

Aus der
Medizinischen Kleintierklinik
der Ludwig-Maximilians-Universität München
Vorstand: Univ.-Prof. Dr. med. vet. Dr. habil. Katrin Hartmann

Angefertigt unter der Leitung von
Univ.-Prof. Dr. med. vet. Dr. habil. Johannes Hirschberger

**Validierung von Laborparametern zur Diagnose
einer DIC beim Hund**

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der tiermedizinischen Doktorwürde
der Tierärztlichen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität München

von
Nicole Abbrederis
aus Schaffhausen

München 2005

Gedruckt mit der Genehmigung der Tierärztlichen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität München

Dekan: Univ.-Prof. Dr. A. Stolle
Referent: Univ.-Prof. Dr. J. Hirschberger
Korreferent: Priv.-Doz. Dr. S. Reese

Tag der Promotion: 11. Februar 2005

Inhaltsverzeichnis:

I	Einleitung	1
II	Literatur	3
1	Physiologie der Hämostase	3
1.1	Vasokonstriktion (Gefäßverengung)	3
1.2	Bildung eines Thrombozytenaggregats (primäre Hämostase) ...	3
1.3	Die sekundäre Hämostase (plasmatisches Gerinnungssystem) ..	4
1.4	Bildung von Bindegewebe (endgültiger Wundverschluss)	6
1.5	Physiologische Gerinnungshemmung	6
1.6	Die Fibrinolyse	7
2	Disseminierte intravasale Gerinnung (DIC)	9
2.1	Definition	9
2.2	Pathophysiologie	9
2.3	Ätiologie	15
2.3.1	Aktivierung der extrinsischen Gerinnung	16
2.3.1.1	DIC und Komplikationen bei der Schwangerschaft oder der Geburt	16
2.3.1.2	DIC und massives Trauma	17
2.3.1.3	DIC und die Magendrehung	20
2.3.1.4	DIC und Neoplasien	21
2.3.2	Aktivierung der intrinsischen Gerinnung	22
2.4	Klinik	22
2.5	Diagnostik	24
2.6	Therapie	25
2.6.1	Neue Therapien	28
3	Diagnostische Möglichkeiten	31
3.1	Kapilläre Blutungszeit und Thrombozytenzahl	31
3.2	buccal mucosal bleeding time	31
3.3	Willebrand-Faktor	32

1.2.3.3 Quick-Test (Prothrombinzeit, PT)	57
1.2.3.4 Aktivierte partielle Thromboplastinzeit (aPPT)	57
1.2.3.5 Thrombinzeit (TZ)	58
1.2.3.6 Optimierter Quick-Test	58
1.2.3.7 D-Dimere	59
1.2.3.8 Fibrinogenspaltprodukte (FSP).....	59
1.2.3.9 Antithrombin III (AT III)	60
1.2.4 Diagnostik der DIC	60
1.3 Statistik	61
1.3.1 Datenerfassung	61
1.3.2 Signifikanz	61
1.3.3 Validität der Testsysteme	61
1.3.4 Graphische Darstellung	63
2 Ergebnisse	65
2.1 Häufigkeit	65
2.2 Globale Gerinnungstests	66
2.3 FSP und D-Dimere	70
2.4 Antithrombin III (AT III).....	77
2.5 Thrombozytenzahl	78
2.6 Verlaufskontrollen	79
2.6.1 Quick-Test	79
2.6.2 Optimierter Quick-Test	81
2.6.3 Aktivierte partielle Thromboplastinzeit (aPPT)	82
2.6.4 Thrombinzeit (TZ)	84
2.6.5 Antithrombin III (AT III)	85
2.6.6 Thrombozytenzahl	87
2.6.7 Fibrinogenspaltprodukte (FSP)	88
2.6.8 D-Dimere	90
2.7 Datenanalyse	91
2.8 Validität der Testsysteme	93

IV	Diskussion	100
	1 Verteilung	100
	2 Globale Gerinnungstests	105
	3 Fibrinogenspaltprodukte und D-Dimere	107
	4 Antithrombin III (AT III).....	109
	5 Thrombozyten.....	110
	6 Endergebnis der Testvalidierung.....	110
V	Zusammenfassung	113
VI	Summary	115
VII	Literaturverzeichnis	117
VIII	Danksagung.....	135

Abkürzungsverzeichnis:

a	Fehlerkonstante
Abb.	Abbildung
al.	alteri
AT	Antithrombin
AT III	Antithrombin III
aPTT	aktivierte partielle Thromboplastinzeit
ACT	activated clotting time
b _i	Koeffizient
bzw.	beziehungsweise
°C	Grad Celsius
ca.	zirka
cm	Zentimeter
CTK	Chirurgische Tierklinik
d, D	Testergebnis
DIC	disseminated intravascular coagulopathy
DBA	Diethylbarbiturat-Azetat-Pufferlösung
d.h.	das heißt
DNA	Desoxyribonukleinsäure
ELISA	enzyme linked immunoassey
etc.	et cetera
EDTA	Ethylendiamintetraazetat
Fa.	Firma
Faktor I (Faktor Ia)	Fibrinogen (Fibrinogen aktiviert)
Faktor II	Prothrombin
Faktor III	tissue factor
Faktor IV	Kalzium
Faktor V	Proaccelerin
Faktor VII	Proconvertin
Faktor VIII	antihämophiles Globulin A
Faktor IX	antihämophiles Globulin B; Christmas factor
Faktor X	Stuart-Power-Faktor

Faktor XI	antihämophiles Globulin C
Faktor XII	Hageman-Faktor
Faktor XIII	Fibrin stabilisierender Faktor
FIP	feline infektiöse Peritonitis
FSP	Fibrinogenspaltprodukte
FDP	fibrinogen degradation products
HMWK	high molecular weight kininogen
HPLC	high pressure liquid chromatography
IU	international unit
i.v.	intravenös
KFZ	kapillare Füllungszeit
kg	Kilogramm
KH	Krankheit
l	Liter
LMU	Ludwig-Maximilians-Universität
LQ	Likelihood-Quotient
m.	musculus
ml	Milliliter
mm	Millimeter
min.	Minute
mmHg	Millimeter Quecksilbersäule
MPS	mononukleäres Phagozytensystem
mg	Milligramm
µg	Mikrogramm
µl	Mikroliter
n.	nervus
ng	Nanogramm
nm	Nanometer
OP	Operation
opt.	optimiert
p, P	Wahrscheinlichkeit
PCR	polymerase chain reaction
PK	Präkallikrein
predneg.	prädiktiver Wert des negativen Resultats

predpos.	prädiktiver Wert des positiven Resultats
PT	Prothrombinzeit
r	Radius
sek.	Sekunde
T	Testergebnis
TFPI	tissue factor pathway inhibitor
THR	total hip replacement
t-PA	tissue type plasminogen activator
TZ	Thrombinzeit
u.	und
U/min.	Umdrehungen pro Minute
x_i	Variable
z	Variable
z.B.	zum Beispiel

I Einleitung

Zum ersten Mal wurde 1951 von einer erworbenen Gerinnungsstörung bei einem verwundeten koreanischen Soldaten berichtet. In den sechziger Jahren des 20. Jahrhunderts wurde dann in der Humanmedizin die Pathophysiologie eines Syndroms aufgeklärt, welches als disseminierte intravasale Gerinnung (DIC) bezeichnet wird. Der zugrundeliegende Mechanismus dieses Prozesses ist die intravasale Aktivierung der Blutgerinnung, begleitet von einer Aktivierung der Fibrinolyse. Eine DIC tritt immer sekundär zu einer bestehenden Grunderkrankung auf, welche sehr unterschiedlich sein kann. Auch in der Tiermedizin fand diese erworbene Gerinnungsstörung in den letzten Jahrzehnten immer mehr Beachtung. Die meisten Studien untersuchten jedoch die DIC im Zusammenhang mit Krankheiten der Inneren Medizin. Ziel dieser Arbeit ist es zu zeigen, ob und wie schnell sich eine DIC bei traumatisierten Hunden, die eine umfangreiche chirurgische Versorgung benötigen, entwickelt. Hilfreich ist dies vor allem für die präoperative Vorbereitung des Patienten, wenn der Chirurg vor der Entscheidung steht, ob es ratsam ist, das Tier vor einer großen Operation einer DIC-Therapie zu unterziehen, zu welchem Zeitpunkt ein chirurgischer Eingriff das geringste Risiko eines Zwischenfalls birgt oder wie die Prognose für das verunfallte Tier zu stellen ist.

Im Rahmen dieser Arbeit wurden innerhalb von zwei Jahren 103 traumatisierte Hunde aus dem Patientengut der Chirurgischen Tierklinik der Ludwig-Maximilians-Universität (LMU) München auf eine eventuell vorhandene DIC untersucht.

Durch die Komplexität des Syndroms DIC ergibt sich die Tatsache, dass es weder ein typisches klinisches Bild, noch einen alleinigen spezifischen Laborparameter zu ihrer Diagnose gibt. Dies erschwert vor allem unter Praxisbedingungen das Erkennen dieser Erkrankung. Zusätzlich zur klinischen Diagnose sind eine Reihe von Labordaten erforderlich, deren Aussagekraft zur Diagnose „DIC“ unterschiedlich zu bewerten sind. Da sich jedoch die DIC und ihre Folgen zusätzlich zur Krankheit eines Patienten entwickelt, ist eine schnelle Diagnose und eine frühe Therapie ausschlaggebend für die Prognose. Mit einer statistischen Aussage zur Häufigkeit des Auftretens der DIC bei traumatisierten Hunden sollen

praxisrelevante Erkenntnisse gewonnen werden. Um einen nahezu vollständigen Überblick über das Auftreten einer DIC beim Hund in der Kleintiermedizin zu gewinnen, wurden zusätzlich die Daten der Doktorarbeit von Regel 2002 mitausgewertet.

Ein weiteres Ziel dieser Arbeit ist es, den Verlauf der DIC aufzuzeigen. Durch die Bestimmung des Gerinnungsstatus im Abstand von zwei Tagen wird festgestellt, in welchem Zeitraum die Gerinnungsstörungen am schwersten und welche Laborparameter zur Überwachung geeignet sind.

II Literatur

1 Physiologie der Hämostase

Die physiologische Blutstillung sorgt für eine rasche Abdichtung eines Gefäßdefektes (Brooks 2000), um den Blutverlust zu minimieren, ohne andererseits den Blutfluss und damit die Blutversorgung benachbarter Gewebe wesentlich zu beeinträchtigen (Mischke 1999a). Die Blutgerinnung wird durch ein vielfältiges Zusammenspiel zwischen Gefäßwand, Thrombozyten, gerinnungsfördernden und –hemmenden Mechanismen, sowie dem Blutfluss gewährleistet (Mischke 1999a; Brooks 2000). Eine ungenügende Gerinnung hat dagegen eine fortbestehende Blutung zur Folge, eine überschießende Gerinnung führt zur Thrombenbildung. Wichtig ist das ausgeglichene Zusammenspiel von Aktivatoren und Inhibitoren der Gerinnung (Brooks 2000).

Man unterscheidet vier an der Hämostase beteiligte Mechanismen (Guyton u. Hall 2000; Kaspers 2000):

1.1 Vasokonstriktion (Gefäßverengung)

Unmittelbar nach dem Auftreten einer Verletzung kommt es zu einer Vasokonstriktion und damit zu einer deutlichen Verringerung des Blutflusses und -verlustes (Mischke 1999a; Guyton u. Hall 2000; Kaspers 2000). Ausgelöst wird diese Reaktion des Gefäßes durch neuronale Reflexe, lokale myogene Spasmen und lokale humorale Faktoren (Guyton u. Hall 2000; Kaspers 2000).

1.2 Bildung eines Thrombozytenaggregats (primäre Hämostase)

Bei einer Verletzung der Gefäßendothelschicht bindet der Willebrand-Faktor, welcher von Endothelzellen synthetisiert und sezerniert wird, an die freigelegten Kollagenstrukturen und erfährt dabei eine Konformationsänderung (Brooks 2000; Kaspers 2000). Diese Änderung ermöglicht dem Faktor, eine Bindung mit einem Glykoproteinkomplex auf der Thrombozytenoberfläche einzugehen, wodurch eine Adhäsion der Blutplättchen an die subendotheliale Matrix erreicht wird. Die Adhäsion der Thrombozyten führt zu deren Aktivierung und damit zu einer Formänderung, welche ein Freisetzen ihrer Inhaltsstoffe (sekundäre Plättchenaktivatoren, z.B. Thromboxan A₂, Adenosindiphosphat, Adenosintriphosphat,

Serotonin und Plättchenaktivierender Faktor) zur Folge hat. Zusätzlich vermag jetzt auch der GPIIb/IIIa-Komplex an der Thrombozytenmembran, Fibrinogen zu binden. So kommt es zur Ausbildung von Fibrinogenbrücken zwischen aktivierten Thrombozyten und es entsteht ein Thrombozytenaggregat und damit ein erster labiler Verschluss der Gefäßverletzung (Barthels u. Poliwoda 1998; Guyton u. Hall 2000; Kaspers 2000).

1.3 Die sekundäre Hämostase (plasmatisches Gerinnungssystem)

An der Bildung und Auflösung eines Blutgerinnsels sind über 50 Faktoren (Proteasen) beteiligt, die entsprechend ihrer Funktion als Prokoagulantien oder Antikoagulantien bezeichnet werden (Guyton u. Hall 2000; Kaspers 2000). Über einen kaskadenförmigen Ca^{++} -abhängigen Reaktionsablauf, der in Abbildung 1 dargestellt ist, werden inaktive Proenzyme durch proteolytische Spaltung in aktive Enzyme umgewandelt (Kaspers 2000). Diese Faktoren und Kofaktoren werden in der Leber gebildet und zirkulieren inaktiviert im Blutplasma (Brooks 2000). Im Ablauf dieser Gerinnungskaskade kommt es zu einer deutlichen Verstärkung der Reaktion von Stufe zu Stufe. In Folge einer Gefäßschädigung oder eines Plättchenzerfalls wird ein Proteinkomplex gebildet, der als Prothrombinaktivator-komplex bezeichnet wird. Dieser besitzt proteolytische Eigenschaften und spaltet spezifisch Prothrombin (Faktor II) zu Thrombin (Kaspers 2000). Thrombin, die bedeutendste Gerinnungsprotease, bildet den Endpunkt zweier Reaktionssysteme, dem intrinsischen (intrinsic system) und dem extrinsischen System (extrinsic system) (Mischke 1999a; Kaspers 2000).

Nach der klassischen Lehre wird zur Initiierung des intrinsischen Systems der Kontakt von Blut mit negativ geladenen Oberflächen benötigt, an welche Faktor XII adsorbiert und durch das im Blut vorhandene Kallikrein zu Faktor XIIa aktiviert wird. Solche Oberflächen können Endotheldefekte, freiliegendes Kollagen oder pathologisch verändertes Gefäßendothel (z.B. bei einem Hämangioendotheliom) sein. In vitro oder bei Vorliegen eines extrakorporalen Kreislaufsystems (z.B. Dialyse, Herz-Lungen-Maschine) kann das intrinsische System ebenso durch Kunststoff (z.B. Venenkatheter) oder Stahl aktiviert werden.

Faktor XIIa ist selbst eine Protease und spaltet Faktor XI zu Faktor XIa. Bei dieser Reaktion ist als Kofaktor das Hochmolekulargewichtskininogen (HMWK) beteiligt.

Die Faktor XIa induzierte Aktivierung des Faktors IX zu Faktor IXa läuft unter Mitbeteiligung von Ca^{++} -Ionen ab (Barthels u. Poliwoda 1998; Mischke 1999a; Kaspers 2000).

Das extrinsische System wird in Gang gesetzt, wenn bei einer Gewebeläsion oder aus verletzten Erythrozyten das ubiquitär vorkommende Gewebethromboplastin („tissue factor“), ein Protein-Phospholipid-Komplex, frei wird und Faktor VII, ein Plasmaprotein, dadurch zu Faktor VIIa wird. Dieser aktiviert seinerseits in sehr kurzer Zeit Faktor X zu Xa. Darüber hinaus ist der Faktor VIIa in der Lage, über die Jasso-Schleife auch den Faktor IX zu aktivieren (Kaspers 2000; Kirby u. Rudloff 2000).

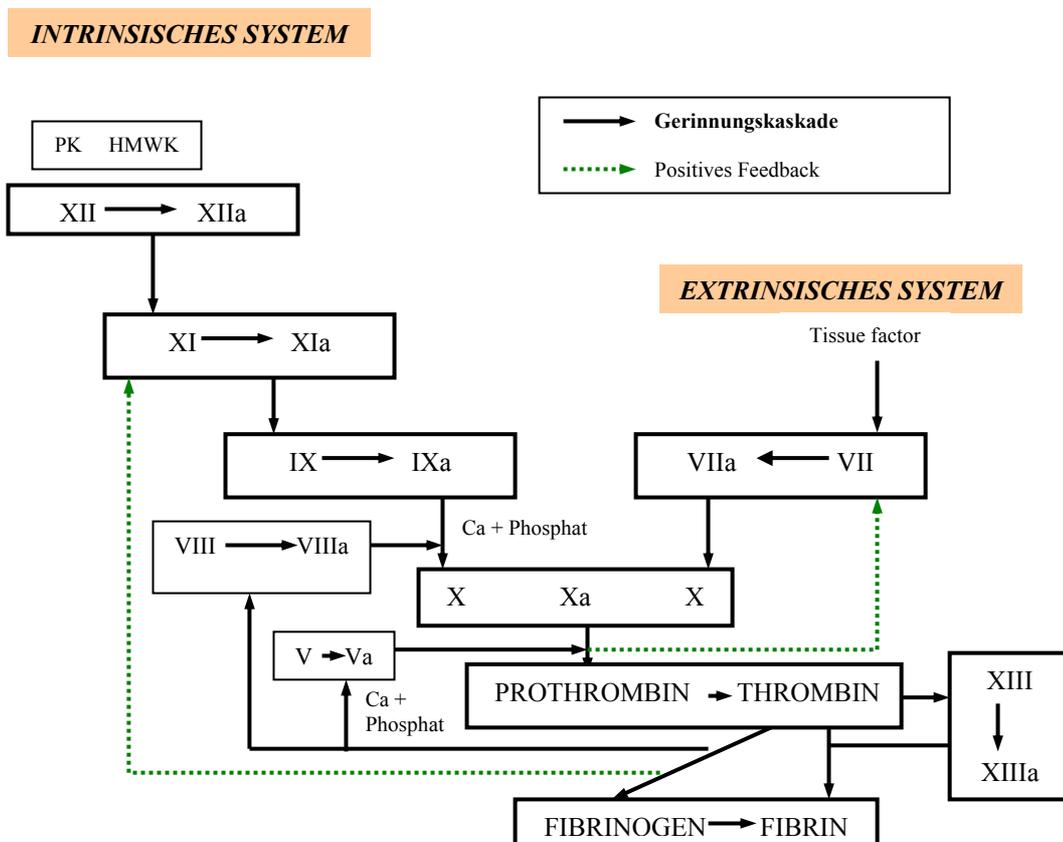


Abbildung 1: Gerinnungskaskade nach Kaspers 2000

Die beiden Systeme fließen bei der Aktivierung von Faktor X zu Faktor Xa zusammen. Dieser Reaktionsschritt wird durch die Anwesenheit von Faktor VIII:C, in Verbindung mit Phospholipid und Ca^{++} -Ionen beschleunigt (Mischke 1999a).

Von dem im Plasma als fadenförmiges Molekül zirkulierenden Serumprotein Fibrinogen spaltet Thrombin vier kleine Peptide ab und legt so Bindungsstellen frei, die für die Polymerisation von Fibrinmolekülen zu einem unlöslichen Fibrinfaden nötig sind. Neben der Bildung von Fibrin bewirkt Thrombin die Aktivierung eines weiteren Enzyms, des Fibrinstabilisierenden Faktors (Faktor XIII zu XIIIa). Dieser Faktor katalysiert die Bildung kovalenter Bindungen zwischen Fibrinfäden und lässt so ein sehr stabiles dreidimensionales Netzwerk entstehen. Thrombin bewirkt somit sowohl die Polymerisierung von Fibrinmonomeren zu Fibrinfäden, als auch deren Quervernetzung über die Faktor XIII-Aktivierung (Kaspers 2000).

1.4 Bildung von Bindegewebe (endgültiger Wundverschluss)

Das Fibrinnetzwerk ist mit den subendothelialen Strukturen im Bereich der Gefäßläsion und dem dort entstandenen Thrombozytenaggregat eng verbunden. Als Folge der Retraktion des Gerinnsels wird Flüssigkeit (Serum) aus dem Gerinnsel herausgedrückt. Der Thrombus selbst dient in den nächsten Wochen als Matrix für Fibroblasten, die neues Gewebe bilden und so die Verletzung endgültig und dauerhaft verschließen (Kaspers 2000).

1.5 Physiologische Gerinnungshemmung

Eine überschießende, d.h. eine erheblich über den Ort des Geschehens hinaus ablaufende Blutgerinnung kann ebenso zur Bildung von Thrombembolien wie zu einer disseminierten intravasalen Gerinnung (DIC) führen. Den Vorgängen der Hämostase stehen im intakten Gefäß deshalb komplexe antikoagulatorische und fibrinolytische Mechanismen gegenüber.

Endothelzellen verhindern physiologischerweise die Plättchenadhäsion und damit die Aktivierung der plasmatischen Gerinnung, indem sie das Blut von der subendothelialen Matrix trennen. Zudem ist die Zelloberfläche der Endothelzellen

stark negativ geladen, wodurch es zu einer Abstoßung der ebenfalls negativ geladenen Thrombozyten kommt. Darüber hinaus wird die intravasale Aggregation von Blutplättchen verhindert, indem Prostaglandin I₂ und Stickstoffmonoxid aus Endothelzellen freigesetzt werden.

Zusätzlich wird Thrombin von einem auf der Zelloberfläche der Endothelzellen exprimierten Protein (Thrombomodulin) gebunden und steht somit nicht mehr zur Spaltung von Fibrinogen zu Fibrin zur Verfügung. Der Thrombomodulin-Thrombin-Komplex aktiviert auch die Protease Protein C, welche die Faktoren Va und VIIIa inaktiviert und zudem fibrinolytisch wirkt. Ebenfalls auf der Endothelzellmembran befindet sich Heparansulfat. Dieses bindet das im Plasma vorkommende Antithrombin III (AT III). Freies AT III ist in geringem Maße in der Lage, Thrombin zu inaktivieren. Die Bindung an Heparansulfat verstärkt diese Fähigkeit deutlich. In gleicher Weise wirkt auch Heparin, das von Endothelzellen und Mastzellen gebildet und freigesetzt wird und so nicht membrangebunden die AT III-Wirkung extrem verstärken kann (Mischke 1999a; Kaspers 2000; Kirby u. Rudloff 2000).

Der „tissue factor pathway inhibitor“ (TFPI) reguliert die Thromboplastin vermittelte Gerinnung, indem er mit Faktor Xa einen Komplex bildet, der dann seinerseits den Faktor VIIa-Thromboplastin-Komplex inaktiviert (Brooks 2000).

1.6 Die Fibrinolyse

Die Spaltung der polymerisierten Fibrinfäden (Fibrinolyse) (Abb. 2) erfolgt durch das proteolytische Enzym Plasmin. Aus dieser Spaltung entstehen als Endprodukte Fibrinogenspaltprodukte und D-Dimere.

Plasmin wird durch verschiedene Aktivatoren aus seiner inaktiven Vorstufe Plasminogen gebildet. Bereits während der Gerinnselbildung wird Plasminogen in das Fibrinnetz eingebaut. Neben seinen fibrinolytischen Eigenschaften hemmt es die Neubildung von Thrombin und damit Fibrin, indem es die Gerinnungsfaktoren V und VII abbaut (Kaspers 2000).

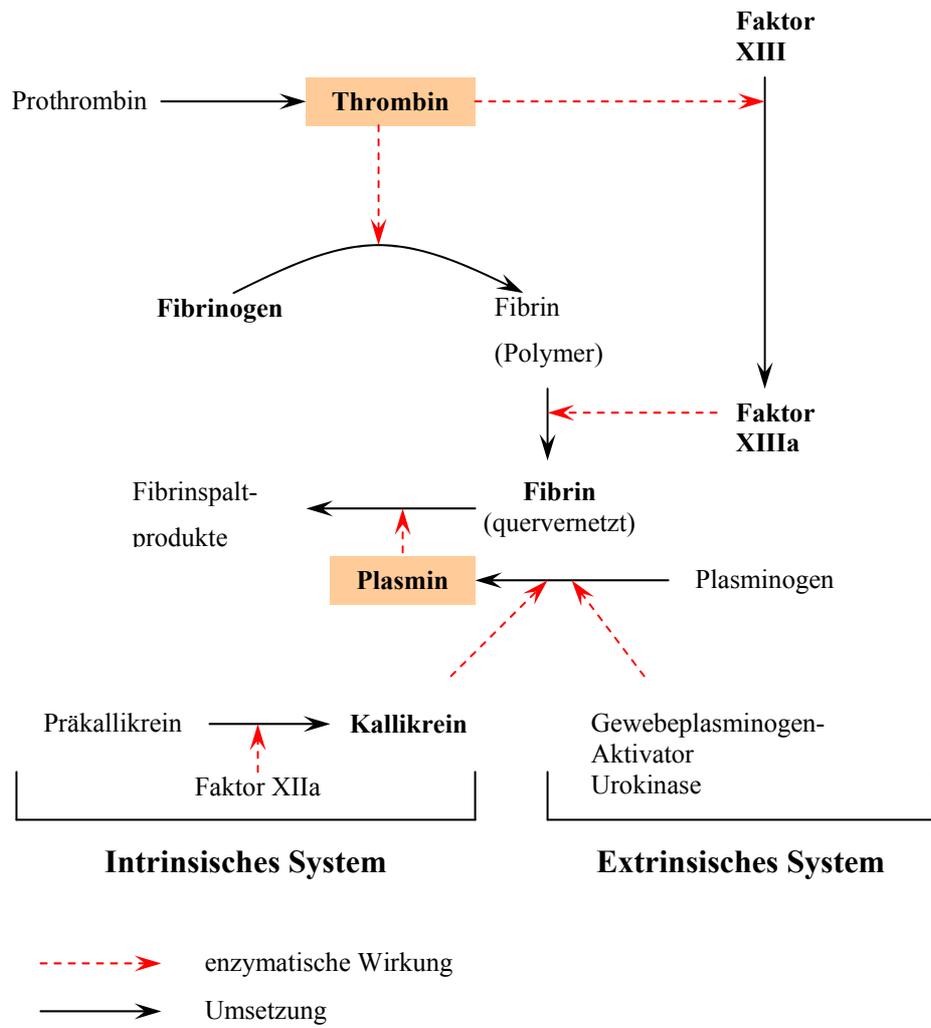


Abbildung 2: Die Fibrinolyse nach Kaspers 2000

2 Disseminierte intravasale Gerinnung (DIC)

2.1 Definition

Unter dem Begriff disseminierte intravasale Gerinnung (DIC) versteht man ein Syndrom, das sowohl beim Menschen als auch beim Tier beschrieben ist und sekundär bei einer Vielzahl von Krankheiten auftritt (Greene 1975; Slappendel 1988; Bateman 1999). Der zugrundeliegende Mechanismus dieses Prozesses ist die intravasale Aktivierung der Blutgerinnung, begleitet von einer Aktivierung der Fibrinolyse (Legendre u. Krehbiel 1977; Slappendel 1988; Couto 1999).

Diese erworbene Gerinnungsstörung geht mit einer Umsatzsteigerung sowohl plasmatischer, als auch zellulärer Gerinnungskomponenten einher. Das Syndrom der DIC ist vor allem in der deutschsprachigen Literatur dem Begriff Verbrauchs-koagulopathie gleichgesetzt (Hoffmann 1974). Doch bringt der Begriff DIC die Dynamik des Prozesses einer disseminierten Gerinnung, die in den Gefäßen stattfindet und damit beides, Blutungsneigung und Thrombenbildung, verursacht, deutlicher zum Ausdruck (Greene 1975; Bick 1994; Bick 1998; Feldmann 2000).

2.2 Pathophysiologie

Die DIC kann unifaktoriell oder häufiger multifaktoriell ausgelöst werden (Feldmann 2000). Viele Erkrankungen, wie z.B. geburtshilfliche Komplikationen, Tumoren oder Traumata, führen zu einer Schädigung des Endothels und somit zu einer forcierten Ausschüttung von Gewebethromboplastin (tissue factor). Dies ist der initiale Mechanismus bei der Entstehung einer DIC. Das Gewebethromboplastin aktiviert Faktor VII, der wiederum in sehr kurzer Zeit Faktor X und Faktor IX aktiviert. Im Gehirn, der Lunge und der Plazenta ist die Aktivität des Gewebethromboplastins physiologisch sehr hoch, es kann aber auch von Endothelzellen oder Monozyten als Antwort auf Zytokine wie Interleukin 1 oder den Tumor-Nekrosefaktor ausgeschüttet werden. Der „tissue factor pathway inhibitor“, der an Endothelzellen gebunden ist und den Faktor Xa inaktiviert, indem er mit ihm einen Komplex bildet, wird im Gegensatz dazu nur sehr langsam freigesetzt. Daraus resultiert schließlich eine übermäßige Thrombinbildung (Carey u. Rodgers 1998). Systemisch zirkulierendes Thrombin und die damit verbundene vermehrte Bildung von Fibrin, verursacht eine diffuse mikrovaskuläre Thrombenbildung, die zu Ischämie, Azidose sowie Zelluntergang

führen und schließlich in einem Organversagen enden kann. Natürlich bedingt eine Bildung von mikrovaskulären (und makrovaskulären) Thromben auch einen erhöhten Verbrauch von Thrombozyten (und von Gerinnungsfaktoren), was eine Thrombozytopenie und damit eine erhöhte Blutungsneigung zur Folge hat (Slappendel 1988; Bick 1994; Bateman 1999; Couto 1999; Feldmann 2000).

Die Aktivierung des intrinsischen Systems bedingt eine zusätzliche Bildung von Thrombin und Fibrin. Außerdem entsteht Plasmin durch die Aktivierung von Plasminogen durch Kallikrein. Kallikrein wird durch den Faktor XIIa aus Präkallikrein aktiviert (Kaspers 2000). Systemisch zirkulierendes Plasmin spaltet nun Fibrinogen in Fibrinogenspaltprodukte und baut die Gerinnungsfaktoren V, VIII, IX und XI ab (Bick 1994).

Als Antwort auf die diffuse Bildung von mikrovaskulären Thromben sezernieren Endothelzellen Plasminogenaktivatoren (t-PA = tissue type plasminogen activator), um die Fibrinolyse zu starten (Feldmann 1981; Carey u. Rodgers 1998). T-PA ist ein schwacher Plasminaktivator, doch bei Anwesenheit von Fibrin steigt seine Aktivität um das 100-fache (Barthels u. Poliwoda 1998).

Das gleichzeitige Zirkulieren von Thrombin und Plasmin in hoher Konzentration ist der entscheidende Punkt, der das Syndrom DIC von der Verbrauchs-koagulopathie, die den alleinigen Verbrauch von Faktoren und Thrombozyten als Ursache hat, unterscheidet (Bick 1994; Bateman 1999; Feldmann 2000; Mischke 2002). Die unkontrollierte Bildung von Thrombin und die daraus resultierende Aktivierung von Plasmin übersteigt rasch die Kapazität der Gerinnungsinhibitoren (Feldmann 2000), wodurch die DIC lebensbedrohlich werden kann (Mischke 2002).

Plasmin hat die gleiche Wirksamkeit für Fibrinogen und Fibrin. Es spaltet Fibrinogen in die Spaltprodukte, die man in X-, Y-, D- und E-Fragmente unterteilen kann (Bick 1994).

Die Fibrinogenspaltprodukte (FSP), vor allem D- und E-Fragmente, sind zusätzlich wirksame Inhibitoren der Thrombozytenfunktion (Slappendel 1988; Bick 1994; Couto 1999; Kirby u. Rudloff 2000).

Um zu verstehen, wie die Fibrinogenspaltprodukte (FSP) während der Fibrinolyse entstehen, ist es wichtig, die Struktur (Abb. 3) von Fibrinogen zu kennen. Fibrinogen ist aus zwei Paaren, die jeweils aus drei Polypeptidketten ($A\alpha$, $B\beta$, γ) bestehen, zusammengesetzt. Die zwei Polypeptidkettenpaare sind so angeordnet, dass ihre Amino-(N-)Enden sich über fünf Disulfidbrückenpaare verbinden. Hierdurch entstehen drei Knotenpunkte. Zwei davon enden mit einer Carboxy-(COOH)-Gruppe, die D-Domäne genannt wird. Der dritte Knoten bildet sich in der Mitte und besteht aus den N-Gruppen. Dieser wird E-Domäne genannt.

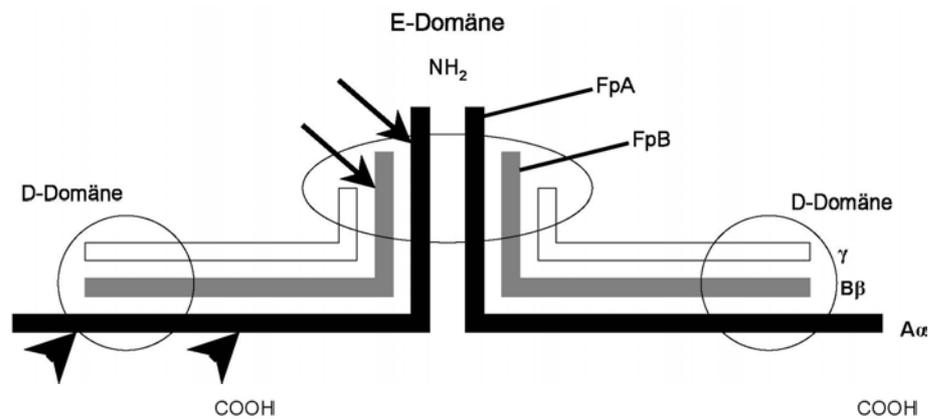


Abbildung 3: Struktur von Fibrinogen modifiziert nach Stokol 2003

Die Umwandlung von Fibrinogen in Fibrin (Abb. 4) durch Thrombin geschieht in zwei Schritten. Erstens entstehen lösliche Fibrinmonomere, indem Thrombin direkt an Fibrinogen bindet und die N-Gruppen der E-Domäne der Ketten $A\alpha$ und $B\beta$ abspaltet. Daraus resultieren die Fibrinopeptide A und B. Durch die Freisetzung des Fibrinopeptids A wird an der E-Domäne eine Bindungsstelle freigelegt, die eine nichtkovalente Bindung einer D-Domäne (COOH-Rest) mit einem angrenzenden Fibrinmonomer eingeht und so die Fibrinpolymerisation initialisiert. Das Fibrinpolymer wächst nicht nur in die Länge, sondern durch seitlich gestaffelte Bindungen entsteht ein Netzwerk, das Festigkeit in die Struktur bringt. Die Freisetzung des Fibrinmonomers B ist für die Polymerisation nicht unbedingt erforderlich, doch setzt es auch Bindungsstellen frei, die von seitlichen Bindungen bevorzugt werden. Das lösliche Fibrin unterscheidet sich also nur durch das Fehlen der N-Gruppen der $A\alpha$ - und $B\beta$ -Ketten vom Fibrinogen.

Der zweite Schritt beinhaltet die Umwandlung von einem löslichen Fibrinpolymer zu einem unlöslichen oder quervernetzten Fibrinpolymer durch den Faktor XIII, welcher wiederum von Thrombin, bei Anwesenheit von Kalzium, aktiviert wird (Faktor XIIIa). Faktor XIIIa bildet sehr schnell Glutamyl-Lysyl-Querverbindungen an den γ -Ketten der D-Domäne (γ - γ -Querverbindungen). Auch diese Verbindungen werden in die Länge und seitlich geknüpft. D-Dimere entstehen durch die γ - γ -Querverbindung zwischen zwei D-Domänen aneinanderliegender Fibrinmonomere (daher der Begriff D-Dimer). Eine Querverbindung zwischen den $A\alpha$ -Ketten (α - α -Querverbindungen) entsteht sehr viel langsamer und bildet ein stabiles dreidimensionales Gitter.

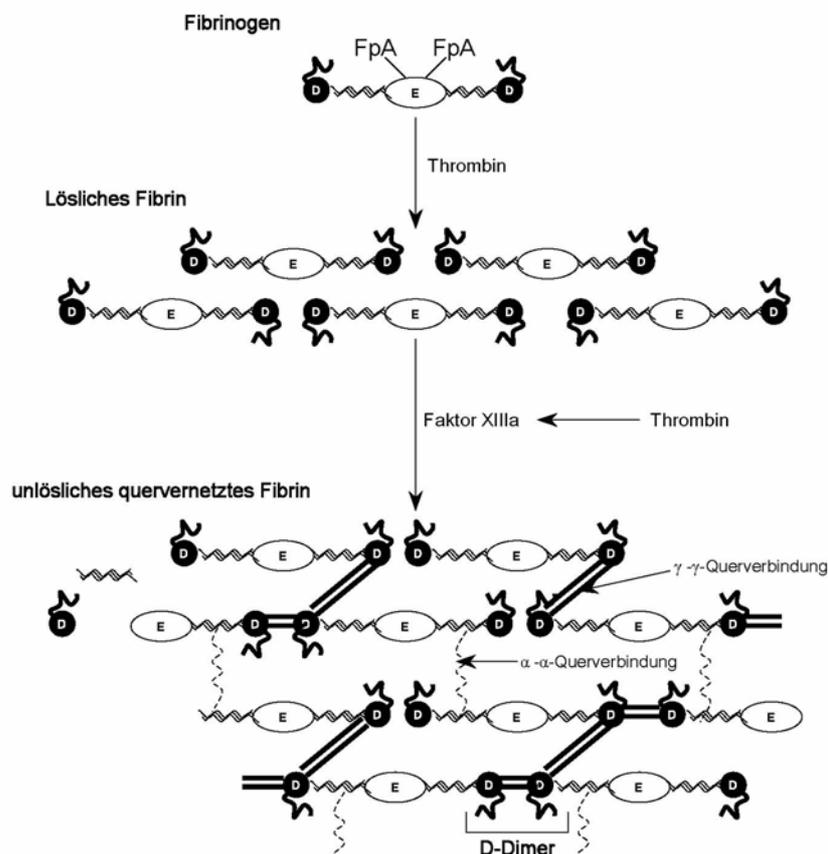


Abbildung 4: Bildung von Fibrin durch Thrombin modifiziert nach Stokol 2003

Fibrin wird durch Plasmin gespalten (Abb. 5), welches durch eine Vielzahl von Plasminogenaktivatoren aktiviert wird. Der Hauptaktivator ist der „tissue plasminogen“-Aktivator, dessen Aktivität deutlich verstärkt ist, wenn Plasminogen an das Fibrin gebunden ist. Plasmin spaltet Fibrin an zwei unterschiedlichen Stellen. Erstens trennt es ein kleines Peptid vom Carboxy-Rest

der $\text{A}\alpha$ -Kette an der D-Domäne ab. Als zweites spaltet das Plasmin Fibrin zwischen der mittleren E- und am Ende liegenden D-Domäne. Plasmin verhält sich nicht nur beim quervernetzten Fibrin in dieser Weise, sondern spaltet genauso Fibrinogen und lösliches Fibrin.

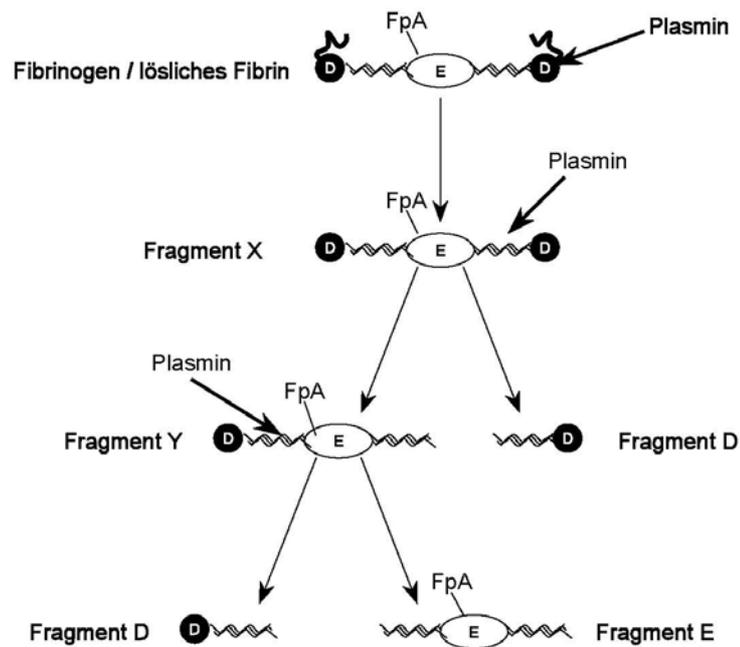


Abbildung 5: Spaltung des Fibrinogen / lösliches Fibrin durch Plasmin modifiziert nach Stokol 2003

Aber die daraus entstehenden Abbauprodukte unterscheiden sich, je nachdem welche Ausgangssubstrate gespalten wurden. Weil sich Fibrinogen und lösliches Fibrin nur durch ein paar N-Reste in der D-Domäne unterscheiden, entstehen beim Abbau durch Plasmin bei diesen beiden Substraten identische Abbauprodukte, die man Fibrinogen- oder Fibrinspaltprodukte nennt (Stokol 2003).

Initial spaltet Plasmin das $\text{A}\alpha$ -Ende von der D-Domäne von Fibrinogen oder von löslichem Fibrin; so entsteht das X-Fragment. Dieses X-Fragment wird dann von Plasmin zwischen der mittleren E- und am Ende liegenden D-Domäne gespalten; dabei entsteht ein Y-Fragment und ein einzelnes D-Fragment. Das Y-Fragment, bestehend aus einer mittleren E-Domäne und einer endständigen D-Domäne, wird

nochmals gespalten, so dass ein weiteres einzelnes D-Fragment und das mittlere E-Fragment übrigbleiben. Dies erklärt auch die Begriffe X-, Y-, E- und D-Fragment, in die FSP eingeteilt werden (Stokol 2003; Wolling 1995).

Die Fibrinogenspaltprodukte stellen die Abbauprodukte von Fibrinogen oder löslichem Fibrin dar. Ihr Nachweis bedeutet allein eine Aktivierung von Plasmin. Im Gegensatz zu den D-Dimeren, deren Nachweis sowohl die Aktivierung von Plasmin und Thrombin bedeutet und damit spezifisch für die Fibrinolyse ist.

Wenn quervernetztes Fibrin durch Plasmin gespalten wird (Abb. 6), entstehen cross-linked Spaltprodukte, welche die D-Dimere beinhalten. (Bick 1994; Caldin, Furlanello u. Lubas 2000; Stokol, Brooks et al. 2000; Nelson 2003; Monreal 2003; Stokol 2003). Im Gegensatz zu anderen Spaltprodukten sind diese spezifisch für eine aktivierte Gerinnung und Fibrinolyse (Diquélou und Mitarbeiter 2000; Monreal 2003; Nelson 2003).

