Hund wurden die Infektionen bereits durch den Haustierarzt mit Doxycyclin behandelt, sodass aufgrund des dadurch möglichen, negativen Ergebnisses auf PCR Nachweise verzichtet wurde. Bei dem vierten Hund mit pIMT wurden durch den Haustierarzt grenzwertig erhöhte Antikörper gegen Babesiose festgestellt, ein direkter Erregernachweis verlief bei diesem Tier negativ.

In der Gruppe der Hunde mit sIMT wurde bei jeweils einem Hund mit Anaplasma, Babesiose und Leishmaniose keine weiteren Labornachweise durchgeführt, weil die Erreger bereits im Blutaussstrich (im Fall der Leishmaniose im Knochenmark) gesehen wurden. Bei einem Hund, der mehrere Monate in Thailand und Südamerika verbracht hatte, wurde eine Leishmaniose diagnostiziert und eine Trypanosoma Infektion vermutet. Diese Verdachtsdiagnose wurde in unserer Klinik mittels PCR bestätigt.

Tabelle 3.23. Untersuchungen auf Infektionserreger bei Hunden mit pIMT (AK = Antikörper-Titer, Ag = Antigen-Nachweis, PCR = Polymerase-Kettenreaktion)

pIMT (n=67)	getestet		positiv		negativ	
	n	%	n	%	n	%
Anaplasmen - AK	19	28	3	16	16	84
Anaplasmen - PCR	51	76	0	0	51	100
Angiostrongylus vasorum - Ag	2	3	0	0	2	100
Babesien - AK	10	15	1	10	9	90
Babesien - PCR	52	78	0	0	52	100
Borrelien - AK	9	13	1	11	8	89
Ehrlichien – AK	29	43	1	3	28	97
Ehrlichen - PCR	16	24	0	0	16	100
Dirofilarien – Ag	7	10	0	0	7	100
Hepatozoon canis – PCR	3	5	0	0	3	100
Leishmanien - AK	13	19	0	0	13	100
Leishmanien - PCR	0	0	0	0	0	100
Leptospiren – AK und PCR	1	2	0	0	1	100
Mycoplasma haemocanis - PCR	1	2	0	0	1	100

Tabelle 3.24. *Ergebnisse der Untersuchungen auf Infektionserreger bei Hunden mit sIMT*

(AK = Antikörper-Titer, Ag = Antigen-Nachweis, PCR = Polymerase-Kettenreaktion)

sIMT (n=61)	getestet		positiv		negativ	
	n	%	n	%	n	%
Anaplasmen - AK	15	25	6	40	9	60
Anaplasmen - PCR	36	59	5	14	31	86
Angiostrongylus vasorum - Ag	1	2	0	0	1	100
Babesien - AK	15	25	6	40	9	60
Babesien - PCR	27	44	6	22	21	78
Borrelien - AK	4	7	0	0	4	100
Dirofilarien – Ag	8	13	2	25	6	75
Ehrlichien – AK	23	38	8	35	15	65
Ehrlichen - PCR	25	41	2	8	23	92
Hepatozoon canis – PCR	3	5	0	0	3	100
Leishmanien - AK	21	34	9	43	12	57
Leishmanien - PCR	4	7	1	25	3	75
Leptospiren – AK und PCR	6	10	0	0	6	100
Trypanosoma sp. - PCR	1	2	1	100	0	0

3.2.5.12 Knochenmarkuntersuchung

Eine zytologische Untersuchung des Knochenmarks erfolgte bei 24 % (16/67) der Hunde mit pIMT und bei 34 % (21/61) der Hunde mit sIMT. Der häufigste Befund war eine megakaryozytäre Hyperplasie, die bei 50 % (8/16) der Hunde mit pIMT und bei 33 % (7/21) der Hunde mit sIMT gesehen wurde. In der Gruppe der sIMT hat die Knochenmarkuntersuchung bei 38 % (8/21) der Hunde die Diagnose einer Leishmaniose, bei einem Hund eine Trypanosoma-Infektion und bei 14 % (3/21) der Hunde ein Lymphom nachgewiesen. Weitere Befunde der Knochenmarkuntersuchung finden sich in Abbildung 3.12. Die zytologische Diagnose einer Knochenmarkfibrose, die bei jeweils einem Hund mit pIMT bzw. sIMT gestellt wurde, wurde mittels histologischer Untersuchungen des Knochenmarks bei beiden Patienten bestätigt. Bei einem Hund mit pIMT wurde aufgrund einer wiederholten Blutkontamination und keiner ausreichenden Knochenmarkprobe ein Verdacht auf *Punktio sicca* geäußert.

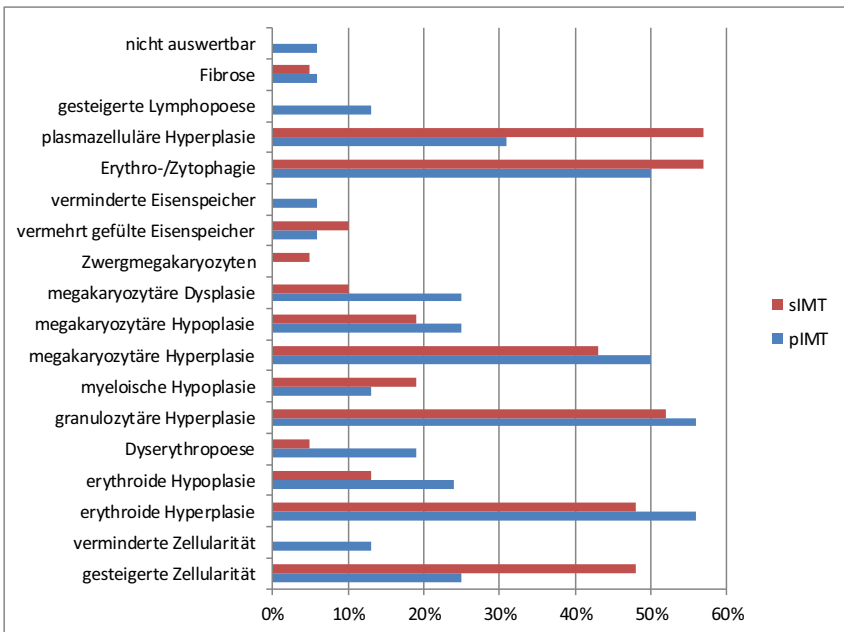


Abbildung 3.12. Befunde der zytologischen Knochenmarkuntersuchungen.

3.2.6 Bildgebung

Eine röntgenologische Untersuchung des Brustkorbs wurde bei 96 % (64/67) der Hunde mit pIMT und bei 77 % (47/61) der Hunde mit sIMT durchgeführt. Die Gründe für fehlende Röntgenaufnahmen des Brustkorbs in der Gruppe der pIMT waren eine fehlende Indikation bei einem klinisch unauffälligen 7 Monate alten Weipen und bei den 2 anderen Hunden ein finanzielles Problem des Besitzers. In der Gruppe der sIMT wurde bei 14 Hunden aufgrund einer bereits gestellten Diagnose (5/14 Leishmaniose, 2/14 Babesiose, 2/14 Ehrlichiose, 1/14 Anaplasmose, 1/14 Babesiose und Leishmaniose, 1/14 chronische Nephropathie, 1/14 Lymphom, 1/14 Pyelonephritis und Pankreatitis, ein Hund zu unstabil für erforderliche Lagerung zum Röntgen) auf die bildgebende Diagnostik verzichtet. Der häufigste röntgenologische Befund war eine vermehrte bronchiale oder bronchointerstitielle Lungenzeichnung, die bei 52 % (33/64) der Hunde mit pIMT und bei 30 % (14/47) der Hunde mit sIMT vorlag. Ein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen wurde nicht festgestellt ($p = 0,16$). In der Gruppe der pIMT war der Befund bei 91 % (30/33) der Hunde geringgradig und bei 9 % (3/33) mittelgradig ausgeprägt. Eine Auswertung der weiteren radiologischen Befunde erfolgte aufgrund des vereinzelt Vorkommens nur deskriptiv. Hierbei wurde eine Veränderung der Herzsilhouette bei 14 % (9/64) der Hunde mit pIMT und bei 4 % (2/47) der Hunde mit sIMT festgestellt, eine Rechtsherzbetonung ist bei 14 % (9/64) der Hunde und bei 4 % (2/47) der Hunde mit sIMT aufgefallen und eine schmale Herzsilhouette infolge einer Hypovolämie wurde bei 8 % (5/64) der Hunde mit pIMT und bei 15 % (7/47) der Hunde mit sIMT gesehen.

Eine röntgenologische Untersuchung des Abdomens erfolgte lediglich bei 22 % (15/67) der Hunde mit pIMT und bei 33 % (20/61) der Hunde mit sIMT. Die häufigsten Veränderungen waren eine Splenomegalie bei 27 % (4/15) der Hunde mit pIMT und bei 45 % (9/20) der Hunde mit sIMT, gefolgt von einer Hepatomegalie bei 13 % (2/15) der Hunde mit pIMT, bzw. bei 25 % (5/20) der Hunde mit sIMT. Die Organvergrößerungen schienen häufiger bei sIMT zu sein, ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen ergab sich jedoch nicht ($p=0,06$).

Eine sonographische Untersuchung des Bauchraums erfolgte bei 99 % (66/67) der Hunde der pIMT-Gruppe bzw. bei 77 % (47/61) der Hunde in der sIMT-Gruppe. Bei einem Hund mit pIMT wurde der Ultraschall des Abdomens durch den Haustierarzt durchgeführt. Die

häufigsten Befunde waren Leberveränderungen bei 38 % (25/66) der Hunde mit pIMT und bei 34 % (16/47) der Hunde mit sIMT, gefolgt von Milzveränderungen bei 30 % (20/66) in der pIMT-Gruppe und bei 55 % (26/47) der Hunde in der sIMT-Gruppe. Eine Milzveränderung wurde signifikant häufiger bei sIMT gesehen. In Tabelle 3.25 sind die häufigsten Befunde der Sonographie bei beiden Gruppen aufgelistet - konkrete Milz- und Leberveränderungen wurden aufgrund der niedrigen Patientenzahl nicht statistisch ausgewertet, sondern nur zusammengezählt.

Tabelle 3.25. Befunde des Abdomenultraschalls bei pIMT (n=66) und sIMT (n=47).

Befund	pIMT (%)	sIMT (%)	p-Wert
Milzveränderung:	20 (43,5)	26 (56,5)	0,013
<i>veränderte Echotextur</i>	15	13	
<i>hypoechogener Herd</i>	10	10	
<i>hyperechogener Herd</i>	5	1	
<i>target Lesion</i>	0	2	
Splenomegalie	7 (36,8)	12 (63,2)	0,06
Aszites	10 (45,5)	12 (54,5)	0,26
Leberveränderung:	25 (61,0)	16 (39,0)	0,83
<i>veränderte Echotextur</i>	20	12	
<i>hypoechogener Herd</i>	5	4	
<i>hyperechogener Herd</i>	1	0	

3.2.7 Therapie

3.2.7.1 Immunsuppressive Therapie

Während 96 % (64/67) der Hunde der pIMT-Gruppe eine immunsuppressive Mono- oder Kombinationstherapie erhielten, wurden Immunsuppressiva bei 55,7 % (34/61) der Hunde mit sIMT eingesetzt. Drei Hunde mit pIMT, die keine immunsuppressive Therapie erhalten haben, waren klinisch unauffällig und zeigten in weiteren Kontrollen einen spontanen PLT-Zahlanstieg. Bei 14 % (9/64) der Hunde mit pIMT ist retrospektiv klar nachzuweisen, dass die immunsuppressive Therapie erfolgreich abgesetzt werden konnte.

Bei acht der 13 länger therapierbaren Hunde mit sIMT wurde die immunsuppressive Therapie abgesetzt, ohne dass es zu einer erneuten Verringerung der Thrombozyten kam. Bei den weiteren 5 Patienten mit sIMT konnten aufgrund des erneuten Abfalls der PLT-Zahl die Immunsuppressiva nicht abgesetzt werden. Dazu gehörten zwei Hunde mit einer Neoplasie und jeweils ein Hund mit Anaplasiose, Ehrlichiose und Leishmaniose. Die immunsuppressiven Medikamente und die Häufigkeit ihrer Anwendung bei beiden Gruppen sind in Abbildung 3.13 dargestellt.

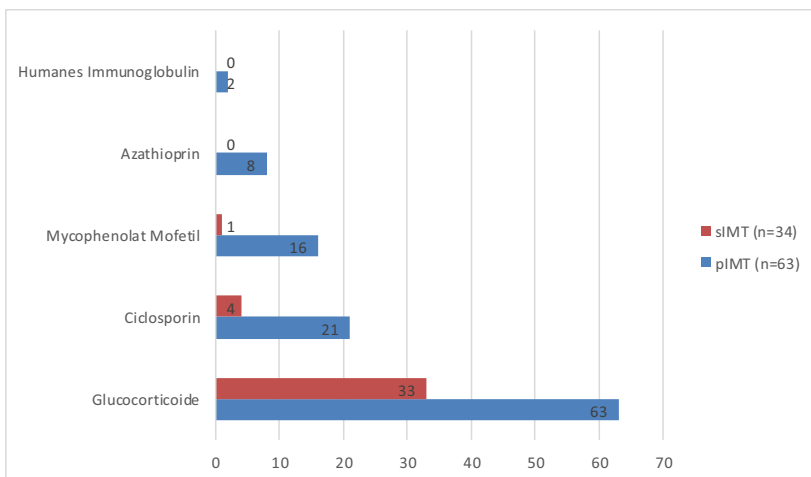


Abbildung 3.13. *Medikamente zur Therapie der IMT.*

In der Gruppe der pIMT haben eine Monotherapie mit Glucocorticoiden insgesamt 42 % (27/64) der Hunde erhalten, 58 % (37/64) wurden mittels einer Kombinationstherapie von 2 oder 3 Immunsuppressiva behandelt. Die Abbildung 3.14 zeigt einen prozentualen Einsatz von Glucocorticoiden allein oder mit einem anderen Medikament.

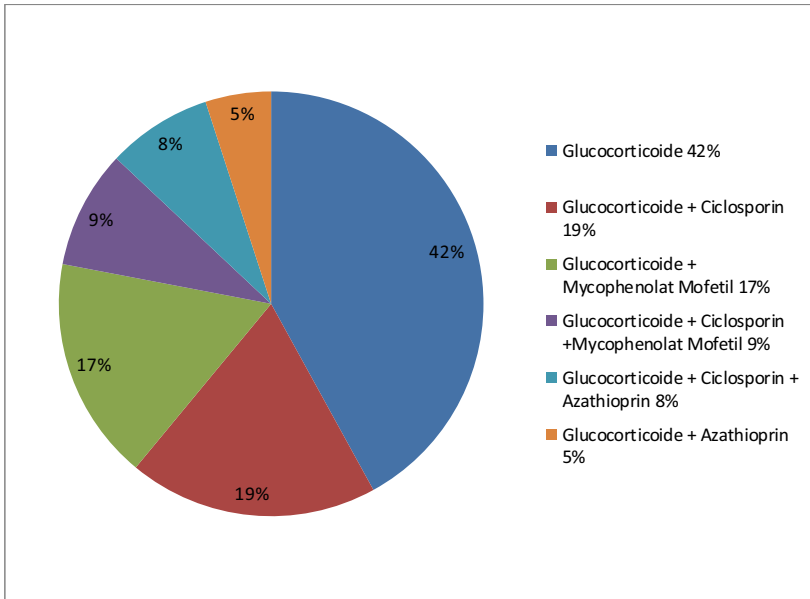


Abbildung 3.14. Einsatz von Glucocorticoiden und anderen Immunsuppressiva bei Hunden mit pIMT (n=64).

45 Hunde haben eine intravenöse Injektion von Vincristin in der Dosis 0,5 mg/m² erhalten. Bei 40 Hunden war die Indikation eine hochgradige Thrombozytopenie (PLT-Zahl zwischen 0 x10⁹/l und 7x10⁹/l). In der Gruppe der pIMT haben insgesamt 51 % (34/67) der Hunde Vincristin bekommen, während in der Gruppe der sIMT 26 % (16/61) dieses Medikament erhalten haben. Eine Applikation von Vincristin wurde bei 11 Hunden (drei mit Anaplasiose, zwei mit Babesiose und sechs mit einer neoplastischen Erkrankung) vor der Diagnosestellung einer sIMT durchgeführt. Bei weiteren fünf Hunden mit Lymphom wurde Vincristin nicht aufgrund der Thrombozytopenie, sondern als ein Teil des Chemotherapieprotokolls in der zytotoxischen Dosis von 0,7 mg/m² verabreicht (Gustafson D. L. und

Rodney L. Page 2013)(Gustafson D. L. und Rodney L. Page 2013). Alle diese fünf Hunde sind aufgrund der Grunderkrankung verstorben / wurden euthanasiert. Die Nebenwirkung von der zytotoxischen Dosis von Vincristin wird im Diskussionkapitel 4.7 Therapie näher angegangen.

3.2.7.2 Blutprodukte

Hunde der pIMT-Gruppe haben zur Stabilisation des klinischen Zustands im Vergleich zu der sIMT-Gruppe signifikant häufiger und mehr Blutprodukte (sowohl Vollblut als auch Erythrozytenkonzentrat) gebraucht ($p=0,01$). Die Anzahl der Bluttransfusionen zeigt Abbildung 3.15. Insgesamt wurden an 36 Patienten mit pIMT 33 Vollblut-, 39 Erythrozytenkonzentrat- und 4 frisch gefrorene Plasmatransfusionen verabreicht. In der Gruppe der sIMT wurden 8 Vollblut-, 11 Erythrozytenkonzentrat- und 6 frisch gefrorene Plasmatransfusionen bei 14 Hunden verwendet.

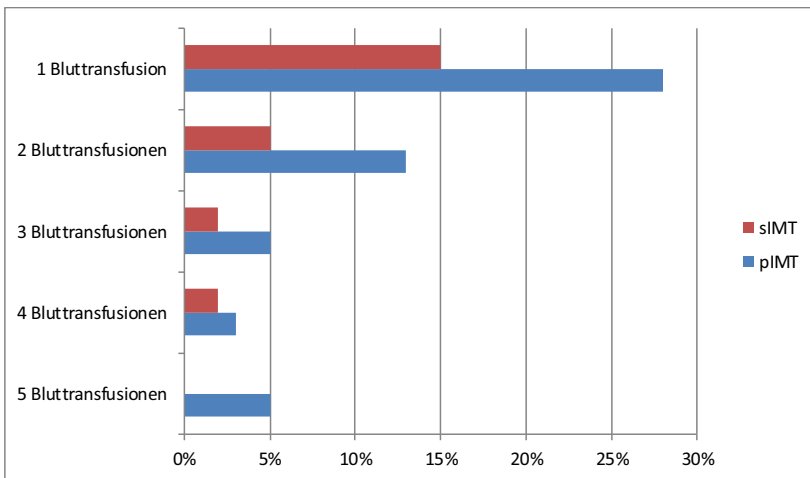


Abbildung 3.15. Prozentualer Anteil der Bluttransfusionen bei Hunden mit pIMT ($n=36$) und sIMT ($n=14$).

Die Anzahl der verwendeten Blutprodukte bei pIMT- und sIMT wird in Abbildung 3.16 dargestellt. Bei 2/4 Hunden mit pIMT lässt sich die Indikation für eine Plasmatransfusion retrospektiv nicht nachvollziehen, bei den anderen beiden Patienten mit bestand initial, aufgrund geringgradig verlängerten plasmatischen Gerinnungszeiten, ein Verdacht auf DIG. Alle vier Hunde zeigten klinisch sehr ausgeprägte Blutungsanzeichen (Meläna, Unterhautblutung, Ekchymosen und Zahnfleischblutung).

In der Gruppe der sIMT wurde bei 4/5 Hunden initial eine DIG nicht ausgeschlossen, bei einem Hund wurde eine Plasmatransfusion aufgrund einer hochgradigen Proteinverlustnephropathie infolge einer Ehrlichiose verabreicht.

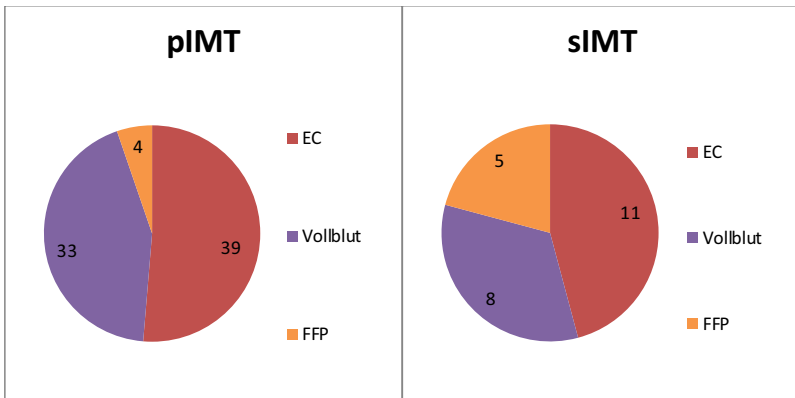


Abbildung 3.16. Anzahl der verwendeten Blutprodukte bei Hunden mit pIMT und sIMT.

(EC = Erythrozytenkonzentrat, FFP = frisch tiefgefrorenes Plasma)

3.2.7.3 Weitere Medikamente

Weitere eingesetzte Medikamente wie Magenschutz, Antibiotika oder Antiparasitika sind in der Abbildung 3.17 dargestellt.

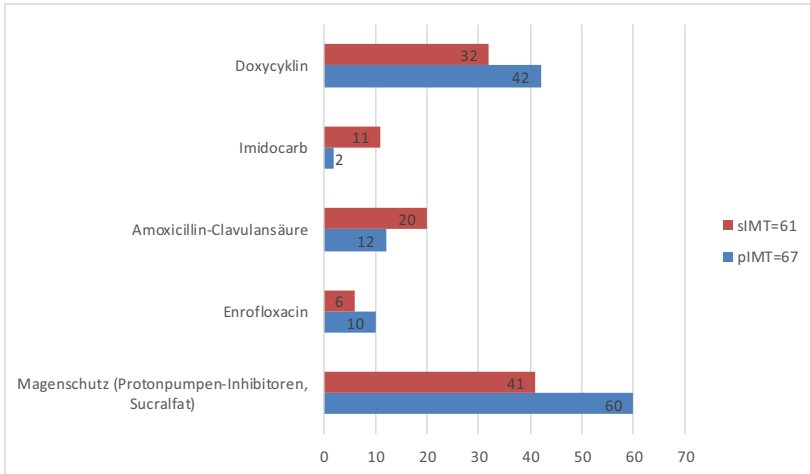


Abbildung 3.17. Weitere eingesetzte Medikamente bei pIMT und sIMT.

