



Thrombozytopenie beim Hund

Inaugural-Dissertation

Tierärztlichen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität München

Veronika Gertrud Christine Botsch geb. Blüml

München 2009

Aus der Medizinischen Kleintierklinik
Lehrstuhl für Innere Medizin der kleinen Haustiere und Heimtiere
der Tierärztlichen Fakultät 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

Thrombozytopenie beim Hund

Inaugural-Dissertation

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

vorgelegt von

Veronika Gertrud Christine Botsch geb. Blüml
aus Trostberg

München 2009

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

Dekan: Univ.-Prof. Dr. Braun
Referent: Univ.-Prof. Dr. Hirschberger
Koreferent: Univ.-Prof. Dr. Kaspers

Tag der Promotion: 17. Juli 2009

Meinen Eltern

INHALTSVERZEICHNIS

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	7
I. EINLEITUNG UND PROBLEMSTELLUNG	9
II. LITERATURÜBERSICHT.....	10
1. Thrombozytopenie durch Synthesestörung.....	10
1.1. Immunmedierte Megakaryozytenhypoplasie.....	10
1.2. Medikamentös-induzierte Megakaryozytenhypoplasie	10
1.3. Hämatologische Abnormalitäten assoziiert mit Chemotherapie.....	11
1.3.1. Alkalisierendes Agents.....	11
1.3.2. Antineoplastische Antibiotika.....	11
1.3.3. Natürlich vorkommende Komponenten.....	12
1.3.4. Gemischte Medikamente.....	12
1.4. Myelodysplastisches Syndrom, Myelofibrose & Knochenmarknekrose..	12
1.4.1. Myelodysplastisches Syndrom.....	12
1.4.2. Myelofibrose	13
1.4.3. Knochenmarknekrose.....	13
1.5. Infektiöse Ursachen verringerter Plättchenproduktion	13
1.6. Toxin-induzierte Unterdrückung der Thrombopoese	14
1.7. Östrogenproduzierende Tumoren (Sertolizelltumor).....	14
1.8. Myelophthise.....	14
2. TZP durch Zerstörung	15
2.1. Primär immunbedingte Thrombozytopenie	15
2.1.1. Idiopathisch	15
2.1.2. Evans Syndrom	16
2.1.3. andere Autoimmunkrankheiten.....	17
2.2. Sekundär immunbedingte Thrombozytopenie	17
2.2.1. Medikamente	17
2.2.1.1.Primär.....	17
2.2.1.2.Sekundär - einmalige Exposition	17
2.2.1.3.Sekundär - wiederholte Exposition	18
2.2.1.3.1. Hormone.....	18
2.2.1.3.2. Heparin	18
2.2.1.3.3. Antibiotika	19
2.2.1.3.4. Weitere Medikamente	20

INHALTSVERZEICHNIS

2.2.2. Impfungen mit Lebendvakzinen	20
2.2.3. Infektiöse Erkrankungen	21
2.2.3.1. Bakterien	21
2.2.3.2. Rickettsien	22
2.2.3.3. Viren	22
2.2.3.4. Protozoen, Pilze und Nematoden	23
2.2.3.4.1. Leishmanien	23
2.2.3.4.2. Babesiose	23
2.2.3.4.3. Dirofilariose	24
2.2.4. Entzündungen	24
2.2.5. Tumoren	24
2.3. Nicht immunmediert	26
2.3.1. Medikamente	26
2.3.2. Infektionen	26
2.3.2.1. Virusassoziierte Thrombozytopenie	26
2.3.2.2. Canine Ehrlichiose	27
2.3.2.3. Borreliose	27
2.3.2.4. Bakterielle Infektionen	27
3. TZP durch Verbrauchssteigerung und Verlust	27
3.1. Disseminierte Intravasale Koagulopathie	28
3.2. Mikroangiopathien und Vaskulitis	29
3.2.1. Tumoren	29
3.2.2. Dirofilarien	30
3.2.3. Leishmanien	30
3.3. Sepsis	31
3.4. Hepatopathie	31
4. Massive akute Blutungen	32
5. TZP durch Sequestration / Verteilungsstörung	32
5.1. Splenomegalie	32
5.2. Gefäßtumoren (Hämangiosarkom)	33

INHALTSVERZEICHNIS

III. PUBLIKATION	34
IV. DISKUSSION.....	56
1. Aufbau der Studie	56
1.1. Begründung.....	56
1.2. Patienten.....	57
1.3. Einschlusskriterien.....	57
1.4. Probleme der Studie.....	57
2. Patientendaten	58
2.1. Allgemeine Daten	58
2.1.1. Alter.....	58
2.1.2. Rasse	59
2.1.3. Geschlecht	60
2.1.4. Größe	60
2.1.5. Klinische Symptome	61
2.2. Diagnosen und Kategorien.....	61
2.2.1. Beschreibung der Kategorien.....	61
2.2.2. Vergleich mit anderen Studien.....	62
3. Kategorien	63
3.1. Immunmediert	63
3.2. Neoplasie	63
3.3. Infektionen / Entzündungen.....	64
3.4. DIC	65
3.5. Gemischt	65
4. Bewertung	67
V. ZUSAMMENFASSUNG.....	68
VI. SUMMARY	69
VII. LITERATURANGABEN	70
VIII. LEBENSLAUF	79
IX. DANKSAGUNG	80

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

µl	Mikroliter
Abb.....	Abbildung
AIHA.....	Autoimmunhämolytische Anämie
AML.....	Akute myelotische Leukämie
aPTT	aktivierte partielle Thromboplastinzeit
AT III.....	Antithrombin III
C3	Complement 3
ca.	circa
CA	Companion Animals
CBC.....	Complete Blood Count
CDV	Canine Distemper Virus
CKCS	Cavalier King Charles Spaniel
d.h.....	das heißt
DIC	Disseminated Intravascular Koagulopathie
DNS.....	Desoxyribonukleinsäure
Dipl.....	Diplomate
ECVIM.....	European College of Veterinary Internal Medicine
ECVCP.....	European College of Veterinary Clinical Pathology
EDTA	Ethylenediaminetetraacetic Acid
ELISA.....	Enzyme-linked Immunosorbent Assay
et al.....	"et alteri" oder "et alii", deutsch "und andere"
Fc.....	Fragment crystalline
FDPs.....	Fibrinospaltprodukte
Fig.	Figure
G/l.....	Giga pro Liter
geb.	geborene
GIT	Gastrointestinaltrakt
h.....	Stunde(n)
HCC	Hepatitis contagiosa canis
HIT	Heparininduzierte Thrombozytopenie
H-PF4	Heparin-Plättchenfaktor 4
hons	honours degree
HAS.....	Hämangiosarkom

INHALTSVERZEICHNIS

IBD	Inflammatory Bowel Disease
IgG.....	Immunglobulin G
IMT	Immunmedierte Thrombozytopenie
LMU	Ludwig-Maximilians-Universität
LPS	Lipopolysaccharide
max	Maximum
mg.....	Milligramm
min	Minimum
min	Minute
LMWH	Niedermolekulares Heparin
opt.....	optimierte
OSA.....	Osteosarkom
PAIgG Titer.....	Plättchen-assoziierte Immunglobulin G Titer
PBIg.....	Plättchengebundene Antikörper
PF4	Plättchenfaktor 4
PID	Postinokulationstag
PT	Prothrombinzeit (Quick Test)
RIA	Radioimmunoassay
RMSF	Rocky Mountain Spotted Fever
RNS	Ribonukleinsäure
SCC	Plattenepithelkarzinom
sp., spp.....	Spezies (singular); Spezies (plural)
Tab.....	Tabelle
T ½	Halbwertszeit
TT	Thrombinzeit
T-Zelle.....	Thymus-abhängige Zelle
u.a.	unter anderem
UH.....	Unfraktioniertes Heparin
v.a.	vor allem
WBC.....	White Blood Count
z. B.	zum Beispiel
ZIK	Zirkulierende Immunkomplexe

I. EINLEITUNG UND PROBLEMSTELLUNG

Thrombozytopenie, definiert als eine absolute Erniedrigung der Anzahl der im Blut zirkulierenden Plättchen, ist ein häufiges klinisches Problem bei Hund und Katze. Es ist eine frequente Blutwertveränderung in der Kleintiermedizin und die häufigste beim Hund beobachtete Gerinnungsstörung und erworbene Plättchenveränderung und dadurch auch der häufigste Grund für spontane Blutungen bei Hunden. Diese Veränderung wird durch die verschiedensten klinischen und subklinischen Krankheiten hervorgerufen, welche in der Literatur in fünf generelle Kategorien eingeteilt werden: verringerte Produktion, vermehrte Zerstörung, vermehrter Verbrauch, Sequestration und massiver Blutverlust. Viele Veröffentlichungen und Bücher haben die Pathophysiologie, die Diagnosestellung und die Therapie der Krankheiten welche eine Thrombozytopenie hervorrufen beschrieben, aber nur wenige befassten sich mit einer epidemiologischen Zusammenfassung der zugrunde liegenden Ursachen. Da die Kenntnisse eben dieser Mechanismen und die Inzidenz der Erkrankungen das Patientenmanagement und die Wahl und Reihenfolge diagnostischer Tests vereinfacht, war das Ziel dieser Studie die Erstellung einer Prävalenzrate für Thrombozytopenie bedingende Erkrankungen. Dafür wurden 871 Fälle von thrombozytopenischen Hunden aus dem Patientengut der Medizinischen Kleintierklinik der LMU München aus den Jahren 2000 bis 2004 zur Auswertung herangezogen. Zur Vereinfachung und besseren Übersicht wurden die diagnostischen Gruppen der Krankheiten welche eine Thrombozytopenie in dieser Klinik verursacht haben in fünf breitere ätiologische Gruppen eingeteilt. Es wurden zudem die Historie, das Signalement, alle Laborergebnisse und weitere Parameter, wie Vorbehandlung und Therapie, dieser Patienten herangezogen. Anschließend erfolgte eine statistische Auswertung der Ergebnisse und der Vergleich mit bekannter Literatur.

II LITERATURÜBERSICHT

1. Thrombozytopenie durch Synthesestörung

1.1. Immunmedierte Megakaryozytenhypoplasie

Bei dieser seltenen Form der immunmedierten Thrombozytopenie (IMT) werden die Megakaryozyten durch eigens gegen sie gerichtete Autoantikörper zerstört, wodurch es zu einer anhaltend niedrigen Plättchenzahl kommt und zu einer gleichzeitigen Verringerung oder einem Fehlen von Megakaryozyten im Knochenmark (WEISS & SMITH, 2000; LACHOWICZ et al., 2004). Wie bei LACHOWICZ und Mitarbeitern (2004) beschrieben, führt die Bindung von gegen Plättchen gerichtete Antikörper an Megakaryozyten häufig nur zu einer Veränderung der Morphologie und Funktion der Megakaryozyten, nicht zu ihrer Zerstörung, obwohl sich Plättchen und Megakaryozyten gemeinsame Antigene teilen (LACHOWICZ et al., 2004). Beim Menschen ist die häufigste Ursache dieser Erkrankung immunmediert, wie zum Beispiel bei einem systemischen Lupus Erythematodes. In der Humanmedizin wird ein Zusammenhang zwischen der Entwicklung einer erworbenen amegakaryozytären Thrombozytopenie und einer Lebendvakzine mit Masernviren gesehen (LACHOWICZ et al., 2004). Bei Hunden, bei denen eine Staupevirusimpfung als Grund einer Thrombozytopenie gesehen wird, zeigte eine Untersuchung des Knochenmarks keine Verringerung der Megakaryozyten (LACHOWICZ et al., 2004).

1.2. Medikamentös-induzierte Megakaryozytenhypoplasie

Es gibt zwei Möglichkeiten einer durch Medikamente induzierten Megakaryozytenhypoplasie. Die erste ist eine vorhersagbare, dosisabhängige und normalerweise reversible sekundäre Suppression, wie beispielsweise bei zytostatischen Chemotherapeutika. Die zweite ist eine idiosynkratische, unerwartet schwere Suppression, die Wochen oder Monate nach der Medikamentengabe auftreten kann und normalerweise nicht dosisabhängig ist (HANDAGAMA & FELDMAN, 1988). Bedingt durch ihre hohe Mitoserate sind die Knochenmarkszellen prädisponiert für eine solche Schädigung. Selten wird bei einer medikamenteninduzierten Reaktion im Knochenmarks, selektiv die Thrombopoese unterdrückt. In akuten Fällen entwickelt sich eine Thrombozytopenie nach 8 - 20 Tagen. Häufig in diesem Zusammenhang verwendete Medikamente sind Antibiotika (z.B. Chloramphenicol, Streptomycin, Sulfadiazine), antiinflammatorische Medikamente (z.B. Phenylbutazon),

Diuretika (z.B. Thiazin-Derivate), antivirale Medikamente (Ribavirin), zytostatische Chemotherapeutika (z.B. 5-Fluoruracil, Carboplatin, Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin) und verschiedene weitere Medikamente (Östrogen, Prednisolon, Interferon, Griseofulvin) (ZIMMERMAN, 2000). Der genaue Mechanismus einer Thrombozytopenie bedingt durch Östrogen wird unter 1.7. beschrieben.

1.3. Hämatologische Abnormalitäten assoziiert mit Chemotherapie

Eine Tumortherapie hat den größten Effekt auf Zellen mit einer aktiven Teilung und solche, die eine DNS-Synthese initiieren, wie beispielsweise Tumorzellen. Zu dieser Kategorie gehört ebenfalls sich aktiv erneuerndes Körpergewebe, vor allem hämatopoetische Zellen, die Epidermis und intestinales Epithel. Dies führt zu einer hohen Empfindlichkeit dieser Zellen auf Chemotherapeutika. Das Blutbild kann als Spiegel des Knochenmarks gesehen werden und dient somit auch zur Überwachung der Folgen einer Chemotherapie. Bedingt durch die niedrige Lebensspanne der Neutrophilen und Thrombozyten (Neutrophile mit $T_{1/2} = 6 - 10$ Stunden, Plättchen mit $T_{1/2} = 5 - 10$ Tage), wird die schädliche Nebenwirkung der Tumortherapie auf das Knochenmark durch eine Neutropenie und Thrombozytopenie sichtbar (BARGER & GRINDEM, 2000).

1.3.1. Alkalisierendes Agens

Diese Medikamentengruppe formt kovalente Bindungen mit organischen Komponenten, v.a. Nukleinsäuren, durch den Austausch eines Wasserstoffatoms mit einem alkalischen Radikal. Dadurch kann es zu verschiedenen Reaktionen an DNS und RNS kommen, wie einer Verhinderung der Mitose durch die Störung der DNS-Replikation, DNS-Transkription und RNS-Translation. Die Unterbrechung der Mitose führt zu einer Myelosuppression (STANTON & LEGENDRE, 1986). Cyclophosphamid ist ein häufig in der Veterinärmedizin benutztes alkalisierendes Agens das einen großen dosislimitierenden toxischen Effekt auf das Knochenmark ausübt (STANTON & LEGENDRE, 1986). Die durch Cyclophosphamid verursachten hämatologischen Abnormalitäten beinhalten eine Neutropenie mit einem Nadir nach sieben bis 14 Tagen, die auch schwer verlaufen kann. Jedoch wird nur seltene eine Thrombozytopenie gesehen, und Cyclophosphamid wird eher als ein plättchenschonendes Medikament betrachtet (BARGER & GRINDEM, 2000).

1.3.2. Antineoplastische Antibiotika

Diese Therapeutika formen stabile Komplexe mit der DNS, wodurch entweder die DNS- oder RNS-Synthese unterdrückt wird. Eines der Medikamente aus dieser Kategorie ist das Doxorubicin, ein Anthracyclin Antibiotikum. Es scheint sich zwischen die Nucleotidenpaare in der DNS-Helix einzuschalten und dadurch die DNS-, RNS- und Proteinsynthese zu verhindern. Zudem ist Doxorubicin bekannt für seine Kardiotoxizität. Bei einer länger andauernden Gabe verursacht es zudem eine dosisabhängige, signifikante Myelosuppression, welche sich als Leukopenie, Thrombozytopenie und regenerative Anämie manifestiert. Diese Reaktion tritt nach etwa sieben bis 14 Tagen auf und bessert sich nach ca. 17 bis 20 Tagen wieder (BARGER & GRINDEM, 2000).

1.3.3. Natürlich vorkommende Komponenten

Es werden drei natürlich vorkommende Komponenten als Chemotherapeutikum genutzt: die Vincaalkaloide Vincristin und Vinblastin und die Asparaginase. Vincristin und Vinblastin unterdrücken die mitotische Spindelfunktion, wodurch sich teilenden Zellen in der Metaphase der Mitose festgehalten werden. Dies resultiert in einer erhöhten Anzahl von Mitosen innerhalb des Knochenmarks. Das Vincristin hat meist zuerst einen dosisabhängigen erniedrigenden Effekt auf die Plättchen und kann im Anschluss daran zu einer transienten Thrombozytose führen (BARGER & GRINDEM, 2000). Eine moderate bis starke Thrombozytopenie ($50 - 70 \times 10^9/l$) wird bei Hunden beobachtet, welche mit Vinblastin behandelt wurden (HELFAND, 1988).

1.3.4. Weitere Zytostatika

Die platinenthaltenden Medikamente Cisplatin und Carboplatin können Kreuzverbindungen in den DNS-Strängen hervorrufen, was zu einer Hemmung der DNS-Synthese führen kann. Beide Medikamente sind myelosuppressiv, vor allem Cisplatin verursacht häufig eine Neutropenie und seltener eine Thrombozytopenie. Die Neutropenie verläuft mit einem zweiphasigem Nadir, nach sechs und 15 Tagen, und die Thrombozytopenie kann schwer verlaufen (BARGER & GRINDEM, 2000).

1.4. Myelodysplastisches Syndrom, Myelofibrose & Knochenmarknekrose

1.4.1. Myelodysplastisches Syndrom

Das myelodysplastische Syndrom zeigt einen primären oder sekundären Verlauf. Das primäre myelodysplastische Syndrom erfolgt wahrscheinlich durch eine vererbte oder erworbene genetische Mutation der hämatopoetischen Stammzellen, während das sekundäre myelodysplastische Syndrom am häufigsten

mit bösartigen Neoplasien, Medikamentengaben (Chemotherapeutika, Cephalosporine) oder Mangelzuständen (Vitamin B12- oder Folsäuremangel) assoziiert wird (WEISS & SMITH, 2000). Unter anderem zählen zum myelodysplastischen Syndrom auch die akute myeloische Leukämie (AML) und die chronischen myeloproliferativen Erkrankungen. Die verschiedenartig verlaufenden Formen des myelodysplastischen Syndroms haben die reduzierte Fähigkeit des betroffenen Knochenmarks reife Blutzellen zu produzieren und die morphologischen Hinweise auf eine gestörte Reifung im Blut und den Knochenmarkzellen gemeinsam. Bei Hunden, welche experimentell kontinuierlich Gammastrahlung ausgesetzt waren, konnten charakteristische Veränderungen für eine Myelodysplasie im Blut gefunden werden (BLUE, 2000).

1.4.2. Myelofibrose

Unter einer Myelofibrose versteht man eine Erhöhung von Kollagen oder anderen Proteinen in der extrazellulären Matrix im Knochenmark. Verursacht wird dieser Prozess durch eine erhöhte Proliferation und Syntheseaktivität der Knochenmarkfibroblasten. Es ist ein reaktiver, sekundärer Prozess, welcher mit verschiedenen Erkrankungen assoziiert ist und nur durch eine Korrektur der primären Erkrankung geheilt werden kann (BLUE, 2000).

1.4.3. Knochenmarknekrose

Maligne Tumoren, eine akute Parvovirose und eine Diethylstilbestrol-Intoxikation sind mit einer Knochenmarknekrose assoziierte oder verursachende Erkrankungen. Die Knochenmarknekrose resultiert in einer refraktären Anämie oder Panzytopenie. Es werden zwei mögliche Pathomechanismen vermutet. Zum einen eine direkte Zerstörung des hämatopoetischen Gewebes, wie bei bakteriellen und viralen Infektionen, radioaktiver Strahlung und knochenmarktoxischen Chemikalien. Zum anderen eine Störung der Mikrozirkulation des Knochenmarks, wie z.B. durch Endotoxine. Diese führen durch eine direkte Verletzung der kapillären Endothelien zu einem Verlust der Gefäßintegrität und dadurch zu Blutungen und Nekrosen im Knochenmark. In einigen Fällen einer disseminierten intravasalen Koagulopathie (DIC) wurde auch eine Knochenmarknekrose beobachtet (WEISS et al., 1985).

1.5. Infektiöse Ursachen verringerter Plättchenproduktion

Infektiöse Ursachen einer reinen Megakaryozytenhypoplasie beinhaltet u.a. eine chronische Rickettsieninfektion (Ehrlichiose). Außer einem Plättchenmangel kommt es häufig zu einer Leukopenie oder einer nichtregenerativen Anämie

(WEISS & SMITH, 2000). In der schweren chronischen Phase wird die Thrombozytopenie verursacht durch eine verringerte Produktion sekundär zu einer Knochenmarkhypoplasie (WOODY & HOSKINS, 1991).

1.6. Toxin-induzierte Unterdrückung der Thrombopoese

Zu einer Unterdrückung aller Knochenmarkzelllinien kann es durch Intoxikationen mit Aflatoxin, Adlerfarn und Trichlorethylen kommen, woraus eine Thrombozytopenie resultieren kann (WEISS & SMITH, 2000).