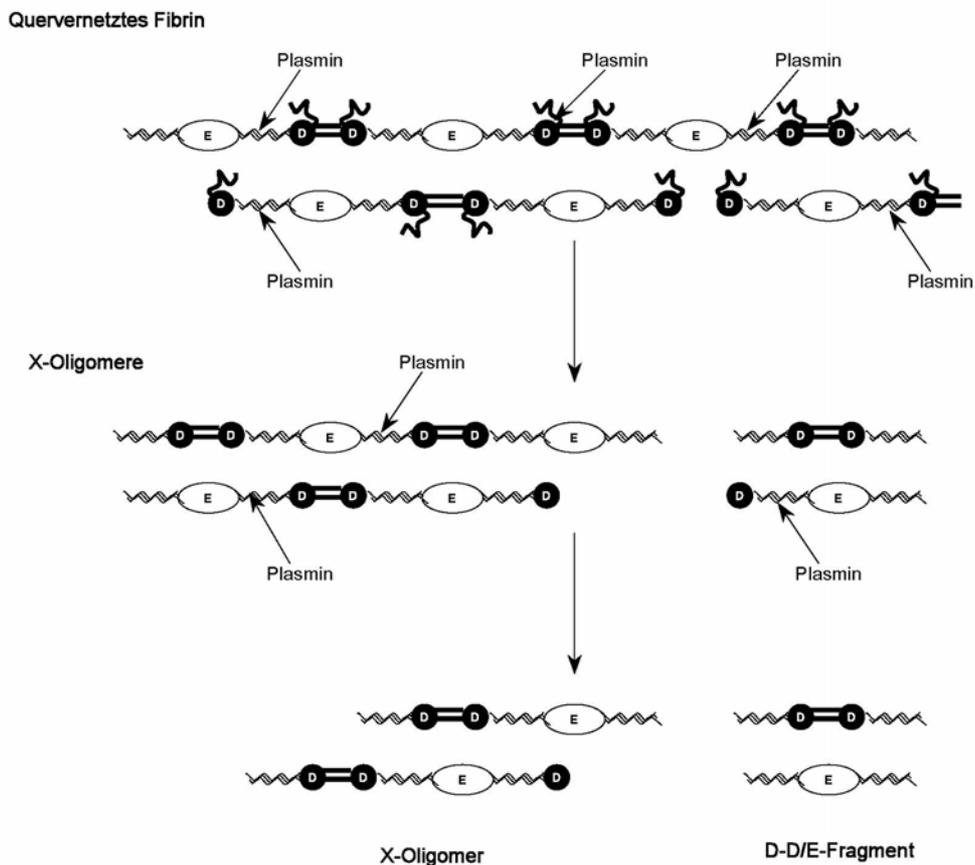


Abbildung 6: Spaltung des quervernetzten Fibrins durch Plasmin – Entstehung der D-Dimere (modifiziert nach Stokol 2003)

Plasmin spaltet das nicht lösliche Fibrin genau an den gleichen Stellen wie das Fibrinogen oder das lösliche Fibrin, aber es geht nicht an die γ - γ -Querverbindungen, die durch Faktor XIIIa gebildet wurden. Deshalb sind die Abbauprodukte des quervernetzten Fibrin durch Plasmin eine Reihe von querverbundenen Oligomeren mit unterschiedlichen Molekulargewichten, die man X-Oligomere nennt. Das kleinste Fragment ist die quervernetzte D-Domäne (D-Dimer), die nicht kovalent an eine anliegende E-Domäne gebunden ist, das sogenannte D-D/E-Fragment.

Das D-Dimer-Epitop, das während der Quervernetzung des Fibrins durch Faktor XIIIa entstanden ist und bei der Spaltung durch Plasmin freigelegt worden ist, kann durch spezielle monoklonale Antikörper nachgewiesen werden.

D-Dimere sind also keine separate oder einzelne Daseinsform, sondern es wird in einer Vielfalt von X-Oligomeren gefunden, unter denen sich auch das kleinste Fragment, das D-D/E-Fragment, befindet.

Im Unterschied zu den FSP braucht es zum Nachweis von D-Dimeren eine Thrombin vermittelte Bildung von quervernetztem Fibrin, das durch Plasmin gespalten wird. Somit ist es spezifisch für den Nachweis einer Fibrinolyse, weil die D-Dimere ein Indikator für die Erzeugung von Thrombin und Plasmin sind (Stokol, Brooks et al. 2000; Stokol 2003).

2.3 Ätiologie

Ursachen können eine Reihe von Primärerkrankungen sein:

- Komplikationen bei der Geburt (Abort, Plazentaabriss, intrauteriner toter Fötus, Eklampsie)
- massive Gewebeerkrankungen (Trauma, Verbrennung, Operation, Hitzschlag, Magendrehung, Zwerchfellriss)
- Neoplasien (Adenokarzinom, Hämangiosarkom, lymphatische Leukämie, malignes Lymphom, Karzinome der Mamma, Schilddrüse oder Nasenhöhlen)
- Schock

- Infektiös/entzündlich (Sepsis, Pankreatitis, Hepatitis, Cholangiohepatitis, Peritonitis, Dermatitis, Myokarditis, Glomerulonephritis, Protozoen)
- Hämolyse [Transfusionsreaktion, (autoimmunmedierte) hämolytische Anämie]
- Toxine (Schlangenbiss, Insektenstich, Aflatoxin, Bakterientoxine)
- Hepatopathien (akutes Leberversagen, Leberzirrhose, Hepatolipidose, portosystemischer Shunt)

(Legendre u. Krehbiel 1977; Green 1981; Slappendel 1988; Bick 1998; Carey u. Rodgers 1998; Bateman 1999; Couto 1999; Feldmann 2000; Lurie u. Mitarbeiter 2000; Mischke 2000b; Stokol 2000; Nelson 2003; Stokol 2003).

2.3.1 Aktivierung der extrinsischen Gerinnung

Erkrankungen, wie z.B. Plazentaabbriss, umfangreiche Operationen, Trauma, Hitzschlag, Gewebenekrose, Neoplasien oder Magendrehungen, die mit einer massiven Zellschädigung einhergehen und somit große Mengen Thromboplastin (tissue factor) freisetzen, aktivieren den extrinsischen Weg der Gerinnungskaskade (Slappendel 1988; Carey u. Rodgers 1998).

2.3.1.1 DIC und Komplikationen bei der Schwangerschaft oder der Geburt

Bei 31 Hunden wurde der Gerinnungsstatus während des Östrus und bei neun Hunden während der Trächtigkeit bestimmt. Zusätzlich wurden die Hormone Östradiol und Progesteron gemessen. Der signifikante Anstieg der Fibrinogen-spaltprodukte und der Fibrinogenkonzentration, die hohe Thrombozytenzahl und die verminderte AT III-Konzentration wurde in dieser Studie auf die hohe Progesteronkonzentration während der Lutealphase der Hündinnen zurückgeführt (Günzel-Apel et al. 1997). Eine Folgestudie untersuchte die Fibrinolyseaktivität bei nichtträchtigen Hündinnen im Zyklus und bei trächtigen Hündinnen. Eine gesteigerte Fibrinolyseaktivität wurde auf die Veränderungen im Epithel und Endothel des Uterus während der Plazentation zurückgeführt (Bunck u. Mitarbeiter 2001). Millis et al. untersuchten den Gerinnungsstatus von 15 gesunden Hunden vor und 24 Stunden nach einer routinemäßig durchgeführten Ovariohysterektomie und fanden keinen signifikanten Unterschied in den

Gerinnungszeiten Quick-Test und aPTT sowie FSP-Konzentration, AT III-Aktivität und der Thrombozytenzahl. Jedoch wurde nicht der sensitivere optimierte Quick-Test angewendet und keine D-Dimere untersucht. Die Fibrinogenkonzentration jedoch war nach dem operativen Eingriff sichtbar erhöht (Millis et al. 1992).

Aus der Humanmedizin weiß man, dass ein Amnionflüssigkeitsembolus mit einer DIC einhergehen kann und zu den lebensbedrohlichsten Geburtskomplikationen gehört (Bick 1998; Bick 2002). Man vermutet, dass Faktor X, der in der Amnionflüssigkeit nachgewiesen wurde, aktiviert wird. Zusätzlich gibt die Amnionflüssigkeit Thromboplastin ab (Lurie 1990; Lurie u. Mitarbeiter 2000). Bei einem Plazentaabriss wird plazentare Enzyme oder Thrombin ähnliche Stoffe enthaltendes Gewebe in den Uterus abgegeben. Dieses gelangt in den mütterlichen Blutkreislauf und aktiviert dort das Gerinnungssystem (Bick 1998; Bick 2002). Für Finley entsteht die DIC bei schweren Plazentaabrissen durch einen erhöhten Verbrauch an Gerinnungsfaktoren, der durch die kontinuierliche Abgabe von Thromboplastin durch den Throphoplasten zustande kommt (Finley 1989; Lurie u. Mitarbeiter 2000).

Wenn ein toter Fötus mehr als fünf Wochen im Uterus zurückgehalten wird, liegt die Inzidenz einer DIC beim Menschen nahezu bei 50 % (Bick 1998, Bick 2002). Hierbei gibt der tote Fötus das Thromboplastin ab (Finley 1998). Zuerst kann die Mutter den Verbrauch an Fibrinogen noch kompensieren, aber wenn der tote Fötus fünf Wochen oder länger zurückgehalten wird, kommt es zu einer schweren Hypokoagulopathie, welche oft in einer chronischen DIC endet (Carey and Rodgers 1998; Lurie u. Mitarbeiter 2000). Ein Fallbericht beschreibt die Entstehung einer DIC bei einer Pyrenäenhündin, drei Tage nachdem sie zwei lebende und drei tote Welpen zur Welt gebracht hatte. Ursache war ein intrauteriner toter Fötus und eine Uterustorsion (Ritt u. Fossum 1997).

2.3.1.2 DIC und massives Trauma

Bei einem standardisierten Trauma mit hämorrhagischem Schock wurde bei 18 Hunden unter anderem der Gerinnungsstatus untersucht. Experimentell wurden bei diesen Hunden unter Narkose beide Tibiaknochen operativ freigelegt und ein jeweils 5 cm langes Knochenstück sequesterförmig ausgesägt, anschließend wurde das Knochenmark entfernt und die Wunde wieder vernäht. Eine Stunde

nach diesem Knochentrauma wurde langsam Blut entzogen, bis ein arterieller Mitteldruck von 40 mmHg eingestellt war. Durch dieses Procedere entstand eine schwere Mikrozirkulationsstörung und eine intravasale Gerinnung mit Verbrauchskoagulopathie. Acht Tieren wurde prophylaktisch nach dem Knochentrauma Heparin infundiert. Die Thrombozytenzahl war nach dem Trauma erniedrigt und fiel bei den nicht heparinisierten Tieren in der Hypotoniephase kontinuierlich. Bei Versuchsende unterschieden sich beide Gruppen signifikant. Der Fibrinogenspiegel fiel ebenso im Verlauf ab, in der HeparinGruppe jedoch nur vorübergehend und in der Hypotoniephase nur unwesentlich. Die Messung der Fibrinogen-Fibrin-Monomere zeigte nach dem Trauma bereits intravasale Gerinnungsabläufe an, im Gegensatz zur HeparinGruppe waren sie bei den anderen Versuchstieren während des ganzen Versuchablaufs messbar. Die Thrombinzeit verkürzte sich während des Blutentzugs und verlängerte sich später kontinuierlich bis zum Versuchsende. In der HeparinGruppe verlängerte sich die Thrombinzeit durch die HeparinGabe deutlich (Klöss u. Mitarbeiter 1982).

Nelson und Andreasen untersuchten in ihrer Studie, wie sich verschiedene chirurgische Eingriffe beim Hund auf die D-Dimer-Konzentration im Blut auswirken. Nur 30 % zeigten mittelgradig erhöhte Werte und 15 % leicht erhöhte Werte. In dieser Studie wurden keine Gerinnungsparameter bestimmt (Nelson u. Andreasen 2003).

Lanevski et al. untersuchten die Fibrinolyseaktivität bei Hunden nach einem durch Operation zugefügtem Trauma. Ovariohysterektomie wurde als schwaches Trauma, Osteosynthese als schweres Trauma eingestuft. In beiden Gruppen war der Plasminogengehalt bis 24 Stunden post OP verringert und kehrte nach 48 Stunden wieder zum Ausgangslevel zurück. α_2 – Antiplasmin war nur in der Gruppe mit schwerem Trauma signifikant verändert. Diese beiden Parameter sind geeignet, die Fibrinolyseaktivität bei Gerinnungskomplikationen nach Operationen zu evaluieren (Lanevski 1996).

Eine Studie aus der Humanmedizin untersuchte den Gerinnungsstatus von Traumapatienten mit Kopfverletzung im Hinblick auf eine DIC. Sie untersuchten die Parameter Fibrinogen A und B, Plasmin-Antiplasmin-Komplex, tissue plasminogen activator-Konzentration und -Aktivität sowie die D-Dimer-

Konzentration direkt nach dem Trauma, drei und sechs Tage später. In dieser Studie wurde festgestellt, dass ein Kopftrauma keinen Anstieg der Gerinnungs- oder Fibrinolyseaktivität bewirkt (Gando et al. 1992). Die Fibrinogenspaltprodukte stellen einen wichtigen labormedizinischen Parameter dar, um eine DIC zu diagnostizieren. Nun hat man aber FSPs auch in einer Vielzahl von extrazellulären Flüssigkeiten, wie zum Beispiel in Hämatomen, messen können. Die Studie von McCaw et al. zeigte, dass die Lyse von extravaskulärem Fibrin nicht zu einer so signifikanten Erhöhung der Fibrinogenspaltprodukte im Blutstrom führt, um dies mit einer sekundär entstehenden DIC verwechseln zu können (McCaw et al. 1986).

In der vorliegenden wissenschaftlichen Studie stellt der künstliche Hüftgelenksersatz (THR = total hip replacement) ein standardisiertes Trauma beim Hund dar. Mittels totalem Hüftgelenksersatz kann bei schmerzhaften Coxarthrosen verschiedenster Genese eine rasche, kalkulierbare Schmerzlinderung mit sofortiger Belastbarkeit und Funktionalität der operierten Gliedmaße erreicht werden. Zahlreiche Studien evaluierten die Rassen- und Geschlechtsverteilung sowie Alter und Gewicht der betroffenen Tiere (Olmstead u. Hohn 1980; Perslow u. Mitarbeiter 2002; Warnock et al. 2003). Weitere Studien untersuchten die Komplikationen einer solchen Operation hinsichtlich Luxation, Implantatlockerung, Infektion, Neurapraxie des N. ischiadicus, Femurfraktur und weiterhin bestehende Schmerzhaftigkeit der Hüfte mit Lahmheit (Olmstead u. Hohn 1980; Olmstead 1987; Lee u. Kapatkin 2002; Perslow u. Mitarbeiter 2002; Palmisano, Dyce et Olmstaed 2003; Warnock et al. 2003). Eine weitere Komplikation, die auch zum Tod führen kann, ist die Lungenembolie (Reindl und Matis 1998). Wie aus der Studie von Reindl und Matis deutlich wird, entstehen bei 67,7 % der Hunde bei Manipulation am Knochen während der THR Emboli verschiedener Grade. Diese durch Ultraschall sichtbar gemachten Emboli „schweben“ durch das rechte Atrium des Herzen. Beim Einfügen des Knochenzementes und der Acetabulumprothese entstehen bei 100 % der Hunde solche Emboli (Reindl u. Matis 1998; Liska u. Poteet 2003). 48 Stunden nach der THR-Operation wurden die Lungen der Patienten mittels Szintigraphie gescannt und bei 82 % der Hunde ließen sich mehrere Perfusionsdefekte in verschiedenen Lungenlappen darstellen (Liska u. Poteet

2003). Trotzdem ist nur eine vergleichsweise geringe Anzahl an Erkrankungen oder gar Todesfällen aufgrund einer Lungenembolie nach einer THR beschrieben (Reindl u. Matis 1998; Liska u. Poteet 2003).

Studien, in welchem Zusammenhang mit der THR-OP eine durch das Trauma sekundär entstandene DIC stehen könnte, sind noch nicht veröffentlicht. Reindl u. Matis untersuchten die Thrombozytenzahl, die signifikant nach dem Einfügen des Femurschaftes absank (Reindl u. Matis 1998). Ein vollständiges Gerinnungsprofil wurde nicht erhoben.

2.3.1.3 DIC und die Magendrehung

Schon sehr lange ist bekannt, dass bei einer Magendrehung des Hundes sekundär eine DIC auftreten kann (Wingfield u. Mitarbeiter 1974). Lees u. Mitarbeiter veröffentlichten 1977 einen Fallbericht über einen 14 Monate alten Deutschen Schäferhund, bei dem erst durch Heparin-gabe die DIC therapiert werden musste, bevor der Hund operiert werden konnte (Lees u. Mitarbeiter 1977). Durch einen verminderten Rückfluss des Blutes zum Herzen bei einer Magendrehung vermindert sich das Herzauswurfvolumen. Die Hypotension reduziert den Blutfluss, was eine Minderdurchblutung der Gewebe zur Folge hat und zum Absterben von Zellen führt (Lippincott und Schulmann 1989). Die DIC kann durch eine Ischämie bedingte, beginnende Nekrose der Magenwand und eine mögliche Magenperforation ausgelöst werden. Zusätzlich kommt es durch die Kompression der Vena cava caudalis und der Portalvene zu einem verminderten venösen Rückfluss, der verschiedene mikrovaskuläre Probleme wie erhöhte intestinale Permeabilität für Bakterien und damit auch eine DIC zur Folge haben kann (Mathews 2000; Monnet 2003).

In einer Studie mit 20 Hunden mit diagnostizierter Magendrehung wurden die Gerinnungsparameter bestimmt und diese mit den Ergebnissen der histopathologischen Untersuchung der Magenwand verglichen. Hunde mit leichten Nekrosen der Magenwand zeigten kaum veränderte Gerinnungszeiten, höchstens geringgradig erniedrigte Thrombozytenzahlen, ebenso Hunde mit mittelgradigen Magenwandnekrosen. Allerdings konnte eine deutliche Abweichung der Gerinnungsparameter bei Hunden mit massiver Nekrose gemessen werden. Bei allen Tieren mit massiver Nekrose waren die Hälfte oder mehr der bestimmten

Gerinnungszeiten verlängert, die AT III-Aktivität erniedrigt oder FSP-Konzentrationen messbar (Millis u. Mitarbeiter 1993). In dieser Studie wurde kein optimierter Quick-Test durchgeführt und keine D-Dimer-Konzentration bestimmt. In vielen Studien, die die Überlebenszeiten von Hunden mit einer Magendrehung untersuchten, konnte ein Zusammenhang zwischen einer kürzeren Überlebenszeit oder einer schlechteren Überlebensprognose durch bestehende Magenwandnekrose dargestellt werden (Stolzefuß 1987; Egner 1994; Brockman et al. 1995; Glickman et al. 1998). Leider wurde in diesen Studien der Gerinnungsstatus nicht bestimmt.

2.3.1.4 DIC und Neoplasien

Das Syndrom DIC ist bei einer Vielzahl von Neoplasien beim Hund beschrieben worden (Legendre u. Krehbiel 1977). Bei mehr als 90 % der Menschen und bei 83 % der Hunde mit malignen Tumoren sind die Gerinnungsparameter verändert (Madwell, Feldmann u. O`Neill 1980). Eine DIC ist die häufigste Gerinnungsstörung, die bei Hunden und Katzen mit Neoplasien auftritt. Am häufigsten sieht man sie in Zusammenhang mit Hämangiosarkomen (Hammer et al. 1991; Rishniw u. Lewis 1994; Fox 1995; Maruyama et al. 2004), Mammakarzinomen (Mischke et al. 1998; bei Maruyama et al. 2004) oder Adenokarzinomen der Schilddrüse und Lunge (Maruyama 2004). Aber auch ein kleiner Hauttumor kann eine DIC induzieren. Ein einzelner Grund für die Veränderung der Gerinnungsparameter in Tumorpatienten scheint unwahrscheinlich. Vielmehr scheint ein Zusammenwirken der vom Tumor produzierten Stoffe, Zytokinen, mononukleären Zellen und dem beschädigten Endothel wahrscheinlich (Fox 1995). Einige Neoplasien sezernieren Thrombin ähnliche Enzyme oder Fettsäuren, die Thromboplastin ähnlich wirken (Slappendel 1988; Bick 1994). Zusätzlich produzieren Tumoren Substanzen, die die Aggregatbildung von Thrombozyten fördern (Fox 1995). Im Vergleich zum Menschen ist die Inzidenz beim Hund, mit einem malignen soliden Tumor eine DIC zu entwickeln, mit 12,2 % deutlich höher. Dies mag daran liegen, dass manche Gerinnungsfaktoren (V, VII, VIII, IX, XI und XII) beim Hund eine höhere Aktivität haben als beim Menschen. Selten entwickeln Hunde mit malignen hämatopoetischen Tumoren eine DIC (Maruyama et al. 2004). In einer Studie wurde bei sieben Hunden mit hämorrhagischer Diathese als Ursache ein infiltrativ wachsendes Mammakarzinom mit multifokaler Blut- und

Lymphgefäßinvasion diagnostiziert. Die Metastasierung des Mammakarzinoms war bei allen sieben Hunden für die schwere Verlaufsform einer Verbrauchskoagulopathie und Hyperfibrinolyse im Defibrinierungsstadium verantwortlich (Mischke et al. 1998).

2.3.2 Aktivierung der intrinsischen Gerinnung

Erkrankungen, wie z.B. Vaskulitis, Sepsis oder FIP, die mit Endothelschäden oder Antigen-Antikörper-Komplexbildung einhergehen, bedingen die Aktivierung der intrinsischen Gerinnung (Slappendel 1988; Bick 1994).

Bei Erkrankungen der Leber gibt es mehrere Möglichkeiten zur Entstehung einer DIC. Bei einer Zerstörung von Leberzellen werden ebenfalls Thromboplastin ähnliche Substanzen freigesetzt (Mischke 1992). Durch eine schwere Hepatitis, Leberzirrhose oder Leberinsuffizienz ist die Leber nicht mehr in der Lage, die entstandenen Endotoxine unschädlich zu machen. Aktivierte Gerinnungsfaktoren, fibrinolytische Enzyme und FSP werden von der Leber nicht mehr abgefangen und zusätzlich ist die Neubildung von Gerinnungsfaktoren, AT III und fibrinolytischen Enzymen gestört (Slappendel 1988; Bick 1994; Kirby u. Rudloff 2000).

Die Aminosäure Trypsin, die bei einer Pankreatitis freigesetzt wird, ist der entscheidende Faktor einer sekundär entstehenden DIC bei dieser Erkrankung (Slappendel 1988). Der Gerinnungsstatus und die Fibrinolyseaktivität wurde bei Hunden mit einer experimentell ausgelösten akuten Pankreatitis untersucht. Die Autoren zeigten, dass sich bei allen Hunden eine DIC entwickelte, die sich in verminderter Thrombozytenzahl und verlängerten Gerinnungszeiten zeigte. Sechs Hunde verstarben innerhalb von zehn Stunden (Agarwal et al. 1982).

2.4 Klinik

Klinisch zeigt sich das Syndrom der disseminierten intravasalen Gerinnung unterschiedlich und meist unspezifisch (Bick 1994). Die Symptomatik ist nicht nur abhängig von der Primärkrankheit, sondern auch von Patient zu Patient individuell verschieden (Slappendel 1988). Es können Fieber, Hypotension, Sauerstoffmangel, Dyspnoe, Azidose, Proteinurie und Hämoglobinurie auftreten (Slappendel 1988; Bick 1994; Mischke, Deniz u. Nolte 1994; Couto 1999;

Feldmann 2000). Spezifischere Symptome sind erhöhte Blutungsneigung, Petechien, Ekchymosen, große subkutane Hämatome oder tiefe Gewebeblutungen sowie gastrointestinale Blutungen (Feldmann et al. 19981; Littlewood 1986; Slappendel 1988; Hammer 1991; Bick 1994; Couto 1999; Brooks 2000; Feldmann 2000; Monreal 2003).

Doch es können neben dem Bild einer gesteigerten Fibrinolyse mit Blutungen auch die durch die Mikrothromben hervorgerufenen Symptome einer DIC auftreten, welche in einem multiplen Organversagen gipfeln können (Carey u. Rodgers 1998; Feldmann 2000).

Desweiteren kann man klinisch zwei Bilder einer DIC unterscheiden:

- *Die akute, nicht kompensierte DIC*: Sie entsteht, wenn die auslösenden pathologischen Stimuli der Hämostase die Kontrollmechanismen völlig überfordern und schwere Blutungen, oft kombiniert mit einem Schock, und multiplen Organversagen die Folge sind. Diese Form unterteilt Mischke nochmals in drei Phasen: 1. Die Aktivierung des Gerinnungssystems ist noch kompensiert und der Patient zeigt keine klinischen Veränderungen, 2. der Patient dekompenziert; dabei treten vermehrt Blutungen aus Wunden und Venenpunktionstellen auf und 3. die „durchbrechende DIC“, die mit massiven Hautblutungen und Multiorganversagen einhergeht (Mischke 2002).
- *Die chronisch kompensierte DIC*: Sie tritt auf, wenn eine schwächere Aktivierung des Gerinnungssystems erfolgt und dieses nahezu physiologisch kompensiert wird. Diese Patienten haben durchaus Gerinnungsstörungen, zeigen klinisch aber deutlich früher Symptome und eine lebensbedrohliche Blutungsneigung ist eher selten (Bateman 1999; Couto 1999; Feldmann 2000; Mischke 2002).

Eine DIC kann auch so geringfügig ausgeprägt sein, dass sie klinisch nicht offensichtlich wird und ohne Laboruntersuchungen nicht diagnostiziert werden kann (Slappendel 1988).

2.5 Diagnostik

Die Labordiagnose einer akuten DIC gestaltet sich häufig schwierig, vor allem wenn klinisch kein Hinweis darauf gegeben ist. Bei einer chronischen DIC kann die Diagnostik ebenfalls problematisch sein, da durch die milde Stimulierung der Gerinnung der Verbrauch an Faktoren mit einer Überproduktion kompensiert wird (Slappendel 1988).

Kein Test alleine kann die Diagnose DIC bestätigen (Slappendel 1988; Bateman 1999; Feldmann 2000; Stokol 2000), deshalb sollten bei einer Verdachtsdiagnose folgende Laboruntersuchungen eingeleitet werden:

- Thrombozytenzahl /-verlauf
- Quick-Test / optimierter Quick-Test
- aPTT
- TZ
- FSP
- D-Dimere
- AT III

Zusätzliche Hinweise können geben :

- Schistozyten
- Fibrinogen
- ACT = activated clotting time
- Buccal mucosal bleeding time

(Green 1981; Ruehl u. Feldman 1982; Slappendel 1988; Parry 1989; Mischke, Deniz u. Nolte 1994; Carey u. Rodgers 1998; Couto 1999; Feldmann 2000; Kirby u. Rudloff 2000).

Je nach Autor müssen vier (Couto 1999) oder mehr Parameter verändert sein, um die Diagnose DIC stellen zu können (Feldmann 1981).

Die am häufigsten veränderten Parameter sind:

- erniedrigte Thrombozytenzahl
- verlängerte aPTT
- erhöhte FSP
- verlängerter Quick-Test

(Mischke u. Nolte 1992; Couto 1999)

Auf die zu untersuchenden Laborparameter und ihre Testmethoden sowie ihre Aussagekraft hinsichtlich der Diagnose der disseminierten intravasalen Gerinnung wird im Kapitel „Diagnostische Möglichkeiten“ ausführlich eingegangen.

2.6 Therapie

Eine erfolgreiche Therapie hängt von einer frühen Erkennung der DIC und der Diagnose einer auslösenden Ursache ab. Dabei unterscheidet man vier Therapiegrundsätze:

- 1) Aufrechterhaltung des kapillären Blutflusses
- 2) Behebung der auslösenden Ursache oder Primärerkrankung
- 3) Schutz betroffener Organe vor Blutungen, Mikrothromben oder Ischämie
- 4) Ersatz von Blutbestandteilen und Heparintherapie

(Green 1981; Couto 1999; Feldmann 2000; Kirby u. Rudloff 2000)

Zu 1: Die Aufrechterhaltung des Blutflusses und damit die Sauerstoffversorgung im Gewebe (Slappendel 1988) ist der erste Therapieansatz. Im Stadium der Hyperkoagulation ist die Gabe von Dextran in Kombination mit Vollelektrolytlösungen das Mittel der Wahl (Mischke u. Nolte 1994; Feldman 2000; Kirby u. Rudloff 2000). Dextran vermindert die Aggregatbildung der Blutplättchen und erhöht den Blutfluss in kleinen Gefäßen. Bei Vorliegen eines Hitzschlages oder eines „Systemic Inflammatory Response Syndrom“ ist die Gabe von synthetischen Kolloiden angezeigt, um den arteriellen Blutdruck und das Herzauswurfvolumen aufrecht zu erhalten. Können Infusionslösungen alleine den

Blutfluss nicht ausreichend gewährleisten, können positiv inotrope Medikamente (Dobutamin oder Dopamin) oder Vasodilatoren eingesetzt werden. Bei Bluthochdruckpatienten kann Natrium-Nitroprussid verabreicht werden, um den Blutfluss zu erhöhen, dabei ist jedoch das Monitoring des arteriellen Blutdrucks und des zentralen Venendrucks äußerst wichtig (Feldman 2000; Kirby u. Rudloff 2000).

Zu 2: Eine schnelle Behebung der Primärerkrankung (Ruehl u. Feldman 1982; Slappendel 1988; Mischke, Deniz u. Nolte 1994; Carey u. Rodgers 1998) und damit der auslösenden Ursache einer DIC ist leider bei vielen Erkrankungen nicht möglich (Couto 1999; Feldmann 2000; Kirby u. Rudloff 2000).

Zu 3: Schutz betroffener Organe. Vor allem Lunge, Niere, Darm, Pankreas, Leber, Milz und das MPS sind durch Mikrothromben, Ischämie und Blutungen betroffen. Dies resultiert aus dem Vorliegen großer Kapillarnetzwerke in diesen Organen und ihrem Vermögen, vasoaktive Substanzen zu produzieren und abzugeben. Durch Gabe von Sauerstoff kann versucht werden, die Lunge zu schützen, die renale Filtration kann durch Weitstellen der afferenten glomerulären Gefäße mit Dopamin versucht werden. Zum Schutz des Magen-Darm-Traktes kann eine Diät mit Zugabe von Sucralfat gefüttert werden, und wenn eine Beeinträchtigung der Schleimhautbarriere zu erwarten ist, sollte eine systemische Antibiotikatherapie erfolgen (Feldman 2000; Kirby u. Rudloff 2000).

Zu 4: Ersatz von Blutbestandteilen und Heparintherapie. Eine Heparintherapie und, wenn nötig, eine Substitution von Blutbestandteilen ist der letzte Punkt der Therapie. Dabei kann die AT III-Konzentration im Blut Anhaltspunkte über die Therapieintensität geben. Experimentell fand man heraus, dass die Gabe von AT III bei Tieren, die mit Thromboplastin infundiert wurden, die physiologische Gerinnungskapazität des Blutes steigert und somit wirksam gegen eine DIC ist. Frischblut, Frischplasma, Fresh-Frozen-Plasma oder Kryopräzipitate sind zur Zeit die einzigen klinisch verfügbaren Quellen für AT III (Couto 1999; Feldmann 2000; Kirby u. Rudloff 2000). Die in der Humanmedizin verwendeten AT III-Konzentrate stehen in der Tiermedizin nicht zur Verfügung (Slappendel 1988). Ein Grund stellen die sehr hohen Kosten dieser Konzentrate dar (Schinzel

u. Wilemann 1998), ein weiteres Problem kann durch die Gabe dieses Fremdproteins entstehen, da es zu einer Immunreaktion oder einer Anaphylaxie kommen kann.

Die Wirksamkeit von AT III kann durch Heparinsulfat enorm gesteigert werden. Bei einer zu niedrigen AT III-Konzentration sollte kein Heparin angewendet werden, da Heparin ohne AT III nur eine geringe antithrombotische Wirkung, basierend auf der Heparin-Kofaktor-II-Aktivität gegen Thrombin, besitzt (Mischke u. Nolte 1994; Couto 1999; Feldmann 2000; Kirby u. Rudloff 2000). Heparin kann dann schwere Blutungen verursachen. In diesem Fall ist eine Heparindosis von 50 - 200 IU/kg in einer Plasma- oder Vollbluttransfusion angezeigt. Wenn diese Mischung vor Gabe noch 30 Minuten inkubiert wird, wird AT III bereits aktiviert transfundiert (Feldmann 2000; Kirby u. Rudloff 2000). Zwei bis vier solcher Transfusionen sind notwendig, um AT III auf eine effektive Konzentration zurückzubringen (Couto 1999; Feldmann 2000; Kirby u. Rudloff 2000). Andere Autoren postulieren eine routinemäßige Therapie mit niedrig dosiertem Heparin von 5 - 10 IU/kg 3x täglich subkutan kombiniert mit einer Bluttransfusion (Couto 1999) oder 100 IU/kg subkutan alle sechs Stunden (Haskins 2000). Diese niedrige Dosis verlängert weder die aPTT noch die ACT und verbessert die klinischen Symptome (Slappendel 1988; Couto 1999). Mischke verglich die Therapie von niedrig dosiertem Heparin (initial 20 IU/kg i.v.; fortführend 400 IU/kg i.v./Tag) mit einer hohen Dosis von Heparin (initial 40 IU/kg; fortführend 800 IU/kg/Tag), wobei die Hunde zwei Stunden vor und zwei Stunden nach der Initialdosis mit Thromboplastin infundiert wurden. Er sieht in der niedrig dosierten Therapie den Vorteil, dass der Patient nicht konsequent überwacht werden muss, da der Verbrauch von AT III gering ist. Allerdings ist die intravasale Thrombosebildung nicht effektiv genug behoben. Bei der hochdosierten Heparintherapie muss der Patient überwacht werden, da ein erheblicher Verbrauch von AT III die Folge ist. Eine intravasale Thrombosebildung kann aber effektiv bekämpft werden (Mischke, Schüttert u. Grebe 2001; Mischke 2002).

Wenn eine AT III-Konzentration von über 60 % vorliegt, genügt die alleinige subkutane Gabe von Heparin in einer Dosis von 50 - 100 IU/kg alle acht Stunden.

Um das Thromboserisiko zu senken, muss die Heparintherapie mindestens 48 Stunden fortgeführt werden (Feldmann 2000; Kirby u. Rudloff 2000). Eine zu lange Heparintherapie (6 - 12 Tage) kann zu einer Thrombozytopenie führen (Haskins 2000). Eine Azidose inaktiviert AT III, in diesem Fall sollte vor Heparin-gabe der Blut-pH-Wert korrigiert werden (Couto 1999; Feldmann 2000; Kirby u. Rudloff 2000). Ohne die Aktivierung von AT III durch Heparin kann die Substitution von Gerinnungsfaktoren durch Plasmatransfusion die intravasale Thrombenbildung verschlimmern (Feldmann 2000; Kirby u. Rudloff 2000). Zur Überwachung der Heparintherapie sind nicht alle Untersuchungen geeignet. Die niedrigdosierte Heparintherapie erfordert das Messen der Anti-Xa-Aktivität mit chromogenen Substraten, wie dies auch in der Humanmedizin der Fall ist (Mischke u. Grebe 2000; Mischke et al. 2001). Zur Überwachung der hoch dosierten Heparintherapie können bei hoher Thrombinaktivität die aPTT und die Thrombinzeit gemessen werden (Mischke u. Jacobs 2001).

Die Gabe von Aspirin (Azetylsalizylsäure) verhindert eine Thrombozytenaggregation durch die Hemmung von Thromboxan A₂ und Prostaglandinen (Slappendel 1988; Couto 1999; Haskins 2000). Aspirin wird in der Humanmedizin nicht zur DIC-Therapie verwendet, hat aber in der Tiermedizin in einer Dosis von 25 mg/kg einmal täglich per os zusätzlich zur Antibiotika-, Flüssigkeits- und Elektrolyttherapie gute Ergebnisse erzielt (Slappendel 1988). Nebenwirkungen wie schwere gastrointestinale Blutungen und gastroduodenale Ulzerationen können allerdings katastrophale Folgen für DIC-Patienten sein (Couto 1999). Bei sehr ausgeprägten Thrombozytopenien ist die Gabe von Aspirin kontraindiziert, da eine therapeutische Dosis eine für fünf bis sieben Tage anhaltende Reduktion der Thrombozytenfunktion mit sich bringt (Ruehl u. Feldman 1982). Aspirin bewirkt eine Hemmung der Stoffe Thromboxan A und den Prostaglandinen PGG₂ und PGH₂, die die Aggregationsfähigkeit der Thrombozyten bewirken (Slappendel 1988).

2.6.1 Neue Therapien

Verschiedene neue Therapien wurden in der Humanmedizin, aber auch beim Tier beschrieben. Diese Therapien sind bislang nicht als Standardtherapie etabliert.

Am häufigsten kommen Gabexat, Aprotinin, Dithiocarbamate und aktiviertes Protein C zum Einsatz.

Gabexat ist ein Proteaseinhibitor, der Thrombin, Faktor Xa, Plasmin und Kallikrein hemmt (Lurie et al. 2000). Mehrere Studien verglichen die Therapie mit Gabexat und Heparin bei bestehender DIC (Isobe 1979; Taenaka et al. 1983; Yoshikawa 1983). Isobe induzierte experimentell auf drei verschiedene Arten eine DIC. Die Gruppe eins war Thrombin, die Gruppe zwei Thromboplastin induziert und bei Gruppe drei wurde die DIC durch eine Endotoxininfusion ausgelöst. Diese Studie zeigte, dass eine Thrombin induzierte DIC am besten durch Gabexat therapiert wird. In der Thromboplastin induzierten Gruppe war Heparin etwas effektiver als Gabexat oder Aprotinin. In der durch Endotoxine ausgelösten DIC-Gruppe gab es keine signifikanten Unterschiede zwischen den Medikamenten (Isobe 1979). Dagegen beschrieb Yoshikawa et al., dass Gabexat in einer durch Endotoxininfusion ausgelösten DIC bei Ratten gute Wirkung zeigt (Yoshikawa et al. 1983). Auch Okamura und Mitarbeiter untersuchten die Wirksamkeit von Gabexat an 191 Patienten mit DIC. Sie fanden eine klinisch effektivere Wirksamkeit der Singletherapie mit Gabexat gegenüber der kombinierten Therapie mit Gabexat und unfraktioniertem Heparin (Okamura u. Mitarbeiter 1993). Der Vorteil des Heparins ist jedoch besonders bei erniedrigtem AT III-Spiegel hervorzuheben (Taenaka 1983). Ein Fallbericht aus der Humanmedizin beschreibt die Therapie einer 30-Jährigen, die eine DIC nach einer Amnionflüssigkeitsembolie entwickelte. Durch die Gabe von Gabexate überlebte die Patientin ohne Folgeschäden (Taenaka et al. 1981).

Aprotinin ist auch ein Proteaseinhibitor.

Dithiocarbamat unterbricht den Schlüsselmechanismus, der zur Aktivierung des tissue factors führt.

Protein C inaktiviert Faktor Va und VIIIa und wirkt so der Koagulation entgegen (Lurie et al 2000). Studien die den Einsatz von Protein C als Therapie einer DIC beim Hund aufzeigen, sind nicht veröffentlicht. Experimentell wurde Hunden aktiviertes Protein C vom Rind infundiert. Durch das Messen der Fibrinogenspaltprodukte und der Plasminogen-Aktivator-Aktivität wurde der Einfluss von Protein C auf die Fibrinolyse aufgezeigt. Bei einer Gabe von 3 µg aktiviertem Protein C pro Milliliter Hundeplasma, war ein Anstieg der Fibrinogenspalt-

produkt-Konzentration fünf Minuten nach Infusion zu messen. Nach ca. 35 – 40 Minuten nach Infusion war die Ausgangskonzentration der FSP wieder erreicht. Ein fünffach höherer Plasminogen-Aktivator-Wert wurde fünf Minuten nach Protein C-Infusion gemessen, der dann innerhalb von 30 Minuten langsam wieder abfiel (Comp u. Esmon 1981). Der therapeutische Effekt von Protein C und aktiviertem Protein C wurde an DIC-erkrankten Patienten in der Humanmedizin gezeigt. In zwei von drei Patienten, bei denen Heparin die DIC nicht erfolgreich behandeln konnte, hat die Gabe von Protein C oder aktiviertem Protein C die Hyperkoagulation signifikant beeinflusst. In einem Fall einer akuten Leukämie, der sekundär eine DIC entwickelte und schwere gastrointestinale Blutungen hatte, konnte die Gabe von aktiviertem Protein C, ohne die Blutung zu verschlimmern, die Hyperkoagulation korrigieren (Okajima et al. 1990).

3 Diagnostische Möglichkeiten

Um die Diagnose DIC zu stellen, stehen neben den klinischen Hinweisen verschiedene labordiagnostische Möglichkeiten zur Verfügung.

3.1 Kapilläre Blutungszeit und Thrombozytenzahl

Die *kapilläre Blutungszeit* und die *Thrombozytenzahl* geben Aufschluss über die Bildungsgeschwindigkeit und Festigkeit des primären Plättchenthrombus, da die Dauer der Blutung in erster Linie von der Zahl und der Funktion der Thrombozyten abhängt (Mischke u. Nolte 1999). Zur Bestimmung der kapillären Blutungszeit sind mehrere Methoden bekannt.

Nolte u. Mitarbeiter beschreiben eine Technik, bei der ein nicht sedierter Hund in Seitenlage verbracht und die Seitenfläche einer Zehe der Vordergliedmaße rasiert wird. Nahe des Ballenhorns wird eine Blutdruckmanschette um den Unterarm gelegt und im geschorenen Areal durch Auftragen einer Nikotinsäureamidsalbe (Finalgon[®] extra, Fa. Thomae, Biberach), die nach einer Minute mit einem Mulltupfer wieder entfernt wird, eine Hyperämisierung erzielt. Nun wird die Blutdruckmanschette auf einen Druck von 70 mmHg aufgeblasen und nach einer weiteren Minute mit einer sterilen Einmalblutlanzette (Solofix[®] Blutlanzetten, Fa. Braun AG, Melsungen) oder einem entsprechenden Gerät (Softclix[®] II, Fa. Roche Diagnostics GmbH, Mannheim) im Abstand von 1 – 3 mm oberhalb der Grenze zwischen Ballhorn und behaarter Haut zweimal im Abstand von etwa 5 mm punktiert. Unter Beibehaltung des Staudrucks in der Blutdruckmanschette werden die aus den Punktionsstellen austretenden Blutstropfen alle 15 Sekunden mit einem Mulltupfer oder Fließpapier vorsichtig von der Seite abgesaugt. Mit einer Stoppuhr wird die Zeit von der Punktion bis zum vollständigen Versiegen der Blutungen als kapilläre Blutungszeit gemessen und der Mittelwert der beiden Werte gebildet (Nolte et al. 1997). Referenzbereich beim Hund 1 bis 2,5 min. (Mischke 1999c).

3.2 buccal mucosal bleeding time

Bei einer anderen Methode, die auch *buccal mucosal bleeding time* genannt wird, ritzt man die Oberlippe mit einer Lanzette oder, um standardisierter vorzugehen, mit einem Testsimplategerät (Fa. Organon Teknika) an. Die Oberlippe wird dazu vorsichtig nach außen geklappt und mit einer Mullbinde fixiert. Das Testsimplate

wird auf die Schleimhaut aufgesetzt und ausgelöst, das führt zu einem 5 mm langen und 1 mm tiefen Einschnitt. Das abfließende Blut sollte alle 10 sek. mit einem Filterpapier aufgesaugt werden. Dabei darf die Schnittstelle nicht berührt oder das Blut abgewischt werden. Die Zeit bis zum Stehen der Blutung wird gemessen (Couto 1995; Nelson u. Couto 1998; Kohn u. Giger 2001). Referenzbereich: < 4 min., meist steht die Blutung nach etwa 2,5 min. (Kohn 2004). Jergens et al. gaben für den Hund einen Referenzbereich zwischen einer Minute 40 Sekunden und vier Minuten und zehn Sekunden an (Jergens et al. 1987). Eine Verlängerung der Blutungszeit bei adäquater Thrombozytenzahl bringt eine Thrombozytenfunktionsstörung oder aber eine deutliche Verminderung des Willebrand-Faktors im Rahmen einer Willebrand-Erkrankung zum Ausdruck (Mischke u. Nolte 1999). Brooks und Catalfamo berichten über eine 100 %-ige Sensitivität der buccal mucosal bleeding time, um primäre Gerinnungsstörungen zu diagnostizieren (Brooks u. Catalfamo 1993). In einer Studie von Callan und Giger war bei sieben Hunden mit Willebrand-Faktormangel die buccal mucosal bleeding time verlängert (Callan u. Giger 2001). Eine normale Schleimhautblutungszeit schließt einen Willebrand-Faktormangel jedoch nicht aus (Bruce 1989). Außerdem ist die Schleimhautblutungszeit bei einem Problem der plasmatischen Gerinnung normal, da für eine kapilläre Blutgerinnung Fibrinbildung nicht erforderlich ist (Giger 2004). Diese beiden Methoden bieten einen schnellen Überblick über den Gerinnungsstatus ohne großen technischen Aufwand (Barthels u. Poliwoda 1998).