3.2.7.4 Splenektomie

Eine Splenektomie wurde lediglich bei 6 % (4/67) der Hunde der pIMT-Gruppe durchgeführt. Bei einem Hund mit pIMT wurde die Milz aufgrund eines Tumorverdachts entfernt. Bei den anderen 3 Hunden mit Evans-Syndrom wurde Splenektomie aufgrund des Versagens einer medikamentösen Therapie (Glucocorticoide, Ciclosporin A, Mycophenolat Mofetil) durchgeführt. Im ersten Fall handelte es sich um einen Regeneratknoten der Milz. Bei diesem Hund konnte die immunsuppressive Therapie abgesetzt werden, er wurde anschließend nicht mehr vorstellig. Bei den 3 Hunden mit Evans-Syndrom wurde histologisch eine extramedulläre Hämatopoese und akute Stauung der Milz diagnostiziert. Ein Hund entwickelte Panzytopenie, ein Patient hat bis Ende der Studie gelebt und der Dritte musste aufgrund einer anderen Erkrankung nach 617 Tagen euthanasiert werden. Bei keinem dieser drei Hunde konnte die immunsuppressive Therapie nach Splenektomie reduziert oder abgesetzt werden.

3.2.7.5 Antithrombotische Therapie

Eine antithrombotische Therapie wurde nur in Einzelfällen eingesetzt. 5 % (3/64) der Hunde der pIMT-Gruppe haben Enoxaparin erhalten. 25 % (16/64) pIMT-Hunde und 10 % (6/61) sIMT-Hunde haben den Blutplättchenaggregationshemmer Clopidogrel und 11 % (7/64) der Hunde mit pIMT, bzw. 7 % (4/61) der Hunde mit sIMT Acetylsalicylsäure bekommen.

3.2.7.6 Unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAW)

Nebenwirkungen der Medikamente wurden bei 33 % (21/64) der Hunde der pIMT-Gruppe und bei 13 % (8/61) der Hunde der sIMT-Gruppe beobachtet. Kein Patient ist infolge der Nebenwirkungen verstorben. Am häufigsten wurden unerwünschte Effekte der Glucocorticoid-Therapie, wie gastrointestinale Symptome, PU/PD, Muskelatrophie, Polyphagie, Gewichtszunahme und Haarverlust beobachtet. Diese wurden von 28 % (18/64) der Hundebesitzer bei pIMT und von 9 % (3/34) der Besitzer von Hunden mit sIMT genannt. Ein Hund mit pIMT zeigte hochgradige Apathie und blutigen Durchfall unter Mycophenolat Mofetil, sodass das Medikament nach 3 Tagen abgesetzt wurde. Ein weiterer Hund mit pIMT hat massives Erbrechen unter Ciclosporin A gezeigt. Ein dritter pIMT Patient entwickelte unter Azathioprin eine Pankreatitis. In der Gruppe der sIMT wurde bei einem Hund Apathie und Erbrechen nach Imidocarb Injektion beobachtet. Nebenwirkungen der Vincristin Injektion wurden bei jeweils einem Patienten pro Gruppe beobachtet. Ein Hund mit pIMT zeigte selbstlimitierendes Erbrechen und Apathie, während ein Patient mit sIMT eine hochgradige Neutropenie ($0,61 \times 10^9/l$) mit Fieber und Mattigkeit entwickelte. Dieser Hund wurde mit einer Dreifachantibiose (Amoxicillin Clavulansäure, Enrofloxacin) behandelt und 2 Tage später waren die neutrophilen Granulozyten auf $29,4 \times 10^9/l$ angestiegen. Die Vincristindosis in diesem Fall war $0,7 \text{ mg/m}^2$.

3.2.8 Verlauf und prognostische Faktoren

Das Langzeitüberleben konnte von den insgesamt 128 Hunden bei 92 % (118/128) ermittelt werden. Die Gesamtmortalität im Studienzeitraum von 5 Jahren lag bei 53 % (63/118). Die Gesamtmortalität in der pIMT-Gruppe lag bei 51 % (32/63) und in der sIMT-Gruppe bei 56 % (31/55). Von den Hunden haben 47 % (55/118) bis zum Ende der Studie überlebt (Dezember 2015).

Während des stationären Aufenthalts sind 14 % (18/128) der Patienten, davon 8 Hunde mit pIMT (11,9 %) und 10 mit sIMT (16,4 %) verstorben oder mussten euthanasiert werden. Insgesamt 86 % (110/128) der Hunde (59/67 mit pIMT und 51/61 mit sIMT) konnten entlassen werden.

In der Gruppe der sIMT wurden insgesamt 20 der 55 Hunde aufgrund der Grunderkrankung euthanasiert bzw. verstarben. Es handelte sich um 16 Hunde mit einer Neoplasie, einen Hund mit Leishmaniose und Trypanosoma Infektion, einen mit einer systemischen Entzündungsreaktion unklarer Genese sowie je einen Hund mit Ehrlichiose bzw. mit Leishmaniose.

Die Überlebensdauer im Gruppenvergleich ist in Abbildung 3.18 dargestellt. Hunde mit pIMT überlebten im Median 363 Tage (47/960 Tage), Hunde mit sIMT im Median 210 Tage (12/681 Tage). Ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen konnte nicht festgestellt werden ($p=0,42$).

Die Überlebenszeiten wurden im Hinblick auf mögliche Effekte der unterschiedlichen immunsuppressiven Therapeutika detaillierter betrachtet. So haben in der pIMT Gruppe 13 Hunde, die ausschließlich mit Glucocorticoiden behandelt wurden, im Median 587 (3 - 1809) Tage überlebt. Die 17 Hunde, die eine Kombination von 2 oder 3 Immunsuppressiva ohne Vincristin erhalten haben, lebten im Median 125 (4 - 1468) Tage. Jene 14 Hunde, die eine Therapie mit Glucocorticoiden und Vincristin erhielten, überlebten 876 (4 - 1603) Tage, während 20 Hunde, die mit einer Kombinationstherapie und Vincristintherapiert wurden, lediglich eine mediane Überlebenszeit von 186,5 (2 - 1125) Tagen zeigten.

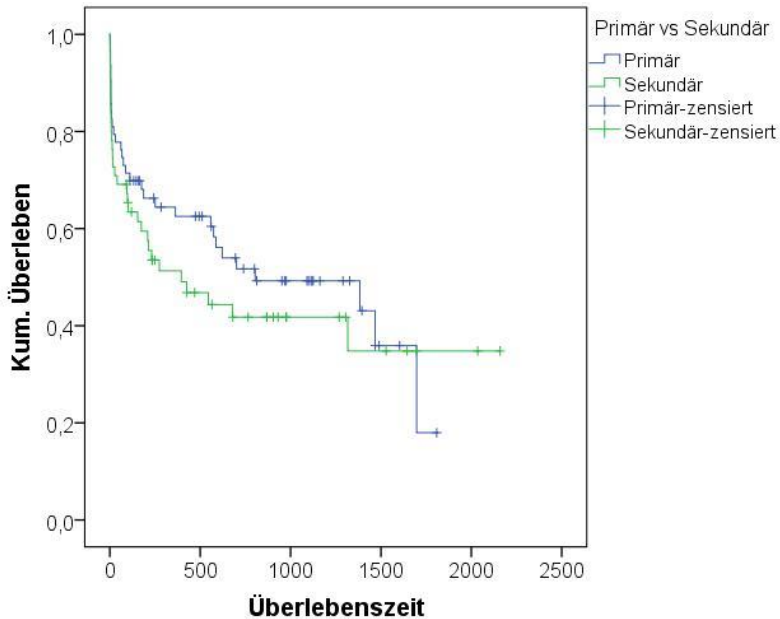


Abbildung 3.18. Kaplan-Meier-Kurve mit Angabe der Überlebenszeiten in Tagen

Die Thrombozytopenie als Todesursache (Versterben oder Euthanasie) wurde bei 21 % (13/63) der Hunde mit pIMT und bei 13 % (7/55) der Hunde mit sIMT angegeben. Aufgrund des sehr breiten Konfidenzintervalls im Überleben der Hunde (0-1628 Tage bei pIMT-Gruppe und 0-801 Tage bei sIMT-Gruppe) wurde keine statistische Auswertung der prognostischen Faktoren durchgeführt (siehe Kapitel 4.7. Verlauf und prognostische Faktoren – Diskussion). In der Gruppe der pIMT wurde bei 12 von 67 (18 %) der Hunde ein Rezidiv der Erkrankung beobachtet, in der Gruppe der sIMT zeigten acht von 61 Hunden (13 %) ein Wiederauftreten der Thrombozytopenie.

3.2.9 Obduktion und histopathologische Untersuchung

Obduktionen und damit verbundene histopathologische Untersuchungen wurden lediglich bei einem Hund mit Evans-Syndrom und bei vier Hunden mit sIMT durchgeführt. Im ersten Fall handelte sich um einen Hund, der aufgrund akuter Dyspnoe erfolglos wiederbelebt wurde. Zum Zeitpunkt der Reanimation lag die PLT-Zahl bei $13 \times 10^9/l$ und es wurde ein Verdacht auf eine Lungenblutung geäußert. In der Obduktion wurde aber eine weitgehend nekrotische Entzündungsreaktion der Lunge mit vermutlich einer bakteriellen Infektion als auslösende Ursache festgestellt. Die Lungenentzündung als Komplikation der vorangegangenen immunsuppressiven Therapie konnte in diesem Fall nicht ausgeschlossen werden.

In der Gruppe der sIMT wurde mittels Obduktion die Diagnose eines Lymphoms bei einem Hund bestätigt, dagegen wurde bei einem anderen Hund mit zytologisch diagnostiziertem Lymphom ein multiples Myelom pathologisch diagnostiziert. Bei einem Patienten mit in-vivo diagnostizierter Trypanosoma-Infektion wurde zusätzlich eine nicht eitrige Meningoenzephalitis und Myelitis festgestellt. Der vierte obduzierte Patient mit sIMT wies neben der bereits festgestellten akuten Nierenerkrankung und Pyelonephritis in der Obduktion zusätzlich Hinweise auf eine DIG auf.

4 Diskussion

Diese Arbeit beschreibt anamnestische, klinische, diagnostische und therapeutische Aspekte einer der größten Patientenpopulationen, die je bei Hunden mit immunbedingter Thrombozytopenie (IMT) publiziert wurde. Es wurden Daten von insgesamt 128 Hunden mit einer IMT ausgewertet. Bislang gab es zwei Studien mit größeren Probandenanzahlen, die sich aber ausschließlich entweder mit pIMT oder sIMT des Hundes beschäftigen: diese beinhalten 41 Hunde (Kohn et al. 2000) bzw. 78 Hunde (Dircks et al. 2011). In zwei Publikationen zu Hunden mit Thrombozytopenien unterschiedlichster Ätiologien, inklusive DIG, Vergiftung, Kardiopathien etc. wird eine pIMT bei 48 von 987 (4,9 %) Hunden (Grindem et al. 1991) bzw. bei 49 von 871 (5,6 %) der Hunde mit Thrombozytopenie beobachtet (Botsch et al. 2009). Die prozentuale Verteilung der zugrunde liegenden Ätiologien dieser beiden Studien im Vergleich mit den eigenen Daten ist in Abbildung 4.1 dargestellt. Damit die Daten der eigenen Arbeit mit den zwei genannten Studien verglichen werden konnten, gingen in dieser Graphik neben den 128 Hunden mit IMT auch 313 Hunde mit einer „Thrombozytopenie“ ein, die bei der initialen Datenauswertung ausgeschlossen wurden.

Ursächlich für die Unterschiede in der Verteilung der verschiedenen Auslöser sind der unterschiedliche Studienaufbau inklusive Ein- und Ausschlusskriterien der Studie.

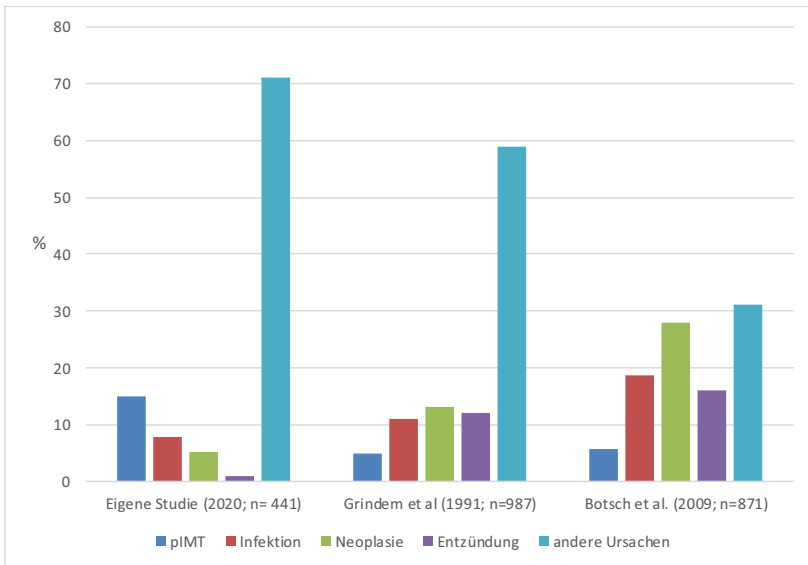


Abbildung 4.1. Ursachen von Thrombozytopenien im Studienvergleich.

In der eigenen Arbeit wurde, nach Ausschluss von Akten mit fehlenden Daten bzw. nicht korrekter Diagnose, von 441 Hunden mit Thrombozytopenie bei 128 (29%) der Plättchenmangel als immunologisch bedingt identifiziert, wovon 67 Hunde (15%) eine primäre Thrombozytopenie aufwiesen. Diese hohe Anzahl der pIMT-Patienten kann durch Einschluss der Hunde trotz fehlender Messung der antithrombozytären Antikörper und ausser Hunde mit alleiniger Thrombozytopenie (46/67), Einbeziehen der Patienten mit einer zusätzlichen Blutbildveränderung, in Sinne einer immun-bedingten Anämie (16/67) oder (1/67) und (4/67) einer Neutropenie erklärt werden.

Eine pIMT wird in mehreren Fallserien beschrieben (Bianco et al. 2009; Cummings and Rizzo 2017; Dircks et al. 2011; Huang et al. 2012; Ke et al. 2015; Jans et al. 1990; Williams and Maggio-Price 1984; Sullivan et al. 1995; Schwartz et al. 2014), wobei die maximale Anzahl von eingeschlossenen Fällen 60 Hunde beträgt. Die eigene Studie bildet mit 67 Hunden mit pIMT und 61 Patienten mit sIMT somit erstmals einen Vergleich dieser beiden Krankheitsbilder auf der Basis sehr respektablem Fallzahlen.

Aufgrund des retrospektiven Charakters der hier vorliegenden Studie sind die Daten inhomogen. Das Vorgehen im Rahmen der Diagnostik, Therapie und Nachkontrolle war

nicht standardisiert. Die retrospektive Herangehensweise ist auch bei der Mehrheit der anderen Veröffentlichungen anzutreffen. In der eigenen Analyse konnte erstmals im direkten Vergleich gezeigt werden, dass die Hunde mit sIMT signifikant häufiger unspezifische Symptome wie Gewichtsverlust, Erbrechen und PU/PD zeigten. Dagegen wurden bei Hunden mit pIMT signifikant häufiger klinische Anzeichen für eine erhöhte Blutungsneigung beobachtet. Obwohl dies statistisch nicht ausgewertet wurde, zeigten die sIMT-Hunde eine kürzere Langzeitüberlebensdauer. Aufgrund der doch insgesamt seltenen IMT beim Hund müsste versucht werden, eine prospektive Multicenter-Studie zu konzipieren, um insbesondere den Wert unterschiedlicher Therapieprotokolle vergleichen zu können. Aktuell (2020) gibt es nur wenige prospektive Studien zur IMT beim Hund (Balog et al. 2013; Davidow et al. 2012; Bianco et al. 2009; Lewis et al. 1995b). Drei beschreiben unterschiedliche Behandlungsansätze (Lewis et al. 1995b) und eine untersucht das Vorkommen von antithrombozytären Antikörpern.

Wie bei allen retrospektiven Untersuchungen muss kritisch hinterfragt werden, ob es gegebenenfalls zu einer falschen Zuordnung der Hunde in die Gruppe der pIMT oder sIMT gekommen ist. Zur Diagnosestellung einer pIMT wird eine hochgradige Thrombozytopenie, Ausschluss einer anderen Ursache der Thrombozytopenie und das Ansprechen auf eine immunsuppressive Therapie genannt (Yau und Bianco 2014; Huang et al. 2012; Whitley und Day 2011; Scott et al. 2002; Lewis und Meyers 1996). Eine sIMT wird diagnostiziert, wenn eine Ursache für die immunbedingte Zerstörung der Thrombozyten gefunden wird oder mindestens als wahrscheinlich anzusehen ist. Bei acht Hunden in der eigenen Arbeit konnte nur eine Verdachtsdiagnose gestellt werden, da die hochgradige Thrombozytopenie eine diagnostische Probenentnahme aufgrund der Blutungsgefahr verhinderte – diese Hunde wurden in die Gruppe der sIMT eingeteilt. Konkret handelt es sich um einen Hund mit einer Lymphadenomegalie der intrathorakalen und intraabdominalen Lymphknoten (PLT-Zahl von $4 \times 10^9/l$), drei Hunde mit klinisch palpablen, potentiell bösartigen Mammatumoren und zusätzlich einem nicht näher klassifizierten Tumor der Milz und/oder Leber (PLT-Zahl von $0 \times 10^9/l$, $5 \times 10^9/l$ und $48 \times 10^9/l$) und um vier Hunde mit jeweils einer entzündlichen/metabolischen Erkrankung (eitrig-nekrotisierte Pankreatitis und Pyelonephritis mit PLT-Zahl von $10 \times 10^9/l$, Pankreatitis und Cholangiohepatitis mit PLT-Zahl von $48 \times 10^9/l$, chronische Nierenerkrankung mit PLT-Zahl von $89 \times 10^9/l$ und unspezifische Entzündung mit PLT-Zahl von $81 \times 10^9/l$). Demgegenüber wurden drei Hunde

mit einer hochgradigen Thrombozytopenie in die Gruppe der pIMT eingeteilt, obwohl sie keine immunsuppressive Therapie erhalten haben. Es betrifft einen 3 Monate alten weiblichen Wachtelhund mit PLT-Zahl von $31 \times 10^9/l$, eine Golden Retriever-Hündin mit einer PLT-Zahl von $89 \times 10^9/l$ und eine 11 Jahre alte kastrierte Appenzeller Sennenhündin mit PLT-Zahl von $77 \times 10^9/l$. Alle Drei wurden, trotz negativem Infektionsnachweis, mit Doxycyclin (10mg/kg) behandelt. Bei der ersten Hündin normalisierte sich die PLT-Zahl nicht, jedoch waren keine klinischen Beschwerden vorhanden. Bei der zweiten Hündin normalisierte sich die PLT-Zahl 132 Tage nach Erstvorstellung, es folgte aber ein Rezidiv 6 Wochen nach einer Impfung. Vom dritten Hund fehlt leider das Follow-Up.

4.1 Signalement

4.1.1 Alter

In beiden Studiengruppen waren vorwiegend mittelalte Hunde mit einem medianen Alter von 7,5 (pIMT) bzw. 6,4 Jahren (sIMT) betroffen. Dieses deckt sich mit den Literaturangaben zur pIMT des Hundes, in denen das mediane Alter zwischen 4 und 8,1 Jahren beschrieben wird (Scuderi et al. 2016; O'Marra et al. 2011; Bianco et al. 2009; Dircks et al. 2009; Putsche und Kohn 2008; Lewis und Meyers 1996). Die eigenen 61 Hunde der sIMT-Gruppe waren im Vergleich zu 17 Hunden mit sIMT in der Studie von Kohn et al. (2000) mit im Median: 6,4 Jahren versus 8 Jahren ebenfalls ähnlich alt.

4.1.2. Geschlecht

Im eigenen Patientengut überwogen die weiblichen Hunde in der pIMT-Gruppe mit 63 % (42/67), was mit vielen weiteren Arbeiten bezüglich pIMT übereinstimmt (Park et al. 2015; O'Marra et al. 2011; Botsch et al. 2009; Putsche und Kohn 2008; Miller und Lunn 2007; Lewis und Meyers 1996). Eine mögliche Erklärung hierfür ist der beschriebene prädisponierende Einfluss weiblicher Geschlechtshormone auf die Entwicklung von autoimmunem Erkrankungen (Lewis und Meyers 1996). Dagegen spricht, dass weiblich-kastrierte Hunde häufiger als weiblich-intakte Hunde (26/42 =62% versus 16/42=38%) erkrankten.

4.1.3. Rassen

In eigenem Patientengut waren am häufigsten Mischlingshunde betroffen, zusätzlich sind insgesamt 49 Rassen repräsentiert. Große Rassehunde und Mischlinge mit einem Gewicht von 20-30 kg stellten sowohl in der Gruppe der pIMT (37 %, 25/67) als auch in der Gruppe der sIMT (42,6 %, 26/61) den größten Anteil. Das häufige Vorkommen von Mischlingshunden deckt sich mit den Daten von Putsche und Kohn (2008), in der 6 von 30 Hunden (20 %) mit einer pIMT Mischlinge sind. Auch in der Studie, die sich mit Befunden der zytologischen Knochenmarkuntersuchung bei 58 thrombozytopenischen Hunden beschäftigt, sind Mischlingshunde (22 %, 13/58) zusammen mit Rottweilern (10 %, 6/58) überrepräsentiert (Miller und Lunn 2007). Die häufigsten Rassen in der Gruppe der pIMT in der eigenen Arbeit waren Cockerspaniel (4/67), gefolgt von Labrador und Golden Retriever (jeweils 3/67). Cockerspaniel werden im Zusammenhang mit einer pIMT durch mehrere Autoren als die am häufigsten betroffene Rasse genannt (Park et al. 2015; O'Marra et al.

2011; Lewis und Meyers 1996). Der Golden Retriever wird ebenfalls als häufig vertretene Rasse bei pIMT in der Literatur erwähnt (Bianco et al. 2009; Putsche und Kohn 2008). Demgegenüber waren andere Hunderassen, die bei anderen Autoren häufig betroffen sind, wie Bobtail (Park et al. 2015; Bianco et al. 2007; Lewis und Meyers 1996), Pudel (Park et al. 2015; Lewis und Meyers 1996), Deutscher Schäferhund (Putsche und Kohn 2008, 2008; Lewis und Meyers 1996, 1996), Dackel (Lewis und Meyers 1996), und Magyar Vizsla (Lewis und Meyers 1996) in der eigenen Studie in der Gruppe der pIMT nicht auffällig häufig vertreten. Bei Rassen wie Bobtail, Pudel, Dackel und Magyar Vizsla ist eine genetische Prädisposition zu IMT bekannt (Lewis und Meyers 1996). Es bleibt offen, ob das vermehrte Auftreten der Erkrankung bei den ermittelten Rassen durch eine exzessive Selektion bzw. Inzucht begünstigt wird. Zu bedenken ist aber, dass der hohe Anteil an Mischlingen und die sehr breite Verteilung betroffener Hunde über eine Vielzahl an Rassen hinweg in den meisten Fällen gegen eine genetische Genese spricht.