1.7. Östrogenproduzierende Tumoren (Sertolizelltumor, Granulosazelltumor)

Wie in einer Studie von SHERDING und Mitarbeitern (1981) berichtet wird, scheint der Hund sensitiver gegen östrogeninduzierte Knochenmarktoxikosen zu sein als andere Spezies, obwohl in dieser Studie von einer stark unterschiedlichen Empfindlichkeit zwischen den einzelnen Hunderassen berichtet wird (SHERDING et al., 1981). Sowohl Stilbestrol als auch Östradiol sind bei dieser Spezies toxisch (HANDAGAMA & FELDMAN, 1988). Östrogene sind bekannt für ihren toxischen Effekt auf das Knochenmark, v.a. bei Hunden (HELFAND, 1988). Bei einer Studie von SHERDING und Mitarbeitern (1981) konnte eine Thrombozytopenie bei sieben Hunden mit einem Sertolizelltumor festgestellt werden (Thrombozytenzahl zwischen $9 \times 10^9/l$ und $54 \times 10^9/l$, im Mittel $24 \times 10^9/l$) (SHERDING et al., 1981). Diese erniedrigte Plättchenzahl wurde durch eine Myelotoxikose bedingt, welche durch die Östrogensekretion des Tumors verursacht wurde. Das Knochenmark dieser Tiere bestand v.a. aus Fett und einer variablen Anzahl an Lymphozyten, Plasmazellen und Mastzellen. Es wurde eine schwere, generalisierte Knochenmarkhypoplasie festgestellt, welche charakterisiert wurde durch einen Mangel an Myeloidvorläufern, Erythrozytenvorläufern und Megakaryozyten (SHERDING et al., 1981). Vorwiegend scheinen Hunde mit einem extraskrotalen Sertolizelltumor betroffen zu sein. Bei unkastrierten Hündinnen kann es bei Granulosazelltumoren der Eierstöcke zu einem Hyperöstrogenismus kommen. Etwa die Hälfte dieser Patienten zeigen einen zu hohen Östrogenspiegel (HELFAND, 1988).

1.8. Myelophthise

Das klassische Beispiel einer Hypoproliferation von Blutzellen bei Patienten mit bösartigen Tumoren ist die Myelophthise (Verdrängen der normalen Knochenmarkelemente durch neoplastische Zellen). Diese Situation wird am häufigsten bei Tieren mit einer lymphoproliferativen oder myeloproliferativen Neoplasie gesehen. Die Anwesenheit einer großen Menge an Tumorzellen

innerhalb des Knochenmarks resultiert in einer ineffektiven Hämatopoese durch den Umbau des Mikromilieus des Marks. Bei einem Lymphosarkom und einer akuten Leukämie ist die Myelophthise häufiger Bestandteil des Krankheitsverlaufes. Weniger häufig metastasieren nichthämatogene Tumoren in das Knochenmark und können dadurch theoretisch die normale Produktion der Blutzellen stören. Die häufigsten nicht hämatogenen Tumoren sind Karzinome, vor allem Karzinome der Mamma und der Prostata. Der Prozess der Myelophthise wird beim Menschen wesentlich häufiger gesehen als bei Tieren (HELFAND, 1988).

2. Thrombozytopenie durch Zerstörung

Eine immunmedierte Plättchenzerstörung kann sowohl primär als sekundär im Zusammenhang mit infektiösen Bestandteilen, Neoplasien, Medikamenten oder einem anderen autoimmunen Geschehen, auftreten. Zu einer immunmedierten Zerstörung kommt es, wenn an zirkulierende Plättchen Antikörper, Antigen-Antikörper-Komplexe oder Komplemente gebunden werden und diese dann von Makrophagen in der Milz, der Leber oder dem Knochenmark phagozytiert werden (RUSSEL & GRINDEM, 2000).

2.1. Primär immunbedingte Thrombozytopenie

2.1.1. Idiopathisch

Eine IMT wird bei der Abwesenheit anderer identifizierbarer Krankheiten als primäre IMT oder idiopathische thrombozytopenische Purpura (ITP) bezeichnet. Thrombozytopenie ist die häufigste erworbene hämostatische Störung bei Hunden mit einer Prävalenzrate bei einer Überweisungsklinik von ca. 5 %. Die Prozentzahlen von thrombozytopenischen Hunden, bei welchen eine IMT diagnostiziert wurde, variiert zwischen 3 % und 18 % (LEWIS & MEYERS, 1996). Eine primäre IMT wird durch immunologische Faktoren, meist antikörpermedierte Plättchenzerstörung durch das mononukleäre Phagozytensystem, hervorgerufen. Es könnte auch eine zellmedierte Antwort beteiligt sein, ebenso könnte die Immunantwort direkt gegen die Megakaryozyten gerichtet sein oder sogar gegen hämatopoetische Zytokine (SCOTT, 2000).

Eine IMT manifestiert sich in einer erhöhten Plättchenzerstörung. Die durchschnittliche Lebensspanne der Thrombozyten ist etwa fünf Tage, bei der primären IMT kann diese Lebensspanne reduziert werden auf Minuten bis Stunden. Die Produktion der Plättchen ist normalerweise erhöht (bis zu fünf mal mehr als normal), obwohl die Thrombopoese in einigen Fällen beeinträchtigt sein

könnte.

Die Plättchen werden von den Makrophagen, nach einer Fc-Rezeptor-Interaktion, in der Leber oder der Milz zerstört. Die Milz ist nicht nur der Hauptort der Zerstörung der Plättchen, sondern zusätzlich eine bekannte Quelle für die Ausschüttung von Antiplättchen-Autoantikörpern (LEWIS, 2000). Hunde mit einer primären IMT haben bei Vorstellung in der Klinik meist eine ausgeprägte Thrombozytopenie ($< 30 \times 10^9/l$). Riesenthrombozyten (große, dicht gefleckte Plättchen, die hinweisend auf eine aktive Thrombopoese sind) und Mikrothrombozyten könnten beim Blutaussstrich von Hunden mit IMT gesehen werden (LEWIS, 2000). Laut Lewis und MEYERS (1996) kann eine Vielfalt von Kriterien benutzt werden, um die Diagnose einer caninen IMT zu bestätigen, wie (1) die Schwere der Thrombozytopenie, (2) die Anwesenheit einer Mikrothrombozytose / Plättchenfragmentation, (3) eine normale bis erhöhte Anzahl von Megakaryozyten im Knochenmark, (4) der Nachweis von Antiplättchen-Autoantikörpern und (5) die Erhöhung der Plättchenzahl nach einer immunsuppressiven Glucocorticoidtherapie. Dies sichert im Zusammenhang mit dem Ausschluss von anderen Gründen einer Thrombozytopenie die Diagnose primäre IMT (LEWIS & MEYERS, 1996). Es wird eine genetische Prädisposition für IMT beim Hund vermutet, durch die hohe Prävalenz für Cocker Spaniel, Zwerg- und Toypudel und Bobtails. Zudem existieren Berichte über eine familiäre Häufung einer IMT in Familien von Cocker Spaniel, Ungarische Vizslas, Scottish Terriern und Langhaardackeln. Wie bei vielen autoimmunen Erkrankungen wurde eine Geschlechtsprädisposition erkannt. Geschlechtshormone werden im Zusammenhang mit einem immunmedierten Geschehen für wichtiger erachtet als X-Chromosom-assoziierte Gene. Deshalb kommt die IMT bei weiblichen Tieren annähernd doppelt so häufig vor wie bei männlichen Hunden (LEWIS & MEYERS, 1996).

2.1.2. Evans-Syndrom

Eine IMT ist eine Autoimmunerkrankung und kann entweder alleine oder in Kombination mit einer autoimmunhämolytischen Anämie (AIHA) auftreten. Dies wird als Evans-Syndrom bezeichnet. Das Evans-Syndrom kommt beim Hund relativ selten vor und die Prävalenz bei stationären Patienten liegt bei weniger als 1 % (LEWIS, 2000). Bei einer Studie von MYLONAKIS und Mitarbeitern (2004) wurde das Evans-Syndrom bei 12 % der Hunde mit einer AIHA vermutet (MYLONAKIS et al., 2004). Die Kombination von AIHA und IMT wurde mit

einer schlechteren Prognose assoziiert als eine AIHA oder eine IMT alleine (CARR et al., 2002; COWAN et al., 2004). Bei KLAG und Mitarbeitern (1993) wurde bei fünf Hunden eine gleichzeitige MT zur AIHA (Evans' Syndrom) basierend auf einer Plättchenzahl von $< 40 \times 10^9/l$ zusammen mit einer normalen PT, physiologischen aPTT und fehlenden FDPs vermutet (KLAG et al., 1993).

2.1.3. Andere Autoimmunkrankheiten

Es wurde von einem systemischen Lupus Erythematoses bei Hunden im Zusammenhang mit einer IMT berichtet. Auch begleitend zu rheumatoider Arthritis oder zu Pemphigus wurde eine IMT nachgewiesen (SCOTT, 2000).

2.2. Sekundäre IMT

Bei einer sekundären IMT kann immer eine zugrunde liegende Ursache, wie Neoplasie, Infektionskrankheiten oder Medikamentengabe, nachgewiesen werden. Hier können plättchenassoziierte Antikörper spezifisch an Plättchenautoantigene oder an absorbierte Fremdartigene auf der Plättchenoberfläche gebunden werden (SCOTT, 2000).

2.2.1. Medikamente

Es ist sowohl eine primäre Form der medikamenteninduzierten Thrombozytopenie bekannt, als auch eine sekundäre (ZIMMERMAN, 2000).

2.2.1.1. Primär

Die primäre Form ist selten. Einige Medikamente wie Methyldopa, Levodopa und Gold verursachen eine immunbedingte Thrombozytopenie, unabhängig von einer dauerhaften Präsenz des Medikaments im Körper. Diese Immunantwort kann Monate andauern, auch nachdem die Therapie unterbrochen wurde (ZIMMERMAN, 2000).

2.2.1.2. Sekundär - einmalige Exposition

Bei dieser häufigeren Form ist die konkurrierende Anwesenheit des Medikaments erforderlich für den Beginn der immunmedierten Zerstörung. Bei einigen Medikamenten kann es beim erstmaligen Kontakt, ohne vorhergehende Sensibilisierung des Patienten mit diesem Medikament oder einer Langzeitbehandlung, zu einer immunbedingten IMT kommen (ZIMMERMAN, 2000). HANDAGAMA und FELDMAN (1988) berichteten von vier Schritten, die bei einer medikamenteninduzierten IMT gesehen werden: (1) eine gewisse Verzögerungszeit von der Gabe des Medikaments bis zur Reaktion, (2) eine schnelle Erholung nach dem Absetzen des Medikaments, (3) eine normale bis erhöhte Anzahl von Megakaryozyten im Knochenmark und (4) ein sofortiges

Wiederauftauchen nach einer erneuten Gabe des Medikaments (HANDAGAMA & FELDMAN, 1988).

2.2.1.3. Sekundär - wiederholte Exposition

Hier erscheint die Thrombozytopenie mindestens eine Woche, wenn nicht länger, nach dem Beginn der Medikamentengabe oder mindestens drei Tage nach einer erneuten Gabe. Unabhängig von den exakten, zugrunde liegenden Mechanismen, werden die betroffenen Plättchen schließlich durch eine Interaktion der Fc-Portion des Immunglobulins und des an den Makrophagen angehefteten Plättchens in der Milz und der Leber zerstört. Bei Hunden sind diese Immunglobuline meist vom Typ IgG (ZIMMERMAN, 2000). Es wird angenommen, dass zumindest bei einigen Fällen der medikamenteninduzierten Thrombozytopenie, das Medikament zuerst an ein Plasmaprotein bindet und dann eine Antikörperformation durch ein Agieren als Haptencarrier-Komplex induziert. Die Antikörper formen mit dem Medikament alleine oder mit dem Medikament in Kombination mit dem Plasmaprotein einen Immunkomplex, welcher entweder unspezifisch auf den Plättchen oder durch den C3- oder den Fc-Rezeptor absorbiert wird (HANDAGAMA & FELDMAN, 1988). Plättchen, welche durch einen Medikament-Antikörper-Komplex sensibilisiert wurden, werden durch das mononukleäre Phagozytensystem sequestriert. Bei dieser Situation ist die Anzahl der Megakaryozyten im Knochenmark normal oder erhöht (HANDAGAMA & FELDMAN, 1988). Folgende Medikamente können eine IMT auslösen:

2.2.1.3.1. Hormone

Östrogene können, neben einer Unterdrückung der Produktion im Knochenmark, auch durch einen anderen Weg zu einer Verringerung der Plättchenzahl führen. Die Östrogenmoleküle können als Haptene agieren und an die Plättchenmembran anhaften. Daraus resultiert eine immunmedierte Antwort und führt zu einem Entfernen der Thrombozyten aus der Zirkulation (DAVIS, 1984).

2.2.1.3.2. Heparin

Eine heparininduzierte Thrombozytopenie (HIT) ist eine lebensbedrohliche Erkrankung, die aus einer Behandlung mit unfraktioniertem (UH) oder (eher seltener) niedermolekularem Heparin (LMWH) entsteht. Bei einer HIT werden Antikörper gegen Komplexe aus Plättchenfaktor 4 (PF4) und Heparin gebildet. Diese Antikörper sind bei fast allen Patienten anwesend, bei welchen diese klinische Diagnose gestellt wurde (AREPALLY & ORTEL, 2006). Die Zeit vom Beginn der Heparintherapie bis zum Auftreten einer Thrombozytopenie variiert

abhängig von der Geschichte der Exposition. Eine Verzögerung von fünf bis zehn Tagen ist typisch bei Patienten, welche keine vorangegangene oder eine weit entfernte (mehr als 100 Tage) Exposition hatten. Im Gegensatz dazu entsteht ein schnelles Absinken der Plättchenzahlen (innerhalb von Stunden) bei Patienten mit einer kürzlichen Heparinexposition und einem nachweisbaren Level von zirkulierenden PF4-Heparin-Antikörpern. Normalerweise kommt es innerhalb von vier bis 14 Tagen nachdem das Heparin abgesetzt wurde zu einer Normalisierung der Plättchenzahlen, bei manchen Patienten auch erst etwas später. Die Inzidenz einer HIT ist unterschiedlich, da sie durch die Art des Heparins (UH oder LMWH) und der klinischen Erkrankung, aufgrund derer Heparin gegeben wurde beeinflussbar ist. Prospektive Studien in der Humanmedizin von AREPALLY und ORTEL (2006) haben gezeigt, dass die Inzidenz einer HIT bei Patienten, welche mit UH behandelt wurden, etwa zehn mal höher war als bei denen, die LMWH erhalten hatten (AREPALLY & ORTEL, 2006). Bei einer weiteren humanmedizinischen Studie von LABER und MARTINI (2005) zeigten 110 von 674 Patienten (16 %) eine Thrombozytopenie. 2,7 % dieser Patienten (3 von 110) erfüllten die Kriterien für eine HIT. Nur einer dieser drei Patienten wurde mit LMWH behandelt und zeigte bei entsprechenden Tests Antikörper gegen PF4-Heparin. Das Auftreten einer immunmediert HIT bei Patienten welche orthopädisch, hämodialytisch oder mit kardiovaskulären Medikamenten behandelt wurden war etwa 3 % bei UH und weniger als 1 % bei LMWH. Die Inzidenz einer HIT in dieser Studie lag bei 0,45 % aller untersuchten Patienten (LABER & MARTIN, 2005). Bei einer Studie von WARKENTIN und KELTON (2001) wurde bei 243 Patienten eine HIT bestätigt. Von diesen Patienten hatten 70 % (170) eine HIT mit einem typischen Erscheinungsbild, d.h. der Abfall der Plättchen begann vier oder mehr Tage nach dem Beginn der Heparintherapie. Bei den übrigen 73 Patienten (30 %) war das Auftreten schneller, d.h. das Sinken begann weniger als vier Tage nach dem Start der Heparintherapie (WARKENTIN & KELTON, 2001). Sieben Patienten mit einer Geschichte einer serologische bestätigten HIT bekamen erneut Heparin nach dem Verschwinden ihrer heparininduzierten Antikörper. Bei keinem dieser sieben Patienten trat erneut eine HIT auf. Diese Beobachtungen zeigen, dass in der Abwesenheit von heparininduzierten Antikörpern das Risiko eines Wiederauftretens einer HIT nach einer erneuten kurzen Exposition gering ist (WARKENTIN & KELTON, 2001).

2.2.1.3.3. Antibiotika

Dies beinhaltet die Antibiotika aus der Gruppe der Cephalosporine, Sulfonamide, Trimethoprim, Penicilline, Oxytetracycline, Streptomycin und Erythromycin.

Die Pathogenese der Thrombozytopenie bedingt durch Sulfonamide ist noch nicht komplett geklärt. Es könnte sich aber um eine T-Zell-medierte Antwort auf Proteine handeln, welche an den oxidativen Sulfonamidmetaboliten haften und dadurch zu einer immunmedierten Zerstörung führen. Im Gegensatz zu einer sofortigen dosisabhängigen Reaktion kann eine idiosynkratische Reaktion auf Sulfonamide erst fünf oder mehr Tage nach der Therapie mit einer Standarddosis gesehen werden. Bei Hunden entwickelt sich eine Überempfindlichkeitsreaktion im Durchschnitt zwölf Tage nach dem Behandlungsbeginn mit Sulfonamiden (TREPANIER, 2004). Im Gegensatz zu heparinabhängigen Antikörper, können Antikörper, welche bei der Exposition mit Quininen, Quinidinen oder Sulfonamiden gebildet werden, Jahre nach der Episode der medikamentenabhängigen Thrombozytopenie bestehen bleiben. In diesen Fällen ist der Beginn einer Thrombozytopenie nach einem erneuten Kontakt mit dem Medikament sehr abrupt, auch wenn mehrere Jahre nach dem ersten Kontakt vergangen sind (WARKENTIN & KELTON, 2001).

2.2.1.3.4. Weitere Medikamente

Anthelmintika (z.B. Fenbendazol), Antiinflammatorische Medikamente (z.B. Aspirin, Phenylbutazon), kardiovaskuläre Medikamente (z.B. Digitoxin, Digoxin), Diuretika (z.B. Thiazinderivate, Furosemid), sonstige Medikamente (z.B. Phenobarbital, Diazepam, Lidocaine, Methimazol)

2.2.2. Impfungen mit Lebendvakzinen

Es wurde gezeigt, dass Impfungen mit Staupe- oder Hepatitis-Vakzinen und gewissen anderen modifizierten Lebendvirusvakzinen Thrombozytopenien oder Thrombozytopathien auslösen können. Der Mechanismus der verringerten Plättchenzahl wurde als eine Interaktion zwischen dem Virus und den Megakaryozyten beschrieben. Diese Interaktion verursacht das Auftauchen von defekten Plättchen oder eine komplette Abwesenheit von Thrombozyten. Die Reifungszeit der Megakaryozyten beträgt ca. eine Woche. Dies ist derselbe Zeitraum, nachdem eine maximale Thrombozytopenie nach einer Impfung auftritt (STRAW, 1978). WEISS und SMITH (2000) berichten von einer impfbedingten, moderaten Thrombozytopenie nach der Verabreichung von abgeschwächten Masern-, Staupe und Parvovirus-Lebendvakzinen, welche meist 3 - 5 Tage nach

der Impfung beginnt (WEISS & SMITH, 2000). Bei einer Studie von AXTHELM und KRAKOWKA (1987) trat eine Thrombozytopenie bei Hunden, welche mit caninem Staupevirus infiziert wurden am Postinokulationstag (PID) fünf auf und blieb bis zum Tag 15 bestehen. Der tiefste Punkt war am PID 10, mit einer Thrombozytenzahl $< 85 \times 10^9/l$. Danach kam es zu einer geringen Verbesserung der Plättchenzahlen, auch wenn die Werte nicht mehr zu den Ausgangswerten oder zu den Werten der Kontrollgruppe zurückkehrten (AXTHELM & KRAKOWKA, 1987). Bei REIMER und Mitarbeitern (1999) konnte bei drei von 70 Hunden eine Assoziation zwischen einer Impfung mit modifizierten Lebendvakzinen und dem Auftreten einer AIHA berichtet werden. Die Tiere bekamen zwei bis drei Wochen bevor die AIHA diagnostiziert wurde Lebendvakzine geimpft (REIMER et al., 1999). Bei einer Studie von McANULTY und RUDD (1985) zeigten 18 ausgewachsene Hunde, welche mit einer Paramyxovirusvakzine geimpft wurden, eine maximale Unterdrückung der Plättchenzahlen 24 und 72 Stunden nach der Impfung. Eine maximale Verringerung der Plättchenzahlen trat innerhalb von 24 Stunden bis einer Woche nach der Impfung auf und die Thrombozytopenie konnte bis zu drei Wochen anhalten (McANULTY & RUDD, 1985).