3.3 Willebrand-Faktor

Bei Verdacht auf eine Willebrand-Erkrankung sollte ergänzend die Messung des *Willebrand-Faktors* in Speziallaboratorien mittels enzymimmunologischer oder immunoelektrophoretischer Methoden erfolgen, wobei auch Testkits aus der Humanmedizin wegen Kreuzreaktivität der Antikörper verwendet werden können (Mischke u. Nolte 1999). Vor allem beim vererbten Willebrand-Faktormangel ist dieser Antigen-Test nicht zufriedenstellend, da Träger, wie gesunde Hunde, Konzentrationen im unteren Referenzbereich besitzen können. Wichtig wäre es aber, diese Träger von der Zucht auszuschließen, um diese lebensbegrenzende Erkrankung sinnvoll bekämpfen zu können (van Oost et al. 2004). Aus diesem Grund sind für verschiedene Hunderassen DNA-Tests entwickelt worden und nun

erhältlich (VetGen, AnnArbor, MI). Kramer et al. untersuchten mittels PCR-Diagnostik den vererbaren Typ 2 des Willebrand-Faktormangels bei einer Linie des Deutschen Kurzhaarpointers. Sie zeigten, dass die PCR-Diagnostik erfolgreich selektiert und hilft, merkmalsfrei Nachkommen zu züchten (Kramer et al. 2004). Bernard et al. untersuchten den vererbaren Typ III des Willebrand-Faktormangels bei Dänischen Kooikerhunden. Sie deckten mittels PCR-Diagnostik eine homozygote Mutation auf dem Willebrand-Faktor-Gen auf (van Oost et al. 2004).

3.4 Schistozyten

Im Blutaussstrich sind bei 70 % der Hunde mit einer Verbrauchskoagulopathie fragmentierte Erythrozyten (Fragmentozyten, **Schistozyten**) nachweisbar (Feldmann et al. 1981; Feldman et al. 2000). Sie entstehen, wenn rote Blutkörperchen in der Mikrozirkulation gegen Fibrinfäden prallen (Mischke u. Nolte 1992). Bateman und Mitarbeiter stellten hingegen fest, dass die Anzahl der Schistozyten wenig geeignet ist, eine DIC zu diagnostizieren. Schistozyten sind nicht spezifisch für eine DIC. Man kennt weitere Erkrankungen, bei denen fragmentierte Erythrozyten im Blutbild auftreten (z.B. Heinz-Körper-Anämie, Eisenmangel). Nur in vier von 59 an DIC erkrankten Hunden konnte eine deutlich erhöhte Anzahl Schistozyten gefunden werden (Bateman et al 1999).

3.5 activated clotting time (ACT)

Ein ebenso unter Praxisbedingungen leicht durchzuführendes Verfahren, mit dem das intrinsische Gerinnungssystem und die gemeinsame Endstrecke überprüft werden können, stellt der **ACT-Test (activated clotting time test)** dar. Er misst die Zeit der Fibringerinnselbildung *in vitro* nach Aktivierung einer als Oberflächenaktivator wirkenden Substanz (Dermaton-Erde), welche wiederum den Faktor XII des intrinsischen Systems aktiviert.

Hierzu werden 2,0 ml frisch punktiertes venöses Blut in das vorgewärmte Röhrchen gegeben und die Zeit gemessen, nach welcher es zur ersten Gerinnselbildung kommt. Es ist darauf zu achten, dass die Vene scharf und nur einmal punktiert wird und erste Tröpfchen Blut verworfen werden, um eine vorzeitige Aktivierung des intrinsischen Systems und die Kontamination der Probe mit dem

Faktor III zu vermeiden (Bruce 1989). Die Zeitmessung beginnt, sobald das Blut in das Röhrchen fließt. Nach einmaligem Mischen wird das Röhrchen für 30 Sekunden in der Hand gehalten und danach alle zehn Sekunden gedreht und dabei auf erste Anzeichen einer Gerinnungsbildung geachtet. Referenzbereich: 60 - 105 sek. beim Hund (Couto 1995; Heinichen u. Geldner 1997; Kohn u. Giger 2001; Giger 2004), 64 – 95 sek. bei 37 °C und 60 – 125 sek. bei Raumtemperatur (Jacobs et al. 2000). In seltenen Fällen können die Gerinnungszeiten bei einer DIC jedoch auch normal oder sogar verkürzt sein. Dies beruht auf der Anwesenheit von voraktivierten zirkulierenden Gerinnungsfaktoren oder einer kompensatorischen Steigerung der Gerinnungsfaktorproduktion (Heinichen u. Geldner 1997). Die ACT wird in der Humanmedizin überwiegend zur Heparintherapieüberwachung eingesetzt (Barthels u. Poliwoda 1998; Tseng et al. 2001) und bietet keine zusätzlichen Informationen, wenn man die Möglichkeit hat, die aPTT zu untersuchen (Tseng et al. 2001). Bateman et al. verglichen bei 52 gesunden und 59 klinisch an DIC erkrankten Hunden die ACT mit der aPTT und kamen zu dem Ergebnis, dass die ACT nicht mit den Ergebnissen der aPTT übereinstimmt und die ACT erst ab 150 sek. eine DIC wahrscheinlich macht (Bateman et al. 1999).

3.6 Plasmatisches Gerinnungssystem

Zur Überprüfung des *plasmatischen Gerinnungssystems* werden nach wie vor überwiegend klassische Gerinnungsmethoden angewendet. Diese Screening-Tests können unter Praxisbedingungen mit relativ geringem materiellen und zeitlichen Aufwand durchgeführt werden.

Mit den Gruppentests aktivierte partielle Thromboplastinzeit (aPTT), Quick-Test und Thrombinzeit (TZ) lässt sich das gesamte Gerinnungssystem mit Ausnahme der Faktor XIIIa-Aktivität überprüfen (Mischke u. Nolte 1991; Mischke u. Nolte 2000). Eine Verlängerung einer dieser Zeiten zeigt eine Funktionsstörung im exogenen und/oder endogenen Gerinnungssystem und damit einen Mangel der entsprechenden Faktoren (Mischke u. Nolte 1992) an. Daran lässt sich eine gezielte weiterführende Gerinnungsdiagnostik anschließen (Mischke u. Nolte 1991).

3.6.1 Quick-Test (Prothrombinzeit, PTZ, Thromboplastinzeit)

Das Testprinzip der *Prothrombinzeit* beruht auf der Nachahmung des Ablaufs der exogenen Gerinnungskaskade. Die Zugabe von Gewebethromboplastin und Kalziumionen zum Plasma bewirkt über das extrinsische System die Umwandlung von Prothrombin in Thrombin, wodurch im zweiten Schritt Fibrin aus Fibrinogen entsteht (Barthels u. Poliwoda 1998; Mischke u. Nolte 1999). Der Quick-Test untersucht die Faktoren VII, X, V, II und I (Fibrinogen). Wenn einer dieser Faktoren weniger als 30 % seiner normalen Plasmaaktivität besitzt, verlängert sich diese Zeit. Im Frühstadium einer dekompensierten DIC kann der Quick-Wert auch mal kürzer sein als der Referenzbereich (Feldman et al. 2000).

Im Quick-Test und seinen Varianten wird die Zeit (in sek.) vom Augenblick der Zugabe von Thromboplastin und Kalzium zum Plasma bis zur erfassbaren Fibrinbildung gemessen. Die verwendeten Gewebethromboplastine wirken aufgrund der verschiedenen Empfindlichkeiten unterschiedlich auf die Aktivität der Faktoren II, VII und X. Die Messergebnisse, ermittelt mit verschiedenen Tests und unterschiedlichen Thromboplastinen, sind also nicht miteinander vergleichbar (Barthels u. Poliwoda 1998). Eine Übersicht über die Referenzbereiche unterschiedlicher Tests gibt Tabelle 1.

Durch die beim Hund gegenüber dem Menschen physiologisch teilweise um ein Vielfaches höhere Aktivität einzelner Gerinnungsfaktoren werden insbesondere beim Quick-Wert, aber auch bei der aPTT, deutlich kürzere Gerinnungszeiten gemessen, unabhängig vom verwendeten Reagenz (Feingold et al. 1986; Mischke u. Nolte 1991; Mischke u. Nolte 1992). Fatale Folgen kann dies mit sich bringen, wenn bei der Messung in einem humanmedizinischen Labor bei der Ergebnisinterpretation ein Referenzbereich für den Menschen zugrunde gelegt wird (Mischke u. Nolte 1999). Hinzu kommt, dass aufgrund deren Bedeutung für die Überwachung der oralen Antikoagulantientherapie das Ergebnis zumeist nicht in Form der Gerinnungszeit, sondern nach Vergleich mit einem Standard als Prozent Aktivität der Norm (%), Prothrombinratio (Quotient zur Normalkontrolle) oder International Normalized Ratio (Prothrombinratio, korrigiert mit der Empfindlichkeit des Reagenzes) angegeben wird. Ein Messergebnis, das beim Vergleich mit einer Hundeeichkurve eine deutlich verminderte Gerinnungsaktivität erkennen lässt, entspricht aber nach fälschlicherweise erfolgtem Ablesen von

einer Humanreferenzkurve einem Normalbefund. Hieraus folgt, dass das Ergebnis des Quick-Wertes aus einem Labor, in dem normalerweise Humanblut untersucht wird, insbesondere wenn sie in standardisierter Form angegeben werden, kritisch zu hinterfragen ist. Stets sollte eine Angabe als Gerinnungszeit und die Übermittlung des verwendeten Reagenzes gefordert werden (Mischke u. Nolte 1999).

Tabelle 1: Referenzbereiche für die mit verschiedenen kommerziellen Reagenzien gemessene Thromboplastinzeit beim Hund an einem Koagulometer nach Schnitger und Gross (Mischke u. Nolte 1999)

<i>Handelsname</i>	<i>Hersteller (Bezugsquelle)</i>	<i>Referenzbereich (sek.)</i>
<i>Innovin[®]</i>	Dade Behring Marburg GmbH, Marburg	5,6 - 7,5
<i>Neoplastin[®] Plus</i>	Roche Diagnostics GmbH, Mannheim	6,5 - 8,8
<i>Thromboplastin-IS</i>	Dade Behring Marburg GmbH, Marburg	6,3 - 7,7
<i>Thromboplastin-M</i>	Sigma Chemie GmbH, Deisenhofen	6,5 - 8,5
<i>Thromborel[®] S</i>	Dade Behring Marburg GmbH, Marburg	5,8 - 8,0

Indikationen zur Prothrombinzeitbestimmung nach Mischke (1999c):

- globaler Screening-Test des exogenen Gerinnungssystems
- Verlaufskontrolle der Verbrauchskoagulopathie
- bei hepatogen bedingten Gerinnungsstörungen
- als Verlaufskontrolle einer durch Vitamin-K-Mangel induzierten Koagulopathie (v.a. Cumarinintoxikation)

Tabelle 2: Referenzbereiche des Quick-Wertes beim Hund

<i>Autoren</i>	<i>Referenzbereich (sek. oder Aktivität in %)</i>
<i>Mischke 1999c</i>	75 – 130 %
<i>Mischke u. Nolte 1999</i>	6,5 – 8,8
<i>Jacobs et al. 2000</i>	9,0 – 14,0
<i>Thromboplastin C, Dade</i>	
<i>Giger 2004</i>	12,0 – 16,0

3.6.2 Optimierter Quick-Test

Die kurze In-vitro-Gerinnungszeit, die sich mit den für Humanplasma entwickelten Testsystemen bei der Messung von Hundeplasma ergibt, lässt sich durch die höhere Aktivität verschiedener Gerinnungsfaktoren beim Hund im Vergleich zum Menschen erklären. Die Aktivität von Faktor V und Faktor VIII:C ist bei gesunden Hunden 9,3 und 7,9 Mal höher als beim Menschen (Mischke 2001). Nur schwere Gerinnungsstörungen führen zu einer deutlichen Verlängerung in diesem Testsystem (Mischke u. Nolte 1999). Um den Test für die Messung des Quick-Wertes beim Hund zu optimieren, strebte Mischke eine Verlängerung der Gerinnungszeit und damit eine Empfindlichkeitssteigerung an. Dies ist durch Vorverdünnen des Testplasmas gelungen. Extern zugesetztes Fibrinogen (Humanes Fibrinogen, Haemochrom Diagnostica GmbH, Essen) gewährleistet eine ausreichende Fibrinbildung und ermöglicht damit deren exakte messtechnische Erfassung. Dies erlaubt auch bei einer schweren akuten Verbrauchskoagulopathie mit sehr niedriger Fibrinogenkonzentration eine Verlaufskontrolle mit Hilfe des optimierten Quick-Tests (Mischke u. Nolte 1997). Referenzbereich: 16 - 27 Sekunden (Regel 2002).

3.6.3 Aktivierte partielle Thromboplastinzeit (aPTT)

Bei der Messung der *aPTT* läuft die Gerinnungskaskade über den endogenen Aktivierungsweg ab. Das mit dem Zitratplasma vermischte Aktivatorreagenz enthält neben einem Oberflächenaktivator (z.B. Kaolin, Silikat, Ellagsäure) eine Phospholipidkomponente als Plättchenfaktor-3-Ersatz, damit die Gerinnungszeit unabhängig von der im Zitratplasma verbliebenen Thrombozytenzahl wird (Bruce 1989; Barthels u. Poliwoda 1998; Mischke u. Nolte 1999). Die aPTT untersucht die Aktivität der Faktoren XII, XI, IX, VIII, X, V, II und die Fibrinogenkonzentration (Mischke u. Nolte 1999; Feldmann et al. 2000). Die Reaktionszeit ist auch abhängig von der Aktivität des Hochmolekulargewichtskininogens, des Präkallikreins und hemmenden Einflussfaktoren wie Fibrin(ogen)spaltprodukte, Heparin, Antikörper gegen Gerinnungsfaktoren und Phospholipide (Mischke u. Nolte 1999). Man misst die Zeit (in sek.) von der Zugabe des Startreagenzes bis zur Ausbildung eines Fibringerinnsels. Referenzbereiche sind in den Tabellen 3 und 4 aufgelistet.

Eine verlängerte aPTT deutet auf eine Aktivität von weniger als 30 % der normalen Plasmaaktivität eines dieser Faktoren hin (Feldman et al. 2000). Mischke testete die Empfindlichkeit sechs verschiedener kommerzieller aPTT-Reagenzien gegenüber dem Faktor VIII:C und Faktor IX und überprüfte damit die Aussagekraft der aPTT aus kaninem Plasma mit für den Menschen konzipierten Testkits. Er kam zu dem Ergebnis, dass, im Gegensatz zum Quick-Wert, die Messung der aPTT nach der für den Menschen optimierten Testvorschrift auch beim Hund eine ausreichende Einzelfaktorsensitivität besitzt, sofern ein empfindliches Reagenz verwendet wird (z.B. Pathrombin[®], Dade Behring Marburg GmbH, Marburg) (Mischke 1999b; Mischke 2000a).

Tabelle 3: Referenzbereiche für die mit verschiedenen kommerziellen Reagenzien gemessene aktivierte partielle Thromboplastinzeit beim Hund mit dem Koagulometer nach Schnitger und Gross (Mischke u. Nolte 1999)

<i>Handelsname</i>	<i>Hersteller (Bezugsquelle)</i>	<i>Referenzbereich (sek.)</i>
<i>Actin[®]-FS</i>	Dade Behring Marburg GmbH, Marburg	9,5 – 13,5
<i>APTT</i>	Sigma Chemie GmbH, Deisenhofen	10,8 – 13,5
<i>Dapttin</i>	Progen Biotechnik GmbH, Immuno-Diagnostika, Heidelberg	12,8 – 17,5
<i>Pathrombin[®]</i>	Dade Behring Marburg GmbH, Marburg	14,0 – 18,5
<i>PTT-Reagenz</i>	Roche Diagnostics GmbH, Mannheim	10,5 – 13,5

Indikationen zur Messung der aPTT nach Mischke (1999c):

- Screening-Test des exogenen Gerinnungsystems
- zur Überwachung der Heparintherapie
- zur unspezifischen Überwachung einer Hyperkoagulabilität
- als präoperative Kontrolle

Tabelle 4: Referenzbereiche der aPTT beim Hund

<i>Autoren</i>	<i>Referenzbereich (sek.)</i>
<i>Mischke u. Nolte 1999 (PTT Reagenz, Roche Diagnostics GmbH)</i>	10,5 – 13,5
<i>Jacobs et al. 2000 (Actin activated Cephaloplastin, Dade)</i>	< 20
<i>Giger 2004 (SCA 2000 Instrument)</i>	12,0 – 22,0 (42,0 – 110,0)
<i>Mischke 1999c (Pathrombin® Fa. Behring, Marburg)</i>	14,5 – 19,0
<i>Mischke 1999c (PTT-Reagenz Fa. Boehringer Mannheim)</i>	10,0 – 13,1

3.6.4 Thrombinzeit (TZ)

Zur Messung der *Thrombinzeit* wird ein Thrombin enthaltendes Reagenz zum Zitratplasma gegeben. Die Fibrinbildungszeit ist hierbei abhängig von Störgrößen der Thrombin-Fibrinogen-Interaktion (Fibrinogen- und Fibrinospaltprodukte, Heparin) und der Fibrinpolymerisation (Heparin) sowie der Fibrinogenkonzentration (Barthels u. Poliwoda 1998; Mischke u. Nolte 1999). Da der von der Thrombinzeit erfasste Bereich von der herkömmlich gemessenen Prothrombinzeit und der aPTT mit erfasst wird, erübrigt sich ihre Messung, wenn der Quick-Wert und die aPTT im Referenzbereich liegen. Bei Verlängerung der aPTT oder beider Tests erlaubt die ergänzende Messung der Thrombinzeit bereits eine bessere Einordnung des Messergebnisses und teilweise bereits das Stellen einer Diagnose und ansonsten die gezielte Einleitung weiterführender Untersuchungen (Mischke u. Nolte 1999).

Tabelle 5: Referenzbereiche für die mit verschiedenen kommerziellen Reagenzien gemessene Thrombinzeit beim Hund mit dem Koagulometer nach Schnitger und Gross (Mischke u. Nolte 1999)

<i>Handelsname</i>	<i>Hersteller (Bezugsquelle)</i>	<i>Referenzbereich (sek.)</i>
<i>Test-Thrombin (3 I.U./ml)</i>	Dade Behring Marburg GmbH, Marburg	15,0 - 20,0
<i>Test-Thrombin (6 I.U./ml)</i>	Dade Behring Marburg GmbH, Marburg	9,5 - 13,0
<i>Thrombin Time Reagent</i>	Sigma Chemie GmbH, Deisenhofen	10,5 - 14,0
<i>Thrombin-Reagenz</i>	Roche Diagnostics GmbH, Mannheim	14,0 - 18,0
<i>Thrombin Reagenz</i>	Progen Biotechnik GmbH, Immuno-Diagnostika, Heidelberg	13,4 - 18,0
<i>Thromboclotin</i>	Dade Behring Marburg GmbH, Marburg	14,5 - 21,5

Indikation zur Bestimmung der Thrombinzeit nach Mischke (1999c):

- als Suchtest bei Verdacht auf schwere Fibrinogenmangelzustände
- andere Fibrinbildungsstörungen
- wenn der Quick-Wert und aPTT-Wert außerhalb des Referenzbereichs liegen.
- alternativ zur aPTT zur Verlaufskontrolle einer Heparintherapie

Tabelle 6: Referenzbereiche der Thrombinzeit beim Hund

<i>Autoren</i>	<i>Referenzbereich (sek.)</i>
<i>Mischke u. Nolte 1999 (Thrombin Reagenz von Roche)</i>	14,0 – 18,0
<i>Jacobs et al. 2000 Thrombostat, Parke-Davis</i>	8,3 – 13,8
<i>Giger 2004</i>	10,0 – 20,0

3.7 Bestimmung von Einzelfaktoren

Die Bestimmung von *Einzelfaktoren* findet nicht routinemäßig statt. Sie ist aber zur Diagnose angeborener Hämostasestörungen (Hämophilie A: Faktor VIII:C; Hämophilie B: Faktor IX; Faktor VII-Mangel), aber auch zur Abgrenzung von Vitamin K abhängigen (Faktoren II, VII, IX, X) von nicht Vitamin K abhängigen (Faktor V) Gerinnungsstörungen bisweilen indiziert (Mischke u. Nolte 1999). Die Aktivität der Gerinnungsfaktoren II, VII, und X weicht jedoch beim Hund deutlich von den Verhältnissen beim Menschen ab (Mischke 1994). Zur Bestimmung wird in der Regel die für Humanplasma optimierte Testanleitung verwendet (Lutze u. Kutschmann 1985; Oetjen 1992). Mischke optimierte die Aktivitätsbestimmung der Faktoren II, V, VII und X, indem er die Plasmaproben verdünnte und damit die beim Hund vielfach höhere Aktivität der Faktoren besser messen konnte. Auch bei sehr hohen Probenverdünnungen (Faktor VII: 1:40; Faktor II und X: 1:80 und Faktor V: 1:160) waren die Ergebnisse gut reproduzierbar (Mischke 1994). Desweiteren fand Mischke in einer anderen Studie heraus, dass der aPTT-Test als Screening-Test für die Hämophilie A beim Hund durchaus geeignet ist (Mischke 1993). Verschiedene Autoren nehmen an, dass beim Hund im Vergleich zum Menschen auch in vitro die Gerinnungskaskade schneller abläuft und damit das Erkennen eines geringfügigen Einzelfaktorendefizits erschwert bzw. unmöglich macht (Mischke u. Nolte 1991; Oetjen 1992). Insbesondere wurde angeführt, dass die Globalmethode zu unempfindlich ist, um heterozygote Trägerinnen der Hämophilie A sicher zu erkennen (Green 1989). Jedoch zeigte Mischke, dass durch die für den Menschen optimierte Methodik ein geringer Faktor-VII:C-Aktivitätsmangel durch die aPTT auch beim Hund sicher angezeigt wird (Mischke 1993).

3.8 Fibrinogenkonzentration

Die Messung der *Fibrinogenkonzentration* ist im Rahmen der Hämostasediagnostik seltener erforderlich als vielfach angenommen. Wertvoll ist sie insbesondere zur Verlaufskontrolle einer durch eine deutliche Verlängerung der Thrombinzeit angezeigten Verbrauchskoagulopathie mit ausgeprägter Hyperfibrinolyse (Mischke u. Nolte 1999). Auf der anderen Seite beschreiben Feldman et al. den Fibrinogenwert als keinen sensitiven Screening-Test, um die Diagnose DIC stellen zu können. Nur 61 % der klinisch an DIC erkrankten Hunde hatten

einen erniedrigten Fibrinogenwert. Er vermutet die Ursache darin, dass Fibrinogen ein Akute-Phase-Protein ist (Feldmann 1981). Es besitzt eine erheblich steigerbare Syntheserate und ist daher erst bei schwersten Verlaufsformen einer Verbrauchskoagulopathie mit ausgeprägter Hyperfibrinolyse vermindert (Mischke 2000b). Bei einer vorhandenen Entzündung ist der Fibrinogenlevel im Blut erhöht, bei nachfolgender DIC senkt sich dann der Wert in den Referenzbereich. Ebenso kann eine gesteigerte Bildung von Fibrinogen in der Leber, kombiniert mit Stress, Werte im Referenzbereich (oder sogar erhöhte Werte) zeigen, trotz vorhandener systemischer Fibrinolyse (Feldmann 1981). Auch die Untersuchungen von Bateman et al. zeigten, dass nur wenige an DIC erkrankte Hunde eine Hypofibrinogenämie zeigten (Bateman et al. 1999). Es gibt mehrere Methoden, Fibrinogen zu bestimmen. Die gebräuchlichste ist die Bestimmung nach Clauss, die nach Untersuchungen von Mischke u. Menzel auch das am besten geeignete Routineverfahren zur Bestimmung von Fibrinogen beim Hund ist (Mischke u. Menzel 1994).

Thrombin ist das entscheidende Enzym des Gerinnungsablaufs, kann aber wegen seiner kurzen Halbwertszeit bisher quantitativ nicht nachgewiesen werden (Slappendel 1988; Mischke u. Nolte 1992). Als wichtige Indikatoren der Thrombinwirkung bestimmt man die Konzentration spezifischer Reaktionsprodukte wie Fibrinmonomerkomplexe, Fibrinopeptide oder Thrombin-Antithrombinkomplexe (Mischke u. Nolte 1992).

3.9 Fibrinmonomerspiegel

Für die routinemäßige Messung erhöhter *Fibrinmonomerspiegel* steht ein kommerziell erhältlicher und einfach durchführbarer Agglutinationstest (FM-Test, Boehringer, Mannheim) zur Verfügung (Slappendel 1988; Mischke u. Nolte 1992; Mischke u. Nolte 1999). Das Plasma gesunder Hunde führte nach Slappendel (1988) stets zu einem negativen Testergebnis, wobei Hiller (1984) auch bei klinisch gesunden Hunden regelmäßig leicht positive Resultate fand. Ein funktioneller spektrophotometrischer Test (Coaset[®] Fibrinmonomer, Kabi Diagnostica, Pharmacia Biosystems, Freiburg; lösliches Fibrin, Dade Behring Marburg GmbH, Marburg; Coatest[®] soluble fibrin, Fa. Haemochrom Diagnostika GmbH, Essen) ist methodisch aufwendiger, liefert jedoch quantitative Ergebnisse

und ist für die Anwendung beim Hund geeignet (Mischke u. Nolte 1992; Mischke u. Nolte 1999).

3.10 Fibrinopeptid A und Thrombin-Antithrombinkomplex

Die Bestimmung des *Fibrinopeptids A* und des *Thrombin-Antithrombin-komplexes* mittels ELISA, HPLC etc. bleibt bisher noch der humanmedizinischen Labordiagnostik überlassen, da der zeitliche und methodische Aufwand zu groß ist.

3.11 Thrombelastograph und Resonanzthrombograph

Ebenso stehen Spezialgeräte wie *Thrombelastograph* und *Resonanz-thrombograph* nur größeren Laboreinrichtungen zur Verfügung. Sie können vorteilhaft zur Diagnostik, insbesondere aber zur Verlaufskontrolle von Verbrauchskoagulopathien eingesetzt werden (Mischke u. Nolte 1992). Die Resonanzthrombographie kann jedoch bei einem Hund im Hinblick auf eine Thrombozytopenie nicht als alleiniger Screening-Test verwendet werden, stellten Adamik und Mischke in einer Studie fest (Adamik u. Mischke 1998).

3.12 Antithrombin III (AT III)

Unter den Inhibitoren des Blutgerinnungssystems besitzt vor allem das *Antithrombin III* im Rahmen der Heparintherapie und zur Diagnose einer Verbrauchskoagulopathie wesentliche Bedeutung (Mischke u. Nolte 1999). AT III ist ein α_2 -Globulin, das in der Leber (Gulrich 1982; Fair und Bahnak 1984) und in den Endothelzellen (Chan und Chan 1979) synthetisiert wird und dessen inhibitorische Wirkung in der Neutralisation von Thrombin und des Faktors Xa liegt (Rosenberg 1987; Feldmann et al. 2000). Aber auch andere Serinproteasen, die im Koagulationsprozess entstehen wie IXa, XIa, XIIa, Plasmin und Kallikrein, werden in geringerem Maße neutralisiert (Bick et al. 1980; Feldmann et al. 1981; Bick 1982; Feldman et al. 2000). Zwischen AT III und den genannten Faktoren werden irreversible Komplexe gebildet. Bei Anwesenheit von Heparin erhöht sich die Bindungsfähigkeit um das 1000-fache. Heparin enthält eine spezifische Pentasaccharideinheit, welche für die AT III-Bindung erforderlich ist und bindet an verschiedenen Stellen des AT III-Moleküls.

Physiologischerweise ist an Oberflächen von Endothelzellen Glukosaminoglykan-Heparansulfat zu finden, welches ebenfalls dieses Pentasaccharid enthält und dadurch auch AT III aktivieren kann (Mammen 1998).

Zur Messung der Antithrombin III-Aktivität werden heute meistens chromogene Substrate herangezogen, wofür fertige Test-Kits angeboten werden. In Abhängigkeit vom gewählten Reagenz kann der Test nach der beigefügten Anleitung durchgeführt werden, es muss jedoch die höhere AT III-Aktivität des Hundes gegenüber der des Menschen beachtet werden (Mischke u. Nolte 1999). Referenzbereiche verschiedener Autoren finden sich in Tabelle 7.

Ein zu niedriger AT III-Wert im Plasma kann mehrere Ursachen haben. Der Mangel kann angeboren oder erworben sein (Mammen 1998). Der erworbene AT III-Mangel wird wiederum in drei Ursachen eingeteilt, die allein oder in Kombination auftreten können. Zum einen kann es sich um eine Synthesestörung handeln, die bei allen Lebererkrankungen auftreten kann. Eine weitere Ursache, ein vermehrter Verlust von AT III, kann durch das nephrotische Syndrom und den damit einhergehenden Verlust über die Niere, über intestinale Eiweißverluste (sehr selten) oder über eine erhöhte Gefäßpermeabilität und das Ausscheiden von AT III zusammen mit Proteinen in die extravasalen Kompartimente entstehen. Eine letzte Ursache stellt ein erhöhter Verbrauch von AT III dar. Dies kann durch eine Sepsis, eine DIC und nach chirurgischen Eingriffen entstehen (Gulrich 1982; Mammen 1998). Ein erniedrigter AT III-Plasma-Wert ist also nicht spezifisch für eine DIC, jedoch zeigten verschiedene Studien, dass bei klinisch an DIC erkrankten Patienten die AT III-Aktivität herabgesetzt ist (Bick et al. 1980; Feldman et al. 1981; Slappendel 1988; Mammen 1998). Bick et al. bestätigen in ihrer Studie, dass 89 % der an DIC erkrankten Hunde zu niedrige AT III-Werte hatten und unter Heparintherapie diese wieder signifikant angestiegen sind (Bick et al. 1980). Dieser Test ist geeignet zur frühen Diagnostik einer akuten DIC (Bick et al. 1980; Feldman 1981; Slappendel 1988) und für die Therapieüberwachung.

Tabelle 7: Referenzwerte der AT III-Aktivität beim Hund

<i>Autoren</i>	<i>Aktivität (%)</i>
<i>Jacobs et al. 2000</i> <i>(AT III chromogenic substrate, Diagnostica Stago)</i>	80 - 136
<i>Feldman et al. 1981</i>	89 - 108
<i>Bick et al. 1980</i>	85 - 116
<i>Mischke 1999c</i>	82 - 116

Geringe Bedeutung zur Diagnose oder Differentialdiagnose von Hämostasestörungen in der Tiermedizin haben die Euglobulinlysezeit oder die Bestimmung der Plasminogen- oder Plasmininhibitoraktivität (Mischke u. Nolte 1999).

Zur Überprüfung des Fibrinolyseystems gibt es einfache in der Praxis anzuwendende Latex-Agglutinationstests zur Bestimmung der **Fibrinogenspaltprodukte** (FSP) oder **D-Dimere**.

Auf deren Entstehung wurde in Kapitel 2.2 (Pathophysiologie) ausführlich eingegangen.

3.13 Fibrinogenspaltprodukte (FSP)

Die auf dem Markt erhältlichen Tests kommen aus der Humanmedizin und die zur Untersuchung verwendeten Antikörper sind demnach gegen humane FSP-Fragmente gerichtet. Ob diese Tests nun eins zu eins auf das Tier, explizit den Hund, übertragen werden können, untersuchten verschiedene Autoren:

Spanuth und Amiral testeten den FDP-Test von Boehringer, Mannheim, und stellten nicht nur fest, dass der Test unter Routinebedingungen zuverlässig zur Bestimmung von FSP einsetzbar ist, sondern bestätigten auch die äquivalente Empfindlichkeit gegenüber den unterschiedlichen Fibrinogenabbauprodukten und deren untere Nachweisgrenze von 2 µg/ml Fibrinogenäquivalent. Auch eine Verlaufskontrolle bei Patienten unter Heparintherapie kann mit diesem Test durchgeführt werden. Eine Heparinkonzentration bis zu 2 UPS-E/ml hat keinen Einfluss auf das Testergebnis (Spanuth u. Admiral 1984).

Wolling und Mischke bestätigten dies mit der Untersuchung der Kreuzreaktivität zwischen der im Latextest enthaltenen anti-(human-)FSP-D- und E-Antikörper gegenüber kaninem Fibrinogen und kaninem FSP. Ihr Ergebnis war, dass der Latex-Agglutinationstest zur semiquantitativen Messung kaniner FSP geeignet ist, jedoch die etwas geringere Nachweisempfindlichkeit (3 µg/ml) und die höhere Ungenauigkeit durch die verminderte Empfindlichkeit gegenüber kaninen FSP-D-Antikörper berücksichtigt werden müssen (Wolling u. Mischke 1995).

Stokol u. Mitarbeiter untersuchten die Sensitivität und Spezifität von drei kommerziellen Serum-FDP-Tests und einem Plasma-FSP-Test an 30 gesunden Hunden und 20 Hunden mit DIC. Sie erkannten, dass die Tests zur Bestimmung von FSP im Serum und im Plasma bei Hunden genau wie beim Menschen eingesetzt werden können. Zur damals gebräuchlichen Bestimmung der FSP aus dem Serum bescheinigten sie der Bestimmung aus dem Plasma eine gute Alternative (Stokol u. Mitarbeiter 1999).

Eine Menge weiterer Studien (Caldin u. Mitarbeiter 1998; Stokol u. Mitarbeiter 2000; Boisvert u. Mitarbeiter 2001; Scott-Moncrieff u. Mitarbeiter 2001) zeigte jedoch, dass ein Plasma-FSP-Test (FDP-Plasma; Diagnostica Stago, Parsippany, NJ) zur Diagnose einer DIC oder Thrombembolie (Boisvert u. Mitarbeiter 2001) bei Hunden eine höhere Sensitivität als der Serum-FSP-Test zeigt.

3.14 D-Dimere

Der Nachweis von D-Dimeren wird mit immunologischen Methoden geführt. Dabei werden monoklonale Antikörper, die gegen die Epitope der D-Dimere gerichtet sind, verwendet. Die Antikörper finden die D-Dimere zwischen den X-Oligomeren und kreuzreagieren nicht mit den FSP. Außerdem kann die Untersuchung auf D-Dimere im Citratplasma durchgeführt werden.

Die D-Dimer-Tests basieren auf Agglutination (Latextest oder immunoturbidimetrische Analyse) oder ELISA-Technologie mit vielen verschiedenen Testsets aus der Humanmedizin (Monreal 2003; Stokol 2003).

Es gibt drei unterschiedliche Tests basierend auf der Agglutination: Die Erythrozyten-Agglutination, die Latex-Agglutination und die Immunoturbidimetrie. Beim Hund wird überwiegend die Latex-Agglutination verwendet. Dieser Test beinhaltet mit Antikörper gegen D-Dimere beladene Latexpartikel. Wird das Patientenplasma mit den Partikeln gemischt, reagieren die D-Dimere mit

den Antikörpern und zeigen eine deutlich sichtbare Agglutinationsreaktion. Die Ergebnisse der Tests können sowohl qualitativ als auch semiquantitativ ausgewertet werden. Bei der semiquantitativen Auswertung werden Plasma-verdünnungen angesetzt und dann untersucht, bei welcher Verdünnung noch eine deutlich sichtbare Agglutination auftritt. Die kommerziell erhältlichen Latex-Agglutinationstests beinhalten Antikörper gegen menschliche D-Dimere. Einige dieser Antikörper reagieren nicht mit D-Dimeren vom Hund und können deshalb nicht verwendet werden. Dies gilt ebenso für Pferde und Katzen (Stokol 2003). Andere Tests sind auch spezifisch für kanine D-Dimere. Die Vorteile eines Latextests liegen bei der einfachen Anwendung und Interpretation. Sie sind dadurch auch als Überwachungstest für Risikopatienten anwendbar und der Test ist relativ kostengünstig (Stokol 2003; Monreal 2003). Die Hauptnachteile liegen in der semiquantitativen Untersuchung, da er subjektive Ergebnisinterpretationen zulässt und weniger sensitiv ist als die ELISA-Technologie oder das immunoturbidimetrische Verfahren (Stokol 2003).

Stokol u. Mitarbeiter untersuchten die Sensitivität und Spezifität von Plasma-Latex-Agglutinationstests und bestimmten dazu D-Dimer-Konzentrationen bei 20 Hunden mit DIC und 30 gesunden Hunden. Anschließend verglichen sie die Ergebnisse mit denen der FSP-Bestimmung. Sie zeigten, dass der Plasma-Latex-Agglutinationstest ein sensitiver (83 - 100 %) und spezifischer (83 - 100 %) Test für die Diagnostik einer DIC ist (Stokol, Brooks et al. 2000). Diquélou und Guefli verglichen drei D-Dimer-Tests: Einmal der D-Di-Test, ein semiquantitativer Latextest der Firma Diagnostica Stago, dann der Accuclot-D-Dimer-Test, ein ebenfalls semiquantitativer Latextest der Firma Sigma-Aldrich und den Staliatest-D-Di, ein quantitativer immunoturbidimetrischer Test der Firma Diagnostica Stago. Es stellte sich heraus, dass der D-Di-Test ungeeignet zur Diagnostik von D-Dimeren bei Hunden ist. Die beiden anderen Tests gaben einheitliche Ergebnisse, so dass diese Tests zur Diagnostik bei Hunden eingesetzt werden können (Diquélou und Guefli 1999).

Immunoturbidimetrische Tests benutzen ebenso antikörperbehaftete Partikel, die mit den Plasma-D-Dimeren reagieren und eine Trübungsänderung im Plasma hervorrufen, die mit einem automatisierten Analysegerät abgelesen werden kann.

Sie sind quantitativ, sensitiv, automatisiert und weniger anfällig für technische Fehler als der Latex-Agglutinationstest. Allerdings sind sie teurer, benötigen technische Erfahrung und eine spezielle technische Ausrüstung und können nicht zur Überwachung von Risikopatienten benutzt werden. Caldin u. Mitarbeiter haben diesen Test bei Hunden validiert. Sie testeten 70 gesunde Hunde mit dem Tina-quant-A-D-Dimer-Test (Roche Diagnostics, Mannheim, Deutschland) und untersuchten die Plasmaproben am Hitachi 911 (Roche Diagnostics, Indianapolis, IN). Die Referenzbereiche lagen zwischen 0,02 und 0,29 µg/ml (Caldin und Mitarbeiter 1997; Caldin u. Mitarbeiter 2000). Stokol und Mitarbeiter testeten 30 gesunde Hunde (Referenzbereiche zwischen 0,08 und 0,39 µg/ml) und verglichen diese Ergebnisse mit dem Latex-Agglutinationstest. Sie stellten fest, dass der immunoturbidimetrische Test nicht so geeignet zur Diagnose einer DIC bei Hunden ist wie der Plasma-Latex-Agglutinationstest. Der Grund dafür könnten die verschiedenen Antikörper sein, die in den Tests verwendet wurden (Stokol, Brooks et al. 2000).

Diquélou und Mitarbeiter hingegen testeten 24 Citratplasmen mit einem immunoturbidimetrischen Test aus der Humanmedizin (Sta-Liatest D-Di Strago, Frankreich) und kamen zu dem Ergebnis, dass der Test sehr genau die Konzentration von D-Dimeren misst (r^2 von 0,96 bis 0,99). Ausnahme stellten die niedrigen D-Dimer-Konzentrationen dar (unter 100 ng/l). Zusätzlich wiederholten sie die Messungen noch einmal und hatten genauso exakte Ergebnisse zwischen 106 % und 133 % ($r^2 = 0,98$). Dabei stellten sie fest, dass man das zu untersuchende Citratplasma acht Stunden bei Raumtemperatur stehen lassen und bis zu fünfmal tiefgefrieren und wieder auftauen kann, ohne abweichende D-Dimer-Konzentrationen zu erhalten. Ihr Ergebnis lautet also, dass dieser immunoturbidimetrische Test sehr wohl geeignet ist, eine DIC bei Hunden zu diagnostizieren (Diquélou und Mitarbeiter 2003).

Die ELISA-Tests benutzen entweder enzymgebundene Antikörper (Meerrettich Peroxidase) oder einen Indikatorfarbstoff (Kolloid-Gold), die bei Reaktion einen Farbwechsel bewirken, der mit dem Auge oder mit einem Spektralphotometer oder Reflektometer abgelesen werden kann. Ein mit dem Auge ablesbarer ELISA-Test ist der Immunfiltrationstest, dessen imprägnierte Antikörper in einer permeablen Membran gefangen sind, die sich wiederum in einer Filtrationsquelle

oder Reagenzstreifen befindet. Diese Tests sind üblicherweise qualitativ, aber auch semiquantitative Ergebnisse können abgelesen werden, wenn man die erhaltene Farbe mit den verschiedenen Standardfarben vergleicht (Stokol 2003). Griffin und Mitarbeiter validierten einen spezifischen D-Dimer-Immundefiltrationstest bei Hunden (Agen Biomedical, Brisbane, Australien). Alle acht der an DIC erkrankten Hunde zeigten ein positives Ergebnis, sieben von 14 mit einer Thrombembolie und drei von fünf mit inneren Blutungen durch Trauma oder Gerinnungsstörung verursacht, hatten positive Ergebnisse. Alle sieben gesunden Hunde zeigten negative Ergebnisse. Diese Ergebnisse stimmten auch in acht von zehn Fällen mit den Ergebnissen eines spektralphotometrischen ELISA-Tests überein (Griffin und Mitarbeiter 2002). Leider ist dieser Test nicht mehr im Handel erhältlich.

Spektralphotometrische Tests bieten quantitative Ergebnisse und sind sensitiver als die semiquantitativen Ergebnisse, aber wie auch bei der immunoturbidimetrischen Messung benötigt man technische Erfahrung und der Test ist nicht als Schnelltest zur Überwachung von Risikopatienten geeignet (Stokol 2003).