Aufgrund der vielfältigen und sehr variablen Ursachen für die sekundäre immunvermittelte Thrombozytopenie sind keine Rasseprädisposition für diese Erkrankung beschrieben bzw. zu erwarten.

4.2. Anamnese

4.2.1. Vorstellungsgrund

Im eigenen Patientengut waren die 3 häufigsten Vorstellungsgründe in der Gruppe der pIMT Apathie (81 %, 54/67), gefolgt von Anorexie (46 %, 31/67) und Meläna (28 %, 19/67). Dies stimmt mit den Daten anderer Autoren gut überein (Scuderi et al. 2016; Balog et al. 2013; Bianco et al. 2009). Obwohl ein genauer Pathomechanismus nicht untersucht wurde, könnte eine systemische Auswirkung von proinflammatorischen Zytokinen eine mögliche Erklärung für Apathie und Anorexie bei IMT-Patienten sein. Zusätzlich kann die unspezifische Symptomatik durch eine begleitende Anämie infolge von Blutungen oder Entzündung entstehen. Interessanterweise war die Blutungsneigung nicht der häufigste Vorstellungsgrund. Dies stand im Gegensatz zu den häufigsten Befunden der klinischen Untersuchung, insbesondere Ekchymosen. Möglicherweise wurden die Einblutungen in die Schleimhäute durch viele Besitzer übersehen.

In der Gruppe der sIMT waren die häufigsten Vorstellungsgründe ebenfalls Apathie und Anorexie, allerdings gefolgt von Erbrechen. Diese unspezifischen Symptome können als Folge der systemischen Grunderkrankung, wie Neoplasie oder Infektion/Entzündung entstehen.

Die Vorstellungsgründe Erbrechen, Gewichtsverlust und PU/PD wurden im Vergleich zur pIMT-Gruppe durch die Besitzer der sIMT-Hunde signifikant häufiger genannt. Eine mögliche Erklärung dafür sind die primären Erkrankungen wie systemische Infektionen (Anaplasmose, Babesiose und Leishmaniose) oder Neoplasien (Lymphom, als häufigste Neoplasie bei 10 von 23 Hunden).

Dunkler, blutiger Stuhlgang wurde bei der Vorstellung signifikant häufiger in der Gruppe der pIMT (28 %) als der sIMT (7 %) genannt. Dies ist durch eine signifikant niedrigere PLT-Zahl bei Hunden mit einer pIMT (Median: $12,0 \times 10^9/l$) im Vergleich zu den Hunden mit einer sIMT (Median: $39,0 \times 10^9/l$) erklärbar. Zusätzlich werden weitere Faktoren, wie endotheliale Dysfunktion infolge einer systemischen Entzündung und eine thrombozytäre Dysfunktion als mögliche Erklärung für die häufig beobachtete Meläna diskutiert (O'Marra et al. 2011).

4.2.2. Erkrankungsdauer

Die Erkrankungsdauer bis zur Erstvorstellung war in beiden Gruppen nicht signifikant unterschiedlich. Die mediane Erkrankungsdauer von 7 Tagen bei Hunden mit pIMT war ähnlich wie die 6 Tage bei Dircks et al (2011) aber 2 Tage länger als bei zwei anderen Autoengruppen (Bianco et al. 2009; Putsche und Kohn 2008).

4.2.3. Vorbehandlung

Insgesamt waren 84 % (108/128) der Hunde medikamentös vorbehandelt. Am häufigsten wurden in beiden Gruppen Antibiotika (54 %) verwendet, gefolgt von Glucocorticoiden (34 %). Es ist wichtig zu diskutieren, dass somit bei manchen Hunden eine medikamentenassoziierte IMT möglich war. Cephalosporine, welche als Auslöser einer sIMT beschrieben sind (Bloom et al. 1988), wurden bei zwei Hunden angewandt. Bei einem Hund wurde die antibakterielle Therapie erst nach dem Auftreten der klinischen Symptome und Diagnosestellung einer Thrombozytopenie eingesetzt, womit hier nicht von einer sIMT ausgegangen wird. Der zweite Hund wurde mit Cephalosporinen ungefähr eine Woche vor der

Vorstellung behandelt. In diesem Fall war eine zusätzliche medikamentenassoziierte IMT nicht ausgeschlossen. Die Einteilung dieses Patienten in die Gruppe sIMT erfolgte jedoch aufgrund der weiteren Befunde (Anaplasma positiv) und Besserung der Symptomatik nach einer Behandlung mit Doxycyclin. Eine Thrombozytopenie infolge der Penicillin-Gabe ist bisher nur beim Menschen bekannt (Aster 2013). Weil Cephalosporine zu der Gruppe der Penicilline gehören, sollte auch eine medikamentenassoziierte IMT bei Hunden nach Vorbehandlung mit Antibiotika dieser Gruppe berücksichtigt werden. Alle 20 Hunde, die Amoxicillin oder Amoxicillin/Clavulansäure erhielten, entwickelten jedoch die klinischen Symptome und die Thrombozytopenie bereits vor der Verabreichung dieser Antibiotika, sodass eine medikamentenassoziierte IMT unwahrscheinlich war.

Das Auftreten einer neutrophilen Dermatitis, Anämie und Thrombozytopenie nach der Gabe von Carprofen wird in einem Fallbericht beschrieben (Mellor et al. 2005). Eine Vorbehandlung mit diesem NSAID erfolgte bei 6% (8/128) der Hunde. Vier Hunde haben Carprofen erst nach der Entwicklung der klinischen Beschwerden und dem Auftreten der Thrombozytopenie erhalten, die anderen vier Hunde standen unter einer chronischen Carprofentherapie. Bei drei von vier Hunden mit chronischer Carprofengabe konnte eine andere Ursache für die sIMT gefunden werden (chronische Ehrlichiose, Leishmaniose, Schilddrüsenkarzinom), was eine idiosynkratische Reaktion auf Carprofen eher unwahrscheinlich macht. Bei dem letzten Hund, einem 8-jährigen Mischling mit einer Zahnfleischblutung und einer hochgradigen Thrombozytopenie von $12 \times 10^9/l$ wurde Carprofen einen Tag vor der Vorstellung abgesetzt. Dieser Hund zeigte keine Anämie oder Hautveränderungen und hat auf die Therapie mit Glucocorticoiden und Vincristin gut angesprochen. Symptomatik und Verlauf der Erkrankung haben somit besser zu einer pIMT gepasst.

Bei allen weiteren vorberichtlich angewendeten Medikamenten (Chinolone, Tetrazykline, Lincosamide, Nitroimidazole, Vitamin K, Omeprazol, ACE-Hemmer, Levothyroxin, Metoclopramid usw.) ist ein Zusammenhang mit dem Auftreten von IMT bei Hunden nach Kenntnis der Autorin bislang nicht beschrieben.

4.2.4. **Impfstatus**

Im eigenem Patientengut waren 86 % (110/128) der Hunde regelmäßig geimpft. Leider konnte bei der Mehrheit der Hunde (104/110, 95 %) aus den Akten kein konkreter Impftermin nachvollzogen werden. Ein Hund in der Gruppe der pIMT wurde 9 Tage vor der Erstvorstellung geimpft. Es handelte sich um eine 6-jährige kastrierte Dobermann Hündin, die 4 Tage nach der Impfung mit einem unbekanntem Impfstoff Apathie, Fieber, blutigen Durchfall und eine Thrombozytopenie von $0 \times 10^9/l$ entwickelte. Weiterhin zeigte eine 9-jährige Golden Retriever Hündin, 6 Wochen nach der Impfung mit einem Kombinationsimpfstoff gegen Staupe, Canines Adenovirus 2, Parvovirose, Parainfluenza und Leptospirose ein Rezidiv ihrer zuvor erfolgreich behandelten Thrombozytopenie (PLT-Zahl $73 \times 10^9/l$). Aufgrund einer Studie, die bei 48 Hunden mit einer IMT keinen Zusammenhang zwischen Impfung und Ausbruch der Erkrankung festgestellt hat (Huang et al. 2012), wurden diese zwei Hunde in die Gruppe der pIMT eingeteilt. Dagegen wird in einer älteren Studie, die eine impfassoziierte IMHA beim Hund beschreibt, auch eine gleichzeitige Thrombozytopenie beschrieben (Duval und Giger 1996). Hunde mit einer impfassoziierten IMHA zeigen, im Vergleich zur reinen IMHA-Gruppe, eine signifikant niedrigere PLT-Zahl ($93,7 \pm 49,8 \times 10^9/l$ versus $157,2 \pm 132,9 \times 10^9/l$). Zusätzlich gibt es einen Fallbericht eines Hundes mit Thrombozytopenie, die 8 Tage nach einer Impfung gegen Staupe mittels modifiziertem Lebendimpfstoff auffällig wurde (McAnulty und Rudd 1985) und eine Arbeit über Thrombozytopenie bei Hunden 48 Stunden nach einer Impfung mit Myxovirus-Vakzine. Allerdings vermuten die Autoren als Pathomechanismus eine Virus-induzierte gestörte Thrombopoese (Pineau et al. 1980). Eine prospektive Studie bezüglich impfassoziierter IMT, inklusive Bestimmung der antithrombozytären Antikörper könnte mehr Informationen liefern. Bei den beiden Hunden in der eigenen Untersuchung konnte eine impfassoziierte IMT nicht sicher ausgeschlossen werden. Ob bei mehreren Hunden der pIMT-Gruppe die Impfung als Trigger eine Rolle spielte, bleibt aufgrund der fehlenden Daten unklar. Bei allen Hunden, bei denen eine impfassoziierte Erkrankung vermutet wird, sollte der Nutzen mit dem Risiko, wiederum eine IMT nach künftigen Vakzinationen zu entwickeln, kritisch abgewogen werden. Zur Entscheidung sollte der individuelle Zustand (Alter des Tieres, bereits abgeschlossene Grundimmunisierung, andere Komorbiditäten) und aktueller Lebensstil (Jagdhunde, Aufenthalt in Tierheim, Auslandsaufenthalt) des Hundes

berücksichtigt werden. Konkret könnten gefährdete Patienten auf Antikörperspiegel gegen wichtige Infektionen getestet werden und lediglich bei nicht ausreichendem Schutz sollte die Impfung auf die Core-Komponenten beschränkt werden.

4.3. Klinische Untersuchung

Die häufigsten klinischen Befunde in der Gruppe der pIMT waren Tachypnoe bei 48 % der Fälle, gefolgt von peripherer Lymphadenopathie bei 40 % und Ekchymosen bei 34 % der Patienten. In der Gruppe der sIMT waren die häufigsten klinischen Befunde Dehydratation (43 %), gefolgt von Tachypnoe (41%) und peripherer Lymphadenopathie (41%) sowie erhöhte Körpertemperatur bei 40 %. Bei allen genannten Symptomen gab es keinen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Gruppen. Dieses spricht dafür, dass eine IMT eine systemische Erkrankung ist, die von unspezifischen Symptomen begleitet wird.

Tachypnoe ist bei Hunden mit IMT bislang nicht beschrieben, auch Dyspnoe wurde lediglich bei 2/21 der Hunde mit einer pIMT beobachtet (Dircks et al. 2011). Husten wurde bei einem von 20 Hunden (5 %) erwähnt (Balog et al. 2013). Eine mögliche Erklärung für die im eigenen Patientengut häufig vorkommende Tachypnoe (57/128) könnte eine seit längere erfolgte Vorbehandlung mit Glucocorticoiden (20/57) sein. Der Pathomechanismus ist dabei eine Kombination von Muskelschwäche, Zwerchfellhochstand infolge einer Hepatomegalie und Akkumulation von intraabdominalem Fett, eine Mineralisation des Interstitiums der Lunge und eine mögliche Lungenthromboembolie (Behrend EN 2014). Weiterhin könnte die erhöhte Atemfrequenz durch Hypoxie infolge einer zusätzlichen Anämie bei Hunden mit einer klinischen oder okkulten Blutung (Lungenblutung, Blutung in gastrointestinalen Trakt) oder IMHA (17/57), Fieber (5/57) oder durch die Aufregung des Patienten erklärt werden.

Bei Hunden mit peripherer Lymphadenopathie war bei der klinischen Untersuchung eine Vergrößerung eines solitären Lymphknotens oder die Vergrößerung einer Gruppe von Lymphknoten in einem bestimmten anatomischen Bereich (regionale Lymphadenopathie) häufiger als eine generalisierte Lymphadenopathie vertreten. Von den 24/27 Hunden mit solitärer oder regionaler Lymphadenopathie wurde bei 3 Hunden in der Feinnadelaspiration eine reaktive Hyperplasie, bei einem Hund zusätzlich eine granulomatöse Entzündung und Erythrophagie festgestellt. Eine generalisierte Lymphadenopathie wurde lediglich bei 3/27 der Hunde beobachtet. Allerdings erfolgte aufgrund der Blutungsgefahr

nur bei einem dieser Hunde eine Feinnadelaspiration. Die zytologische Untersuchung ergab eine mittelgradige eosinophile und purulente Lymphadenitis und eine mittelgradige plazazelluläre Hyperplasie. Dies passt zu einer starken antigenen Stimulation im Rahmen einer systemischen entzündlichen Erkrankung (Cowell et al. 2003). Je nach Literaturquelle wird eine Lymphadenopathie bei Hunden mit pIMT sowohl als seltener klinischer Befund (Putsche und Kohn 2008; Lewis und Meyers 1996) als auch als ein häufiges Symptom (Scuderi et al. 2016) beschrieben.

Eine Einblutung in die Haut und Schleimhaut wie Ekchymosen und Petechien tritt bei Hunden mit pIMT, je nach Studie, mit einer Häufigkeit von 60 % (Putsche und Kohn 2008), 66 % (Scuderi et al. 2016) bis zu 90 % (Balog et al. 2013) auf. Damit liegen die eigenen Ergebnisse mit 42 % eher niedrig.

Anamnestisch haben 11/67 (16 %) der Besitzer eine punkt- oder fleckenförmige Blutung beobachtet (5 Petechien, 5 Ekchymosen, eine Mischform), in der klinischen Untersuchung konnte jedoch bei mehr als doppelt so vielen Hunden (28/67, 42 %) eine solche Blutung gefunden werden. Die initiale PLT-Zahl bei Hunden mit Ekchymosen und Petechien lag zwischen 0 und $38 \times 10^9/l$ (Median $5,0 \times 10^9/l$) während Hunde ohne eine klinisch auffällige Blutung eine mediane PLT-Zahl von $35,5 \times 10^9/l$ ($0 - 147 \times 10^9/l$) aufwiesen. Auch in der prospektiven Studie zur Therapie der pIMT mit humanem intravenösem Immunglobulin (hIVIG) wiesen in der klinischen Untersuchung alle 18 Hunde Petechien und Ekchymosen auf, obwohl anamnestisch nur 50 % der Besitzer eine solche Einblutung beobachtet haben (Bianco et al. 2009). Die PLT-Zahl dieser Hunde lag zwischen 1 und $18 \times 10^9/l$ (Median $2 \times 10^9/l$). Diese Beobachtung spiegelt die Wichtigkeit der sorgfältigen klinischen Untersuchung bei thrombozytopenischen Hunden wider.

Hunde mit pIMT hatten signifikant häufiger Anzeichen von Blutungen wie Petechien, Ekchymosen und Meläna im Vergleich zu Hunden mit sIMT. Das hing vermutlich mit der signifikant niedrigeren PLT-Zahl in dieser Gruppe zusammen (Median: $12 \times 10^9/l$ bei pIMT versus $39 \times 10^9/l$ bei sIMT). Eine extrem niedrige PLT-Zahl von $< 20 \times 10^9/l$ wurde signifikant häufiger bei Hunden mit pIMT (19/21) als bei Hunden mit sIMT (20/53) auch in einer anderen Studie gesehen (Dircks et al. 2011). Dagegen gibt es Informationen, dass die Ausprägung einer klinisch feststellbaren Blutung nicht immer mit dem Schweregrad der Thrombozytopenie assoziiert ist (Lewis und Meyers 1996). So wird die gastrointestinale

Blutung als Kombination einer endothelialen Dysfunktion infolge einer systemischen Entzündung und einer Thrombozytendysfunktion angesehen, da die PLT-Zahl bei Hunden mit und ohne Meläna ähnlich war (O'Marra et al. 2011). Zusätzlich wurde festgestellt, dass Hunde mit pIMT und Meläna einen höheren Bluttransfusionsbedarf und ein schlechteres Outcome haben (O'Marra et al. 2011). Ein solcher Trend wurde auch im eigenen Patientengut beobachtet: von 11 Hunden mit sowohl anamnestisch als auch klinisch beobachteter Meläna haben acht Hunde 1 bis 5 Bluttransfusionen (Median 2) erhalten und gleichwohl sind drei Patienten während des stationären Aufenthalts verstorben.

4.4. Laboruntersuchung

4.4.1. Hämatologie

Hunde mit pIMT zeigten im Vergleich zu Hunden mit sIMT eine niedrigere PLT-Zahl und signifikant höhere Leukozyten-, Neutrophilen- und Retikulozytenzahlen.

Die niedrige PLT-Zahl in der Gruppe der pIMT (Median: $12 \times 10^9/l$) gilt als ein typisches Merkmal einer pIMT und stimmt mit den Daten der anderen Arbeiten überein (Simpson et al. 2018; Scuderi et al. 2016; Dircks et al. 2011; Dircks et al. 2009; Putsche und Kohn 2008; Scott et al. 2002; Lewis und Meyers 1996). Die PLT-Zahl von Hunden, die eine klinische Blutung zeigten, lag durchschnittlich bei $7,7 \times 10^9/l$. Die höchste PLT-Zahl, bei der Blutungsanzeichen beobachtet wurden, lag bei $38 \times 10^9/l$. Dies entspricht ebenfalls den Angaben der Literatur, die ein erhöhtes Blutungsrisiko ab einer PLT-Zahl unter 30 bis $50 \times 10^9/l$ dokumentieren (Balog et al. 2013; Putsche und Kohn 2008; Williams und Maggior-Price 1984; Wilkins et al. 1973).

Die signifikant höhere Leukozytenzahl bei pIMT im Vergleich zu sIMT widerspricht dagegen den Daten von Dircks et al. (2011). Generell kann eine Leukozytose mit Neutrophilie auch bei Hunden mit pIMT mit einer unspezifischen Stressreaktion oder einer Knochenmarkstimulation erklärt werden (Scuderi et al. 2016; Dircks et al. 2011; Putsche und Kohn 2008). Im eigenen Patientengut hatte einen Einfluss auf die statistisch höhere Leukozytenzahl womöglich eine leukämoide Reaktion, also eine Leukozytenzahl über $50 \times 10^9/l$ (Sakka et al. 2006), die bei fünf Hunden mit pIMT festgestellt wurde. Ein weiterer Einflussfaktor war vermutlich eine hochgradige Leukozytose (Leukozytenzahl $> 30 \times 10^9/l$), die bei sechs Hunden mit Evans-Syndrom im Rahmen einer Knochenmarksaktivierung entstanden ist.

Die signifikant erhöhte Retikulozytenzahl bei Hunden mit pIMT könnte, wie bereits bei der Leukozytenzahl erwähnt, durch die mit sechs Tieren relativ hohe Anzahl der Hunde mit Evans-Syndrom in dieser Gruppe erklärt werden. 11 von 16 Hunden mit zusätzlicher IMHA zeigten eine regenerative Anämie mit einer Retikulozytenzahl zwischen 118,6 und 332,7 (Referenzbereich $0-110 \times 10^9/l$). Einen weiteren Einfluss auf die signifikante Retikulozytose in der Gruppe der pIMT kann vier Hunden mit einer Retikulozytose (Retikulozy-

tenzahl zwischen 121,1 und 158,7 x 10⁹/l) ohne begleitende Anämie zugesprochen werden. Als eine auslösende Ursache ist bei den vier Hunden eine Erholung von einer Blutungsanämie (klinische Blutung bei allen vier Patienten beobachtet), Vorbehandlung mit Glucocortikoiden (1 von 4) oder eine entzündliche Komponente der IMT zu diskutieren (Fuchs et al. 2018).

Eine Anämie ist eine häufige Laborveränderung bei IMT und entsteht infolge von Blutungen oder Hämolyse (Dircks et al. 2011; Lewis und Meyers 1996). In den bisherigen Studien zeigen über 50 % - 60 % der Hunde mit pIMT eine milde Anämie mit einem Hämatokrit von 30 – 34 % (Dircks et al. 2011; Putsche und Kohn 2008). Die medianen Hämatokrit-Werte (30,2 % in der pIMT-Gruppe und 33 % in der sIMT-Gruppe) im eigenen Patientengut stimmen mit Literaturangaben sehr gut überein. In der Gruppe der pIMT wiesen 75 % der Hunde eine Anämie auf; 54 % davon zeigten klinisch eine Blutung und 22 % hatten eine Hämolyse im Rahmen eines Evans-Syndroms. In der Gruppe der sIMT zeigten 79 % der Hunde eine Anämie, davon hatten 25 % klinisch eine Blutung und 12,5 % zeigten eine Hämolyse im Rahmen einer zusätzlichen IMHA. Interessanterweise gab es eine Diskrepanz zwischen relativ hoher Retikulozytenzahl und milder Anämie in der Gruppe der pIMT. Diese lässt sich durch Anwesenheit der Hunde mit Evans-Syndrom in dieser Gruppe erklären, die eine moderate Regeneration (Retikulozytenzahl > 300 x 10⁹/l) aufwiesen (Harold 2010). Allerdings ist kritisch anzumerken, dass das Fehlen der Retikulozytenzahl-Messung bei 27 % der Hunde die statistische Auswertung beeinflusst haben könnte.

4.4.2. Klinische Chemie

Die häufigsten Befunde der biochemischen Blutuntersuchung bei Hunden mit pIMT sind Hypoproteinämie und Hypoalbuminämie infolge einer Blutung (Scuderi et al. 2016; Putsche und Kohn 2008). Hunde mit gastrointestinaler Blutung zeigen zusätzlich einen erhöhten Harnstoff (Scuderi et al. 2016; Park et al. 2015). Bei der Auswertung der eigenen Daten wurde bei der pIMT-Gruppe eine Hypoproteinämie bei 31 % der Hunde festgestellt. Davon zeigten 71 % klinisch eine Blutung. Eine erhöhte Harnstoffkonzentration wurde bei 20 der 67 Hunde gefunden, aber nur drei davon zeigten Meläna und ein Hund hatte eine Zahnfleischblutung. Von den 16 restlichen Hunden zeigten vier Hunde eine Azotämie (Erhöhung von Harnstoff und Kreatinin). Nur bei drei von den 16 Hunden wurde mittels einer

Urinuntersuchung eine renale Azotämie bestätigt. Bei den restlichen 13 Hunden wurde die erhöhte Harnstoffkonzentration nicht weiterverfolgt.