2.2.3. Infektiöse Erkrankungen

2.2.3.1. Bakterien

Die Thrombozytopenie ist eine häufige Manifestation bei einer bakteriellen Septikämie. In der Studie von KELTON und Mitarbeitern (1979) wurde eine Thrombozytopenie bei 80 % der Patienten gefunden. Von einer Inzidenz zwischen 63 - 77 % bei septischen Patienten wird berichtet. Verschiedene Mechanismen können für die erhöhten plättchen-assoziierten Immunglobulin(PAIgG)-Titer bei einer Thrombozytopenie bei septikämischen Patienten verantwortlich sein. Erstens kann sich IgG nicht-spezifisch an die Plättchenmembran binden, vermehrt durch eine Interaktion mit bakteriellen Produkten. Zweitens können bakterielle Produkte an die Plättchen binden, was zu einer spezifischen Bindung von IgG führt. Die dritte Möglichkeit ist, dass bakterielle Produkte an zirkulierende IgG binden und einen Immunkomplex bilden, welcher sich wiederum an die Plättchen bindet (KELTON et al., 1979). Bei manchen dieser Patienten wird die Thrombozytopenie durch andere Mechanismen, wie eine direkte Plättchenzerstörung durch bakterielle Produkte, Plättchenadhäsion an das verletzte

Endothelium oder eine Plättchenaggregation im Zusammenhang mit einer DIC, ausgelöst (KELTON et al., 1979).

2.2.3.2. Rickettsien

Ehrlichia canis, *Ehrlichia platys* und *Anaplasma phagocytophilum* sind obligat intrazellulär lebende rickettsiale Organismen, welche in den zirkulierenden Leukozyten und Thrombozyten des Wirtstieres parasitieren (WOODY & HOSKINS, 1991). *Ehrlichia platys* ist einzigartig unter den Ehrlichienpezies, da es eine Prädisposition für Plättchen und nicht, wie die anderen Spezies, für Leukozyten besitzt (PREZIOSI & COHN, 2002). Während der akuten Phase ist die auffälligste Blutwertveränderung die Entwicklung einer Thrombozytopenie. Diese multifaktorielle Veränderung ist bedingt durch eine Entzündung der Gefäßendothel, welche einen erhöhten Plättchenverbrauch verursacht, einer immunmedierten Zerstörung der Plättchen und einer Sequestration der Plättchen in der Milz (PREZIOSI & COHN, 2002). Abnormalitäten, die bei Knochenmarkspiraten oder -biopsien gesehen werden, hängen von der Phase und der Schwere der Infektion ab. Eine normale bis erhöhte Anzahl der Megakaryozyten und der myeloiden Serie mit einer Verringerung der Erythrozytenvorläufer sind häufige Befunde bei manchen Hunden während der akuten und milden chronischen Phase der Infektion. Eine Panzytopenie verursacht durch eine Hypoplasie aller Knochenmarkvorläuferzellen kann bei der schweren chronischen Phase auftreten. Bei einer Fallstudie von WOODY und HOSKINS (1991) über die Spezifitäten von Zytopenien, wurde eine Panzytopenie bei 18 % der Hunde mit einer Ehrlichiose gesehen (WOODY & HOSKINS, 1991). Bei GRINDEM und Mitarbeitern (1999) hatten PAIgG-Titer bei experimentell mit *Ehrlichia canis* infizierten Hunden ihren Höhepunkt sehr früh (sie waren bei 64 % der Tiere am PID sieben erhöht) und kehrten auch relativ schnell wieder in den Normwert zurück. Alle Hunde hatten am PID 29 wieder normale PAIgG-Titer und bis zu einer Nachuntersuchung am PID 75 blieben die Titer negativ. Hund mit natürlich auftretenden Ehrlichieninfektionen hatten dauerhaft höhere PAIgG-Titer bei den Proben, welche in der Erholungsphase gesammelt wurden (ähnlich wie bei Hunden mit natürlich vorkommenden Rocky Mountain Spotted Fever (RMSF)). Dies könnte möglicherweise andeuten, dass eine schwerer verlaufende Erkrankung die Bildung eines länger anhaltenden PAIgG-Titer anregt (GRINDEM et al., 1999).

2.2.3.3. Viren

Bei einer Studie von SCOTT (2000) entwickelten experimentell mit caniner Staupe infizierte Welpen eine signifikante Thrombozytopenie und wiesen PAIgG auf. Eine C3-unabhängige Zerstörung der Plättchen induziert durch Immunkomplexe schien laut dem Autor an der Thrombozytopenie beteiligt zu sein (SCOTT, 2000). AXTHELM und KRAKOWKA (1987) fanden heraus, dass die Megakaryozytenzahl im Knochenmark der Versuchsgruppe im Vergleich mit den Zahlen der Kontrollgruppe unbeeinträchtigt von der caninen Staupevirusinfektion war. Nach einem Fortschreiten der Virämie wurden erhöhte Mengen an plättchengebundenen CDV-Antigenen und IgG, aber nicht an IgM und C3, bemerkt. Dies zeigte, dass die Verringerung der Plättchen immunmediert war (AXTHELM & KRAKOWKA, 1987).

2.2.3.4. Protozoen, Pilze und Nematoden

2.2.3.4.1. Leishmanien

In früheren Studien von TERRAZZANO und Mitarbeitern (2006) wurde bei 29,3 % aller mit caninen Leishmaniose infizierten Hunde von einer Thrombozytopenie berichtet, während ein Defizit bei der Plättchenaggregation bei allen infizierten Hunden gefunden wurde (TERRAZZANO et al., 2006). Sowohl bei der caninen Leishmaniose, als auch bei der humanen, gibt es einen Zusammenhang zwischen zirkulierenden Immunkomplexen (ZIK) und einer Thrombozytopenie. Die Thrombozytopenie kann entweder direkt durch eine Plättchenzerstörung oder indirekt durch einen erhöhten Plättchenverbrauch bedingt durch eine Vaskulitis verursacht werden (SCOTT, 2000). Bei der caninen Leishmaniose weist die Anwesenheit von plättchengebundenen Antikörpern (PBIG) auf eine immunologische Komponente einer Thrombozytopenie hin. Infizierte Hunde zeigen eine hohe Serumkonzentration von ZIK, deren Rolle bei der Zerstörung der Plättchen spekulativ bleibt. Die erhöhte Bildung und Anlagerung von ZIK könnte sowohl zu einer Gefäßverletzung führen, als auch eine Veränderung der Plättchenmembran bedingen. Dadurch kann es zu einer Beeinträchtigung der Gerinnung kommen. Zudem wird eine sekundäre IMT bei der caninen Leishmaniose vermutet. Die Plättchenzerstörung wird durch Immunkomplexe, welche an die Fc-Rezeptoren der Plättchen gebunden werden oder durch neue, während des Ablaufes der Infektion entstehende Antigene verursacht (TERRAZZANO et al., 2006).

2.2.3.4.2. Babesiose

Die häufigsten hämatologischen Abnormalitäten bei Hunden mit caniner Babesiose sind Anämie und Thrombozytopenie. Eine Verringerung der Plättchenzahlen war bei 99,5 % aller betroffenen Hunde zu beobachten und davon hatten 15 % eine schwere, 64,8 % eine moderate und der Rest eine milde Thrombozytopenie. Die niedrigen Plättchenzahlen werden möglicherweise verursacht durch eine immunmedierte Zerstörung der Plättchen und eine Sequestration in der Milz (ZYGNER et al., 2006).

2.2.3.4.3. Dirofilariose

In einer Studie von NIWETPATHOMWAT und Mitarbeitern (2006) wurde von einer Thrombozytopenie bei Hunden, welche mit Dirofilariose (*Dirofilaria immitis*) infiziert waren, berichtet. Der Mechanismus der Thrombozytopenie ist vermutlich eine immunmedierte Plättchenzerstörung (NIWETPATHOMWAT et al., 2006).

2.2.4. Entzündungen

Laut RIDGWAY und Mitarbeitern (2001) lag die Inzidenz einer Thrombozytopenie im Zusammenhang mit einer Inflammatory bowel disease (IBD) in einer Überweisungsklinik bei 2,5 % (7 von 277 Patienten mit einer IBD). Es gibt keine Korrelation zwischen der histopathologischen Schwere der IBD und dem Grad einer Thrombozytopenie. Der Nachweis von PAIgG ist sensitiver als der Nachweis von plättchenbindungsfähigen Antikörper im Serum (Sensitivität 90 % gegen 54 %), aber er hat noch Schwächen in der Spezifität. Viele andere Erkrankungen (wie z.B. *Ehrlichien spp.*, Dirofilarien und Hämangiosarkome) können ebenfalls positive PAIgG erzeugen. Es wird angenommen, dass dieselben immunologischen Ereignisse die zu einer Entzündung des GIT führen auch eine Plättchenzerstörung verursachen können (RIDGWAY et al., 2001). Bei einer Studie von SYKES und Mitarbeitern (2006) wurde bei 28 von 56 (50 %) Hunden mit einer infektiösen Endokarditis eine Thrombozytopenie (Plättchenzahlen < 160x10⁹/l) diagnostiziert. Die mittlere Überlebenszeit der Hunde mit einer Thrombozytopenie war etwa halb so lange wie bei den Hunden ohne Thrombozytopenie. Die vermuteten Mechanismen der Thrombozytopenie bei einer infektiösen Endokarditis und einer Sepsis waren eine immunmedierte Zerstörung, ein Verbrauch der Plättchen während der Formation eines Gerinnsels und eine verringerte Plättchenproduktion des Knochenmarks (SYKES et al., 2006).

2.2.5. Tumoren

Häufig wird eine Neoplasie von einer Thrombozytopenie begleitet. Die Pathogenese der Thrombozytopenie im Zusammenhang mit einer Neoplasie ist vielfältig und die immunbedingte Komponente wird oft unterschätzt. Eine der häufigsten mit Thrombozytopenie assoziierten Tumorerkrankungen ist das Lymphom (SCOTT, 2000). Auch beim Menschen wird von einer immunmedierten Thrombozytopenie im Zusammenhang mit hämatopoetischen Neoplasien, wie Lymphom und chronische lymphozytäre Leukämie, berichtet und in neueren Studien auch im Zusammenhang mit soliden Tumoren. Laut HELFAND und Mitarbeitern (1985) existieren verschiedene Theorien für die immunmedierte Zerstörung der Plättchen im Zusammenhang mit Neoplasien. So könnte die Plättchenmembran mit zirkulierenden Tumorantigenen oder Immunkomplexen bedeckt werden, was sie als Ziel für das mononukleäre phagozytische System markiert (HELFAND et al., 1985). Wie THAMM und HELFAND (2000) berichten, können bei Tumorpatienten zirkulierende Antikörper die mit einem Epitop reagieren, welches auf der Oberfläche der Plättchen oder auf deren Vorläufern präsentiert wird. Antiplättchen- oder Antimegakaryozyten-Antikörper konnten im Serum von caninen oder humanen Patienten mit Neoplasien nachgewiesen werden (THAMM & HELFAND, 2000). Es wird berichtet, dass die Menge an plättchenassoziierten Antikörpern negativ korreliert mit der Plättchenzahl (HELFAND et al., 1985). In einer Studie von HELFAND (1988) war die mittlere Plättchenzahl von Hunden mit einer Neoplasie signifikant verringert, im Vergleich zur Kontrollgruppe. Es konnte kein signifikanter Unterschied in der Plättchenzahl zwischen Hunden mit einem lokalen oder einem metastasierenden Tumor gefunden werden. Jedoch war die mittlere Überlebenszeit der Plättchen bei Hunden mit einer metastasierenden Neoplasie signifikant kürzer (3,2 Tage) als bei Hunden, die eine lokale Neoplasie hatten (4,4 Tage). Hunde mit einem metastasierenden Adenokarzinom und einem fortgeschrittenen Lymphosarkom hatten die kürzeste Plättchenüberlebenszeit mit 2,7 und 1,2 Tagen, während Tiere mit einem soliden Sarkom eine Überlebenszeit von 3,7 Tagen hatten (HELFAND, 1988). Bei diversen retrospektiven Studien konnte bei 10 - 36 % aller caninen Tumorpatienten eine Thrombozytopenie festgestellt werden (THAMM & HELFAND, 2000). 13 % aller Hunde mit einer Neoplasie (Lymphom, multiples Myelom, myelogene Leukämie und Hämangiosarkom) zeigen eine Thrombozytopenie, vermutlich bedingt durch eine

immunmedierte Plättchenzerstörung. Bei diesen Tieren konnten paraproteinmarkierte Plättchen nachgewiesen werden. (THAMM & HELFAND, 2000). In einer retrospektiven Studie von GRINDEM und Mitarbeitern (1991) mit etwas über 1000 thrombozytopenischen Hunden wurde bei 13 % der Tiere eine Neoplasie als Ursache der Thrombozytopenie festgestellt, exklusive der Tiere, die eine chemotherapiebezogene Thrombozytopenie entwickelten (GRINDEM et al., 1991). Bei einer weiteren Studie von GRINDEM und Mitarbeitern (1994) hatten 10 % aller Hunde mit einer Neoplasie eine Thrombozytopenie. Davon hatten 61 % der Tiere keine identifizierbaren sekundären Gründe außer der Neoplasie. Die prozentuale Verteilung der Tumoren war: 29 % Lymphoide Neoplasien, 28 % Karzinom, 20 % Sarkom, 7 % Neoplasie der blutbildenden Organe, 5 % multiple Neoplasien, 3 % unklassifizierte Tumoren, 3 % benigne Neoplasien, 3 % Tumoren des Gehirns und 3 % endokrine Neoplasien. Die häufigsten spezifischen Tumortypen waren 27 % Lymphom, 9 % Melanom, 8 % HSA, 5 % OSA, 5 % Mastzelltumor, 3 % SCC, 2 % Lungenkarzinom und 2 % nasales Karzinom (GRINDEM et al., 1994). In einer Studie von HELFAND (1988) hatten 36 % der Hunde mit verschiedenen Neoplasien eine Thrombozytopenie und 58 % der Hunde mit einem lymphoproliferativen Tumor hatten ebenfalls erniedrigte Plättchenzahlen (HELFAND, 1988).

2.3. Nicht immunmediert

2.3.1. Medikamente

Bei Hunden mit einer rheumatoiden Arthritis kann eine Therapie mit Goldsalzen angewendet werden. Manche der behandelten Patienten entwickelten eine Thrombozytopenie, die sehr schwer ausfallen konnte. Die Thrombozytopenie konnte innerhalb von zwei Wochen nach Beginn der Therapie auftreten und bis zu zehn Monate nach der letzten Goldinjektion andauern. Es konnte nachgewiesen werden, dass sich Gold an Plasmaproteine bindet, diese werden von den Plättchen absorbiert. Es konnten jedoch keine zirkulierenden, goldabhängigen Antikörper nachgewiesen werden (HANDAGAMA & FELDMAN, 1988).

2.3.2. Infektionen

2.3.2.1. Virusassoziierte Thrombozytopenie

Eine mit viralen Erkrankungen assoziierte Thrombozytopenie wird im Zusammenhang mit dem caninen Staupevirus, dem caninen Herpesvirus, dem caninen infektiösen Hepatitisvirus (HCC) (Adenovirus Typ I) und dem caninen Parvovirus berichtet. Die Thrombozytopenie entsteht bei Hunden mit natürlicher

und experimenteller Infektion und kann, neben einer immunmedierten Zerstörung und einer gestörten Produktion, auch bedingt sein durch eine direkte, nicht-immune Plättchenzerstörung durch das Virus (RUSSEL & GRINDEM, 2000).

2.3.2.2. Canine Ehrlichiose

Die Thrombozytopenie ist die häufigste Laborwertveränderung bei caninen rickettsialen Infektionen. Sie kann bei akutem RMSF oder akuter, subklinischer und chronischer Ehrlichiose vorkommen. Der Mechanismus einer rickettsialen Thrombozytopenie erscheint komplex und multifaktoriell und kann zwischen den infektiösen Rickettsienspezies variieren. Eine verringerte Produktion und eine erhöhte Zerstörung (beides immunmediert und nicht-immunmediert) sind die vermuteten Pathogenesen einer Thrombozytopenie bedingt durch eine Ehrlichiose (GRINDEM et al., 1999). Der Mechanismus der Thrombozytopenie im Zusammenhang mit einer *Ehrlichia platys* Infektion ist noch nicht bekannt, aber eine verringerte Produktion ist unwahrscheinlich, da der Organismus nicht in den Megakaryozyten nachgewiesen werden konnte und die Zahl der Megakaryozyten bei den infizierten Hunden eher erhöht ist. Deshalb wird bei diesen Fällen eine Thrombozytopenie vermutlich durch eine immunmedierte oder nicht-immunmedierte Zerstörung verursacht (RUSSEL & GRINDEM, 2000).

2.3.2.3. Borreliose

Bei einem Fallbericht hatten 50% der Hunde mit einer natürlichen Borrelioseinfektion eine Thrombozytopenie, welche vermutlich durch eine nicht-immunmedierte Zerstörung verursacht wurde (RUSSEL & GRINDEM, 2000).

2.3.2.4. Bakterielle Infektionen

Es gibt verschiedene mögliche Mechanismen für eine Thrombozytopenie bei Patienten mit einer Septikämie, die keine DIC zeigen. Ein Beispiel ist eine nicht-immunmedierte Zerstörung der Plättchen. Hierbei können Bakterien (oder bakterielle Produkte) Endothelverletzungen verursachen, die zu einer Plättchenadhäsion und Aggregation führen. Zudem können bakterielle Produkte direkt an die Plättchen binden, was ebenfalls zu ihrer Aggregation und ihrer erhöhten Entfernung aus der Zirkulation führt (KELTON et al., 1979).

3. Thrombozytopenie durch Verbrauchssteigerung und Verlust

Ein erhöhter Verbrauch der Plättchen kann durch eine ausgedehnte Aktivierung des Gerinnungssystems oder durch Endothelverletzungen geschehen. Im Zusammenhang mit einem erhöhten Verbrauch stehen meist eine DIC, eine

Thrombozytopenische Thrombotische Purpura oder das Hemolytic Uremic Syndrome (RUSSEL & GRINDEM, 2000).

3.1. DIC

Eine DIC wird durch diverse Verletzungen oder Erkrankungen hervorgerufen. Klinisch kann sie durch Blutungen, Mikrothrombosen und daraus resultierendem Plättchenmangel charakterisiert werden. Eine DIC tritt häufig im Zusammenhang mit Gefäßverletzungen, Septikämie mit Freisetzung von bakteriellen Endotoxinen, Freisetzung von Gewebsthromboplastin aus nekrotischen oder tumorös veränderten Geweben oder durch die Freisetzung anderer prokoagulanter Proteine auf (RUSSEL & GRINDEM, 2000). Der Basismechanismus welcher einer DIC zugrunde liegt ist eine intravaskuläre Aktivierung der Blutgerinnung in Zusammenarbeit mit der Aktivierung des fibrinolytischen Systems, resultierend aus dem Kontakt des Blutes zu einer abnormalen Oberfläche oder dem Eintreten thromboplastischen Materials in die Zirkulation. Die daraus folgende Thrombinformation führt zu einer weit ausgedehnten Plättchenaggregation und Fibrininformation (SLAPPENDEL, 1988). Eine schwere Bakteriämie, Septikämie oder durch Endotoxine verursachte Gefäßwandschädigung mit fulminanter DIC wird mit einigen bakteriellen Infektionen assoziiert und konnte bei caniner Leptospirose, Salmonellose und anderen Infektionen mit Aerobiern und Anaerobiern beobachtet werden. Ein erhöhter Plättchenverbrauch durch eine DIC und möglicherweise eine vermehrte Sequestration kann bei Hunden mit einer systemischen Pilzinfektion, wie schwere Histoplasmose und disseminierter Candidiose vorkommen. Auch bei caniner Babesiose kommt es häufig zu einer verringerten Plättchenzahl durch erhöhten Verbrauch, wahrscheinlich bedingt durch Endothelschäden und einer DIC. Bei einigen Hunden mit Leishmaniose kann es sekundär durch einen erhöhten Verbrauch und einer DIC zu einer Thrombozytopenie kommen (RUSSEL & GRINDEM, 2000). Laut HELFAND (1988) ist der häufigste Grund eines vermehrten Verbrauchs von Plättchen bei Tumorpatienten die Verbrauchskoagulopathie. Dissiminierte maligne Neoplasien, vor allem Karzinome, hämatopoetische und lymphoretikuläre Tumore sind häufig assoziiert mit einer DIC. Obwohl bei Tieren mit einem bösartigen Tumor meist eine akute DIC vorkommt, treten bei einer chronischen DIC häufiger klinische Symptome auf (HELFAND, 1988). Bei einer Studie von HESS und Mitarbeitern (1998) zeigten 20 von 70 Hunden mit einer schweren akuten Pankreatitis eine Thrombozytopenie (HESS et al., 1998). In einer anderen Studie von TREPANIER

und Mitarbeitern (2003) zeigten Hunde mit einer experimentell induzierten akuten Pankreatitis eine Verringerung in der Plättchenzahl, der Komplement- und Antithrombin-III-Konzentrationen, eine Erhöhung der Fibrinogen- und Plasminogenkonzentration und eine Verlängerung von aPTT und PT. Es ist möglich, dass der Katabolismus von Komplementen von pankreatischen, proteolytischen Enzymen eine Verbrauchskoagulopathie verursachen kann (TREPANIER et al., 2003). Bei Neoplasien können Tumorabbauprodukte und Tumormikroemboli spontan oder als Folge einer Chemotherapie in die Zirkulation gelangen und dort als Thromboplastin fungieren. Auch im Zusammenhang mit einer intravaskulären Hämolyse, einem Hitzschlag, Gewebnekrosen, größeren chirurgischen Eingriffen oder anderen Formen eines schweren Traumas werden thromboplastische Substanzen von den zerstörten Zellen freigesetzt und initiieren die Gerinnung und die Fibrinolyse (SLAPPENDEL, 1988).