3.15 FSP- und D-Dimer-Tests zur Diagnose einer DIC

Einige Studien vergleichen nun beide Tests hinsichtlich der Diagnosefindung DIC. Die sich heute auf dem Markt befindlichen Plasma-FSP-Tests kreuzreagieren zwar nicht mehr mit intaktem Fibrinogen, aber sie können immer noch nicht zwischen den Plasminabbauprodukten von Fibrinogen oder Fibrin unterscheiden. Dies scheint der Grund dafür zu sein, warum die Ergebnisse von Plasma-FSP-Tests nicht immer mit den Ergebnissen des D-Dimer-Tests übereinstimmen (Caldin u. Mitarbeiter 1998; Stokol u. Mitarbeiter 2000). Es ist möglich, dass die primäre Fibrinolyse, bei der Plasmin ohne Thrombin systemisch aktiviert ist, die FSP im Blut ansteigen lässt und die D-Dimer-Konzentration sich noch im Referenzbereich befindet. Desweiteren kann, aufgrund der niedrigeren Sensitivität des Plasma-FSP-Latex-Agglutinationstest, ein negatives FSP-Ergebnis (im Plasma $< 5 \mu\text{g/ml}$) gemessen werden und trotzdem im quantitativen immunoturbidimetrischen Verfahren messbare D-Dimere anzeigen (Stokol 2003). Stokol u. Mitarbeiter und Caldin u. Mitarbeiter verglichen die Sensitivität und Spezifität von immunoturbidimetrischen Verfahren und Latex-Agglutinationsverfahren zur Bestimmung von D-Dimeren mit Serum- und Plasma-FSP-Latex-

Agglutinationstests hinsichtlich einer Diagnose DIC (Caldin u. Mitarbeiter 1998; Stokol u. Mitarbeiter 2000). Dazu verglichen sie die Ergebnisse von gesunden Hunden mit den Ergebnissen von Hunden, die an einer hochgradigen DIC erkrankt waren. Beide zeigten, dass die Ergebnisse der FSP-Konzentration nicht immer mit den Ergebnissen der D-Dimer-Bestimmung übereinstimmen. Caldin et al. (Caldin et al. 1998) bescheinigten dem Serum-FSP-Test die geringste Sensitivität (40 %), eine DIC zu diagnostizieren. Im Vergleich zum immunoturbidimetrischen D-Dimer-Test (76 %) zeigte sich der Plasma-FSP-Test mit einer Sensitivität von 72 % auch noch wenig geeignet, eine DIC zu diagnostizieren. Im Gegensatz dazu zeigten Stokol et al., dass die verschiedenen Serum- und Plasma-FSP-Tests eine ähnliche Sensitivität und Spezifität im Vergleich zu den Latex-Agglutinationstests zur D-Dimer-Bestimmung haben, um eine Diagnose DIC stellen zu können. Das immunoturbidimetrische Verfahren sei dagegen nicht so geeignet, eine DIC zu diagnostizieren (Stokol et al. 2000). Alle Verfahren zeigten die gleiche Spezifität (alle gesunden Hunde hatten negative Ergebnisse). Caldin et al. untersuchten nun 178 klinisch erkrankte Hunde und zeigten eine ähnliche Sensitivität für den Plasma-FSP-Test (74 %) und den immunoturbidimetrischen Test (77 %), sowie Spezifität für den Plasma-FSP-Test (84 %) und den immunoturbidimetrischen Test (95 %), um eine DIC zu diagnostizieren (Caldin et al. 1998).

In einer Studie verglichen Scott-Moncrieff et al. Plasma-FSP- und Plasma-D-Dimer-Latex-Agglutinationstests, in dem sie die Konzentrationen in 20 Hunden mit immunmediierter hämolytischer Anämie maßen. Zwölf von 20 Tieren zeigten erhöhte FSP-Konzentrationen und 16 von 20 Hunden erhöhte D-Dimer-Konzentrationen (Scott-Moncrieff et al. 2001).

All diese Untersuchungen zeigen eine ähnliche Eignung von Plasma-FSP- und Plasma-D-Dimer-Tests, um eine DIC diagnostizieren zu können, wobei der D-Dimer-Test sensitiver ist, aber positive Ergebnisse beider Tests eine DIC wahrscheinlich machen (Caldin et al. 1998; Stokol 2003).

Griffin et al. evaluierten einen D-Dimer-Schnelltest (cD-d POC test kit, AGEN canine D-Dimer, AGEN Biomedical Ltd., Brisbane, Australia) der monoklonale Antikörper gegen kanine D-Dimere verwendet. Das Citratplasma von zwölf gesunden und 59 an DIC, akuter oder chronischer Thrombembolie oder an

Blutungen anderen Ursprungs erkrankten Hunden wurde untersucht (Griffin et al. 2003). Dabei wurde nicht nur die Praxistauglichkeit getestet, sondern auch die Ergebnisse mit den Werten eines quantitativen ELISA-Tests (AGEN canine D-dimer enzyme immunoassay, AGEN Biomedical Ltd, Brisbane, Australia) und eines semiquantitativen Latex-Agglutinationstests (latex agglutination D-dimer assay, Synbiotics, San Diego, Californien) verglichen. Die FSP wurden mit einem Latex-Agglutinationstest (FDP plasma, Diagnostica Stago, American Bioproducts Co, Parsippany, NJ) untersucht. Die Gruppe fand heraus, dass alle drei D-Dimer-Tests und der FSP-Test für die Anwendung beim Hund geeignet sind. Der D-Dimer-Schnelltest ist schnell und einfach zu bedienen und benötigt nur eine geringe Probenmenge. Nichtsdestotrotz ist auch dieser D-Dimer-Test nicht spezifisch für eine DIC oder akute Thrombembolie, aber in Kombination mit anderen Laborparametern geeignet, eine DIC zu diagnostizieren (Griffin u. Mitarbeiter 2003).

III Eigene Untersuchungen

1 Material und Methode

1.1 Material

In der Zeit vom 01.07.2002 bis 01.07.2004 wurde von gesunden und traumatisierten Hunden Blut entnommen und der Gerinnungsstatus bestimmt.

1.1.1 Kontrolltiere

Die Kontrollgruppe beinhaltet 22 Hunde, deren klinische Untersuchung keinen Hinweis auf eine Erkrankung ergab. Es lag keine Berücksichtigung bezüglich Rasse, Alter oder Geschlecht vor.

1.1.2 Patienten

Die Blutproben wurden Hunden entnommen, die in der Chirurgischen Tierklinik (CTK) der LMU auf der Intensivstation eingestallt waren und vorberichtlich traumatisiert wurden.

Eine Auswahl nach Alter, Rasse und Geschlecht erfolgte nicht.

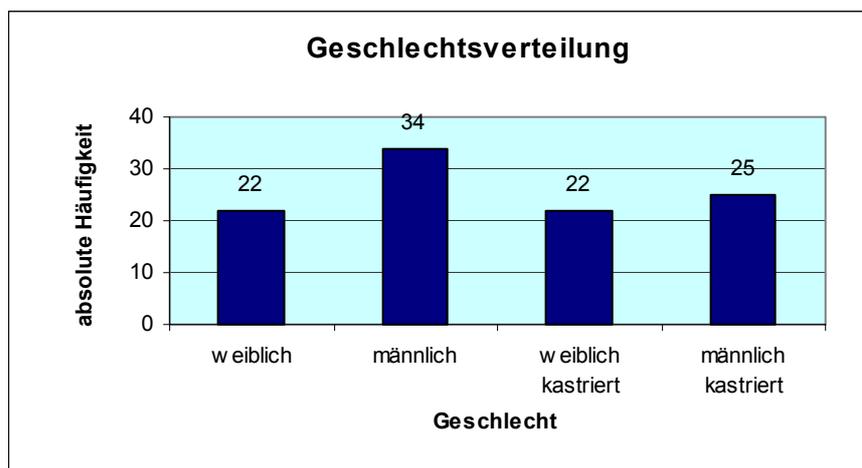


Abbildung 7: Geschlechtsverteilung der untersuchten Hunde aus der CTK

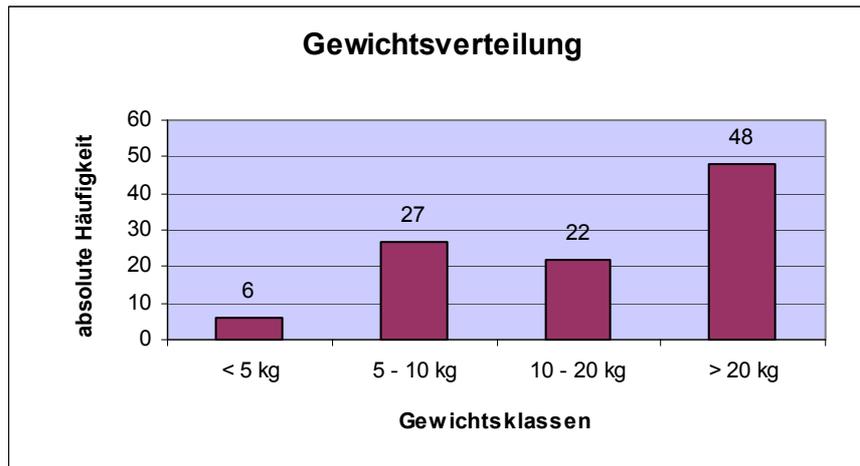


Abbildung 8: Gewichtsverteilung der untersuchten Hunde aus der CTK

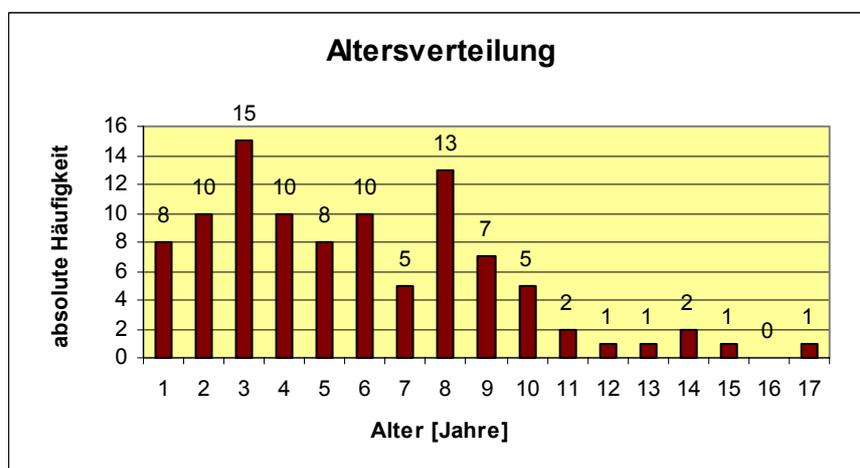


Abbildung 9: Altersverteilung der untersuchten Hunde aus der CTK

Dabei wurde durch die Abnahme der benötigten Menge Blut bei keinem Tier riskiert, seinen Allgemeinzustand zu verschlechtern. Es wurde darauf geachtet, die Blutproben innerhalb von 24 Stunden nach erfolgtem Trauma zu gewinnen. Bei den Verlaufskontrollen wurde ein Untersuchungsmodus von zwei Tagen gewählt.

Die Patienten wurden in folgende Gruppen unterteilt:

1. Magendrehung
2. Autounfall
3. Total hip replacement (THR)
4. Trauma mit bakterieller Infektion
5. Verlaufskontrollen

Zu 1.) In diese Gruppe sind Hunde aufgenommen, bei denen in den letzten 24 Stunden eine Magendrehung diagnostiziert wurde und die sofort nach der Diagnosestellung in der Chirurgischen Tierklinik der LMU operiert wurden.

Zu 2.) Diese Gruppe besteht aus Hunden, die im Verlauf des letzten Tages eine Kollision mit einem Auto hatten.

Zu 3.) Die Gruppe umfasst Patienten, bei denen eine Coxarthrose festgestellt wurde, und die vor höchstens 24 Stunden einseitig ein künstliches Hüftgelenk in der Chirurgischen Klinik der LMU eingesetzt bekommen haben. Diese Gruppe stellt ein standardisiertes Trauma dar, da diese Operation immer von der selben Person mit der gleichen Operationstechnik durchgeführt wurde: Der Zugang zum Hüftgelenk ist von lateral mit partieller Tonotomie des M. gluteus profundus gewählt worden. Nach Absetzen des Femurkopfes wird das Acetabulum ausgefräst und eine der Größe des Tieres angepasste Pfanne eingesetzt. Anschließend wird der Femurschaft ausgefräst und ein der Größe des Tieres angepasster Schaft eingesetzt. Die Kapsel und die Muskeln werden anschließend mit PDS II[®] (Polydioxanon Fa. Ethicon) vernäht, die Schichtnaht mit Monocryl[®] (Poliglecaprone 25 Fa. Ethicon) und die Hautnaht mit Miralene[®] (Fa. Braun) durchgeführt.

Zu 4.) Patienten, die sich ein Trauma mit Wundinfektion zugezogen haben, sind in dieser Gruppe zusammengefasst. Dazu gehören massive Bissverletzungen und Fremdkörperverletzungen.

Zu 5.) Die Verlaufskontrollen wurde bei der Gruppe Hunde, die einseitig eine künstliche Hüfte eingesetzt bekommen haben, und bei der Gruppe Hunde mit einem Autounfall durchgeführt.

Um einen nahezu vollständigen Überblick über das Auftreten einer DIC beim Hund in der Kleintiermedizin zu gewinnen und chirurgische sowie internistische Patienten zu berücksichtigen, wurden zusätzlich die Daten der Doktorarbeit von Frau Anke Regel (Regel 2002) mitausgewertet. Frau Anke Regel hatte

ausschließlich Patienten mit inneren Krankheiten der Medizinischen Kleintierklinik in ihre Studie einbezogen.

1.2 Methode

1.2.1 Klinische Untersuchung

Bei der klinischen Untersuchung wurde spezielles Augenmerk auf die Herzfrequenz, die Schleimhautfarbe, die kapilläre Füllungszeit (KFZ) gelegt und nach Hinweisen auf mögliche Blutungen gesucht.

1.2.2 Blutprobengewinnung und Verarbeitung

1.2.2.1 Die Technik der Blutprobenentnahme

Durch die Punktion der Vena cephalica antebrachii oder der Vena saphena lateralis mit sterilen Einmalkanülen (Sterican[®], 0,9 x 40 mm; Firma Braun, Melsungen) erfolgte die Blutentnahme. Durch unmittelbares Schwenken nach der Abnahme kam es zur vollständigen Durchmischung mit dem Antikoagulant.

1.2.2.2 Citratblutgewinnung

Das Citratblut wurde mittels Gerinnungsröhrchen (Monovette[®]) der Fa. Sarstedt, Nümbrecht, die mit 3,8 %-igem Natriumcitrat beschickt sind, gewonnen. Damit ein Citrat : Blut-Verhältnis von 1:10 gewährleistet war, wurden exakt 3 ml Blut aufgefangen.

Bei der Blutentnahme wurde auf eine zügige Entnahme und einen nicht allzu lang währenden venösen Stau geachtet, um eine unerwünschte Bildung von Thrombinspuren und die damit verbundene Aktivierung der Gerinnungsfaktoren und Bildung von Fibrin zu vermeiden (Barthels und Poliwoda 1998).

1.2.2.3 Vollblutgewinnung

Zur Gewinnung von Vollblut wurden Röhrchen, die mit 1 mg/ml Kalium-EDTA beschickt sind (Fa. Sarstedt), verwendet. Aus diesem Blut wurde die Thrombozytenzahl ermittelt.

1.2.2.4 Behandlung der Blutproben

Direkt nach der Blutentnahme wurden die Gerinnungsmonovetten im Labor der I. Medizinischen Tierklinik bei 4000 U/min für fünf Minuten zentrifugiert. Die gerinnungsanalytischen Untersuchungen erfolgten innerhalb von 1 - 2 Stunden nach der Blutentnahme oder die Plasmaproben wurden bis zur Untersuchung bei -70 °C gelagert.

Die Blutentnahme und die labordiagnostischen Untersuchungen wurden vom Doktoranden selbst durchgeführt, mit Ausnahme der AT III-Bestimmung, die durch das Laborpersonal übernommen wurde.

1.2.3 Messmethoden

1.2.3.1 Thrombozytenzählung

Die Thrombozytenzahl wurde innerhalb von zehn Minuten mit dem Cell Dyn 3500 (Fa. Abbott, Wiesbaden) gemessen. War die Zahl unter 100.000/ μ l wurden die Thrombozyten manuell gezählt. Dafür stand das kommerzielle Testset Thromboplus[®] der Fa. Sarstedt zur Verfügung. 100 μ l des Kalium-EDTA-Blutes wurde in das Thromboplus[®]-Röhrchen mit Transformationslösung pipettiert. Durch vorsichtiges Schwenken wurde der Inhalt gemischt. Die vorbereitete Neugebauer-Zählkammer wurde mit Hilfe der am Stopfen des Röhrchens befestigten Einfüllvorrichtung beschickt. Nach ca. 10 - 15 Minuten Sedimentationszeit wurde bei 400-facher Vergrößerung mit Phasenkontrast und weitgehend geschlossener Kondensorblende mikroskopiert. Hierbei wurden die fünf Gruppenquadrate ausgezählt. Das Ergebnis der gezählten Thrombozyten wurde mit 1000 multipliziert.

Referenzbereich: 150 – 500 x 10⁹ Thrombozyten/l (Mischke 1999c)

1.2.3.2 Allgemeine Methode zur Bestimmung der Gerinnungszeiten

Zur Bestimmung der Gerinnungszeiten wurde das Koagulometer Biomatic 2000, Fa. Degesa / Sarstedt, Nümbrecht verwendet.

Die Qualitätskontrolle des Koagulometers und der Reagenzien erfolgte täglich mit einem Kontrollplasma (Preciplot I /II, Roche Diagnostics, Mannheim). Nach Hinzufügen des Startreagenzes (jeweils letztes aufgeführtes Reagenz) wurde die

am Gerät befindliche Stoppuhr gestartet und die Zeit in Sekunden bis zur Fibrinbildung registriert. Zur Bildung des Mittelwertes wurden Doppelbestimmungen gemessen.

1.2.3.3 Quick-Test (Prothrombinzeit, PT)

Die Bestimmung der Prothrombinzeit erfolgte aus unverdünntem Plasma mit Zugabe von Kalzium-Thromboplastin (Neoplastin[®] Plus; Roche Diagnostics, Mannheim).

Das in Puffer gelöste Reagenz enthält Kaninchenhirn-Thromboplastin und die zur Aktivierung notwendigen Kalziumionen. Es wurde 15 Minuten vor Testbeginn im Vorwärmbehälter auf 37 °C erwärmt.

Der angewandte Testansatz lautet:

- 100 µl Plasma
- 2 Minuten bei 37 °C inkubieren
- 200 µl Neoplastin (auf 37 °C vorgewärmt)

Referenzbereich: 6 - 8 Sekunden (Regel 2002)

1.2.3.4 Aktivierte partielle Thromboplastinzeit (aPTT)

Die aPTT wurde mit PTT-Reagenz (PTT-Reagenz, Roche Diagnostics, Mannheim) aus unverdünntem Plasma gemessen. Das Reagenz entstand durch das Mischen von Kephalin, der Plättchenfaktor-3-Komponente, und einer Kaolin-Suspension. Auch das Startreagenz Kalziumchlorid (0,025 mol/l, Fa. Roche Diagnostics, Mannheim) wird vor Testbeginn auf 37 °C vorgewärmt.

Der hier verwendete Testansatz lautet:

- 100 µl Plasma
- 100 µl PTT-Reagenz
- 3 Minuten bei 37 °C inkubieren
- 100 µl CaCl-Lösung 0,025 mol/l (auf 37 °C vorgewärmt)

Referenzbereich: 10 - 13 Sekunden (Regel 2002)

1.2.3.5 Thrombinzeit (TZ)

Die Thrombinzeit wurde mit dem Thrombin-Reagenz der Fa. Roche Diagnostics, Mannheim, bestimmt. Der Inhalt des Thrombin-Reagenzes wurde mit 2 ml Aqua bidest. gemischt.

Der angewandte Testansatz lautet:

- 200 µl Plasma
- 2 Minuten Inkubationszeit bei 37 °C
- 200 µl Thrombin-Reagenz

Referenzbereich: 9 – 12 Sekunden (Regel 2002)

1.2.3.6 Optimierter Quick-Test

Bei der Verwendung der globalen Gerinnungstestkits aus der Humanmedizin, ergeben sich auf Grund der beim Hund vielfach höheren Konzentration an Gerinnungsfaktoren, stark verkürzte Gerinnungszeiten und eine geringere Sensitivität gegenüber einer Abnahme an Gerinnungsfaktoren. Daher ist in der Tiermedizin der modifizierte Testansatz nach Mischke und Nolte (Mischke u. Nolte 1999) zur Bestimmung der Prothrombinzeit beim Hund zu empfehlen. Die Messung erfolgte analog zum standardisierten Quick-Test. Als externe Fibrinogenlösung benutzte man eine Lösung von Humanfibrinogen (2 g Fibrinogen/l) in isotoner NaCl-Lösung. Diese Fibrinogenlösung kann portioniert bei –70 °C gelagert werden.

Der bei dieser Bestimmung benutzte Testansatz:

- 100 µl Plasma 1:20 mit Diethylbarbiturat-Azetat-Puffer (DBA-Puffer) verdünnt
- 100 µl Fibrinogenlösung (2 g Fibrinogen/l)
- 2 Minuten bei 37 °C inkubieren
- 100 µl Neoplastin (auf 37 °C vorgewärmt)

Referenzbereich: 16 - 27 Sekunden (Regel 2002)

1.2.3.7 D-Dimere

Zur Bestimmung der D-Dimere wurde ein Latex-Agglutinationstest (Accuclot™ D-Dimere, Sigma Diagnostics, München) verwendet. Dieser Test beinhaltet monoklonale Antikörper, die spezifisch mit Fibrin-D-Dimeren reagieren und nicht mit Fibrinogenspaltprodukten.

Die beim Test verwendeten Reagenzien müssen vorher zehn Minuten bei Raumtemperatur stehen. Zuerst wurde eine qualitative Untersuchung durchgeführt. Dazu wurden jeweils 20 µl Probe, Positiv- und Negativkontrolle auf Testkarten pipettiert und jeweils 20 µl Latexsuspension daneben aufgetragen. Nach gründlichem Mischen kann innerhalb von 2 - 3 min. auf Agglutination geprüft werden. Positive und negative Agglutination sollte mit dem Ergebnis der positiven und negativen Kontrolle verglichen werden. Ist das Ergebnis der zu untersuchenden Probe positiv ausgefallen, wird eine semiquantitative Untersuchung angeschlossen. Derselbe Test wird, wie oben beschrieben, mit einer 1:2-, 1:4- und 1:8-Verdünnung durchgeführt und auf Agglutination geprüft.

Tabelle 8: Referenzbereiche D-Dimere

<i>ng/ml</i>	<i>unverdünnt</i>	<i>1:2</i>	<i>1:4</i>	<i>1:8</i>
<i>< 250</i>	-	-	-	-
<i>250 - 500</i>	+	-	-	-
<i>> 500 - 1000</i>	+	+	-	-
<i>> 1000 - 2000</i>	+	+	+	-
<i>> 2000</i>	+	+	+	+

1.2.3.8 Fibrinogenspaltprodukte (FSP)

Analog zur Bestimmung der D-Dimere erfolgte die Untersuchung auf FSP mittels eines Latex-Agglutinationstests (FDP/Plasma, Roche Diagnostics, Mannheim). Auf den Testkarten befinden sich Antikörper zur FSP-Bestimmung. In die verschiedenen Testfelder der Testkarte wurden direkt 20 µl einer 1:2- und einer 1:8 Verdünnung sowie der Positiv- und Negativ-Kontrolle pipettiert. Nach dem Mischen mit 20 µl Latexsuspension konnte nach 3 min. auf Agglutination geprüft werden. War das Ergebnis positiv, konnten höhere FSP-Spiegel durch weitere Verdünnungen (1:16, 1:32) semiquantitativ erfasst werden.

Tabelle 9: Referenzbereiche FSP

<i>$\mu\text{g/ml}$</i>	<i>1:2</i>	<i>1:8</i>	<i>1:16</i>
<i>< 5</i>	-	-	-
<i>> 5 - 20</i>	+	-	-
<i>> 20 - 40</i>	+	+	-
<i>> 40</i>	+	+	+

1.2.3.9 Antithrombin III (AT III)

Die Bestimmung der AT III-Aktivität erfolgte am Hitachi 717 mit der kommerziellen Farbtestkombination Antithrombin III der Fa. Roche Diagnostics, Mannheim, nach Herstelleranleitung.

- Die Reagenzien werden nach Vorschrift gelöst.
- Die kinetische Messung erfolgt zwischen den Messpunkten 30 und 35.
- Probenvolumen: 3 μl
- Reagenz 1 (Thrombin, Heparin): 350 μl
- Reagenz 2 (chromogene Substanz): 70 μl
- Messung bei Wellenlänge 405 nm.
- Die Kalibrierung erfolgt linear.

Als Standard 1 (Probenleerwert) diente isotone NaCl-Lösung, als Standard 2 wurde ein Plasmapool eingesetzt, der aus 50 gesunden Hunden gewonnen wurde. Der AT III-Gehalt des Testplasmas wurde in Prozent angegeben, wobei die AT III-Aktivität des Plasmapools dem 100 %-Wert gleichgesetzt wurde.

Referenzbereich: 95 - 130 % (Regel 2002)

1.2.4 Diagnostik der DIC

Kein Test alleine kann die Diagnose DIC stellen (Slappendel 1988; Bateman 1999; Feldmann 2000; Stokol 2000). Klinische Hinweise, kombiniert mit veränderten Laborparametern, sowie der klinische Verlauf und der Erfolg der Therapie, bestätigen die Diagnose. Je nach Autor werden die verschiedenen

Laborparameter zur Diagnosesicherung unterschiedlich bewertet. Ebenso bestehen unterschiedliche Meinungen in der benötigten Anzahl abweichender Werte.

Um die Diagnose DIC statistisch zu vereinheitlichen, wurde in dieser Arbeit festgelegt, dass alle Hunde, bei denen mindestens die Hälfte der untersuchten Laborparameter verändert sind, als DIC-erkrankt gelten. Dieses Vorgehen stellt eine engere Definition der DIC-Diagnose dar, als sie bei anderen Autoren in der Literatur zu finden ist. Um sicher zu stellen, dass keine Hunde ohne DIC zu der Gruppe der Erkrankten gezählt werden, wurde diese strenge Definition gewählt.

1.3 Statistik

1.3.1 Datenerfassung

Die Daten der Patienten wurden mit Hilfe des Programms „SPSS for Windows Release 12.0.1“ archiviert und ausgewertet.

1.3.2 Datenanalyse

Nachdem festgestellt wurde, dass die vorhandenen Daten nicht normal verteilt sind, wurde der Mann-Whitney-U-Test zur Überprüfung der Frage, ob, unabhängig von der Diagnosegruppe, signifikante Unterschiede der Gerinnungsparameter zwischen DIC-erkrankten Hunden und nicht zusätzlich an einer DIC erkrankten Hunde bestehen, angewendet. Zusätzlich wurde bei den einzelnen gemessenen Laborparametern ebenfalls mit dem Mann-Whitney-U-Test überprüft, ob signifikante Unterschiede der Parameter bei nicht DIC-erkrankten bzw. bei DIC-erkrankten zwischen den Diagnosegruppen und der Vergleichsgruppe der Gesunden bestehen. Schließlich wurde überprüft, ob signifikante Unterschiede in der jeweiligen Diagnosegruppe zwischen den DIC-erkrankten und den nicht an einer DIC erkrankten Hunde bestehen. Auch diese Analyse wurde mit dem Mann-Whitney-U-Test durchgeführt.

1.3.3 Validität der Testsysteme

Um eine Aussage darüber machen zu können, welche der untersuchten Laborparameter geeignet sind, eine DIC zu diagnostizieren, wurde das Verfahren der binären logistischen Regression gewählt. Hierbei wird die Abhängigkeit einer

dichotomen Variablen von anderen unabhängigen Variablen untersucht und mit Hilfe der binären logistischen Regression berechnet, wie wahrscheinlich das Eintreffen eines Ereignisses ist. Die Wahrscheinlichkeit für das Eintreten des Ereignisses wird dabei nach dem Ansatz:

$$p = \frac{1}{1 + e^{-z}}$$

berechnet, wobei $z = b_1 * x_1 + b_2 * x_2 + \dots b_n * x_n + a$

x_i steht für die Werte der unabhängigen Variablen, b_i sind Koeffizienten, die durch die binäre logistische Regression berechnet werden und a ist ein zufälliger unbekannter Fehler.

Weicht der Durchschnittwert eines Laborparameters bei Gesunden und Kranken voneinander ab, kann versucht werden, die Wahrscheinlichkeit des Vorliegens einer DIC abzuleiten.

Im Gegensatz zur Wahrscheinlichkeit (Probability), die das Wahrscheinlichkeitsmaß für das Eintreten eines Ereignisses bei einer gegebenen Hypothese beziffert, ist die Mutmaßlichkeit (Likelihood) das Wahrscheinlichkeitsmaß des Ereignisses E bei verschiedenen Hypothesen H_1 oder H_2 oder H_3 . Das Verhältnis zweier Mutmaßlichkeiten wird als Likelihood-Quotient bezeichnet (Keller 1986).

$$LQ = \frac{P(T | D)}{P(T | d)}$$

Die Wahrscheinlichkeit P , dass der Test positiv ist (T) unter der Voraussetzung ($|$), dass die Krankheit vorliegt (D) bzw. nicht vorliegt (d).

Um die einzelnen untersuchten Laborparameter in ihrer diagnostischen Wertigkeit zu charakterisieren, wurden 4-Felder-Tafeln angelegt. In dieser Klassifizierungstabelle werden bei den nicht zusätzlich an einer DIC erkrankten die richtig negativen und falsch positiven und bei den zusätzlich an einer DIC erkrankten die richtig positiven und die falsch negativen unterschieden. Somit kann aus der

4-Felder-Tafel die Sensitivität und Spezifität des jeweiligen Tests berechnet werden. Die Sensitivität (Empfindlichkeit) gibt an, mit welcher Wahrscheinlichkeit ein Kranker ein positives Testresultat liefert. Die Spezifität gibt an, mit welcher Wahrscheinlichkeit ein Nicht-Kranker ein negatives Testresultat erhält. In der Praxis ist die Frage jedoch häufiger, wie wahrscheinlich ist die Krankheit (DIC), wenn das Testergebnis positiv ist bzw. wie wahrscheinlich ist die Nicht-Erkrankung, wenn das Testergebnis negativ ist. Aus der 4-Felder-Tafel lassen sich auch diese Prädiktiven Werte (Voraussagewerte) entnehmen. Der Prädiktive Wert des positiven Resultats sagt aus, wie hoch der Anteil der richtig positiven bei allen positiven ist und der Prädiktive Wert des negativen Resultats zeigt den Anteil der richtig negativen bei allen negativen.

1.3.4 Graphische Darstellung

Um die Verteilung der Werte innerhalb der Gruppen anschaulich zu zeigen, wurden zur graphischen Darstellung der meisten Laborparameter das box-and-whiskers-plot-Diagramm gewählt. Median, Spannweite und Quartilsabstand kann man zusammen in einer Graphik zur Anschauung bringen, aus welcher die Lage und Streuungsverhältnisse einer Messwert-Reihe auf einen Blick erkannt werden können (Lorenz 1996). Innerhalb der Box liegen 50 % der Werte. Der Querstrich innerhalb der Box bezeichnet den Median, das obere Ende der Box ist das 75., das untere Ende der Box das 25. Percentil. Die als „whiskers“ bezeichneten vertikalen Striche, die zu beiden Seiten aus der Box ragen, bezeichnen die kleinsten bzw. größten Messwerte, die noch nicht als Ausreißer gelten. Ausreißer werden in den Diagrammen als „°“ gekennzeichnet und sind weiter als 1,5 Boxenlängen vom 25. bzw. 75. Percentil entfernt. Wenn Werte mehr als 3 Boxenlängen vom jeweiligen Percentil entfernt sind, nennt man sie Extremwerte und kennzeichnet sie in der Graphik als „*“. Mit „#“ wurden alle Messwerte gekennzeichnet, denen eine „unendliche“ Messzeit zugeordnet wurde und die am oberen Skalenrand mit in die Diagramme eingefügt wurden.

Zur Darstellung der Gesamtverteilung, der Fibrinogenspaltprodukte und der D-Dimere wurden gestapelte Balkendiagramme gewählt, weil letztere Messwerte nur semiquantitativ sind. Jeder Balken repräsentiert die Ergebnisse einer Diagnosegruppe. In den Graphiken der Fibrinogenspaltprodukte und D-Dimere geben die

unterschiedlichen Farben die Anzahl der Werte im jeweiligen Referenzbereich an. Den Gesunden wurde die Farbe grün zugeordnet, die Kranken sind rot gefärbt.

Die Verlaufskontrollen wurden für die Gruppen THR und Autounfall in Liniendiagrammen dargestellt. Dabei wurde jedem Patienten ein Symbol und eine Farbe zugeordnet. Die Symbole zeigen den genauen Messwert des Laborparameters am jeweiligen Tag an. Die zwischen den Symbolen gezogenen Linien lassen den Verlauf und die Tendenz leichter aus dem Diagramm ablesen.

2 Ergebnisse

2.1 Häufigkeit

Zur Auswertung wurden die Daten der Doktorarbeit von Anke Regel (Regel 2002) miteinbezogen, um einen nahezu vollständigen Überblick des chirurgischen und internistischen Patientenguts der Kleintiermedizin zu gewährleisten. Nun kann man gut erkennen, bei welchen Erkrankungsgruppen sich wie häufig eine disseminierte intravasale Gerinnung sekundär entwickelt (Abb. 10). Die „Anämien“ (40 Patienten, 22 DIC) ist die Gruppe, bei der sich am häufigsten eine DIC zusätzlich entwickelt hat. Kurz danach folgt die Gruppe der „Pulmonalen Erkrankungen“ (12 Patienten, 6 DIC).

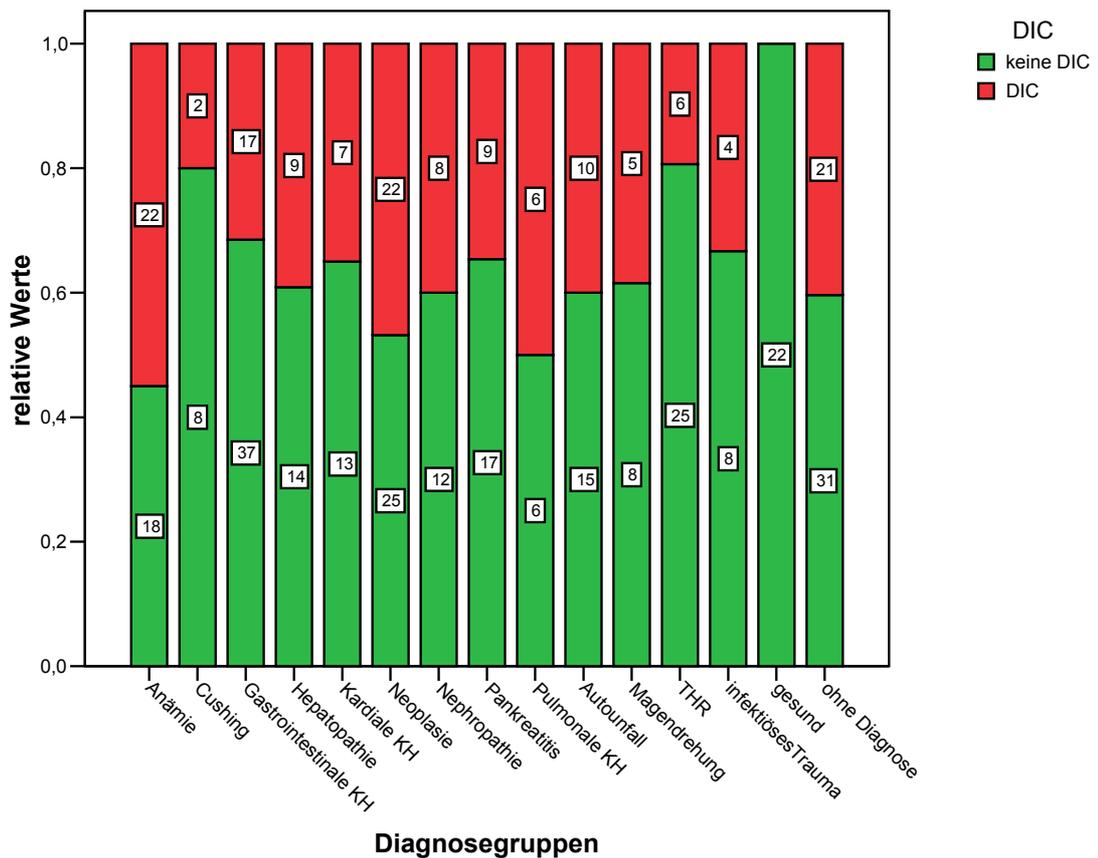


Abbildung 10: Gesamtverteilung der Diagnosegruppen, bei denen zusätzlich eine DIC diagnostiziert wurde

Anmerkung: DIC = Disseminierte intravasale Gerinnung; KH = Krankheit; THR = total hip replacement

Sehr hohe Anteile an zusätzlich an DIC Erkrankten finden sich auch in den Gruppen „Neoplasien“ (47 Patienten, 22 DIC), „ohne Diagnose“ (52 Patienten, 21 DIC), „Nephropathie“ (20 Patienten, 8 DIC), „Autounfall“ (25 Patienten, 10 DIC) „Hepathopathien“ (23 Patienten, 9 DIC) und „Magendrehung“ (13 Patienten, 5 DIC).

Über 30 % der Erkrankten in den Gruppen „Kardiale Erkrankungen“ (20 Patienten, 7 DIC), „Pankreatitis“ (26 Patienten, 9 DIC), „Trauma mit bakterieller Infektion“ (12 Patienten, 4 DIC) und „Gastrointestinale Erkrankungen“ (54 Patienten, 17 DIC) entwickelten zusätzlich eine DIC. Die Gruppen „THR“ (31 Patienten, 6 DIC) und „Cushing“ (10 Patienten, 2 DIC) bekommen selten zusätzlich eine DIC. In der Gruppe der „Gesunden“ (22 Patienten) findet sich kein DIC-Erkrankter.

2.2 Globale Gerinnungstests

Bei der Auswertung der globalen Gerinnungstests zeigte sich, dass beim **Quick-Test** (Abb.11) die Medianwerte der nicht an DIC erkrankten Patienten bei allen Gruppen innerhalb des Referenzbereichs liegen. Bei der Gruppe der DIC-erkrankten Hunde liegen die Medianwerte der Gruppen „Neoplasie“, „Autounfall“ und „THR“ am oberen Rand des Referenzbereiches.

Die Medianwerte der Gruppen „Magendrehung“ und „Trauma mit bakterieller Infektion“ liegen knapp oberhalb des Referenzbereiches.

Bei den nicht zusätzlich an einer DIC erkrankten Hunde (grünes box-and-whiskers-plot-Diagramm), stellte der Mann-Whitney-U-Test außer bei den Gruppen „Hepathopathie“, „Autounfall“, „Magendrehung“ und „Trauma mit bakterieller Infektion“ signifikante Unterschiede im Vergleich zur Gruppe der „Gesunden“ fest. Signifikante Unterschiede fand der Test auch bei den zusätzlich an einer DIC erkrankten Hunden (rotes box-and-whiskers-plot-Diagramm) bei den Gruppen „Autounfall“, „Magendrehung“ und „Trauma mit bakterieller Infektion“ zur Vergleichsgruppe „Gesund“.

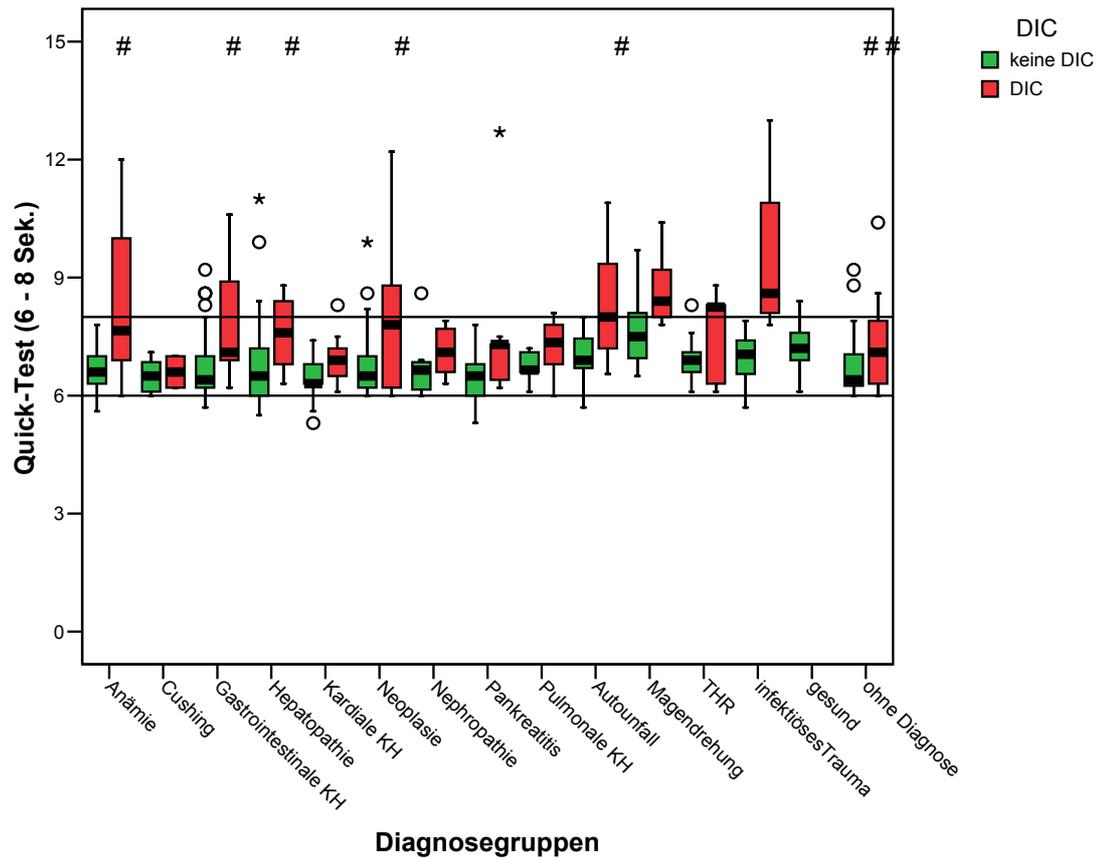


Abbildung 11: Darstellung des Quick-Wertes der Diagnosegruppen mit Differenzierung in DIC-erkrankte und nicht DIC-krankte Hunde.

Anmerkung: DIC = Disseminierte intravasale Gerinnung; KH = Krankheiten; THR = total hip replacement

= Messwerte mit einer Messdauer von „unendlich“, sind am oberen Skalenrand mit # eingezeichnet.

Die obere und untere Begrenzung des Referenzbereichs sind als Linie eingezeichnet.

Beim **optimierten Quick-Test** (Abb. 12) liegen die Werte der nicht zusätzlich an einer DIC erkrankten Hunde alle im Referenzbereich. Bei den an DIC Erkrankten liegen die Werte oberhalb des Referenzbereiches mit Ausnahme der Gruppe „Autounfall“ und „Magendrehung“, bei denen auch Werte im oberen Referenzbereich zu finden sind. Die Werte der DIC-kranken Hunde der Gruppe „THR“ liegen alle im Referenzbereich. Die Mann-Whitney-U-Analyse zeigte beim optimierten Quick-Test signifikante Unterschiede bei allen Diagnosegruppen, der nicht zusätzlich an einer DIC erkrankten Hunde, mit Ausnahme der Gruppen „Cushing“, „Magendrehung“, „THR“ und „Trauma mit bakterieller Infektion“ im Vergleich zu den gesunden Hunden. Die Unterschiede bei den DIC-kranken

Hunden waren bei allen Gruppen, außer der Gruppe „THR“, signifikant gegenüber den „Gesunden“.