In der Gruppe der sIMT hatten 16/61 Hunde (26 %) eine Hypoproteinämie, davon zeigten 4/16 Hunde klinisch eine Blutung. Einen erhöhten Harnstoff wiesen 20 sIMT Hunde auf; einer hatte Meläna und ein weiterer zusätzlich zur Meläna eine Hämatochezie. Von den 18 weiteren Hunden mit erhöhtem Blutharnstoff wurden bei 6 gleichzeitig auch erhöhte Kreatinin-Werte ($> 122 \mu\text{mol/l}$) festgestellt. Bei 5 von den 6 genannten Hunden wurde mittels einer Urinuntersuchung eine renale Azotämie diagnostiziert. Wie in der Gruppe der pIMT wurde bei den meisten, hier 12, Hunden die erhöhte Harnstoffkonzentration nicht weiterabgeklärt.

Es bleibt zu diskutieren, warum die 13 Hunde der pIMT Gruppe und 12 Hunde der sIMT Gruppe eine erhöhte Harnstoffkonzentration zeigten. Eine okkulte gastrointestinale Blutung, Hypovolämie, Dehydratation oder eine Nierenerkrankung wären die wahrscheinlichsten Ursachen.

Statistisch signifikante Unterschiede ($p < 0,05$) zwischen pIMT und sIMT wurden für die Parameter Albumin und Globulin festgestellt. Die Albuminkonzentration war bei Hunden mit sIMT signifikant niedriger und die Globuline waren bei Hunden mit sIMT signifikant höher. Eine deutlichere Hypoalbuminämie in der Gruppe der sIMT könnte zum einen durch häufig aufgetretene unspezifische Symptomatik wie Anorexie und gastrointestinale Symptome (38/61 Anorexie, 30/61 Erbrechen, 18/61 Durchfall) bei Hunden mit einer systemischen Infektion oder Neoplasie erklärt werden, zum anderen könnte Albumin als negativer Entzündungsparameter im Rahmen einer systemischen Inflammation erniedrigt gewesen sein. Eine deutliche Hyperglobulinämie in der Gruppe der sIMT könnte durch das Vorkommen infektiöser Erkrankungen erklärt werden. Drei von fünf Hunden mit einem Globulin-Wert von über 60 g/l (Referenzbereich: 22,9 -37,01 g/l) hatten eine Leishmaniose, ein Hund hatte eine Kombinationsinfektion von Ehrlichiose, Babesiose und Anaplas-mose und ein Hund wies eine kombinierte Infektion mit Leishmanien und Trypanosomen auf.

4.4.3. Harnstatus

Eine Urinuntersuchung wurde bei Hunden mit einem verfärbten Urin, mit PU/PD oder einem abnormalem Harnabsatz durchgeführt. Eine Hämaturie (mehr als fünf Erythrozyten

pro Hauptgesichtsfeld) wurde bei 33 % (6/18) der Hunde mit pIMT und bei 53 % (8/15) der Hunde mit sIMT festgestellt. Die PLT-Zahl bei diesen Hunden lag zwischen 4 und $122 \times 10^9/l$ (Median: $42 \times 10^9/l$). In der einzigen Studie, die ebenfalls Urinuntersuchungen bei Hunden mit Thrombozytopenie ausgewertet hat, zeigten 44 % (4/9) der Hunde eine Hämaturie, 22 % (2/9) der Hunde wiesen eine Hämoglobinurie und ein Hund (11 %) eine Bilirubinurie auf (Putsche und Kohn 2008). Im eigenen Patientengut wurde eine Bilirubinurie bei 4/18 (22 %) und eine Hämoglobinurie bei 4/18 (22 %) der anderen Hunde mit pIMT festgestellt.

4.4.4. PT/aPTT

Die Patientendaten ergaben eine signifikante Störung der sekundären Hämostase im Sinne einer Verlängerung der Prothrombinzeit (PT) und der aktivierten partiellen Thromboplastinzeit (aPTT) von mehr als 25 % des oberen Referenzwertes (Stockham und Scott op. 2008b) bei einem Hund mit pIMT und bei 3 Hunden mit sIMT.

In der Gruppe der pIMT handelte es sich um einen 4-jährigen Deutsche Dogge Rüden mit gastrointestinalen Problemen, der eine PLT - Zahl von $50 \times 10^9/l$ (Referenzbereich $150-500 \times 10^9/l$) aufwies. Er zeigte eine geringgradig verlängerte PT von 9,4 sec (Referenzbereich 6,52-8,16 sec) und aPTT von 17,6 sec (Referenzbereich 9,85-14,22 sec). Im Ultraschall des Bauchraums wurden geringgradig freie Flüssigkeit und gestaute Leber- und Milzgefäße festgestellt. Drei Tage nach Beginn der Therapie mit Prednisolon zeigte der Hund einen Anstieg der PLT-Zahl und ein normales TEG. Sowohl die plasmatische Gerinnung als auch die Anwesenheit der Aszites wurde nicht kontrolliert. Eine Leberfunktionsstörung wurde bei diesem Hund ausgeschlossen, die Aszites wurde aufgrund der Thrombozytopenie und des damit verbundenen Blutungsrisikos nicht punktiert. Weil der Hund keine Anämie hatte, war eine Blutung in die Bauchhöhle eher unwahrscheinlich. Eine Erklärung für die verlängerte Gerinnung wäre eine Thrombusbildung mit Verbrauch von plasmatischen Gerinnungsfaktoren. Eine DIG schien aufgrund des Fehlens der Symptomatik einer Grunderkrankung (Lewis und Meyers 1996), Verlauf der Krankheit und Ansprechen auf die Therapie mit Prednisolon unwahrscheinlich.

In der Gruppe der sIMT zeigte ein 8-jähriger Wachtelhund mit multizentrischem Lymphom eine PLT-Zahl von $75 \times 10^9/l$ ($150-500 \times 10^9/l$) und eine Verlängerung der PT auf 11,7

sec (Referenzbereich 6,52-8,16 sec). In der klinischen Chemie wurden Hinweise auf eine Hepatopathie [Hypoalbuminämie von 19,4 g/l (Referenzbereich 29,6-37,01 g/l), Hyperbilirubinämie von 54,4 µmol/l (Referenzbereich 0-3,6 µmol/l), Erhöhung der AP mit 3821 U/l (Referenzbereich 0-130 U/l) und ALT auf 149 U/l (Referenzbereich 0-85 U/l)] festgestellt. Obwohl die Leber sonographisch eine normale Echotextur zeigte, wiesen diese Befunde auf eine Hepatopathie, vermutlich infolge einer neoplastischen Infiltration, hin, die zu verminderter Gerinnungsfaktor-Synthese geführt haben könnte.

Eine isolierte Verlängerung der aPTT von 17,6 sec (Referenzbereich 9,85-14,22 sec) fiel bei einem 9-jährigem Jack Russel Terrier auf, bei dem eine Trypanosoma-Infektion, Leishmaniose und sIMT [PLT-Zahl $122 \times 10^9/l$ (Referenzbereich $150-500 \times 10^9/l$)] nachgewiesen wurden. Bei diesem Hund könnte ein abnahmebedingter Artefakt oder eine beginnende DIG als Ursache der verlängerten aPTT gewesen sein (Stockham und Scott op. 2008b). Angeborene Faktormangelsyndrome (Hämophilie A und B) waren aufgrund des Alters des Hundes unwahrscheinlich, eine Hepatopathie wurde labordiagnostisch ausgeschlossen und eine Heparin-Therapie wurde nicht durchgeführt (Stockham und Scott op. 2008b). Im Verlauf des stationären Aufenthalts wurden die Gerinnungszeiten kontrolliert und ergaben normale Ergebnisse. Bei diesem Patienten wurde nur die Leishmaniose therapiert; vor Beginn der Behandlung der Trypanosoma-Infektion ist der Hund an einem akuten Herzversagen verstorben.

Sowohl eine verlängerte PT von 28,1 sec (Referenzbereich 6,52-8,16 sec) als auch PTT von 45,2 sec (Referenzbereich 9,85-14,22 sec) zeigte eine 16-jährige Mischlingshündin mit einem Evans-Syndrom [PLT-Zahl $11 \times 10^9/l$ (Referenzbereich $150-500 \times 10^9/l$), Hämatokrit 0,14 l/l (Referenzbereich 0,42-0,62 l/l) sekundär zu einer Neoplasie der Maulhöhle. Dieser Hund zeigte labordiagnostisch zudem eine Hyperbilirubinämie von 83,6 µmol/l (Referenzbereich 0-3,6 µmol/l), Erhöhung der AP auf 802 U/l (Referenzbereich 0-130 U/l), ALT auf 848 U/l (Referenzbereich 0-85 U/l), GLDH auf 18 U/l (Referenzbereich 0-9,9 U/l)] und sonographisch eine Hepatomegalie. Somit ergabensich deutliche Hinweise auf eine Hepatopathie, die für die Verlängerung von beiden Gerinnungszeiten verantwortlich sein könnte.

Pathophysiologisch sollte bei Hunden mit einer reinen pIMT keine zusätzliche Störung der plasmatischen Gerinnung vorkommen (Russell K. E 2010). Das erklärt auch, warum in den

bisherigen Studien keine Hunde mit pIMT und gleichzeitiger Störung der sekundären Hämostase eingeschlossen werden. Eine Ausnahme ist eine Arbeit, in der bei zwei von 27 Hunden mit einer pIMT eine geringgradige Verlängerung der aPTT festgestellt wurde. Hier wurde ein präanalytischer Fehler als mögliche Ursache diskutiert (Putsche und Kohn 2008). In der eigenen Studie wurde die plasmatische Gerinnung nach individueller Einschätzung des klinischen Zustands und der Befunde der weiteren Diagnostik bei 45 % der Hunde mit pIMT und bei 51 % Hunde mit sIMT durchgeführt.

Eine DIG oder eine Cumarin-Vergiftung sind Situationen, bei denen die Tiere gleichzeitig Thrombozytopenie und abnormale PT und PTT zeigen können (Russell K. E 2010). Vor allem bei der zuletzt genannten Mischlingshündin mit Neoplasie und Evans-Syndrom muss kritisch diskutiert werden, dass aufgrund der fehlenden Messung von Fibrinogen, Fibrin(ogen) degradierten Produkten oder D-Dimeren bzw. einer seriellen Kontrolle der Gerinnungszeiten eine DIG als Ursache für die drastisch verlängerte PT und PTT möglich ist.

4.4.5. TEG

Im eigenen Patientengut wurde ein Thromboelastogramm bei 33 % (42/128) der Hunde ausgewertet, allerdings zu sehr unterschiedlichen Zeitpunkten während des stationären Aufenthalts. Unabhängig von der primären Erkrankung wurde eine normale Koagulation/Gerinnungsbildung (Normokoagulabilität) bei 17 Hunden, eine Hypokoagulabilität bei 15 Hunden und eine Hyperkoagulabilität bei 10 Hunden beobachtet. In einer Pilotstudie wurde bei pIMT ein Trend von initialer Hypokoagulabilität zur Hyperkoagulabilität unter Glucocorticoid-Therapie gezeigt (O'Marra et al. 2012). Dabei wurde die Hyperkoagulabilität bereits bei einer PLT-Zahl von $40 \times 10^9/l$ beobachtet (O'Marra et al. 2012). In der eigenen Studie wurde Hyperkoagulabilität sogar bei einer PLT-Zahl von $28,0 \times 10^9/l$ festgestellt. Die mittlere PLT-Zahl bei 10 eigenen Hunden, die eine Hyperkoagulabilität zeigten, lag allerdings bei $167,4 \times 10^9/l$. Weil aber bei den eigenen Patienten ein TEG nicht täglich durchgeführt wurde und andere Einflussfaktoren, wie Hämatokrit-Wert, medikamentöse Therapie, Schweregrad der Entzündungsreaktion, Proteinurie, etc. nicht systematisch berücksichtigt wurden, ist eine Interpretation der TEG Ergebnisse schwierig. Jedenfalls zeigen diese Beobachtungen, dass auch Patienten mit einer Thrombozytopenie eine Hyperkoagulabilität aufweisen können und sie somit von einer antithrombotischen Therapie

profitieren könnten. Eine prospektive Studie mit seriellen TEG-Messungen bei Hunden mit pIMT vor und nach dem Beginn einer immunsuppressiven Therapie könnte mehr Informationen in diesem Bereich liefern.

4.4.6. CRP

In den eigenen Daten wurde, obwohl nicht signifikant, höherer CRP-Wert mit Median 38,5 (1. Quartil 16,9/ 3. Quartil 102,6) mg/l bei sIMT als bei pIMT mit Median 16,5 (1. Quartil 5,0 / 3. Quartil 47,0) mg/l festgestellt. Dieses kann durch eine erhöhte antigene Stimulation infolge einer Infektion, Neoplasie oder Tumor-Nekrose bei diesen Patienten erklärt werden. In der Gruppe der sIMT zeigten sieben Hunde eine hochgradige CRP-Erhöhung von über >100 mg/l. Es handelte sich um Hunde mit Infektion (n=3), mit Neoplasie (n=3) und um einen Hund mit einer metabolischen/entzündlichen Erkrankung (Cholangiohepatitis, Pankreatitis). In der Gruppe der pIMT waren interessanterweise drei von fünf Hunden mit einem CRP-Wert > 100 mg/l Patienten mit Evans-Syndrom. Diese Beobachtung entspricht den Daten einer Studie, in der eine deutliche CRP-Erhöhung bei Hunden mit IMHA beobachtet wurde (Griebsch et al. 2009). Der CRP Medianwert in der pIMT Gruppe lag mit 16,5 mg/l (1. Quartil 5 mg/l / 3. Quartil 47 mg/l) fast im Normbereich (bis 14,9 mg/l). Zum Zeitpunkt des Verfassens dieser Arbeit (2020) gab es nur wenig Informationen über Entzündungsparameter bei Hunden mit pIMT (Grobman et al. 2017; Nakamura et al. 2008), so dass die eigene Arbeit mit CRP-Werten von 31 Hunden mit pIMT aktuell die größte Datenanzahl umfasst. In der ersten zitierten Arbeit wurde bei 6 Hunden mit einer pIMT der mediane CRP- Wert \pm Interquartilsabstand von $11,55 \pm 26,55$ mg/ml (Normbereich < 3,9 mg/l) mittels canin-spezifischem ELISA bestimmt (Grobman et al. 2017). In der zweiten zitierten Arbeit wurde bei sieben Hunden mit pIMT die CRP-Konzentration mit einem Median-Wert von 1,0 mg/dl (Min: 1,0 mg/dl; Max: 12,0 mg/dl) beim Referenzwert unter 1,0 mg/dl mittels Laser-Nephelometrie gemessen (Nakamura et al. 2008). Obwohl die Daten der beiden Arbeiten aufgrund unterschiedlicher Messmethoden und Referenzwerte nicht direkt mit jenen der eigenen Studie verglichen werden können, werden in allen 3 Arbeiten bei Hunden mit pIMT sowohl normale als auch hochgradig erhöhte CRP-Werte beobachtet. Das spricht dafür, dass dieser Entzündungsmarker nur bei initialer Erhöhung zur Kontrolle der Erkrankung unter Therapie dienen kann.

In der eigenen Arbeit wurde der CRP-Wert lediglich bei knapp der Hälfte der Patienten (31/67 Hunde mit pIMT und 32/61 Hunde mit sIMT) gemessen. Gleichwohl sind damit nach Kenntnis der Autorin erstmals größere Patientenzahlen mit IMT hinsichtlich dieses Parameters dokumentiert.

4.4.7. Antithrombozytäre Antikörper

Antithrombozytäre Antikörper (ATA) wurden mittels Durchflusszytometrie bei 14 % (18/128) der eigenen Patienten bestimmt. Davon zeigten 33 % (6/18) der Hunde ein positives Ergebnis. Es handelte sich um fünf Hunde mit pIMT und um einen Hund mit sIMT aufgrund einer chronischen Ehrlichiose. Eine mögliche Erklärung für die niedrige Anzahl von auf ATA getesteten Hunden war das Fehlen der klinischen Relevanz bei Diagnosestellung und damit einer unnötigen Kostenerhöhung für die Besitzer. Die niedrige Zahl der Messungen ist als nachteilig für den Wert dieser wissenschaftlichen Arbeit anzusehen, weil der Nachweis dieser Antikörper definitiv den immunbedingten Charakter der bestätigt hätte. In der Literatur wurden Blutungen, niedrige PLT-Zahl (Median: $16 \times 10^9/l$ versus $44 \times 10^9/l$) und gesteigerte Megakaryopoese signifikant häufiger bei Hunden mit antithrombozytären Antikörpern beobachtet (Dircks et al. 2009). Bei unseren sechs Hunden mit positivem ATA-Test zeigte nur ein Tier Petechien; in der Gruppe mit negativem antithrombozytären Antikörpernachweis wurden bei zwei von 12 Hunden Ekchymosen beobachtet. Jedoch zeigten die 6 Hunde mit positivem ATA-Nachweis im Vergleich zu 12 Hunden mit negativen ATA-Test eine deutlich niedrigere PLT-Zahl (Median: $21 \times 10^9/l$ versus Median: $37,5 \times 10^9/l$). Eine Knochenmarksuntersuchung erfolgte lediglich bei drei eigenen Patienten mit einem positiven ATA-Test (zwei Hunde mit pIMT, ein Hund mit chronischer Ehrlichiose). Beide Hunde mit pIMT zeigten eine verminderte Megakaryopoese, der Hund mit chronischer Ehrlichiose eine gesteigerte Megakaryopoese. Damit widersprechen unsere Befunde den Ergebnissen der vorher genannten Studie. Aufgrund der insgesamt noch niedrigen Anzahl der getesteten Hunde sind weitere Studien mit einer größeren Patientenzahl notwendig.

4.4.8. Infektionserkrankungen

Bei vier Hunden der pIMT-Gruppe wurden Antikörper gegen Infektionen (2 x Anaplas-mose, 1 x Babesiose, 1 x Anaplas-mose und Ehrlichiose) bereits durch Haustierärzte nach-gewiesen. Mittels des direkten PCR-Erregernachweises konnte bei drei dieser vier Hunde eine akute Infektion und damit eine mögliche sIMT ausgeschlossen werden. Obwohl es keine genauen Zahlen in der Literatur gibt, kann eine PCR-Untersuchung zum Erreger-nachweis z.B. infolge von Laborfehlern (Inhibition der Amplifikation, Probleme mit DNA-Extraktion, etc.) selten falsch negativ verlaufen. Auch wenn bei den drei genannten Pati-enten ein falsch negativer direkter Nachweis nicht mit Sicherheit ausgeschlossen werden kann, wurden sie aufgrund des guten Ansprechens auf die immunsuppressive Therapie in die Gruppe der pIMT eingeteilt. Der vierte Patient, ein 6-jähriger Mischling mit dem posi-tiven Antikörpernachweis gegen Anaplas-mose und Ehrlichiose, wurde schon seit 2 Wo-chen vor der Vorstellung mit Doxycyclin vorbehandelt. Zum Zeitpunkt der Vorstellung in unserer Klinik zeigte er eine hochgradige Thrombozytopenie (PLT-Zahl von $2 \times 10^9/l$), hochgradige regenerative Anämie (Hkt. 6,6 l/l) und Meläna. Dieser Hund wurde mit Pred-nisolon und Mycophenolat Mofetil therapiert und hat darauf schnell angesprochen. Auf-grund der Vorbehandlung mit Doxycyclin erschien der Versuch, die Erreger bei Vorstel-lung in der Klinik direkt nachweisen zu wollen, nicht als sinnvoll. Obwohl bei diesem Fall eine sIMT aufgrund der Zecken übertragenen Infektion nicht komplett ausgeschlossen werden kann, sprechen die persistierende Thrombozytopenie trotz vorherichtlich gege-benen Doxycyclin, aber vor allem das Ansprechen auf die immunsuppressive Therapie für eine pIMT.

In der Gruppe der sIMT wurden über einen direkten Erregernachweis oder über einen Antikörpernachweis eine oder mehrere Infektionen bei 56 % (34/61) der Hunde diagnos-tiziert. Die Leishmaniose war mit 29 % (10/34) überrepräsentiert. Dies widerspricht den Daten von anderen deutschen Autoren, die am häufigsten eine Babesiose (Dircks et al. 2011) oder Ehrlichiose (Putsche und Kohn 2008; Kohn et al. 2000) als eine infektiöse Ur-sache der IMT beim Hund diagnostiziert haben. Die unterschiedlichen Prävalenzen für vektorübertragene Erkrankungen in den einzelnen Studien dürften auf regionale Unter-schiede in der Prävalenz, unterschiedliche Anzahl an Tierimporten aus betroffenen Regi-onen und unterschiedliches Reiseverhalten der Tierbesitzer zurückzuführen zu sein.

Fünf Hunde zeigten eine kombinierte Infektion (Leishmaniose + Anaplasmosen, Leishmaniose + Dirofilariose, Ehrlichiose + Dirofilariose, Anaplasmosen + Ehrlichiose + Babesiose, Leishmaniose und eine Infektion mit einer Trypanosomenart). Obwohl Koinfektionen durch den gleichen Vektor laut Literatur häufig sind (Sainz et al. 2015), wurden bei der Mehrheit (vier von fünf Hunden) ausschließlich Koinfektionen festgestellt, die über unterschiedliche Vektoren (Mücke oder Zecke) übertragen werden.

Als sehr ungewöhnlich ist der Fall der Leishmaniose und Trypanosoma Infektion anzusehen: es handelte sich um einen 9-jährigen Jack Russel Terrier, der in Brasilien, Thailand und Spanien war. Aufgrund der Morphologie der Parasiten konnte *Trypanosoma evansi* mikroskopisch diagnostiziert werden. Dieser Hund zeigte klinisch eine Uveitis mit sekundärem Glaukom und anschließend eine fatale eitrige Meningoenzephalitis, die labordiagnostisch von einer geringgradigen Thrombozytopenie ($122 \times 10^9/l$) und Anämie (Hämatokrit 0,28 l/l) begleitet wurden. Ob die Thrombozytopenie aufgrund der Leishmaniose oder der Trypanosoma-Infektion entstanden ist, ist unklar. Jedoch wird ein immunbedingter Pathomechanismus der Anämie bei *Trypanosoma evansi* Infektion beschrieben (Rossi et al. 2017). Obwohl es nicht belegt wurde, könnte der gleiche Prozess auch für den Abfall der Thrombozytenzahl verantwortlich sein. Leider wurden bei diesem Hund keine anti-thrombozytären Antikörper gemessen oder eine Knochenmarksuntersuchung durchgeführt, sodass eine andere Ursache der Thrombozytopenie nicht sicher ausgeschlossen wurde.