3.2. Mikroangiopathien und Vaskulitis

3.2.1. Tumoren

Laut HELFAND (1988) kann es durch eine Mikroangiopathie zu einer Anämie oder Thrombozytopenie durch eine Fragmentation der roten Blutkörperchen oder Plättchen kommen. Eine häufige Begleiterscheinung bei malignen Tumoren der Kleintiere ist deshalb eine sogenannte mikroangiopathische hämolytische Anämie (MAHA) oder Thrombozytopenie (HELFAND, 1988). Zudem sind andere Pathomechanismen in den kleinen Blutgefäßen verantwortlich für die Zerstörung der Erythrozyten und Thrombozyten bei einer MAHA. Ein vermehrter Verbrauch der Plättchen kann entweder durch eine intravaskuläre Gerinnung innerhalb der Tumorgefäße erfolgen oder durch eine allgemeine DIC (HELFAND, 1988). Wie Untersuchungen von THAMM und HELFAND (2000) zeigen, ist das canine HSA wahrscheinlich das beste Beispiel für abnorme Blutgefäßendothelien und ihre Konsequenzen in der veterinärmedizinischen Onkologie. Das HSA ist eine Neoplasie der unreifen Gefäßendothelzellen, welche charakterisiert ist durch multiple abnormal mit Blut gefüllte Kanäle und Lücken und welche oft intratumorale Thromben enthält. Viele Tiere mit einem HSA leiden an einer moderaten bis schweren Verbrauchskoagulopathie, welche durch Thrombozytopenie, verlängerte aPTT, erhöhte Konzentration an FDPs und klinische Anzeichen einer Blutung charakterisiert ist. In der retrospektiven Studie von THAMM und HELFAND (2000) hatten 50 % aller Patienten mit einem HSA labordiagnostische Anzeichen einer DIC und 25 % starben bedingt durch eine

Gerinnungsstörung (THAMM & HELFAND, 2000). Bei der Studie von KESSLER und Mitarbeitern (1997) zeigten von elf Tieren mit einem HSA bei denen die Thrombozytenzahl bestimmt wurde, neun eine mehr oder weniger ausgeprägte Thrombozytopenie (KESSLER et al., 1997).

3.2.2. Dirofilarien

Die Herzwurmerkrankung wird durch den Nematoden *Dirofilaria immitis* verursacht, welcher von Moskitos der Gattung *Culex* oder *Anopheles* übertragen wird. Die Endothelverletzung durch adulte Würmer führt zu myointimaler Proliferation und zu subendothelialer Exposition. Mikrofilarien induzieren die Bildung von Antigen-Antikörper-Komplexen zu einer immunmedierten Sensibilisierung des Wirtsorganismus und zu eosinophilen Infiltraten in der Lunge. Die Gerinnung wird aktiviert, da die Endothelverletzungen zu einer Plättchenaktivierung und einer Hyperkoagulabilität führen. Abhängig von der Schwere des Falles können eine Thrombozytopenie, eine DIC oder ein pulmonärer Thrombembolismus auftreten (GOPEGUI, 2000).

3.2.3. Leishmanien

Leishmaniose ist eine Infektion, welche durch intrazelluläre Protozoen der Gattung *Leishmania*, aus der Familie der *Trypanosomatiden*, verursacht wird. Mit einigen Ausnahmen ist die Leishmaniose eine Zoonose, welche durch Sandfliegen der Gattung *Phlebotomus* und *Serentomyia* (Afrika, Asien und Europa) oder *Lutzomyia* (Amerika) als Vektoren übertragen werden und ihr Reservoir bei wilden oder halb domestizierten Säugetieren haben. Thrombozytopenie, Thrombozytopathie, verlängerte Thrombinzeit und erhöhtes Fibrin oder Fibrinogenspaltprodukte weisen darauf hin, dass die Leishmanieninfektion die primäre Blutstillung, die Gerinnung und die Fibrinolyse in Mitleidenschaft gezogen hat (GOPEGUI, 2000). Eine DIC könnte im Zusammenhang mit einer caninen Leishmaniose durch eine Endothelverletzung bedingt durch die Leishmanien selbst oder durch die Ablagerung von ZIK ausgelöst werden (VALLADARES et al., 1998). Wie bereits erwähnt, wurde in früheren Studien von TERRAZZANO und Mitarbeitern (2006) bei 29,3 % aller mit caninen Leishmaniose infizierten Hunden eine Thrombozytopenie gefunden. Bei einer Infektion mit Leishmanien kann eine Thrombozytopenie oder eine Thrombozytopathie bedingt sein durch veränderte Gefäßwände (hervorgerufen durch eine Vaskulitis), eine erhöhte Thrombopoese, eine erhöhte

Plättchenzerstörung und ein Versagen der Leber oder Niere (TERRAZZANO et al., 2006).

3.3. Sepsis

Laut KELTON und Mitarbeitern (1979) wird bei manchen septikämischen Patienten die Thrombozytopenie nicht nur durch eine direkte Plättchenzerstörung durch bakterielle Produkte ausgelöst, sondern auch durch eine Plättchenadhäsion an das verletzte Endothel oder eine Plättchenaggregation im Zusammenhang mit einer DIC (KELTON et al., 1979). Tiere mit gram-negativen bakteriellen Infektionen entwickeln häufig maligne Zustände, wie zum Beispiel einen Schock. Dieser ist primär das Ergebnis von Endotoxinen, wie Lipopolysaccharide (LPS). LPS induzieren eine DIC oder eine Schocklunge durch eine exzessive Aktivierung von Plättchen und ihren Effekt auf das Endothel und das Gerinnungssystem (TSUCHIYA et al., 1999).

3.4. Hepatopathie

In einer fortgeschrittenen Lebererkrankung kann eine DIC eventuell durch thromboplastinähnliches Material, welches von zerstörten Leberzellen freigesetzt wurde, verursacht werden, obwohl bis jetzt solche Substanzen noch nicht nachgewiesen werden konnten (SLAPPENDEL, 1988). Die ausgedehnte Endotheloberfläche auf den Lebersinusoiden bieten einen idealen Angriffspunkt für gastrointestinale, infektiöse Substanzen und ihre Endotoxine. Diese können eine Gefäßverletzung verursachen. Zudem kann eine verminderte Entfernung dieser Toxine oder anderer Substanzen bedingt durch eine Lebererkrankung zu der Entwicklung einer DIC führen (PRATER, 2000). Ein Zusammenhang zwischen Thrombozytenzahl und Lebererkrankungen wird bei Menschen mit chronischen Hepatopathien, wie beispielsweise der Leberzirrhose, beschrieben. Meist werden Thrombozytopenien beobachtet. Ursächlich werden eine verkürzte Lebenszeit der Thrombozyten, eine Sequestrierung der Thrombozyten in der Milz durch veränderte Hämodynamik oder eine erniedrigte Thrombopoetin-Ausschüttung aus der Leber diskutiert (NEUMANN, 2006). Angaben über die Thrombozytenzahlen bei Hunden mit Lebererkrankungen findet man bei FARRAR und Mitarbeitern (1996). Sie wiesen bei Hunden mit Leberabszessen leichte bis moderate Thrombozytopenien im Blut nach. Ob die Thrombozytopenie auf einer Störung der Leberfunktion oder dem Vorhandensein einer DIC beruht, konnte in der Studie nicht sicher differenziert werden (FARRAR et al., 1996). WIGTON und Mitarbeitern (1976) untersuchten hämostatische Parameter bei

Hunden mit experimentell induzierter HCC-Infektion. Sie fanden meist Thrombozytopenien. Als Genese wurde eine DIC vermutet (WIGTON et al., 1976). HAMMER und SIKKEMA (1995) fanden bei Hunden mit HSA in 75 % der Fälle Thrombozytopenien, als Ursache wird auch hier eine DIC gesehen (HAMMER & SIKKEMA, 1995). OSBALDISTON und HOFFMAN (1971) untersuchten Gerinnungsstörungen bei experimentell induzierten Hepatopathien, auch sie beobachteten Thrombozytopenien als Folge einer DIC (OSBALDISTON & HOFFMAN, 1971). In der Studie von NEUMANN (2006) hatten 13 Hunde eine erniedrigte Thrombozytenzahl. Hiervon litten drei Patienten unter einer degenerativen Lebererkrankungen, neun Hunde hatten einen Tumor in der Leber und bei einem Patienten wurde eine Hepatitis diagnostiziert (NEUMANN, 2006).

4. Massive akute Blutungen

Eine Thrombozytopenie tritt sekundär zu einem schnellen, erhöhten Verbrauch oder Verlust auf oder im Zusammenhang mit einem massiven Trauma oder exzessiver äußerlicher Blutung. Bei einem Trauma oder Blutungen ist die Thrombozytopenie eher mild bis moderat und meist reversibel ohne spezielle Behandlung (RUSSEL & GRINDEM, 2000). Im Zusammenhang mit einigen Neoplasien können brüchige umgebende Blutgefäße akute oder chronische Blutungen verursachen (HELFAND et al., 1985). Eine Blutung in eine Körperhöhle oder äußere Blutungen durch oberflächliche Läsionen sind häufig die Ursache einer Thrombozytopenie. So werden beispielsweise Hunde mit einem HSA häufig mit einer akuten inneren Blutung präsentiert. Diese Hunde haben durch diesen Blutverlust bedingt eine akute Verringerung der Plättchen und Erythrozyten (HELFAND, 1988). Eine Thrombozytopenie wurde bei 61 % der Hunde mit einer Rodentizidvergiftung beobachtet. Die Thrombozytopenie war mild bis moderat in ihrer Ausprägung und die Plättchenzahl war nie kleiner als $60 \times 10^9/l$ (SHEAFOR & COUTO, 1999).

5. Thrombozytopenie durch Sequestration / Verteilungsstörung

5.1. Splenomegalie

Bei gesunden Tieren befinden sich 30 - 40 % der zirkulierenden Plättchen in der Milz, eine Art natürlicher Plättchensequestration. Auch die Leber und das Knochenmark sind Orte einer solchen Sequestration. Hypersplenismus ist ein pathologischer Zustand, bei welchem mehr als 90 % der Plättchen v.a. in der Milz sequestriert werden. Es muss zwischen einer Ansammlung der Thrombozyten im Milzpool und dem was bei einer immunmedierten Zerstörung geschieht

unterschieden werden. Hierbei kommt es zu einer aktiven Beseitigung der Plättchen durch die Makrophagen der Milz (RUSSEL & GRINDEM, 2000). Laut PRATER (2000) ist eine Thrombozytopenie durch eine Sequestration in der Milz selten bei Tieren. Eine Pseudothrombozytopenie sekundär zu kongestiver Splenomegalie und Plättchensequestration kann oft bei Patienten mit fortgeschrittener Leberzirrhose beobachtet werden (PRATER, 2000).

5.2. Gefäßtumoren (Hämangiosarkom)

Splenomegalie ist eine häufige Begleiterscheinung bei einem Lymphom (durch die Tumorinfiltration dieses Organs) und dadurch wird das Lymphom häufig durch eine Thrombozytopenie begleitet. Andere Neoplasien der Milz, wie das HSA und das Hämangiom zeigen eine Thrombozytopenie durch einen Hypersplenismus. Eine Hepatomegalie resultiert ebenfalls in einer Verringerung der zirkulierenden Plättchen und ist häufig eine Begleiterscheinung verschiedener bösartiger Tumoren bei Kleintieren (HELFAND, 1988).

III PUBLIKATION**Canine Thrombocytopenia: A Retrospective Study of 1098 Dogs****Veronika Botsch****Katrin Hartmann, Prof.**, Dr. med. vet., Dr. med. vet. habil., Dipl. ECVIM-CA**Johannes Hirschberger, Prof.**, Dr. med. vet., Dr. med. vet. habil., Dipl. ECVIMCA, hon. Dipl. ECVCPMedizinische Kleintierklinik, Ludwig-Maximilians-Universität München,
Veterinärstrasse 13, 80539 München, Deutschland**Helmut Küchenhoff, Prof. Dr.**Statistisches Beratungslabor, Institut für Statistik, Ludwig-Maximilians-
Universität München, Akademiestr.1, 80799 München, Deutschland

Canine Thrombocytopenia: A Retrospective Study of 871 Dogs

Keywords: thrombocytopenia, dogs, incidence, rickettsia, neoplasia

Summary

The purpose of this retrospective study was to determine the incidence of canine thrombocytopenia and its value as a diagnostic indicator of specific diseases in dogs. A search of the medical records of the Clinic of Small Animal Medicine, Ludwig-Maximilians University, Munich, between January 2000 and December 2004, revealed 871 dogs with thrombocytopenia. They were divided into the following five categories: immune-mediated thrombocytopenia (49; 5.6 per cent) thrombocytopenia caused by disseminated intravascular coagulation (DIC; 52; 6.0 per cent), thrombocytopenia caused by miscellaneous disorders (222; 25.5 per cent), neoplasia-associated thrombocytopenia (244; 28 per cent) and inflammatory/infectious thrombocytopenia (304; 34.9 per cent). The incidence of canine thrombocytopenia was 6.7 per cent. Dogs with immune-mediated thrombocytopenia and thrombocytopenia caused by DIC had significantly ($p < 0.001$) lower platelet counts (median $32.0 \times 10^9/l$ and $55.0 \times 10^9/l$) than dogs in the other three categories. Although thrombocytopenia is an important diagnostic finding in a variety of diseases, its severity cannot be considered a reliable diagnostic indicator of the underlying disease.

Introduction

Thrombocytopenia is defined as an absolute decrease in the number of circulating platelets and is a frequent clinical problem in dogs and cats (Grindem and others 1991). It is the most common acquired haemostatic disorder and the most common cause of spontaneous bleeding in dogs (Couto 2003).

This haematological abnormality can be the result of a variety of diseases, which are divided into five general categories: decreased platelet production, increased platelet destruction, increased platelet consumption, sequestration of platelets and massive blood loss. The pathophysiology, diagnosis and treatment of thrombocytopenia have been described in detail in many books and articles, although epidemiological studies investigating the incidence and causes of thrombocytopenia are rare and none have been undertaken in Europe. Knowing the incidence of a disorder can facilitate patient management and selection of diagnostic tests. Therefore, the purpose of this study was to review cases of thrombocytopenia in dogs presented to the Clinic of Small Animal Medicine, Ludwig-Maximilians University, Munich, to identify associations between the five categories of thrombocytopenia and complete blood cell counts (CBC), coagulation tests, clinical signs, signalment and history of the patients.

Materials and Methods

A computerised search of the medical records and laboratory data was done to detect thrombocytopenia in dogs admitted to the Small Animal Clinic, Ludwig-Maximilians University, Munich, between January 2000 and December 2004. The hospital population consisted of ambulatory and referred patients and teaching dogs. The criteria for inclusion in the study were a platelet count of less than $150 \times 10^9/l$ (normal range, $150 - 500 \times 10^9/l$; Mischke 1999) and a complete medical record, which included history and signalment of the patient, a complete blood cell count (CBC), differential blood cell count, partial serum biochemical profile and definitive diagnosis. This information was used to classify thrombocytopenic dogs according to the definitive clinical diagnosis. A complete haematological analysis was carried out on the day thrombocytopenia was diagnosed. The Cell Dyn 3500 (Fa. Abbott, Wiesbaden) was used for determination of platelet, erythrocyte and leukocyte counts. In patients with platelet counts less than $100 \times 10^9/l$, a platelet estimate was done on stained blood smears (less than 1 platelet/50 erythrocytes in the absence of anaemia or less than eight platelets/100x objective field denoted thrombocytopenia). Platelet aggregates were not always recorded and platelet morphology was only rarely evaluated on blood smears. In addition to the minimum data base, most patients had a reticulocyte count and some had coagulation tests (prothrombin time [PT], optimised prothrombin time [opt.PT], activated partial thromboplastin time [aPTT], thrombin time [TT], fibrin degradation products [FDPs], antithrombin III [ATIII], D-Dimers), a Coombs' test, antinuclear antibody analysis (ANA), bone marrow cytology/histology and an antithrombocyte antibody test carried out. Antibody tests for ehrlichia, babesia and leishmania (indirect immunofluorescence), leptospira (microscopic agglutination test) and detection of adult dirofilaria antigen (ELISA) were carried out in some dogs. Furthermore, the age, gender, breed, vaccination status (especially within the two months before the onset of thrombocytopenia) and travel history (dog was born or travelled outside of Germany) were recorded. In some dogs, the majority of which were hospitalised, the outcome, clinical signs (including signs that may have been associated with thrombocytopenia, such as coagulopathy, or signs of diseases causing thrombocytopenia) pre-treatment (especially with heparin) and treatment were also evaluated.

Only dogs with a definitive diagnosis were included in this study; all dogs with thrombocytopenia of unknown origin were excluded. To facilitate analyses and to reduce the number of diagnostic groups, the dogs were divided into five broad categories based on the following inclusion criteria:

‘Immune-mediated thrombocytopenia’- dogs had a positive antithrombocyte antibody test, positive antinuclear antibody test, positive Coombs’ test and response to immunosuppressive treatment

‘Thrombocytopenia caused by disseminated intravascular coagulation (DIC)’ – dogs had clinical signs of known DIC-inducing diseases in addition to thrombocytopenia and three or more abnormal coagulation test results (Couto 1999) (increased concentrations of D-Dimers and FDPs, prolonged aPTT, PT, opt. PT and/or TT, decreased AT III)

‘Neoplasia-associated thrombocytopenia’- dogs had confirmed neoplasia based on cytopathological or histopathological findings

‘Inflammatory/infectious thrombocytopenia’- dogs had a positive blood or urine culture and a positive antibody/antigen test for rickettsial, viral or protozoal infection, electron microscopic demonstration of viruses in faeces or clinical/clinicopathological signs of systemic inflammation

‘Thrombocytopenia caused by miscellaneous disorders’- dogs had a definitive diagnosis that did not fall into any of the previous groups

For the initial data analysis, descriptive statistics were used. Data were further analysed to identify relationships between laboratory findings and the five categories or the platelet count. These analyses included unpaired Student’s t-test (erythrocytes and AT III), Mann-Whitney U-Test (platelet, reticulocyte, leukocyte, monocyte, lymphocyte, segmented and band neutrophil and eosinophil counts, PT, opt. PT, aPTT, TT, age, pretreatment, medical history, clinical signs, days until death, platelet control counts and therapy) and chi-squared test (FDPs, D-dimers, gender, vaccination, antiparasitic treatment, history of travelling in foreign countries). For all qualitative variables (pretreatment, medical history, clinical signs, therapy, gender, vaccination, antiparasitic treatment and history of travelling in foreign countries) patients were assigned to two subgroups. One subgroup included all patients in which the particular variable was applicable (e.g. the clinical sign was present). The other group included the patients in which the respective variable was not applicable. The statistical analysis could be carried out

after allocating the dogs to these groups. A value of $P < 0.05$ was considered significant.

Results

A total of 1,098 dogs with thrombocytopenia were identified and 871 met the criteria for inclusion in the study; statistical analysis was limited to the latter. Two hundred and twenty-seven dogs with a mean thrombocyte count of $119 \times 10^9/l$ were excluded because the medical record did not include a minimum data base and definitive diagnosis. The incidence of canine thrombocytopenia was 6.7 per cent. Of the 871 patients with thrombocytopenia, 49 (5.6 per cent) had immune-mediated thrombocytopenia, 52 (6.0 per cent) had thrombocytopenia caused by DIC, 222 (25.5 per cent) had thrombocytopenia caused by miscellaneous disorders, 244 (28.0 per cent) had neoplasia-associated thrombocytopenia and 304 (34.9 per cent) had inflammatory/infectious thrombocytopenia (Table 1). There were 349 (40.1 per cent) intact males, 102 (11.7 per cent) castrated males, 204 (23.4 per cent) intact females and 216 (24.8 per cent) spayed females. A total of 751 (86.2 per cent) dogs had not been vaccinated and 685 (78.6 per cent) had been treated with antiparasitic agents close to the time of thrombocytopenia. All together 540 (62.0 per cent) had travelled outside of Germany, most commonly to Mediterranean countries.

The signalment and results of haematological analysis and coagulation tests are shown in Table 2. Table 3 shows the results of other laboratory tests. Table 4 lists the breeds most commonly affected by thrombocytopenia and their categorization, and Table 5 shows the distribution of clinical signs including signs of bleeding.

Dogs with immune-mediated thrombocytopenia were more frequently female ($p=0.021$) and had lower platelet counts ($p<0.001$), a higher occurrence of anaemia ($p<0.001$), monocytosis ($p<0.001$), a prolonged thrombin time ($p=0.011$) and dermatorrhagia (petechiae, ecchymoses, haematomas) than patients in the other categories. This category was composed of dogs with ITP (63.3 per cent) and patients with Evans' syndrome (36.7 per cent).

In patients with thrombocytopenia caused by DIC, lower platelet counts ($p<0.001$), monocytosis ($p<0.001$) and neutrophilia with a left shift ($p=0.002$) occurred more frequently than in dogs in the remaining categories. The patients of this group had significantly prolonged optimised PT ($p=0.005$) and prolonged TT ($p=0.011$).