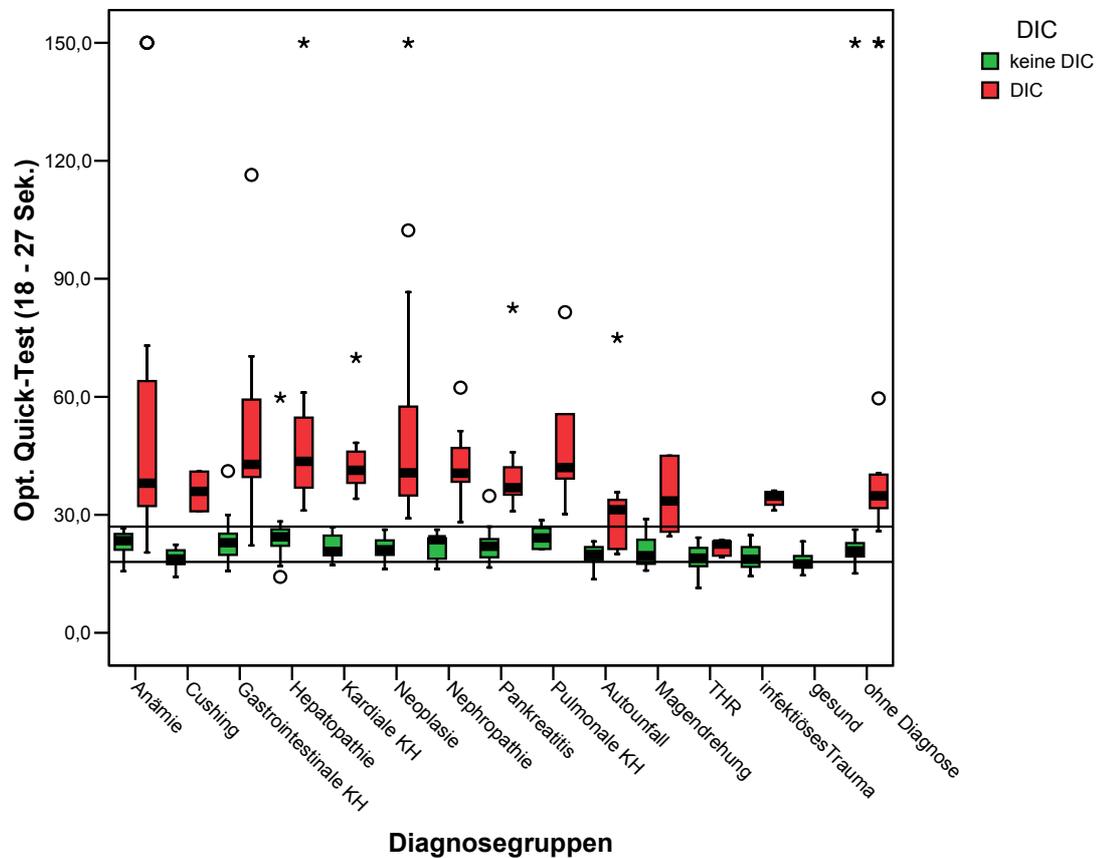


Abbildung 12: Darstellung des optimierten Quick-Wertes der Diagnosegruppen mit Differenzierung in DIC-erkrankte und nicht DIC-krankte Hunde.

Anmerkung: DIC = Disseminierte intravasale Gerinnung; KH = Krankheiten; THR = total hip replacement

Dem Wert „unendlich“ wurde in dieser Skala der Wert 150 sek. zugeordnet, um diese Werte auch darstellen zu können.

Die obere und untere Begrenzung des Referenzbereichs sind als Linie eingezeichnet.

Die Auswertung der aPTT (Abb. 13) ergab, dass die Medianwerte der DIC-Gesunden alle im Referenzbereich liegen. Die Medianwerte der DIC-Kranken befinden sich oberhalb des Referenzbereiches, mit Ausnahme der Gruppe THR und „Nephropathie“, bei denen der Medianwert innerhalb des Referenzbereiches liegt. Signifikante Unterschiede zwischen den Diagnosegruppen und den „Gesunden“ wurde bei den nicht DIC-Kranken nur bei der Gruppe „Anämie“ festgestellt.

Bei den DIC-kranken Patienten waren signifikante Unterschiede bei allen Gruppen mit Ausnahme der Gruppe „THR“ im Vergleich zu der Gruppe der „Gesunden“ zu erkennen.

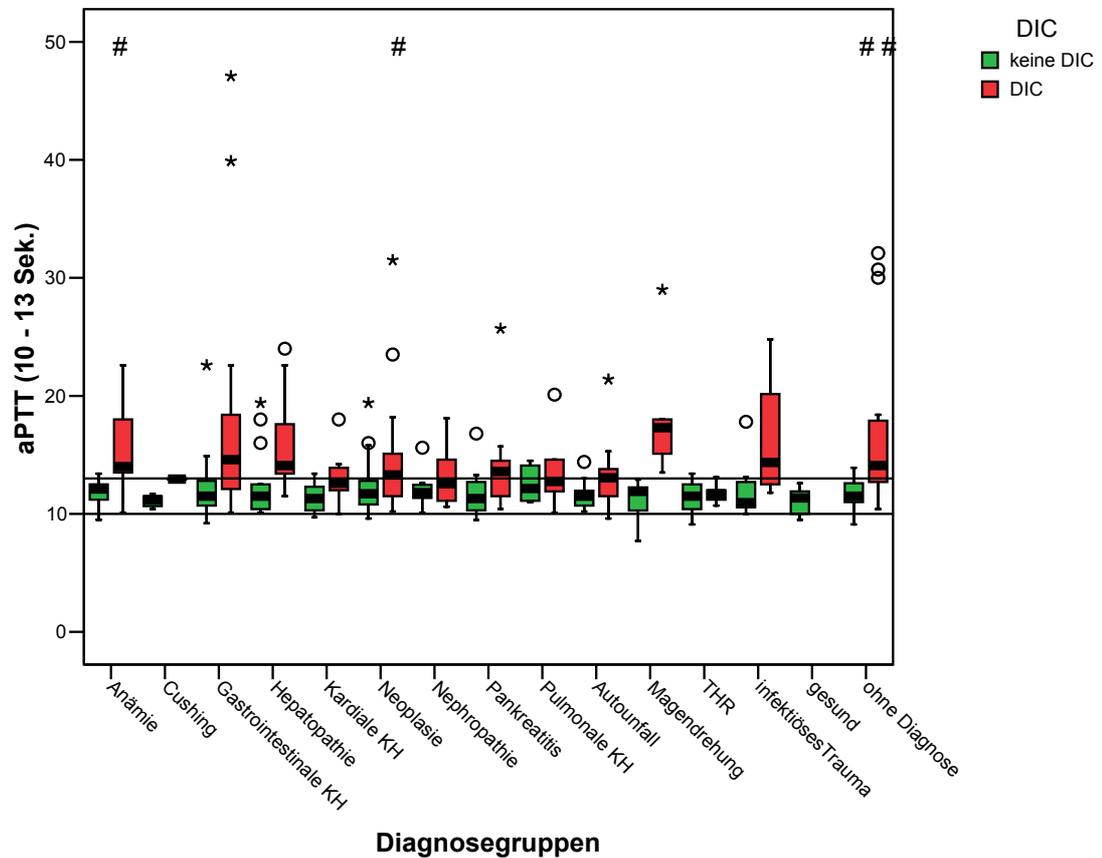


Abbildung 13: Darstellung der aktivierten partiellen Thromboplastinzeit der Diagnosegruppen mit Differenzierung in DIC-erkrankte und nicht DIC-krankte Hunde.

Anmerkung: DIC = Disseminierte intravasale Gerinnung; KH = Krankheiten; THR = total hip replacement

= Messwerte mit einer Messdauer von „unendlich“, sind am oberen Skalenrand mit # eingezeichnet.

Die obere und untere Begrenzung des Referenzbereichs sind als Linie eingezeichnet.

Bei der **Thrombinzeit** (Abb. 14) liegen außer bei den Gruppen „Nephropathien“ und „Trauma mit bakterieller Infektion“ alle Medianwerte der DIC-Gesunden im Referenzbereich und bei den DIC-Kranken nur die Medianwerte der Gruppen „Hepathopathien“, „Neoplasien“, „Nephropathien“, „Magendrehung“, „THR“ und „ohne Diagnose“ außerhalb des Referenzbereichs.

Bei der Thrombinzeit wurde bei keiner Diagnosegruppe ein Unterschied zur Vergleichsgruppe der „Gesunden“ bei den nicht DIC-kranken Patienten gefunden. Bei den DIC-Erkrankten war nur ein Unterschied zwischen der Gruppe „Nephropathie“ und der Gruppe der „Gesunden“.

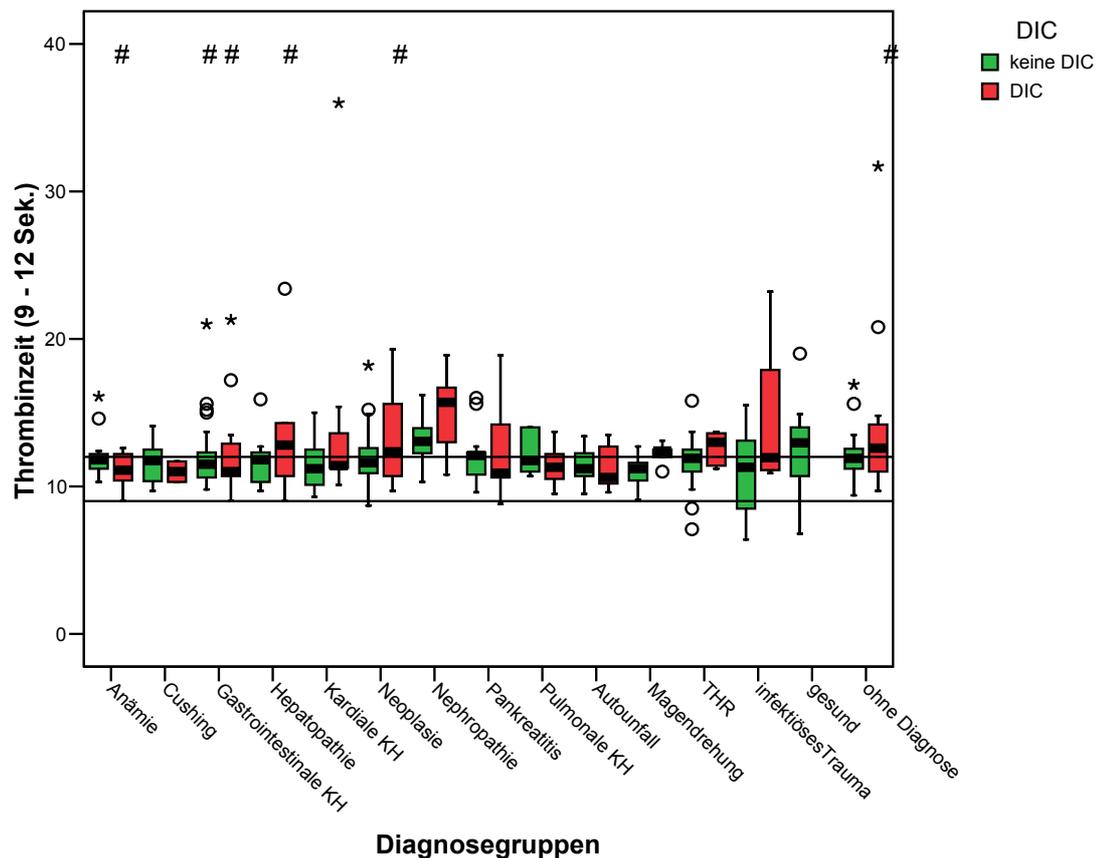


Abbildung 14: Darstellung der Thrombinzeit der Diagnosegruppen mit Differenzierung in DIC-erkrankte und nicht DIC-krankte Hunde.

Anmerkung: DIC = Disseminierte intravasale Gerinnung; KH = Krankheiten; THR = total hip replacement

= Messwerte mit einer Messdauer von „unendlich“, sind am oberen Skalenrand mit # eingezeichnet.

Die obere und untere Begrenzung des Referenzbereichs sind als Linie eingezeichnet.

2.3 FSP und D-Dimere

Das Vorhandensein von Fibrinogenspaltprodukten und von D-Dimeren wird in vier Messstärken angezeigt:

Fibrinogenspaltprodukte: < 5 µg/ml steht für gesund und 5 - 20 µg/ml, > 20 - 40 µg/ml und > 40 µg/ml für krank in unterschiedlicher Abstufung.

Die Fibrinogenspaltprodukte (Abb. 15) haben in den Gruppen „Trauma mit bakterieller Infektion“ und „Kardiale Erkrankungen“ den größten Anteil der Werte $> 40 \mu\text{g/ml}$ im Vergleich zu den anderen Gruppen. „Nephropathien“, „Cushing“ und die Gruppe der „Gesunden“ haben keine Werte $> 40 \mu\text{g/ml}$. Einen sehr großen Anteil an Werten von $> 20 - 40 \mu\text{g/ml}$ besitzen die Gruppen „Pulmonale Erkrankungen“ und „Anämien“. Bei den Gruppen „Autounfall“ und „Pankreatitis“ liegen die meisten Werte zwischen 5 und 20 $\mu\text{g/ml}$.

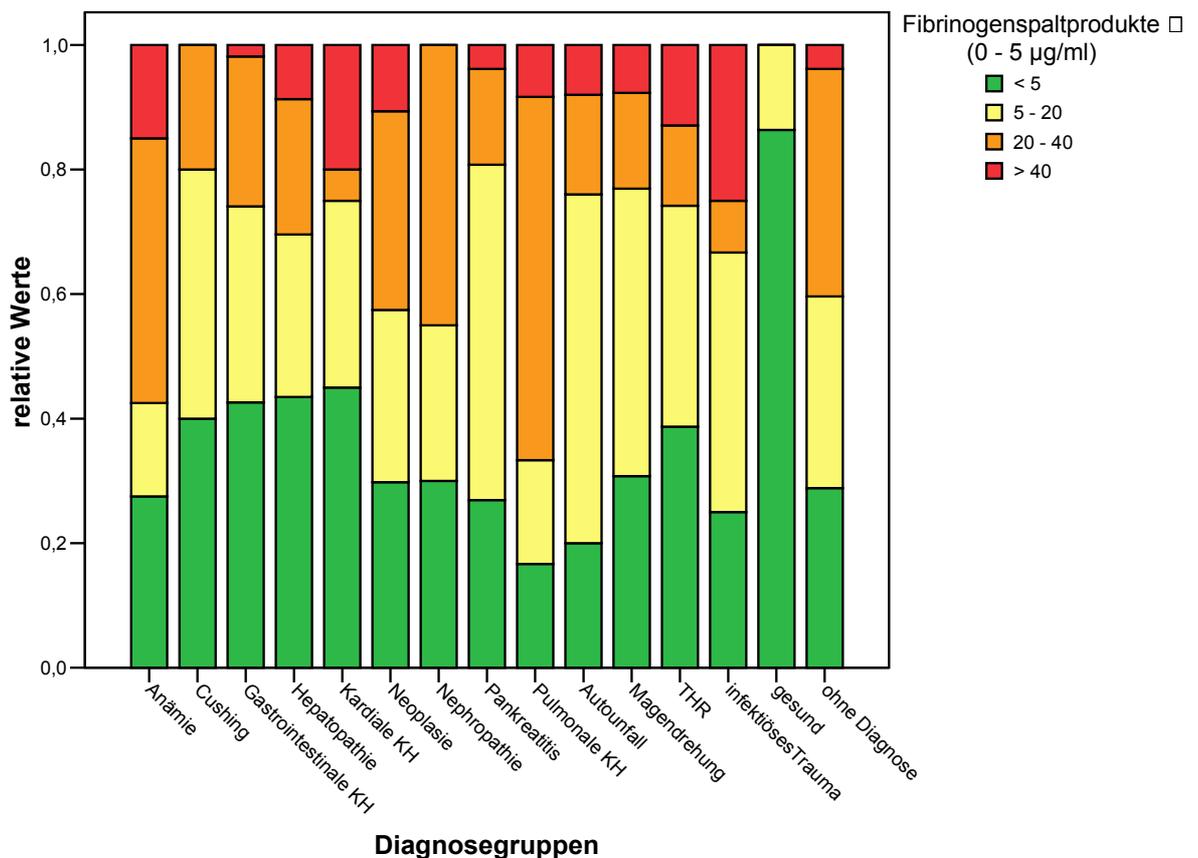


Abbildung 15: Vergleichende Darstellung der Fibrinogenspaltprodukte zwischen den Diagnosegruppen

Anmerkung: DIC = Disseminierte intravasale Gerinnung; KH = Krankheiten; THR = total hip replacement

Beachtet man nur die DIC-kranken (Abb. 16) zeigt sich, dass die meisten Werte $> 40 \mu\text{g/ml}$ in den Gruppen „THR“ und „Kardiale Erkrankungen“ zu finden sind. Keine Werte $> 40 \mu\text{g/ml}$ haben die Gruppen „Cushing“, „Nephropathie“ und „Pankreatitis“. Bei den „Pulmonalen Erkrankungen“, die zusätzlich eine DIC haben, liegen die meisten Werte an Fibrinogenspaltprodukten zwischen 20 und

40 µg/ml, einige Werte > 40 µg/ml. Werte < 5 µg/ml haben die Gruppen „Gastrointestinale Erkrankungen“, „Neoplasien“, „Pankreatitis“ und „THR“.

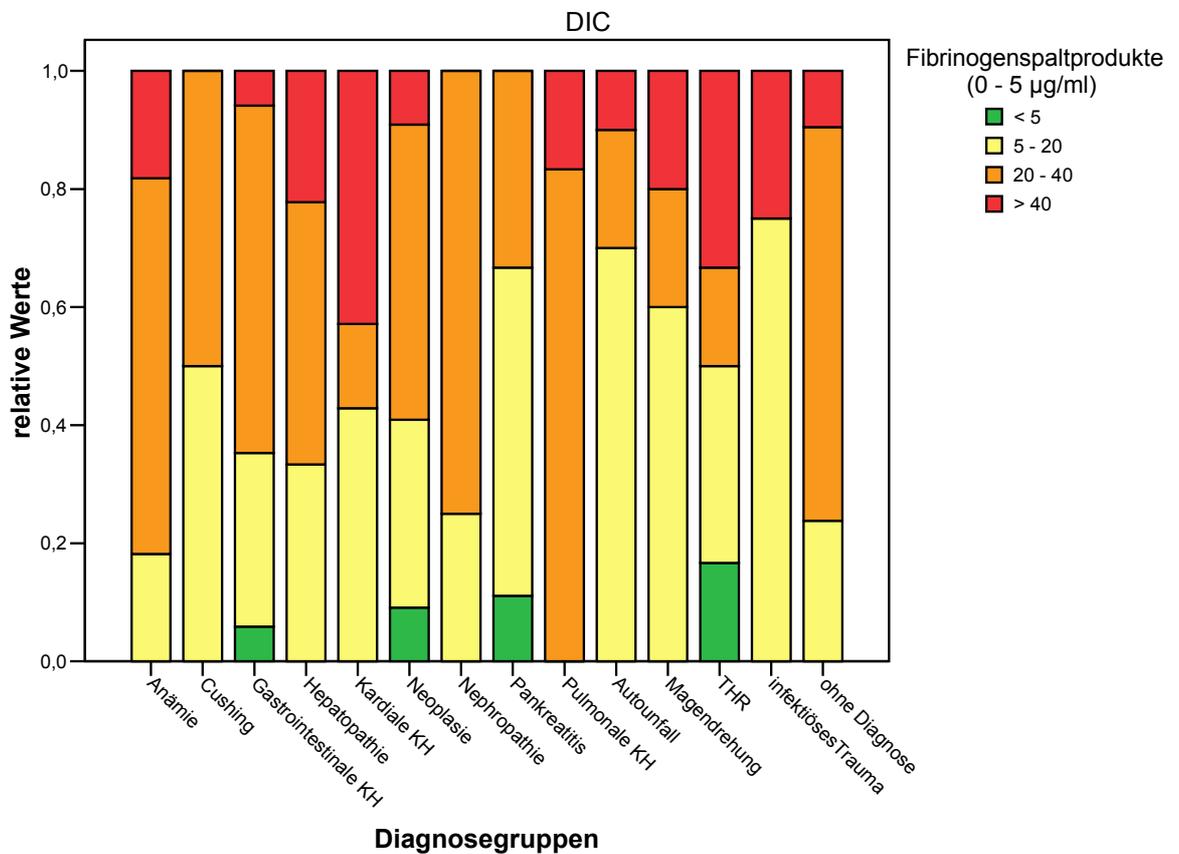


Abbildung 16: Vergleichende Darstellung der Fibrinogenspaltprodukte DIC-kranker Hunde sortiert nach den Diagnosegruppen

Anmerkung: DIC = Disseminierte intravasale Gerinnung; KH = Krankheiten; THR = total hip replacement

Bei den nicht an DIC erkrankten Hunden (Abb. 17) wurden bei den Gruppen „Anämie“, „Kardiale Erkrankungen“, „Neoplasien“, „Pankreatitis“, „Autounfall“, „THR“ und „Trauma mit bakterieller Infektion“ Fibrinogenspaltproduktwerte > 40 µg/ml gefunden. Bei allen Gruppen außer den „Gesunden“ wurden Werte zwischen 20 und 40 µg/ml bestimmt. Den größten Anteil an Werten zwischen 5 und 20 µg/ml hat die Gruppe „Pankreatitis“.

Keine signifikanten Unterschiede bei den nicht zusätzlich an einer DIC erkrankten Hunden wurden bei den Diagnosegruppen „Gastrointestinale Erkrankungen“, „Hepathopathie“ und „Kardiale Erkrankungen“ im Vergleich zu den „Gesunden“

gefunden. Wobei bei den DIC-Kranken alle Diagnosegruppen signifikante Unterschiede zu der Vergleichsgruppe zeigten.

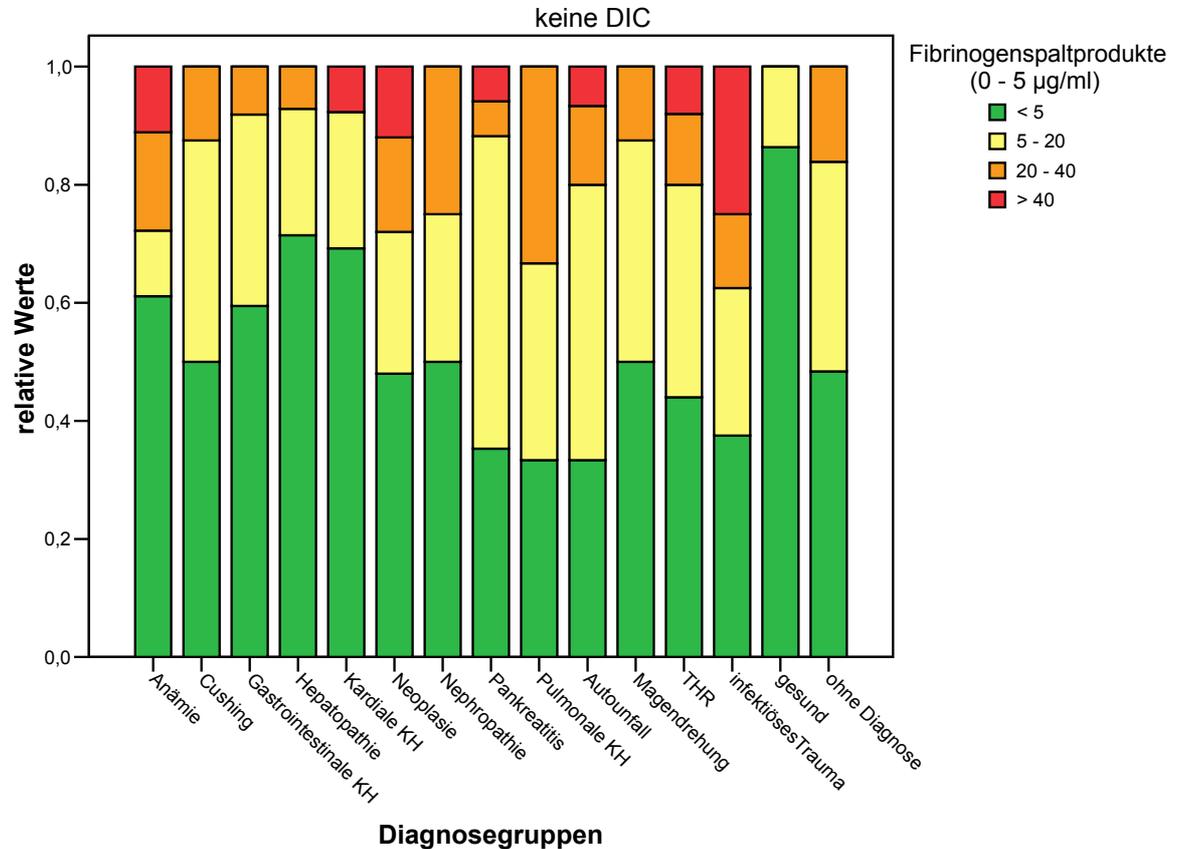


Abbildung 17: Vergleichende Darstellung der Fibrinogenspaltprodukte nicht DIC-erkrankter Hunde sortiert nach den Diagnosegruppen

Anmerkung: DIC = Disseminierte intravasale Gerinnung; KH = Krankheiten; THR = total hip replacement

D-Dimere: < 250 ng/ml wird als physiologisch angesehen, 250 - 500 ng/ml, > 500 - 1000 ng/ml, > 1000 - 2000 ng/ml und > 2000 ng/ml liegen außerhalb des Referenzbereichs.

D-Dimer-Werte (Abb. 18) > 2000 ng/ml finden sich bei allen Gruppen außer „Cushing“, „Magendrehung“, „THR“ und den „Gesunden“.

Einen sehr großen Anteil an Werten zwischen 1000 und 2000 ng/ml besitzt die Gruppe „Magendrehung“. Keine Werte im Bereich 1000 - 2000 ng/ml besitzen die Gruppen „THR“, „Trauma mit bakterieller Infektion“ und die „Gesunden“. Alle Gruppen beinhalten Werte zwischen 500 und 1000 ng/ml, wobei die

„Gesunden“ den geringsten Anteil besitzen. Werte von > 250 - 500 ng/ml sind in allen Gruppen vertreten. Den geringsten Anteil hat die Gruppe der „Kardialen Erkrankungen“ und den größten die Gruppe „THR“. Die Gruppe der „Gesunden“ hat die meisten Werte < 250 ng/ml.

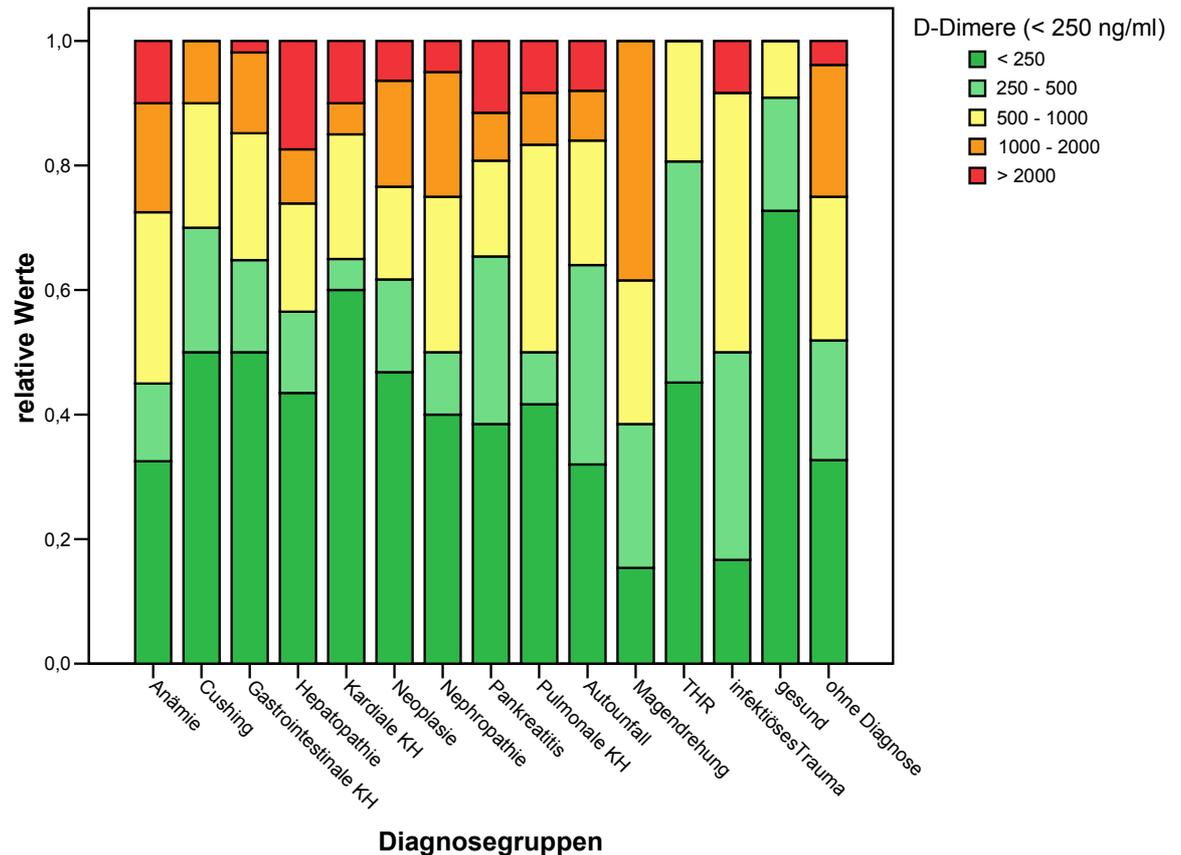


Abbildung 18: Vergleichende Darstellung der D-Dimere zwischen den Diagnosegruppen

Anmerkung: DIC = Disseminierte intravasale Gerinnung; KH = Krankheiten; THR = total hip replacement

Wenn man sich die D-Dimere nur bei den DIC-kranken Hunden (Abb. 19) ansieht, ergibt sich folgendes:

Den größten Anteil an D-Dimer-Werten > 2000 ng/ml besitzt die Gruppe der „Hepatopathien“. Keine Werte in diesem Bereich zeigen die Gruppen „Cushing“, „Magendrehung“ und „THR“. Sehr viele Werte der Gruppen „Cushing“, „Magendrehung“ und „ohne Diagnose“ finden sich im Bereich > 1000 - 2000 ng/ml. Keine Werte zwischen > 1000 und 2000 ng/ml hat die Gruppe „THR“. Außer der Gruppe „Trauma mit bakterieller Infektion“ haben alle Gruppen Werte

zwischen > 500 und 1000 ng/ml. Der Hauptanteil der Gruppe „THR“ besitzt Werte zwischen > 250 und 500 ng/ml. Auch sehr hohe Anteile dieses Bereichs besitzen die Gruppen „Trauma mit bakterieller Infektion“ und „Autounfall“, einige Werte die Gruppen „Neoplasie“, „Pankreatitis“ und „Magendrehung“. Außer der Gruppe „Trauma mit bakterieller Infektion“ besitzt keine Gruppe Werte < 250 ng/ml.

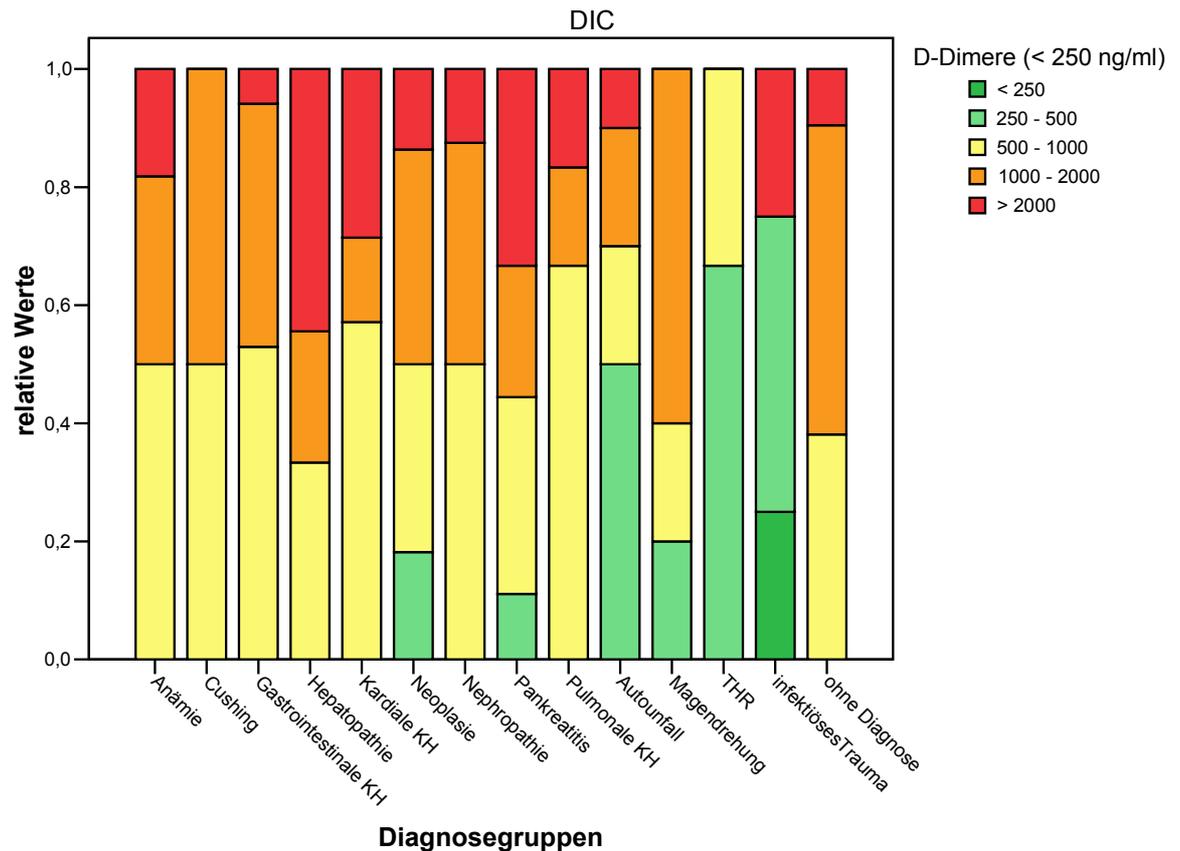


Abbildung 19: Vergleichende Darstellung der D-Dimere DIC-erkrankten Hunde sortiert nach den Diagnosegruppen

Anmerkung: DIC = Disseminierte intravasale Gerinnung; KH = Krankheiten; THR = total hip replacement

Bei der Betrachtung der D-Dimere der nicht zusätzlich an einer DIC erkrankten Hunde (Abb. 20) besitzt nur die Gruppe „Autounfall“ wenige Werte > 2000 ng/ml. Nur zwei Gruppen, „Nephropathie“ und „Magendrehung“, haben Werte zwischen > 1000 und 2000 ng/ml. Werte zwischen > 500 und 1000 ng/ml besitzen alle Gruppen, außer „Anämie“, „Kardiale Erkrankungen“ und

„Neoplasie“. Alle Gruppen besitzen Werte zwischen 250 und 500 ng/ml. Auch überwiegt bei allen Gruppen der Anteil der Werte < 250 ng/ml, außer bei der Gruppe „Trauma mit bakterieller Infektion“ und „Magendrehung“.

Bei den Diagnosegruppen „Magendrehung“ und „Trauma mit bakterieller Infektion“ wurden bei den nicht zusätzlich an einer DIC Erkrankten signifikante Unterschiede zur Vergleichsgruppe der „Gesunden“ im Mann-Whitney-U-Test gefunden. Alle Gruppen der DIC-kranken Hunde, außer der Diagnosegruppe „Trauma mit bakterieller Infektion“, zeigten signifikante Unterschiede zur Gruppe der „Gesunden“.

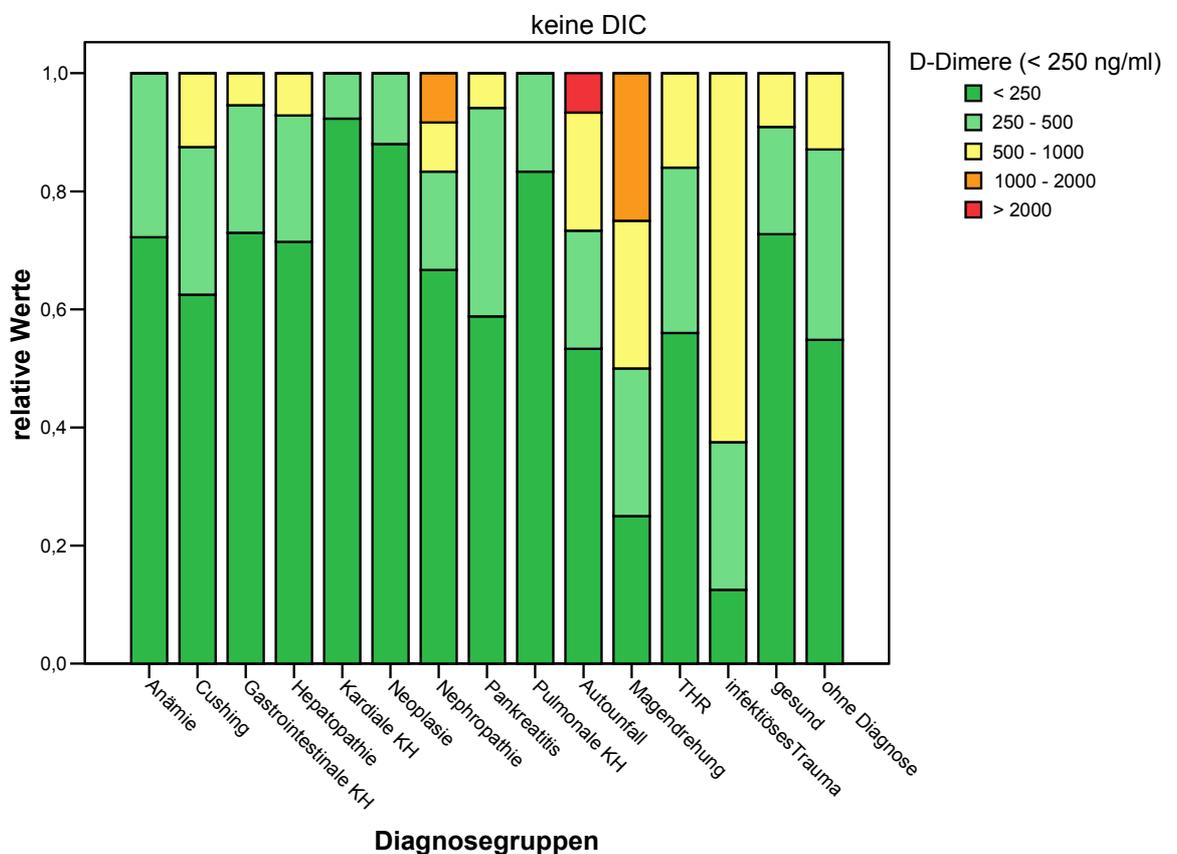


Abbildung 20: Vergleichende Darstellung der D-Dimere nicht DIC-erkrankter Hunde sortiert nach den Diagnosegruppen

Anmerkung: DIC = Disseminierte intravasale Gerinnung; KH = Krankheiten; THR = total hip replacement

2.4 Antithrombin III (AT III)

In der Abb. 21 sieht man, dass sich bei der AT III-Aktivität die Medianwerte der DIC-gesunden Hunde alle im Referenzbereich befinden, mit Ausnahme der Gruppe „Pulmonale Erkrankungen“, deren Medianwert deutlich unterhalb des Referenzbereiches liegt. Die Medianwerte der DIC-kranken liegen deutlich unterhalb des Referenzbereichs mit Ausnahme der Gruppen „THR“ und „Trauma mit bakterieller Infektion“, deren Medianwerte sich innerhalb des Referenzbereiches befinden. Bei allen Grunderkrankungsgruppen liegen die Werte der DIC-Kranken signifikant niedriger als die der DIC-Gesunden, mit Ausnahme der Gruppen „THR“, „Trauma mit bakterieller Infektion“ und „Pulmonale Erkrankungen“.

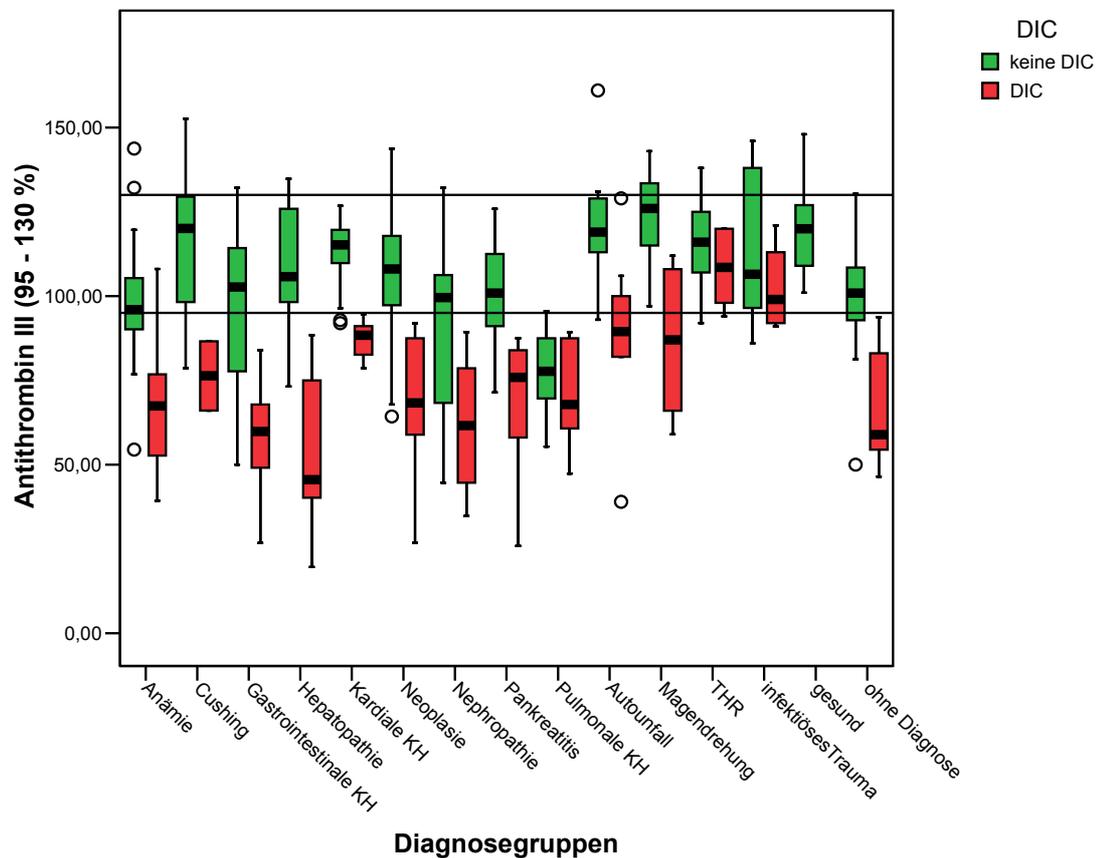


Abbildung 21: Darstellung der Antithrombin III-Aktivität der Diagnosegruppen mit Differenzierung in DIC-erkrankte und nicht DIC-krankte Hunde.

Anmerkung: DIC = Disseminierte intravasale Gerinnung; KH = Krankheiten; THR = total hip replacement

Die obere und untere Begrenzung des Referenzbereichs sind als Linie eingezeichnet.

Bei dem Blutparameter AT III waren signifikante Unterschiede der Diagnosegruppen „Anämie“, „Gastrointestinale Erkrankungen“, „Hepathopathien“, „Neoplasie“, „Nephropathie“, „Pankreatitis“, „Pulmonale Krankheiten“ und der Gruppe „ohne Diagnose“ zur Vergleichsgruppe der „Gesunden“ bei den DIC-Gesunden aufgefallen.

Bei den DIC-Kranken waren signifikante Unterschiede bei allen Diagnosegruppen mit Ausnahme der Gruppe „THR“ zur Vergleichsgruppe der „Gesunden“ festzustellen.

2.5 Thrombozytenzahl

Dem Box-Plot-Diagramm der Thrombozytenzahl (Abb. 22) kann man entnehmen, dass die Medianwerte der DIC-Gesunden alle innerhalb des Referenzbereichs liegen.