4.4.9. Knochenmarkuntersuchung

Eine Knochenmarkuntersuchung bei Hunden mit Thrombozytopenie wurde beim schlechten Ansprechen auf die medikamentöse Therapie oder beim parallelen Auftreten von anderen Zytopenien durchgeführt. Insgesamt erfolgte eine zytologische Knochenmarkuntersuchung bei 24 % der Hunde mit pIMT und bei 34 % der Hunde mit sIMT. Die konkrete Indikation für die Knochenmarkentnahme im eigenen Patientengut war in der Gruppe der pIMT eine zusätzliche nicht-regenerative Anämie (8/16), eine Panzytopenie (5/16), kein Ansprechen auf die immunsuppressive Therapie (2/16) und die Suche nach der Ursache der pIMT vor Beginn einer Therapie bei einem 4 Monate alten Welpen. In der Gruppe der sIMT erfolgte eine Knochenmarkpunktion aufgrund einer Panzytopenie (8/21), einer

nicht-regenerativen Anämie (5/21), einer nicht-regenerativen Anämie und Hyperglobulinämie (3/21), einer gleichzeitigen Leukopenie und Hyperglobulinämie (1/21), aufgrund des Nicht-Ansprechens auf die Therapie (2/21) sowie Staging eines diagnostizierten Lymphoms bzw. Suche der Amastigoten bei der Leishmaniose (jeweils 1/21). Der häufigste Befund war sowohl in der pIMT- als auch in der sIMT-Gruppe (50 %, resp. 33 %) eine megakaryozytäre Hyperplasie. Dieses Ergebnis deckt sich mit den Ergebnissen anderer Studien bezüglich pIMT des Hundes (Balog et al. 2013; Dircks et al. 2011; Dircks et al. 2009; Bianco et al. 2009; Putsche und Kohn 2008; Bianco et al. 2007; Miller und Lunn 2007). In einer Arbeit, welche u. a. die Steigerung der Megakaryopoese quantifiziert, ergibt sich eine signifikant höhere Megakaryopoese bei Hunden mit pIMT im Vergleich zu Hunden mit sIMT (14/15 versus 12/30) (Dircks et al. 2011). Diese Aussage konnte im eigenem Patientengut nicht bestätigt werden, da keine gezielt objektive Beurteilung der Aktivität der Megakaryozyten durchgeführt wurde.

Eine megakaryozytäre Hypoplasie wurde bei zwei von 16 Hunden mit pIMT und bei vier von 21 Hunden mit sIMT festgestellt. In der pIMT-Gruppe hat es sich um einen 9-jährigen Welsh Springer Spaniel und um einen 7-jährigen Mischling gehandelt. Beide zeigten höchstgradige Thrombozytopenien mit PLT-Zahlen von $0 \times 10^9/l$. Der erstgenannte Hund wurde aufgrund einer massiven gastrointestinalen Blutung und einer Sepsis euthanasiert, der zweite Patient wurde mit einer Kombinationstherapie von Prednisolon, Ciclosporin A und Azathioprin behandelt und hat bis zum Ende der Datenerhebung (3 Jahre) überlebt. Aufgrund der niedrigen Patientenzahl mit megakaryozytärer Hypoplasie war leider eine Auswertung hinsichtlich eines Zusammenhangs zwischen dieser und dem Outcome nicht möglich. Jedoch wird in der Literatur bei Hunden mit megakaryozytärer Hypoplasie kein Unterschied im Outcome im Vergleich zu Hunden ohne diese Veränderung gesehen (Miller und Lunn 2007). In einer retrospektiven Auswertung von prognostischen Faktoren bei 73 Hunden mit pIMT gab es ebenfalls keinen signifikanten Unterschied im Outcome bei Hunden mit oder ohne megakaryozytäre Hypoplasie, jedoch dauerte die PLT-Zahlnormalisierung bei Hunden mit megakaryozytärer Hypoplasie tendenziell (nicht signifikant) länger (O'Marra et al. 2011).

In der Gruppe der sIMT wurde eine megakaryozytäre Hypoplasie bei einem knapp 7-jährigen Berner Sennenhund mit einem hämophagozytären histiozytären Sarkom (PLT-Zahl $28 \times 10^9/l$), bei einem 8-jährigen Löwchen mit Lymphom Grad V (PLT-Zahl $1 \times 10^9/l$), bei

einer knapp 2-jährigen Englischen Bulldogge mit einer lymphoblastischen Leukämie/Lymphom Stadium V (PLT-Zahl $23 \times 10^9/l$) und bei einem Mischling mit dem Verdacht eines Mastzelltumors im Knochenmark (PLT-Zahl $15 \times 10^9/l$) diagnostiziert. Nur der letzte Hund hat bis Ende der Datenerhebung der Studie überlebt, was die Diagnose eines Mastzelltumors unwahrscheinlich macht. Alle restlichen Hunde sind aufgrund der Grunderkrankung innerhalb von 3 Monaten nach der Diagnosestellung verstorben oder mussten euthanasiert werden.

Bei zwei Hunden (je einer mit pIMT oder sIMT) wurde zytologisch eine Myelofibrose diagnostiziert. Der erste Fall war ein 6-jähriger Mischling mit Evans-Syndrom (Hkt. 0,19 l/l, PLT-Zahl $6 \times 10^9/l$). Dieser Hund hat Fieber, Dyspnoe und Aszites entwickelt und ist trotz Wiederbelebungsmaßnahmen nach einem Herz-Kreislaufstillstand verstorben. In der Obduktion wurde eine bakterielle Lungenentzündung festgestellt und die Myelofibrose histologisch bestätigt. Hier bleibt es zu diskutieren, ob dieser Hund eine Thrombozytopenie infolge einer Bildungsstörung hatte und damit fälschlicherweise in die Gruppe der pIMT zugeordnet wurde. Eine Myelofibrose wurde bei Hunden mit IMHA beschrieben (Weiss und Smith 2002), über einen Zusammenhang von Myelofibrose und pIMT gibt es nach Kenntnis der Autorin zurzeit (August 2020) bislang keine Information. Eine Myelofibrose kann ausschließlich mittels histopathologischer Untersuchungen bestätigt werden, die nicht zu einer Routinediagnostik der IMT gehören. Somit besteht die Gefahr, dass bei Hunden mit Myelofibrose die falsche Diagnose einer pIMT gestellt werden könnte. Andererseits besteht die Möglichkeit, dass aufgrund bzw. nach der mangelnden Thrombozytenproduktion im Knochenmark erst die fibrotischen Veränderungen entstehen. Beim zweiten Hund, ein 2-jähriger Mischling mit Leishmaniose und sIMT (PLT-Zahl $132 \times 10^9/l$) wurde keine histologische Untersuchung des Knochenmarks durchgeführt und damit eine generalisierte Myelofibrose nicht bestätigt. Dieser Hund hat bis zum Ende der Datenerhebung (31.12.2015) überlebt.

Bei einem weiteren Hund mit immunbedingter Panzytopenie (Hämatokrit-Wert 25 %, Leukozytenzahl $0,4 \times 10^9/l$ und PLT-Zahl $17 \times 10^9/l$) wurde aufgrund der wiederholten Blutkontamination des Knochenmarks der Verdacht auf eine *Punktions sicca* geäußert, die histologische Untersuchung des Probenmaterials war leider nicht diagnostisch auswertbar. Dieser Hund wurde mit einer Kombinationstherapie von Prednisolon und Ciclosporin

A und anschließend Azathioprin behandelt und hat bis zum Ende der Studie gelebt. Aufgrund des guten Ansprechens auf die Therapie ist eine Myelofibrose bzw. eine primäre Knochenmarkerkrankung bei den beiden letzten genannten Hunden sehr unwahrscheinlich, sodass ein zytologisch erhobener Verdacht immer histologisch bestätigt werden sollte.

4.5. Bildgebung

Sowohl in der Gruppe der pIMT als auch sIMT war der häufigste Befund der röntgenologischen Untersuchung des Brustkorbs eine vermehrte bronchiale oder bronchointerstitielle Lungenzeichnung (bei 52 % der Hunde mit pIMT und bei 30 % der Hunde mit sIMT). Die radiologische Beurteilung der Lunge ist zum einen von der Lungenstruktur, zum anderen von der radiologischen Technik, der Lagerung des Patienten und von seinem Habitus abhängig (Donald E. Thrall 2013), so dass diese Befundung der Röntgenaufnahmen kritisch zu hinterfragen ist. Klinisch zeigten 67 % (22/33) der Hunde der pIMT-Gruppe mit der bronchointerstitiellen Lungenzeichnung eine Tachypnoe und einen Husten. In der weiteren klinischen Untersuchung wurden bei 21 % der Hunde verschärfte Atemgeräusche bei der Lungenauskultation festgestellt. Ob es sich bei den pIMT-Hunden mit den oben genannten abnormalen klinischen und radiologischen Befunden um eine Lungenblutung oder doch um einen anderen Prozess, wie zum Beispiel eine Entzündung oder Neoplasie, gehandelt hat, konnte retrospektiv nicht mehr nachvollzogen werden. In einer anderen Studie wurde aufgrund einer nicht näher beschriebenen Lungenzeichnung bei 7 % der 46 Hunde mit pIMT eine Lungenblutung vermutet (Scuderi et al. 2016).

In der Gruppe der sIMT zeigten neun Hunde mit bronchointerstitieller Lungenzeichnung eine Tachypnoe, bei drei davon war die Lungenauskultation verschärft. Einer der letztgenannten Patienten wies einen Hämothorax auf, wobei als Grunderkrankung ein Verdacht auf Lebertumor bestand. Die zwei weiteren Hunde hatten ein Lymphom, einer davon zeigte zudem eine Atelektase der Lunge.

Im Röntgen des Abdomens wurde bei beiden Gruppen am häufigsten eine Splenomegalie (27 % bei pIMT und 45 % bei sIMT) und eine Hepatomegalie (13 % bei pIMT und 25 % bei sIMT) festgestellt. Diese Ergebnisse sind vergleichbar mit anderen Studien (Dircks et al. 2011; Bianco et al. 2009). Die vergrößerten Organe bei Hunden mit IMT werden durch eine reaktive Hyperplasie infolge einer Phagozytose der Thrombozyten und infolge einer extramedullären Hämatopoese erklärt (Lewis und Meyers 1996).

113 (88 %) der Hunde der eigenen Studie wurden je nach Ultraschallbefund entweder in die pIMT (66 Hunde) oder sIMT Gruppe (47 Hunde) eingeteilt. Da eine reine sonographische Beurteilung der inneren Organe, wie Leber und Milz keine klare Diagnose erlaubt (Kemp et al. 2013; Warren-Smith et al. 2012; Vörös et al. 1991; Stowater et al. 1990), ist dies kritisch zu sehen. Allerdings spricht die Entwicklung der Patienten unter der Therapie

dafür, dass die Gruppeneinteilung der eigenen Probanden valide ist. In der Gruppe der sIMT konnte bei sieben Hunden eine Kombination von bildgebender Diagnostik und einer Zytologie die genaue Diagnose liefern. Hierbei handelte sich um fünf Hunde mit Lymphom, einen Hund mit histiozytärem Sarkom und einen Hund mit einem Spindelzelltumor.

4.6. Therapie

Aufgrund des retrospektiven Charakters der eigenen Studie erfolgte weder die Therapie noch deren Kontrolle standardisiert. Die Vergleichbarkeit der Daten in Bezug auf die Behandlung ist somit stark limitiert. Insgesamt haben 64/67 der pIMT-Hunde eine immunsuppressive Therapie erhalten. Die restlichen 3 Hunde erhielten lediglich Doxycyclin. Es handelte sich um einen 3 Monate alten weiblichen Wachtel Welpen mit einer initialen PLT-Zahl von $31 \times 10^9/l$, um eine Golden Retriever Hündin mit einer PLT-Zahl von $89 \times 10^9/l$ und um eine 11 Jahre alte, kastrierte Appenzeller Sennenhündin mit einer PLT-Zahl von $77 \times 10^9/l$. Bei allen 3 Hunden wurde eine komplette Diagnostik zum Ausschluss sekundärer Ursachen (inkl. Blutausstrich) durchgeführt. Bei keinem der 3 Hunde wurden anti-thrombozytäre Antikörper bestimmt. Trotz negativem Infektionsnachweis wurden alle drei Hunde mit Doxycyclin (10 mg/kg) behandelt.

Der weibliche Wachtel Welpe zeigte nie eine normale PLT-Zahl aber keine klinischen Beschwerden. Mittels Knochenmarkuntersuchung wurden eine megakaryozytäre Hyperplasie, megakaryozytäre Dysplasie und Hinweise auf eine Phagozytose festgestellt. Auf Besitzerwunsch wurde im Zeitraum der Studie keine immunsuppressive Therapie durchgeführt. 9 Monate nach Beenden der Studie wurde aufgrund des möglichen Blutungsrisiko während der ersten Läufigkeit bei weiter bestehender Thrombozytopenie (PLT-Zahl $38,0 \times 10^9/l$) mit einer immunsuppressiven Therapie mittels Ciclosporin A durch den Haustierarzt begonnen. Der weitere Verlauf konnte leider nicht mehr verfolgt werden.

Die Golden Retriever Hündin zeigte zunächst eine Normalisierung der PLT-Zahl, aber 132 Tage nach der Erstvorstellung einen erneuten Abfall (PLT-Zahl von $73 \times 10^9/l$) 6 Wochen nach einer Impfung. Der Hund hat bis Ende der Studie gelebt und die letzte Blutkontrolle zeigte eine normale Thrombozytenzahl (PLT-Zahl von $184 \times 10^9/l$). Eventuell ist die vorübergehende PLT-Zahl Minderung nach der Vakzination durch eine Stimulierung des Abwehrsystems entstanden, wie von Huang et al. (2012) an 4 von 48 (8 %) Hunden gezeigt wurde.

Der dritte Hund, die 11 Jahre alte, kastrierte Appenzeller Sennenhündin wurde nach der Doxycyclin-Therapie nicht mehr vorstellig und konnte dementsprechend nicht nachverfolgt werden.

Eine Therapie mit Glucocorticoiden haben 27/64 der Hunde mit pIMT erhalten, wobei 14 davon zusätzlich einmalig eine Vincristin–Injektion bekommen haben. 37/64 der Hunde

mit pIMT wurden mittels anderer Kombinationstherapien (Glucocorticoide und Ciclosporin A, Mycophenolat Mofetil oder Azathioprin) behandelt. Die mediane Überlebenszeit bei Hunden unter Glucocorticoiden (n = 13) war 587 (3 - 1809) Tage, während die mediane Überlebenszeit bei Hunden unter sonstiger Kombinationstherapie (n = 17) lediglich 125 (4 - 1468) Tage betrug. Da es sich um eine retrospektive Auswertung handelt, ist eine Vorselektion der Patienten wahrscheinlich, wobei eine Kombinationstherapie häufiger bei schwer erkrankten Hunden erfolgte. Bis zum Zeitpunkt des Schreibens der Arbeit (August 2020) gibt es keine prospektive Studie, die sich mit verschiedenen Behandlungsprotokollen der pIMT beschäftigt. Obwohl retrospektive Studien zu diesem Thema relativ niedrige Patientenzahlen (zwischen 21 und 73) aufweisen, stimmen sie darin überein dass es keinen signifikanten Unterschied im Outcome gibt, wenn eine reine Glucocorticoidtherapie mit unterschiedlichen Kombinationstherapien verglichen wird (Simpson et al. 2018; O'Marra et al. 2011; Dircks et al. 2011; Putsche und Kohn 2008). Zudem wurden keine signifikanten Unterschiede in Relaps-Häufigkeit und Mortalität gesehen zwischen Hunden, die mit Glucocorticoiden behandelt wurden und Hunden, die eine Kombinationstherapie erhielten (Putsche und Kohn 2008).

Konkret wurde bereits eine Kombinationstherapie mit Glucocorticoiden und Ciclosporin A (n = 17) mit der Kombination von Glucocorticoiden mit Mycophenolat Mofetil (n = 20) verglichen. Auch hier gab es keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen hinsichtlich der Überlebenszeiten und Dauer des stationären Aufenthaltes (Cumings und Rizzo 2017). Im eigenen Patientengut wurde aufgrund der niedrigen Patientenzahl keine statistische Auswertung der Therapieprotokolle durchgeführt. Gleichwohl erwähnenswert scheint, dass Hunde unter Glucocorticoiden und Mycophenolat Mofetil (n = 11), im Vergleich mit Hunden unter Glucocorticoiden und Ciclosporin A (n = 12), eine längere Überlebenszeit von im Median 243 Tagen versus 157 Tagen zeigten.

Zwei Hunde in der Gruppe der pIMT haben eine Infusion von humanem intravenösem Immunglobulin (hIGG) erhalten. Es handelte sich um einen 14-jährigen Mischling und um einen 8-jährigen Mischling mit Evans-Syndrom. Die Indikation für Gabe des hIGG war bei dem erst genannten Hund eine hochgradige Thrombozytopenie mit ausgeprägter klinischer Blutung trotz einer Kombinationstherapie von Prednisolon und Ciclosporin A. Die PLT-Zahl ist zwei Tage nach der hIGG-Infusion von $20 \times 10^9/l$ auf $40 \times 10^9/l$ angestiegen, sie war aber nach 3 Tagen wieder auf den Ausgangswert abgefallen. Dieser Hund wurde

anschließend statt mit Ciclosporin A mit Mycophenolat Mofetil behandelt. Aufgrund der ausbleibenden Besserung und gastrointestinalen Blutungen musste er 187 Tage nach der Erstvorstellung euthanasiert werden. Die Indikation für das hIGG war bei dem jüngeren Mischling eine nicht-regenerative Anämie (Htk.0,12 l/l, PLT-Zahl $197 \times 10^9/l$). Dieser Hund hat am Tag vor der Gabe des hIGG eine Bluttransfusion erhalten, sodass der Anstieg der Werte (Htk. 0,18 l/l, PLT-Zahl $232 \times 10^9/l$) nicht eindeutig als Effekt des hIGGs angesehen werden kann. Anschließend entwickelte er trotz einer fortgeführten Kombinationstherapie von Prednisolon, Ciclosporin A und Leflunomid eine schwerwiegende Panzytopenie und musste 6 Monate nach der Erstvorstellung euthanasiert werden. Beide Hunde haben die hIGG-Infusion selbst gut vertragen; gleichwohl widersprechen diese beiden eigenen Fälle den Angaben der Literatur, die hIGG als eine effektive einmalige Zusatztherapie bei 5 (Bianco et al. 2007), respektive 9 (Bianco et al. 2009) und 10 (Balog et al. 2013) Hunden mit pIMT bezeichnen. Die Diskrepanz in den Erfolgsraten der hIGG-Therapie kann damit begründet werden, dass unsere 2 Fälle bereits mit einer Kombinationstherapie vorbehandelt waren und somit schon als Therapie-refraktäre Fälle bezeichnet werden können. Dagegen standen in den oben genannten Studien die Hunde vor der hIGG-Gabe entweder lediglich 2-3 Tage (Bianco et al. 2007) oder noch gar nicht unter der immunsuppressiven Therapie mit Glucocorticoiden (Balog et al. 2013; Bianco et al. 2009).

Eine Vincristin Injektion haben 34/67 der Hunde mit pIMT erhalten. In der ersten Kontrolle der PLT-Zahl, die innerhalb von 1-7 Tage durchgeführt wurde, zeigten Hunden nach Vincristin eine niedrigere PLT-Zahl (Median $44 \times 10^9/l$) im Vergleich zu den 33 Hunden, die keine Vincristin Injektion erhalten haben (Median $115 \times 10^9/l$). Jedoch zeigte die Vincristin-Gruppe im Vergleich zur Gruppe ohne Vincristin bereits eine niedrigere initiale PLT-Zahl (Median $5 \times 10^9/l$ versus $44 \times 10^9/l$). Obwohl der PLT-Zahlanstieg in der Vincristin-Gruppe niedriger war, wurde bei 15 von den 34 Hunden schon in der 1. Kontrolle nach Vincristin Injektion die gefährliche Grenze der Thrombozytopenie ($< 50 \times 10^9$) für eine klinische Blutung überschritten. Dieses kann aufgrund des unterschiedlichen Studienaufbaus (retrospektive versus prospektive vergleichende Studie, keine tägliche Bestimmung der PLT-Zahl in der eigenen Studie) mit den Literaturdaten nicht direkt verglichen werden (Rozanski et al. 2002). Dabei zeigten 16 Hunde, die mit Glucocorticoiden und Vincristin behandelt wurden, im Vergleich zu 13 Hunden unter alleiniger Glucocorticoid-Therapie einen signifikant schnelleren PLT-Anstieg (PLT-Zahl $>40,0 \times 10^9/l$ in $4,9 \pm 1,1$ Tage versus

6,8 +/- 4,5 Tage) und eine kürzere Dauer des stationären Aufenthalts (5,4 +/- 0,3 Tage versus 7,3 +/- 0,5 Tage). Zusätzlich, obwohl statistisch nicht-signifikant, benötigten die Hunde nach Vincristin-Injektion eine geringere Zahl von Bluttransfusionen (Rozanski et al. 2002).

Alle Hunde der pIMT Gruppe haben Vincristin gut vertragen, was mit der Aussage über den sicheren und einfachen Vincristin-Einsatz überstimmt (Rozanski et al. 2002).

In der Gruppe der sIMT haben 16 Hunde eine Vincristin Injektion erhalten. Bei 11 davon wurde Vincristin bereits vor der endgültigen Diagnosestellung aufgrund einer hochgradigen Thrombozytopenie verabreicht, bei den restlichen 5 Hunden mit Lymphom wurde Vincristin als Teil der Chemotherapie in der Dosis von 0,7 mg/m² gegeben. Hierbei zeigte ein Hund 4 Tage nach der Vincristin-Gabe Fieber und eine hochgradige Neutropenie [0,61 x 10⁹/l, (Referenzbereich: 2,78-8,73 x 10⁹/l)]. Dieser Hund wurde aufgrund einer möglichen Immunsuppression und sekundärer bakterieller Infektion mit Dreifachantibiose behandelt. Nach 2 Tagen zeigte er eine Neutrophilie mit 29,4 x 10⁹/l.

Eine Splenektomie wurde bei einem Hund mit pIMT und bei drei Hunden mit primärem Evans-Syndrom durchgeführt. Nur bei einem Hund konnte die immunsuppressive Therapie nach der Splenektomie ausgeschlichen werden. Dabei ist es wichtig zu erwähnen, dass bei diesem Hund nicht die Thrombozytopenie selbst, sondern ein Verdacht auf Milztumor die Indikation für die Splenektomie war. Bei den restlichen drei Hunden handelte sich um Therapie-refraktäre Fälle, die auch nach der Milzentfernung keine Besserung zeigten. In der Literatur sind nur 7 Fälle der Splenektomie beim Hund mit einer pIMT beschrieben (O'Marra et al. 2011; Grindem et al. 1991; Jans et al. 1990; Jackson und Kruth 1985; Williams und Maggio-Price 1984). Dabei zeigten fünf Hunde nach der Splenektomie einen Thrombozytenzahlanstieg und zwei Hunde zeigten keine Besserung (O'Marra et al. 2011; Grindem et al. 1991; Jans et al. 1990; Jackson und Kruth 1985; Williams und Maggio-Price 1984). Aufgrund der niedrigen Patientenzahlen sowohl in der eigenen Studie als auch in den oben genannten Arbeiten ist der mögliche Nutzen einer Splenektomie im Rahmen der pIMT-Therapie weiterhin offen.