The category of thrombocytopenia caused by miscellaneous disorders included nephropathy (19.4 per cent), other diseases (19.4 per cent), hepatopathy (15.3 per

cent), neuropathy (11.3 per cent), cardiopathy (10.8 per cent), intoxication (8.5 per cent), chemotherapy (8.5 per cent) and endocrinopathy (6.8 per cent). Cancer patients receiving chemotherapy were included in this category only when they developed thrombocytopenia after receiving chemotherapeutic agents. Dogs with thrombocytopenia before treatment were placed in the neoplasia category.

Patients with neoplasia-associated thrombocytopenia were significantly older (mean, 9 years) than patients in the other categories ($p < 0.001$) and had a higher occurrence of hepatosplenomegaly ($p = 0.009$), enlarged lymph nodes ($p = 0.011$) and internal bleeding (haemothorax, haemopericardium and haemoascites; $p = 0.011$). Malignant lymphoma was the most common neoplasia (36.5 per cent), followed by sarcoma (26.2 per cent), unclassified malignant neoplasia (21.7 per cent), unclassified benign neoplasia (9.8 per cent) and carcinoma (5.7 per cent).

Dogs with inflammatory/infectious thrombocytopenia caused by ehrlichiosis, babesiosis or gastrointestinal parasites had significantly lower platelet counts than the other dogs within this category ($p < 0.001$). Dogs with inflammatory/infectious thrombocytopenia had an increased occurrence of leukopenia ($p < 0.001$) caused by decreased neutrophil numbers ($p = 0.002$), were significantly younger ($p < 0.001$) with a median age of 4 years, had a higher occurrence of travel to foreign countries ($p < 0.001$), more often had haematemesis ($p = 0.043$), hepatosplenomegaly ($p = 0.009$), enlarged lymph nodes ($p = 0.011$), haemorrhagic diarrhea ($p < 0.001$) and dermatorrhagia ($p = 0.015$) compared with dogs in the other categories. Various inflammatory/infectious diseases were associated with thrombocytopenia. A large part (38.5 per cent) of the infectious/inflammatory category consisted of a variety of inflammations, which included inflammatory disorders/diseases of the gastrointestinal tract (32.9 per cent), pancreas (19.8 per cent), urinary tract and reproductive system (19.1 per cent) and respiratory tract, prostate and miscellaneous infections (8.0 to 12.0 per cent). This subcategory was followed by ehrlichiosis (24.3 per cent), babesiosis (15.2 per cent), sepsis (7.9 per cent), viral infections (6.3 per cent), leishmaniosis (4.6 per cent) and parasites of the GI tract (2.6 per cent).

In all dogs, the clinical signs attributable to thrombocytopenia were reviewed and listed separately (Table 5). Some dogs had more than one sign. The clinical sign dermatorrhagia can be separated into haematoma (1.8 per cent), ecchymosis (2.1 per cent) and petechiae (2.4 per cent). Internal bleeding

comprises haemopericardium (1.2 per cent), congested organs (1.4 per cent), haemothorax (2.4 per cent) and haemoperitoneum (4.0 per cent). And external bleeding was for example bleeding from the prepuce or vulva (2.0 per cent) and epistaxis (2.0 per cent). There were significant correlations between the platelet count and haemorrhagic diarrhea, haematuria, dermatorrhagia and epistaxis. Patients with these signs had significantly lower platelet counts ($p < 0.001 - 0.048$) than other thrombocytopenic dogs.

There was no correlation between the date of vaccination (less than one month before the diagnosis of thrombocytopenia versus more than one month) and the development of thrombocytopenia. Furthermore, pre-treatment with heparin was not associated with the occurrence of thrombocytopenia. Patients treated with glucocorticoids, heparin, antibiotics, whole blood transfusion, immunomodulators, fresh frozen plasma, allopurinol and/or glucantime did not react with a significant increase in the thrombocyte count, although clinical improvement was seen in some dogs.

Discussion

Thrombocytopenia is a common laboratory finding in veterinary practice. A review of the literature revealed that studies on the causes of thrombocytopenia in dogs were published several years ago using North American populations (Cockburn and others 1986, Grindem and others 1991), but similar investigations have not been carried out in Europe. Because the pathophysiology of thrombocytopenia is difficult to verify retrospectively using the traditional aetiopathological classification system, we used five clinical categories, which were similar to two other studies (Cockburn and others 1986, Grindem and others 1991), to classify thrombocytopenia. Patients with multiple concurrent diseases with the potential of causing thrombocytopenia were assigned to a single category.

Our results were in agreement with a study of 987 dogs with thrombocytopenia, which was caused by an immune-mediated process in 5 per cent of the dogs, neoplasia in 13 per cent, infectious or inflammatory disorders in 23 per cent and other miscellaneous disorders in 59 per cent (Grindem and others 1991). Another American retrospective study involving 62 dogs reported the cause of thrombocytopenia to be ehrlichiosis in 41.9 per cent, DIC in 35.5 per cent, myelophthisic in 9.7 per cent, immune-mediated in 8.1 per cent and miscellaneous in 4.8 per cent, (Cockburn and others 1986). It is possible that the variation in the results are at least in part due to regional differences in the incidence of infectious causes of thrombocytopenia or to the distribution of breeds with different predispositions. Dog breeds known to have lower than normal platelet counts are the Cavalier King Charles spaniel (CKCS) and greyhound. Studies showed that 31 - 51 per cent of the CKCSs tested had thrombocytopenia (Cowan and others 2004, Smedile and others 1997, Straw 1978), which is an autosomal recessive trait in this breed resulting in asymptomatic thrombocytopenia with adequate platelet function (Smedile and others 1997). In another study, 53 per cent of American greyhounds were thrombocytopenic; possible causes included stem cell competition in haematopoiesis, splenic or pulmonary sequestration and a chronic, low-grade, immune-mediated process resulting in decreased platelet life span (Sullivan and others 1994). To our knowledge, there are no studies of thrombocytopenia in adult European Greyhounds.

Primary immune-mediated thrombocytopenia results from immunologic factors, usually antibody-mediated platelet destruction by the mononuclear-phagocyte system (Jans and others 1990, Scott 2000). Although primary immune-mediated thrombocytopenia in dogs has been the focus of many publications, the percentage of thrombocytopenic dogs with ITP varies from only 3 to 18 per cent (Cockburn and others 1986, Grindem and others 1991). Immune-mediated thrombocytopenia is reported to occur more often in female than in male dogs (Cockburn and others 1984, Lewis and others 1996, Lewis and others 1995, Wilkins and others 1973, Williams and others 1984). This is in agreement with the findings in the present study. The presence of concurrent ITP and AIHA, termed "Evans' syndrome", was suspected in 12 per cent of dogs in a previous study; the patients with Evans' syndrome had a poorer outcome than patients with either ITP or AIHA alone (Hammer and others 1991). In the present study, the incidence of Evans' syndrome was only 2.1 per cent and it was not associated with increased mortality.

The causes of thrombocytopenia in dogs with neoplasia include consumption (DIC or chronic bleeding), sequestration within an enlarged spleen (diffuse infiltrative diseases) or blood-filled sinuses (canine haemangiosarcoma), decreased production as a result of myelophthisis (eg. haemolymphatic neoplasia), shortened platelet life span and immune-mediated platelet destruction (antiplatelet and antimegakaryocyte antibodies) (Helfand and others 1985, Schwartz and others 1982). Grindem and others (1994) reported that the most common tumours in thrombocytopenic dogs were lymphoma (27 per cent), melanoma (9 per cent), haemangiosarcoma (8 per cent), osteosarcoma (5 per cent) and mast cell tumor (5 per cent), which was similar to the results of the present study. In dogs with metastatic disease, the mean platelet survival time was shorter (3.2 days) than in dogs with only localised tumours (4.4 days; Helfand 1988). Dogs with metastatic adenocarcinoma and advanced lymphoma had the shortest platelet survival times (2.7 and 1.2 days, respectively; Helfand 1988).

In the acute phase of *Ehrlichia canis* infection, thrombocytopenia is caused by increased platelet consumption as well as sequestration (Lovering and others 1980, Woody and others 1991). In the severe chronic phase, a decreased platelet count is caused by decreased production secondary to bone marrow hypoplasia. The possible mechanisms of low platelet counts in babesiosis are local

and systemic DIC, immune-mediated destruction and sequestration of platelets in the spleen (Boozer and others 2003).

Climatic conditions in Germany are becoming increasingly more suitable for the survival of ticks from Mediterranean countries (Zahler and others 1997). Ticks are expected to be a new endemic focus, especially *Dermacentor reticularis*, which is the main vector of *Babesia canis* and has increased in number compared with previous counts (Zahler and others 1997). In our study, 11.9 per cent of dogs with babesiosis and 4.8 per cent with ehrlichiosis had never travelled outside of Germany, highlighting the risk of these two infectious diseases in Germany. In our study, the incidence of thrombocytopenia caused by infectious diseases was quite high compared with other similar studies. There are several possible mechanisms for thrombocytopenia in septicemic dogs: DIC, bacteria (or their products) causing endothelial damage (leading to platelet adhesion and aggregation), bacterial products binding directly to the platelets (leading to their aggregation and clearance from the circulation) or immune-mediated mechanisms leading to platelet clearance (Oppenheimer and others 1976). The incidence of thrombocytopenia in septicemic human patients ranged from 63 to 77 per cent (Oppenheimer and others 1976). In the present study thrombocytopenia caused by sepsis only was 2.5 per cent.

Disseminated intravascular coagulation is a complex syndrome, which results in moderate to severe thrombocytopenia. Common disorders associated with DIC include vascular damage, septicaemia with release of bacterial endotoxins, release of tissue thromboplastin from necrotic or malignant tissue, and release of other procoagulant proteins (Kirny and others 2000, Russel and others 2000). The calculated proportion of DIC in our study of 6.0 per cent may have been an underestimation because not all dogs had an adequate number of coagulation tests carried out to confirm a diagnosis of DIC.

Certain chemotherapeutic agents used in veterinary medicine cause transient thrombocytopenia, which usually disappears within 7 to 10 days after the nadir, sometimes even sooner (Helfand 1988). Two chemotherapeutic drugs associated with a thrombocytopenia in our study were doxorubicin (an anthracycline antibiotic) and cyclophosphamide (an alkylating agent). These two agents may cause significant myelosuppression, which manifests as leukopenia and thrombocytopenia. The period of myelosuppression is dose-dependent; thrombocytopenia occurs approximately 7 to 14 days after the start of therapy and

resolves approximately 17 to 20 days posttreatment (Stanton and others 1986). In the present study, 19 (2.2 per cent) dogs developed thrombocytopenia after receiving chemotherapeutic agents. Only one of those dogs had persistent thrombocytopenia approximately one week later when the platelet count was repeated.

Heparin-induced thrombocytopenia may occur after 4 to 14 days of therapy with unfractionated heparin (UH) or low molecular weight heparin (LMWH). In humans, the cause is IgG-specific platelet factor 4-heparin antibodies (Laber and others 2005, Rice 2004, Warkentin and others 1995). In one study, 16 per cent of patients that received heparin therapy developed thrombocytopenia. However, most of those patients had concurrent treatments (chemotherapy) or diseases (septicaemia), which also could have caused thrombocytopenia. Heparin therapy was probably the primary cause in only 2.7 per cent of the 19 patients (Laber and others 2005). In our study, there was no significant difference in the platelet counts of dogs that had received heparin as pre-treatment (9.5 per cent of all thrombocytopenic dogs) and those that had not. Although thrombocytopenia in those patients may have been caused by the heparin administration, this could not be confirmed. Further prospective studies are necessary to investigate the association between heparin therapy and thrombocytopenia.

Axthelm and others (1987) found that dogs vaccinated against canine distemper virus had thrombocytopenia on day 5 post inoculation; the thrombocytopenia persisted through day 15 with the nadir occurring on day 10. Thrombocytopenia after administration of modified-live vaccines has also been documented for other viruses of the myxovirus group, including human measles virus (MV) (McAnulty and others 1985). In one report, the finding that 25 per cent of the dogs with AIHA had been vaccinated within one month of the onset of disease suggested an association between AIHA and vaccination (Duval and others 1996), but in others, no correlation between vaccination and immune-mediated haemolytic anaemia was found (Feldman and others 1988, Klag and others 1993, Reimer and others 1999). Of the 482 (55 per cent) dogs that were vaccinated in the present study, the exact date was known in only 89 (10.2 per cent). Of these, 21 (2.4 per cent) had been vaccinated within one month before the onset of thrombocytopenia. Thus, our study does not support an association between vaccination and thrombocytopenia.

Veterinary-specific aspects such as euthanasia may complicate

retrospective studies. It is not always clear whether the decision to perform euthanasia is based on prognostic, financial or emotional reasons. Furthermore, financial restraints may prohibit follow-up evaluations. This may have affected survival time and the number of platelet counts carried out in our study.

The interpretation of marginally decreased platelet counts is difficult. Blood collection, specimen handling and processing techniques can all influence platelet counts (Feusner and others 1979, Green 1983, Grindem and others 1991). Evaluation of platelets in peripheral blood smears can verify machine counts and detect variation in platelet size. Large platelets may indicate increased platelet production in response to platelet destruction or consumption and small/normal platelets may be a sign of sequestration or failure of platelet production (Feusner and others 1979, Green 1983, Grindem and others 1991). Unfortunately, microscopic evaluation of platelets in peripheral blood smears was not done in every thrombocytopenic dogs of our study.

The distribution of clinical signs (Table 5) in dogs with thrombocytopenia revealed that in contrast to another study (Scott 2000), epistaxis (2.0 per cent) and petechiae (2.4 per cent) were not the predominant clinical signs of thrombocytopenia. Ecchymosis (2.1 per cent), haemothorax (2.4 per cent) and bleeding from the prepuce or vulva (2.0 per cent) occurred with similar frequencies. The most common clinical sign in thrombocytopenic patients in this study was haemoperitoneum (4.0 per cent).

Inflammatory/infectious diseases and neoplasia should be high on the list of differential diagnoses in any dog presented with thrombocytopenia, because these two categories comprised almost 55 per cent of thrombocytopenic dogs in our study. Although signalment, history, clinical findings and laboratory tests are helpful in the diagnostic work-up, further laboratory tests are required to confirm the diagnosis. Despite the significant correlations between low platelet counts and the categories ITP and DIC, the degree of thrombocytopenia alone was not a reliable diagnostic indicator of these two diseases. Low platelet counts also occur frequently with other diseases. The possible effects of heparin therapy and vaccination on thrombocytopenia in dogs require further study.

References

AXTHELM, M. K. & KRAKOWKA, S. (1987) Canine distemper virus-induced thrombocytopenia.

Am J Vet Res 48, 1269-1275.

BOOZER, A. L. & MACINTIRE, D. K. (2003) Canine babesiosis. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 33, 885-904, viii.

COCKBURN, C. & TROY, G. C. (1986) A retrospective study of sixty-two cases of thrombocytopenia in the dog. *Southwestern Veterinarian*. 37, 133-141.

COUTO, C. G. (1999) Disseminated intravascular Coagulation in dogs and cats. *Vet Med* 6, 547-554.

COUTO, C. G. (2003) Primary Hemostatic defects. In *Small Animal Internal Medicine*. 3rd edn. Eds R. W. Nelson, C.G. Couto. Philadelphia, Mosby. pp 1190-1194.

COWAN, S. M., BARTGES, J. W., GOMPF, R. E., HAYES, J. R., MOYERS, T. D., SNIDER, C. C., GERARD, D. A., CRAFT, R. M., MUENCHEN, R. A. & CARROLL, R. C. (2004) Giant platelet disorder in the Cavalier King Charles Spaniel. *Exp Hematol* 32, 344-350.

DUVAL, D. & GIGER, U. (1996) Vaccine-associated immune-mediated hemolytic anemia in the dog. *J Vet Intern Med* 10, 290-295.

FELDMAN, B. F., THOMASON, K. J. & JAIN, N. C. (1988) Quantitative platelet disorders. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 18, 35-49.

FEUSNER, J. H., BEHRENS, J. A., DETTER, J. C. & CULLEN, T. C. (1979) Platelet counts in capillary blood. *Am J Clin Pathol* 72, 410-414.

GREEN, R. A. (1983) Bleeding Disorders. In *Textbook of Veterinary Internal Medicine*. 2nd edn. Eds. S. J. Ettinger. Philadelphia, WB Saunders Co. pp 2076-2098

GRINDEM, C. B., BREITSCHWERDT, E. B., CORBETT, W. T. & JANS, H. E. (1991) Epidemiologic survey of thrombocytopenia in dogs: a report on 987 cases. *Vet Clin Pathol* 20, 38-43.

GRINDEM, C. B., BREITSCHWERDT, E. B., CORBETT, W. T., PAGE, R. L. & JANS, H. E. (1994) Thrombocytopenia associated with neoplasia in dogs. *J Vet Intern Med* 8, 400-405.

HAMMER, A. S., COUTO, C. G., SWARDSON, C. & GETZY, D. (1991) Hemostatic abnormalities in dogs with hemangiosarcoma. *J Vet Intern Med* 5, 11-14.

HELFAND, S. C. (1988) Platelets and neoplasia. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 18, 131-156.

HELFAND, S. C., COUTO, C. G. & MADEWELL, B. R. (1985) Immune-mediated thrombocytopenia associated with solid tumors in dogs. *Journal of the American Animal Hospital Association* 21, 787-794.

JANS, H. E., ARMSTRONG, P. J. & PRICE, G. S. (1990) Therapy of immune mediated thrombocytopenia. A retrospective study of 15 dogs. *J Vet Intern Med* 4, 4-7.

KIRNY, R. & RUDLOFF, E. (2000) Acquired Coagulopathy VI: Disseminated Intravascular Coagulation. In Schalm's Veterinary Hematology. 5th edn. Eds. B. F. Feldman, J. B. Zinkl, N. C. Jain. Baltimore, Blackwell publishers. pp 581-587

KLAGE, A. R., GIGER, U. & SHOFER, F. S. (1993) Idiopathic immune-mediated hemolytic anemia in dogs: 42 cases (1986-1990). *J Am Vet Med Assoc* 202, 783-788.

LABER, D. A. & MARTIN, M. E. (2005) Etiology of thrombocytopenia in all patients treated with heparin products. *Eur J Haematol* 75, 101-105.

LEWIS, D. C. & MEYERS, K. M. (1996) Canine idiopathic thrombocytopenic purpura. *J Vet Intern Med* 10, 207-218.

LEWIS, D. C., MEYERS, K. M., CALLAN, M. B., BUCHELER, J. & GIGER, U. (1995) Detection of platelet-bound and serum platelet-bindable antibodies for diagnosis of idiopathic thrombocytopenic purpura in dogs. *J Am Vet Med Assoc* 206, 47-52.

LOVERING, S. L., PIERCE, K. R. & ADAMS, L. G. (1980) Serum complement and blood platelet adhesiveness in acute canine ehrlichiosis. *Am J Vet Res* 41, 1266-1271.

MISCHKE, R. (1999) Hemostatis. In *Klinische Labordiagnostik in der Tiermedizin*. 5th edn. Eds W. Kraft, U.M. Duerr. Stuttgart, Schattauer. pp 92-110. (In German)

MCANULTY, J. F. & RUDD, R. G. (1985) Thrombocytopenia associated with vaccination of a dog with a modified-live paramyxovirus vaccine. *J Am Vet Med Assoc* 186, 1217-1219.

OPPENHEIMER, L., HRYNIUK, W. M. & BISHOP, A. J. (1976) Thrombocytopenia in severe bacterial infections. *J Surg Res* 20, 211-214.

REIMER, M. E., TROY, G. C. & WARNICK, L. D. (1999) Immune-mediated hemolytic anemia: 70 cases (1988-1996). *J Am Anim Hosp Assoc* 35, 384-391.

- RICE, L. (2004) Heparin-induced thrombocytopenia: myths and misconceptions (that will cause trouble for you and your patient). *Arch Intern Med* 164, 1961-1964.
- RUSSEL, K. E. & GRINDEM, C. B. (2000) Secondary thrombocytopenia. In Schalm's Veterinary Hematology. 5th edn. Eds. B. F. Feldman, J. B. Zinkl, N. C. Jain. Baltimore, Blackwell publishers. pp 487-495
- SCHWARTZ, K. A., SLICHTER, S. J. & HARKER, L. A. (1982) Immune-mediated platelet destruction and thrombocytopenia in patients with solid tumours. *Br J Haematol* 51, 17-24.
- SCOTT, M. A. (2000) Immune mediated thrombocytopenia. In Schalm's Veterinary Hematology. 5th edn. Eds. B. F. Feldman, J. B. Zinkl, N. C. Jain. Baltimore, Blackwell publishers. pp 478-486.
- SMEDILE, L. E., HOUSTON, D. M., TAYLOR, S. M., POST, K. & SEARCY, G. P. (1997) Idiopathic, asymptomatic thrombocytopenia in Cavalier King Charles spaniels: 11 cases (1983-1993). *J Am Anim Hosp Assoc* 33, 411-415.
- STANTON, M. E. & LEGENDRE, A. M. (1986) Effects of cyclophosphamide in dogs and cats. *J Am Vet Med Assoc* 188, 1319-1322.
- STRAW, B. (1978) Decrease in platelet count after vaccination with distemper-hepatitis (DH) vaccine. *Vet Med Small Anim Clin* 73, 725-726.
- SULLIVAN, P. S., EVANS, H. L. & MCDONALD, T. P. (1994) Platelet concentration and hemoglobin function in greyhounds. *J Am Vet Med Assoc* 205, 838-841.
- WARKENTIN, T. E., LEVINE, M. N., HIRSH, J., HORSEWOOD, P., ROBERTS, R. S., GENT, M. & KELTON, J. G. (1995) Heparin-induced thrombocytopenia in patients treated with low-molecular-weight heparin or unfractionated heparin. *N Engl J Med* 332, 1330-1335.
- WILKINS, R. J., HURVITZ, A. I. & DODDS-LAFFIN, W. J. (1973) Immunologically mediated thrombocytopenia in the dog. *J Am Vet Med Assoc* 163, 277-282.
- WILLIAMS, D. A. & MAGGIO-PRICE, L. (1984) Canine idiopathic thrombocytopenia: clinical observations and long-term follow-up in 54 cases. *J Am Vet Med Assoc* 185, 660-663.
- WOODY, B. J. & HOSKINS, J. D. (1991) Ehrlichial diseases of dogs. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 21, 75-98.