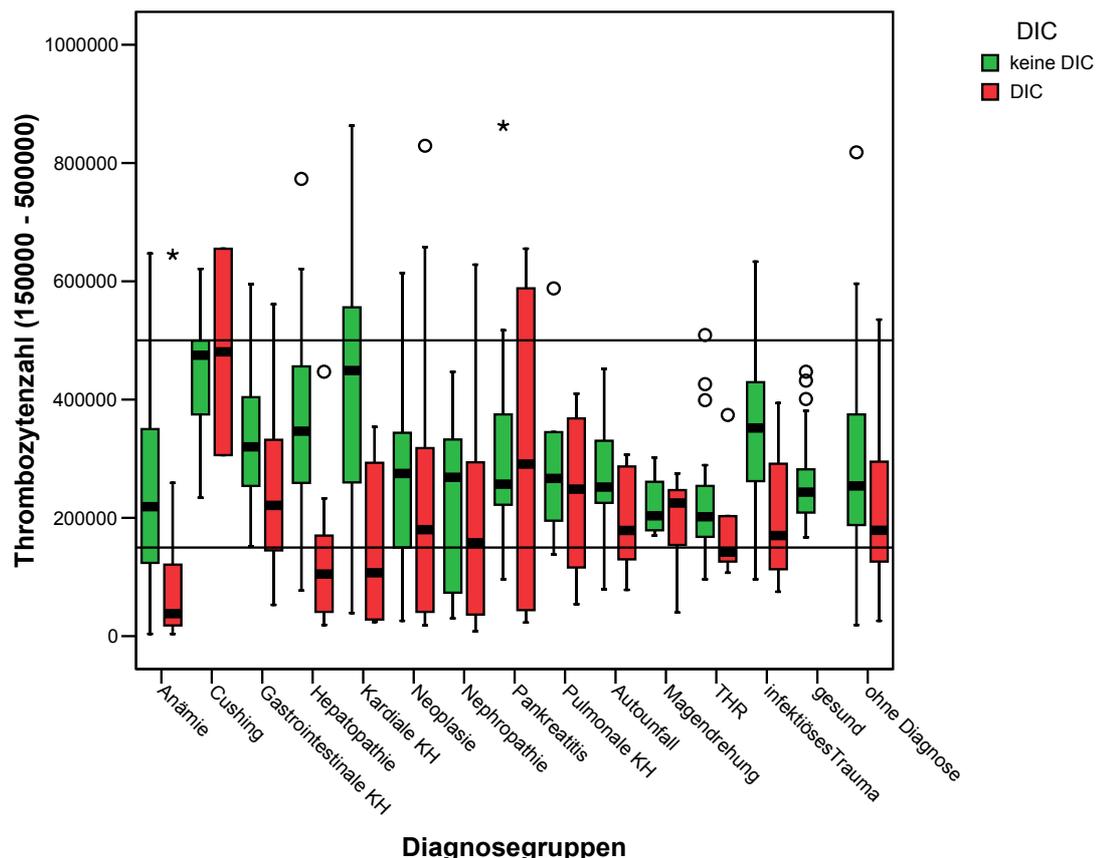


Abbildung 22: Darstellung der Thrombozytenzahl der Diagnosegruppen mit Differenzierung in DIC-erkrankte und nicht DIC-krankte Hunde.

Anmerkung: DIC = Disseminierte intravasale Gerinnung; KH = Krankheiten; THR = total hip replacement

Die obere und untere Begrenzung des Referenzbereichs sind als Linie eingezeichnet.

Die Medianwerte der DIC-Kranken liegen ebenfalls innerhalb des Referenzbereichs, mit Ausnahme der Gruppen „Anämie“, „Hepatopathien“ und „Kardiale Erkrankungen“. Die Medianwerte der DIC-Kranken sind signifikant niedriger als bei den DIC-Gesunden außer bei den Gruppen „Cushing“ und „Pulmonale Erkrankungen“. Bei den Gruppen „Magendrehung“ und „Pankreatitis“ liegen die Medianwerte der DIC-Kranken oberhalb der Medianwerte der DIC-Gesunden.

Bei den nicht an einer DIC erkrankten Hunden wurden mit dem Mann-Whitney-U-Test signifikante Unterschiede der Diagnosegruppen „Cushing“, „Gastrointestinale Erkrankungen“, „Hepathopathie“ und „Kardiale Krankheiten“ zur Vergleichsgruppe der „Gesunden“ gefunden. Außer bei den Diagnosegruppen „Anämie“, „Hepathopathie“, „THR“ und der Gruppe „ohne Diagnose“ wurden bei den DIC-Kranken keine Unterschiede zur Gruppe der „Gesunden“ festgestellt.

2.6 Verlaufskontrollen

Der Zeitpunkt des Beginns einer DIC und der Verlauf der Parameter während der Krankheit und der Therapie lässt sich am besten bei Patienten mit bekanntem Beginn der möglicherweise DIC auslösenden Krankheit feststellen, z.B. bei den Diagnosegruppen „Autounfall“ und „THR“. Somit wurde bei diesen zwei Gruppen den Patienten alle zwei Tage Blut entnommen und das Gerinnungsprofil bestimmt. Die gemessenen Werte sind mit unterschiedlichen Symbolen und die Verläufe der einzelnen Patienten in Linien unterschiedlicher Farbe dargestellt.

2.6.1 Quick-Test

Alle Patienten haben direkt nach dem Unfall Quick-Werte im oberen Referenzbereich (Abb. 23), außer Patient 1 und 6, die eine verlängerte Zeit aufweisen. Nach zwei Tagen befinden sich alle Patienten im Referenzbereich, mit Ausnahme von Patient 1, der sich aber ebenfalls dem Referenzbereich nähert und der am Tag 4 nach dem Unfall ebenfalls einen Quick-Wert im Referenzbereich besitzt.

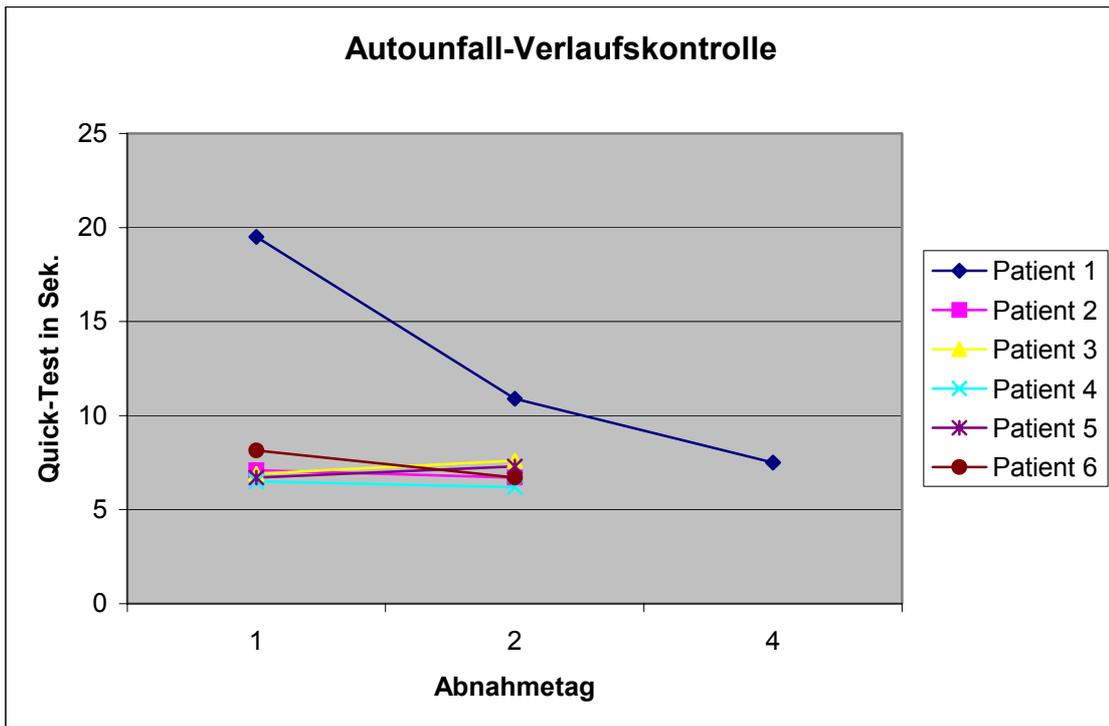


Abbildung 23: Verlaufskontrolle des Quick-Wertes bei Autounfallpatienten

Bei den Patienten, die einer THR-Operation unterzogen wurden (Abb. 24), hatten alle Patienten direkt nach der Operation Quick-Werte im Referenzbereich, außer Patient 3 und 4, die eine geringgradige Verlängerung der Zeit hatten.

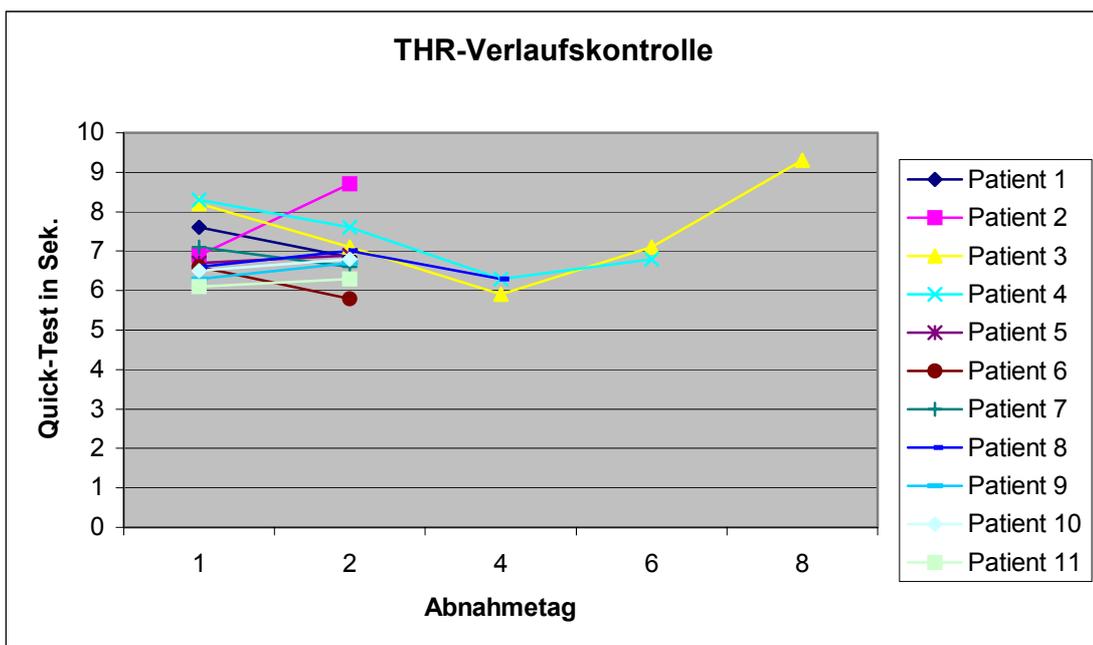


Abbildung 24: Verlaufskontrolle des Quick-Wertes bei THR-Operationspatienten

Am Tag 2 nach der Operation befinden sich alle Patienten im Referenzbereich mit Ausnahme von Patient 2, dessen Quick-Wert eine Verlängerung anzeigt. Die am Tag 4 und am Tag 6 gemessenen Patienten weisen physiologische Messwerte auf. Der Quick-Wert von Patient 3 steigt an und ist am Tag 8 post OP verlängert.

2.6.2 Optimierter Quick-Test

Innerhalb des ersten Tages nach dem Autounfall wurden bei allen Patienten beim optimierten Quick-Test Werte im Referenzbereich gemessen (Abb. 25), mit Ausnahme von Patient 1. Auch zwei Tage nach dem Unfall haben sich die Werte der Patienten nicht aus dem Referenzbereich bewegt, außer bei Patient 1. Patient 1 hat kurz nach dem Unfall schon eine deutlich verlängerte Zeit im optimierten Quick-Test.

Am Tag 2 verlängert sich diese Zeit nochmals. Erst am Tag 4 senkte sich der Wert des optimierten Quick-Tests in den Referenzbereich.

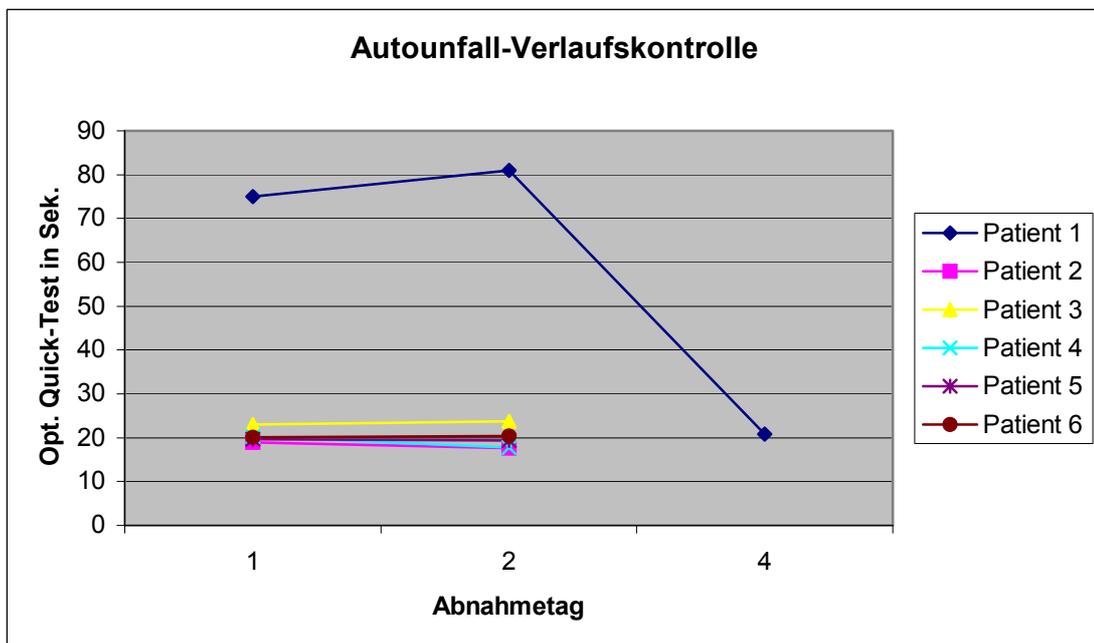


Abbildung 25: Verlaufskontrolle des optimierten Quick-Wertes bei Autounfallpatienten

Bei Patienten, die eine THR-Operation hatten (Abb. 26), befinden sich Werte des optimierten Quick-Tests im Referenzbereich. Eine Ausnahme stellt Patient 2 dar, dessen Wert sich kurz nach der OP noch im Referenzbereich befindet, am zweiten Tag post OP jedoch eine deutliche Verlängerung aufzeigt.

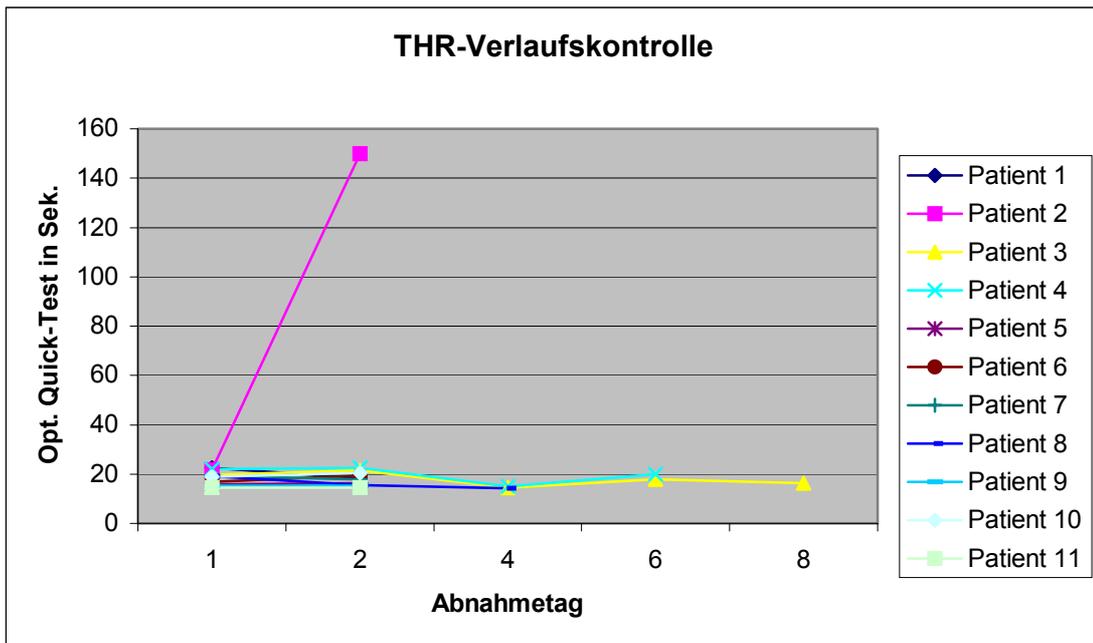


Abbildung 26: Verlaufskontrolle des optimierten Quick-Wertes bei THR-Operationspatienten

2.6.3 Aktivierte partielle Thromboplastinzeit (aPTT)

In Abbildung 27 ist die aPTT für die Patienten, die einen Autounfall hatten, dargestellt. Alle Patienten besitzen Werte im Referenzbereich kurz nach dem Unfall, mit Ausnahme von Patient 1, der eine deutliche Verlängerung dieser Zeit aufweist. Am Tag 2 nach dem Unfall liegen die Werte der meisten Patienten immer noch im Referenzbereich. Nur der Wert der aPTT von Patient 2 liegt am Tag 2 unterhalb des Referenzbereichs. Der gemessene Wert von Patient 1 liegt am Tag 2 nach dem Autounfall noch oberhalb, senkt sich am Tag 4 allerdings in den Referenzbereich.

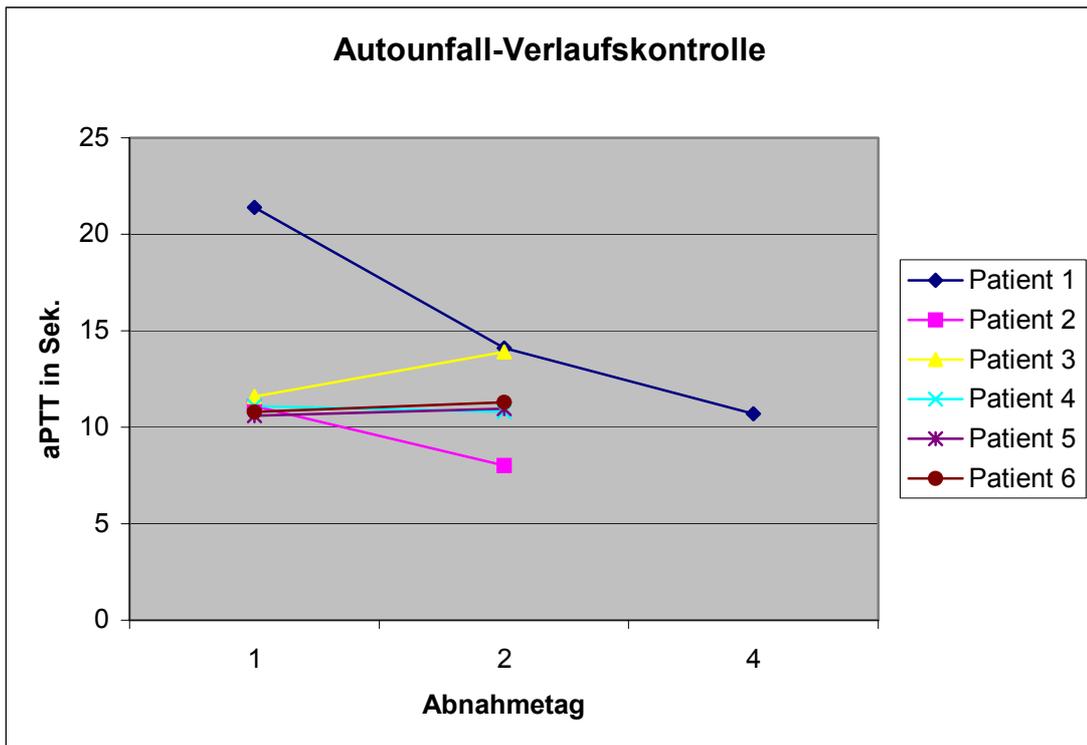


Abbildung 27: Verlaufskontrolle der aktivierten partiellen Thromboplastinzeit bei Auto-unfallpatienten

Die aPTT-Werte der Patienten, die einer THR unterzogen wurden (Abb. 28), befinden sich alle im Referenzbereich.

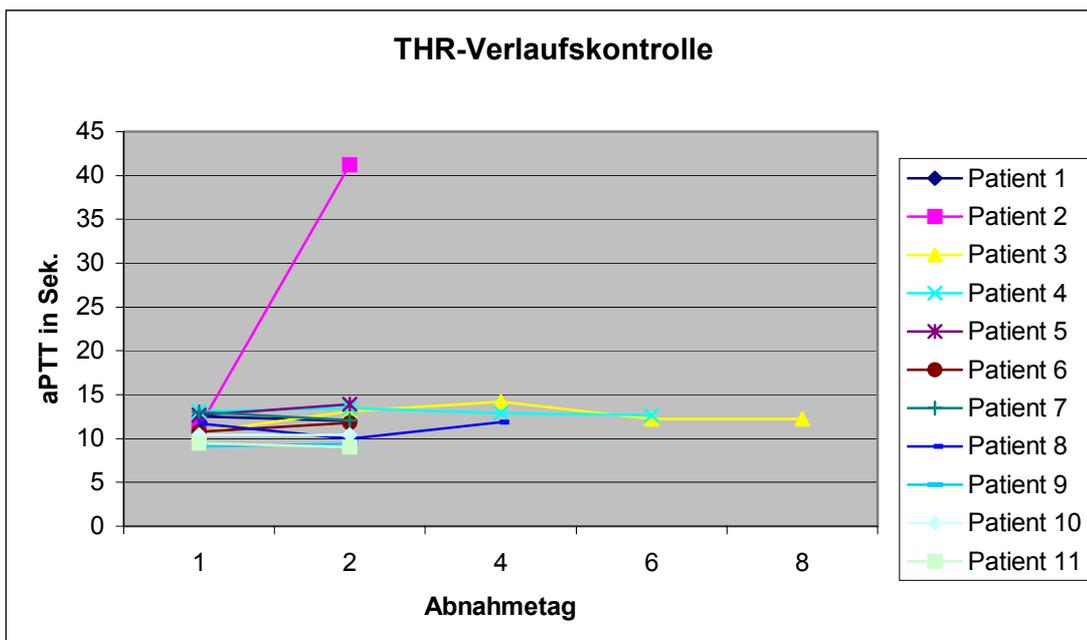


Abbildung 28: Verlaufskontrolle der aktivierten partiellen Thromboplastinzeit bei THR-Operationspatienten

Der gemessene Wert von Patient 2 am Tag 2 zeigt allerdings eine deutliche Verlängerung gegenüber dem Vortag und liegt deutlich oberhalb des Referenzbereichs.

2.6.4 Thrombinzeit (TZ)

In Abbildung 29 erkennt man, dass außer der Thrombinzeit von Patient 4, alle Werte der Patienten kurz nach dem Unfall oberhalb des Referenzbereiches liegen. Am Tag 2 nach dem Autounfall befinden sich die Werte alle im Referenzbereich, mit Ausnahme der Werte der Patienten 2 und 6, die immer noch oberhalb des Referenzbereiches liegen. Die Thrombinzeit von Patient 4 hat sich am Tag 2 nach dem Unfall verlängert und liegt dadurch nicht mehr im Referenzbereich.

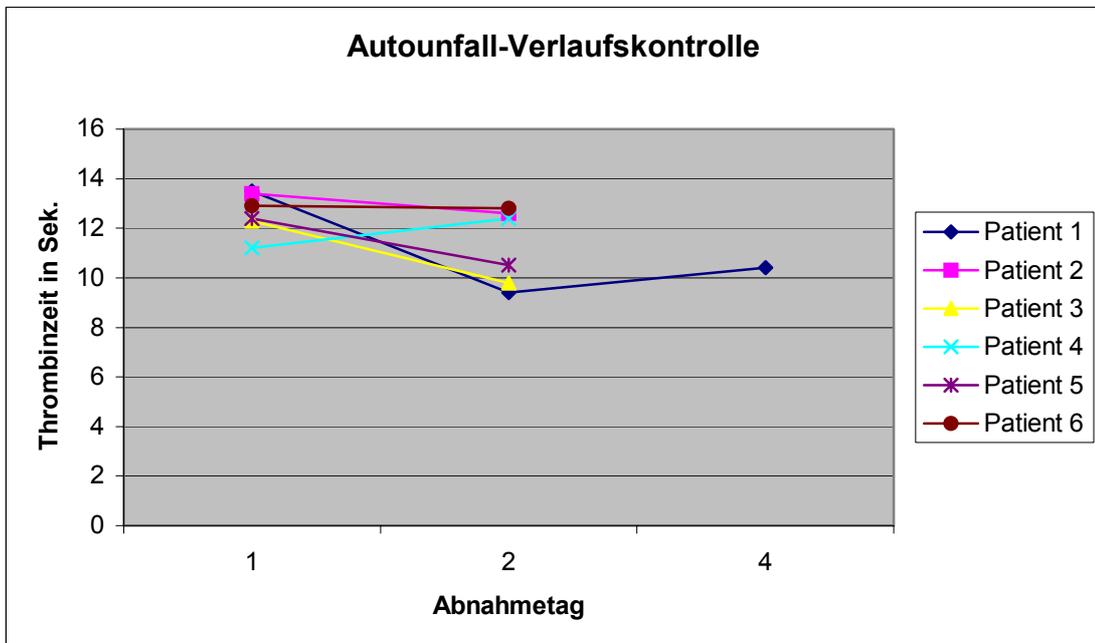


Abbildung 29: Verlaufskontrolle der Thrombinzeit bei Autounfallspatienten

Bei den Hunden, die einer THR-Operation unterzogen wurden (Abb. 30), liegen alle Werte der Patienten kurz nach der Operation oberhalb des Referenzbereichs mit Ausnahme der Patienten 1, 9 und 11, die sich im Referenzbereich befinden. Am Tag 2 nach der Operation nähern sich die meisten Werte der Patienten dem oberen Referenzbereich an, außer dem Wert von Patient 10, der am Tag 2 verlängert ist. Am Tag 4 post OP liegen die Werte deutlich oberhalb des

Referenzbereiches. Die Thrombinzeit von Patient 3 befindet sich am Tag 6 post OP am oberen Referenzbereich, am Tag 8 jedoch deutlich darüber.

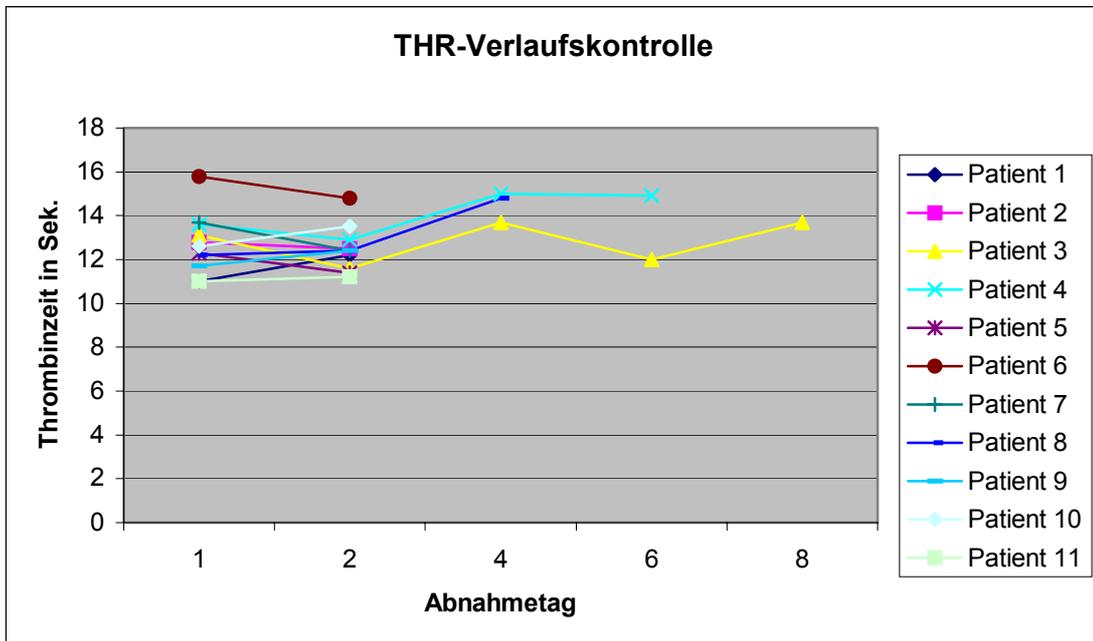


Abbildung 30: Verlaufskontrolle der Thrombinzeit bei THR-Operationspatienten

2.6.5 Antithrombin III (AT III)

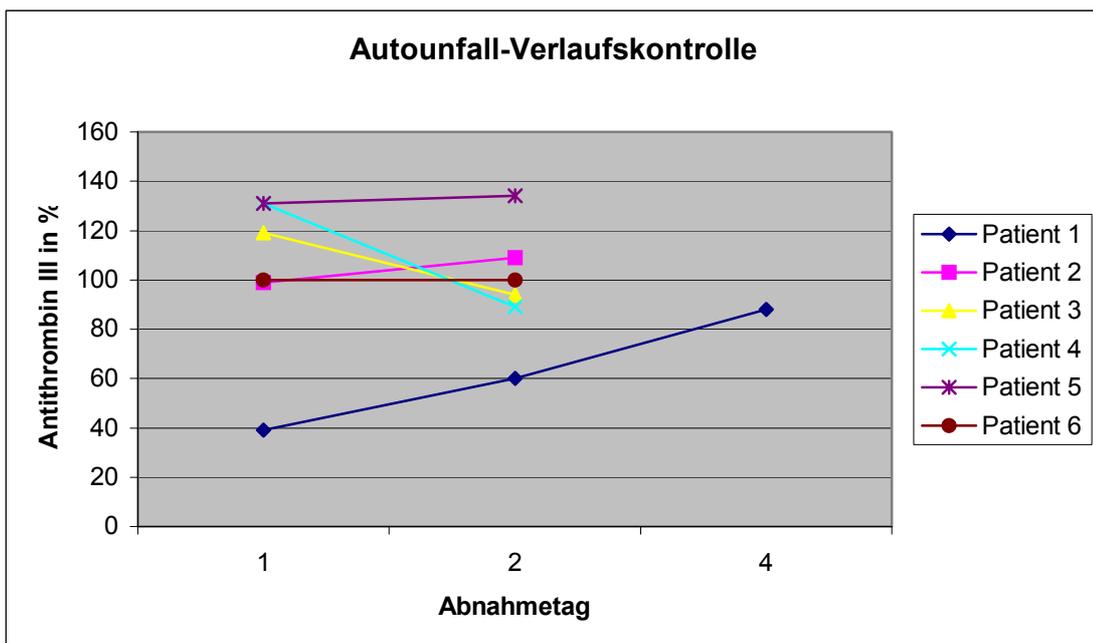


Abbildung 31: Verlaufskontrolle der Antithrombin III-Aktivität bei Autounfallspatienten

Bei den Patienten, die einen Autounfall hatten, sieht man in Abbildung 31, dass die Antithrombin III-Aktivität im Referenzbereich ist, mit Ausnahme der AT III-Aktivität von Patient 1. Die AT III-Aktivität fällt am Tag 2 nach dem Unfall bei den Patienten 3 und 4 unter den Referenzbereich. Die Aktivität von Patient 1 steigt langsam an, hat aber auch am Tag 4 nach dem Unfall noch nicht den unteren Referenzwert erreicht.

Die Antithrombin III-Aktivitäten der Hunde, die eine THR bekommen haben (Abb. 32), befinden sich kurz nach der OP alle im Referenzbereich. Am Tag 2 post OP ist die AT III-Aktivität von Patient 2 oberhalb des Referenzbereichs, die Werte der übrigen Patienten liegen im Referenzbereich.

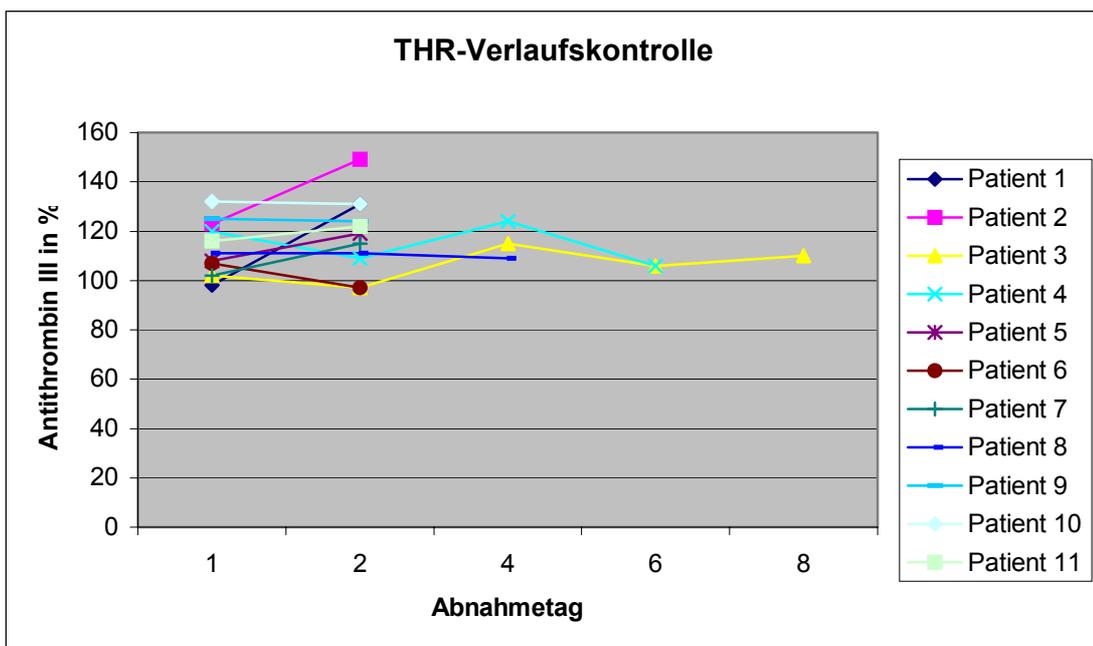


Abbildung 32: Verlaufskontrolle der Antithrombin III-Aktivität bei THR-Operationspatienten

2.6.6 Thrombozytenzahl

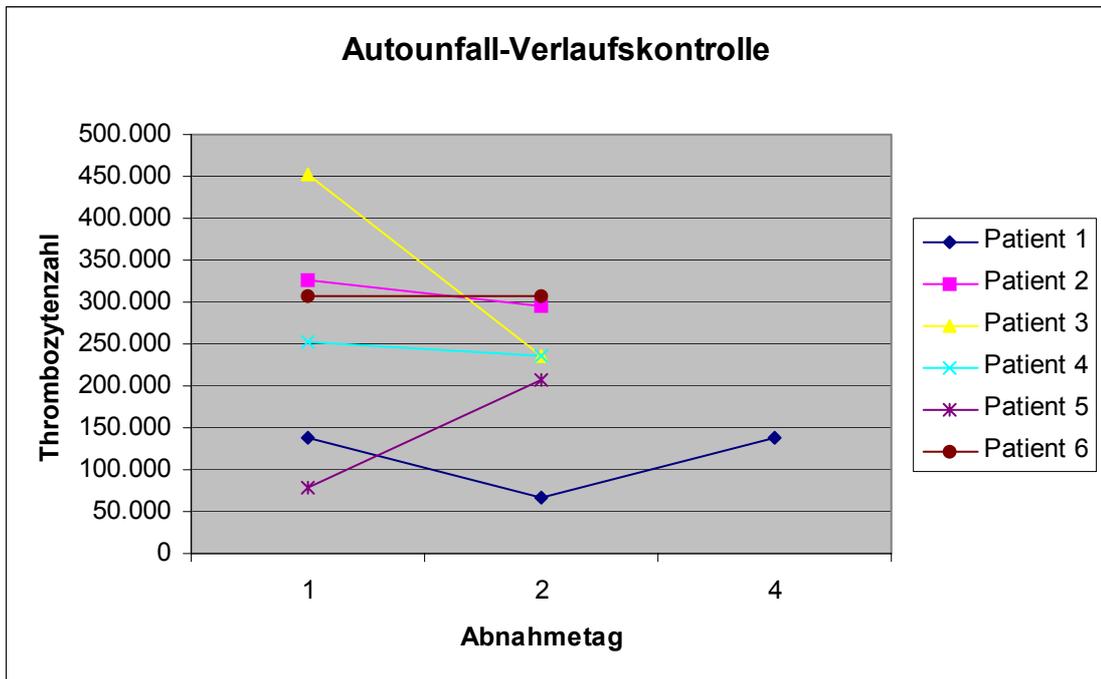


Abbildung 33: Verlaufskontrolle der Thrombozytenzahl bei Autounfallspatienten

In Abbildung 33 erkennt man, dass alle Thrombozytenzahlen von Hunden nach einem Autounfall, bis auf die Thrombozytenzahlen von Patient 1 und 5, im Referenzbereich liegen. Die Thrombozytenzahl von Patient 5 steigt am zweiten Tag nach dem Unfall wieder und liegt im Referenzbereich, die Zahl von Patient 1 fällt weiterhin und steigt am Tag 4 nach Unfall wieder auf den Ausgangswert an.

Bei den Patienten, die eine THR-Operation bekommen haben (Abb. 34), liegt nur die Thrombozytenzahl von Patient 8 kurz nach der Operation unterhalb des Referenzbereiches. Die meisten Zahlen zeigen im Verlauf eine steigende Tendenz. Die Thrombozytenzahlen, die abfallen, senken sich aber nicht unterhalb des unteren Referenzwertes.

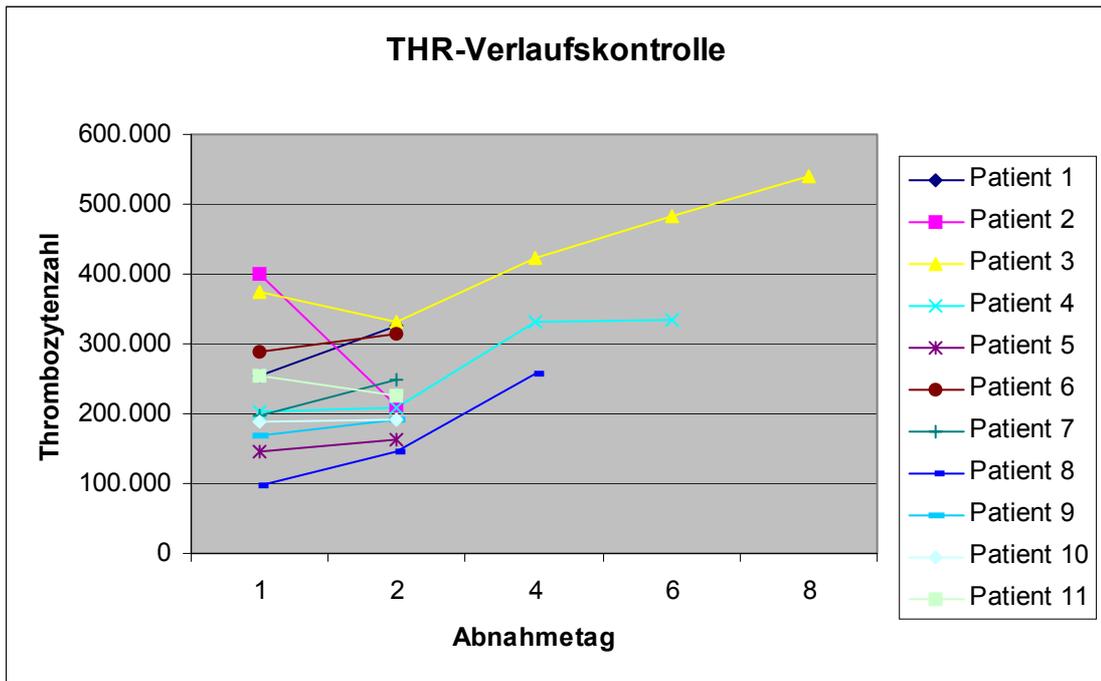


Abbildung 34: Verlaufskontrolle der Thrombozytenzahl bei THR-Operationspatienten

2.6.7 Fibrinogenspaltprodukte (FSP)

Nur Patient 1 hat eine Fibrinogenspaltproduktkonzentration nach dem Unfall, die sich im Referenzbereich befindet (Tab. 10). Bei drei Patienten ändert sich die Konzentration am Tag 2 nach dem Unfall nicht, die Konzentration von Patient 3 steigt bis zum Maximalwert an, fällt dann am Tag 4 nach dem Unfall wieder ab, befindet sich aber immer noch oberhalb des Referenzbereichs. Die FSP-Konzentration von Patient 2 fällt am Tag 2 wieder in den Referenzbereich.

Tabelle 10: Verlaufskontrolle der Fibrinogenspaltproduktkonzentration bei Autounfallspatienten:

Patient	Tag 1	Tag 2	Tag 4
	FSP-Konzentration in $\mu\text{g/ml}$	FSP-Konzentration in $\mu\text{g/ml}$	FSP-Konzentration in $\mu\text{g/ml}$
1	< 5 $\mu\text{g/ml}$	> 5 - < 20 $\mu\text{g/ml}$	
2	> 5 - < 20 $\mu\text{g/ml}$	< 5 $\mu\text{g/ml}$	
3	> 5 - < 20 $\mu\text{g/ml}$	> 40 $\mu\text{g/ml}$	> 5 - < 20 $\mu\text{g/ml}$
4	> 5 - < 20 $\mu\text{g/ml}$	> 5 - < 20 $\mu\text{g/ml}$	
5	> 20 - < 40 $\mu\text{g/ml}$	> 20 - < 40 $\mu\text{g/ml}$	
6	> 20 - < 40 $\mu\text{g/ml}$	> 20 - < 40 $\mu\text{g/ml}$	

In Tabelle 11 sind die Fibrinogenspaltproduktkonzentrationen der Patienten, die eine THR-Operation hatten, dargestellt.

Tabelle 11: Verlaufskontrolle der Fibrinogenspaltprodukte bei THR-Operationspatienten

<i>Patient</i>	<i>Tag 1</i> <i>FSP-Konzentration</i> <i>in µg/ml</i>	<i>Tag 2</i> <i>FSP-Konzentration</i> <i>in µg/ml</i>	<i>Tag 4</i> <i>FSP-Konzentration</i> <i>in µg/ml</i>	<i>Tag 6</i> <i>FSP-Konzentration</i> <i>in µg/ml</i>	<i>Tag 8</i> <i>FSP-Konzentration</i> <i>in µg/ml</i>
<i>1</i>	< 5 µg/ml	< 5 µg/ml			
<i>2</i>	> 5 - < 20	< 5 µg/ml			
<i>3</i>	> 5 - < 20	> 20 - < 40	> 5 - < 20	< 5 µg/ml	> 5 - < 20
<i>4</i>	< 5 µg/ml	> 5 - < 20	< 5 µg/ml	< 5 µg/ml	
<i>5</i>	> 5 - < 20	< 5 µg/ml			
<i>6</i>	> 5 - < 20	> 5 - < 20			
<i>7</i>	> 5 - < 20	> 5 - < 20			
<i>8</i>	> 5 - < 20	> 20 - < 40	> 5 - < 20		
<i>9</i>	< 5 µg/ml	< 5 µg/ml			
<i>10</i>	> 20 - < 40	> 20 - < 40			
<i>11</i>	> 40 µg/ml	> 40 µg/ml			

Nur drei Patienten haben Fibrinogenspaltproduktkonzentrationen im Referenzbereich direkt nach der Operation. Patient 11 hat direkt nach der Operation eine FSP-Konzentration von > 40 µg/ml, Patient 10 von > 20 - < 40 µg/ml. Auch am Tag 2 nach der Operation behielten die Patienten 10 und 11 ihre Ausgangskonzentrationen bei. Die restlichen Patienten hatten am Tag der OP eine FSP-Konzentration von > 5 - < 20 µg/ml. Die Konzentration von Patient 3 und 8 stieg am Tag 2 auf > 20 - < 40 µg/ml an, die von Patient 5 sank auf < 5 µg/ml. Ein Patient, dessen FSP-Konzentration nach der OP im Referenzbereich war, hatte am Tag 2 eine Konzentration von > 5 - < 20 µg/ml, am Tag 4 sank die Konzentration wieder in den Referenzbereich, um am Tag 6 wieder auf > 5 - < 20 µg/ml zu steigen. Die gemessene Konzentration von Patient 3 fällt am Tag 4 und erreicht am Tag 6 den Referenzbereich, und steigt am Tag 8 wieder auf > 5 - < 20 µg/ml an.