Der häufigste pathohistologische Befund der Milz bei allen vier Hunden mit pIMT war eine extramedulläre Hämatopoese. Dieses stimmt mit Angaben der anderen Studien überein (Horgan et al. 2009; Jans et al. 1990).

4.7. Verlauf und prognostische Faktoren

Die Mortalität der Hunde mit pIMT respektive mit sIMT lag bei 53 % resp. 56 %. Diese hohen Werte sind der Tatsache geschuldet, dass die Auswertung innerhalb des relativ langen Zeitraums von 5 Jahren stattgefunden hat. In sonstigen Studien zur pIMT werden Mortalitätsraten von 10 % (Scuderi et al. 2016), 11,9 % (Simpson et al. 2018) bis 26 % (Williams und Maggio-Price 1984) angegeben.

Viele Hunde (in der pIMT-Gruppe 20, in der sIMT-Gruppe 24) sind aus anderen Gründen als der Thrombozytopenie gestorben bzw. mussten euthanasiert werden. Zudem gingen vier Hunde mit pIMT und 6 Hunde mit sIMT der weiteren Beobachtung verloren. Die Thrombozytopenie mit unkontrollierbarer Blutung als alleinige Todesursache wurde bei 5 % (3/63) der Hunde mit pIMT und bei 7 % (4/55) der Hunde mit sIMT beobachtet. Vier von 63 Hunden (6 %) in der pIMT-Gruppe wurden aufgrund einer Verschlechterung des Evans-Syndroms euthanasiert, in der Gruppe der sIMT handelte sich um zwei von 55 Hunden (4 %).

Bezüglich der Überlebensdauer gab es zwischen den beiden Gruppen (Median 363 Tage bei pIMT versus Median 210 Tage bei sIMT) keinen statistisch signifikanten Unterschied. Die laut Medianwert gleichwohl deutlich kürzere Überlebensdauer der sIMT Gruppe lässt sich vor allem durch die hohe Anzahl von Hunden mit neoplastischen Erkrankungen erklären. Die eigenen Hunde mit pIMT haben im Vergleich zu einer ähnlich aufgebauten Studie mit 27 pIMT Patienten (Putsche und Kohn 2008) länger gelebt (Median 363 Tage versus 202 Tage).

Ein Rezidiv, definiert durch den erneuten Abfall der Thrombozytenzahl unter $150 \times 10^9/l$ (Putsche und Kohn 2008), wurde bei 18 % der eigenen Hunde (12 von 67) mit pIMT beobachtet. Allerdings konnten 15 Hunde nicht nachverfolgt werden, sodass die Endzahl höher liegen könnte. Eine höhere Rezidivrate von 26 % wurde bei 19 Hunden mit pIMT in der oben genannten Studie beobachtet. Dabei lag der beobachtete Zeitraum bei 112 bis 1684 Tagen (Putsche und Kohn 2008). Andere Quellen geben eine Relapsrate von 9 % (O'Marra et al. 2011) bis 47 % (Scuderi et al. 2016; Jans et al. 1990) an.

Unterschiedliche Angaben bezüglich der Mortalitäts- und Rezidivraten werden durch eine falsche Zuordnung der Patienten in die Gruppe der pIMT erklärt (Scuderi et al. 2016). Zum Beispiel werden Hunde mit einer primären Neoplasie aufgrund einer fehlenden Beprobung der veränderten Organe, trotzdem als Patienten mit pIMT ausgewertet. Weiterhin

werden die prognostischen Parameter durch unterschiedliche Einschlusskriterien, Therapieprotokolle und Dauer bzw. Intensität des Nachverfolgens der Patienten in den Studien beeinflusst. Zum Beispiel wurden in einer Veröffentlichung u. a. Hunde mit einer Rickettsien-Infektion in die pIMT-Auswertung einbezogen (O'Marra et al. 2011) oder es wurde erst der Abfall der Thrombozyten unter $50 \times 10^9/l$ als Rezidiv der Erkrankung definiert (Jans et al. 1990).

Obwohl die prognostischen Faktoren bei Hunden mit pIMT in der eigenen Studie infolge des breiten Konfidenzintervalls beim Überleben (0-1628 Tage) nicht detailliert statistisch ausgewertet wurden, werden die in der Literatur genannten prognostischen Faktoren trotzdem diskutiert.

Anhand der objektivierten Beurteilung des Schweregrads der klinischen Blutung (Score von 0 bis 3 an neun anatomischen Lokalisationen) konnten signifikante Korrelationen mit der Gabe von Blutprodukten ($r = 0,54$) und Entlassung ($r = 0,45$) bei Hunden mit pIMT festgestellt werden. Diese recht schwachen Zusammenhänge passen zu der Beobachtung in der gleichen Studie, dass der Schweregrad der klinischen Blutung nicht signifikant mit dem Überleben korrelierte (Makielski et al. 2018). In der eigenen Studie zeigten fünf Hunde gleichzeitig Petechien, Ekchymosen und Meläna. Nur einer dieser fünf Patienten ist während des stationären Aufenthalts verstorben, die restlichen vier Hunde haben bis zum Ende der Studie gelebt.

Weiterhin wurde festgestellt, dass eine Meläna bei Hunden mit pIMT statistisch signifikant mit Versterben während des stationären Aufenthalts verbunden ist (O'Marra et al. 2011). Die Autoren erklären dieses Phänomen durch eine niedrigere Thrombozytenzahl und Euthanasie infolge der erhöhten Kosten, die aufgrund eines erhöhten Bedarfes an Bluttransfusionen bei diesen Hunden entsteht (O'Marra et al. 2011). Obwohl die Patientenzahl (retrospektive Auswertung von 73 Hunden mit pIMT) jener der eigenen Studie sehr ähnlich ist, wurden nur Hunde mit Thrombozytenzahl unter $50 \times 10^9/l$ eingeschlossen. Somit könnte die höhere Thrombozytenzahl ($< 150 \times 10^9/l$) als Einschlusskriterium im eigenem Patientengut einen positiven Einfluss auf die Mortalität besitzen. Von 13 Hunden, die eine Meläna zeigten, sind drei (23 %) in der Klinik verstorben bzw. mussten euthanasiert werden. Alle diese drei Hunde hatten mit 2, 3 und 5 Blutprodukten, einen deutlich erhöhten Transfusionsbedarf.

Weiterhin wird eine megakaryozytäre Hypoplasie des Knochenmarks als negativer prognostischer Faktor der Thrombozytopenie von vielen Autoren postuliert (O'Marra et al. 2011; Miller und Lunn 2007; Williams und Maggio-Price 1984), jedoch wurde diese Behauptung im eigenen Material nicht bestätigt: eine megakaryozytäre Hypoplasie wurde bei vier von 16 Hunden mit pIMT festgestellt. Zwei davon zeigten eine Panzytopenie. Die Normalisierung der PLT-Zahl erforderte 17, 19 und 68 Tage, lediglich ein Hund ist am 5. Tag mit einer PLT-Zahl von $20 \times 10^9/l$ aufgrund einer gastrointestinalen Blutung und massiven Entzündungsreaktion verstorben.

Wenn man sich die Gruppe der eigenen acht Hunde mit megakaryozytärer Hyperplasie anschaut, betrug die Dauer der Normalisierung der PLT-Zahl 3, 4, 8, 20, 35 und 47 Tage. Bei einem Hund, der keine medikamentöse Therapie erhielt, hat sich die PLT-Zahl nie normalisiert. Wenn dieser Fall aufgrund der fehlenden Medikation nicht berücksichtigt wird, scheint die Normalisierung der PLT-Zahl bei Hunden mit einer megakaryozytären Hyperplasie in den eigenen Auswertungen kürzer als bei jenen mit einer Hypoplasie zu sein.

4.8. Obduktion und histopathologische Untersuchung

Eine Obduktion mit histopathologischer Untersuchung der makroskopisch veränderten Organe erfolgte lediglich bei fünf der 128 Hunde (4 %). Die Befunde der pathologischen Untersuchung haben bei drei Hunden nicht gut zu der vorherigen Labordiagnostik und klinischen Diagnose gepasst. In dem ersten Fall wurde eine Pneumonie festgestellt die klinisch und radiologisch als Lungenblutung beurteilt wurde. Bei dem 2. Fall wurde prä-mortale ein Lymphom diagnostiziert, dass sich pathohistologisch als multiples Myelom klassifiziert wurde. Bei dem dritten Fall – ein Hund mit akuter Nierenerkrankung, Pyelonephritis und sIMT wurde als Todesursache eine DIG diagnostiziert. Ob die DIG eine Folge der Erkrankung oder die Ursache der Thrombozytopenie selbst war bleibt unklar.

Zum aktuellen Zeitpunkt gibt es nach Kenntnis der Autorin keine Studie, die pathohistologische Befunde bei Hunden mit IMT postmortal zusammenfasst. Die drei oben genannten Fälle belegen die Wichtigkeit der Obduktionen, um die Pathogenese der Erkrankung, die diagnostischen Maßnahmen und mögliche therapeutische Konsequenzen inklusive der möglichen Komplikationen zu verstehen und weiter zu entwickeln.

5 Zusammenfassung

Ziel dieser retrospektiven Arbeit war es, erstmals Daten von Hunden mit primärer oder sekundärer immunbedingter Thrombozytopenie, die im gleichen Zeitraum (2010 – 2015) vorgestellt wurden und vorwiegend aus dem hessischen Einzugsgebiet stammen, auf anamnestische, klinische und labordiagnostische Unterschiede zu untersuchen. Des Weiteren wurden Einflüsse unterschiedlicher Behandlungsprotokolle sowie das Langzeitüberleben der Patienten verglichen.

Insgesamt 128 Hunde (67 mit pIMT und 61 mit sIMT) erfüllten die Einschlusskriterien der Studie (vollständige Krankenakte, Thrombozytenzahl $< 150 \times 10^9/l$). Als Ursachen der sIMT wurden in 55% der Fälle ($n=34$) eine infektiöse, in 38% ($n=23$) eine Neoplasie und in 7% eine entzündlich-nicht infektiöse ($n=3$) oder metabolische Erkrankung ($n=1$) diagnostiziert.

In der pIMT-Gruppe waren weibliche Hunde geringgradig (pIMT 42/67; sIMT 25/61) besonders häufig. In der Geschlechtsverteilung ergaben sich keine signifikanten Unterschiede – weder zwischen noch innerhalb der beiden Erkrankungsgruppen. Insgesamt waren 49 Rassen bzw. Rassegruppen betroffen. Sowohl in der Gruppe der pIMT als auch in der Gruppe der sIMT waren große Rassehunde und Mischlinge mit einem Gewicht von 20-30 kg überrepräsentiert. Als Vorstellungsgrund wurde Meläna signifikant häufiger in der pIMT-Gruppe angegeben. Dagegen wurden in der Gruppe der sIMT unspezifische Vorstellungsgründe wie Gewichtsverlust, Polyurie/Polydypsie und Erbrechen signifikant häufiger durch die Besitzer genannt. In der klinischen Untersuchung zeigten Hunde mit pIMT (53/67) signifikant häufiger Blutungsanzeichen, wie Petechien, Ekchymosen und Meläna, als die Patienten mit sIMT (9/61).

Die Auswertung der labordiagnostischen Parameter ergab signifikant stärker ausgeprägte Thrombozytopenie mit einem Medianwert bzw. (1./3.Quartil) von 12,0 (2,0/44,0) $\times 10^9/l$ bei pIMT im Vergleich zu 39,0 (10,5/80,0) $\times 10^9/l$ bei sIMT. Zudem zeigten Hunde mit pIMT signifikant stärkere Leukozytose, Neutrophilie und Retikulozytose als Patienten mit sIMT. Dies könnte durch eine starke Knochenmarkstimulation bei Hunden mit zusätzlich bestehender, immunbedingter hämolytischer Anämie (pIMT: 16/67; sIMT: 7/61) erklärbar sein.

Die Hunde mit sIMT zeigten im Vergleich zu pIMT-Hunden signifikant stärkere Entzündungsreaktionen in Form einer Hypoalbuminämie von 25,9 (19,5/28,6) g/l versus 27,7 (23,8/30,9) g/l und Hyperglobulinämie mit 35,5 (30,2/45,8) g/l versus 32,2 (26,0/36,9) g/l. Das C-reaktive Protein war in der Gruppe der sIMT mit 38,5 (16,9/102,6) mg/l zwar nicht statistisch signifikant höher als bei pIMT mit 16,5 (5,0/47,0) mg/l, was der weiten Streuung der Werte geschuldet sein mag. Eine mögliche Erklärung hierfür besteht in der erhöhten antigenen Stimulation infolge einiger Grunderkrankungen.

Obwohl dies aufgrund der Anwendung von 4 verschiedenen Therapieprotokollen und damit Bildung von vier Gruppen mit Patientenzahlen von 13 bis 20 nicht statistisch ausgewertet werden konnte, lebten Hunde mit pIMT unter alleiniger Glucocorticoid-Therapie (n=13) mit 587 (3 - 1809) Tagen länger als Hunde unter Kombinationstherapie (n=17) mit 125 (4 - 1468) Tagen. Dieses liegt wahrscheinlich daran, dass eine Kombinationstherapie bei schwereren Fällen eingesetzt wurde.

Die Thrombozytopenie als alleinige Todesursache (Euthanasie oder Versterben aufgrund einer Blutungskomplikation) wurde bei 21% der Hunde mit pIMT und bei 13% der Hunde mit sIMT beobachtet. Obgleich Hunde mit pIMT mit 363 (47/960) Tagen länger zu überleben schienen als die Patienten mit sIMT mit 210 (12/681) Tagen, ergab sich statistisch hinsichtlich des Langzeitüberlebens kein Unterschied. Dies mag mit der doch relativ geringen Anzahl an toten Hunden am Ende der Studie pro Gruppe (pIMT: 32 versus sIMT: 31) zusammenhängen, die für diese Auswertung verfügbar waren. Gleichwohl wurde die initiale Hypothese, dass die kausale Behandlung einer zugrunde liegenden Ursache einer sIMT von Vorteil sein könnte, widerlegt. Die tendenziell sogar kürzere Überlebensdauer der sIMT Gruppe lässt sich durch die hohe Anzahl von Hunden mit neoplastischen Erkrankungen erklären.

Zusammengefasst konnten viele bereits beschriebene Beobachtungen zur pIMT des Hundes durch die eigenen Ergebnisse bestätigt werden. Zusätzlich wurde festgestellt, dass Hunde mit sIMT deutlich mehr unspezifische Symptome zeigen und labordiagnostisch mit einer stärker ausgeprägten Inflammation reagieren.

6 Summary

The aim of this retrospective study was a comparison of anamnestic, clinical and laboratory changes of dogs with pIMT and sIMT, which were presented in the same period (2010-2015) and originated from the Hessian catchment area. In addition, possible influences of different treatment protocols as well as long-term survival were compared.

A total of 128 dogs (67 with pIMT and 61 with sIMT) met the inclusion criteria (complete medical record, platelet count $< 150 \times 10^9/l$). The underlying reasons in sIMT were infectious diseases (55%; n=34), neoplastic diseases (38%; n=23) or inflammatory, non-infectious disease (7%, n=3) and a metabolic disorder (n=1).

In the group of pIMT the female dogs were mildly overrepresented (pIMT 42/67; sIMT 25/61). There was no significant difference in gender distribution – neither between nor within the groups. IMT was seen in a total of 49 breeds. As well in the pIMT-group as in the group of sIMT, large breeds and mixed breeds weighing 20-30 kg were overrepresented. On the one hand, owners reported melena significantly more often within the pIMT-Group. On the other hand, unspecific signs as weight loss, polyuria/polydipsia and vomiting were significantly more often reasons for presentation in the group of sIMT. In the clinical examination dogs with pIMT (53/67) showed significantly more often bleeding symptoms like petechiae, ecchymosis and melena compared to dogs with sIMT (9/61).

Laboratory findings revealed a significantly lower platelet with Median (1st-Quartile/3rd-Quartile) of 12,0 (2,0/44,0) $\times 10^9/l$ versus 39,0 (10,5/80,0) $\times 10^9/l$ but significantly higher leukocytes, neutrophils and reticulocytosis in pIMT. This is most likely due to strong bone marrow stimulation in dogs with additional immune-mediated hemolytic anemia (pIMT: 16/67; sIMT: 7/61).

The dogs with sIMT showed, compared to dogs with pIMT, significantly stronger inflammatory reaction as such hypoalbuminemia 25,9 (19,5/ 28,6) g/l versus 27,7 (23,8 g/l/30,9) g/l and hyperglobulinemia 35,5 (30,2/45,8) g/l versus 32,2 (26,0/36,9) g/l. C-reactive protein was in the sIMT-group not significantly elevated [38,5 (16,9/102,6) mg/l versus 16,5 (5,0/47,0) mg/l], which is caused to wide spreading of the values. A possible explanation

of the stronger inflammation in the sIMT-group may represent higher antigen stimulation caused by the primary disease.

Due to the use of 4 different treatment protocols and, therefore, quite formation of four groups of patients with pIMT with numbers between 13 and 20 a statistical analysis seemed not appropriate. Nonetheless, pIMT patients receiving monotherapy with glucocorticoids (n=13) seemed to survive longer 587 (3 - 1809) days than dogs getting a combination of 2 or 3 immunosuppressants (n=17) with 125 (4 - 1468) days. However, these findings obviously result from a lack of randomisation: a combination therapy was given to the more severely diseased dogs and, thus, they should not be interpreted as a treatment effect.

Thrombocytopenia as cause of death (euthanasia or spontaneous death due to bleeding) was observed in 21% of dogs with pIMT and in 13% of dogs diagnosed with sIMT. Even without statistically significant difference, the long-term survival in the group of pIMT (n=32) with 363 (47/960) days had a tendency to be longer than in the sIMT group (n=31) with 210 (12/681) days. This can be caused to relatively low account of the death dogs at the end of the study (pIMT: 32 versus sIMT: 31). The finding disproves the initial hypothesis, that a causal therapy can be an advantage in the survival of patients with sIMT. The shorter survival time of the dogs with sIMT can be explained by the high number of dogs with cancer.

In summary, many of already described findings of canine pIMT were confirmed. In this first study with a direct comparison of large groups of dogs diagnosed pIMT or sIMT it was shown for the first time, that dogs with sIMT showed more unspecific symptoms, stronger inflammatory reactions and higher PLT-numbers than dogs diagnosed with pIMT.

7 Literaturverzeichnis

- Abelson, A. L.; Shelton, G. D.; Whelan, M. F.; Cornejo, L.; Shaw, S.; O'Toole, T. E. (2009): Use of mycophenolate mofetil as a rescue agent in the treatment of severe generalized myasthenia gravis in three dogs. In: *Journal of veterinary emergency and critical care (San Antonio, Tex. : 2001)* 19 (4), S. 369–374. DOI: 10.1111/j.1476-4431.2009.00433.x.
- Allison, A. C.; Eugui, E. M. (2005): Mechanisms of action of mycophenolate mofetil in preventing acute and chronic allograft rejection. In: *Transplantation* 80 (2 Suppl), S181-90.
- Aster, R. H. (2013): Drug-Induced Thrombocytopenia. In: Alan D. Michelson (Hg.): *Platelets*. Third edition. Amsterdam: Academic Press, S. 835–850.
- Bacek, L. M.; Macintire, D. K. (2011): Treatment of primary immune-mediated hemolytic anemia with mycophenolate mofetil in two cats. In: *Journal of veterinary emergency and critical care (San Antonio, Tex. : 2001)* 21 (1), S. 45–49. DOI: 10.1111/j.1476-4431.2010.00606.x.
- Balog, K.; Huang, A. A.; Sum, S. O.; Moore, G. E.; Thompson, C.; Scott-Moncrieff, J. C. (2013): A prospective randomized clinical trial of vincristine versus human intravenous immunoglobulin for acute adjunctive management of presumptive primary immune-mediated thrombocytopenia in dogs. In: *Journal of veterinary internal medicine* 27 (3), S. 536–541. DOI: 10.1111/jvim.12066.
- Banyard, M.; Hasset, R. S. (2001): The use of Mycophenolate Mofetil in the Treatment of a case of Immune-mediated Glomerulonephritis in a Dog. In: *Australian Veterinary Practitioner* 2001 (31(3)), S. 103–106.
- Bateman, S. W.; Mathews, K. A.; Abrams-Ogg, A. C.; Lumsden, J. H.; Johnstone, I. B.; Hillers, T. K.; Foster, R. A. (1999): Diagnosis of disseminated intravascular coagulation in dogs admitted to an intensive care unit. In: *Journal of the American Veterinary Medical Association* 215 (6), S. 798–804.
- Bauer, N.; Eralp, O.; Moritz, A. (2009a): Establishment of reference intervals for kaolin-activated thromboelastography in dogs including an assessment of the effects of sex and anticoagulant use. In: *Journal of veterinary diagnostic investigation : official publication of the American Association of Veterinary Laboratory Diagnosticians, Inc* 21 (5), S. 641–648. DOI: 10.1177/104063870902100508.
- Bauer, N.; Eralp, O.; Moritz, A. (2009b): Reference intervals and method optimization for variables reflecting hypocoagulatory and hypercoagulatory states in dogs using the STA Compact automated analyzer. In: *Journal of veterinary diagnostic investigation : official publication of the American Association of Veterinary Laboratory Diagnosticians, Inc* 21 (6), S. 803–814. DOI: 10.1177/104063870902100606.
- Baumgartner, W.; Christen, C.; Gauly, M.; et al. (2009): Kapitel 4: Allgemeiner klinischer Untersuchungsgang. In: Christine Aurich: *Klinische Propädeutik der Haus- und Heimtiere. 7., vollst. überarb. u. erw. Aufl.* Hg. v. Walter Baumgartner. Stuttgart: Parey in MVS Medizinverlage Stuttgart, S. 43–195.