ZÄHLER, M. & GOTHE, R. (1997) Endemic risk of *Babesia canis* by *Dermacentor reticulatus* in Germany. An epidemiologic study. *Tierärztl Prax Ausg K Klientiere Heimtiere* 25, 666-670 (In German)

Tables

TABLE 1:

TABLE 1: Incidence of diseases diagnosed in 871 dogs with thrombocytopenia in a hospital population											
Immune-mediated	N	%	Miscellaneous	N	%	Neoplasia	N	%	Inflammatory/Infectious	N	%
ITP	31	3.6	Intoxication	19	2.2	Sarcoma	64	7.3	Ehrlichiosis	75	8.6
Evans	18	2.1	Endocrinopathy	15	1.7	Carcinoma	14	1.6	Babesiosis	46	5.3
			Nephropathy	43	4.9	Haematop. T.	89	6.6	Leishmaniosis	14	1.6
			Hepatopathy	34	3.9	Malignant UT	53	6.1	Sepsis	25	2.9
			Cardiopathy	24	2.8	Benign UT	24	2.8	Other Infl.	117	13.4
			Neuropathy	25	2.9				Viral Infect.	19	2.2
			Chemotherapy	19	2.2				Parasites of GI tract	8	0.9
			Others	43	4.9						
Total	49		Total	222		Total	244		Total	304	

N Number of dogs; ITP Immune-mediated thrombocytopenia; Haematop. T. Haematopoetic tumour; UT Unclassified tumour; Infl. Inflammatory; Infect. Infections; GI Gastrointestinal;

TABLE 2:

TABLE 2: Signalment and results of haematological analysis and coagulation tests in 871 dogs with thrombocytopenia						
Variable	Definition	Immune-mediated	DIC	Miscellaneous	Neoplasia	Inflammatory/Infectious
Total number		49	52	222	244	304
Signalment						
Female		29/49	27/52	109/222	113/244	137/304
Purebred		35/49	40/52	160/222	176/244	197/304
Large breed		19/49	34/52	123/222	167/244	172/304
Age (years)		6	6	6	9	4
Haematological variables						
Anaemia	<5.5x10 ¹² /l	36/49	24/52	91/222	138/244	141/304
Neutrophilia	>9x10 ⁹ /l	25/41	30/44	96/180	115/179	117/240
Left shift	>1x10 ⁹ /l bands	11/41	15/44	32/180	36/179	46/240
Neutropenia	<3 x 10 ⁹ /l	4/41	3/44	17/180	13/179	50/240
Coagulation tests						
PT / opt. PT prol.	> 8 / 27 sec	3/26	18/37	26/84	32/94	17/91
APTT prol.	>13.1 sec	8/25	19/33	34/81	50/91	36/84
FDPs elevated	>20µg/ml	0/4	5/10	11/27	11/23	6/25
D-dimers elevated	>500ng/ml	9/15	38/41	31/45	31/41	32/61
DIC Disseminated intravascular coagulation; PT Prothrombin time; opt. Optimised; prol. Prolonged; aPTT activated partial thromboplastin time; FDPs Fibrin degradation products;						

TABLE 3:

TABLE 2: Signalment and results of haematological analysis and coagulation tests in 871 dogs with thrombocytopenia						
Variable	Definition	Immune-mediated	DIC	Miscellaneous	Neoplasia	Inflammatory/Infectious
Total number		49	52	222	244	304
Signalment						
Female		29/49	27/52	109/222	113/244	137/304
Purebred		35/49	40/52	160/222	176/244	197/304
Large breed		19/49	34/52	123/222	167/244	172/304
Age (years)		6	6	6	9	4
Haematological variables						
Anaemia	<5.5x10 ¹² /l	36/49	24/52	91/222	138/244	141/304
Neutrophilia	>9x10 ⁹ /l	25/41	30/44	96/180	115/179	117/240
Left shift	>1x10 ⁹ /l bands	11/41	15/44	32/180	36/179	46/240
Neutropenia	<3 x 10 ⁹ /l	4/41	3/44	17/180	13/179	50/240
Coagulation tests						
PT / opt. PT prol.	> 8 / 27 sec	3/26	18/37	26/84	32/94	17/91
APTT prol.	>13.1 sec	8/25	19/33	34/81	50/91	36/84
FDPs elevated	>20µg/ml	0/4	5/10	11/27	11/23	6/25
D-dimers elevated	>500ng/ml	9/15	38/41	31/45	31/41	32/61

DIC Disseminated intravascular coagulation; PT Prothrombin time; opt. Optimised; prol. Prolonged;
aPTT activated partial thromboplastin time; FDPs Fibrin degradation products;

TABLE 4:

TABLE 4: Distribution of dogs breeds in the total hospital population, in dogs with thrombocytopenia and within the various categories of thrombocytopenia in total number and %

Dogs with platelet (n=6960)	normal counts	Dogs thrombocyto-penia (n=871)	with	Immune-Mediated (n=49)	DIC (n=52)	Miscellaneous (n=222)	Neoplasia (n=244)	Inflammatory/ Infectious (n=304)					
German Shepherd	645	German Shepherd	71	Cocker Spaniel	3	German Shepherd	4	Wirehaired Dachsh.	12	German Shepherd	38	German Shepherd	16
Golden Retriever	9.3	Bernese MD	8.2	Jack Russel Terrier	6.1	Labrador Retriever	7.7	Dachsh.	5.4	Shepherd	15.6	Shepherd	5.3
Yorkshire Terrier	310	Golden Retriever	40	Welsh Terrier	3	Rhodesian Ridgeback	3	Bernese MD	12	Bernese MD	17	Golden Retriever	15
Bernese MD	4.5	Boxer	4.6	Hava-nese	6.1	Wirehaired Dachsh.	5.8	Yorkshire Terrier	5.4	MD	7.0	Retriever	4.9
Labrador Retriever	290	Cocker Spaniel	36	Mal-tese	2	Bernese MD	2	Shepherd	11	Golden Retriever	13	Yorkshire Terrier	11
Jack Russel Terrier	4.2	Wirehaired Dachsh.	4.1	Coton de Tulear	4.1	Golden Retriever	3.8	Grey-hound	5.0	Retriever	5.3	Terrier	3.6
Wirehaired Dachsh.	255	Yorkshire Terrier	25		2		2	Westhigh-land WT	9	Boxer	9	Cocker Spaniel	8
Poodle	3.7	Westhigh-land WT	2.9		4.1		3.8	Dalmatian	4.1	Cocker Spaniel	3.7	Bernese MD	2.6
Westhigh-land WT	210	Poodle	18		2		2	Cocker Spaniel	7	Cocker Spaniel	8	MD	8
Cocker Spaniel	3.0	Cavalier KCS	2.8		4.1		3.8	Wirehaired Dachsh.	3.2	Spaniel	3.3	MD	2.6
	210		2.8		4.1		3.8	Wirehaired Dachsh.	7	Spaniel	7	Wirehaired Dachsh.	7
	180		2.2		4.1		3.8	Westhigh-land WT	3.2	Schnau-zer	7	Dachsh.	2.3
	2.6		2.5		4.1		3.8	Poodle	6		2.9	Dachsh.	2.3
	175		1.8		4.1		3.8	Husky	2.7		2.5	Husky	1.6
	2.5		2.1		4.1		3.8	Cavalier KCS	5	Westhigh-land WT	6	Cavalier KCS	4
	175		1.6		4.1		3.8		2.3	Wirehaired Dachsh.	2.5		1.3
	2.5		1.4		4.1		3.8		5		2.1		
	135		1.2		4.1		3.8		2.3				
	1.9		1.4		4.1		3.8						

Bernese MD Bernese mountain dog; Wirehaired Dachsh. Wirehaired dachshund; Westhighland WT Westhighland White Terrier; Cavalier KCS Cavalier King Charles Spaniel

TABLE 5:

TABLE 5: Clinical signs in 871 dogs with thrombocytopenia		
Clinical signs	Number of dogs	Percentage
Signs of bleeding		
Haematemesis	40	4.6
Dermatorrhagia	55	6.3
Haematuria	75	8.6
Internal Bleeding	78	9.0
External Bleeding	83	9.5
Haematochezia/melaena	113	13.0
Signs other than bleeding		
Edema	21	2.4
Body cavity effusion	39	4.5
Lymphadenomegaly	53	6.1
Hepatomegaly	50	5.7
Hepatosplenomegaly	58	6.7
Icterus	93	10.7
Splenomegaly	119	13.7

IV DISKUSSION

1. Aufbau der Studie

1.1. Begründung

Eine Thrombozytopenie ist definiert als eine absolute Erniedrigung der Anzahl zirkulierender Plättchen und ist ein häufiges klinisches Problem bei Hund und Katze (GRINDEM et al 1991). Zudem ist die Thrombozytopenie die häufigste erworbene Gerinnungsstörung und der häufigste Grund von spontanen Blutungen beim Hund (COUTO, 2003). Diese hämatologische Abnormalität kann bedingt sein durch verschiedene Ursachen, welche sich in fünf generelle Ursachen einteilen lassen: eine verringerte Plättchenproduktion, eine vermehrte Plättchenzerstörung, ein erhöhter Plättchenverbrauch, eine Sequestration von Thrombozyten und ein massiver Blutverlust. Die Pathophysiologie einer Thrombozytopenie, die Diagnose der Ursachen und deren Behandlung wurde detailliert in vielen Büchern und Artikeln beschrieben, aber epidemiologische Studien, die sich mit der Inzidenz und den zugrunde liegenden Erkrankungen beschäftigen, sind eher selten. Nach einer Literaturrecherche konnten nur zwei ähnliche Studien gefunden werden, welche sich aber mit einer nordamerikanischen Population beschäftigten und bereits mehrere Jahre alt waren (COCKBURN et al., 1986; GRINDEM et al., 1991). Das Wissen um die Inzidenz einer Erkrankung kann das Patientenmanagement und die Auswahl der diagnostischen Tests vereinfachen. Daher war es die Aufgabe dieser Studie alle Fälle von thrombozytopenischen Hunden, welche über einen Zeitraum von fünf Jahren in der Medizinischen Kleintierklinik der Universität München vorgestellt wurden, zusammenzutragen und eine prozentuelle Verteilung der Ursachen der niedrigen Plättchen zu erstellen. Zudem sollte ein Zusammenhang zwischen der Thrombozytopenie und dem Blutbild (CBC), den Gerinnungstests, klinischen Symptomen, Signalement und der Geschichte der Patienten erstellt werden. Da es retrospektiv schwierig ist die Patienten nach der traditionellen ätiopathologischen Klassifikation einzuteilen, wurden die Patienten in dieser Studie in fünf klinische Kategorien eingeteilt, welche denen der beiden nordamerikanischen Studien ähnlich sind (COCKBURN et al., 1986, GRINDEM et al., 1991). Patienten, die mehrere Erkrankungen hatten, wurden in die Kategorie eingeteilt, welche am wahrscheinlichsten die Thrombozytopenie verursacht hatte.

1.2. Patienten

Die medizinischen Aufzeichnungen und die Labordaten aller Patienten der Medizinischen Kleintierklinik der Universität München zwischen Januar 2000 und Dezember 2004 wurden einer Computerrecherche unterzogen.

Die Patientenpopulation bestand aus ambulanten, stationären und Überweisungspatienten.

1.3. Einschlusskriterien

Die Einschlusskriterien dieser Studie waren eine Plättchenzahl von weniger als $150 \times 10^9/l$ (Referenzbereiche $150 - 500 \times 10^9/l$ nach MISCHKE, 1999) und eine komplette Krankengeschichte. Diese beinhaltet die Historie und das Signalement der Patienten, ein CBC, ein Differentialblutbild und teilweise ein Serumprofil. Diese Informationen wurden zur Klassifizierung der thrombozytopenischen Hunde in eine definitive klinische Diagnose verwendet. Nur Hunde mit einer definitiven Diagnose wurden in die Studie aufgenommen, Tiere ohne Diagnose wurden ausgeschlossen. Das CBC wurde an dem Tag durchgeführt, an dem die Thrombozytopenie diagnostiziert wurde. Zusätzlich zur oben genannten minimalen Datenerhebung wurde bei den meisten Patienten die Retikulozytenzahl getestet und die Gerinnungsparameter (PT, opt. PT, aPTT, TT, FDPs, ATIII und D-Dimere). Bei manchen Hunden wurde ein Coombs-Test, der Nachweis von antinukleären Antikörpern, eine Knochenmarkszytologie oder -histologie und ein Test auf antithrombozytäre Antikörper durchgeführt. Die Tiere wurden teilweise auf Ehrlichiose, Babesiose, Leishmaniose, Leptospirose und Dirofilarien getestet. Zudem flossen Alter, Geschlecht, Rasse, Impfstatus und die Reisegeschichte mit in die Untersuchungen ein. Auch wurden die klinischen Symptome, vor allem solche, die mit einer Thrombozytopenie, wie beispielsweise eine Gerinnungsstörung, im Zusammenhang stehen könnten, beobachtet, sowie die Vorbehandlungen, vor allem mit Stoffen, die eventuell eine Thrombozytopenie verursachen könnten, wie Heparin, und die Therapie inklusive der weiteren Entwicklung der Tiere.

1.4. Probleme der Studie

Einige veterinärmedizinische Aspekte verkomplizierten die Durchführung dieser retrospektiven Studie, wie zum Beispiel die Euthanasie. Es konnte anhand der Aufzeichnungen nicht immer festgestellt werden ob ein Patient aufgrund prognostischer, finanzieller oder emotionaler Gründe euthanasiert wurde. Zudem

könnten auch finanzielle Überlegungen der Besitzer weitere Tests oder Nachuntersuchungen verhindert haben, was eventuell die Diagnosestellung, die Berechnung der Überlebenszeit und die Nachkontrolle der Plättchenzahlen beeinträchtigt haben könnte.

Die Interpretation von marginal verringerten Plättchen ist schwierig. Die Art der Blutentnahme, das Handling und die Verarbeitungstechnik der Proben beeinflussen die Plättchenzählung (FEUSNER et al., 1979, GREEN, 1983, GRINDEM et al., 1991). Eine Beurteilung der Plättchen im peripheren Blutaussstrich kann die Ergebnisse der maschinellen Zählungen verifizieren und zudem kann die Plättchengröße beurteilt werden. Große Plättchen können auf eine erhöhte Thrombozytenproduktion, z.B. als eine Antwort auf eine vermehrte Zerstörung oder einen erhöhten Verlust, hinweisen. Im Gegensatz dazu können kleine Plättchen ein Hinweis sein für eine Sequestration oder eine mangelhafte Plättchenproduktion (FEUSNER et al., 1979, GREEN, 1983, GRINDEM et al., 1991). Leider wurde in dieser Studie die Thrombozytopenie nicht bei allen Hunden durch eine mikroskopische Untersuchung des Blutaussstrichs überprüft.

2. Patientendaten

2.1. Allgemeine Daten

2.1.1. Alter

Die Hunde in der gesamten Studie hatten ein Durchschnittsalter von ca. sieben Jahren. Hunde aus der Kategorie 'Neoplasie' hatten ein deutlich höheres Durchschnittsalter mit ca. neun Jahren und die Tiere der Kategorie 'Infektiös / Entzündlich' waren wesentlich jünger mit einem Durchschnitt von vier Jahren. Das höhere Alter bei der Gruppe 'Neoplasie' ist verständlich, da, bis auf wenige Ausnahmen, ältere Tiere häufiger Tumoren entwickeln. Eventuell werden vor allem jüngere Tiere ins Ausland mitgenommen oder aus dem Ausland importiert, was ein höheres Infektionsrisiko mit Reisekrankheiten erklären würde. Bei GRINDEM und Mitarbeitern (1991) waren die Tiere aus der Gruppe Neoplasie ebenfalls älter und die jüngeren Tiere waren in der Gruppe gemischte Gründe zu finden (GRINDEM et al., 1991). Das Durchschnittsalter bei Tieren mit einer immunmedierten Erkrankung lag bei Studien von LEWIS und MEYERS (1996) bei einem Durchschnitt von sechs Jahren und bei der Studie von CARR und Mitarbeitern (2002) bei ca. 6,8 Jahren (LEWIS und MEYERS, 1996; CARR und Mitarbeitern, 2002). Bei der Studie über Neoplasien von GRINDEM und

Mitarbeitern (1994) konnte festgestellt werden, dass Hunde mit einem unklassifizierten und einem lymphoiden Tumor jünger waren (im Durchschnitt 7,9 bzw. 7,7 Jahre) als Patienten mit multiplen Tumoren und einem Karzinom (10,0 bzw. 9,9 Jahre) (GRINDEM et al., 1994).

2.1.2. Rasse

Die häufigsten Hunderassen in der gesunden Vergleichsgruppe in dieser Studie waren Deutscher Schäferhund, Golden Retriever und Yorkshire Terrier. In der thrombozytopenischen Gesamtpopulation waren es Deutscher Schäferhund, Bernersennenhund und Golden Retriever. Der Deutsche Schäferhund war auch in den Kategorien 'DIC', 'Neoplasien' und 'Infektiös / Entzündlich' am häufigsten vertreten. Im Gegensatz dazu ist die häufigste Rasse bei der Kategorie 'Immunmediert' der Cocker Spaniel. Über Rasseprädispositionen bei den verschiedenen Erkrankungen ist in der Literatur wenig zu finden. Lediglich bei immunmedierten Erkrankungen ist, wie in dieser Studie auch, eine deutliche Rasseprädisposition bekannt. Bei der Studie von REIMER und Mitarbeitern (1999) konnten vermehrt Cocker und English Springer Spaniel gesehen werden (REIMER et al., 1999). Dieses Ergebnis deckt sich mit dem der Studien von KLAG und Mitarbeitern (1993), LEWIS und MEYERS (1996), CARR und Mitarbeitern (2002) und WEINKLE und Mitarbeitern (2005), bei welchen auch der Cocker Spaniel auffällig häufig zu finden war (KLAG et al., 1993; LEWIS & MEYERS, 1996; CARR et al., 2002; WEINKLE et al., 2005). Bei einer Studie von GRINDEM und Mitarbeitern (1994) über Neoplasien beim Hund konnte eine Rasseprädisposition für Boxer und Golden Retriever gesehen werden (GRINDEM et al., 1994).

Die Rassen Cavalier King Charles Spaniel (CKCS) und Greyhound sind bekannt dafür, dass ihre Plättchenzahl niedriger ist als bei anderen Hunderassen. Diverse Studien zeigen bei 31 - 51 % der getesteten CKCS eine Thrombozytopenie (STRAW, 1978; SMEDILE et al., 1997; COWAN et al., 2004). Diese ist bedingt durch einen autosomal rezessiven Erbgang, der bei dieser Rasse in einer asymptomatischen Thrombozytopenie mit einer adäquaten Plättchenfunktion resultiert (SMEDILE et al., 1997). In der Studie von SULLIVAN und Mitarbeitern (1994) hatten 53 % der getesteten Greyhounds eine Thrombozytopenie. Mögliche Gründe dafür beinhalten einen Wettbewerb der Stammzellen in der Hämatopoese, eine Sequestration in der Lunge oder der Milz

und einen milden chronischen immunmedierten Prozess, welcher eine erniedrigte Lebensspanne der Plättchen bedingt (SULLIVAN et al., 1994). Es konnten keine Studien dieser Art über erwachsene europäische Greyhounds gefunden werden.

2.1.3. Geschlecht

In der gesamten Studie waren etwas mehr männliche als weibliche Tiere zu finden (52 % versus 48 %). Die Geschlechtsverteilung war in den meisten Kategorien gleichmäßig, außer in der Kategorie 'Immunmediert' waren mehr weibliche Tiere vertreten (59,2 %) und in der Kategorie 'Infektiös / Entzündlich' mehr männliche (54,9 %). Bei der vergleichbaren Studie von GRINDEM und Mitarbeitern (1991) über thrombozytopenische Hunde zeigte sich eine ähnliche Geschlechtsverteilung mit mehr männlichen Tieren in der Kategorie Infektiös (58 %) und mehr weiblichen Hunden in der Kategorie Immunmediert (67 %) (GRINDEM et al., 1991). Bei vielen autoimmunen Erkrankungen wurde eine Geschlechtsprädisposition erkannt. Geschlechtshormone werden im Zusammenhang mit einem immunmedierten Geschehen für wichtiger erachtet als X-Chromosom-assoziierte Gene. Bei der Studie von LEWIS und MEYERS über Hunde mit einer AIHA gab es doppelt so viele weibliche wie männliche Tiere (LEWIS & MEYERS, 1996). Bei vielen weiteren Autoren ist eine Geschlechtsprädisposition bei immunmedierten Erkrankungen aufgetreten. So waren etwa 60 % der Hunde mit einer immunmedierten Thrombozytopenie bei WILKINS und Mitarbeitern (1973) weiblich und bei REIMER und Mitarbeitern (1999) waren 70 % der Tiere mit einer AIHA weiblich (WILKINS et al., 1973; REIMER et al., 1999).