2.6.8 D-Dimere

Direkt nach dem Unfall (Tab. 12) haben Patient 1 und 4 D-Dimer-Konzentrationen im Referenzbereich. Eine deutlich erhöhte Konzentration wurde bei Patient 3 und 6 gemessen. Am Tag 2 nach dem Unfall befindet sich die Konzentration von Patient 4 immer noch im Referenzbereich, Patient 1 hingegen hat nun eine erhöhte Konzentration und die von Patient 2 ist in den Referenzbereich gefallen. Die D-Dimer-Konzentration von Patient 3 ist auch am vierten Tag nach dem Unfall noch nicht im Referenzbereich.

Tabelle 12: Verlaufskontrolle der D-Dimer-Konzentration bei Autounfallspatienten

<i>Patient</i>	<i>Tag 1</i> <i>D-Dimer-Konzentration in ng/ml</i>	<i>Tag 2</i> <i>FSP-Konzentration in µg/ml</i>	<i>Tag 4</i> <i>FSP-Konzentration in µg/ml</i>
<i>1</i>	< 250 ng/ml	250 - 500 ng/ml	
<i>2</i>	250 - 500 ng/ml	< 250 ng/ml	
<i>3</i>	> 2000 ng/ml	500 -1000 ng/ml	500 -1000 ng/ml
<i>4</i>	< 250 ng/ml	< 250 ng/ml	
<i>5</i>	250 - 500 ng/ml	500 -1000 ng/ml	
<i>6</i>	> 2000 ng/ml	500 -1000 ng/ml	

Tabelle 13 zeigt die D-Dimer-Konzentrationen der Patienten, die eine THR-Operation bekommen haben.

Direkt nach der Operation wurde bei sechs Patienten eine D-Dimer-Konzentration im Referenzbereich gemessen (Tab. 13). Die übrigen Patienten hatten eine Konzentration von 250 - 500 ng/ml. Am zweiten Tag nach der Operation änderte sich nur bei einem Patienten die Konzentration aus dem Referenzbereich, indem sie auf > 500 - 1000 ng/ml anstieg. Patient 3 hatte am Tag 2 post OP eine Konzentration von 250 - 500 ng/ml, die am Tag 4 in den Referenzbereich absank, wo sie auch am Tag 6 blieb, und am Tag 8 wieder auf 250 - 500 ng/ml anstieg. Die D-Dimerkonzentration von zwei Patienten sanken am Tag 2 von einer Konzentration von 250 - 500 ng/ml in den Referenzbereich.

Tabelle 13: Verlaufskontrolle der D-Dimere-Konzentration bei THR-Operationspatienten

<i>Patient</i>	<i>Tag 1</i> <i>D-Dimer-</i> <i>Konzentration in</i> <i>ng/ml</i>	<i>Tag 2</i> <i>D-Dimer-</i> <i>Konzentration in</i> <i>ng/ml</i>	<i>Tag 4</i> <i>D-Dimer-</i> <i>Konzentration in</i> <i>ng/ml</i>	<i>Tag 6</i> <i>D-Dimer-</i> <i>Konzentration in</i> <i>ng/ml</i>	<i>Tag 8</i> <i>D-Dimer-</i> <i>Konzentration in</i> <i>ng/ml</i>
<i>1</i>	< 250	< 250			
<i>2</i>	250 - 500	> 500 - 1000			
<i>3</i>	250 - 500	250 - 500	< 250	< 250	250 - 500
<i>4</i>	250 - 500	< 250	< 250	< 250	
<i>5</i>	< 250	< 250			
<i>6</i>	< 250	< 250			
<i>7</i>	250 - 500	< 250			
<i>8</i>	< 250	< 250	< 250		
<i>9</i>	< 250	>500 - 1000			
<i>10</i>	250 - 500	250 - 500			
<i>11</i>	< 250	< 250			

2.7 Datenanalyse

Mit dem Mann-Whitney-U-Test wurde überprüft, ob, unabhängig von der Diagnosegruppe, ein signifikanter Unterschied ($p \leq 0,05$) zwischen den DIC-kranken und den nicht zusätzlich an einer DIC erkrankten Hunden bei den gemessenen Laborparametern besteht. Außer bei der Thrombinzeit stellte der Test signifikante Unterschiede zwischen den Patienten ohne und mit DIC bei den gemessenen Gerinnungsparametern fest.

Außerdem wurde bei den gemessenen Laborparametern mit dem Mann-Whitney-U-Test untersucht, ob bei den DIC-Kranken bzw. bei den DIC-Gesunden Unterschiede der einzelnen Diagnosegruppe zur Vergleichsgruppe der Gesunden bestehen. Die Ergebnisse sind nicht immer deutlich aus dem box-and-whiskers-plot-Diagramm herauszulesen und sind aus diesem Grund bei dem jeweiligen Laborparameter mitaufgeführt.

Schließlich wurde untersucht, ob innerhalb der Diagnosegruppen Unterschiede zwischen den DIC-kranken und nicht an einer DIC erkrankten Hunden bestehen. Auch diese Fragestellung wurde mit dem Mann-Whitney-U-Test durchgeführt. Außer bei der Thrombinzeit waren bei allen gemessenen Laborparametern die Unterschiede zwischen den DIC-Kranken und DIC-Gesunden der Gruppe „Anämie“ signifikant. Ebenso verhielt es sich bei der Gruppe „Gastrointestinale Krankheiten“. Bei den Gruppen „Hepathopathien“ und „Kardiale Krankheiten“ waren bei allen Laborparametern signifikante Unterschiede feststellbar, außer bei Thrombinzeit und Quick-Test zwischen den DIC-Kranken und DIC-Gesunden. Zusätzlich zur Thrombinzeit und dem Quick-Test waren auch bei den Thrombozytenzahlen der Gruppen „Neoplasie“ und „ohne Diagnose“ keine signifikanten Unterschiede zwischen DIC-Kranken und DIC-Gesunden gefunden worden. Die Gruppen „Pankreatitis“ und „Autounfall“ hatten keine signifikanten Unterschiede zwischen DIC-Kranken und DIC-Gesunden der Laborparameter Thrombinzeit, Fibrinogenspaltprodukte und Thrombozytenzahl. Bei der Diagnosegruppe „Cushing“ wurden außer bei den Laborparametern optimierter Quick-Test, aPTT und D-Dimere keine signifikanten Unterschiede zwischen DIC-kranken und DIC-gesunden Patienten gefunden. Genau die Hälfte der Labortests war signifikant unterschiedlich bei der Gruppe der „Nephropathien“: optimierter Quick-Test, aPTT, Thrombinzeit und Thrombozytenzahl. Außer bei den Laborparametern optimierter Quick-Test, Fibrinogenspaltprodukte und D-Dimere war kein Test signifikant unterschiedlich zwischen den DIC-kranken und DIC-gesunden Hunden der Diagnosegruppe „Pulmonale Krankheiten“. Die Gruppe der „Magendrehung“ zeigte bei der aPTT und dem Antithrombin III, die Gruppe des „Trauma mit bakterieller Infektion“ bei Quick-Test und optimiertem Quick-Test signifikante Unterschiede zwischen DIC-Kranken und DIC-Gesunden. Außer bei den D-Dimeren gab es bei keinem Laborparameter der Gruppe THR einen signifikanten Unterschied zwischen zusätzlich an DIC erkrankten Patienten und nicht an DIC erkrankten Hunden.

2.8 Validität der Testsysteme

Aus den Ergebnissen des **Quick-Tests** und der Einteilung in DIC-krank und nicht-DIC-krank ergibt sich folgende Vier-Felder-Tafel:

Tabelle 14: Quick-Test in der Vierfelderanalyse

		Quick-Test		Gesamt
		<= 8 Sek.	> 8 Sek.	
DIC	keine DIC	240	19	259
	DIC	95	53	148
Gesamt		335	72	407

Der Tabelle 14 ist zu entnehmen, dass von insgesamt 259 Hunden, die nicht an DIC erkrankt sind (gesund), vom Test 240 richtigerweise als gesund erkannt werden (richtig-negativ = rn). Die anderen 19 Patienten hat der Test als krank beurteilt, obwohl sie gesund sind. Sie werden falsch-positiv = fp benannt. Von den 148 DIC-erkrankten Hunde werden nur 53 richtigerweise als krank erkannt (richtig-positiv = rp), währenddessen 95 als gesund beurteilt werden, obwohl sie krank sind (falsch-negativ = fn). Insgesamt wurden also 293 von 407 Fällen korrekt beurteilt, das bedeutet fast 72 %.

Sensitivität: $N_{rp}/(N_{rp}+N_{fn}) = 53/(53 + 95) = 0,358 = 35,8 \%$

Spezifität: $N_{rn}/(N_{rn} + N_{fp}) = 240/(240 + 19) = 0,9266 = 92,7 \%$

Predpos.: $N_{rp}/(N_{rp} + N_{fp}) = 53/(53 + 19) = 0,736 = 73,6 \%$

Predneg.: $N_{rn}/(N_{rn} + N_{fn}) = 240/(240 + 95) = 0,716 = 71,6 \%$

Die analogen Auswertungen der übrigen Tests werden im Folgenden tabellarisch aufgeführt.

optimierter Quick-Test:**Tabelle 15: opt. Quick-Test in der Vierfelderanalyse****Klassifizierungstabelle**

		Opt. Quick-Test		Gesamt
		<= 27 Sek.	> 27 Sek.	
DIC	keine DIC	250	9	259
	DIC	15	133	148
Gesamt		265	142	407

Sensitivität: $N_{rp}/(N_{rp}+N_{fn}) = 133/(133 + 15) = 0,8986 = 89,9 \%$

Spezifität: $N_{rn}/(N_{rn} + N_{fp}) = 250/(250 + 9) = 0,965 = 96,5 \%$

Predpos.: $N_{rp}/(N_{rp} + N_{fp}) = 133/(133 + 9) = 0,9366 = 93,7 \%$

Predneg.: $N_{rn}/(N_{rn} + N_{fn}) = 250/(250 + 15) = 0,9433 = 94,3 \%$

aktivierte partielle Thromboplastinzeit:**Tabelle 16: aktivierte partielle Thromboplastinzeit in der Vierfelderanalyse****Klassifizierungstabelle**

		aPTT		Gesamt
		<= 13 Sek.	> 13 Sek.	
DIC	keine DIC	222	37	259
	DIC	57	91	148
Gesamt		279	128	407

Sensitivität: $N_{rp}/(N_{rp}+N_{fn}) = 91/(91 + 57) = 0,6148 = 61,5 \%$

Spezifität: $N_{rn}/(N_{rn} + N_{fp}) = 222/(222 + 37) = 0,857 = 85,7 \%$

Predpos.: $N_{rp}/(N_{rp} + N_{fp}) = 91/(91 + 37) = 0,7109 = 71,1 \%$

Predneg.: $N_{rn}/(N_{rn} + N_{fn}) = 222/(222 + 57) = 0,7956 = 79,6 \%$

Thrombinzeit:**Tabelle 17: Thrombinzeit in der Vierfelderanalyse****Klassifizierungstabelle**

		Thrombinzeit		Gesamt
		<= 12 Sek.	> 12 Sek.	
DIC	keine DIC	148	111	259
	DIC	74	74	148
Gesamt		222	185	407

Sensitivität: $N_{rp}/(N_{rp}+N_{fn}) = 74/(74 + 74) = 0,5 = 50,0 \%$

Spezifität: $N_{rn}/(N_{rn} + N_{fp}) = 148/(148 + 111) = 0,5714 = 57,1 \%$

Predpos.: $N_{rp}/(N_{rp} + N_{fp}) = 74/(74 + 111) = 0,4 = 40,0 \%$

Predneg.: $N_{rn}/(N_{rn} + N_{fn}) = 148/(148 + 74) = 0,666 = 66,6 \%$

Fibrinogenspaltprodukte:**Tabelle 18: Fibrinogenspaltprodukte in der Vierfelderanalyse****Klassifizierungstabelle**

		Fibrinogenspaltprodukt e		Gesamt
		< 5	> 5	
DIC	keine DIC	139	120	259
	DIC	5	143	148
Gesamt		144	263	407

Sensitivität: $N_{rp}/(N_{rp}+N_{fn}) = 143/(143 + 5) = 0,9662 = 96,6 \%$

Spezifität: $N_{rn}/(N_{rn} + N_{fp}) = 139/(139 + 120) = 0,5366 = 53,7 \%$

Predpos.: $N_{rp}/(N_{rp} + N_{fp}) = 143/(143 + 120) = 0,5437 = 54,4 \%$

Predneg.: $N_{rn}/(N_{rn} + N_{fn}) = 139/(139 + 5) = 0,9652 = 96,5 \%$

D-Dimere:**Tabelle 19: D-Dimere in der Vierfelderanalyse**

		D-Dimere		Gesamt
		< 250	> 250	
DIC	keine DIC	170	89	259
	DIC	1	147	148
Gesamt		171	236	407

Sensitivität: $Nrp/(Nrp+Nfn) = 147/(147 + 1) = 0,9932 = 99,3 \%$

Spezifität: $Nrn/(Nrn + Nfp) = 170/(170 + 89) = 0,6563 = 65,6 \%$

Predpos.: $Nrp/(Nrp + Nfp) = 147/(147 + 89) = 0,6228 = 62,3 \%$

Predneg.: $Nrn/(Nrn + Nfn) = 170/(170 + 1) = 0,994 = 99,4 \%$

Antithrombin III:**Tabelle 20: Antithrombin III-Aktivität in der Vierfelderanalyse**

		Antithrombin III		Gesamt
		$\geq 95 \%$	$< 95 \%$	
DIC	keine DIC	197	62	259
	DIC	15	133	148
Gesamt		212	195	407

Sensitivität: $Nrp/(Nrp+Nfn) = 133/(133 + 15) = 0,8986 = 89,9 \%$

Spezifität: $Nrn/(Nrn + Nfp) = 197/(197 + 62) = 0,7606 = 76,1 \%$

Predpos.: $Nrp/(Nrp + Nfp) = 133/(133 + 62) = 0,6820 = 68,2 \%$

Predneg.: $Nrn/(Nrn + Nfn) = 197/(197 + 15) = 0,9292 = 92,9 \%$

Thrombozytenzahl:**Tabelle 21: Die Thrombozytenzahl in der Vierfelderanalyse**

Klassifizierungstabelle

		Thrombozytenzahl		Gesamt
		≥ 150000	< 150000	
DIC	keine DIC	225	34	259
	DIC	77	71	148
Gesamt		302	105	407

Sensitivität: $Nrp/(Nrp+Nfn) = 71/(71 + 77) = 0,4797 = 48,0 \%$

Spezifität: $Nrn/(Nrn + Nfp) = 225/(225 + 34) = 0,8687 = 86,9 \%$

Predpos.: $Nrp/(Nrp + Nfp) = 71/(71 + 34) = 0,6761 = 67,6 \%$

Predneg.: $Nrn/(Nrn + Nfn) = 225/(225 + 77) = 0,7450 = 74,5 \%$

Wenn man die Testsysteme mit den besten Ergebnissen kombiniert (errechnet durch den Likelihood-Quotient), ergeben sich folgende Werte aus der Vierfelderanalyse:

optimierter Quick-Test und D-Dimere:

Wendet man nun bei einem Patienten den optimierten Quick-Test an und bestimmt die D-Dimer-Konzentration (Tab. 22), ist die Wahrscheinlichkeit mit der ein DIC-Erkrankter in beiden Tests positive Resultate zeigt, 95 %. Wenn beide Tests negativ ausfallen, ist die Wahrscheinlichkeit, dass der Patient nicht krank ist, 96 %.

Tabelle 22: Der optimierte Quick-Test und die D-Dimer-Konzentration in der Vierfelderanalyse

Klassifizierungstabelle

		D-Dimere		Gesamt
		< 250	> 250	
Opt. Quick-Test	≤ 27 Sek.	164	101	265
	> 27 Sek.	7	135	142
Gesamt		171	236	407

Sensitivität:	$Nrp/(Nrp+Nfn) = 135 (135 + 7) = 0,950 = 95,0 \%$
Spezifität:	$Nrn/(Nrn +Nfp) = 164 (164 + 101) = 0,6188 = 62,0 \%$
Predpos.:	$Nrp/(Nrp + Nfp) = 135 (135 + 101) = 0,572 = 57,0 \%$
Predneg.:	$Nrn/(Nrn + Nfn) = 164 (164 + 7) = 0,959 = 96,0 \%$

Die Konzentrationen der D-Dimere und Fibrinogenspaltprodukte werden in verschiedenen Abstufungen gemessen. In der Auswertung der Vierfelderanalyse wurden alle Werte bis 250 ng/ml bei den D-Dimeren und bis 5 µg/ml bei den Fibrinogenspaltprodukten als physiologisch betrachtet.

Betrachtet man nun die Verteilung der Messwerte in den verschiedenen Abstufungen, fällt in Tabelle 23 auf, dass ein einziger DIC-Kranker eine D-Dimer-Konzentration unter 250 ng/ml hatte. Die meisten Hunde, die zusätzlich an einer DIC erkrankt waren, hatten Werte oberhalb von 500 ng/ml. Für die nicht zusätzlich an einer DIC-Kranken gilt umgekehrt: Nur ein Patient hatte eine D-Dimer-Konzentration über 2000 ng/ml, die meisten Patienten die keine DIC entwickelten, hatten Konzentrationen bis 500 ng/ml. Man kann also die Aussage zulassen, dass sich die Wahrscheinlichkeit einer DIC erhöht, je höher die gemessene D-Dimer-Konzentration im Blut ist.

Tabelle 23: Die D-Dimer-Konzentration in ihren Abstufungen in der Vierfelderanalyse

Klassifizierungstabelle

		D-Dimere (< 250 ng/ml)					Gesamt
		< 250	250 - 500	500 - 1000	1000 - 2000	> 2000	
DIC	keine DIC	170	59	26	3	1	259
	DIC	1	17	59	48	23	148
Gesamt		171	76	85	51	24	407

Betrachtet man analog dazu Tabelle 24, die Abstufungen der Fibrinogenspaltprodukte, sieht man, dass bei sehr niedrigen oder sehr hohen Konzentrationen die Wahrscheinlichkeit des Vorliegens einer DIC niedrig bzw. hoch ist. Bei den mittleren Konzentrationen ist eine solche Aussage nur schwer möglich. Leider liegen die meisten FSP-Werte der DIC-Patienten im mittleren Bereich.

Tabelle 24: Die Fibrinogenspaltproduktkonzentration in ihren Abstufungen in der Vierfelderanalyse

Klassifizierungstabelle

		Fibrinogenspaltprodukte (0 - 5 µg/ml)				Gesamt
		< 5	5 - 20	20 - 40	> 40	
DIC	keine DIC	139	78	30	12	259
	DIC	5	50	73	20	148
Gesamt		144	128	103	32	407

Auch die Aussagekraft der AT III-Aktivität (Tab. 25) verändert sich, wenn man verschiedene Bereiche der Werte betrachtet. Nur acht Patienten von 259, die nicht zusätzlich eine DIC entwickelten, hatten eine AT III-Aktivität unter 62 %. Die meisten nicht an einer DIC erkrankten Patienten hatten Werte über 95 %.

Fast 40 % aller zusätzlich an einer DIC erkrankten Hunde hatten eine AT III-Aktivität unter 62 % und die Hälfte aller erkrankten Patienten hatten Werte zwischen 62 und 95 %.

Tabelle 25: Die AT III-Aktivität aufgeteilt in verschiedene Messbereiche in der Vierfelderanalyse

Klassifizierungstabelle

		Antithrombin III			Gesamt
		< 62%	62 - 95%	> 95%	
DIC	keine DIC	8	54	197	259
	DIC	58	75	15	148
Gesamt		66	129	212	407

IV Diskussion

1 Verteilung

40 % der Hunde, die sich ein Polytrauma durch einen **Autounfall** zugezogen haben, entwickelten sekundär eine DIC. In der Literatur fand die Gerinnungsstörung im Zusammenhang mit Verkehrsverletzten in der Veterinärmedizin keine Erwähnung. Einige Autoren (Lanevski et al. 1996; Nelson u. Andreasen 2003) befassen sich jedoch mit der posttraumatischen Fibrinolyseaktivität nach Operationen. Lanevski und Mitarbeiter fanden heraus, dass die Fibrinolyseaktivität bei orthopädischen Operationen signifikant höher ist als bei der Weichteiloperation Ovariohysterektomie. Dass ein Knochentrauma bei Hunden zu einer disseminierten intravasalen Gerinnung führt, wurde in einer experimentellen Arbeit, bei der ein standardisiertes Trauma am Knochen gesetzt wurde, gezeigt (Klöss u. Mitarbeiter 1982). Eine Kopfverletzung alleine reicht nicht aus, eine DIC zu entwickeln (Gando et al. 1992).

Die durch ein Trauma verursachte massive Zellschädigung setzt große Mengen Thromboplastin (tissue factor) frei, welches den extrinsischen Weg der Gerinnungskaskade aktiviert (Slappendel 1988; Carey u. Rodgers 1998). Zusätzlich kommt es bei einer schweren Verletzung durch ein Auto zu Blutverlusten infolge innerer oder äußerer Blutungen, die das Krankheitsbild verschlimmern können.

Bei einem **infektiösen Trauma**, bei dem eine Infektion mit Bakterien erfolgt, können bei deren Zerfall Bakterientoxine in die Zirkulation gelangen und damit zusätzlich zur Auslösung der Gerinnungskaskade führen. Die Bakterientoxine können über eine Endothelschädigung oder über Thrombozytenaggregation das intrinsische System aktivieren. In einer experimentellen Studie von Aasen et al. (1978) wurde Hunden langsam eine tödliche Dosis Escherichia coli-Endotoxin intravenös verabreicht. Dabei wurde über die dreistündige Infusionsdauer der Gerinnungsstatus überprüft und die Entstehung einer DIC beobachtet. Der Abfall der Thrombozyten- und Leukozytenzahl war der schnellste und deutlichste Effekt der Endotoxininfusion, während der Verbrauch von Gerinnungsfaktoren nur langsam anstieg. Die Aktivierung des extrinsischen und intrinsischen Systems der

Gerinnungskaskade schienen nahezu gleichzeitig abzulaufen. Fibrinogen-spaltprodukte wurden nachgewiesen, wobei lösliche Fibrinmonomere nicht konstant diagnostiziert wurden. Die intravasale Hämolyse war nur gering und in der letzten Phase aufgetreten und konnte somit die Entstehung der DIC nicht beeinflusst haben (Aasen et al. 1978).

Hunde, die sich ein infektiöses Trauma durch massive Bissverletzungen oder Stockverletzungen zugezogen hatten, entwickelten zu 33 % sekundär eine DIC - etwas weniger häufig als die Hunde, die durch einen Autounfall traumatisiert worden sind. Das könnte daran liegen, dass die Messungen zu schnell nach der erfolgten Infektion durchgeführt wurden und die Bakterientoxine noch nicht zur Auslösung einer DIC geführt haben. Eine Studie, die die Häufigkeit einer DIC bei infektiösen Pulmonalen und Gastrointestinalen Krankheiten untersuchte, zeigte eine ähnliche Häufigkeit von 30 % (Regel 2002). Auch bei mehrfachen Bissverletzungen kann es zu inneren Blutungen und Organschäden kommen, die zusätzlich Laborparameter verändern können.

Die in der Literatur als Folge einer **Magendrehung** beschriebenen Gerinnungsstörungen bestätigten auch diese Studie. 38,5 % der Hunde mit einer Magendrehung entwickelten sekundär eine DIC. In der Studie von Millis et al. diagnostizierte man bei 40 % der Hunde mit Magendrehung eine disseminierte intravasale Gerinnung und 90 % der Hunde hatten mehr als einen Koagulationsparameter verändert (Millis et al. 1993). Die Autoren Brockman et al. untersuchten 193 Hunde mit Magendrehung. 15 % (29/193) der Hunde verstarben, 15 dieser Hunde waren vorberichtlich gesund und entwickelten postoperative Komplikationen im Sinne einer DIC, an der sie starben. Klinisch zeigten fünf dieser Hunde eine erhöhte Blutungsneigung in Form von Petechien und Ecchymosen (Brockman et al. 1995). Die Kompression der Vena cava caudalis und der Portalvene führt zu einem verminderten venösen Rückfluss zum rechten Herzen, wodurch das Herzauswurfvolumen ebenfalls vermindert wird. Die Hypotension reduziert den Blutfluss, wodurch eine Minderdurchblutung der Gewebe entsteht und ein Absterben von Zellen zur Folge hat (Lippincott und Schulmann 1989). Die DIC kann durch eine Ischämie bedingte, beginnende Nekrose der Magenwand und eine mögliche Magenperforation ausgelöst werden.

Zusätzlich kann die Ischämie auch zu einer erhöhten intestinalen Permeabilität für Bakterien führen, die eine DIC zur Folge haben kann (Mathews 2000; Monnet 2003).

Auch bei der **THR-Operation** (total hip replacement) wird ein massives Trauma gesetzt. Erstaunt hat, dass nicht einmal 20 % (19,4 %) der operierten Hunde sekundär eine DIC entwickelten. In der Literatur fanden sich keine Angaben über die Veränderung der Gerinnungsparameter oder die Entwicklung einer DIC nach einem Hüftgelenkersatz beim Hund. Die Weichteilschädigung durch das Skalpell scheint nicht auszureichen, das extrinsische System zu aktivieren. Die Manipulation am Knochen während der THR lässt Emboli verschiedener Grade entstehen, die, durch einen Ultraschall sichtbar gemacht, durch das rechte Atrium „schweben“ (Reindl u. Matis 1998). Obwohl 100 % der Hunde beim Einfügen des Knochenzements und der Acetabulumprothese solche Emboli haben und 82 % Perfusionsdefekte in verschiedenen Lungenlappen entwickeln, hat nur eine vergleichsweise geringe Anzahl klinische Symptome einer Lungenembolie nach einer THR (Reindl u. Matis 1998; Liska u. Poteet 2003). Ein Grund für die geringe Anzahl an DIC-kranken Hunden nach einem THR könnte sein, dass die Hunde optimal auf die Operation vorbereitet wurden und intraoperativ durch Infusionen versorgt werden, um Komplikationen zu vermeiden.

Um zu sehen, ob sich die DIC erst später nach der THR-Operation entwickelt, wurde alle zwei Tage Blut entnommen und der Gerinnungsstatus bestimmt. Zum Vergleich wurde die Gruppe der Autounfallshunde in diese **Verlaufskontrolle** miteinbezogen.

Patienten, die eine THR-Operation ohne Komplikationen hatten, werden nach drei bis vier Tagen aus der Klinik entlassen. Aus diesem Grund wurden nur bei Patienten mit Komplikationen mehr als zwei Blutentnahmen durchgeführt. Die Anzahl dieser Patienten ist auch sehr gering, da nicht häufig Komplikationen auftraten. Deshalb ist die Aussagekraft dieser Daten sehr eingeschränkt.

Bei den THR-Operationspatienten zeigte sich, dass sich bei den globalen Gerinnungstests bis auf einzelne Ausnahmen die gemessenen Werte am Tag 2 post OP im Referenzbereich befinden. Beim Quick-Test und bei der Thrombinzeit

ist am Tag 8 nach der THR-Operation jeweils ein Patient oberhalb des Referenzbereichs. Dabei muss beachtet werden, dass, wenn der Patient 8 Tage nach der Operation noch in der Tierklinik ist, Komplikationen in Form einer Relaxation, Infektion oder weiter bestehende Schmerzhaftigkeit im Gelenk aufgetreten sind. Außerdem sind der Quick-Test und die Thrombinzeit zwei Tests, die in der Gruppe der THR-Patienten keinen signifikanten Unterschied zur Vergleichsgruppe der „Gesunden“ besitzen. Die Veränderungen der Thrombinzeit können zum großen Teil allein Schwankungen der Impräzision sein. Am Tag 2 nach der Operation sank bei mehreren Patienten die AT III-Aktivität, die am Tag 4 jedoch wieder in den Referenzbereich angestiegen war. Ähnlich verhält es sich bei der Thrombozytenzahl, die bei allen Patienten eine Tendenz in den Referenzbereich nach der Operation zeigt. Direkt nach der Operation war die Konzentration der FSP bei mehreren Patienten erhöht, ein Patient hatte sogar die im semi-quantitativen Test angezeigte Maximalkonzentration im Blut. Im Verlauf blieben die FSP-Konzentrationen erhöht oder stiegen gar an, nur wenige sanken in den Referenzbereich zurück. Betrachtet man den sensitiveren D-Dimer-Test, ist bei allen Patienten mit einer Ausnahme eine Tendenz in den Referenzbereich zu erkennen. Messwerte über 1000 ng/ml sind bei keinem Patienten gemessen worden. Außer bei den D-Dimeren gab es bei keinem Laborparameter der Gruppe THR einen signifikanten Unterschied zwischen zusätzlich an DIC erkrankten Patienten und nicht an DIC erkrankten Hunden.

Insgesamt zeigt die Auswertung der Verlaufskontrolle, dass Hunde, die einen künstlichen Hüftersatz bekommen hatten, auch Tage nach der Operation nicht häufiger eine DIC entwickelten. Die optimale Vorbereitung der Patienten auf die anstehende Operation und die konsequente Nachsorge senkt das Risiko, nach einer Operation eine DIC zu entwickeln, deutlich.

Das Ergebnis der Verlaufskontrolle der Autounfallpatienten fällt ähnlich aus. Bei allen globalen Gerinnungstests ist bei den Patienten die Tendenz zum Referenzbereich zu erkennen. Alle Patienten haben einen Tag nach dem Unfall Quick-Werte und optimierte Quick-Werte im Referenzbereich mit Ausnahme von Patient 1, der erst am Tag 4 nach dem Unfall Werte im Referenzbereich besitzt. Auch bei der aPTT ist Patient 1 der einzige, der kurz nach dem Unfall eine

verlängerte Zeit aufweist, die sich aber am Tag 4 wieder in den Referenzbereich absenkt. Kurz nach dem Unfall ist mit Ausnahme von einem Patienten die Thrombinzeit verlängert. Bei zwei Patienten sinkt die Thrombinzeit am Tag 2 nicht in den Referenzbereich. Ein Patient hat nach dem Unfall eine deutlich niedrigere AT III-Konzentration, die jedoch langsam ansteigt und am Tag 4 nach dem Unfall wieder im Referenzbereich liegt. Der Verlauf der Gerinnungsparameter zeigt bei den Autounfallspatienten wie bei den THR-Patienten die Tendenz zum Referenzbereich. Der Grund hierfür kann ebenso die medizinische Versorgung und die Schocktherapie sein. Im Vergleich zur THR-Verlaufskontrollgruppe haben die Hunde, die durch ein Auto verunfallt sind, allerdings längere Zeit eine aktivierte Fibrinolyse. Vor allem die D-Dimer-Konzentrationen sind bei mehreren Patienten höher und länger erhöht als bei den THR-Patienten.

Im direkten Vergleich des Patientenguts der Inneren Medizin (Regel 2002) mit den Diagnosegruppen der chirurgischen Patienten („Autounfall“, „Magendrehung“, „Trauma mit bakterieller Infektion“ und „THR“) fällt auf, dass bei einzelnen Diagnosegruppen der Inneren Medizin, wie z.B. „Anämie“-Patienten oder Patienten mit einer „Neoplasie“, häufiger eine DIC auftritt als bei den Diagnosegruppen der Patienten aus der Chirurgischen Tierklinik. Ein wichtiger Grundsatz der DIC-Therapie ist die Behebung der Ursache oder der Grunderkrankung. Die Grunderkrankung ist in der Inneren Medizin meist jedoch nicht so offensichtlich oder nur sehr langsam zu heilen. Bei einem Patienten mit einer Magendrehung ist die Ursache, die eine DIC auslösen kann, meist eine Stunde nach Einlieferung in die Klinik durch eine Operation behoben. Das Risiko, eine DIC zu entwickeln, hängt natürlich in diesem Beispiel vor allem von der bis zur Operation erfolgten Schädigung des Magens und anderer Organe ab. Aber auch bei einem Autounfallspatient, der direkt nach dem Unfall in der Klinik eine Kreislaufstabilisierung durch eine Schocktherapie und eine rasche Versorgung der Wunden bekommt, besteht die „Grunderkrankung“ nicht lange genug, um allzu häufig eine DIC auszulösen.

2 Globale Gerinnungstests

Die graphische Darstellung des **Quick-Tests** (Abb. 2) zeigt, dass die Werte der Hunde, die nicht zusätzlich an einer DIC erkrankt sind, alle im Referenzbereich liegen. Die Klassifizierungstabelle (Tab. 14) bescheinigt dem Test eine Spezifität von 92,7 %. Die Wahrscheinlichkeit, dass ein nicht DIC-kranker Hund ein negatives Testergebnis hat, ist demnach hoch. Die Sensitivität hingegen liegt nur bei 35,8 %, so dass ein positives Testergebnis bei einem Hund mit DIC eher unwahrscheinlich ist. Dieses Ergebnis bestätigt die Untersuchung von Mischke u. Nolte (1991; 1992). Die physiologische Aktivität einzelner Gerinnungsfaktoren liegt beim Hund teilweise um ein Vielfaches höher als beim Menschen. Somit werden insbesondere bei der Prothrombinzeit, aber auch bei der aPTT, deutlich kürzere Gerinnungszeiten gemessen (Feingold et al. 1986; Mischke u. Nolte 1991; Mischke u. Nolte 1992). Daraus resultiert, dass nur schwere Gerinnungsstörungen zu einer eindeutigen Verlängerung des Messergebnisses führen (Mischke u. Nolte 1991; Mischke u. Nolte 1992; Mischke u. Nolte 1999). Wird der Quick-Test beim Hund nach dem für die Humanmedizin entwickelten Verfahren durchgeführt, ist er für die sichere Diagnosestellung einer DIC nicht geeignet. Deutlich wird dies auch durch den Vergleich der Quick-Werte der Diagnosegruppen, die zusätzlich an einer DIC erkrankt sind, mit der Vergleichsgruppe der „Gesunden“. Signifikante Unterschiede bestehen nur bei der Gruppe der Autounfallshunde, der Hunde, die eine „Magendrehung“ hatten, und bei den Patienten mit einem „Trauma mit bakterieller Infektion“.

Mischke und Nolte **optimierten den Quick-Test**, indem sie das zu untersuchende Plasma verdünnten. Damit erzielten Sie eine Verlängerung der Gerinnungszeit und eine Empfindlichkeitssteigerung. Extern zugesetztes Fibrinogen gewährleistet eine ausreichende Fibrinbildung (Mischke u. Nolte 1997). Abhängig vom Reagenz konnten Mischke und Nolte bei 100 gesunden Hunden die höhere Sensitivität des optimierten Quick-Tests (90 % - 100 %) gegenüber dem Standardtest (58 % - 84 %) beweisen (Mischke u. Nolte 1997).

Alle Werte der Hunde ohne zusätzliche DIC befinden sich im Referenzbereich (Abb. 3) und bis auf die Gruppen „THR“ und „Autounfall“ liegen die Messwerte der DIC-Kranken deutlich oberhalb des Referenzbereiches (Abb.12). Sowohl die

Spezifität (96,5 %) als auch die Sensitivität (89,9 %) sind optimiert. Durch diese Testansatzänderung gewinnt der optimierte Quick-Test an Bedeutung in der Gerinnungsdiagnostik und DIC-Diagnostik beim Hund.

Die Wahrscheinlichkeit, dass ein nicht an einer DIC erkrankter Hund bei der **aktivierten partiellen Thromboplastinzeit** ein negatives Testergebnis hat, liegt bei 85,7 %. Die Sensitivität dieses Testes ist 61,5 % (Tab. 16). Auch einzelne, durch die aPTT gemessene Einzelfaktoren besitzen im Plasma des Hundes im Gegensatz zum Plasma des Menschen eine höhere Aktivität (Feingold et al. 1986; Mischke u. Nolte 1991; Mischke u. Nolte 1992). Eine Optimierung dieses Tests nach dem Vorbild des Quick-Tests wurde von Mischke u. Mitarbeiter (1992) versucht, brachte aber keine wesentliche Verbesserung hinsichtlich der Empfindlichkeit. Mischke testete zusätzlich die Empfindlichkeit sechs verschiedener kommerzieller aPTT-Reagenzien gegenüber dem Faktor VIII:C und Faktor IX und überprüfte damit die Aussagekraft der aPTT aus kaninem Plasma mit für den Menschen konzipierten Testkits. Er kam zu dem Ergebnis, dass im Gegensatz zur Thromboplastinzeit die Messung der aPTT nach der für den Menschen optimierten Testvorschrift auch beim Hund eine ausreichende Einzelfaktor-Sensitivität besitzt, sofern ein empfindliches Reagenz verwendet wird (z.B. Pathrombin[®], Dade Behring Marburg GmbH, Marburg) (Mischke 1999; Mischke 2000a). Alle Diagnosegruppen mit Ausnahme der Gruppe der „THR“ hatten signifikante Unterschiede zwischen den zusätzlich an einer DIC erkrankten Hunden und der Vergleichsgruppe der „Gesunden“.

Die **Thrombinzeit** zeigte als einziger Laborparameter keinen signifikanten Unterschied zwischen DIC-Kranken und DIC-Gesunden unabhängig von der Diagnosegruppe. Die durch die Vierfelderanalyse ermittelte Spezifität von 57 % und Sensitivität von 50 % zeigt auch, dass dieser Test nicht geeignet ist, eine DIC zu diagnostizieren. Der von der Thrombinzeit erfasste Bereich der Gerinnungskaskade wird von dem optimierten Quick-Test und der aPTT mitüberprüft und erübrigt sich, wenn diese beiden globalen Gerinnungstests im Referenzbereich liegen. Dies ist ein weiterer Grund, warum die Thrombinzeit bei der Diagnostik einer DIC beim Hund keinen großen Stellenwert besitzt.

3 Fibrinogenspaltprodukte und D-Dimere

Die **Fibrinogenspaltprodukte** entstehen während der Fibrinolyse, wenn Fibrin durch Plasmin gespalten wird. Der Hauptaktivator ist der „tissue plasminogen“-Aktivator, dessen Aktivität deutlich verstärkt ist, wenn Plasminogen an das Fibrin gebunden ist. Plasmin spaltet auch Fibrinogen und lösliches Fibrin. Weil sich Fibrinogen und lösliches Fibrin nur durch einige N-Reste in der D-Domäne unterscheiden, entstehen beim Abbau durch Plasmin bei diesen beiden Substraten identische Abbauprodukte, die man Fibrinogen- oder Fibrinspaltprodukte nennt (Stokol 2003).

Obwohl die heute auf dem Markt befindlichen Plasma-FSP-Tests nicht mehr mit intaktem Fibrinogen kreuzreagieren, können sie aber immer noch nicht zwischen den Abbauprodukten von Fibrinogen oder Fibrin unterscheiden. Dies scheint der Grund dafür zu sein, warum die Ergebnisse von Plasma-FSP-Tests nicht immer mit den Ergebnissen des D-Dimer-Tests übereinstimmen (Caldin et al. 1998; Stokol et al. 2000).

Über 50 % der nicht an DIC erkrankten Hunde haben Fibrinogenspaltprodukte in ihrem Blut nachweisbar, d.h. es ist wahrscheinlicher, dass ein Patient bei einem negativen Test nicht an einer DIC erkrankt ist, als dass ein positiver Test eine DIC diagnostiziert. Dies stimmt auch mit den Untersuchungen von Caldin et al. (Caldin u. Mitarbeiter 1998) überein, die dem Serum-FSP-Test die geringste Sensitivität (40 %) bescheinigten und den Plasma-FSP-Test mit einer Sensitivität von 72 % auch noch für wenig geeignet hielten, eine DIC zu diagnostizieren. Bei allen Diagnosegruppen wurden jedoch signifikante Unterschiede zwischen den DIC-kranken und den gesunden Hunden festgestellt.

Wenn quervernetztes Fibrin durch Plasmin gespalten wird, entstehen cross-linked Spaltprodukte, welche die **D-Dimere** beinhalten. (Bick 1994; Caldin, Furlanello u. Lubas 2000; Stokol, Brooks et al. 2000; Nelson 2003; Monreal 2003; Stokol 2003). Im Gegensatz zu anderen Spaltprodukten sind diese spezifisch für eine aktivierte Gerinnung und Fibrinolyse (Diquélou und Mitarbeiter 2000; Monreal 2003; Nelson 2003).

Dieser Test hat in der Vierfelderanalyse eine Sensitivität von 99,3 %. Die Spezifität ist mit 65,6 % höher als die der FSP, macht es aber nicht viel

wahrscheinlicher, bei einem positiven Test auch wirklich eine DIC zu diagnostizieren.

Im Gegensatz zu den globalen Gerinnungstests sind der FSP- und D-Dimer-Latex-Agglutinationstest semiquantitativ auswertbar. In Abb. 16 und Abb. 19 erkennt man, dass bei den zusätzlich an DIC erkrankten Hunden die FSP- und D-Dimer-Konzentrationen zwischen 20 und 40 $\mu\text{g/ml}$ bzw. zwischen 1000 und 2000 ng/ml liegen, also deutlich höher als bei den nicht zusätzlich an DIC erkrankten Hunden (Abb. 17 und Abb. 20). Auch bei der Betrachtung der Tabelle 23, die die D-Dimer-Konzentrationen in ihren Abstufungen in der Vierfelderanalyse zeigt, wird deutlich, dass die Wahrscheinlichkeit, eine DIC zu diagnostizieren, mit der Höhe der Konzentration der FSP bzw. D-Dimere im Blut steigt.

Einige Studien vergleichen den Plasma-D-Dimer-Latex-Agglutinationstest und den Plasma-Fibrinogenspaltprodukte-Latex-Agglutinationstest hinsichtlich der Diagnosefindung DIC. Es ist möglich, dass die primäre Fibrinolyse, bei der Plasmin ohne Thrombin systemisch aktiviert ist, die FSP-Konzentration im Blut ansteigen lässt und die D-Dimer-Konzentration sich noch im Referenzbereich befindet. Caldin et al. (1998) und Stokol et al. (2000) zeigten in ihren Studien, dass die Ergebnisse der FSP-Bestimmung nicht immer mit den Ergebnissen der D-Dimer-Bestimmung übereinstimmten. Jedoch kamen beide Studien zu dem Schluss, dass der Plasma-FSP- und der Plasma-D-Dimere-Latex-Agglutinationstest geeignet sind, eine DIC zu diagnostizieren, wobei der D-Dimer-Test etwas sensitiver ist und positive Ergebnisse beider Tests eine DIC wahrscheinlich machen (Caldin et al. 1998; Stokol et al. 2000). Zu diesem Ergebnis kamen auch Griffin et al. (2003), die verschiedene D-Dimer-Tests und einen Plasma-FSP-Latex-Agglutinationstest verglichen.

Dass ein D-Dimer-Test nicht spezifisch für eine DIC oder akute Thrombembolie ist, aber in Kombination mit anderen Laborparametern geeignet ist, eine DIC zu diagnostizieren, zeigten Griffin und Mitarbeiter (Griffin et al. 2003). D-Dimere sind im Plasma bei DIC, Thrombembolien und inneren Blutungen zu erwarten. Ein negativer D-Dimer-Test kann eine DIC fast sicher ausschließen.