- Behrend EN (2014): Canine Hyperadrenocorticism. In: Edward C. Feldman (Hg.): Canine and Feline Endocrinology (4th Edition): Elsevier Health Sciences, S. 377–451.
- Bexfield, N. H.; Villiers, E. J.; Herrtage, M. E. (2005): Immune-mediated haemolytic anaemia and thrombocytopenia associated with *Anaplasma phagocytophilum* in a dog. In: *Journal of Small Animal Practice* 46 (11), S. 543–548. DOI: 10.1111/j.1748-5827.2005.tb00284.x.
- Bianco, D.; Armstrong, P. J.; Washabau, R. J. (2007): Treatment of Severe Immune-Mediated Thrombocytopenia with Human IV Immunoglobulin in 5 Dogs. In: *Journal of veterinary internal medicine* 21 (4), S. 694–699. DOI: 10.1111/j.1939-1676.2007.tb03010.x.
- Bianco, D.; Armstrong, P. J.; Washabau, R. J. (2009): A prospective, randomized, double-blinded, placebo-controlled study of human intravenous immunoglobulin for the acute management of presumptive primary immune-mediated thrombocytopenia in dogs. In: *Journal of veterinary internal medicine* 23 (5), S. 1071–1078. DOI: 10.1111/j.1939-1676.2009.0358.x.
- Bianco, D.; Hardy, R. M. (2009): Treatment of Evans' syndrome with human intravenous immunoglobulin and leflunomide in a diabetic dog. In: *Journal of the American Animal Hospital Association* 45 (3), S. 147–150. DOI: 10.5326/0450147.
- Bloom, J. C.; Meunier, L. D.; Thiem, P. A.; Sellers, T. S. (1989): Use of danazol for treatment of corticosteroid-resistant immune-mediated thrombocytopenia in a dog. In: *Journal of the American Veterinary Medical Association* 194 (1), S. 76–78.
- Bloom, J. C.; Thiem, P. A.; Sellers, T. S.; Lewis, H. B.; Deldar, A. (1988): Cephalosporin-induced immune cytopenia in the dog. Demonstration of erythrocyte-, neutrophil-, and platelet-associated igg following treatment with cefazedone. In: *American Journal of Hematology* 28 (2), S. 71–78. DOI: 10.1002/ajh.2830280202.
- Boston, S. E.; Moens, N. M. M.; Kruth, S. A.; Southorn, E. P. (2003): Endoscopic evaluation of the gastroduodenal mucosa to determine the safety of short-term concurrent administration of meloxicam and dexamethasone in healthy dogs. In: *American journal of veterinary research* 64 (11), S. 1369–1375. DOI: 10.2460/ajvr.2003.64.1369.
- Botsch, V.; Küchenhoff, H.; Hartmann, K.; Hirschberger, J. (2009): Retrospective study of 871 dogs with thrombocytopenia. In: *Veterinary Record* 164 (21), S. 647–651.
- Boudreaux, M. K. (2008): Characteristics, diagnosis, and treatment of inherited platelet disorders in mammals. In: *Journal of the American Veterinary Medical Association* 233 (8), 1251-9, 1190. DOI: 10.2460/javma.233.8.1251.
- Brown, S. J.; Simpson, K. W.; Baker, S.; Spagnoletti, M. A.; Elwood, C. M. (1994): Macrothrombocytosis in cavalier King Charles spaniels. In: *Veterinary Record* 135 (12), S. 281–283.
- Caldin, M.; Zoia, A.; Tasca, S.; Furlanello, T. (2016): Thrombocytopenia in Japanese Akita dogs. In: *Veterinary clinical pathology* 45 (3), S. 397. DOI: 10.1111/vcp.12370.
- Callan, M. B.; Appleman, E. H.; Sachais, B. S. (2009): Canine platelet transfusions. In: *Journal of veterinary emergency and critical care (San Antonio, Tex. : 2001)* 19 (5), S. 401–415. DOI: 10.1111/j.1476-4431.2009.00454.x.

- Campbell, K. L.; George, J. W.; Greene, C. E. (1984): Application of the enzyme-linked immunosorbent assay for the detection of platelet antibodies in dogs. In: *American journal of veterinary research* 45 (12), S. 2561–2564.
- Catharine, J.; Scott-Moncrieff, R.; Reagan, W. J. (1997): Human intravenous immunoglobulin therapy. In: *Seminars in Veterinary Medicine and Surgery: Small Animal* 12 (3), S. 178–185. DOI: 10.1016/s1096-2867(97)80031-x.
- Caviezel, L. L.; Raj, K.; Giger, U. (2014): Comparison of 4 direct Coombs' test methods with polyclonal antiglobulins in anemic and nonanemic dogs for in-clinic or laboratory use. In: *Journal of veterinary internal medicine* 28 (2), S. 583–591. DOI: 10.1111/jvim.12292.
- Chen, R. T.; Pless, R.; Destefano, F. (2001): Epidemiology of autoimmune reactions induced by vaccination. In: *Journal of autoimmunity* 16 (3), S. 309–318. DOI: 10.1006/jaut.2000.0491.
- Christopoulos, C. G.; Kelsey, H. C.; Machin, S. J. (1993): A Flow Cytometric Approach to Quantitative Estimation of Platelet Surface Immunoglobulin G. In: *Vox Sanguinis* 64 (2), S. 106–115. DOI: 10.1111/j.1423-0410.1993.tb02527.x.
- Cines, D. B.; Blanchette, V. S. (2002): Immune thrombocytopenic purpura. In: *New England Journal of Medicine* 346 (13), S. 995–1008. DOI: 10.1056/NEJMra010501.
- Cohn, L. A. (1997): Glucocorticosteroids as immunosuppressive agents. In: *Seminars in Veterinary Medicine and Surgery: Small Animal* 12 (3), S. 150–156. DOI: 10.1016/s1096-2867(97)80026-6.
- Cortese, L.; Piantedosi, D.; Ciaramella, P.; Pero, M. E.; Sica, M.; Ruggiero, G. et al. (2009): Secondary immune-mediated thrombocytopenia in dogs naturally infected by *Leishmania infantum*. In: *Veterinary Record* 164 (25), S. 778–782. DOI: 10.1136/vr.164.25.778.
- Cowan, S. M.; Bartges, J. W.; Gompf, R. E.; Hayes, J. R.; Moyers, T. D.; Snider, C. C. et al. (2004): Giant platelet disorder in the Cavalier King Charles Spaniel. In: *Experimental hematology* 32 (4), S. 344–350. DOI: 10.1016/j.exphem.2004.01.008.
- Cowell, R. L.; Dorsey, K. E.; Meinkoth, J. H. (2003): Lymph node cytology. In: *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice* 33 (1), S. 47–67. DOI: 10.1016/S0195-5616(02)00055-4.
- Cummings, F. O.; Rizzo, S. A. (2017): Treatment of presumptive primary immune-mediated thrombocytopenia with mycophenolate mofetil versus cyclosporine in dogs. In: *The Journal of small animal practice* 58 (2), S. 96–102. DOI: 10.1111/jsap.12621.
- Davenport, A.; Rugman, F. P.; Desmond, M. J.; Ganta, R. (1989): Is thrombocytopenia seen in patients with leptospirosis immunologically mediated? In: *Journal of Clinical Pathology* 42 (4), S. 439–440.
- Davidow, E. B.; Brainard, B.; Martin, L. G.; Beal, M. W.; Bode, A.; Ford, M. J. et al. (2012): Use of fresh platelet concentrate or lyophilized platelets in thrombocytopenic dogs with clinical signs of hemorrhage: a preliminary trial in 37 dogs. In: *Journal of veterinary emergency and critical care (San Antonio, Tex. : 2001)* 22 (1), S. 116–125. DOI: 10.1111/j.1476-4431.2011.00710.x.
- Davis, B.; Toivio-Kinnucan, M.; Schuller, S.; Boudreaux, M. K. (2008): Mutation in beta1-tubulin correlates with macrothrombocytopenia in Cavalier King Charles Spaniels. In: *Journal of Veterinary Internal Medicine* 22 (3), S. 540–545.

- Day, M. J.; Mackin, A. J. (2008): Immune-mediated haematological disease. In: Michael J. Day (Hg.): Clinical immunology of the dog and cat. Unter Mitarbeit von Michael J. Day und Andrew J. Mackin. 2nd ed. London: Manson/Veterinary Press, S. 94–121.
- Dewey, C. W.; Boothe, D. M.; Rinn, K. L.; Coates, J. R.; Burkholder, W. J. (2000): Treatment of a Myasthenic Dog with Mycophenolate Mofetil. In: *Journal of veterinary emergency and critical care (San Antonio, Tex. : 2001)* 10 (3), S. 177–187. DOI: 10.1111/j.1476-4431.2000.tb00009.x.
- Dircks, B.; Schubert, H. J.; Mischke, R. (2011): Klinische und labordiagnostische Parameter bei 21 Hunden mit primärer immunvermittelter Thrombozytopenie. In: *Tierärztliche Praxis Kleintiere* 39 (01), S. 17–24. DOI: 10.1055/s-0037-1622569.
- Dircks, B. H.; Schubert, H.-J.; 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). In: *Journal of the American Veterinary Medical Association* 235 (8), S. 960–966. DOI: 10.2460/javma.235.8.960.
- Donald E. Thrall (2013): The Canine and Feline Lung. In: Donald E. Thrall (Hg.): Textbook of veterinary diagnostic radiology. Unter Mitarbeit von Donald E. Thrall. Sixth edition. St. Louis, Mo.: Saunders Elsevier, S. 608–631.
- Dowling, P. M. (1995): Immunosuppressive drug therapy. In: *The Canadian veterinary journal = La revue veterinaire canadienne* 36 (12), S. 781–783.
- Drobatz, K. J.; Macintire, D. K. (1996): Heat-induced illness in dogs: 42 cases (1976-1993). In: *Journal of the American Veterinary Medical Association* 209 (11), S. 1894–1899.
- Duval, D.; Giger, U. (1996): Vaccine-associated immune-mediated hemolytic anemia in the dog. In: *Journal of Veterinary Internal Medicine* 10 (5), S. 290–295. DOI: 10.1111/j.1939-1676.1996.tb02064.x.
- Eralp Inan, Oya (2011): Establishment of reference intervals for kaolin-activated TEG and the STA compact automated analyzer for dogs and coagulation responses in a canine model of endotoxemia. Zugl: Gießen, Univ., Diss., 2011. Gießen: VVB Laufersweiler Verl. (Edition scientifique).
- Feldman, B. F.; Handagama, P.; Lubberink, A. A. (1985): Splenectomy as adjunctive therapy for immune-mediated thrombocytopenia and hemolytic anemia in the dog. In: *Journal of the American Veterinary Medical Association* 187 (6), S. 617–619.
- Fuchs, J.; Moritz, A.; Großendorf, E.; Lechner, J.; Neuerer, F.; Nickel, R. et al. (2018): Reticulocytosis in non-anaemic cats and dogs. In: *The Journal of small animal practice*. DOI: 10.1111/jsap.12831.
- Gelain, M. E.; Bertazzolo, W.; Tutino, G.; Pogliani, E.; Cian, F.; Boudreaux, M. K. (2014): A novel point mutation in the β 1-tubulin gene in asymptomatic macrothrombocytopenic Norfolk and Cairn Terriers. In: *Veterinary clinical pathology* 43 (3), S. 317–321. DOI: 10.1111/vcp.12168.
- Gernsheimer, T.; Stratton, J.; Ballem, P. J.; Slichter, S. J. (1989): Mechanisms of response to treatment in autoimmune thrombocytopenic purpura. In: *New England Journal of Medicine* 320 (15), S. 974–980. DOI: 10.1056/NEJM198904133201505.

- Ginel, P. J.; Blanco, B.; Lucena, R.; Jiménez, C. R.; Peinado-Guitart, C.; Mozos, E. (2010): Steroid-sparing effect of mycophenolate mofetil in the treatment of a subepidermal blistering autoimmune disease in a dog. In: *Journal of the South African Veterinary Association* 81 (4), S. 253–257.
- Goerge, T.; Ho-Tin-Noe, B.; Carbo, C.; Benarafa, C.; Remold-O'Donnell, E.; Zhao, B.-Q. et al. (2008): Inflammation induces hemorrhage in thrombocytopenia. In: *Blood* 111 (10), S. 4958–4964. DOI: 10.1182/blood-2007-11-123620.
- Gould, S. M.; McInnes, E. L. (1999): Immune-mediated thrombocytopenia associated with Angiostromylos vasorum infection in a dog. In: *Journal of Small Animal Practice* 40 (5), S. 227–232. DOI: 10.1111/j.1748-5827.1999.tb03068.x.
- Grau-Bassas, E. R.; Kociba, G. J.; Couto, C. G. (2000): Vincristine Impairs Platelet Aggregation in Dogs with Lymphoma. In: *Journal of veterinary internal medicine* 14 (1), S. 81–85. DOI: 10.1111/j.1939-1676.2000.tb01503.x.
- Greene, C. E.; Scoggin, J.; Thomas, J. E.; Barsanti, J. A. (1982): Vincristine in the treatment of thrombocytopenia in five dogs. In: *Journal of the American Veterinary Medical Association* 180 (2), S. 140–143.
- Gregory, C.; Stewart, A.; Sturges, B.; DeManville, T.; Cannon, A.; Ortega, T. et al. (1998): Leflunomide effectively treats naturally occurring immune-mediated and inflammatory diseases of dogs that are unresponsive to conventional therapy. In: *Transplantation Proceedings* 30 (8), S. 4143–4148. DOI: 10.1016/S0041-1345(98)01373-6.
- Griebisch, C.; Arndt, G.; Raila, J.; Schweigert, F. J.; Kohn, B. (2009): C-reactive protein concentration in dogs with primary immune-mediated hemolytic anemia. In: *Veterinary clinical pathology / American Society for Veterinary Clinical Pathology* 38 (4), S. 421–425. DOI: 10.1111/j.1939-165X.2009.00146.x.
- Grindem, C. B.; Breitschwerdt, E. B.; Corbett, W. T.; Jans, H. E. (1991): Epidemiologic survey of thrombocytopenia in dogs: a report on 987 cases. A Report on 987 Cases. In: *Veterinary clinical pathology / American Society for Veterinary Clinical Pathology* 20 (2), S. 38–43. DOI: 10.1111/j.1939-165X.1991.tb00566.x.
- Grindem, C. B.; Breitschwerdt, E. B.; Perkins, P. C.; Cullins, L. D.; Thomas, T. J.; Hegarty, B. C. (1999): Platelet-associated immunoglobulin (antiplatelet antibody) in canine Rocky Mountain spotted fever and ehrlichiosis. In: *Journal of the American Animal Hospital Association* 35 (1), S. 56–61. DOI: 10.5326/15473317-35-1-56.
- Grobman, M.; Outi, H.; Rindt, H.; Reiner, C. (2017): Serum Thymidine Kinase 1, Canine-C-Reactive Protein, Haptoglobin, and Vitamin D Concentrations in Dogs with Immune-Mediated Hemolytic Anemia, Thrombocytopenia, and Polyarthropathy. In: *Journal of veterinary internal medicine* 31 (5), S. 1430–1440. DOI: 10.1111/jvim.14787.
- Gustafson D. L.; Rodney L. Page (2013): Cancer Chemotherapy. In: Stephen J. Withrow (Hg.): *Small Animal Clinical Oncology*, S. 157–173.
- Harold, T. (2010): 24. Laboratory and Clinical Diagnosis of Anemia. In: Douglas J. Weiss und K. Jane Wardrop (Hg.): *Schalm 's Veterinary Hematology*. 6th. Ames: Wiley Blackwell, S. 152–161.

- Hayakawa, S.; Spangler, E. A.; Christopherson, P. W.; Boudreaux, M. K. (2016): A novel form of macrothrombocytopenia in Akita dogs. In: *Veterinary clinical pathology / American Society for Veterinary Clinical Pathology* 45 (1), S. 103–105. DOI: 10.1111/vcp.12331.
- Hézard, N.; Simon, G.; Macé, C.; Jallu, V.; Kaplan, C.; Nguyen, P. (2008): Is flow cytometry accurate enough to screen platelet autoantibodies? In: *Transfusion* 48 (3), S. 513–518. DOI: 10.1111/j.1537-2995.2007.01556.x.
- Hindenberg, S.; Klenner-Gastreich, S.; Kneier, N.; Zielinsky, S.; Gommeren, K.; Bauer, N.; Moritz, A. (2017): Evaluation of a species-specific C-reactive protein assay for the dog on the ABX Pentra 400 clinical chemistry analyzer. In: *BMC veterinary research* 13 (1), S. 146. DOI: 10.1186/s12917-017-1065-9.
- Horgan, J. E.; Roberts, B. K.; Schermerhorn, T. (2009): Splenectomy as an adjunctive treatment for dogs with immune-mediated hemolytic anemia: ten cases (2003-2006). Ten cases (2003-2006). In: *Journal of veterinary emergency and critical care (San Antonio, Tex. : 2001)* 19 (3), S. 254–261. DOI: 10.1111/j.1476-4431.2009.00419.x.
- Huang, A. A.; Moore, G. E.; Scott-Moncrieff, J. C. (2012): Idiopathic immune-mediated thrombocytopenia and recent vaccination in dogs. In: *Journal of veterinary internal medicine* 26 (1), S. 142–148. DOI: 10.1111/j.1939-1676.2011.00850.x.
- Hux, B. D.; Martin, L. G. (2012): Platelet transfusions: treatment options for hemorrhage secondary to thrombocytopenia. In: *Journal of veterinary emergency and critical care (San Antonio, Tex. : 2001)* 22 (1), S. 73–80. DOI: 10.1111/j.1476-4431.2011.00706.x.
- Jackson, M. L.; Kruth, S. A. (1985): Immune-mediated Hemolytic Anemia and Thrombocytopenia in the Dog: A retrospective Study of 55 cases diagnosed from 1969 through 1983 at the Western College of Veterinary Medicine. In: *Canadian Veterinary Journal* 1985 (26), S. 245–250.
- Jans, H. E.; Armstrong, P. J.; Price, G. S. (1990): Therapy of Immune Mediated Thrombocytopenia. In: *Journal of veterinary internal medicine* 4 (1), S. 4–7. DOI: 10.1111/j.1939-1676.1990.tb00867.x.
- Jo'neill, E.; Acke, E.; Tobin, E.; McCarthy, G. (2010): Immune-mediated thrombocytopenia associated with angiostrongylus vasorum infection in a Jack Russell terrier. In: *Irish veterinary journal* 63 (7), S. 434–440. DOI: 10.1186/2046-0481-63-7-434.
- Karparkin, S. (1983): The spleen and thrombocytopenia. In: *Clinics in haematology* 12 (2), S. 591–604.
- Ke, S. S.; Anderson, G. A.; Connolly, S. L. (2015): Evaluation of prognostic indicators for canine primary immune-mediated haemolytic anaemia and application of a scoring system for the determination of prognosis. In: *Australian veterinary journal* 93 (4), S. 93–98. DOI: 10.1111/avj.12302.
- Keller, E. T. (1992): Immune-mediated disease as a risk factor for canine lymphoma. In: *Cancer* 70 (9), S. 2334–2337. DOI: 10.1002/1097-0142(19921101)70:9<2334::AID-CNCR2820700920>3.0.CO;2-7.

- Kemp, S. D.; Panciera, D. L.; Larson, M. M.; Saunders, G. K.; Werre, S. R. (2013): A comparison of hepatic sonographic features and histopathologic diagnosis in canine liver disease: 138 cases. In: *Journal of veterinary internal medicine* 27 (4), S. 806–813. DOI: 10.1111/jvim.12091.
- Kohn, B.; Bal, G.; Chirek, A.; Rehbein, S.; Salama, A. (2016): Treatment of 5 dogs with immune-mediated thrombocytopenia using Romiplostim. In: *BMC veterinary research* 12, S. 1–6. DOI: 10.1186/s12917-016-0718-4.
- Kohn, B.; Engelbrecht, R.; Leibold, W.; Giger, U. (2000): Klinische Befunde, Diagnostik und Behandlungserfolge bei der primären und sekundären immunbedingten Thrombozytopenie beim Hund. In: *Kleintierpraxis* 45. (12), S. 893–907.
- Kohn, B.; Galke, D.; Beelitz, P.; Pfister, K. (2008): Clinical features of canine granulocytic anaplasmosis in 18 naturally infected dogs. In: *Journal of veterinary internal medicine* 22 (6), S. 1289–1295. DOI: 10.1111/j.1939-1676.2008.0180.x.
- Kohn, B.; Linden, T.; Leibold, W. (2006): Platelet-bound antibodies detected by a flow cytometric assay in cats with thrombocytopenia. In: *Journal of feline medicine and surgery* 8 (4), S. 254–260. DOI: 10.1016/j.jfms.2006.01.006.
- Kristensen, A. T.; Weiss, D. J.; Klausner, J. S. (1994a): Platelet Dysfunction Associated With Immune-Mediated Thrombocytopenia in Dogs. In: *Journal of veterinary internal medicine* 8 (5), S. 323–327. DOI: 10.1111/j.1939-1676.1994.tb03244.x.
- Kristensen, A. T.; Weiss, D. J.; Klausner, J. S.; Laber, J.; Christie, D. J. (1994b): Detection of Antiplatelet Antibody With a Platelet Immunofluorescence Assay. In: *Journal of veterinary internal medicine*, S. 36–39.
- Kuter, D. J.; Bussel, J. B.; Lyons, R. M.; Pullarkat, V.; Gernsheimer, T. B.; Senecal, F. M. et al. (2008): Efficacy of romiplostim in patients with chronic immune thrombocytopenic purpura: a double-blind randomised controlled trial. In: *The Lancet* 371 (9610), S. 395–403. DOI: 10.1016/S0140-6736(08)60203-2.
- Langman, L. J.; Shapiro, A. M.; Lakey, J. R.; LeGatt, D. F.; Kneteman, N. M.; Yatscoff, R. W. (1996): Pharmacodynamic assessment of mycophenolic acid-induced immunosuppression by measurement of inosine monophosphate dehydrogenase activity in a canine model. In: *Transplantation* 61 (1), S. 87–92. DOI: 10.1097/00007890-199601150-00018.
- Lee, J. A. (2017): Hypothermia. In: Stephen J. Ettinger, Edward C. Feldman und Etienne Côté (Hg.): *Textbook of Veterinary Internal Medicine*, Bd. 8. 8. Aufl. St. Louis, Missouri: Elsevier, Inc, S. 695–701.
- Lewis, D. C.; McVey, D. S.; Shuman, W. S.; Muller, W. B. (1995a): Development and characterization of a flow cytometric assay for detection of platelet-bound immunoglobulin G in dogs. In: *American journal of veterinary research* 56 (12), S. 1555–1558.
- Lewis, D. C.; Meyers, K. M. (1996): Canine idiopathic thrombocytopenic purpura. In: *Journal of Veterinary Internal Medicine* 10 (4), S. 207–218. DOI: 10.1111/j.1939-1676.1996.tb02052.x.
- Lewis, D. C.; Meyers, K. M.; Callan, M. B.; Bücheler, J.; Giger, U. (1995b): Detection of platelet-bound and serum platelet-bindable antibodies for diagnosis of idiopathic thrombocytopenic purpura in dogs. In: *Journal of the American Veterinary Medical Association* 206 (1), S. 47–52.