2.1.4. Größe

Bei der prozentualen Größenverteilung des gesamten thrombozytopenischen Patientenguts konnten vermehrt größere Hunderassen (59,1 %) gesehen werden, diese Verteilung zeigt aber keine statistische Signifikanz. Bei den Kategorien 'Verschiedene Gründe' und 'Infektiös / Entzündlich' war die Größenverteilung etwa gleich. In der Gruppe 'Immunmediert' waren die Tiere eher kleiner (61,2 % kleinere Rassen) und bei den Kategorien 'DIC' und 'Neoplasie' waren es eher größere Rassen (65,4 % und 68,4 %). Im Gegensatz dazu war die Größenverteilung der Tiere bei GRINDEM und Mitarbeitern (1991) bei der Immunmedierten Gruppe gleich, die restlichen Gruppen (Neoplasie, Entzündlich und Verschiedene) enthielten eher größere Rassen (85 %, 77 % und 78 % größere

Tiere) (GRINDEM et al., 1991).

2.1.5. Klinische Symptome

Die Verteilung der klinischen Symptome bei Hunden mit einer Thrombozytopenie zeigten, dass in dieser Studie das Hämoperitoneum (4,0 %) das häufigste klinische Anzeichen war. Im Gegensatz zu SCOTT (2000) waren Epistaxis (hier 2,0 %) und Petechien (hier 2,4 %) nicht die häufigsten Symptome, auch Ecchymosen (2,1 %), Hämothorax (2,4 %) und Blutungen aus Präputium und Vulva (2,0 %) hatten eine ähnliche Häufigkeit (SCOTT, 2000). Bei Hunden mit einer IMT aus der Studie von LEWIS und MEYERS (1996) waren die häufigsten klinischen Symptome Petechien, Ecchymosen, Blutungen im Auge, Meläna, Hämatemesis und Epistaxis (LEWIS & MEYERS, 1996). Bei einer ähnlichen Studie von WILLIAMS und MAGGIO-PRICE (1984) konnten am häufigsten Petechien der Schleimhäute, Hautblutungen und Meläna gesehen werden (WILLIAMS & MAGGIO-PRICE, 1984). Auch in der Studie von WILKINS und Mitarbeitern (1973) wurden die häufigsten klinischen Symptome beschrieben. Diese waren Petechien, Ecchymosen, Meläna und Hämaturie (WILKINS et al., 1973).

2.2. Diagnosen und Kategorien

2.2.1. Beschreibung der Kategorien

Um die Analysen und die Anzahl diagnostischer Gruppen zu vereinfachen wurden die Patienten dieser Studie in fünf breite Kategorien eingeteilt, welche auf den folgenden Einschlusskriterien basierten:

- (1) 'IMT' – Hunde die einen positiven antithrombozytären Antikörper Test hatten, einen positiven antinukleären Antikörper Test, einen positiven Coombs-Test oder ein Ansprechen auf immunsuppressive Therapie zeigten.
- (2) 'Thrombozytopenie bedingt durch eine DIC' – die Patienten zeigten klinische Anzeichen einer DIC-induzierenden Krankheit im Zusammenhang mit einer Thrombozytopenie und drei oder mehr abnormalen Gerinnungsparametern (COUTO, 1999) (erhöhte Konzentration von D-Dimeren oder FDPs, verlängerte aPTT, PT, opt. PT und/oder TT, verringertes AT III)
- (3) 'Neoplasie-assoziierte Thrombozytopenie'- Hunde die eine Neoplasie, bestätigt durch einen zytopathologischen oder histopathologischen Nachweis, hatten.
- (4) 'Infektiöse / Entzündliche Thrombozytopenie' – Patienten, die eine positive Urin- oder Blutkultur hatten oder einen positiven Antikörper-/Antigen-Nachweis

einer Rickettsien-, Virus- oder Protozoeninfektion, eine elektronenmikroskopische Darstellung von Viren im Kot oder klinische/labordiagnostische Anzeichen einer systemischen Entzündung aufwiesen.

(5) ‘Thrombozytopenie bedingt durch verschiedene Gründe’ – die restlichen Patienten, die eine definitive Diagnose hatten, aber nicht in eine der oben genannten Kategorien passten

2.2.2. Vergleich mit anderen Studien

Die Inzidenz einer Thrombozytopenie in dieser Studie lag mit 6,7 % etwas höher als die bei der Studie von GRINDEM und Mitarbeitern (1991) mit 5,2 % (GRINDEM et al., 1991). Von unseren 871 thrombozytopenischen Patienten hatten 49 (5,6 %) eine ‘IMT’, 52 (6,0 %) eine ‘Thrombozytopenie bedingt durch eine DIC’, 222 (25,5 %) eine ‘Thrombozytopenie bedingt durch verschiedene Gründe’, 244 (28,0 %) eine ‘Neoplasie-assoziierte Thrombozytopenie’ und 304 (34,9 %) eine ‘Infektiöse / Entzündliche Thrombozytopenie’. Diese Ergebnisse sind vergleichbar mit den Ergebnissen der Studie von GRINDEM und Mitarbeitern (1991) mit 987 Hunden. Dort war die prozentuale Verteilung 5 % IMT, 13 % Neoplasie, 23 % Infektiös / Entzündlich und 59 % verschiedene Erkrankungen (GRINDEM et al., 1991). Eine weitere veröffentlichte amerikanische Studie von COCKBURN und Mitarbeitern (1986) zeigte bei 62 Hunden als Ursache einer Thrombozytopenie die Ehrlichiose mit 41,9 %, die DIC mit 35,5 %, die Myelophthise mit 9,7 % , Immunmediert mit 8,1 % and verschiedene Gründe mit 4,8 % (COCKBURN et al., 1986). Eine unveröffentlichte schwedische Studie mit 123 Patienten hatte als Ursachen für eine Thrombozytopenie folgende Verteilungen: 32 % Neoplasie, 26 % Infektiöse Ursachen, 15 % immunmedierte Erkrankungen, 12 % nicht entzündliche Erkrankungen, 6 % Anämie oder Knochenmarkdepression, 5 % medikamenteninduzierte oder toxische Thrombozytopenie, 2 % DIC und 2 % verschiedene Gründe (TOMASZEWSKI, 2005). Diese unterschiedlichen prozentualen Verteilungen in den einzelnen Studien könnten zum Teil bedingt sein durch regionale Unterschiede der Inzidenz von infektiösen Erkrankungen, die eine Thrombozytopenie verursachen, oder auch durch die Verteilung von unterschiedlichen Rassen mit verschiedenen Rasseprädispositionen.

3. Kategorien

3.1. Immunmediert

Eine IMT wird durch immunologische Faktoren, normalerweise antikörpermedierte Plättchenzerstörung durch das mononukleäre Phagozytensystem, bedingt (JANS et al., 1990, SCOTT, 2000). Obwohl die primäre IMT Gegenstand vieler Publikationen ist, ist die Prozentzahl der tatsächlichen thrombozytopenischen Hunde, welche eine IMT haben, eher gering, wie diverse Studien mit Werten zwischen 3 und 8 % zeigten (COCKBURN et al., 1986, GRINDEM et al., 1991). Eine IMT wird, wie bereits unter 2.1.3. erwähnt, häufiger bei weiblichen, als bei männlichen Tieren beobachtet (WILKINS et al., 1973; COCKBURN et al., 1984, WILLIAMS & MAGGIO-PRICE, 1984; LEWIS et al., 1995; LEWIS & MEYERS, 1996). Das Evans-Syndrom ist die gleichzeitige Anwesenheit einer IMT und AIHA. Dieses Syndrom wurde bei früheren Studien bei 12 % der Patienten vermutet. Diese Patienten hatten eine schlechtere Prognose als Patienten mit einer IMT oder AIHA alleine (HAMMER et al., 1991). In der aktuellen Studie war die Inzidenz eines Evans Syndrom nur 2,1 % und bei diesen Patienten konnte kein Zusammenhang mit einer erhöhten Sterblichkeit gesehen werden.

3.2. Neoplasie

Die Gründe einer Thrombozytopenie bei Patienten mit einer Neoplasie beinhalten einen erhöhten Verbrauch (DIC oder chronische Blutungen), eine Sequestration innerhalb einer vergrößerten Milz (diffuse infiltrative Erkrankungen) oder innerhalb von blutgefüllten Hohlräumen (canines Hämangiosarkom), eine verringerte Produktion als Ergebnis einer Myelophthise (zum Beispiel bei einer hämolymphatischen Neoplasie), eine verringerte Überlebenszeit der Plättchen und eine immunmedierte Plättchenzerstörung (antiplättchen und antimegakaryozytäre Antikörper) (HELFAND et al., 1985, SCHWARTZ et al., 1982). Bei einer Studie von GRINDEM und Mitarbeitern (1994) waren die am häufigsten gesehenen Tumoren bei thrombozytopenischen Hunden das Lymphom mit 27 %, das Melanom mit 9 %, das HSA mit 8 %, das OSA mit 5 % und der Mastzelltumor mit 5 % (GRINDEM et al., 1994). Diese Verteilung ist der Verteilung der Neoplasien in dieser Studie ähnlich. Hier hatten 36 % der Tiere mit einer Neoplasie einen hämatopoetischen Tumor, 26 % ein Sarkom, 22 % einen unklassifizierten malignen Tumor, 10 % einen unklassifizierten benignen Tumor und 6 % ein Karzinom. HELFAND (1988) fand bei Hunden mit metastasierenden, neoplastischen Erkrankungen heraus, dass die mittlere Überlebenszeit der

Plättchen wesentlich kürzer war als bei Hunden mit einem lokalen, soliden Tumor (3,2 versus 4,4 Tage). Hunde mit einem metastasierenden Adenokarzinom oder einem fortgeschrittenen Lymphom hatten die kürzesten Überlebenszeiten der Thrombozyten (2,7 und 1,2 Tage) (HELFAND, 1988).

3.3. Infektionen / Entzündungen

In der akuten chronischen Phase einer *Ehrlichia canis*-Infektion wurde die Thrombozytopenie verursacht durch einen vermehrten Plättchenverbrauch und auch eine erhöhte Sequestration. In der schweren chronischen Phase wird die niedrige Plättchenzahl bedingt durch eine verminderte Produktion sekundär zu einer Knochenmarkhypoplasie (LOVERING et al., 1980, WOODY et al., 1991). Der mögliche Mechanismus einer Thrombozytopenie im Zusammenhang mit einer Babesiose könnte eine lokale oder systemische DIC sein, eine immunmedierte Zerstörung der Plättchen oder eine Sequestration in der Milz (BOOZER & MACINTIRE, 2003). In den letzten Jahren wurden die klimatischen Bedingungen in Deutschland immer einladender für Zecken aus Mittelmeerländern (ZAHLER & GOTHE, 1997). Es wird vermutet, dass diese Parasiten, vor allem *Dermacentor reticularis*, einen neuen endemischen Fokus in Deutschland haben. Diese Zecke gilt als Hauptvektor von *Babesia canis*, was eine Zunahme dieser Erkrankung, im Gegensatz zu früheren Zählungen, bei uns zur Folge hat (ZAHLER & GOTHE, 1997). In dieser Studie waren 11,9 % der Patienten mit einer Babesiose und 4,8 % der Hunde mit einer Ehrlichiose sicher nie im Ausland. Dies zeigt das neue, erhöhte Risiko einer Erkrankung an einer dieser beiden Infektionen in unserer Region und könnte erklären, weshalb die Inzidenz der infektiösen Erkrankungen in dieser Studie höher ist, als in vergleichbaren. Es gibt mehrere mögliche Mechanismen für eine Thrombozytopenie bei septikämischen Patienten, wie beispielsweise eine DIC. Zudem können Bakterien und ihre Produkte Endothelschäden verursachen, was eine Plättchenadhäsion und Aggregation bedingen kann. Bakterielle Produkte könnten sich auch direkt an die Plättchen binden, was zu einer Aggregation und dadurch zu ihrer Beseitigung aus der Zirkulation führen kann. Als letzte Ursache ist ein direkter immunmediertes Mechanismus möglich, welcher zu einer Vernichtung der Plättchen führt. Die Inzidenz einer Thrombozytopenie bei septikämischen Patienten einer humanmedizinischen Studie lag zwischen 63 und 77 % (OPPENHEIMER et al., 1976). In dieser Studie lag der Prozentsatz einer

durch eine Sepsis verursachten Thrombozytopenie bei 2,5 %.

3.4. DIC

Eine DIC ist ein komplexes Syndrom, was in einer moderaten bis schweren Thrombozytopenie resultieren kann. Häufige mit einer DIC assoziierten Krankheiten sind Gefäßschädigungen, Septikämie mit Freilassung von bakteriellen Endotoxinen, eine Ausschüttung von Gewebsthromboplastin aus nekrotischem oder tumorösem Gewebe und die Freisetzung prokoagulativer Proteine (KIRNY & RUDLOFF, 2000, RUSSEL & GRINDEM, 2000). Die Inzidenz einer DIC in dieser Studie war mit 6,0 % eventuell etwas zu niedrig, da nicht bei allen Hunden eine adäquate Anzahl von Gerinnungsparametern durchgeführt wurde und sie somit die strengen Kriterien für den Einschluss in diese Kategorie nicht erfüllt haben.

3.5. Verschiedenes

Zytostatische Chemotherapeutika, welche in der Veterinärmedizin verwendet werden, können eine transiente Thrombozytopenie verursachen. Diese normalisiert sich in der Regel innerhalb von sieben bis zehn Tagen nach ihrem Nadir, manchmal auch früher (HELFAND 1988). Zu erwähnen sind vor allem Chemotherapeutika, die in dieser Studie am häufigsten mit einer Thrombozytopenie assoziiert waren. Zum einen das Doxorubicin (ein Anthracyclinantibiotikum) und zum anderen das Cyclophosphamid (ein alkalischer Stoff). Diese zwei Medikamente können eine signifikante Myelosuppression verursachen, welche sich als Leukopenie und Thrombozytopenie manifestiert. Der Zeitraum der Myelosuppression ist dosisabhängig. Die Thrombozytopenie erscheint ungefähr sieben bis 14 Tage nach dem Beginn der Therapie und verschwindet nach ungefähr 17 bis 20 Tagen (STANTON & LEGENDRE, 1986). In der aktuellen Studie zeigten 19 (2,2 %) Hunde eine Plättchenarmut nachdem sie eine Chemotherapie erhalten hatten. Nur einer dieser Hunde hatte bei einer Nachkontrolle der Plättchen ca. 1 Woche später eine bestehende Thrombozytopenie, die anderen Tiere zeigten wieder normale Thrombozytenzahlen. Eine Heparin-induzierte Thrombozytopenie (HIT) kann vier bis 14 Tage nach einer Behandlung mit unfraktioniertem Heparin (UH) oder niedermolekularem Heparin (LMWH) gesehen werden. Bei Menschen konnten als Ursache dafür IgG-spezifische Plättchenfaktor-4 gebundene Heparinantikörper nachgewiesen werden (WARKENTIN et al., 1995; RICE 2004; LABER &

MARTIN, 2005). In einer Studie von LABER und MARTIN (2005) entwickelten 19 (16 %) der Patienten, welche Heparinprodukte erhielten, eine Thrombozytopenie. Die meisten dieser Patienten bekamen eine konkurrierende Behandlung, wie eine Chemotherapie, oder hatten eine Erkrankung, wie eine Septikämie, welche ebenfalls eine Thrombozytopenie verursachen konnte. Lediglich bei 2 dieser 19 Patienten konnte keine andere Ursache als eine Heparintherapie für die Thrombozytopenie gefunden werden (LABER & MARTIN, 2005). In der aktuellen Studie konnte kein signifikanter Unterschied in der Plättchenzahl bei den Patienten, welche mit Heparin vorbehandelt wurden (9,5 % aller thrombozytopenischen Hunde) und die, welche kein Heparin bekamen, gefunden werden. Obwohl bei diesen 9,5 % auch die Therapie mit Heparin ursächlich für die verringerte Plättchenzahl sein könnte, konnte dies nicht sicher nachgewiesen werden. Weitere prospektive Studien zu dem Thema Heparin und Thrombozytopenie sollten durchgeführt werden. AXTHELM und KRAKOWKA (1987) fanden einen Zusammenhang zwischen der Entwicklung einer Thrombozytopenie und einer Impfung mit caninem Staupevirus, ca. fünf Tage nach der Gabe. Die Thrombozytopenie zeigte ihren Nadir am 10. Tag und verschwand am Tag 15 (AXTHELM & KRAKOWKA, 1987). Auch nach der Gabe von modifizierten Lebendvakzinen aus der Myxovirusgruppe, wie z.B. humanes Masernvirus konnte die Entwicklung einer Thrombozytopenie beobachtet werden (McANULTY & RUDD, 1985). In der Studie von DUVAL und GIGER (1996) konnte bei Hunden eine Assoziation zwischen einer Impfung und der Entwicklung einer AIHA gefunden werden. Es wurden 25 % der Tiere einen Monat vor dem Auftreten einer AIHA geimpft (DUVAL & GIGER, 1996). Im Gegensatz dazu konnte in anderen Studien kein solcher Zusammenhang gesehen werden (FELDMAN et al., 1988, KLAG & GIGER, 1993, REIMER et al., 1999). In der aktuellen Studie waren 482 (55 %) der Hunde geimpft, aber das exakte Datum der Impfung war nur bei 89 Tieren (10.2 %) bekannt. Davon wiederum hatten 21 (2.4 %) eine Impfung maximal einen Monat vor dem Auftreten einer Thrombozytopenie. Es konnte jedoch kein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen der Impfung und dem Auftreten einer immunmedierten Erkrankung gesehen werden.

4. Bewertung

Bei jedem Hund der wegen einer Thrombozytopenie vorgestellt wird, sollte man

anhand der Wahrscheinlichkeit differentialdiagnostisch zuerst an eine Neoplasie oder eine infektiöse / entzündliche Erkrankung denken, denn diese beiden Kategorien ergeben in der Summe in dieser Studie über 55 %. Obwohl Signalement, Geschichte und klinische Symptome hilfreich für das diagnostische Workup sind, braucht man zur Absicherung der Diagnose immer weitere Labortests. Die Thrombozytenzahl alleine, obwohl diese bei den Kategorien 'Immunmediert' und 'DIC' signifikant erniedrigt waren, kann kein diagnostischer Indikator sein, denn auch bei anderen Erkrankungen waren die Plättchenzahlen häufig sehr niedrig.

V ZUSAMMENFASSUNG

Da die Thrombozytopenie ein häufiges klinisches Problem bei Hund und Katze ist, war das Ziel dieser Studie Hunde mit einer niedrigen Plättchenzahl zu sammeln um eine Prävalenzrate der caninen Thrombozytopenie zu erstellen. Zwischen Januar 2000 und Dezember 2004 konnten 1098 Hunde, welche in der Medizinischen Kleintierklinik der LMU München vorgestellt wurden, mit einer Plättchenzahl kleiner $150 \times 10^9/l$ gesammelt werden. Bei 871 der 1098 Hunde konnte eine Diagnose gestellt werden. Diese Patienten wurden in fünf ätiologische Kategorien eingeteilt, welche aus der primären klinischen Diagnose gebildet wurden, mit der folgenden proportionalen Verteilung: 5,6 % 'IMT', 6,0 % 'Thrombocytopenia bedingt durch DIC', 25,5 % 'Thrombozytopenie bedingt durch verschiedene Krankheiten', 28,0 % 'Neoplasie assoziierte Thrombozytopenie' und 34,9 % 'Entzündlich/Infektiöse Thrombozytopenie'. Die Prävalenzrate der caninen Thrombozytopenie lag in dieser Studie bei 6,7 %. Der Deutsche Schäferhund, Berner Sennenhund und Golden Retriever waren die überrepräsentierten Rassen in der thrombozytopenischen Population der Klinik. Hunde mit einer 'immunmediierten Thrombozytopenie' (Median $32,000 \times 10^9/l$) und 'Thrombozytopenie bedingt durch DIC' (Median $55,000 \times 10^9/l$) hatten signifikant ($P < 0.001$) niedrigere Plättchenzahlen im Vergleich zu den Hunden aus den anderen Kategorien. In dieser Studie war die Prävalenz des Evans-Syndroms 2,1 % und es gab, im Gegensatz zu anderen Studien, keine statistisch signifikant erhöhte Sterblichkeit. Obwohl es bekannt ist, dass eine Heparintherapie eine Thrombozytopenie auslösen kann, konnte in dieser Studie kein signifikanter Unterschied in der Plättchenzahl gefunden werden zwischen den Hunden die Heparin bekamen (9,5 % aller thrombozytopenischen Hunde) und denen die kein Heparin erhielten. In der aktuellen Studie wurden 21 Hunde maximal einen Monat vor dem auftreten der Thrombozytopenie geimpft, aber der Zusammenhang zwischen dem Auftreten der Thrombozytopenie und der Impfung bleibt statistisch unbestätigt. Wir folgern, dass die Thrombozytopenie ein wichtiger diagnostischer Befund bei einer Vielzahl von Krankheiten ist, aber der Grad der Thrombozytopenie alleine kann nicht als ein zuverlässiger diagnostischer Indikator für die zugrundeliegende Ursache herangezogen werden.