4 Antithrombin III (AT III)

Synthetisiert wird AT III, ein α_2 -Globulin, in der Leber (Gulrich 1982; Fair und Bahnak 1984) und in den Endothelzellen (Chan und Chan 1979). Als natürlicher Inhibitor der Serinproteasen des Gerinnungssystems liegt seine inhibitorische Wirkung in der Neutralisation von Thrombin und des Faktors Xa, aber auch der Faktoren IXa, XIa, XIIa und Kallikrein. Heparin bildet mit AT III einen Komplex und übt seine wesentlichste antikoagulatorische Wirkung durch Katalyse der Inaktivierungsreaktion aus (Rosenberg 1987; Mischke 1999c; Feldmann et al. 2000).

Klinische Bedeutung besitzt in erster Linie der erworbene AT III-Mangel. Eine verminderte AT III-Aktivität tritt jedoch nicht nur bei einer Verbrauchskoagulopathie oder einer DIC auf. Auch eine Umsatzstörung und/oder eine Synthesestörung aufgrund akuter oder chronischer Leberschäden senkt die AT III-Aktivität. Ein Mangel an AT III tritt auch bei erhöhtem Proteinverlust durch z.B. ein nephrotisches Syndrom oder eine exsudative Gastroenteropathie auf.

Die aus der Vierfelderanalyse (Tab. 20) errechnete Sensivität und Spezifität zeigen, dass die Wahrscheinlichkeit, dass ein DIC-Erkrankter einen positiven Test hat, bei nahezu 90 % liegt und ein negativer Test zu 76 % bei einem nicht zusätzlich an einer DIC erkranktem Patienten vorkommt. 62 von 259 Hunden (24 %) hatten Werte unterhalb des Referenzbereichs, aber keine zusätzliche DIC. Daraus resultiert, dass der AT III-Mangel von der zugrundeliegenden Erkrankung abhängig ist und multifaktoriell sein kann, und ein niedriger AT III-Wert nicht automatisch auf eine DIC schließen lässt. Dieses Ergebnis bestätigt einige frühere Studien (Bick et al. 1980; Feldman et al. 1981; Slappendel 1988; Mammen 1998). In dem Box-plot-Diagramm (Abb. 21) sieht man aber auch, dass die AT III-Aktivität bei den zusätzlich an einer DIC erkrankten Hunden unterhalb des Referenzbereiches liegt und deutlich niedriger ist als die AT III-Werte der DIC-gesunden Hunde mit Ausnahme der Gruppen infektiöses Trauma und THR. Betrachtet man dazu die Tabelle 25, die verschiedene Bereiche der AT III-Aktivität in der Vierfelderanalyse darstellt, erkennt man, dass die Wahrscheinlichkeit für das Vorhandensein einer DIC steigt, je niedriger die gemessene AT III-Aktivität ist. Bick et al. (1980) bestätigen in ihrer Studie, dass 89 % der an

DIC erkrankten Hunde zu niedrige AT III-Werte hatten und unter Heparintherapie diese wieder signifikant angestiegen sind (Bick et al. 1980). Zur Überwachung der Heparintherapie eines DIC-Patienten ist die Messung der AT III-Aktivität in jedem Fall empfehlenswert, um eine ausreichende Wirksamkeit des Heparins zu gewährleisten.

5 Thrombozyten

Eine verminderte Thrombozytenzahl durch den gesteigerten Verbrauch bei einer DIC ist häufig. Jedoch ist ein gesteigerter Verbrauch oder eine vermehrte Zerstörung nicht pathognomonisch für eine DIC. Immunmedierte Erkrankungen oder Infektionskrankheiten wie z.B. Ehrlichiose gehen mit einer Thrombozytopenie einher. Ebenso kann eine verminderte Neubildung von Thrombozyten, eine Thrombozytopathie oder eine Sequestration der Blutplättchen in einer großen Milz oder Leber zu einer Thrombozytopenie führen. Signifikante Unterschiede zwischen den DIC-kranken und den nicht zusätzlich an einer DIC erkrankten Hunden waren nur in den Diagnosegruppen „Anämie“, „Hepathopathie“, „THR“ und der Gruppe „ohne Diagnose“ festgestellt worden. Die Sensitivität von 48 % zeigt auch, dass dieser Laborparameter nicht geeignet ist, eine DIC zu diagnostizieren.

6 Endergebnis der Testvalidierung

Um eine Aussage darüber machen zu können, welche der untersuchten Laborparameter geeignet sind, eine DIC zu diagnostizieren, wurde das Verfahren der binären logistischen Regression gewählt. Da kein in der Praxis durchführbarer Test alleine eine DIC diagnostizieren kann, wurde untersucht, welche Kombination von untersuchten Laborparametern die größte Wahrscheinlichkeit zeigt, eine DIC zu diagnostizieren. Der optimierte Quick-Test ist in der Spezifität (96,5 %) und der D-Dimer-Test in der Sensitivität (99,3 %) gegenüber den übrigen Tests weit überlegen. Von 407 Patienten wurden bei der Durchführung des opt. Quick-Tests und der Untersuchung auf D-Dimere 383 Patienten richtig beurteilt, das sind 94 %. Diese beiden Tests ergänzen sich optimal. Die Wahrscheinlichkeit, mit der ein DIC-Erkrankter in beiden Tests positive Resultate

zeigt, liegt bei 95 %. Wenn beide Tests negativ ausfallen, ist die Wahrscheinlichkeit, dass der Patient nicht an einer DIC erkrankt ist, 96%. Beide Tests sind, aufgrund des geringen materiellen Aufwandes und der schnellen Durchführbarkeit, für die Anwendung im Praxisalltag sowie im Notdienst geeignet.

Der prädiktive Wert des positiven Testergebnisses einer AT III-Bestimmung beträgt 81 %. Dieser Test eignet sich demnach auch zur Diagnostik. Nur 3 % der Hunde, die nicht zusätzlich an einer DIC erkrankt waren, hatten eine AT III-Aktivität unter 62 % und nur 5,8 % der Hunde die DIC-erkrankt sind hatten eine AT III-Aktivität über 95 % (Tab. 25).

In der vorliegenden wissenschaftlichen Studie wurde zur statistischen Auswertung festgelegt, dass die Hälfte der untersuchten Laborparameter verändert sein muss, damit der Patient als DIC-krank eingestuft wird. Diese ist eine strengere Einteilung, als sie in der Literatur zu finden ist, wurde aber so gewählt, um zu vermeiden, einen nicht zusätzlich an einer DIC erkrankten Hund fälschlicherweise als DIC-krank auszuwerten.

Auch wenn die Wahrscheinlichkeit groß ist, mit der Kombination des D-Dimer-Tests und des opt. Quick-Tests eine DIC zu diagnostizieren, sind die übrigen Laborparameter nicht überflüssig geworden. Welche weiteren Laborparameter zusätzlich zu AT III zur Überprüfung des Therapieerfolges einer DIC nützlich sind oder wie sich jeder einzelne Laborparameter unter einer Standardtherapie einer DIC verhält, gilt noch zu erforschen. Allerdings ist dies durch den enormen materiellen und finanziellen Aufwand, eine Therapie über mehrere Wochen zu überprüfen, und die im Vergleich dazu doch relativ geringe Anzahl an Patienten sehr schwierig.

Aus der Humanmedizin stehen neue Medikamente zur Therapie einer DIC zur Verfügung. In einigen experimentellen Studien wurde die Anwendung von z. B. Gabexate und Protein C (siehe auch Kapitel 2.6.1) beim Hund getestet. Die Anwendung dieser Medikamente unter Praxisbedingungen und die Veränderung der Gerinnungsparameter unter diesen „neuen Therapien“ wäre ein interessantes zukünftiges Projekt. Im Moment stehen diese Medikamente in der Humanmedizin

in der Testphase. Durch die hohen Kosten dieser Medikamente ist deren Anwendung in der Veterinärmedizin derzeit noch nicht relevant.

Der Vergleich des Patientenguts der Medizinischen Kleintierklinik mit dem Patientengut der Chirurgischen Tierklinik zeigte, dass Patienten mit bestimmten internistischen Krankheiten häufiger eine DIC entwickeln als z.B. traumatisierte Patienten. Jedoch sollte, wenn sich das Allgemeinbefinden, vor allem bei Auto-unfallpatienten, Magendrehungen und Traumen mit bakterieller Infektion, durch eine rasche Therapie nicht bessert, immer an die Möglichkeit einer zusätzlichen DIC gedacht werden.

Gynäkologische Patienten konnten in dieser Studie nicht berücksichtigt werden. Eine Aussage über die Häufigkeit und die diagnostische Sicherheit verschiedener Gerinnungsparameter bei gynäkologischen Krankheiten ist leider anhand dieser Studie nicht möglich.

V Zusammenfassung

Nicole Abbrederis

Validierung von Laborparametern zur Diagnose einer DIC beim Hund

In dieser Studie wurden bei 103 traumatisierten Hunden aus der Intensivstation verschiedene Laborparameter erhoben. Innerhalb von 24 Stunden post Trauma wurden folgende Gerinnungstests aus dem Citratplasma bestimmt: der Quick-Wert, optimierter Quick-Wert, die aktivierte partielle Thromboplastinzeit und die Thrombinzeit. Zusätzlich wurden die AT III-Aktivität, die Fibrinogenspaltprodukte (FSP) und die D-Dimere bestimmt. Die Thrombozytenzahl wurde aus EDTA-Blut ermittelt. Bei einer Veränderung von mindestens der Hälfte der Laborparameter wurde zu der bestehenden Diagnose zusätzlich eine DIC diagnostiziert.

Die Traumen wurden in die Gruppen Magendrehung, infektiöses Trauma, Autounfall und THR (total hip replacement) unterteilt. Die THR wurde als standardisierte Trauma-Kontrollgruppe gewählt. Die Ergebnisse wurden mit den Messwerten einer Gruppe aus gesunden Hunden verglichen und die Referenzbereiche der Literatur entnommen. Die Häufigkeit der zusätzlich an DIC-Erkrankten in den einzelnen Untergruppen wurde ermittelt.

Diese Studie zeigte, dass Hunde, die eine Magendrehung hatten oder durch ein Auto verunfallt sind, häufig sekundär eine DIC entwickelten. In beiden Fällen ist eine chirurgische Versorgung häufig angezeigt. Deshalb sollte bei der Operationsvorbereitung, vor allem bei sehr schlechtem Allgemeinzustand des Patienten, an die mögliche Entwicklung einer DIC gedacht werden. 40 % der Autounfallsopfer, 38,5 % der Hunde mit einer Magendrehung und 33 % der infektiösen Trauma-gruppe entwickelten sekundär eine DIC.

Die Gruppe der Hunde, die eine THR-Operation bekommen haben, entwickelten seltener sekundär eine DIC (19,4 %).

Um zu sehen, ob sich die DIC erst später nach der THR-Operation entwickelt, wurde alle zwei Tage Blut entnommen und der Gerinnungsstatus bestimmt. Zum Vergleich wurde die Gruppe der Autounfallshunde in diese Verlaufskontrolle miteinbezogen. In beiden Gruppen entwickelte sich nicht häufiger innerhalb einer Woche nach der Operation oder dem Unfall zusätzlich eine DIC. Die

Laborparameter hatten bei beiden Gruppen eher die Tendenz in den Referenzbereich.

Ein weiteres Ziel dieser Studie war es herauszufinden, welche Tests geeignet sind, eine DIC zu diagnostizieren. Der optimierte Quick-Test und die Untersuchung auf D-Dimere waren den anderen Parametern sowohl in der Spezifität als auch in der Sensitivität weit überlegen. Vor allem der D-Dimer-Test lässt sich durch die einfache Handhabung und den relativ geringen zeitlichen und finanziellen Aufwand schnell unter Praxisbedingungen und im Notdienst durchführen.

VI Summary

Nicole Abbrederis

Validation of laboratory parameters for diagnosis of the canine DIC

In this study several different laboratory parameters of 103 traumatized dogs from the intensive care unit were analyzed. Within 24 hours following trauma, coagulograms were examined from citrat plasma. For this purpose we used the coagulation screening tests: prothrombin time, optimized Quick-test, partial thromboplastin time and thrombin time. We also measured the AT III-activity, fibrinogen degradation products (FDP) and D-dimers concentration. The platelet count was determined from EDTA blood. The diagnosis of DIC was considered confirmed if half or more of the parameters were abnormal.

All trauma patients were divided into the following subgroups: gastric dilatation / volvulus, infectious trauma, car accidents and total hip replacement (THR). The THR was chosen as a standartized trauma control group. The results were compared to values from a healthy group of dogs and reference ranges were taken from published literature. Within the four subgroups the frequency of DIC was determined.

This study showed that dogs with gastric dilatation / volvulus or patients with car accidents most frequently develop concurrent DIC. Both of these conditions are usually managed surgically and with urgency. Therefore during preparation for surgery the possibility of the development of DIC should be carefully considered, especially if the dog is in poor physical condition. 40 % of the car accident group, 38,5 % of the gastric dilatation / volvulus group and 33 % of the infectious trauma group developed DIC concurrently.

Dogs from the group undergoing a THR less commonly developed DIC (19,4 %). To evaluate the subsequent development of DIC, blood from the “trauma control” group (THR) and the car accident group was taken every two days and the coagulation states determined. In both groups DIC did not develop more frequently in the week following the surgery or accident. After the start of

sampling most of the laboratory parameters in both groups tended to return to the reference range.

Another aim of this study was to identify which laboratory parameters are best suited to diagnose DIC. The optimized Quick-test and the evaluation of D-dimers were vastly superior in specificity and sensitivity when compared to the other parameters. The D-dimers test in particular is easily conducted under practice conditions or in emergency services speedily and with little financial cost.

VII Literaturverzeichnis

Aasen, AO.; Dale, J.; Ohlsson, K.; Gallimore, M. (1978)

Effects of slow intravenous administration of endotoxin on blood cells and coagulation in dogs: Eur. Surg. Res. 10(3):194-205

Adamik, A. und Mischke, R. (1998)

Einfluss des Auswertungsverfahrens auf die Sensitivität der Resonanzthrombographie bei der Thrombozytopenie des Hundes: Dtsch. Tierärztl. Wschr. 105(11):397-436

Agarwal, MB; Kamdar, MS; Bapat, RD; Metha, BC; Rao, S; Rao, PN. (1982)

Consumptive coagulopathy and fibrinolysis in experimental acute pancreatitis: J. Postgrad. Med. 28(4):214-217

Barthels, M. und Poliwoda, H. (1998)

Gerinnungsanalysen

Stuttgart, Thieme Verlag. 6. Auflage

Bateman, SW.; Mathews, KA.; Abrams-Ogg, ACG.; Lumsden, JH.; Johnstone, I.B; Hillers, TK. (1999)

Diagnosis of disseminated intravascular coagulation in dogs admitted to an intensive care unit: J. of Am. Vet. Med. Assoc. 215(6):798-804

Bateman, SW.; Mathews, KA.; Abrams-Ogg, ACG.; Lumsden, JH.; Johnstone, I.B; Hillers, TK. (1999)

Evaluation of point-of-care tests for diagnosis of disseminated intravascular coagulation in dogs admitted to an intensive care unit: J. of Am. Vet. Med. Assoc. 215(6): 805-810

Bick, RL.; Bick, MD.; Fekete, LF. (1980)

Antithrombin III Patterns in Disseminated Intravascular Coagulation: Am. J. Clin. Pathol. 73:577-583

Bick, RL. (1982)

Clinical Relevance of Antithrombin III: Semin. in Thromb. and Hemostasis 8(4): 276-287

Bick, RL. (1994)

Disseminated intravascular Coagulation, Objective Criteria for Diagnosis and Management: Med. Clin. of North Am. 78:511-542

Bick, RL. (1998)

Disseminated Intravascular Coagulation: Pathophysiological Mechanisms and Manifestations: Semin. in Thromb. and Hemostasis 24(1):3-14

Bick, RL. (2002)

Disseminated Intravascular Coagulation: A review of Etiology, Pathophysiology, Diagnosis and Management: Guidelines for Care: Clin. Appl. Thrombosis/Hemostasis 8 (1): 1-31

Boisvert, AM.; Swenson, ChL.; Haines, CJ. (2001)

Serum and Plasma Latex Agglutination Tests for Detection of Fibrin(ogen) Degradation Products in Clinically Ill Dogs: Vet. Clin. Path. 30(3):133-136

Brockman, DJ.; Washabau, R.J.; Dobratz, K.J. (1995)

Canine gastric dilatation/volvulus syndrome in a veterinary critical care unit: 295 cases (1986-1992): J. of Am. Vet. Med. Assoc. 207(4):460-464

Brooks, M. and Catalfamo, J. (1993)

Buccal mucosal bleeding time is prolonged in canine models of primary hemostatic disorders: Thromb. Haemost. 70:777-780

Brooks, M. (2000)

Coagulopathies and Thrombosis; Textbook of Veterinary Internal Medicine 5. Auflage S.J. Ettinger 1829-1841 W.B. Saunders; Philadelphia; USA

Bruce, WP. (1989)

Laboratory Evaluation of Hemorrhagic Coagulopathies in Small Animal Practice:
Vet. Clin. North Am. Small Anim. Pract. 19(4): 729-742

Bunck, CF.; Mischke, R.; Gunzel-Apel, AR. (2001)

Investigation of the fibrinolytic system during nonpregnant and pregnant oestrus cycles of bitches: J. Reprod. Fertil. Suppl. 57:207-214

Caldin, M.; Furlanello, T.; Lubas, G. (2000)

Validation of an immunoturbidimetric D-dimer assay in canine citrated plasma:
Vet. Clin. Path.29(2):51-54

Caldin, M.; Furlanello, T.; Berto, D.; Lubas, G. (1997)

Preliminary investigations of D-Dimer concentrations in normal dogs and in dogs with disseminated intravascular coagulation (DIC): abstract: J. of Vet. Intern. Med.11:130

Caldin, M.; Furlanello, T.; Lubas, G. (1998)

Sensitivity and specificity of citrated plasma FDPs and D-dimer in the diagnosis of disseminated intravascular coagulation (DIC) in dogs: abstract: J. of Vet. Intern. Med. 12(3):236

Callan, MB. and Giger U. (2001)

Assessment of a point-of-care instrument for identification of primary hemostatic disorders in dogs: Am. J. of Vet. Res.62(5):652-658

Carey, MJ. and Rodgers, GM. (1998)

Disseminated Intravascular Coagulation: Clinical and Laboratory Aspects: Am. J. of Hematology 59:65-73

Chan, V. and Chan, TK. (1979)

Antithrombin III in fresh and cultured human endothelial cells - a natural anticoagulant from the vascular endothelium: Thromb. Res. 15: 209-213

Comp, PC. and Esmon, CT. (1981)

Generation of Fibrinolytic Activity by Infusion of Activated Protein C into Dogs:
J. Clin. Invest. 68:1221-1228

Couto, CG. (1999)

Disseminated intravascular Coagulation in dogs and cats: Vet. Med. 6:547-554

Couto, CG. (1995)

Spontaneous bleeding disorders: in Kirk's Current Veterinary Therapy XII, 457-461, W.B. Saunders Company, Philadelphia.

Diquélou, A. and Guefli JF. (1999)

Preliminary investigations of D-dimer determination in the dog: Comparison of three different assays; Proc. 9th Annual Congress of the European Society of Veterinary Internal Medicine 1999; 9:124-125 Perugia, Italy.

Diquélou, A. ; Mélé, C.; Briqué, L. ; Guelfi, JF. (2000)

D-dimer evaluation in dogs with hemostatic disorders ; Toulouse, France.

Diquélou, A.; Menaut, P.; Trumel, C., Guelfi, JF. (2003)

Validation of a D-dimers assay, Sta Liatest D-Di, by immunoturbidimetric method in dogs; Proc. 13th ECVIM-CA Congress Uppsala 2003

Egner, B. (1994)

Zur Torsio ventriculi des Hundes, Kardiale Veränderungen und Rezidivprophylaxe mit Antropexie: Inaugural Dissertation LMU München 1994

Fair, DS. und Banak, BR. (1984)

Human hepatoma cells secrete single chain factor X, prothrombin and antithrombin III: Blood 64:194-204

Feingold, HM.; Pivacek, LE.; Melarangno, AJ., Valeri, CR. (1986)

Coagulation assays and platelet aggregation patterns in human, baboon, and canine blood: Am. J. Vet. Res.147(10):2197-2199

Feldmann, BF.; Kirby, R.; Caldin, M. (2000)

Recognition and Treatment of Disseminated Intravascular Coagulation: Kirk's Current Veterinary Therapy XIII, 190-194, W.B. Saunders Company, Philadelphia.

Feldmann, BF. and Madewell, BR. and O'Neill, S. (1981)

Disseminated Intravascular Coagulation: Antithrombin, Plasminogen and Coagulation Abnormalities in 41 Dogs: J. of Am. Vet. Med. Assoc. 179(2): 151-154

Finley, BE. (1998)

Acute coagulopathy in pregnancy: Med. Clin. of North Am. 73:723-743

Fox, L. (1995)

The paraneoplastic disorders: in Kirk's Current Veterinary Therapy XII, 530-542, W.B. Saunders Company, Philadelphia.

Gando, S.; Tedo, I.; Kubota, M. (1992)

Posttrauma coagulation and fibrinolysis: Crit. Care Med. 10(11):773-775

Giger, U. (2004)

Koagulopathien: Sekundäre Hämostasestörungen Diagnostisches Vorgehen: 25. Internationaler Fortbildungskurs „Kleintierkrankheiten“ Hämatologie-Zytologie Flims 2004.

Glickman, LT.; Lantz, GC.; Schellenberg, DB.; Glickman, NW. (1998)

A Prospective Study of Survival and Recurrence Following the Acute Gastric Dilatations-Volvulus Syndrome in 136 Dogs: J. Am. Anim. Hosp Assoc. 34: 253-259

Green, RA. (1981)

Hemostasis and disorders of coagulation: Vet. Clin. of North Am. Small Anim. Pract. 11(2):289-319

Green, RA. (1989)

Hemostatic disorders: Coagulopathies and thrombotic disorders. In: Ettinger, SJ. (ed.): Textbook of veterinary internal medicine, 3rd ed. Vol.2, Philadelphia: W.B. Saunders Company

Greene, CE. (1975)

Disseminated intravascular Coagulation in the dog: A Review; J. Am. Anim. Hosp. Assoc. 11, 674-687

Griffin, A.; Callan, MB.; Giger, U. (2002)

Clinical experience with a point-of-care D-dimer Test in dogs with disseminated intravascular coagulation, thromboembolism, and hemorrhage: abstract: J. of Vet. Intern. Med. 16:376

Griffin, A.; Callan, MB.; Shofer, FS.; Giger, U. (2003)

Evaluation of a canine D-dimer point-of-care test kit for use in samples obtained from dogs with disseminated intravascular coagulation, thromboembolic disease, and hemorrhage: Am. J. of Vet. Res. 64(12): 1562-1569

Gulrich, J. (1982)

Amidolytische Bestimmung von Antithrombin III und Heparin beim Hund: Inaugural Dissertation der tierärztlichen Fakultät der LMU 1982

Günzel-Apel, AR.; Hayer, M.; Mischke, R.; Wirth, W.; Hoppen, HO. (1997)

Dynamics of haemostasis during the oestrus cycle and pregnancy in bitches: J. Reprod. Fertil. Suppl. 51:185-193

Guyton, AC.; Hall, JE. (2000)

Chapter 36: Hemostasis and Blood Coagulation pp. 419-429; in Textbook of medical physiology, 10th edition, W.B. Saunders Company 2000

Hammer, AS.; Couto, CG.; Swardson, C; Getzy, D. (1991)

Hemostatic abnormalities in dogs with hemangiosarcoma. J. Vet. Intern. Med. 5:11-14

Haskins, SC. (2000)

Therapy for shock; Kirk's Current Veterinary Therapy XIII, Philadelphia, Penn: WB Saunders Co; 2000:140-147

Heinichen, C. und Geldner, S. (1997)

Tumorinduzierte Verbrauchskoagulopathie (DIC) bei einem Bouvier: Praktischer Tierarzt 78:10,838-840

Hiller, D. (1984)

Der Nachweis von Fibrinogen- und Fibrinospaltprodukten bei Hund, Katze und Pferd; Inaugural Dissertation der tierärztlichen Fakultät der LMU 1984

Hoffmann, R. (1974)

Disseminierte intravasale Gerinnung (Verbrauchskoagulopathie) beim Haustier: Tierärztliche Praxis 2:375-381

Isobe, J. (1979)

Inhibitory effects of gabexate mesilate (FOY) on experimental DIC: Adv. Exp. Med. Biol. 120B:385-394

Jacobs, RM; Lumsden, JH; Taylor, JA (2000)

Canine and feline reference values; Kirk's Current Veterinary Therapy XIII, Philadelphia, Penn: WB Saunders Co; 2000:1207-1227

Jergens, AE.; Turrentinr, MA.; Kraus, KH (1987)

Buccal mucosa bleeding time of healthy dogs and dogs in various pathologic states, including thrombozytopenia, uremia, and von Willebrand's disease: Am. J. Vet. Res. 48:1337-1342

Kaspers, B.; Lösch, U.; Cihak, J.; Erhard, M.H. (2000)

Kapitel 10: Blut und Abwehr. In Engelhardt, W., Breves, G.: Physiologie der Haustiere, Enke Verlag

Keller, H. (1986)

Klinisch-chemische Labordiagnostik für die Praxis: Kapitel 4: Der Weg zum klinisch-chemischen Befund: 155-178; Georg Thieme Verlag Stuttgart

Kirby, Rebecca and Rudloff, Elke (2000)

Chapter 86: Acquired Coagulopathy VI: Disseminated intravascular Coagulation, 581-587. In Feldmann, BF.; Zinkl, JG.; Jain, NC.: Schalm's Veterinary Hematology, Lippincott Williams & Wilkins 2000

Klöss, T.; Leinberger, H.; Brückner, UB.; Saggau, WW.; Metzker, M.; Bleyl, U.; Schmier, J. (1982)

Prophylaktische Heparinisierung nach experimentellem Trauma und hämorrhagischem Schock; Anästhesist 31: 330-336

Kramer, JW.; Venta, PJ.; Klein, SR.; Cao, Y.; Schall, WD.; Yuzbasiyan-Gurkan, V. (2004)

A von Willebrand's factor genomic nucleotide variant and polymerase chain reaktion diagnostic test associated with inheritable type-2 von Willebrand's disease in a line of german shorthaired pointer dogs: Vet. Pathol. 41(3):221-228

Kohn, B. (2004)

Primäre Hämostasestörungen - diagnostisches Vorgehen: 25. Internationaler Fortbildungskurs „Kleintierkrankheiten“ Hämatologie-Zytologie, Flims 2004.

Kohn, B. u. Giger, U. (2001)

Kapitel: Anämien, Polyzythämien, Gerinnungsstörungen: 623-657. In: Niemand, HG. u. Suter, PF., Praktikum der Hundeklinik; 2001 Blackwell Wissenschafts-Verlag, Berlin.

Lanevski, A.; Kramer, JW.; Greene, SA.; Meyers, KM (1996)

Fibrinolytic activity in dogs after surgically induced trauma: Am. J. Vet. Res. 57(8):1137-1140

Lees, GE.; Leighton, RL.; Hart, R. (1977)

Management of Gastric Dilatations-Volvulus and Disseminated Intravascular Coagulation in a Dog: A Case Report: J. Am. Anim. Hosp. Assoc. 13:463-469

Lee, KCL. and Kapatkin, AS. (2002)

Positive Intraoperative Cultures and Canine Total Hip Replacement: Risk Factors, Periprosthetic Infections, and Surgical Success: J. Am. Anim. Hosp. Assoc. 38: 271-278

Legendre, AM. and Krehbiel, D. (1977)

Disseminated Intravascular Coagulation in a dog with Hemothorax and Hemangiosarcoma: J. of Vet. Med. Assoc. 171(10):1070-1071

Lippincott, CL. and Schulman, AJ. (1989)

Gastric dilatations-volvulus-torsion syndrome: SJ Ettinger 3rd edition, Textbook of veterinary internal medicine: diseases of the dog and cat; Vol. 2: 1278-1288

Liska, WD. and Poteet, BA. (2003)

Pulmonary Embolism Associated with Canine Total Hip Replacement: Vet. Surg. 32: 178-186

Littlewood, JD (1986)

A practical approach to bleeding disorders in the dog; J. small Anim. Pract. 1986, 27:397-409

Lorenz, RJ (1996)

Grundbegriffe der Biometrie: Kapitel 2: Beschreibende Statistik: 27-74; Gustav Fischer Verlag

Lurie, S. (1990)

Amniotic fluid embolism. A review.: Isr. J. Obstet. Gynecol. 1:202-205

Lurie, S; Feinstein, M; Mamet, Y. (2000)

Disseminated intravascular coagulopathy in pregnancy: thorough comprehension of etology and management reduces obstetricians' stress: Arch. Gynecol. Obstet. 263:126-130

Lutze, G. u. Kutschmann, K. (1985)

Gerinnungsanalytische Untersuchungen bei klinisch gesunden Hunden. Mh. Vet.-Vet. 40, 844-846

Madwell BR, Feldmann, BF, and O'Neill S. (1980)

Coagulation abnormalities in dogs with neoplastic disease: Thromb. Diath. Haemost. 44:35-38

Mammen, EF. (1998)

Antithrombin: Ist Physiological Importance and Role in DIC; Semin. in Thromb. and Hemostasis 24(1):19-23

Maruyama, H.; Miura, T.; Sakai, M.; Koie, H.; Yamaya, Y.; Shibuya, H.; Sato, T.; Watari, T.; Takeuchi, A.; Tokuriki, M.; Hasegawa, A. (2004)

The Incidence of Disseminated Intravascular Coagulation in Dogs with Malignant Tumor: J. Vet. Med. Sci. 66(5):573-575

Mathews, KA. (2000)

Gastric Dilatations-Volvulus: in Kirk's Current Veterinary Therapy XIII, Philadelphia, Penn: WB Saunders Co; 2000:164-169.

McCaw, DL.; Jergens, AE.; Turrentine, MA.; Johnson, GS. (1986)

Effect of internal hemorrhage on fibrin(ogen) degradation products in canine blood: Am. J. Vet. Res. 47(7):1620-1623

Millis, DL.; Hauptmann, JG.; Fulton, RB. (1993)

Abnormal Hemostatic Profiles and Gastric Necrosis in Canine Gastric Dilatations-Volvulus: Vet. Surg. 22(2): 93-97

Millis, DL.; Hauptmann, JG.; Richter, M. (1992)

Preoperative and postoperative hemostatic profiles of dogs undergoing ovariohysterectomy: Cornell Vet. 82:465-470

Mischke, R. (1993)

Einfluß der Faktor-VII:C-Aktivität auf die aktivierte partielle Thromboplastinzeit beim Hund. Eignung der aPTT als Screeningtest für die canine Hämophilie A? Dtsch. Tierärztl. Wschr. 100:219-222

Mischke, R. (1994)

Methodische Aspekte für die koagulometrische Aktivitätsbestimmung der Gerinnungsfaktoren II, V, VII und X aus Hundeplasma; J. Vet. Med. Assoc. 41: 431-442

Mischke, R. (1998)

Verbrauchskoagulopathie und Hyperfibrinolyse bei Hunden mit metastasierendem Mammakarzinom: Schweiz. Arch. Tierheilkd. 140(12):497-505

Mischke, R. (1999a)

Hämostasediagnostik beim Hund: 1. Physiologische Grundlagen, Indikation, Gewinnung von Probematerial: Prakt. Tierarzt 80(8):654-662

Mischke, R. (1999b)

Vergleich der Faktor-VIII:C- und Faktor-IX-Empfindlichkeit verschiedener kommerzieller APTT-Reagenzien für canines Plasma: Berl. Münch. Tierärztl. Wschr. 112:394-399

Mischke, R. (1999c)

Kapitel Hämostase: 92-110. In: Kraft, W. und Dürr, UM.; Klinische Labordiagnostik in der Tiermedizin, 5. Auflage, F.K. Schattauer Verlagsgesellschaft mbH, Stuttgart, Germany.

Mischke, R. (2000a)

Activated partial thromboplastin time as a screening test of minor or moderate coagulation factor deficiencies for canine plasma: sensitivity of different commercial reagents: J. Vet. Diagn. Invest. 12(5):433-437

Mischke, R. (2000b)

Hämostasediagnostik beim Hund: 3. Ergebnisinterpretation und Differentialdiagnose: Prakt. Tierarzt 81(1):25-32

Mischke, R. (2001)

Optimization of coagulometric tests that incorporate human plasma for determination of coagulation factor activities in canine plasma: Am. J. Vet. Res. 62(4):625-629

Mischke, R. (2002)

DIC complex in dogs: personal communication ECVIM 2002

Mischke, R.; Deniz, A.; Nolte, I. (1994)

Diagnostik und Therapie ausgewählter Hämostasestörungen des Hundes: Kleintierpraxis 39 (12):821-884

Mischke, R. und Grebe, S. (2000)

The correlation between plasma anti-factor Xa activity and haemostatic tests in healthy dogs, following the administration of a low molecular weight heparin: Res. in Vet. Scienc. 69:241-247

Mischke, R und Jacobs, C. (2001)

The monitoring of heparin administration by screening tests in experimental dogs: Res. in Vet. Scienc. 70:101-108

Mischke R. und Menzel, D. (1994)

Messung der Fibrinogenkonzentration beim gesunden Hund. Standardisierung, Methodenvergleich und Referenzwerte: J. Vet. Med. Assoc. 41:587-598

Mischke, R. und Nolte, I. (1991)

Modifikation der globalen Gerinnungstests für den Hund: Tierärztliche Praxis 19:561-566

Mischke, R. und Nolte I. (1992)

Labordiagnostik und Differentialdiagnose der Verbrauchskoagulopathie beim Hund: Berl. Münch. Tierärztl. Wschr. 105:401-410 Verlag Paul Parey

Mischke, R. u. Nolte, I. (1997)

Optimization of prothrombin time measurements in canine plasma: Am. J. of Vet. Res. 58(3): 236-241

Mischke, R. u. Nolte, I. (1999)

Hämostasediagnostik beim Hund, 2. Prinzip, Technik und Referenzbereich verschiedener Untersuchungsverfahren: Prakt. Tierarzt 80(10):836-855

Mischke R. u. Nolte I. (2000)

Chapter 73: Hemostasis: Introduction, Overview, Laboratory Techniques:519-525. In Feldmann, BF.; Zinkl, JG.; Jain, NC. Schalm's Veterinary Hematology, Lippincott Williams & Wilkins 2000

Mischke, R.; Grebe, S.; Jacobs, C.; Kietzmann, M. (2001)

Amidolytic heparin activity and values for several hemostatic variables after repeated subcutaneous administration of high doses of a low molecular weight heparin in healthy dogs: Am. J. Vet. Res. 62(4):595-598

Mischke, R.; Schüttert, C.; Grebe, SI. (2001)

Anticoagulant effects of repeated subcutaneous injections of high doses of unfractionated heparin in healthy dogs: Am. J. Vet. Res. 62(12):1887-1891

Monnet, E. (2003)

Gastric dilatations-volvulus syndrome in dogs: Vet. Clin. Small Anim. 33: 987-1005.

Monreal, L. (2003)

D-Dimer as a New Test for the Diagnosis of DIC and Thromboembolic Disease:
J. of Vet. Intern. Med. 17:757-759

Nelson, LO. and Andreasen, C. (2003)

The Utility of Plasma D-Dimer to Identify Thromboembolic Disease in Dogs : J.
of Vet. Intern. Med. 17 :830-834

Nelson, RW. u. Couto, CG. (1998)

Small animal internal medicine; Kap. 89: Disorders of Hemostasis; second
edition, Mosby, St. Louis, Missouri

Nolte, I.; Niemann, C.; Bowry, SK.; Failing, K.; Müller-Berghaus, G. (1997)

A method for measuring capillary bleeding time in non anaesthetized dogs:
prolongation of the bleeding time by acetylsalicylic acid: J. of Vet. Med. Assoc.
44, 625-628

Oetjen, S. (1992)

Untersuchung zur plasmatischen Gerinnung gesunder Hunde: Inaugural
Dissertation Hannover 1992

Okajima, K.; Imamura, H.; Koga, S.; Inoue, M.; Takatsuki, K.; Aoki, N. (1990)

Treatment of patients with disseminated intravascular coagulation by protein C:
Am. J. Hematol. 33(4):277-278

Okamura, T.; Niho, Y.; Itoga, T.; Chiba, S.; Miyake, M.; Kotsuru, M.; Saito, H.;
Ichimaru, M.; Hara, K.; Takatsuki, K. et al. (1993)

Treatment of disseminated intravascular coagulation and its prodromal stage with
gabexate mesilate (FOY): a multi-center trial: Acta. Haematol. 90(3):120-124

Olmstead, ML. (1987)

Total Hip Replacement: Vet. Clin. North Am. Small Anim. Pract. 17(4):943-955

Olmstead, ML. und Hohn, RB. (1980)

Ergebnisse mit der Hüfttotalprothese bei 103 klinischen Fällen an der Ohio State University: Kleintier-Praxis 25:407-415

Palmisano, MP.; Dyce, J.; Olmstead, ML. (2003)

Extraosseous Cement Granuloma Associated With Total Hip Replacement in 6 Dogs: Vet. Surg. 32: 80-90

Perslow, MB; Kaiser, St.; Grussendorf, C.; Burger, M.; Staszyc, c.; Waibl, H.; Brunnberg, L. (2002)

Der künstliche Hüftgelenksersatz beim Hund. Eine retrospektive Studie an der Klinik und Poliklinik für kleine Haustiere der Freien Universität Berlin in den Jahren 1993 bis 1998: Kleintierpraxis 47 (3):157-171

Regel, A. (2002)

Die disseminierte intravasale Gerinnung beim Hund: Inaugural Dissertation der LMU München 2002.

Reindl, S. u. Matis, U. (1998)

Detection of Embolic Events by Capnography and Transoesophageal Echocardiography during Total Hip Replacement: Vet. Comp. Orthop. Traumatol. 11:68-75

Rishniw, M.; u. Lewis, DC. (1994)

Localized Consumptive Coagulopathy associated with cutaneous hemangiosarcoma in a dog: J. Am. Anim. Hosp. Assoc. 30:261-264

Ritt, MG.; Fossum, TW. (1997)

Successful Treatment of Uterine Torsion and Fetal Retention in a Postparturient Great Pyrenees Bitch with Septic Peritonitis and Prothrombotic Complications: J. of Am. Anim. Hosp. Assoc. 33:537-539

Rosenberg, RD. (1987)

The molecular basis of blood diseases. In: Stamatoyannopoulos G.; Nienhuis AW.; Leder, P.; Majerus, PW; eds. Regulation of the hemostatic mechanism. Philadelphia: WB Saunders: 534-574

Ruehl, W. and Feldman, BF. (1982)

Rational therapy in disseminated intravascular coagulation: J. of Am. Vet. Med. Assoc. 181(1):76-78

Schinzel, H. and Weilemann LS. (1998)

Antithrombin substitution therapy: Blood Coagul. Fibrinolysis 9(3):17-21

Scott-Moncrieff, JC., Treadwell, NG.; McCullough, SM.; Brooks, MB. (2001)

Hemostatic abnormalities in dogs with primary immune-mediated hemolytic anemia: J. of Am. Anim. Hosp. Assoc. 37(3):220-227

Slappendel R.J. (1988)

Disseminated intravascular Coagulation: Vet. Clin. North Am. Small Anim. Pract. 18(1)169-184

Spanuth, E. und Admiral, J. (1984)

Diagnostische Validität eines neuen Latex-Agglutinations-Tests zur Bestimmung von Fibrin(ogen)-Spaltprodukten (FDP-Test); Lab. Med. 8: 347- 350

SPSS® 12.0.1 for Windows®

SPSS Inc. Headquarters, 233, S. Wacker Drive 11th floor Chicago Illinois 60606

Stokol, Tracy (2003)

Plasma D-dimer for the diagnosis of thromboembolic disorders in dogs: Vet. Clin. small Anim. Pract. 33:1419-1435

Stokol, T.; Brooks, M.; Erb, H.; Mauldin, GE. (1999)

Evaluation of Kidas for the Detection of Fibrin(ogen) Degradation Products in Dogs: J. of Vet. Intern. Med. 13:478-484

Stokol, T.; Brooks, MB.; Erb, HN.; Mauldin, GE. (2000)

D-Dimer concentrations in healthy dogs and dogs with disseminated intravascular Coagulation: Am. J. of Vet. Res. 61(4)

Stokol, T.; Brooks, M.; Erb, H.; Mauldin, G.E. (1999)

Evaluation of Kidas for the Detection of Fibrin(ogen) Degradation Products in Dogs: J. of Vet. Intern. Med. 13:478-484

Stolzefuß, G. (1987)

Zur Torsio ventriculi beim Hund, Behandlungen und Ergebnisse in den Jahren 1970-1986: Inaugural-Dissertation der LMU München 1987

Taenaka, N.; Shimada, Y.; Kawai, M.; Yoshiya, I.; Kosaki, G. (1981)

Survival from DIC following amniotic fluid embolism. Successful treatment with a serine proteinase inhibitor; FOY: Anaesthesia 36(4):389-393

Taenaka, N.; Shimada, Y.; Hirata, T.; Nishijima, MK.; Takezawa, J.; Yoshiya, I.; Kambayashi, J. (1983)

Gabexate mesilate (FOY) therapy of disseminated intravascular coagulation due to sepsis: Crit. Care Med. 11(9):735-738

Tseng, LW.; Hughes, D.; Giger, U. (2001)

Evaluation of point-of-care coagulation analyzer for measurement of prothrombin time, activated partial thromboplastin time and activated clotting time in dogs: Am. J. of Vet. Res. 62(9):1455-1460

Van Oost, BA.; Versteeg, SA.; Slappendel, RJ. (2004)

DNA Testing for Type III von Willebrand Disease in Dutch Kooiker Dogs: J. Vet. Intern. Med. 18:282-288

Warnock, JJ.; Dyce, J.; Pooya, H.; Schulz, KS. (2003)

Retrospective Analysis of Canine Miniature Hip Prostheses: Vet. Surg. 32:285-291

Wingfield, WE.; Cornelius, LM.; Deyoung, DW. (1974)

Pathophysiology of the gastric dilation-torsion complex in the dog; J. small Anim. Pract. 15: 735-739

Wolling, H. und Mischke R. (1995)

Prüfung der Kreuzreaktivität und Sensitivität eines kommerziellen FDP-Latex-Agglutinationstests gegenüber reinen caninen Fibrin(ogen)spaltprodukten: Kleintierpraxis 40 (1): 23-32

Yoshikawa, T.; Furukawa, Y.; Murakami, M.; Takemura, S.; Kondo M. (1983)

Protective effect of gabexate mesilate against experimental disseminated intravascular coagulation in rats: Haemostasis 13(4):262-267

VIII Danksagung

Meinem Doktorvater, Herrn Prof. Dr. J. Hirschberger möchte ich sehr herzlich für die Überlassung des interessanten Themas sowie die stets gewährte Unterstützung bei der Durchführung der Arbeit danken.

Frau Prof. Dr. U. Matis danke ich für die Erlaubnis der Blutprobennahme bei den Patienten der Chirurgischen Tierklinik.

Besonders möchte ich mich bei den Mitarbeitern des Labors der medizinischen Kleintierklinik für die fachliche Unterstützung und freundliche Hilfestellung bei der Durchführung der Laboruntersuchungen bedanken.

Herrn Küchenhoff und Anne Kunz möchte ich für die Hilfe bei der statistischen Auswertung danken.

Meiner Familie und meinem Mann Thomas danke ich für die uneingeschränkte liebevolle Unterstützung.