- Mackin, A. J.; Allen, D. G.; Johnston, I. B. (1995): Effects of vincristine and prednisone on platelet numbers and function in clinically normal dogs. In: *American journal of veterinary research* 56 (1), S. 100–108.
- Makielski, K. M.; Brooks, M. B.; Wang, C.; Cullen, J. N.; O'Connor, A. M.; LeVine, D. N. (2018): Development and implementation of a novel immune thrombocytopenia bleeding score for dogs. In: *Journal of veterinary internal medicine* 32 (3), S. 1041–1050. DOI: 10.1111/jvim.15089.
- Mason, N.; Duval, D.; Shofer, F. S.; Giger, U. (2003): Cyclophosphamide exerts no beneficial effect over prednisone alone in the initial treatment of acute immune-mediated hemolytic anemia in dogs: a randomized controlled clinical trial. In: *Journal of Veterinary Internal Medicine* 17 (2), S. 206–212. DOI: 10.1111/j.1939-1676.2003.tb02435.x.
- McAnulty, J. F.; Rudd, R. G. (1985): Thrombocytopenia associated with vaccination of a dog with a modified-live paramyxovirus vaccine. In: *Journal of the American Veterinary Medical Association* 186 (11), S. 1217–1219.
- McVey, D. S.; Shuman, W. S. (1989): Detection of antiplatelet immunoglobulin in thrombocytopenic dogs. In: *Veterinary Immunology and Immunopathology* 22 (2), S. 101–111. DOI: 10.1016/0165-2427(89)90053-6.
- Mellor, P. J.; Roulois, A. J. A.; Day, M. J.; Blacklaws, B. A.; Knivett, S. J.; Herrtage, M. E. (2005): Neutrophilic dermatitis and immune-mediated haematological disorders in a dog: suspected adverse reaction to carprofen. In: *Journal of Small Animal Practice* 46 (5), S. 237–242. DOI: 10.1111/j.1748-5827.2005.tb00316.x.
- Miller, M. D.; Lunn, K. F. (2007): Diagnostic use of cytologic examination of bone marrow from dogs with thrombocytopenia: 58 cases (1994-2004). In: *Journal of the American Veterinary Medical Association* 231 (10), S. 1540–1544. DOI: 10.2460/javma.231.10.1540.
- Moritz, A.; Fickenscher, Y.; Meyer, K.; Failing, K.; Weiss, D. J. (2004): Canine and feline hematology reference values for the ADVIA 120 hematology system. In: *Veterinary clinical pathology* 33 (1), S. 32–38. DOI: 10.1111/j.1939-165X.2004.tb00347.x.
- Nakamura, M.; Takahashi, M.; Ohno, K.; Koshino, A.; Nakashima, K.; Setoguchi, A. et al. (2008): C-reactive protein concentration in dogs with various diseases. In: *The Journal of veterinary medical science* 70 (2), S. 127–131. DOI: 10.1292/jvms.70.127.
- Nakamura, R. K.; Tompkins, E.; Bianco, D. (2012): Therapeutic options for immune-mediated thrombocytopenia. In: *Journal of veterinary emergency and critical care (San Antonio, Tex. : 2001)* 22 (1), S. 59–72. DOI: 10.1111/j.1476-4431.2011.00705.x.
- Neer, T. M.; Breitschwerdt, E. B.; Greene, R. T.; Lappin, M. R. (2002): Consensus Statement on Ehrlichial Disease of Small Animals from the Infectious Disease Study Group of the ACVIM. In: *Journal of veterinary internal medicine* 16 (3), S. 309–315. DOI: 10.1111/j.1939-1676.2002.tb02374.x.
- Ng, Z. Y.; Stokes, J. E.; Alvarez, L.; Bartges, J. W. (2016): Cryopreserved platelet concentrate transfusions in 43 dogs. A retrospective study (2007-2013). In: *Journal of veterinary emergency and critical care (San Antonio, Tex. : 2001)* 26 (5), S. 720–728. DOI: 10.1111/vec.12503.

- O'Keefe D. A.; Couto, C. G. (1987): Fine-Needle Aspiration of the Spleen as an Aid in the Diagnosis of Splenomegaly. In: *Journal of veterinary internal medicine* 1987; 1, S. 102–109.
- O'Marra, S. K.; deLaforcade, A. M.; Shaw, S. P. (2011): Treatment and predictors of outcome in dogs with immune-mediated thrombocytopenia. In: *Journal of the American Veterinary Medical Association* 238 (3), S. 346–352. DOI: 10.2460/javma.238.3.346.
- O'Marra, S. K.; Shaw, S. P.; deLaforcade, A. M. (2012): Investigating hypercoagulability during treatment for immune-mediated thrombocytopenia. A pilot study. In: *Journal of veterinary emergency and critical care (San Antonio, Tex. : 2001)* 22 (1), S. 126–130. DOI: 10.1111/j.1476-4431.2011.00658.x.
- O'Neill, D. G.; Riddell, A.; Church, D. B.; Owen, L.; Brodbelt, D. C.; Hall, J. L. (2017): Urinary incontinence in bitches under primary veterinary care in England. Prevalence and risk factors. In: *The Journal of small animal practice* 58 (12), S. 685–693. DOI: 10.1111/jsap.12731.
- Park, H.-J.; Kim, J.-W.; Song, K.-H.; Seo, K.-W. (2015): Application of vincristine-loaded platelet therapy in three dogs with refractory immune-mediated thrombocytopenia. In: *Journal of Veterinary Science* 16 (1), S. 127. DOI: 10.4142/jvs.2015.16.1.127.
- Piek, C. J. (2011): Canine idiopathic immune-mediated haemolytic anaemia: a review with recommendations for future research. In: *The Veterinary quarterly* 31 (3), S. 129–141. DOI: 10.1080/01652176.2011.604979.
- Pineau, S.; Belbeck, L. W.; Moore, S. (1980): Levamisole reduces the thrombocytopenia associated with myxovirus vaccination. In: *The Canadian veterinary journal = La revue veterinaire canadienne* 21 (3), S. 82–84.
- Pritchard, J. C.; Jacob, M. E.; Ward, T. J.; Parsons, C. T.; Kathariou, S.; Wood, M. W. (2016): *Listeria monocytogenes* septicemia in an immunocompromised dog. In: *Veterinary clinical pathology* 45 (2), S. 254–259. DOI: 10.1111/vcp.12363.
- Putsche, J. C.; Kohn, B. (2008): Primary immune-mediated thrombocytopenia in 30 dogs (1997–2003). In: *Journal of the American Animal Hospital Association* 44 (5), S. 250–257. DOI: 10.5326/0440250.
- Ramsey, I. K.; Tasker, S. (2017): Fever. In: Stephen J. Ettinger, Edward C. Feldman und Etienne Côté (Hg.): *Textbook of Veterinary Internal Medicine*, Bd. 8. Aufl. St. Louis, Missouri: Elsevier, Inc, S. 679–694.
- Reagan, W. J.; Scott-Moncrieff, C.; Christian, J.; Snyder, P.; Kelly, K.; Glickman, L. (1998): Effects of human intravenous immunoglobulin on canine monocytes and lymphocytes. In: *American journal of veterinary research* 59 (12), S. 1568–1574.
- Ridgway, J.; Jergens, A. E.; Niyo, Y. (2001): Possible causal association of idiopathic inflammatory bowel disease with thrombocytopenia in the dog. In: *Journal of the American Animal Hospital Association* 37 (1), S. 65–74. DOI: 10.5326/15473317-37-1-65.
- Romero-Guzmán, L. T.; López-Karpovitch, X.; Paredes, R.; Barrales-Benitez, O.; Piedras, J. (2000): Detection of platelet-associated immunoglobulins by flow cytometry for the diagnosis of immune thrombocytopenia: a prospective study and critical review. In: *Haematologica* 85 (6), S. 627–631.

- Rossi, M.; Boada-Sucre, A.; Simoes, M.; Boher, Y.; Rodriguez, P.; Moreno, M. et al. (2017): Adhesion of *Trypanosoma Evansi* to Red Blood Cells (RBCs): Implications in the Pathogenesis of Anaemia and Evasion of Immune System. In: *Diagnostic Pathology: Open Access* 02 (01). DOI: 10.4172/2476-2024.1000122.
- Rozanski, E. A.; Callan, M. B.; Hughes, D.; Sanders, N.; Giger, U. (2002): Comparison of platelet count recovery with use of vincristine and prednisone or prednisone alone for treatment for severe immune-mediated thrombocytopenia in dogs. In: *Journal of the American Veterinary Medical Association* 220 (4), S. 477–481. DOI: 10.2460/javma.2002.220.477.
- Ruiz, P.; Gomez, F.; King, M.; Lopez, R.; Darby, C.; Schreiber, A. D. (1991): In vivo glucocorticoid modulation of guinea pig splenic macrophage Fc gamma receptors. In: *The Journal of clinical investigation* 88 (1), S. 149–157. DOI: 10.1172/JCI115271.
- Russell K. E (2010): Platelet Kinetics and Laboratory Evaluation of Thrombocytopenia. In: Douglas J. Weiss und K. Jane Wardrop (Hg.): SCHALM'S VETERINARY HEMATOLOGY. 6th, S. 576–585.
- Sainz, Á.; Roura, X.; Miró, G.; Estrada-Peña, A.; Kohn, B.; Harrus, S.; Solano-Gallego, L. (2015): Guideline for veterinary practitioners on canine ehrlichiosis and anaplasmosis in Europe. In: *Parasites & vectors* 8, S. 75. DOI: 10.1186/s13071-015-0649-0.
- Sakka, V.; Tsioudras, S.; Giamarellos-Bourboulis, E. J.; Giamarellou, H. (2006): An update on the etiology and diagnostic evaluation of a leukemoid reaction. In: *European journal of internal medicine* 17 (6), S. 394–398. DOI: 10.1016/j.ejim.2006.04.004.
- Santoro, S. K.; Garrett, L. D.; Wilkerson, M. (2007): Platelet Concentrations and Platelet-Associated IgG in Greyhounds. In: *Journal of veterinary internal medicine* 21 (1), S. 107–112. DOI: 10.1111/j.1939-1676.2007.tb02935.x.
- Schwartz, D.; Sharkey, L.; Armstrong, P. J.; Knudson, C.; Kelley, J. (2014): Platelet volume and plateletcrit in dogs with presumed primary immune-mediated thrombocytopenia. In: *Journal of veterinary internal medicine* 28 (5), S. 1575–1579. DOI: 10.1111/jvim.12405.
- Scott, M. A.; Kaiser, L.; Davis, J. M.; Schwartz, K. A. (2002): Development of a sensitive immunoradiometric assay for detection of platelet surface-associated immunoglobulins in thrombocytopenic dogs. In: *American journal of veterinary research* 63 (1), S. 124–129. DOI: 10.2460/ajvr.2002.63.124.
- Scuderi, M. A.; Snead, E.; Mehain, S.; Waldner, C.; Epp, T. (2016): Outcome based on treatment protocol in patients with primary canine immune-mediated thrombocytopenia: 46 cases (2000–2013). In: *The Canadian veterinary journal = La revue veterinaire canadienne* 57 (5), S. 514–518.
- Semple, J. W.; Provan, D.; Garvey, M. B.; Freedman, J. (2010): Recent progress in understanding the pathogenesis of immune thrombocytopenia. In: *Current opinion in hematology* 17 (6), S. 590–595. DOI: 10.1097/MOH.0b013e32833eaeef3.
- Siak, M. K.; Burrows, A. K. (2013): Cutaneous nocardiosis in two dogs receiving ciclosporin therapy for the management of canine atopic dermatitis. In: *Veterinary dermatology* 24 (4), 453-6, e102-3. DOI: 10.1111/vde.12046.

- Simpson, K.; Chapman, P.; Klag, A. (2018): Long-term outcome of primary immune-mediated thrombocytopenia in dogs. In: *Journal of Small Animal Practice* 59 (11), S. 674–680. DOI: 10.1111/jsap.12912.
- Singh, M. K.; Lamb, W. A. (2005): Idiopathic thrombocytopenia in Cavalier King Charles Spaniels. In: *Australian veterinary journal* 83 (11), S. 700–703. DOI: 10.1111/j.1751-0813.2005.tb13055.x.
- Smith, P. M.; Haughland, S. P.; Jeffery, N. D. (2007): Brain abscess in a dog immunosuppressed using cyclosporin. In: *Veterinary journal (London, England : 1997)* 173 (3), S. 675–678. DOI: 10.1016/j.tvjl.2006.01.014.
- Solano-Gallego, L.; Sainz, Á.; Roura, X.; Estrada-Peña, A.; Miró, G. (2016): A review of canine babesiosis: the European perspective. The European perspective. In: *Parasites & vectors* 9 (1), S. 336. DOI: 10.1186/s13071-016-1596-0.
- Spurlock, N. K.; Prittie, J. E. (2011): A review of current indications, adverse effects, and administration recommendations for intravenous immunoglobulin. In: *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care* 21 (5), S. 471–483. DOI: 10.1111/j.1476-4431.2011.00676.x.
- Stasi, R.; Evangelista, M. L.; Stipa, E.; Buccisano, F.; Venditti, A.; Amadori, S. (2008): Idiopathic thrombocytopenic purpura: current concepts in pathophysiology and management. In: *Thrombosis and haemostasis* 99 (1), S. 4–13. DOI: 10.1160/TH07-08-0513.
- Stockham, S. L.; Scott, M. A. (op. 2008a): Erythrocytes. In: Steven L. Stockham und Michael Alan Scott (Hg.): *Fundamentals of veterinary clinical pathology*. 2nd ed. Oxford (GB): Blackwell publ, S. 107–221.
- Stockham, S. L.; Scott, M. A. (op. 2008b): Hemostasis. In: Steven L. Stockham und Michael Alan Scott (Hg.): *Fundamentals of veterinary clinical pathology*. 2nd ed. Oxford (GB): Blackwell publ, S. 259–322.
- Stockham, S. L.; Scott, M. A. (op. 2008c): Platelets. In: Steven L. Stockham und Michael Alan Scott (Hg.): *Fundamentals of veterinary clinical pathology*. 2nd ed. Oxford (GB): Blackwell publ, S. 223–257.
- Stockham, S. L.; Scott, M. A. (op. 2008d): Proteins. In: Steven L. Stockham und Michael Alan Scott (Hg.): *Fundamentals of veterinary clinical pathology*. 2nd ed. Oxford (GB): Blackwell publ, S. 369–413.
- Stokol, T. (2010): Disseminated Intravascular Coagulation. In: Douglas J. Weiss und K. Jane Wardrop (Hg.): *Schalm 's Veterinary Hematology*. 6th. Ames: Wiley Blackwell, S. 679–688.
- Stowater, J. L.; Lamb, C. R.; Schelling, S. H. (1990): Ultrasonographic features of canine hepatic nodular hyperplasia. In: *Veterinary Radiology* 31 (5), S. 268–272. DOI: 10.1111/j.1740-8261.1990.tb00800.x.
- Sullivan, P. S.; Evans, H. L.; McDonald, T. P. (1994): Platelet concentration and hemoglobin function in greyhounds. In: *Journal of the American Veterinary Medical Association* 205 (6), S. 838–841.
- Tomer, A. (2006): Autoimmune thrombocytopenia: determination of platelet-specific autoantibodies by flow cytometry. In: *Pediatric blood & cancer* 47 (5 Suppl), S. 697–700. DOI: 10.1002/pbc.20987.

- Tvedten, Harold; Willard, Michael D. (Hg.) (op.2012): *Small Animal Clinical Diagnosis by Laboratory Methods*. 5th ed. St. Louis (Missouri): Elsevier Saunders.
- Vörös, K.; Vrabély, T.; Papp, L.; Horváth, L.; Karsai, F. (1991): Correlation of ultrasonographic and patho-morphological findings in canine hepatic diseases. In: *Journal of Small Animal Practice* 32 (12), S. 627–634. DOI: 10.1111/j.1748-5827.1991.tb00907.x.
- Walker, D. (2008): Chapter 26: Peripheral Blood Smears. In: Rick L. Cowell, Ronald J. Tyler, James Meinkoth und Dennis B. DeNicola (Hg.): *Diagnostic cytology and hematology of the dog and cat*. 3rd ed. / Rick L. Cowell [and others]. St. Louis, Mo.: Mosby, S. 390–421.
- Wallisch, K.; Trepanier, L. A. (2015): Incidence, timing, and risk factors of azathioprine hepatotoxicosis in dogs. In: *Journal of veterinary internal medicine* 29 (2), S. 513–518. DOI: 10.1111/jvim.12543.
- Waner, T.; Harrus, S.; Weiss, D. J.; Bark, H.; Keysary, A. (1995): Demonstration of serum antiplatelet antibodies in experimental acute canine ehrlichiosis. In: *Veterinary Immunology and Immunopathology* 48 (1-2), S. 177–182. DOI: 10.1016/0165-2427(95)05420-B.
- Waner, T.; Leykin, I.; Shinitzky, M.; Sharabani, E.; Buch, H.; Keysary, A. et al. (2000): Detection of platelet-bound antibodies in beagle dogs after artificial infection with *Ehrlichia canis*. In: *Veterinary Immunology and Immunopathology* 77 (1-2), S. 145–150. DOI: 10.1016/S0165-2427(00)00225-7.
- Wang, A.; Smith, J. R.; Creevy, K. E. (2013): Treatment of canine idiopathic immune-mediated haemolytic anaemia with mycophenolate mofetil and glucocorticoids: 30 cases (2007 to 2011). In: *Journal of Small Animal Practice* 54 (8), S. 399–404. DOI: 10.1111/j.sap.12107.
- Warren-Smith, C. M. R.; Andrew, S.; Mantis, P.; Lamb, C. R. (2012): Lack of associations between ultrasonographic appearance of parenchymal lesions of the canine liver and histological diagnosis. In: *The Journal of small animal practice* 53 (3), S. 168–173. DOI: 10.1111/j.1748-5827.2011.01184.x.
- Weiss, D. J.; Smith, S. A. (2002): A Retrospective Study of 19 Cases of Canine Myelofibrosis. In: *Journal of Veterinary Internal Medicine* 16 (2), S. 174–178. DOI: 10.1111/j.1939-1676.2002.tb02351.x.
- Weiss, D. J.; Townsend, J. (1998): Evaluation of Reticulated Platelets in Dogs. In: *Comparative Haematology International* 1998 (8), S. 166–170. DOI: 10.1046/j.1365-2087.1998.00090.x.
- Weiss, D. J.; Tvedten, H. (2006): Veränderungen des roten Blutbildes. In: Michael D. Willard (Hg.): *Labordiagnostik in der Kleintierpraxis*. 1. Aufl. München: Urban & Fischer, S. 43–72.
- Weiss, D. J.; Tvedten, H. (2012): Erythrocyte Disorders. In: Michael D. Willard und Harold Tvedten (Hg.): *Small animal clinical diagnosis by laboratory methods*. Fifth edition. St. Louis: Elsevier, S. 38–62.
- Werner, L. L.; Turnwald, G. H.; Willard, M. D. (2012): Immunologic and Plasma Protein Disorders. In: Michael D. Willard und Harold Tvedten (Hg.): *Small animal clinical diagnosis by laboratory methods*. Fifth edition. St. Louis: Elsevier, S. 290–305.

- West, L. D.; Hart, J. R. (2014): Treatment of idiopathic immune-mediated hemolytic anemia with mycophenolate mofetil in five dogs. In: *Journal of veterinary emergency and critical care (San Antonio, Tex. : 2001)* 24 (2), S. 226–231. DOI: 10.1111/vec.12121.
- Whitley, N. T.; Day, M. J. (2011): Immunomodulatory drugs and their application to the management of canine immune-mediated disease. In: *The Journal of small animal practice* 52 (2), S. 70–85. DOI: 10.1111/j.1748-5827.2011.01024.x.
- Wilkerson, M. J.; Shuman, W. (2001): Alterations in Normal Canine Platelets During Storage in EDTA Anticoagulated Blood. In: *Veterinary clinical pathology* 30 (3), S. 107–113. DOI: 10.1111/j.1939-165X.2001.tb00417.x.
- 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. In: *Veterinary clinical pathology* 30 (3), S. 141–149. DOI: 10.1111/j.1939-165X.2001.tb00423.x.
- Wilkins, R. J.; Hurvitz, A. I.; Dodds-Laffin, W. J. (1973): Immunologically mediated thrombocytopenia in the dog. In: *Journal of the American Veterinary Medical Association* 163 (3), S. 277–282.
- Williams, D. A.; Maggio-Price, L. (1984): Canine idiopathic thrombocytopenia: clinical observations and long-term follow-up in 54 cases. In: *Journal of the American Veterinary Medical Association* 185 (6), S. 660–663.
- Wills, T. B.; Wardrop, K. J. (2008): Pseudothrombocytopenia secondary to the effects of EDTA in a dog. In: *Journal of the American Animal Hospital Association* 44 (2), S. 95–97. DOI: 10.5326/0440095.
- Wong, S. J.; Thomas, J. E. (1998): Cytoplasmatic, Nuclear, and Platelet Autoantibodies in Human Granulocytic Ehrlichiosis Patients. In: *Journal of clinical Microbiology* 1998 (36), S. 1959–1963.
- Yau, V. K.; Bianco, D. (2014): Treatment of five haemodynamically stable dogs with immune-mediated thrombocytopenia using mycophenolate mofetil as single agent. In: *The Journal of small animal practice* 55 (6), S. 330–333. DOI: 10.1111/jsap.12203.
- Yuki, M.; Sugimoto, N.; Otsuka, H.; Tanahashi, S.; Katoh, M.; Hirano, T. et al. (2007): Recovery of a dog from aplastic anaemia after treatment with mycophenolate mofetil. In: *Australian veterinary journal* 85 (12), S. 495–497. DOI: 10.1111/j.1751-0813.2007.00201.x.
- Zaldívar-López, S.; Marín, L. M.; Iazbik, M. C.; Westendorf-Stingle, N.; Hensley, S.; Couto, C. G. (2011): Clinical pathology of Greyhounds and other sighthounds. In: *Veterinary clinical pathology / American Society for Veterinary Clinical Pathology* 40 (4), S. 414–425. DOI: 10.1111/j.1939-165X.2011.00360.x.
- Zenker; Keller L.; Meichner K.; Unterer S.; Hartmann, K. (2009): Immune mediated destruction of platelets in dogs with heat stroke: A prospective study. In: *Tierärztliche Praxis Kleintiere* 2009 (5), S. 314–318.



édition scientifique
VVB LAUFERSWEILER VERLAG

VVB LAUFERSWEILER VERLAG
STAUFENBERGRING 15
D-35396 GIESSEN

Tel: 0641-5599888 Fax: -5599890
redaktion@doktorverlag.de
www.doktorverlag.de

ISBN: 978-3-8359-6885-1



9 783835 196885 1