VI SUMMARY

Because thrombocytopenia is a frequent clinical problem in dogs and cats the purpose of this study was to survey the prevalence rate of canine thrombocytopenia. Between January 2000 and December 2004 thrombocytopenia was documented in 1098 dogs presented to the Department of Small Animal Medicine of the University of Munich. For 871 of the 1098 dogs a diagnosis was found and they were classified by 5 categories built from primary clinical diagnosis: 5.6 % 'immune mediated thrombocytopenia', 6.0 % 'thrombocytopenia caused by DIC', 25.5 % 'thrombocytopenia caused by miscellaneous disorders', 28.0 % 'neoplasia-associated thrombocytopenia' 34.9 % and 'inflammatory/infectious thrombocytopenia'. The prevalence of canine thrombocytopenia in this study was 6.7 %. German Shepherd, Bernese Mountain Dog and Golden Retriever were over represented breeds in the thrombocytopenic hospital population. Dogs with 'immune mediated thrombocytopenia' and 'thrombocytopenia caused by DIC' had significantly ($p < 0.001$) lower platelet counts (median $32.0 \times 10^9/l$ and $55.0 \times 10^9/l$) than dogs in the other three categories. In the present study the prevalence of Evans' syndrome was 2.1 % and there was, unlike known from other studies, no statistical association with increased mortality. Although it is well known that heparin therapy can cause thrombocytopenia, in this study there was no significant difference in platelet counts between dogs that received heparin (9.5 % of all thrombocytopenic dogs) and the ones that did not. In the recent study 21 have been vaccinated one month before the onset of low platelet count but the association between vaccination and the onset of thrombocytopenia remains statistically unproven. We conclude that thrombocytopenia is an important diagnostic finding in a variety of disease states, but the degree of thrombocytopenia cannot, alone, be considered a dependable diagnostic indicator of the underlying disease.

VII LITERATURANGABEN

Axthelm MK, Krakowka S. Canine distemper virus-induced thrombocytopenia. *Am J Vet Res.* 1987;48(8):1269-75.

Arepally GM, Ortel TL. Clinical practice. Heparin-induced thrombocytopenia. *N Engl J Med.* 2006;355(8):809-17.

Barger AM, Grindem CB. Hematologic Abnormalities Associated With Cancer Therapy. In: Schalm's Veterinary Hematology 5th ed. Feldman BF, Zinkl JB, Jain NC, editors. Philadelphia: Blackwell publishers; 2000 p. 676-81.

Blue JT Myelodysplastic Syndromes and Myelofibrosis In: Feldman BF, Zinkl JB, Jain NC, editors. Schalm's Veterinary Hematology. 5th ed. Philadelphia: Blackwell publishers; 2000:682-8.

Boozer AL, Macintire DK. Canine babesiosis. *Vet Clin North Am Small Anim Pract.* 2003; 33(4):885-904.

Carr AP, Panciera DL, Kidd L. Prognostic factors for mortality and thromboembolism in canine immune-mediated hemolytic anemia: a retrospective study of 72 dogs. *J Vet Intern Med.* 2002;16(5):504-9.

Cockburn C, Troy GC. A retrospective study of sixty-two cases of thrombocytopenia in the dog. *Southwestern-Veterinarian.* 1986;37(2):133-41.

Couto CG. Primary hemostatic defects. In: Small Animal Internal Medicine 3rd ed. Nelson RW, Couto CG, editors. Philadelphia: C.V. Mosby; 2003 p. 1190-94.

Couto, CG. Disseminated intravascular Coagulation in dogs and cats. *Vet Med.* 1999;6:547-54.

Cowan SM, Bartges JW, Gompf RE, Hayes JR, Moyers TD, Snider CC, et al. Giant platelet disorder in the Cavalier King Charles Spaniel. *Exp Hematol.* 2004;32(4):344-50.

Davis WM. Hapten-induced, immune-mediated thrombocytopenia in a dog. *J Am Vet Med Assoc.* 1984;184(8):976-7.

Duval G, Giger U. Vaccine-associated immune mediated hemolytic anemia in the dog. *J Vet Intern Med.* 1996;10:290-95.

Farrar ET, Washabau RJ, Saunders HM. Hepatic abscesses in dogs: 14 cases (1982-1994). *J Am Vet Med Assoc.* 1996 Jan 15;208(2):243-7.

Feldman BF, Thomason KJ, Jain NC. Quantitative platelet disorders. *Vet Clin North Am Small Anim Pract.* 1988;18(1):35-49.

Feusner JH, Behrens JA, Detter JC, Cullen TC. Platelet counts in capillary blood. *Am J Clin Pathol.* 1979;72(3):410-4.

Gopegui RR. Congenital and Acquired Vascular Wall Disease In: Schalm's *Veterinary Hematology* 5th ed. Feldman BF, Zinkl JB, Jain NC, editors. Philadelphia: Blackwell publishers; 2000 p. 528-31.

Green RA. Bleeding Disorders. In: *Textbook of Veterinary Internal Medicine.* 2nd ed. Ettinger SJ, editor. Philadelphia: WB Saunders Co; 1983 p. 2076-98.

Grindem CB, Breitschwerdt EB, Corbett WT, Jans HE. Epidemiologic survey of thrombocytopenia in dogs: a report on 987 cases. *Vet Clin Pathol.* 1991;20(2):38-43.

Grindem CB, Breitschwerdt EB, Corbett WT, Page RL, Jans HE. Thrombocytopenia associated with neoplasia in dogs. *J Vet Intern Med.* 1994;8(6):400-5.

Grindem CB, Breitschwerdt EB, Perkins PC, Cullins LD, Thomas TJ, Hegarty BC. Platelet-associated immunoglobulin (antiplatelet antibody) in canine Rocky Mountain spotted fever and ehrlichiosis. *J Am Anim Hosp Assoc.* 1999;35(1):56-61.

Hammer AS, Couto CG, Swardson C, Getzy D. Hemostatic abnormalities in dogs with hemangiosarcoma. *J Vet Intern Med.* 1991;5(1):11-4.

Hammer AS, Sikkema DA. Hepatic neoplasia in the dog and cat. *Vet Clin North Am Small Anim Pract.* 1995 Mar;25(2):419-35.

Handagama P, Feldman BF. Thrombocytopenia and drugs. *Vet Clin North Am Small Anim Pract.* 1988;18(1):51-65.

Helfand SC. Platelets and neoplasia. *Vet Clin North Am Small Anim Pract.* 1988;18(1):131-56.

Helfand SC, Couto CG, Madewell BR. Immune mediated thrombocytopenia associated with solid tumors in dogs. *J Am Anim Hosp Assoc.* 1985;21(6):787-94.

Hess RS, Saunders HM, Van Winkle TJ, Shofer FS, Washabau RJ. Clinical, clinicopathologic, radiographic, and ultrasonographic abnormalities in dogs with fatal acute pancreatitis: 70 cases (1986-1995). *J Am Vet Med Assoc.* 1998;213(5):665-70.

Jans HE, Armstrong PJ, Price GS. Therapy of immune mediated thrombocytopenia. A retrospective study of 15 dogs. *J Vet Intern Med.* 1990;4(1):4-7.

Kelton JG, Neame PB, Gauldie J, Hirsh J. Elevated platelet-associated IgG in the thrombocytopenia of septicemia. 1979 Apr 5;300(14):760-4.

Kessler M, Maurus Y, Köstlin R. Das Hämangiosarkom der Milz: klinische Befunde bei 52 Hunden. *Tierarztl Prax Ausg K Klientiere Heimtiere.* 1997;25(6):651-6.

Kirny R, Rudloff E. Acquired Coagulopathy VI: Disseminated Intravascular Coagulation. In: Schalm's Veterinary Hematology 5th ed. Feldman BF, Zinkl JB, Jain NC, editors. Philadelphia: Blackwell publishers; 2000 p. 581-7.

Klag AR, Giger U, Shofer FS. Idiopathic immune mediated hemolytic anemia in dogs: 42 cases (1986-1990). J Am Vet Med Assoc. 1993;202(5):783-8.

Laber DA, Martin ME. Etiology of thrombocytopenia in all patients treated with heparin products. Eur J Haematol. 2005;75(2):101-5.

Lachowicz JL, Post GS, Moroff SD, Mooney SC. Acquired amegakaryocytic thrombocytopenia-four cases and a literature review. J Small Anim Pract. 2004;45(10):507-14.

Lewis DC Immune-Mediated Thrombocytopenia. In: Schalm's Veterinary Hematology 5th ed. Feldman BF, Zinkl JB, Jain NC, editors. Philadelphia: Blackwell publishers; 2000 p. 807-14.

Lewis DC, Meyers KM. Canine idiopathic thrombocytopenic purpura. J Vet Intern Med. 1996;10(4):207-18.

Lewis DC, Meyers KM, Callan MB, Bucheler J, Giger U. Detection of platelet-bound and serum platelet-bindable antibodies for diagnosis of idiopathic thrombocytopenic purpura in dogs. J Am Vet Med Assoc. 1995;206(1):47-52.

Lovering SL, Pierce KR, Adams LG. Serum complement and blood platelet adhesiveness in acute canine ehrlichiosis. Am J Vet Res. 1980;41(8):1266-71.

McAnulty JF, Rudd RG. Thrombocytopenia associated with vaccination of a dog with a modified-live paramyxovirus vaccine. J Am Vet Med Assoc. 1985;186(11):1217-9.

Mischke, R. Hemostasis. In: Klinische Labordiagnostik in der Tiermedizin. 5th ed. Kraft W, Duerr UM, editors. Philadelphia: F.K. Schattauer;1999:92-110

Mylonakis ME, Koutinas AF, Baneth G, Polizopoulou Z, Fytianou A. Mixed Ehrlichia canis, Hepatozoon canis, and presumptive Anaplasma phagocytophilum infection in a dog. *Vet Clin Pathol.* 2004;33(4):249-51.

Neumann S. Auswirkungen unterschiedlicher Lebererkrankungen auf die Thrombozytenzahl beim Hund. *Dtsch Tierarztl Wochenschr.* 2006;113(6):224-7.

Niwetpathomwat A, Kaewthamasorn M, Tiawsirisup S, Techangamsuwan S, Suvarnvibhaja S. A retrospective study of the clinical hematology and the serum biochemistry tests made on canine dirofilariasis cases in an animal hospital population in Bangkok, Thailand. *Res Vet Sci.* 2007 Jun;82(3):364-9.

Oppenheimer L, Hryniuk WM, Bishop AJ. Thrombocytopenia in severe bacterial infections. *J Surg Res.* 1976;20(3):211-4.

Osbaldiston GW, Hoffman MW. Coagulation defects in experimental hepatic injury in the dog. *Can J Comp Med.* 1971 Apr;35(2):129-35.

Prater MR. Acquired Coagulopathy II: Liver Disease. In: *Schalm's Veterinary Hematology* 5th ed. Feldman BF, Zinkl JB, Jain NC, editors. Philadelphia: Blackwell publishers; 2000 p. 560-4.

Preziosi DE, Cohn LA. The increasingly complicated story of Ehrlichia. *Compendium on Continuing Education For The Practising Veterinarian-North American Edition.* 2002,24(4):277-91.

Reimer ME, Troy GC, Warnick LD. Immune mediated hemolytic anemia: 70 cases (1988-1996). *J Am Anim Hosp Assoc.* 1999;35(5):384-91.

Rice L. Heparin-induced thrombocytopenia: myths and misconceptions (that will cause trouble for you and your patient). *Arch Intern Med.* 2004;164(18):1961-4.

Ridgway J, Jergens AE, Niyo Y. Possible causal association of idiopathic inflammatory bowel disease with thrombocytopenia in the dog. *J Am Anim Hosp Assoc.* 2001;37(1):65-74.

Russel KE, Grindem CB. Secondary thrombocytopenia. In: Schalm's Veterinary Hematology 5th ed. Feldman BF, Zinkl JB, Jain NC, editors. Philadelphia: Blackwell publishers; 2000 p. 487-95.

Schwartz KA, Slichter SJ, Harker LA. Immune mediated platelet destruction and thrombocytopenia in patients with solid tumours. *Br J Haematol.* 1982;51(1):17-24.

Scott MA. Immune mediated thrombocytopenia. In: Schalm's Veterinary Hematology 5th ed. Feldman BF, Zinkl JB, Jain NC, editors. Philadelphia: Blackwell publishers; 2000 p. 478-86.

Sheafor SE, Couto CG. Anticoagulant rodenticide toxicity in 21 dogs. *J Am Anim Hosp Assoc.* 1999;35(1):38-46.

Sherding RG, Wilson GP, Kociba GJ. Bone marrow hypoplasia in eight dogs with Sertoli cell tumor. *J Am Vet Med Assoc.* 1981;178(5):497-501.

Slappendel RJ. Disseminated intravascular coagulation. *Vet Clin North Am Small Anim Pract.* 1988;18(1):169-84.

Smedile LE, Houston DM, Taylor SM, Post K, Searcy GP. Idiopathic, asymptomatic thrombocytopenia in Cavalier King Charles spaniels: 11 cases (1983-1993). *J Am Anim Hosp Assoc.* 1997;33(5):411-5.

Stanton ME, Legendre AM. Effects of cyclophosphamide in dogs and cats. *J Am Vet Med Assoc.* 1986;188(11):1319-22.

Straw B. Decrease in platelet count after vaccination with distemper-hepatitis (DH) vaccine. *Vet Med Small Anim Clin.* 1978;73(6):725-6.

Sykes JE, Kittleson MD, Chomel BB, Macdonald KA, Pesavento PA. Clinicopathologic findings and outcome in dogs with infective endocarditis: 71 cases (1992-2005). *J Am Vet Med Assoc.* 2006;228(11):1735-47.

Straw B. Decrease in platelet count after vaccination with distemper-hepatitis (DH) vaccine. *Vet Med Small Anim Clin.* 1978;73(6):725-6.

Sullivan PS, Evans HL, McDonald TP. Platelet concentration and hemoglobin function in Greyhounds. *J Am Vet Med Assoc.* 1994 Sep 15;205(6):838-41.

Terrazzano G, Cortese L, Piantedosi D, Zappacosta S, Di Loria A, Santoro D, et al. Presence of anti-platelet IgM and IgG antibodies in dogs naturally infected by *Leishmania infantum*. *Vet Immunol Immunopathol* 2006;110(3-4):331-7.

Thamm DH, Helfand SC Acquired Coagulopathy III: Neoplasia In: Schalm's Veterinary Hematology 5th ed. Feldman BF, Zinkl JB, Jain NC, editors. Philadelphia: Blackwell publishers; 2000 p 565-70.

Tomaszewski A. [Differential diagnoses of thrombocytopenia in dogs.] Swedish. Available at: http://exepsilon.slu.se/archive/00000354/01/Orsaker_till_trombocytopeni_hos_hund-en_retrospektiv_stu~C%E2%80%A6.pdf. Accessed 2005.

Trepanier LA. Idiosyncratic toxicity associated with potentiated sulfonamides in the dog. *J Vet Pharmacol Ther.* 2004;27(3):129-38.

Trepanier LA, Danhof R, Toll J, Watrous D Clinical findings in 40 dogs with hypersensitivity associated with administration of potentiated sulfonamides. *J Vet Intern Med.* 2003;17(5):647-52.

Tsuchiya R, Kyotani K, Scott MA, Nishizono K, Ashida Y, Mochizuki, et al. Role of platelet activating factor in development of thrombocytopenia and neutropenia in dogs with endotoxemia. *Am J Vet Res.* 1999;60(2):216-21.

Valladares JE, Ruiz De Gopegui R, Riera C, Alberola J, Gallego M, Espada Y, et al. Study of haemostatic disorders in experimentally induced leishmaniasis in Beagle dogs. *Res Vet Sci* 1998;64(3):195-8.

Warkentin TE, Levine MN, Hirsh J, Horsewood P, Roberts RS, Gent M, et al. Heparin-induced thrombocytopenia in patients treated with low-molecular-weight heparin or unfractionated heparin. *N Engl J Med.* 1995;332(20):1330-5.

Warkentin TE, Kelton JG. Temporal aspects of heparin-induced thrombocytopenia. *N Engl J Med.* 2001;344(17):1286-92.

Weinkle TK, Sharon AC, Randolph JF, Warner KL, Barr SC, Erb HN. Evaluation of prognostic factors, survival rates, and treatment protocols for immune-mediated hemolytic anemia in dogs: 151 cases (1993-2002). *J Am Vet Med Assoc.* 2005 Jun 1;226(11) 1869-80.

Weiss DJ, Smith SA. Primary myelodysplastic syndromes of dogs: a report of 12 cases. *J Vet Intern Med.* 2000;14(5):491-4.

Weiss DJ, Armstrong PJ, Reimann K. Bone marrow necrosis in the dog. *J Am Vet Med Assoc.* 1985;187(1):54-9.

Wigton DH, Kociba GJ, Hoover EA. Infectious canine hepatitis: animal model for viral-induced disseminated intravascular coagulation. *Blood.* 1976 Feb;47(2):287-96.

Wilkins RJ, Hurvitz AI, Dodds-Laffin WJ. Immunologically mediated thrombocytopenia in the dog. *J Am Vet Med Assoc.* 1973;163(3):277-82.

Williams DA, Maggio-Price L. Idiopathic thrombocytopenia: clinical observations and long-term follow-up in 54 cases. *J Am Vet Med Assoc.* 1984;185(6):660-3.

Woody BJ, Hoskins JD. Ehrlichial diseases of dogs. *Vet Clin North Am Small Anim Pract.* 1991;21(1):75-98.

Zahler M, Gothe R. Endemisierungsrisko von *Babesia canis* durch *Dermacentor reticulatus* in Deutschland. Eine epidemiologische Studie. *Tierarztl Prax Ausg K Kleintiere.* 1997 Nov;25(6):666-70.

Zimmerman KL Drug-Induced Thrombocytopenia. In: Schalm's Veterinary Hematology 5th ed. Feldman BF, Zinkl JB, Jain NC, editors. Philadelphia: Blackwell publishers; 2000 p 472-7.

Zygner W, Gojska O, Rapacka G, Jaros D, Wedrychowicz H. Hematological changes during the course of canine babesiosis caused by large *Babesia* in domestic dogs in Warsaw (Poland). *Vet Parasitol.* 2007 Apr 10;145(1-2):146-51.

VIII LEBENSLAUF

Name: Veronika Gertrud Christine Botsch geb. Blüml

Geburtsdatum: 16.11.1976 in Trostberg

01.07.2007 - aktuell	Assistentztierärztin der Kleintierklinik Dr. Patzig Schliersee / Neuhaus
01.01.2006 - 31.12. 2006	Internship in der Medizinischen Kleintierklinik der Ludwig-Maximilians-Universität München
Seit 01.04.2004	Promotionsstudium an der Tierärztlichen Fakultät der Ludwig-Maximilians-Universität München, mit tierärztlicher Tätigkeit
09.03.2004	Approbation als Tierärztin durch die Regierung von Oberbayern
01.10.1998 - 09.03.2004	Beginn und Abschluss des Studiums der Tiermedizin an der Ludwig-Maximilians-Universität München mit Bestehen des 3. Teils der Tierärztlichen Prüfung (Gesamtnote 2,3)
01.10.1996 - 31.09.1998	Studium der Biologie ohne Abschluss an der Universität Salzburg
12.09.1987 - 26.06.1996	Hertzhaimer Gymnasium Trostberg mit Schulabschluss Allgemeine Hochschulreife (Gesamtnote 2,4)
17.09.1983 - 26.07.1987	Grundschule Heiligkreuz / Trostberg

IX DANKSAGUNG

Sehr herzlich möchte ich mich bei Prof. Dr. Johannes Hirschberger für die Bereitstellung dieses interessanten Themas und für die Hilfe und Unterstützung sowie die gute und freundliche Zusammenarbeit während der Verfassung dieser Arbeit bedanken.

Vielen Dank an Frau Prof. Dr. Katrin Hartmann, welche es mir ermöglichte diese Arbeit an der Medizinischen Kleintierklinik zu erstellen.

Für die Hilfe bei der statistischen Auswertung möchte ich mich bei Herrn Prof. Dr. Helmut Küchenhoff und Anne Kunz vom statistischen Beratungslabor, des Instituts für Statistik der LMU München bedanken.

Ein großes Dankeschön geht auch an die Mitarbeiter der Medizinischen Kleintierklinik München, vor allem an meine Mitdotorandinnen Jennifer Seibring, Ulrike Müller und Stefanie Rau, die mich in dieser speziellen Zeit mit Humor und Freundschaft begleitet haben und immer ein offenes Ohr für meine Probleme hatten.

Einen ganz besonderen Dank an meinen Mann, Julian Botsch, der mich schon so lange Zeit in allen Lebenslagen unterstützt und bestätigt hat.

Von ganzem Herzen möchte ich mich zuletzt bei meinen Eltern, Angelika und Josef Blüml, für ihre liebevolle, ausdauernde und großzügige Unterstützung während der Zeit des Studiums und der Anfertigung dieser Dissertation bedanken.